資料２

（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８月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

＜審議の経緯＞

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

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

2017 年　4 月　5 日　第 159 回添加物専門調査会

2017 年　5 月 29 日　第 160 回添加物専門調査会

2017 年　6 月　1 日　補足資料の提出依頼

2017 年　6 月　9 日　補足資料の接受（2017 年 6 月 1 日依頼分）

2017 年　6 月 19 日　第 161 回添加物専門調査会

2017 年　6 月 27 日　補足資料の提出依頼

2017 年　7 月　5 日　第 162 回添加物専門調査会

2017 年　7 月　6 日　補足資料の接受（2017 年 6 月 27 日依頼分）

2017 年　8 月 31 日　第 163 回添加物専門調査会

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017 年 1 月 7 日から）

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

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

（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
髙須　伸二
髙橋　智

塚本　徹哉
戸塚　ゆ加里
中江　大
西　信雄
北條　仁
松井　徹
森田　明美
山田　雅巳

1　＜参考人＞

2　田中　亮太（器具・容器包装専門調査会及び汚染物質等専門調査会専門委員）

要　約

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

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

事務局より：
今後、食品健康影響評価を記載するので、現在は記載しておりません。

Ⅰ．評価対象品目の概要【第 162 回と同様です。】

久保田専門委員：
資料につきまして特にコメントはございません。

１．用途

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

２．主成分の名称

（１）和名：硫酸アルミニウムアンモニウム
結晶物：アンモニウムミョウバン
乾燥物：焼アンモニウムミョウバン
英名[1]：Aluminium ammonium sulfate dodecahydrate
（CAS 登録番号:7784-26-1）
Aluminium ammonium sulfate decahydrate
Aluminium ammonium sulfate tetrahydrate
Aluminium ammonium sulfate trihydrate
Aluminium ammonium sulfate dihydrate
Aluminium ammonium sulfate
（CAS 登録番号:7784-25-0）（参照 ２）【公定書】

（２）和名：硫酸アルミニウムカリウム
結晶物：カリミョウバン、ミョウバン
乾燥物：焼ミョウバン
英名[1]：Aluminium potassium sulfate dodecahydrate
（CAS 登録番号：7784-24-9）
Aluminium potassium sulfate decahydrate
Aluminium potassium sulfate hexahydrate
Aluminium potassium sulfate trihydrate
Aluminium potassium sulfate dihydrate
Aluminium potassium sulfate
（CAS 登録番号:10043-67-1）（参照２）【公定書】

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

松井専門委員：

[1] アルミニウムは”aluminum”と綴られる場合もある。

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

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ば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 などでどうしているか調べればいかがでしょうか。

佐藤専門委員：
JECFA では、英語表記、aluminium が使用されています。

事務局より：
第 159 回専門調査会でのご審議を受け、脚注を付しました。

３．分子式、分子量

（１）硫酸アルミニウムアンモニウム

分子式：$AlNH_4(SO_4)_2 \cdot nH_2O$ （n＝12，10，4，3，2 又は 0）
分子量：12 水和物 453.33、無水物 237.15（参照２）【公定書】

（２）硫酸アルミニウムカリウム

分子式：$AlK(SO_4)_2 \cdot nH_2O$ （n＝12，10，6，3，2 又は 0）
分子量：12 水和物 474.39、無水物 258.21（参照２）【公定書】

４．性状等

（１）硫酸アルミニウムアンモニウム

我が国において現在使用が認められている添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」の成分規格において、定義として、「本品には結晶物及び乾燥物があり、それぞれを硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムアンモニウム（乾燥）と称する。」、含量として、「本品を 200 ℃で 4 時間乾燥したものは、硫酸アルミニウムアンモニウム〔$AlNH_4(SO_4)_2$〕96.5%以上を含む。」、性状として、「本品は、無～白色の結晶、粉末、片、顆粒又は塊で、においがなく、味がやや渋く、収れん性がある。」と規定されている。（参照２）【公定書】

（２）硫酸アルミニウムカリウム

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

硫酸アルミニウムカリウム及び硫酸アルミニウムカリウム（乾燥）と称する。」、含量として、「本品を 200 ℃で 4 時間乾燥したものは、硫酸アルミニウムカリウム〔$AlK(SO_4)_2$〕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】

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

５．安定性

（１）硫酸アルミニウムアンモニウム

12 水和物は融点が 94.5 ℃であり、約 250℃で無水物となり、280℃以上で分解する。12 水和物 1 g は 7 mL の水、0.5 mL の沸騰水に溶解し、酸性を示す。（参照 ３、４ ）【The Merck Index、公定書解説書】

（２）硫酸アルミニウムカリウム

12 水和物は融点が 92.5℃であり、常温で安定であるが、60～65℃に長時間置くと $9H_2O$ を失い、空気中に放置すると元に戻る。約 200℃で無水物となり、より高温では SO_3 を失う。12 水和物 1 g は 7.2 mL の水、0.3 mL の沸騰水に溶解し、酸性を示す。（参照３）【The Merck Index】

６．起源又は発見の経緯

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは、~~太古~~古くから知られており、収れん剤、止血剤、染色の媒染剤などとして使用されてきた。（参照４）【公定書解説書】

硫酸アルミニウムアンモニウム（アンモニウムミョウバン）は昭和 23 年 7 月 13 日 に、その無水物である焼アンモニウムミョウバンは昭和 34 年 12 月 28 日に、食品添加物として指定された。硫酸アルミニウムカリウム（カリウムミョウバン）は昭和 23 年 7 月 13 日に、食品添加物として指定された。いずれも、合成膨張剤の配合原料のほか、ゆでだこ、くらげ、漬物、煮物の色調を良くするための保色剤として用いられる。（参照４）【公定書解説書】

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

７．我が国及び諸外国における使用状況

（１）我が国における使用状況

① **硫酸アルミニウムアンモニウム**

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

② **硫酸アルミニウムカリウム**

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

③ **その他のアルミニウムを含有する添加物**

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

表 1　**我が国で添加物として使用が認められているアルミニウム化合物**

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

表 2　**添加物であるアルミニウム化合物の用途及び使用基準一覧**

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

硫酸アルミニウムカリウム		
カオリン 活性白土 酸性白土 ゼオライト タルク ベントナイト	製造用剤	酸性白土，カオリン，ベントナイト，タルク，砂，ケイソウ土及びパーライト並びにこれらに類似する不溶性の鉱物性物質は，食品の製造又は加工上必要不可欠な場合以外は食品に使用してはならない。 酸性白土，カオリン，ベントナイト，タルク，砂，ケイソウ土及びパーライト並びにこれらに類似する不溶性の鉱物性物質の食品中の残存量は，2物質以上使用する場合であっても，食品の0.50%(（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、GSFA[2]（食品添加物に関するコーデックス一般規格）に収載され、膨張剤、保色剤、形状保持剤等として、蒸しパン、漬物野菜等に使用が認められている。硫酸アルミニウムカリウムはGSFAに収載されていない。（参照９）【GSFA2016】

②　米国における使用状況

米国では、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウムは、一般に安全とみなされる(GRAS)物質であって、食品全般に、適正製造規範(GMP)の下で必要量使用することが認められている。（参照１０）【FDA2015】

③　EUにおける使用状況

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

④　オーストラリア、ニュージーランドにおける使用状況

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

[2] 本文中で用いられた略称については別紙に名称等を示す。

⑤　カナダにおける使用状況

カナダでは、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウムは形状保持剤として野菜の漬物類等に、酸度調整剤、酸性素材、水分調整剤としてベーキングパウダー等に GMP の下での使用が認められている。（参照　１３）【Health Canada2016】

８．国際機関等における評価

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

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

（１）JECFA における評価

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

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

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

添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」及び「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」の暫定ADI 0～0.6 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）を適用することとしている。（参照１６）【TRS733】

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

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

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

また、様々なアルミニウム含有添加物のバイオアベイラビリティのデータ、神

経行動学的なエンドポイントを含んだ適切な発達毒性や多世代毒性試験が必要であるとしている。豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児のリスクは、評価の前に、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必要であるとしている。（参照 １９、２０）【TRS940、FAS58】

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

（２）米国における評価

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

（３）EU における評価

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ムを含む 11 種類のアルミニウムを含有する食品添加物について評価を行っている。評価の結果、1988 年の JECFA による PTWI 7 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）を支持するとした上で、ケイ酸アルミニウム塩については、バイオアベイラビリティに関する追加のデータが得られた場合は、評価を再検討するとしている。（参照 ２４）【SCF1990】

2008 年、EFSA は、2006 年の JECFA による添加物を含む全ての食品中アルミニウムについての PTWI を 1 mg/kg 体重/週とした再評価結果を踏まえ、再評価を行っている。再評価の結果、複数の動物試験成績を組み合わせた神経毒性、生殖発生毒性に係る LOAEL は 52～100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）、NOAEL は 10～100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。EFSA は、アルミニウムの蓄積性を考慮すると、TWI を設定することが適切であると

し、得られた試験成績には毒性に関する明確な用量相関性が認められず、NOAEL や LOAEL の信頼性に不確実な点が認められることから、最も低い LOAEL（50 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））を安全係数 300 で除した TWI（1.2 mg/kg 体重/週）と最も低い NOAEL（10 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））を安全係数 100 で除した TWI（0.7 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして））の間をとり、添加物を含む全ての食品中アルミニウムについての TWI を 1 mg/kg 体重/週としている。ヒトのアルツハイマー病とアルミニウムの摂取に関する仮説には議論があり、現在得られている知見に基づくと、食品を通じたアルミニウムの摂取とアルツハイマー病のリスクとの関連は認められないとしている。ヨーロッパにおいて、TWI（1 mg/kg 体重/週）を超過する懸念がある人口集団が認められるとしている。（参照２５）【EFSA2008】

2011 年、EFSA は、アルミニウムのバイオアベイラビリティに関する新しい報告について評価を行っている。その結果、硫酸アルミニウム、赤色 40 号アルミニウムレーキ、ケイ酸アルミニウムナトリウムを含む 12 種類のアルミニウム化合物における、アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、0.02～0.21%の範囲内であり、アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、既存の報告では飲水から摂取する場合約 0.3%、食品・飲料から摂取する場合約 0.1%とされており、新しい報告での値は既存報告値の上下で 10 倍の範囲内に収まっていた。このことから、当該再評価によって、アルミニウム化合物におけるアルミニウムのバイオアベイラビリティに関して、EFSA が 2008 年に得た結論を変更する根拠は得られず、したがって EFSA はアルミニウムを含有する食品添加物の安全性評価を再検討する理由はないとしている。（参照２６）【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ヴェイラビリティについて、飲水からだと 0.3%程度、食品・飲料からだと約 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。

９．評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

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

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

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

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

表 3　添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」の使用基準改正

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

（改正部分は下線箇所）

表 4　添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正

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

（改正部分は下線箇所）

森田専門委員：
　改正になぜ突然、パン・菓子が入ってきたのか、この項目の表現のみでは、全くわかりませんので、厚労省の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（3/10）の資料の参照（参照 185）は、ここでも参照が必要だと思います。
また、「マーケットバスケット調査の結果や国際的な基準値見直しの状況を踏まえ、アルミニウムを含有する食品を多量に摂取する小児において、寄与が大きいと考えられるパン、菓子類への使用基準を検討することとされた」といった一文があればわかりやすいかと考えます。

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

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

1．体内動態

事務局より：
（３）③（Taylor ら）の本文、⑬（Sunaga）の脚注、㉔（Priest）の本文
（５）体内動態のまとめ
以外は審議済みです。

消化管内では、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム

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

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

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

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書（2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で体内動態に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態の検討は行っていない。（参照２８、２９、３０）【硫酸カリウム評価書、硫酸亜鉛評価書、硫酸カリウム検索結果】

（１）硫酸アルミニウムアンモニウム

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

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

その結果、110mg/kg 体重投与群の雄1匹、雌3匹が死亡し、動物を追加したとされている。剖検の結果から、死亡の原因として長時間の絶食や採血による失血などが考察されている。投与24時間後までの血中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）

[3] JECFA による換算値。

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２２、３１）

表 5　バイオアベイラビリティ

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

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

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

その結果、バイオアベイラビリティ[4]は、表 6 のとおりであった。

表 6　バイオアベイラビリティ

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

また、Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかった。Sunaga は、前述の Sunaga（2010a）の結果と比較し、反復投与により硫酸アルミニウムアンモニウムの吸収が減少するとしている。（参照２２、３２）

（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。

[4] 原著によれば、以下の式より算出したとされている。

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

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。

事務局より：
順番を並び替えいたしました。ご確認ください。なお、記載箇所の移動は変更履歴付で表示しておりません。

①~~⑨~~ **吸収（ヒト）**（Day ら（1991））

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

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、このときのアルミニウムの吸収率は、表 7 のとおりであった~~とされている~~。血漿中の 5kDa を超える高分子量分画に ^{26}Al の 95%が含まれ、^{26}Al の 80%がトランスフェリンと 10%がアルブミンと結合していた。（参照 ３３）

表 7　吸収率

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

②~~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~~アルミニウムとして ^{26}Al を 162 ng ~~で標識し~~、^{27}Al を 100 mg ~~を~~含む。~~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 8 のとおりであった~~とされている~~。

表 8　吸収率

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

Priest は、クエン酸によってアルミニウム塩の吸収率が上昇したとしている。（参照２０、３４）

松井専門委員：
Each solution/suspension contained 100 mg of stable aluminium carrier in addion to c.115 Bq (1.62×10^{-7} g) of the ^{26}Al label となっていますので、細かいことですが、「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」ではなく、100 mg の ^{27}Al と 1.62×10^{-7}g の ^{26}Al です。まあ ^{27}Al+^{26}Al は約 100mg であることは確かですが、Day ら（1991）の書きぶりに沿ったほうがよいと思います。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、修正いたしました。ご確認ください。

松井専門委員、石井専門委員：
確認しました。

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

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

その結果、血中のアルミニウムの最高濃度は 20.1±2.9 μg/L（平均±標準偏差）、最高濃度到達時間は 75～108 分であった。血中アルミニウム濃度は摂取 24 時間後まで徐々に減少し、24 時間後も摂取前の値の 1.5～2.0 倍であり、半減期は 5.5

～10 時間であった。一方、血中クエン酸の最高濃度到達時間は、アルミニウムの最高濃度到達時間より 45～60 分~~速い~~短いものであり、アルミニウムが最高濃度になった時点で摂取前の値まで減少していた。~~った~~。

Taylor らは、このことから、アルミニウムはクエン酸アルミニウムとして吸収されるのではなく、クエン酸は腸管上皮に作用してアルミニウムの吸収を促進すると示唆している。（参照２０、３５）

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を受け、血中アルミニウム濃度の半減期について追記いたしました。ご確認ください。

石井専門委員、伊藤専門委員：
確認いたしました。本文を微修正いたしました。

④~~①~~ **吸収（ラット）**（Benke & Osborn（1979））

SD ラット（各群雄 4 匹）にアルミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A（合成アルミノケイ酸ナトリウム）（それぞれ 40、200、1,000 mg/kg 体重/日）を 3 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、尿中ケイ素濃度は投与後速やかに上昇し、最大濃度到達時間は 24 時間以内であったとされている。尿中アルミニウム濃度の上昇は認められなかった。

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

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

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

表 9　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））

[5] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療に用いられる。

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）

その結果、水酸化アルミニウムの尿中排泄率は 0.015%であり、塩化アルミニウム、乳酸アルミニウムの尿中排泄率は水酸化アルミニウムの 2 倍であった。クエン酸アルミニウムの尿中排泄率は水酸化アルミニウムの 50～100 倍であった。Froment らはこれらの結果から、各化合物を投与した時のアルミニウムの吸収率について、水酸化アルミニウム 0.007%、塩化アルミニウム 0.043%、クエン酸アルミニウム 0.54%と推定している。（参照２０、３７）

⑥~~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 10 のとおりであった。（参照２０、３８）

表 10　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

⑦~~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を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 11 のとおりであった。（参照２０、３９）

表 11　吸収率

被験物質	用量（アルミニウムとして）	吸収率
水酸化アルミニウム	2.7 ng	0.10%
クエン酸アルミニウム	5 ng	0.70%

クエン酸アルミニウム+クエン酸ナトリウム（1 mmol/kg）	12.1 ng	5.10%
アルミニウムマルトレート	5 ng	0.10%

⑧~~⑯~~ **吸収（ラット）**（Yokel & Florence（2006））

Fisher344 ラット（各群雄 5 匹）に[^{26}Al]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 ^{27}Al を静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、バイオアベイラビリティ[6]及び Tmax は、表 12 のとおりであった。（参照 ４０）

表 12　バイオアベイラビリティ及び最高濃度到達時間

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

平均±標準偏差

⑨~~⑰~~ **吸収（ラット）**（Yokel & Florence（2008）（JECFA（2012）で引用））

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

その結果、バイオアベイラビリティ[6]は、表 13 のとおりであった。Yokel & Florence は、この結果はこれまで報告されてきた強制経口投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ（0.28%）と同等だが、上述（p23）の Yokel & Florence（2006）における、ビスケットに添加した混餌投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ（0.12%）より大きいとしている。（参照２２、４１）

表 13　吸収率

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

平均±標準偏差

⑩~~⑱~~ **吸収（ラット）**（Yokel ら（2008）（JECFA（2012）で引用））

Fisher344 ラット（各群雄 6 匹）に[^{26}Al]塩基性リン酸アルミニウムナトリウム（1.5、3%）をチーズに添加して 1g を混餌投与し、同時にうち 1 匹に ^{27}Al を

[6] 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）＝（^{26}Al の AUC／^{27}Al の AUC）×（^{27}Al の 1 時間当たりの静注速度×時間／^{26}Al の投与量）

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 に調節する試験が実施されている。

その結果、^{26}Al の Cmax は、投与前の平均濃度の少なくとも 200 倍に上昇し、バイオアベイラビリティ[6]及び最高濃度到達時間は、表 14 のとおりであった。（参照２２、４２）

表 14　バイオアベイラビリティ及び最高濃度到達時間

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

平均±標準偏差

⑪~~⑫~~　吸収（ラット）（Sunaga（2010c）（JECFA（2012）で引用））

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

その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出したバイオアベイラビリティ[4]は、表 15 のとおりであった。（参照２２、４３）

表 15　バイオアベイラビリティ

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

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

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 27、91 mg/kg 体重/日[3]）を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14～15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定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 16 のとおりであった。蓄積は認められなかった。

表 16　バイオアベイラビリティ

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

	雌 0.044%

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

AUC は、91 mg/kg 体重投与群で 27 mg/kg 体重投与群より 15～20 倍高かった。Sunaga は、用量比を超えた AUC 比について、血中アルミニウムが 27 mg/kg 体重投与群では早期に消失し、91 mg/kg 体重投与群では二峰性の推移を示していることによるとしている（参照２２、４４）。

⑬~~⑭~~ 吸収（ラット）（Sunaga（2010e）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウム（アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重[3,7]）を強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出したバイオアベイラビリティ[4]は、表 17 のとおりであった（参照２２、４５）。

表 17　バイオアベイラビリティ

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

事務局より：
第 160 回調査会でのご審議を受け、脚注 7 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⑬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、⑭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。

[7] 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、多数の死亡例が認められため、バイオアベイラビリティを測定していない。

石井専門委員：
中江専門委員のご意見に賛同いたします。脚注を修文いたしました。

⑭~~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 [3,7]）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 18 のとおりであった。Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかった。

表 18　バイオアベイラビリティ

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

Sunaga は、前述の Sunaga（2010e）の結果と比較し、雄で反復投与により硫酸アルミニウムの吸収が減少するとしている。（参照２２、４６）

⑮~~④~~ **吸収（ラット空腸灌流試験）（Provan＆Yokel（1988a）（JECFA（2007）で引用））**

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

Provan & Yokel は、エネルギーに依存しないがナトリウムに依存する細胞間隙を通過する経路で、消化管からアルミニウムが吸収されているとしている。また、カルシウム欠損培地におけるアルミニウム取込みの増加は、カルシウムの欠乏による細胞間隙流の抵抗減少によるものと考察している。（参照２０、４７）

⑯~~⑥~~ **吸収（ラット小腸灌流試験）（van der Voet＆de Wolff（1998）（JECFA（2007）で引用））**

Wistar ラット（雌）の小腸を塩化アルミニウム（20 及び 30 mmol/L）、塩化ナトリウム、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。

その結果、アルミニウムの吸収は塩化ナトリウム（0～120 mmol/L）の添加に影響されず、塩化カルシウム（0～10 mmol/L）の添加により減少が認められた。（参照２０、４８）

⑰~~②~~ **吸収（イヌ）**（Cefali **ら**（1995））

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

その結果、ケイ素の AUC について、ゼオライト A 投与群で増加が認められた。ケイ素のその他の吸収に係る測定値（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 ４ ９）

⑱~~③~~ **吸収（レビュー）**（Reiber **ら**（1995）、Yokel＆McNamara（2001）（JECFA（2007）**で引用**））

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

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

Yokel＆McNamara は、アルミニウムの吸収メカニズムとしては、受動的及び能動的輸送によって腸細胞を通過するものと、細胞間隙を拡散するものの２つの経路が推定されているとしている。また、食事中と飲水中のアルミニウムのバイオアベイラビリティは、同程度であることが示唆されるとしている。（参照２０、５０、５１）

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

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

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

また、アルミニウムの結合試験が実施されており、血中アルミニウムの 90%が

トランスフェリンと結合し、残りの 10%がクエン酸アルミニウムとして存在していた。

一方、トランスフェリンは血中で最も強力にアルミニウムと結合する~~たんぱく~~タンパク質であり、鉄と競合しないとする報告もある。（参照２０、３３、５２、５３）

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

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

その結果、アルミニウム濃度について、投与群の腸管細胞でクエン酸の用量に依存した増加が認められたが、腸管以外の臓器ではクエン酸又は酢酸の投与による影響は認められなかった。（参照２０、５４）

㉑~~⑲~~ 分布（ラット）（Somova & Khan（1996）（JECFA（2007）で引用））

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

その結果、血漿、脳、肝臓、骨及び腎臓のアルミニウム量について、用量依存的な増加が認められた。アルミニウム濃度は、低用量の場合に骨＞腎臓＞肝臓＞脳＞血漿の順、高用量の場合に骨＞腎臓＞脳、肝臓＞血漿の順であった。（参照２０、５５）

㉒~~㉑~~ 分布（ラット）（Jouhanneau ら（1997）再掲（p22）（JECFA（2007）で引用））

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

その結果、放射活性は約 1 時間で骨に分布し、30 日以上保持された。Jouhanneau らは、アルミニウムの貯留期間は約 500 日であると示唆している。（参照２０、３８）

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

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

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

また、授乳中のラット（5 匹）に塩化アルミニウム（0、345 mg/kg 体重/日：

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が実施されている。

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

㉔ 体内動態レビュー（Priest（2004））

1990 年以降、^{26}Al と AMS~~の利用~~により、アルミニウムの~~バイオキネティクスとバイオアベイラビリティ~~体内動態について研究がなされた。腸管はアルミニウムの取り込みに対し効果的な障壁となるが、血中に入ったアルミニウムの殆どは数日から数週間で尿中に排泄されるものの[8]、一部のアルミニウムは長期に亘り主に骨に保持される。~~吸収された一部のアルミニ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、数日から数週間で尿中に排泄され[9]、さらに腸管はアルミニウムの取り込みに対し、効果的な障壁となる。~~

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

また、ヒト 1 例に約 500 Bq の [^{26}Al] クエン酸アルミニウムを静脈内投与し、10 年以上にわたり追跡した研究の結果に基づき、図 1 のモデルが開発された。このモデルの慢性的蓄積モードによる 50 年間以上の連続摂取では、アルミニウムが血中に入る 1 日あたりの量の 417 倍に相当する量が体内に蓄積し、皮質骨画分のアルミニウムの量は増加し続けるが、その他の画分では、画分ごとに異なった期間で~~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た。~~、~~また、このモデルの慢性的蓄積モードは、アルミニウムの尿中排泄量が、1 日目には一日投与量の 64%に相当する量、18,263 日[10]目には一日投与量の 96%に相当する量~~であ~~となることを示している。（参照５７）

[8] ^{26}Al の尿中排泄について調査した研究のうち、ヒト 6 例を対象とした Priest（2004）の Fig. 16 の研究からは、投与された ^{26}Al の 5 日間での累積の排泄は、投与された量の 60-80%程度と読み取れる。

[10] 約 50 年。

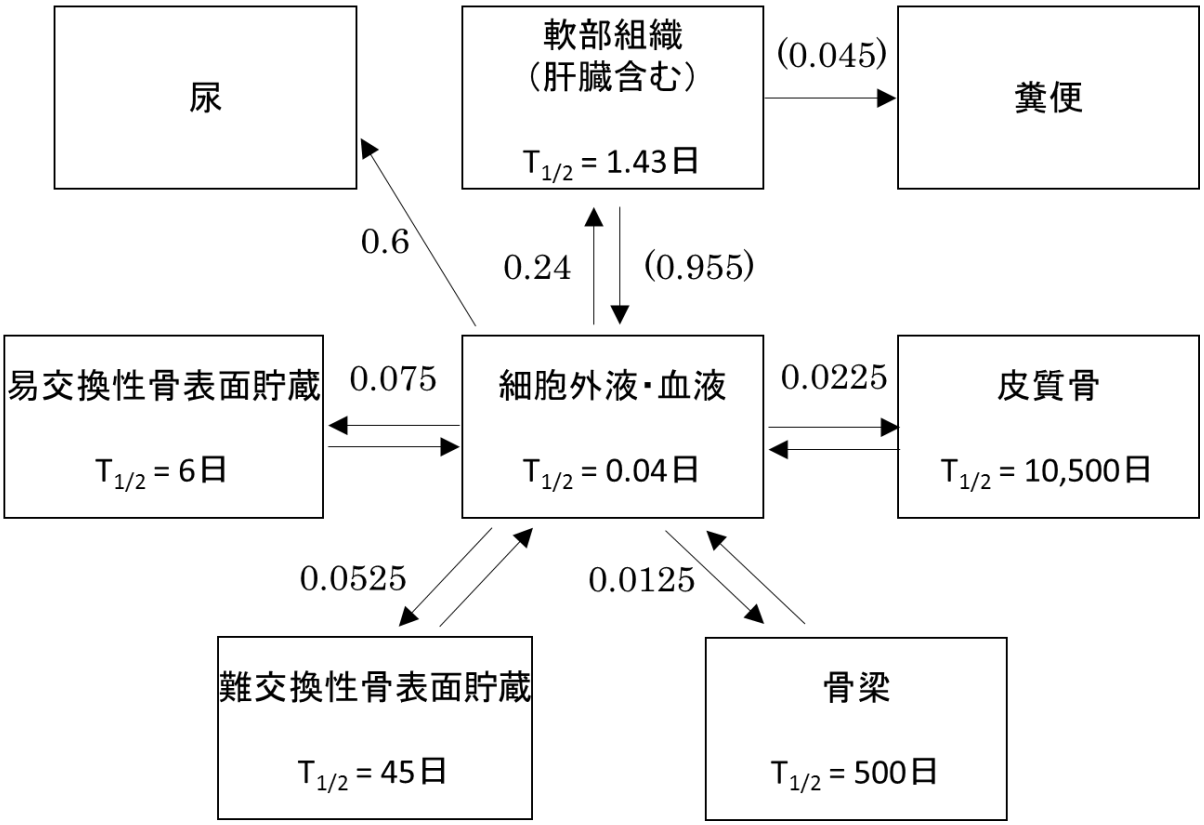

図 1　アルミニウム保持のバイオキネティックモデルによる試算例
（The Royal Society of Chemistry の許可を得て Priest（2004）より改図・作成）

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。図については日本語にしたものを作成し、引用元を明記いたしました。

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、^{26}Al 投与後の赤血球中 ^{26}Al 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。

事務局より：
　松井先生の御意見を踏まえ、本知見及び、③Taylor ら（1998）の知見について、記載を追記・修正するかご検討ください。

松井専門委員：
　「このモデルの慢性的蓄積モードによって、50 年間以上の連続摂取では、アルミニウムが血液に入る 1 日あたりの量の 417 倍に相当する量が体内に蓄積し、皮質骨画分のアルミニウムの量は増加し続けるが、その他の画分では、画分ごとに異なった期間で平衡状態に達すると予測され、」がよいと思います。

事務局より：
　第 162 回専門調査会の御審議を受け、モデルに基づく予測について追記いたしました。ご確認ください。

石井専門委員：
　確認し、本文を修正いたしました。また、最初の段落の「バイオキネティクスとバイオアベイラビリティ」という用語には違和感を感じます。「体内動態と生物学的利用率」でよいのではないでしょうか。

伊藤専門委員：
　「バイオキネティクスとバイオアベイラビリティ」は、「体内動態」でしたら両者を含むと思いますので、合わせて「体内動態」でもよいかと思いますが、いかがでしょうか。

松井専門委員：
　食品の安全性に関する用語集（食安委）では、
　「動物体内運命試験（体内動態試験、薬物動態試験、ADME 試験）Animal Metabolic Fate Tests
　　ある物質を動物に投与して、その物質の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄等）に関する科学的知見を得るための試験のこと。体内動態試験、薬物動態試験又は ADME 試験（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion）ともいう。」
となっています。
　「(バイオ）キネティクス」＝「体内動態（試験)」でよいと思います。また、体

内動態（吸収、分布、代謝、排泄等）とされていますのでこの定義ならば、伊藤先生のご提案とおり、「バイオアベイラビリティ」は不要な気がします。

事務局より：
　ご指摘いただいた箇所を「体内動態」といたしました。

松井専門委員：
①「18,263 日目には一日投与量の 96%に相当する量」は、このモデルの「慢性的蓄積モード」を用いた結果でしょう。表現を修正したほうが良いかもしれません。
②体内動態のまとめでは、以下の記述がありますので、ここにも示すべきでしょう。
「吸収されたアルミニウムの大部分は比較的速やかに尿中に排泄されるものの、ごく微量が骨などの組織に分布し、それらの組織では半減期が長い（Priest（2004）のモデルによる試算例によると皮質骨では 10,500 日、骨梁では 500 日）ことが示されている。」
③脚注の Fig. 16 の研究は「ヒト 6 例」であることを示したほうが良いでしょう。

事務局より：
　①、③について、本文中に反映いたしました。ご確認ください。
　②については、数値は図から読み取ることができることから、図の解釈を体内動態のまとめに記載するのみの案としておりましたが、この箇所にも記載を追記すべきかご検討をお願いいたします。

（４）参考資料

　以降の知見については、①については、当該報告で得られた吸収率の値の一部は他の報告と乖離があるものの、原著が確認できず実験方法の詳細が不明である上に、実験方法が吸収率を求める一般的な方法とは異なっていることから、②から~~⑦~~⑧については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、アルミニウム化合物の体内動態を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

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

石井専門委員：
　やはり動物順が良いのではないでしょうか。

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。

事務局より：
順番を並び替えいたしました。ご確認ください。なお、記載箇所の移動は変更履歴付で表示しておりません。

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

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

表 19　アルミニウム化合物の投与量と吸収率

化合物名	投与形態	^{27}Al 投与量（mg）	^{26}Al 投与量（ng）	吸収率（~~平均値~~%、平均±標準偏差）
クエン酸アルミニウム	水溶液	50	1.47	0.079 ± 0.006
塩化アルミニウム	水溶液	50	1.24	0.054 ± 0.015
硝酸アルミニウム	水溶液	50	1.77	0.045 ± 0.013
硫酸アルミニウム	水溶液	50	2.44	0.210 ± 0.079
水酸化アルミニウム	懸濁液 [11]	17	12.2	0.025 ± 0.041
酸化アルミニウム	懸濁液 [11]	23	17.9	0.018 ± 0.038
金属アルミニウム	混合物 [12]	6.9	1.4	<0.015[3]
Powdered pot entrolyte	混合物 [12]	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 [12]	414[13]	0.96	0.093 ± 0.020

[11] カルボキシメチルセルロース懸濁液。
[12] 蜂蜜と混合し、舌下に投与。
[13] 全化合物（色素レーキ）量。

酸性リン酸アルミニウムナトリウム	懸濁液 [11]	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 [11]	10	0.31	<0.015[3]
アルミノケイ酸ナトリウム	懸濁液 [11]	27	0.60	0.120 ± 0.011

松井専門委員：
表の吸収率の列については、（%、平均±標準偏差）が良いと思います。
なお、他所では±で示されるデータのばらつきが何か示されていません。ここだけ示す必要はありますか。（本来ならすべての箇所でばらつきが何か示したほうが良いでしょう。）

事務局より：
ご指摘を踏まえ修正いたしました。また、他の箇所についてもばらつきが何を表しているか記載いたしました。

各アルミニウム化合物の吸収率は 0.3%以下であった。

Priest は、これらの試験結果はヒトによる知見と一致するとしている。

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

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

本専門調査会としては、本報告で得られた吸収率の値の一部は他の報告と乖離があるものの、原著が確認できず実験方法の詳細が不明であることから、評価に用いることは困難であると考えた。

② 吸収（ウサギ）（Yokel & McNamara（1989））

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

その結果、アルミニウムの半減期は、腎臓皮質で 4.2 日、腎臓髄質で 2.3 日と

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しなかった。また、アルミニウムの半減期は血清中の測定値で 42 日であったほか、肝臓、肺及び脾臓ではそれぞれ 74 日、44 日及び 113 日と推測された。（参照 ５８）

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

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

その結果、臓器中のアルミニウム濃度について、投与 1 日後で脳、骨及び腎臓において蓄積が認められたとされている。投与 21 日後には脳、骨及び腎臓の蓄積は正常値に戻っていたが、肝臓で蓄積量の増加が認められた。（参照２０、５９）

④~~⑤~~ 分布（ラット）（Struys-Ponsar ら（1997）（JECFA（2007）で引用））

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

その結果、アルミニウム濃度について、対照群と比べ投与群で、肝臓では 37 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。（参照２０、６０）

⑤~~⑥~~ 分布（ラット）（Yumoto ら（2003）（JECFA（2007）で引用））

授乳 Wistar ラット（5 匹）に[^{26}Al]塩化アルミニウム（[^{26}Al]として 470 pg/日、20 dpm[14]/日）と[^{27}Al] 塩化アルミニウム（^{27}Al として 9 µg/日）を含む試料を出生 1～20 日後まで皮下投与し、仔の各臓器における ^{26}Al の濃度を測定する試験が実施されている。

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

⑥~~④~~ 分布（~~ラット~~レビュー）（Yokel（2002）

ラット（系統不明）にクエン酸アルミニウム（0.5 mmol/kg 体重）を静脈内投与し、前頭葉細胞外液中、側脳室脳脊髄液中及び血漿中のアルミニウム濃度を測定し、各脳内液中と血漿中との濃度比（BBr）を求めた。その結果、前頭葉細胞外液中のアルミニウム濃度は、5 分以内に最高定常状態に達した。側脳室脳脊髄液中と比較して、前頭葉細胞外液中で高いアルミニウム濃度及び高い BBr が認

[14] 壊変毎分（放射能を表す単位）。

められたことから、Yokel は、アルミニウムは脈絡叢ではなく血液脳関門から脳内に移行するとしている。

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

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

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

Yokel 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 ６２）

事務局より：
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."とされております。適切な訳語をご検討ください。

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を受け、記載を削除いたしました。ご確認ください。

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

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

その結果、投与 24 時間後までに 59±10%、5 日後までに 72±7%が尿中に排泄された。^{26}Al の尿排泄と尿量、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リンの排泄との関連は認められなかった。また、投与 5 日後までに 1.2 ± 0.3%が糞中に排泄された。投与 5 日後の生体における残存量は 16～36%（27±7%）であった。（すべて平均±標準偏差）（参照２０、６３）

⑧ 排泄（ヒト）（Priest ら（1995））

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

その結果、投与 15 分後には半分以上のアルミニウムが血中から消失しており、投与 2 日後には 1%以下となった。投与 13 日後までに、アルミニウムの 83%が尿中へ、1.8%が糞中へそれぞれ排泄された。（参照 ６ ４）

（５） 体内動態のまとめ

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

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

アルミニウムイオンについて、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、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）

JECFA（~~2011~~2012）は、アルミニウム化合物の吸収は 0.01～0.3％と考えられるが、化合物間又はヒトと動物間の動態の差を検討することは困難としている。また、クエン酸アルミニウムは他のアルミニウム化合物より水に溶解しやすく、食事由来より飲水由来の方がバイオアベイラビリティが高いと考えられるとしている。（参照２２）

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

Yokel＆McNamara（2001） 、Reiber ら（1995）（JECFA（2007））において、ほとんどのアルミニウム化合物は小腸において、水酸化アルミニウムとして沈降し、取り込まれず糞中に排泄されると考えられるが、クエン酸やその他の低分子の有機酸は、腸においてアルミニウムの溶解性を高くすることによって、クエン酸の場合はさらに腸管上皮細胞に作用することによって、アルミニウムの吸収を促進する可能性が示唆されている。また、Priest（2004）によると、吸収されたアルミニウムの大部分は比較的速やかに尿中に排泄されるものの、ごく微量が骨などの組織に分布し、それらの組織では半減期が長い（Priest（2004）のモデルによる試算例によると皮質骨では 10,500 日、骨梁では 500 日）ことが示されている。さらに、Taylor（1998）によると、ヒトにアルミニウムを飲水で単回摂取させた場合のアルミニウムの半減期は 5.5～10 時間であり、血中アルミニウム濃度は摂取 24 時間後も摂取前の値の 1.5～2.0 倍であった。

本専門調査会としては、アルミニウム化合物の体内動態に関する各種知見を評価した結果、アルミニウムの吸収率は、他の化合物に比べてクエン酸塩の場合に高いと考えた。また、吸収されたアルミニウムの大部分は速やかに排泄されるものの、

骨等に分布した一部のアルミニウムの半減期が長く蓄積する可能性があることから、毒性試験を評価するにあたっては、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。さらに、骨等の一部組織での半減期が長いことや、溶液としてアルミニウムを単回摂取しても、血中のアルミニウムの濃度は比較的長時間高濃度を維持することを~~ふまえる~~踏まえると、投与経路及び摂取源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」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でしょうか。

石井専門委員：
　最後の段落の２文目、「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」を「骨等に分布した一部のアルミニウムの半減期が長く蓄積する可能性があることから」と修正いたしました。

松井専門委員：
　最後の部分で、「溶液としてアルミニウムを単回投与しても、血中のアルミニウムの濃度は比較的長時間高濃度を維持するので、」も入れたほうがよいかもしれません。体内動態レビュー（Priest（2004））での審議をお願いします。

事務局より：
　最終段落について、文末を「と考えた」で統一いたしました。
　㉔体内動態レビュー（Priest（2004））での記載も踏まえ、まとめの記載についてご検討ください。

事務局より：
　第 162 回専門調査会の御審議を受け、追記いたしました。ご確認ください。

松井専門委員：
　確認しました。

２．毒性

　ここでは、体内動態の項と同様に、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに加え、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした、毒性に係る知見も併せて総合的に、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の毒性に関する検討を行うこととした。
　アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート（第２版）」の評価書（2014）において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において、1 日当たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3 g のアンモニアが産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている。
　「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、本評価書では毒性の検討は行わない。（参照２７）【アンモニウムイソバレレート評価書（第２版）】

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

（１）遺伝毒性

① 各種試験成績

ａ．硫酸アルミニウムアンモニウム

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

ｂ．硫酸アルミニウムカリウム

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

ｃ．その他のアルミニウム塩

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

表 20 硫酸アルミニウムアンモニウムに関する遺伝毒性の試験成績

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

表 21 硫酸アルミニウムカリウムに関する遺伝毒性の試験成績

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

染色体異常	染色体異常試験（*in vitro*）	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６６）
	染色体異常試験（*in vivo*）	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６７）

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）（*in vitro*）	細菌（*Bacillus subtilis*（H17（Rec+）、M45（Rec-）））	塩化アルミニウム	0.05 M（0.05 mL）	陰性	Nishioka（1975）（参照６８）
		細菌（*B. subtilis*（H17（Rec+）、M45（Rec-）））	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６９）
			酸化アルミニウム	最高用量 0.5 M（0.05 mL）	陰性	
			硫酸アルミニウム	最高用量 0.5 M（0.05 mL）	陰性	
			リン酸アルミニウム	最高用量 0.5 M（0.05 mL）	陰性	
	DNA 修復試験（SOS クロモテスト）（*in vitro*）	細菌（*Escherichia coli* 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７０）
			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（*in vitro*）	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[15]（25 μg/mL））	Lankoffら（2006） JECFA（2007）で引用（参照２０、７１）
	コメットアッセイ（*in vitro*）	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（*in vitro*）	ヒト末梢血リンパ球（男女、各2名）	塩化アルミニウム	5、10、15、25 μM 3時間処理	DNA損傷の有意な増加（用量依存性なし）	Limaら（2007）（参照７２）
	DNA鎖切断試験（*in vitro*）	ヒト培養乳房上皮細胞（MCF-10A）	塩化アルミニウム・6水和物	10、100、300 μM 1、16時間時間処理	用量及び時間依存的なDNA損傷の増加	Sappinoら（2012）（参照７３）
	~~形質転換試験（*in vitro*）~~	~~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７４）~~

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。

事務局より：
　形質転換試験について削除いたしました。

2

3　**表 23　その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績（その 2：遺伝子突然**
4　**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

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

遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* 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７５）
	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、*E. coli* 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７６）
		細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、*E. coli* 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（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、*E. coli* WP2 *uvrA*）	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２２）
	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*E. coli* 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７６）
	前進突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*E. coli* 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７６）
	マウスリンフォーマ TK 試験（*in vitro*）	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７７）
	宿主経由試験（*in vitro*）	*S. typhimurium* TA1530、G46、*Saccharomyces cerevisiae* 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７８）
		S. typhimurium TA1530、G46、*Saccharomyces cerevisiae* 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（*in vitro*）	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７８）
	染色体異常試験（*in vitro*）	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７９）
	染色体異常試験（*in vitro*）	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７２）
	染色体異常試験（*in vitro*）	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８０）
	姉妹染色分体交換試験（*in vitro*）	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７９）
	姉妹染色分体交換試験（*in vitro*）	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８０）
	小核試験（*in vitro*）	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７９）
	小核試験（*in vitro*）	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８１）
	小核試験（*in vitro*）	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２０、８２）

		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（*in vitro*）	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、８３）

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（*in vivo*）	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８４）
				0.1 M溶液を1 mL/30 g 体重、単回腹腔内投与 1～72 時間後まで継時的	染色体異常の増加（時間依存的でない）	
	染色体異常試験（*in vivo*）	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７８）

				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 （*in vivo*）	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６７）
	染色体異常試験 （*in vivo*）	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８５）
	染色体異常試験 （*in vivo*）	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８６）
				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 （*in vivo*）	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８７）
	小核試験 （*in vivo*）	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 （*in vivo*）	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８８）
	小核試験 （*in vivo*）	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８５）

	小核試験（*in vivo*）	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８９）
	小核試験（*in vivo*）	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８５）
	小核試験（*in vivo*）	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８６）
				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（*in vivo*）	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７８）
		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	

② 遺伝毒性のメカニズムについて

Hanas & Gunn（1996）によれば、アルミニウムが転写調節因子（TFⅢA）と直接的な相互作用をもたらすことで、そのタンパク質の構造が変化し、その結果 TFⅢA とリボソーム RNA 遺伝子との結合が阻害されることが示唆されたとしている。~~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-^{32}P]標識5S RNAをコードする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5S RNAとの相互作用を用量依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とが示唆されたとしている。~~（参照９０）

戸塚専門委員：
専門的すぎるのでここまで詳細な記載は不要な気がいたします。例えば、「アルミニウムが転写調節因子(TFⅢA)と直接的な相互作用をもたらすことで、タンパク質の構造が変化し、その結果TFⅢAとリボゾームRNA遺伝子との結合が阻害されることが示唆されたとしている。」としてはいかがでしょうか？

山田専門委員：
賛成です。

事務局より：
第162回専門調査会の御審議を受け、修正いたしました。ご確認ください。

松井専門委員：
「タンパク質の構造」は「そのタンパク質の構造」が解りやすいかもしれません。また、評価書内の表記で「タンパク質」と「たんぱく質」が混在しているので確認してください。

事務局より：
ご指摘を受け、本文に追記いたしました。また、評価書内での表記を「タンパク質」に統一いたしました。

Moumenら（2001）は、SDラットを用いた塩化アルミニウムの腹腔内投与試験において、肝臓や赤血球のキサンチン酸化酵素~~オキシダーゼ(XO)~~[16]の活性の増加、グルタチオン過酸化酵素~~ペルオキシダーゼ（GPX）~~[17]活性の減少が認められたことから、アルミニウムにより活性酸素種が蓄積して酸化ストレスを増強させる可能性があるとしている。（参照９１）

戸塚専門委員：
XOやGPXは、後に出てこないので略名は不要ではないですか？以降の論文についても同様です。

[16] 活性酸素種を産生する酵素。
[17] 活性酸素種を分解する酵素。

山田専門委員：
　後述の EndoIII や Fpg についても同様と思います。

事務局より：
　略称については、全体を見て精査し、修正いたします。

~~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性物質（TBARS）[18]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 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傷害を誘導することを示唆している。（参照９２）~~

戸塚専門委員：
　この論文はアルミニウムの ROS 生成による細胞障害性について述べたもので、直接遺伝毒性について述べているものではないのですが、引用する必要はありますか？アルミニウムの ROS 産生に関しては前述の Moumen らの論文、アルミニウムの ROS 生成による DNA-酸化損傷誘導に関しては後述の Lankoff らのコメットアッセイの論文で良いと思うのですが、いかがでしょうか？

山田専門委員：
　この論文の記載は削除でよいと思います。

事務局より：
　第 162 回専門調査会の御審議を受け、この部分の記載を削除いたしました。ご確認ください。

　前述（p45）の Banasik ら（2005）は、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを用いた小核試験で観察された、アルミニウムによって誘導される DNA 損傷の原因について、クロマチン構造への影響、酸化ストレス及び DNA 分解酵素の遊離を示唆している。
　また、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを用いた小核試験において、アルミニウムがセントロメア陽性及び陰性の小核を誘導したことから、アルミニウムが活性酸素の発生を誘導又はリソソームからの DNA 分解酵素を遊離させた結果、微小管重合と相互作用を起こして微小管に傷害を生じさせ、細胞遺伝学的な傷害を発現させたとしている。（参照８３）

~~[18] 脂質の（過）酸化に関する指標。~~

前述（p42）の Lankoff ら（2006）は、塩化アルミニウムが DNA 修復に及ぼす影響を調べた結果、塩化アルミニウム処理によって DNA 修復能の低下が見られたとしている。Al^{3+}がジンクフィンガードメインと相互作用することによる DNA 修復酵素の阻害や、DNA 修復過程でのライゲーション段階の阻害が原因として想定されるとしている。

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

事務局より：
山田先生からいただいた案文により、修正いたしました。

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

③　遺伝毒性のまとめ

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムについては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であった。硫酸アルミニウムカリウムについては、*in vitro* の染色体異常試験で陰性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。DNA 損傷を指標とする試験が *in vitro* で一部陽性の結果が得られているが、用量依存性がないものや、非常に高用量で実施されているものがあり、損傷を受けた細胞はアポトーシスにより選択的に排除されていることが確認された試験もあった。以上より、DNA 損傷は突然変異には結びついていないと考えた。また、染色体異常を指標とした試験において、*in vitro*、*in vivo* に関わらず複数の陽性の結果が認められたが、これらは、上述の遺伝毒性メカニズムに関する知見を踏まえれば、アルミニウムが直接~~的~~ DNA に作用する~~遺伝毒性~~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、DNA損傷~~が~~は誘発されるが、~~誘発された~~その損傷を含む細胞はアポトーシスにより排除されると考えられること、また、染色体異常が誘発されるがそれは間接的な遺伝毒性メカニズムによるものと考えられることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

事務局より：
山田先生からいただいた案文により、修正いたしました。

（２）急性毒性

①　硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの急性毒性に関する知見は認められなかった。

②　硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの急性毒性に関する知見は認められなかった。

③　その他のアルミニウム塩

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

表 26　アルミニウム塩に関する急性毒性の試験成績

動物種（性別）	被験物質	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
ラット（雄）	アルミノケイ酸ナトリウム	1,050	Litton Bionetics（1974）（FASEB（1979）で引用）（参照７８、９３）
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２０、９４）

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、LD_{50} 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。

④　参考資料

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

料として記載する。

表 27　ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料に関する急性毒性の試験成績

動物種（性別）	着色料中のケイ酸アルミニウムカリウムの割合	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
ラット（雌雄）	68-76%	＞15,000	JECFA（2012）で引用（Von Eberstein and Rogulja（1970））（参照２２）
	51-65%	＞15,000	
	54-62%	＞15,000	
	52-58%	＞15,000	
	46-54%	＞15,000	
	46-50%	＞15,000	
ラット（雌雄）	47-57%	＞16,000	JECFA（2012）で引用（Von Eberstein and Rogulja（1975））（参照２２）
ラット（雌雄）、GLP	58%	＞5,000	JECFA（2012）で引用（Heusener and Von Eberstein（1988））（参照２２）
イヌ（雌雄）	68-76%	＞6,400	JECFA（2012）で引用（Von Eberstein（1971））（参照２２）

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_2O_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_2O_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; LD_{50}, median lethal dose; M, male

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

（３） 反復投与毒性

髙橋専門委員：

「急性毒性、反復毒性、発がん性」の内容につきまして、特に問題はないと考えます。

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

② 硫酸アルミニウムカリウム

~~e~~ a. ラット 13 週間経口投与試験（川崎ら（1994））

Wistar ラット（雌雄、各群 15 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 28-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 28-1 用量設定

用量設定	0、3%
mg/kg 体重/日として換算[19,20]	0、~~3,000~~2,700 mg/kg 体重/日
~~アルミニウムとして換算[21]~~	~~313 mg/kg 体重/日~~

松井専門委員：

この試験では、体重および採食量の図があります。このような場合、JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC240）を用いて摂取量を推定するよりも、図から推定したほうが良いのではないでしょうか？IPCS: EHC240 を使うとしても、最終体重が 100 g とした計算になっています。実際は、最終体重が雄で 300 g、雌で 200 g 程度です。この点を考慮する必要があるのではないでしょうか？例えば、IPCS: EHC240 の最終体重 100 g と 400 g のデータから、比例計算することも考えられます。

中江専門委員：

明確な値がないのなら、どんなやり方であってもそれなりに筋が通っていればよく、これが正解だというものはありません。齢の異なる動物の体重から摂餌量を比例計算するのは、危険です。それは、IPCS: EHC240 の換算値の表を見ても明らか（老ラットの体重が若ラットのそれの 4 倍なのに，前者の摂餌量は後者の

[19] 原著より、雄：体重 222.5 g・摂餌量 20 g、雌：体重 146.9 g・摂餌量 13 g として推定した。~~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~~

[20] 無水物としての量か水和物としての量か不明。

~~[21] 分子量（硫酸アルミニウムカリウム＝258.21、Al＝26.98）による換算。~~

それの 2 倍）です。しかし，今回の場合は、原著の figures 1 and 2 から推算するのがもっとも穏当であると思います。原著において最終体重以外明確な値が記載されていませんが、体重は，雄が開始時約 120 g・終了時（table 7）303.4-336.0 g　→　平均 324.9 g、雌が開始時約 100 g・終了時 191-4-196.6 g　→　平均 193.8 g です。摂餌量は、雄が 20 g 前後、雌が 13 g 前後です。したがって、「原著からの推算値である」ことを脚注等に明記して、雄は体重 222.5 g（開始時と終了時の平均値）・摂餌量 20 g、雌は体重 146.9 g・摂餌量 13 g、を用いて摂取量を換算すればいかがですか？

塚本専門委員：
　中江先生のコメントのようにどうやっても推測になってしまうでしょうが、中江先生の方法はリーズナブルなのではないかと思います。

事務局より：
　ご指摘を受け、換算値を修正し脚注に算出法を記載いたしました。なお、有効数字は摂餌量（推定値）と同じ２桁といたしました。

1

塚本専門委員：
　通常、論文に記載する場合、H_2O を除いた部分で濃度を換算して記載すると思います。従って、調整したもとの試薬にどれだけ水和物がついているかいないかは、問題ではないと思います。

事務局より：
　原著では被験物質について硫酸アルミニウムカリウム 12 水和物と記載されていますが、無水物としての換算値を記載いたしました。

事務局より：
　換算について引き続きご検討ください。

松井専門委員：
　原著の「被験物質」の項では、ミョウバンの分子式として水和物が記載されており、これをＡとしています。そして「投与量及び投与方法」の項で「単独投与群として 3.0%Ａ…」と記載されています。これらから考えると、水和物として換算すべきではないでしょうか。

塚本専門委員、中江専門委員：
　アルミニウムとしての換算を水和物で行うか、無水物で行うかについては、原著の記載からはどちらが妥当かの判断が困難かと思われますので、換算を行わず

に、その旨を脚注に記載することでいかがでしょうか。

事務局より：
アルミニウムとしての換算を削除し、脚注 19、20 を付しました。ご確認ください。

その結果、投与群で認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。（参照 ９５）

表 28-2　毒性所見

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

また、以下の所見も認められた。
・3%投与群：リン脂質濃度、中性脂肪濃度及び総コレステロール濃度の減少（雄）、中性脂肪濃度の減少（雌）

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

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。

塚本専門委員、中江専門委員：
専門調査会としての判断は、「本試験が単用量での試験であり、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、本試験より NOAEL を算出することはできないと判断した。」とすればよいと思います。
脂質代謝への影響についてですが、表から本文へ移動し、食品健康影響評価で他の試験の結果も踏まえて何らかの考察をすべきです。

事務局より：
ご意見を踏まえ、調査会としての判断の記述を修正し、脂質代謝への影響に関する所見は本文に移動いたしました。ご確認ください。
また、食品健康影響評価での考察については、評価の項目でご審議ください。

中江専門委員：
「単用量だから NOAEL を算出できない」のであって、「食餌中のアルミニウム

量が不明であるから NOAEL を算出しない」のじゃないのなら、語順を変えて、「食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がないが、単用量の試験であり、本試験により NOAEL を算出することはできない」とすべきです。なお、以降の試験についても同様です。

塚本専門委員：
　中江先生のコメント通りでいいと思います。

事務局より：
　本文を修正いたしました。

~~d~~ b. ラット 90 日間経口投与試験（曹ら（2014））

F344 ラット（雌雄、各群 10 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 29-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 29-1 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[22]	雄 1.6、28.6、81.8、264.5 mg/kg 体重/日 雌 1.7、31.3、91.9、281.3mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 29-2のとおりである。

表 29-2 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） 膀胱粘膜上皮のびまん性単純性過形成及び PN（乳頭状及び結節状）過形成

また、以下の所見も認められた。

・4.0%投与群：心臓及び肝臓の絶対重量の減少、脳の相対重量の増加、血清ナトリウム濃度の減少、血清無機リン濃度の増加、前肢握力の低下、血清グルコース濃度の減少 ~~23~~（雄）、体重増加の抑制（投与第 1～2 週）、血清 ALT 活性の減少、ALP 活性の増加（雌）

・1.33%投与群：肝臓の絶対及び相対重量の増加（雄）、前肢握力の増加（雌、投与第 13 週）

[22] 基礎飼料中のアルミニウムを含む。

~~[23] 血清グルコース濃度については、採血前の絶食の有無が不明であり、投与群での値は正常範囲内の可能性があるが、対照群と比較して低値であった。~~

・0.44%投与群：血清ナトリウム濃度及びカリウム濃度の減少（雄）、血清カルシウム濃度の増加（雌）

曹らは、各所見について以下のように考察している。

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

曹らは、NOAEL を雄で 1.33%（81.8 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））、雌で 4.0%（281.3 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））としている。（参照 ９６）

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

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

事務局より：
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、どちらかというと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。これが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。

事務局より：
　第 161 回調査会の御審議を受け、血清グルコース濃度の減少については表の外に記載いたしました。また、対照群と比較して低い値であったことを脚注 23 に記載いたしました。ご確認ください。

事務局より：
　第 162 回専門調査会の御審議を踏まえ、4.0%投与群で認められた血清グルコース濃度の減少については脚注を削除し、本文中に記載いたしました。ご確認ください。

③　その他のアルミニウム塩

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

中江専門委員：
　動物毎で個々の動物について試験期間の昇順がいいと思います.

事務局より：
　今後、ご指摘の順に並び替えいたします。

事務局より：
　順番を並び替えいたしました。ご確認ください。なお、記載箇所の移動は変更履歴付で表示しておりません。

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

で引用））

Swiss Webster マウス（雄、各群 10～11 匹、対照群 22 匹）に乳酸アルミニウム及びクエン酸（3.2%）を表 30 のような投与群を設定して、生後約 42~~±3~~ 日齢（6 週齢）から 4 週間又は 8 週間混餌投与する試験が実施されている。

事務局より：
「生後 42±3 日」の表記について、反復投与毒性の項目の他の箇所では±を用いた表記を行っていないので、「生後約 42 日」といたしました。

表 30　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、1,000 ppm（各群クエン酸（3.2%）添加）
mg/kg 体重/日に換算	1 未満（対照群） 1 未満（対照群）、17、78、122、152 mg/kg 体重/日（4 週間） 1 未満（対照群）、12、69、98、137 mg/kg 体重/日（8 週間） （各群クエン酸（3.2%）添加）

その結果、以下の所見が認められた。

・152 mg/kg 体重/日投与群：脳重量の低下（4 週間投与群のみ）

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

JECFA（2007）は、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日[24]（アルミニウムとして）としている。（参照２０、９７）

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

b．ラット 6 か月間経口投与試験（Somova & Khan（1996）再掲（p28）及び Somova ら（1997）（JECFA（2007）で引用））

Wistar ラット（雄、各群 10 匹）に塩化アルミニウムを表 31 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。

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

表 31　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

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

JECFA（2007）では、本試験における投与飲料の調製方法と食餌中のアルミニウム含有量が明らかにされていないことを指摘している。(参照２０、５５、９８)

本専門調査会としては、本試験は食餌中のアルミニウム濃度が不明であるが、投与群が 2 用量のみで実施されていること~~と、JECFA（2007）が指摘しているように投与飲料の調製方法が不明確であり、食餌中のアルミニウム含有量が不明であること~~から、NOAEL を算出することはできないと考えた。

塚本専門委員、中江専門委員：
本試験については病理の写真に分かりにくい点がある、神経症状の記載がない、といったことは気になりますが、完全に評価対象から外すほどの要因はないように思います。ここでは所見を記載し、食品健康影響評価でヒトの知見も踏まえて考察すればよいと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、専門調査会の判断の記載を修正いたしました。ご確認ください。
また、食品健康影響評価での考察については、評価の項目でご審議ください。

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を踏まえ、本試験の取り扱いについて引き続きご検討ください。

塚本専門委員、中江専門委員：
現在の案の取り扱いでよいと思います。

c ~~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 6 匹）に酸性リン酸アルミニウムナトリウムを、表 32 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 32　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

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

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

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

JECFA（2007）は、本試験における NOAEL を 3.0%（アルミニウムとして 110 mg/kg 体重/日 [3]）としている。なお、JECFA は 1988 年の第 33 回会合において本試験を基に PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週としている。（参照２０、１０５、９９）

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

④　参考資料

a ～~~c~~ e については、各知見に記載された理由から、~~d、e~~ f 、g については、本試験が反復投与毒性試験としての要件を満たしておらず、また、本来その目的で行われたものでないと判断されるものであることから、~~f~~ h 、~~g~~ i については成分

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

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が、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。

事務局より：
ａ～ｅ、ｆとｇ、ｈとｉのそれぞれの中での順番を並び替えいたしました。（着色料に関する知見についても暫定的に並び替えております。）ご確認ください。なお、記載箇所の移動は変更履歴付で表示しておりません。

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

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 60 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 33-1 のような投与群を設定して、20 か月間混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 33-1　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 [20,25]~~[19]~~	0、1,500、3,750、7,500、15,000 mg/kg 体重/日
~~アルミニウムとして換算 [20]~~	~~0、157、392、784、1,567 mg/kg 体重/日~~

塚本専門委員：

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

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

通常、論文に記載する場合、H_2O を除いた部分で濃度を換算して記載すると思います。なので、調整したもとの試薬にどれだけ水和物がついているかいないかは、問題ではないと思います。

事務局より：
原著冒頭では硫酸アルミニウムカリウム 12 水和物について記載されており、被験物質については無水物・水和物の記載がありません。ここでは無水物としての換算値を記載いたしました。

事務局より：
換算について引き続きご検討ください。

松井専門委員：
この論文も川崎ら（1994）同様に不明瞭ではありますが、Discussion の冒頭に、A basal diet was mixed with aluminum potassium sulfate ($AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) in concentrations of 1.0,,…となっており、用量設定は水和物なのではないでしょうか。

塚本専門委員、中江専門委員：
アルミニウムとしての換算を水和物で行うか、無水物で行うかについては、原著の記載からはどちらが妥当かの判断が困難かと思われますので、換算を行わずに、その旨を脚注に記載することでいかがでしょうか。

事務局より：
アルミニウムとしての換算を削除し、脚注 20、25 を付しました。ご確認ください。

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~~食餌中の栄養不足によるものと考察している。

Oneda らは、本試験において毒性は認められなかったとしている。（参照 １００）

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

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

事務局より：

第 162 回専門調査会の御審議において、Schroeder & Mitchener の 2 試験については、一般的な毒性試験の項目について調べられていないとのご指摘がありましたが、どのように取り扱うかご検討ください。

中江専門委員：

これらの試験について、「反復投与の条件を満たしていない」とのご指摘はごもっともです。これらの試験からは「生涯にわたって一定量のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかった」という情報は得られますが、摂取量が低い（餌中のアルミニウム濃度が不明な条件での飲水中 5 ppm）こともあり、この結果から評価に使用できる有用な情報が得られるのかは疑問だと思います。私としては、これらの試験に関する記載を削除すべきだと思います。どうしても記載するのであれば、反復投与毒性の項で問題点を指摘した上で「信頼性の低い試験から得られた、あまり重要でないが知っておいてもらってもいい情報を与えるもの」として参考資料扱いで言及するほうが良いと思います。場所を移動してまで記載する必要はないと思いますし、また、「その他の毒性」の項目は、内分泌毒性や神経毒性の試験を記載する項目であり、「反復毒性には不十分な試験」を記載するのは違和感があります。本試験が何か別の毒性に着目しているのではないか、と誤解を与えるので「その他の毒性」の項目には記載すべきでないと思います。

塚本専門委員：

削除しても評価には問題はないですが、こういう試験があって、調査会はこう考えたということを記録することで、見逃したわけではないとしたほうがいいかと思っています。

塚本専門委員、中江専門委員：

これらは反復投与毒性試験の参考に記載することでよいと思います。

事務局より：

記載場所を移動いたしました。ご確認ください。また、表題のみを変更履歴付で表示しております。

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 34 のような投与群を設定して、生涯（雄：平均 936 日、雌：平均 846 日）飲水投与する試験[26]が実施されている。なお、食餌[27]中のアルミニウム量については報告されていない。

表 34　用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0、5 ppm~~（mg/kg）~~

その結果、生存率や体重を含め、特段の所見は認められなかった~~[28]~~。（参照 １０１、１０２）

本専門調査会としては、生涯にわたって一定量[29]のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべきものの、一般的な毒性試験の項目について調べられていないことから、本試験を評価の対象としなかった~~と考えた~~。（参照 １０３）

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。

塚本専門委員、中江専門委員：
発がん性についてはこの報告からは判断できませんが、生涯にわたって投与し続けても生存率や体重に特段の影響がなかったことを、反復投与毒性の項に記載してはいかがでしょうか。なお、発がん性の所見についても判断できない旨を脚注で言及したほうが良いと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、記載を移動・修正し、脚注を付しました。ご確認ください。

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

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

~~[28] 原著では、発がん性についても言及しており、5 ppm 投与群（雌）において、リンパ性白血病及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を認めたとしている。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、発がん性の評価をすることはできないと判断した。~~

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

中江専門委員：
脚注内の「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」の記載については、特に反対するわけじゃないですが違和感があるので、みなさまで議論した上で最終化してください。

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を踏まえ、本試験を補足する脚注 26 を付し、発がん性についての脚注の記載を簡潔にして、統合いたしました。

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

ラット（系統不明、雄、各群 15 匹）に硫酸アルミニウム又は硫酸アルミニウムカリウムを表 35 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 35　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（①）（mg/kg 体重/日）	硫酸アルミニウムカリウム・12 水和物（②）（mg/kg 体重/日）
0（対照群）	0（対照群）	0（対照群）
17.2	212	
21.6	265	
28.6	355	503
42.9	530	765
85.9	1,060	
171.8	2,120	

その結果、以下のような所見が認められた。

- ①85.9 mg/kg 体重/日投与群以上：大脳皮質下及び脳幹の神経線維の多発性損傷、石灰化骨の変性、骨芽細胞の不規則化、胃の過形成及び潰瘍の発現
- ①85.9 mg/kg 体重/日投与群（投与 21 日後）及び 171.8 mg/kg 体重/日投与群（投与 14 日後）：精原・精母細胞の減少
- ①及び②42.9 mg/kg 体重/日投与群：投与期間の増加に伴う骨の多発性変性及び脱カルシウムの増加
- ①及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：大脳皮質の神経細胞の変性
- ①17.2 mg/kg 体重/日投与群以上及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：用

量依存的な腎皮質領域の尿細管の腫大・変性の出現（高用量で当該尿細管の壊死と、腎髄質領域の尿細管の変性と嚢胞状拡張）

・①17.2 mg/kg 体重/日以上及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：用量依存的な肝障害（肝小葉辺縁部の肝細胞の細胞質変性及び核過染色性にはじまり、投与量の増加に伴って、肝全体の多発性変性・線維増生・うっ血・類洞の拡張が出現）

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

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

（参照２０、１０４、１０５）

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

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

Long Evans ラット（雌雄、各群 52 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 36 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[30]が実施されている。なお、食餌[31]中のアルミニウム量については報告されていない。

表 36　用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0（対照群）、5 ppm~~（mg/kg）~~

その結果、生存率や体重を含め、特段の所見は認められなかった~~[32]~~。（参照１０６、１０７）

本専門調査会としては、生涯にわたって一定量[33]のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべきものの、一般的な毒性試

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

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

~~[32] 原著では、発がん性についても言及しており、5 ppm 投与群（雄）において、ラット担腫瘍率の増加を認めたとしている。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、発がん性を評価することはできないと判断した。~~

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

験の項目について調べられていないことから、本試験を評価の対象としなかった~~と考えた~~。（参照 １０８）

塚本専門委員、中江専門委員：
発がん性についてはこの報告からは判断できませんが、生涯にわたって投与し続けても生存率や体重に特段の影響がなかったことを、反復投与毒性の項に記載してはいかがでしょうか。なお、発がん性の所見についても判断できない旨を脚注で言及したほうが良いと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、記載を移動・修正し、脚注を付しました。ご確認ください。

中江専門委員：
脚注内の「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」の記載については、特に反対するわけじゃないですが違和感があるので、みなさまで議論した上で最終化してください。

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を踏まえ、本試験を補足する脚注 30 を付し、発がん性についての脚注の記載を簡潔にして、統合いたしました。

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

ビーグル犬（雌雄、各群各 4 匹）に塩基性リン酸アルミニウムナトリウムを**表** 37 のような投与群を設定して、26 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 37　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 [22]	雄 4、10、27、75 mg/kg 体重/日 雌 3、10、22、80 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

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

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

JECFA（2007）では、本試験における LOEL をアルミニウムとして 75～80 mg/kg 体重/日であるとし、NOEL をアルミニウムとして 27 mg/kg 体重/日としている。（参照２０、１０５、１０９）

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

本専門調査会としては、前述のとおり詳細が確認できないことから、本試験を評価の対象としなかった。

f ~~e~~. 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 38-1 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 38-2 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 38-3 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 38-1　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 38-2　用量設定（試験Ⅱ）

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

表 38-3　用量設定（試験Ⅲ）

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

その結果、以下のような所見が認められた。（参照２０、１０５、１１０）

＜試験Ⅰ＞

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

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

＜試験Ⅱ＞

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

＜試験Ⅲ＞

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

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

g ~~d~~. 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 39 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 39　用量設定

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム[22]（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、１０５、１１１）

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

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

表 40　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

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

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

Wistar ラット（雌雄、各群 15 匹）にケイ酸アルミニウムカリウム（69～75%）を含有する着色料を表 41 のような投与群を設定して、14 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 41　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

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

（４）発がん性試験

高橋専門委員：
「急性毒性、反復毒性、発がん性」の内容につきまして、特に問題はないと考えます。

①　硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの発がん性に関する知見は認められなかった。

②　硫酸アルミニウムカリウム

ａ．マウス 20 か月間反復経口投与・発がん性試験（Oneda ら（1994）再掲（p63））

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

42 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。なお、食餌~~や飲水~~中のアルミニウム量については報告されていない。

表 42　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 20,25~~19~~	0、1,500、3,750、7,500、15,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が投与群で認められた。

・10.0%投与群(雄)：肝細胞癌の発生率の減少

Oneda らは、本試験において発がん性は認められなかったとしている。また、10.0%投与群での肝細胞癌の発生率の減少は、体重減少に起因すると判断している。（参照１００）

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

③　参考資料（その他のアルミニウム塩）

事務局より：

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

中江専門委員：

載せるなら参考資料でいいですが、そもそも載せる必要がありますか？

事務局より：

各知見について、記載すべきかご検討ください。

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

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

Fischer344 ラット（雌雄、各群 10 匹）にケイ酸アルミニウムカリウム（72%）を含む着色料を表 43 のような投与群を設定して、52 週間混餌投与する試験が実施されている。また、Fischer344 ラット（雌雄、各群 50 匹）に同じ投与群を設定して、130 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 43　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[34]、1,000[34]、2,500[3]mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算	0、72[34]、144[34]、360[3] mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

＜52 週投与試験＞

・5.0%投与群：糞の呈色

＜130 週投与試験＞

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

・1.0%投与群：生存率の減少（投与 130 週目、雌）

なお、被検物質の投与に関連した発がん性は認められなかった。

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

Bernard らは、被験物質に毒性や発がん性は認められないとし、JECFA（2012）は本試験における NOAEL を最高用量の 2,500 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日）としている。（参照２２、１１２）

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

（５）生殖発生毒性

事務局より：

他の項目と同様に、知見の順番を

・マウス→ラットの順

・同一動物種内では年代順

と並び替えることでよいでしょうか。

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：

[34] 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。

異存ありません。

事務局より：
順番を並び替えいたしました。なお、記載箇所の移動につきましては、通し番号のみを変更履歴付で示しております。

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

SDラット（F_0）（雌雄、各群各24匹）に硫酸アルミニウムアンモニウムを表 44 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（F_1）（雌雄、各群各24匹）についても同じ用量設定で交配前10週間と交配、妊娠、哺育期間中に飲水投与する試験が実施されている。

表 44 用量設定

用量設定		0 ppm	50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
mg/kg 体重/日換算（アルミニウムとして）	F_0 雄	1.56~~-[35]~~	1.98~~0.430~~	5.35~~3.81~~	36.3~~34.7~~
	F_0 雌	2.20~~-[34]~~	2.89~~0.742~~	8.81~~6.67~~	59.0~~56.9~~
	F_1 雄	1.83~~-[34]~~	2.35~~0.522~~	6.57~~4.76~~	44.2~~42.3~~
	F_1 雌	2.39~~-[34]~~	3.10~~0.757~~	9.36~~7.04~~	61.1~~58.8~~

その結果、以下の所見が認められた。

・F_1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、5,000 ppm投与群のF_0及びF_1の雌雄、500及び50ppm投与群のF_0の雄で投与期間を通じて、また、500 ppm投与群のF_0の雌とF_1の雌雄、50 ppm投与群のF_0及びF_1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、F_0の雄で投与1週間後まで、F_0の雌で投与1週間後と哺育2～3週で、及びF_1の雌で哺育2～3週で低値が認められた。500 ppm投与群の雌で投与1週間後に低値がみられたが、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。

~~[35] 投与水中のアルミニウム量は5 μg/mL以下、食餌に含まれるアルミニウムの量は22～29 ppm（平均26ppm）、アルミニウムとしてF_0（雄）1.54～1.56、F_0（雌）2.14～2.20、F_1（雄）1.82～1.87、F_0（雌）2.32～2.39mg/kg体重/日。JECFA（2012）では、食餌から摂取されるアルミニウム量は、F_0雄：1.6、F_0雌：2.2、F_1雄：1.8、F_1雌 2.4mg/kg体重/日としている。~~

・体重について、5,000ppm投与群では、F_0の雄で投与1週間後まで、F_1の雄で投与開始時から投与1週間後まで、F_0の雌で投与1週間後までと哺育3週で、F_1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、5,000 ppm投与群では、F_0の雌雄で投与2週間後まで、F_1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。
・5,000 ppm投与群のF_1雌親動物で、膣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、F_1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。F_0及びF_1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。F_1の5,000 ppm投与群の雌で、胸腺の絶対重量の減少が認められた。
・児動物の体重について、5,000 ppm投与群では、F_1雄児動物で生後21日に、F_1雌児動物の生後14日と21日に、並びにF_1及びF_2の雌雄の児動物の剖検時（生後26日）に低値が認められた。
・F_1及びF_2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、F_1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F_1及びF_2の雌雄児動物で肝臓と脾臓の絶対重量並びにF_1及びF_2雄児動物の肝臓とF_1及びF_2雌雄児動物の脾臓の相対重量には有意な減少も認められたが、病理組織学的な異常は認められなかった。5,000ppm投与群のF_1及びF_2雄児動物で脳及び腎臓の相対重量の有意な増加が認められたが、5,000ppm投与群のF_1雄児動物で腎臓、副腎、精巣、精巣上体の絶対重量の有意な減少が認められた。雌の児動物では、胸腺、肝臓、脾臓以外の臓器重量の有意な変化として、F_1の児動物で副腎及び子宮の絶対重量の減少並びに脳及び腎臓の相対重量の増加、F_2の児動物で卵巣及び子宮の絶対重量の減少並びに脳、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められたが、用量相関性が認められなかった。Fujii及びHirata-Koizumiらは、F_1及びF_2児動物の脳、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮で認められた用量依存的な臓器重量の変化は、体重減少に伴う二次的な変化であるとしている。

なお、F_1及びF_2雌雄児動物における、正向反射の成功率と反応時間、背地走性の達成率と反応時間及び空中正向反射の成功率については、被験物質投与群と対照群の間で有意な差は見られなかった。

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

Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、本試験で見られた所見は摂水量の減少による二次的な影響である可能性があるものの、保守的に見積もって、5,000 ppm 投与群における F_0 及び F_1 の親動物で認められた体重および摂餌量の低値、F_1 の雌親動物で認められた発育抑制に関連した性成熟の遅延、F_1 及び F_2 の児動物で認められた体重低値と肝臓、脾臓、胸腺の重量低下を被験物質の投与に起因する変化と判断し、本試験における NOAEL を 500 ppm（アルミニウムとして 5.35[~~36~~] mg/kg 体重/日）としている。

JECFA（2012）は、本試験における NOAEL を 3.81[37] mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）とし、~~食事~~食餌から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の NOAEL を約 6 mg/kg 体重/日であるとしている。また、本試験における LOAEL をアルミニウム換算で約 35 mg/kg 体重/日としている。しかしながら、F_0 及び F_1 の母動物で哺育最終週に認められた摂水量及び食餌量に対する影響を考慮すると、児動物で認められた生後 21、26 日の体重所見は、被験物質投与による直接的影響なのか母動物のミルク生産能の低下によるものであるのか判断できないとしている。また、JECFA（2007）の報告で引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘している。（参照２２、１１３、１１４）

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

事務局より：
表 44 の数値を食餌中のアルミニウムを含む値にいたしました。これに伴い脚注 35、36 を削除し、新たに脚注 37 を付しました。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの生殖発生毒性試験に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

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

[~~36~~] ~~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。~~
[37] 食餌に由来するアルミニウムの量を含まない値。

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 45 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 45　用量設定

用量設定	0、66.5、133、266 mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算[38]	0、23、47、92 mg/kg 体重/日

その結果、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。

JECFA（2007）は、本試験において発生毒性および催奇形性は認められなかったとしている。（参照２０、１１５）

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

~~a~~ b. 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（F_0）（各群雌雄各 24 匹）に硫酸アルミニウムを表 46 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（F_1）（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 46　用量設定

用量設定		0 ppm	120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
mg/kg 体重/日換算（アルミニウムとして）	F_0 雄	1.62~~-[39]~~	2.96~~1.36~~	8.06~~6.47~~	31.2~~29.7~~
	F_0 雌	2.29~~-[37]~~	4.50~~2.27~~	13.5~~11.28~~	52.0~~49.8~~
	F_1 雄	1.93~~-[37]~~	3.55~~1.69~~	9.78~~7.92~~	38.5~~36.6~~
	F_2 雌	2.35~~-[37]~~	4.72~~2.41~~	14.0~~11.70~~	55.6~~53.3~~

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

~~[39] 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 F_0（雄）1.59～1.62、F_0（雌）2.21～2.29、F_1（雄）1.86～1.93、F_1(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、F_0雄：1.6、F_0雌：2.2、F_1雄：1.9、F_1雌 2.3mg/kg 体重/日としている。~~

その結果、以下の所見が認められた。

・摂水量について、F_0及びF_1の全投与群の一部の期間で用量依存的な減少が認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂水量の減少について、被験物質の添加により飲水の pH が低下（pH3.57～4.20）したためとしている。

・摂餌量について、3,000ppm 投与群では、F_0の雄で投与 1、8、13、14 週で、F_0の雌で投与 1 週と哺育 3 週で、F_1の雄で投与 10 週で、及びF_1の雌で哺育 3 週で低値が認められた。600 ppm 投与群ではF_0及びF_1の雌雄の親動物に摂餌量の低値がみられたが、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、一過性のもので、同時期に体重及び体重増加に影響が認められなかったことから、毒性学的に意味のない変化であるとしている。

・体重について、3,000 ppm 投与群では、F_0の雄で投与 3 週間後まで、F_0の雌で投与 2 週間後まで、低値が認められた。

・体重増加抑制について、3,000ppm 投与群では、F_0の雌雄で投与 3 週間後まで低値が認められた。

・精子数について、F_0の 3,000 ppm 投与群の雄で精巣上体尾部における絶対数の減少が認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、被験物質の投与に関連する変化ではないとしている。

・3,000 ppm 投与群のF_1雌親動物で膣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。

・F_0の 3,000 ppm 投与群の雄で、肝臓の絶対及び相対重量の低値、脾臓の絶対重量の減少、F_1の 3,000 ppm 投与群の雄で副腎の絶対重量の減少、F_1の 600 ppm 投与群の雄で精巣の絶対重量の減少が認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、被験物質の投与に関連する変化ではないとしている。

・600 ppm 投与群の F_2雌児動物で耳介開展の遅れが認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、用量相関性のない一過性の変化であったとしている。

・児動物の体重について、3,000 ppm投与群では、F_1及びF_2の雌雄の児動物で生後21日に、ならびにF_1及びF_2の雌雄の児動物の剖検時（生後26日）に低値が認められた。

・F_1及びF_2児動物の 3,000ppm 投与群の雌雄で、肝臓と脾臓の絶対重量（一部は相対重量も）の減少が認められたが、病理組織学的な異常は認められず、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは発育抑制に関連した変化としている。

・600 及び 3,000 ppm 投与群の児動物の一部で胸腺、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮の絶対重量や胸腺の相対重量の減少、脳の相対重量の増加が認められたが、Fujii 及び Hirata-Koizumi らはこれらは体重の減少に伴う二次的な所見であるとしている。

なお、F_1及びF_2雌雄児動物における、正向反射の成功率と反応時間、背地走性の達成率と反応時間及び空中正向反射の成功率については、被験物質投与

群~~の地~~と対照群の間で有意な差は見られなかった。

Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、本試験で見られた所見は摂水量の減少による二次的な影響である可能性があるものの、保守的に見積もって、3,000 ppm 投与群における F_0 及び F_1 の親動物で認められた体重および摂餌量の低値、F_1 の雌親動物で認められた発育抑制に関連した性成熟の遅延、F_1 及び F_2 の児動物で認められた体重低値と肝臓、脾臓の重量低下を被験物質の投与に起因する変化であると判断し、本試験における NOAEL を 600 ppm（アルミニウムとして 8.06~~25~~ mg/kg 体重/日）としている。

JECFA（2012）は、本試験における NOAEL を 6.47[37] mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）とし、~~食事~~食餌から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の NOAEL を約 8 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。また、本試験における LOAEL を約 31 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。しかしながら、F_0 及び F_1 の母動物で哺育 3 週目に認められた摂水量及び摂餌量に対する影響を考慮すると、児動物で認められた生後 21、26 日の体重所見は、被験物質投与による直接的影響なのか母動物への影響を介したミルク生産能の低下によるものであるかの判断はできないとしている。また、JECFA（2007）の報告で引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘している。（参照２２、１１６、１１７）

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

事務局より：
①ａ．と同様に、表 46 の数値を食餌中のアルミニウムを含む値にいたしました。

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

妊娠 SD ラット（各群 20 匹）にクエン酸アルミニウムを表 47-1 のような投与群を設定して、pH を 6～7 に調製して妊娠 6 日から飲水投与し、生後 22 日に離乳させた児動物に母動物と同様の飲水投与を生後 364 日まで行う発生毒性試験が実施されている。食餌からのアルミニウム量の摂取は 1 µg/kg 体重/日未満

とされている。

表 47-1　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[40] g/L））、30、100、300 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は、表 47-2 のとおりである。なお、300 mg/kg 体重/日投与群の児動物の雄は削痩を含む臨床症状の悪化により生後 98 日までに安楽死させて実験を終了した。

表 47-2　毒性所見

投与群	毒性所見（児動物）
300 mg/kg 体重/日	体重増加抑制~~低下~~（雌雄：生後から離乳まで） 体重増加抑制~~低下~~（雄：離乳時～生後 84 日、雌：生後 43 日～生後 364 日） 性成熟の遅延（雌雄） 腎障害（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	体重増加抑制~~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

また、以下のような所見が認められた。

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

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

[40] クエン酸アルミニウム最高用量群でのクエン酸に相当する濃度。

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

JECFA（2012）は、摂水量の減少や影響の感受期が不明瞭なことから、LOAEL や NOAEL の評価は容易ではないとしている。児動物の 30 mg/kg 体重/日投与群では、離乳後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 40 mg/kg 体重/日で、第 5 週までに目標量である 30 mg/kg 体重/日となり、離乳後 13 週以後に目標量の 15～45%まで減少したとしている。児動物の 100 mg/kg 体重/日投与群では、離乳後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 190 mg/kg 体重/日で、第 7 週までに目標量である 100 mg/kg 体重/日となり、離乳後 15 週以後は目標量の 25～50%まで減少したとしている。従って、児動物への影響が子宮内ばく露によるものであれば、30 mg/kg 体重/日を NOAEL とするのは過大評価であり、授乳中または離乳数週間後のばく露によるものであれば、過小評価になるとされている。

JECFA（2012）は、この試験結果を基にアルミニウムの NOAEL は 30 mg/kg 体重/日とし、クエン酸アルミニウム飲水投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティが他のアルミニウム化合物より大きいことを考慮して、PTWI を 2 mg/kg 体重/週としている。（参照２２、１１８、１１９）

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

児動物の体重に関するデータについて、雌の 300 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制が観察されたが、アルミニウム陰性対照群として設定されたクエン酸ナトリウム投与群での体重増加抑制と同程度であった。また、雄の 300 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制を含む毒性影響が強く投与 98 日目時点で試験を中止している。さらに、雄の 100 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制は、クエン酸ナトリウム投与群での体重増加抑制と同程度であったが、陰性対照群のクエン酸濃度はクエン酸アルミニウム 300 mg/kg 体重/日群に相当するものである。これらをふまえ本専門調査会としては、雄の 100 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制がアルミニウム又はクエン酸のいずれによるものかを明確に判断することは困難であるものの、アルミニウムによる毒性影響であることが否定されるものではないと考えた。~~一方、100 mg/kg 投与群においても、雄児動物の体重に対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められること、及び~~

雄児動物の 100 mg/kg 体重/日投与群以上で~~に~~腎障害を示す剖検所見が認められることから、これらの変化を~~は~~児動物に対する毒性影響と判断~~され~~した。

以上のことを考慮し、本試験における発生毒性に係るアルミニウムとしての

NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えた。

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を踏まえご検討ください。また、表 47-1 に脚注 40 を付しました。ご確認ください。

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：
本文を追記いたしました。

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

妊娠 Wistar ラットの妊娠 6～15 日（交尾確認日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊娠 20 日、妊娠各群 21～24 匹）、妊娠 CD-1 マウスの妊娠 6～15 日（交尾確認日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊娠 17 日、各群 14～24 匹）、妊娠ゴールデンハムスターの妊娠 6～10 日（交尾確認日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊娠 14 日、各群 22 匹）、及び妊娠ダッチベルトウサギの妊娠 6～18 日（人工授精日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊娠 29 日、各群 10～16 匹）に、アルミノケイ酸ナトリウムを表 48 のような投与群を設定して、強制経口投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 48　用量設定

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

その結果、いずれの動物種においても 1,600.0 mg/kg 体重/日の用量まで母体毒性、発生毒性及び催奇形性は認められなかったとされている。（参照９３、１２０）

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

④　参考資料

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

事務局より：
参考資料については、専門調査会のご判断の記載の文末を、「評価の対象としなかった。」に統一いたしました。

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

Swiss Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に乳酸アルミニウムを表 49 の

ような投与群を設定して、妊娠 0 日から離乳時までの妊娠・哺育期間中混餌投与する試験が実施されている。

表 49　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

・500ppm 以上の投与群：腓骨中のアルミニウム量の増加（母動物）、接地開脚幅の増加（生後 21 日）（児動物）、後肢の握力増強（生後 25 日）（児動物）

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

JECFA（2007）は、本試験における神経行動学的の変化の所見から、児動物の LOAEL を 75 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照２８、１２１）

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

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

Swiss Webster マウス（雌、各群 40 匹）に乳酸アルミニウムを表 50 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与、又は交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には 150～170 日齢に達するまで混餌投与する試験が実施されている。

表 50　用量設定

用量設定（アルミニウムとして）[41]	7（対照群）、500、1,000 ppm
mg/kg 体重/日として換算	成熟した次世代マウスで平均 1.4、100、200 mg/kg 体重/日

[41] ~~食事~~食餌に由来するアルミニウム（7 ppm）を含む。

	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、１２２）

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、評価の対象としなかった~~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~~。

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

Swiss Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に乳酸アルミニウムを表 51 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には生後 24 か月に達するまで混餌投与する試験が実施されている。

表 51　用量設定

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

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

・赤色眼、脱毛、旋回運動（発生頻度は低い）

・体重当たりの摂餌量の増加

・前肢及び後肢の握力の低下（雌雄、生後 24 か月）

・温度感受性の増加（雌雄、生後 24 か月）

・温度感受性の増加（雄、生後 18 か月）

・背地走性の低下（雌雄、生後 18 か月）

また、死亡率に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

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

JECFA（2007）は、赤色眼、脱毛、旋回運動の結果から、本試験における LOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照２０、１２３）

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

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

Swiss Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に乳酸アルミニウムを表 52 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には生後 35 日まで混餌投与する試験（生後 35 日以降は基礎飼料を与えた~~給与~~）が実施されている。

表 52　用量設定

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

その結果、以下のような所見が児動物で認められた。

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

・500ppm 以上投与群：体重増加抑制（雌雄、離乳時の 21 日齢）

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

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

JECFA（2007）は、本試験における LOAEL を 50 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照２０、１２４）

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

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

妊娠 Swiss-Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に塩化アルミニウムを表 53 のような投与群を設定して、妊娠 1 日（交尾確認日）から哺育（分娩後）15 日まで飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 53　用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0、300、600 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が 300 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で認められた。（参照 １２５）

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

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

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日：妊娠 1 日、各群雌 10 匹）に、硝酸アルミニウムを表 54 のような投与群を設定して、妊娠 14 日～哺育 21 日まで強制経口投与する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量はアルミニウムとして 60 mg/kg（6 mg /kg 体重/日 [3]）であったとされている。

表 54　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 [42]）	0、13、26[3]、52[3] mg /kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

・52 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

[42] 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。

・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。（参照２０、１２６）

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

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日：妊娠 1 日、各群雌 7～10 匹）に、硝酸アルミニウムを表 55 のような投与群を設定して妊娠 6～14 日の間、強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開を行って胎児を検査する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 55　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

JECFA（2007）は、本試験における催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照２０、１２７）

本専門調査会としては、本試験は 1 群当たりの例数が 7～10 匹と少なく、奇形

学的所見の背景対照データ等の試験の詳細も確認できず、試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった ~~NOAEL を判断できなかった~~。

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

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

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

JECFA（2007）は、本試験における握力低下の所見から、塩化アルミニウムの LOAEL を 200[43] mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）、乳酸アルミニウムの LOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照２０、１２８）

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

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

[43] JECFA（2007）の表の数値をそのまま記載した。

妊娠 Wistar ラット（交尾確認日：妊娠 1 日、各群雌 6～9 匹）に乳酸アルミニウムを表 57 のような投与群を設定して、妊娠 1～7 日（Ⅰ群）、妊娠 1～14 日（Ⅱ群）又は妊娠 1 日から分娩まで（Ⅲ群）混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 57　用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0（対照群）、400 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、同腹児数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。

JECFA（2007）は、自発運動の低下の結果から、本試験における LOAEL を 400 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照２０、１２９）

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

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

CD ラット（雌、各群約 3 匹、合計 31 匹）に乳酸アルミニウム溶液を表 58 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 58　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 ヵ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、１３０）

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

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

SD ラット（雌、各群 9～17 匹）に無水硝酸アルミニウム及びクエン酸（355～710 mg/kg 体重/日）を表 59 のような投与群を設定して、交配 15 日前から妊娠・哺育期間中、並びに離乳後の児動物の生涯を通じて飲水投与し、妊娠 6～20 日に 2 時間/日で拘束ストレスを与える試験が実施されている。

表 59　用量設定及び妊娠 6～20 日の母動物への拘束ストレス負荷の有無

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

なお、餌に含まれるアルミニウム量は平均 41.85 mg/kg であった。

その結果、以下のような所見が認められた。（参照２０、１３１）

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

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

本専門調査会としては、児動物の体重に関する~~本試験での~~詳細が確認できず試

1　　験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった ~~NOAEL を判断できなかった~~。
2

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：
　参考とした理由を追記いたしました。ご確認ください。

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：
　異存ありません。

3

Ｉ．マウス精子毒性試験（D'Souza ら（2014））（再掲 p47）

Swiss アルビノマウス（雄、5 匹）に、酢酸アルミニウム を表 60 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 60　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８６）

（６）その他の毒性

事務局より：
反復投与毒性と同様に、知見の順番を並び替えております。

①　硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムのその他の毒性に関する知見は認められなかった。

②　硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムのその他の毒性に関する知見は認められなかった。

③　その他のアルミニウム塩

a ~~b~~. ラット 120 日間経口投与試験（Sun ら（2011））

Wistar ラット（雄、各群 10 匹）に塩化アルミニウムを、表 61 のような投与群を設定して 120 日間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 61　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

- 128.36 mg/kg 体重/日以上投与群：血中テストステロン、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 １３２）

本専門調査会としては本試験において、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がないが、病理組織学的検査を含む各種検査が実施されて~~おらず~~いないことから、~~投与飲料の調製方法が不明確であり、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と考えた。

中江専門委員：
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、中江専門委員：
この試験も、ここでは所見を記載した上で NOAEL を算出できないとし、食品健康影響評価でヒトの知見も踏まえて考察すればよいと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、専門調査会の判断の記載を修正いたしました。ご確認ください。
また、食品健康影響評価での考察については、評価の項目でご審議ください。

b ~~c~~. ラット 120 日間経口投与試験（Wang ら（2012））

Wistar ラット（雌、各群 10 匹）に塩化アルミニウムを、表 62 のような投与群を設定して 120 日間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 62　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

- 64.18 mg/kg 体重/日以上の投与群：体重、血中エストロゲン、プロゲストロン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの減少及び血中アルミニウム濃度の増加
- 64.18 及び 128.36 mg/kg 体重/日投与群：用量相関性のないテストステロンの増加

Wang らは、雌ラットの生殖機能が、長期間のアルミニウムばく露によりアルミニウムの用量依存的に阻害されたと考察している。（参照 １３３）

本専門調査会としては、本試験において、食餌中のアルミニウム濃度に関する

情報がないが、病理組織学的検査を含む各種検査が実施されて~~おらず~~いないことから、~~投与飲料の調製方法が不明確であり、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。

中江専門委員：
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、中江専門委員：
この試験も、ここでは所見を記載した上で NOAEL を算出できないとし、食品健康影響評価でヒトの知見も踏まえて考察すればよいと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、専門調査会の判断の記載を修正いたしました。ご確認ください。
また、食品健康影響評価での考察については、評価の項目でご審議ください。

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

Wistar ラット（雄、各群 10 匹、4 か月齢及び 18 か月齢）に、塩化アルミニウム・6 水和物を 、表 63 のような投与群を設定して 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 63　用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0（対照群）、50 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

・投与群（18 か月齢）：Morris 水迷路試験における学習能力の継時的低下

・投与群（4 及び 18 か月齢）：海馬 CA3 領域における脳波集合的ユニット活動の有意な増加。排便指数の有意な増加（投与群間では年齢依存的な有意な減少）。過酸化脂質濃度の有意な増加（投与群間でも年齢依存的な有意な増加）。Na-K ATPase 活性の有意な減少（投与群間では年齢依存的な有意な減少）。スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の有意な減少（対象 6 匹）。海馬 CA1領域の神経細胞の有意な減少。錐体ニューロンにおける細胞収縮、細胞質への高密度な色素沈着、錐体細胞構築の乱れ。（対象 4 匹）（参照２２、１３４）

~~・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~~

本専門調査会としては、本試験が食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がな

いが、単用量での試験である~~実施され、投与飲料の調製方法が不明確であり、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。

塚本専門委員、中江専門委員：
この試験も、ここでは所見を記載した上でNOAELを算出できないとし、食品健康影響評価でヒトの知見も踏まえて考察すればよいと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、専門調査会の判断の記載を修正いたしました。ご確認ください。
また、食品健康影響評価での考察については、評価の項目でご審議ください。

事務局より：
第162回専門調査会の御審議を踏まえ、本試験の取り扱いについて、引き続きご検討ください。

塚本専門委員、中江専門委員：
現在の案の取り扱いでよいと思います。

④ 参考資料

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

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

Wistarラット（雄、各群15匹）に表64のような投与群を設定して、60日間経口投与し、その間の投与30、45、60日目に各群5匹ずつ所見を調べる試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表64 用量設定

群	用量[44]（mg/kg体重/日）
Ⅰ（対照群）	0
Ⅱ	34
Ⅲ	34（ショウガ40mg/kg体重/日を塩化アルミニウムの投与2週間前から投与）

その結果、以下のような所見が認められた。

・Ⅱ群：血清テストステロン濃度の減少。精巣ホモジネート中のマロンジアルデヒド（MDA）量の増加。精子の活動性の低下、精子生存/死亡比率の低下、精子異常率の増加（30、45、60日）。精巣におけるDNA断片の増加（60日

[44] 塩化アルミニウムとしての量かアルミニウムとしての量か不明。

ピーク）。輸精管の縮小、精子形成細胞の壊死、精巣上体上皮剥離（45 日）、前立腺の石灰化（60 日）。

なお、Ⅱ群と比べ、Ⅲ群で検査した全ての項目の改善が認められた。

Moselhy らは、塩化アルミニウムの投与により生殖機能に影響が認められるが、ショウガの投与により改善するものと考察している。（参照 １３５）

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

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

ウサギ（雄、各群 10 匹、対照群 5 匹）に塩化アルミニウムを表 65 のような投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。その他、塩化アルミニウム投与後又は併行してメラトニン（10 mg/kg 体重）を皮下投与する群が設定されている。なお食餌や飲水中のアルミニウム量は報告されていない。

表 65　用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

・投与群：大脳皮質及び海馬の大部分のニューロンにおける明白な萎縮。神経周囲浮腫、血管周囲浮腫及び血管外膜細胞の増殖。神経細胞ニッスル小体消失。アポトーシスを生じた神経細胞の核の出現。神経原線維構造の出現。シュワン細胞の変性。ミエリン鞘の空胞化。脈絡叢上皮における好銀性封入体の高頻度な発現。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２２、１３６）

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

塚本専門委員、中江専門委員：
本試験の結果は、明白な萎縮を起こした海馬が、その後メラトニンを 2 週間投与することで完全に回復するとされているなど、生物学的に信頼性が乏しいので、その点を理由に評価対象から外せばいいと思います。

事務局より：
第 162 回専門調査会の御審議を踏まえ、追記いたしました。ご確認ください。

（~~6~~ 7）一般薬理試験

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの一般薬理試験に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの一般薬理試験に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

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。

事務局より：
今後、体内動態と同様に並び替えいたします。

事務局より：
順番を並び替えいたしました。ご確認ください。なお、記載箇所の移動は変更履歴付で表示しておりません。

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

SD ラット（雄 7 匹）に塩化アルミニウム（34 mg/kg 体重/回[46,47,45]）を一日おきに 30 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与群で血漿、肝臓、脳、精巣、腎臓におけるチオバルビツール酸反応基質（TBARS）の増加、血漿、肝臓、精巣、腎臓におけるグルタチオン~~-~~*S*転移酵素（GST）活性やスルフヒドリル基レベルの減少が認められ、アミノ酸転移酵素類の、肝臓や精巣における減少、血漿における増加が認められた。

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

その結果、塩化アルミニウムの投与により認められた影響の減少が認められた。（参照２０、１３７）

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

[45] ラットにアルミニウムを経口投与した場合の LD_{50} の 1/25 であるとされている。

Wistar ラット（雄）に塩化アルミニウム（30、60、120、200 mg/kg 体重/日[46]）を 7 日間強制経口投与する試験が実施されている。なお、データは提供されていないが、~~食事~~食餌や飲料水からのアルミニウムの摂取については無視できる量であるとされている。

その結果、以下のような所見が認められた。

・30 mg/kg 体重/日以上投与群において、小腸の還元型グルタチオン（GSH）量の用量依存的な低下（60 mg/kg 体重/日以上投与群で有意）、~~酸化物/低下された~~グルタチオンの酸化型／還元型の比（GSSG/GSH）~~の値~~の増加（200 mg/kg 体重/日投与群で有意）

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

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

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

Orihuela らは小腸における GSH の減少とカルシウムの吸収低下には正の直線的相関が認められ、いずれもアルミニウムの影響によるものと考察している。（参照２０、１３８）

中江専門委員：

本知見に記載されている「グルタチオン還元酵素」と、ｇ．「ラット薬理試験（Sharma & Mishra（2006））」に記載されている「グルタチオンレダクターゼ」とは、同じ酵素なので、表記を統一すべきです。また、同様の表記上の問題がある可能性があるので、精査してください。

事務局より：

複数の項目に関係してきますので、追って全体を見て精査し、修正いたします。

事務局より：

「グルタチオン還元酵素」に統一いたしました。また、その他の酵素についても日本語の名称があるものは、日本語にいたしました。

松井専門委員：

「グルタチオン過酸化酵素」は奇異に感じます（少数の論文ではこの表記はありますが）。グルタチオンペルオキシダーゼのままが良いと思います。（上記の Moumen ら（2001）でも同様です。）

もし、漢字表記にするなら、例えば、SOD はスーパーオキシド不均化酵素になるでしょう。

[46] 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。

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

Wistar ラット（各群雄 6 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 0、10 mg/kg 体重/日 [47]）を 12 週間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、神経前終末部におけるカルシウムの増加、Ca^{2+}ATPase の低下、カルシウム取込みの増加、脳におけるカルパイン活性の亢進が認められた。

Kaur & Gill はカルシウム恒常性の変化が示唆されたと考察している。（参照２０、１３９）

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

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

その結果、母動物、胎児及び児動物の脳で、GSH、グルタチオン還元酵素~~レダクターゼ~~、グルタチオン過酸化酵素~~ペルオキシダーゼ~~、カタラーゼ、SOD 及びアセチルコリンエステラーゼの減少並びに TBARS、GST の増加が認められた。

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

~~ｈ~~ｅ．ウサギ薬理試験 （Abd-Elghaffar ら（2005）再掲（p99））（JECFA（2012）で引用）

ウサギ（各群雄 10 匹）に塩化アルミニウム（20 mg/L）を 3 ヶ月間飲水投与する試験及び飲水投与と併せてメラトニン（抗酸化剤、フリーラジカル消去剤）を 15 日間皮下注射投与する試験が実施されている。なお、摂水量に基づき、塩化アルミニウムの摂取量は 5～6.6 mg/日（アルミニウムとして約 1～1.3 mg/kg 体重/日）と推定されている。餌中のアルミニウム濃度は報告されていない。

その結果、脳内の MDA、4-ヒドロキシアルケナール ~~4-HAD~~（脂質過酸化を示す因子）濃度の増加、SOD 活性の減少が認められ、メラトニン投与群では、これらの変化は抑制された。また、脳内のアルミニウム濃度について、アルミニウム投与群で増加が認められ、メラトニン投与群では、この変化は抑制された。（参照２４、５９）

松井専門委員：
ラット最長 60 日間経口投与試験（Moselhy ら（2012））では、マロンジアルデヒドとなっており省略されていません。なお、MDA は基本的に記述のある TBARS と同じものでしょう。MDA を使うなら、少なくとも初出の知見からこの略語を使ったほうがよいでしょう。

[47] 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。

事務局より：
略称につきましては、追って全体を見て精査し、修正いたします。

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

アカゲザル（雄 3 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 25 mg/kg 体重/回 [47]）を一日おきに 52 週間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与群で脳における Ca^{2+} ATPase 活性の低下、総カルシウム含有量の増加、脂質過酸化レベルの上昇が認められた。

Sarin らは、アルミニウムの毒性影響は、神経機能の変異による細胞内カルシウム恒常性の変化に基づくものであると示唆している。（参照２０、１４０）

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

アカゲザル（雄 3 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 25 mg/kg 体重/回 [47]）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。

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

Sarin らは、これらの知見は膜結合の弱化を示唆しており、アルミニウム投与に基づく脂質過酸化や脂質の低下によるものであると考察している。（参照２０、１４１）

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

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

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

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

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

について、減少が認められ、対照群と比べ、塩化アルミニウム投与群でより減少が認められた。（参照２０、１４２）

（~~7~~8）ヒトにおける知見

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

①　骨への影響に関する知見

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

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

JECFA（2007）は、これらの症例において、制酸剤の摂取によりリン酸塩が消失し、骨が変化するものとしている。（参照２０、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７）

ｂ．症例報告（Woodson（1998）再掲（p104）（JECFA（2007）で引用））

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

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

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

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

英国のケンブリッジやノーウィッチの早産期新生児 227 例について、112 例に Standard Aluminium (SA) solution（アルミニウムとして 45 μg/kg 体重/日）、115 例に Low Aluminium(LA) solution（アルミニウムとして 4.0~4.5 μg/kg 体重/日）を非経口栄養法で投与し、15 年後に骨密度等を調べる試験を実施している。その結果、59 例（SA 群 26 例、LA 群 33 例）が追跡可能であった。平均アルミニウム摂取量について、LA 群と比べて SA 群で高値が認められた。骨密度について、SA 群と比べて LA 群では高い傾向が認められ、Bone Mineral Content（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 では両群で差は認められなかった。Fewtrell らは、アルミニウムのばく露量によって BMC への影響は認められないとしている。しかし、股関節の BMC について、アルミニウムばく露が中央値（55 μg/kg 体重）未満の群と比べ、それ以上の群で低値が認められた。（参照２２、１４９）

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：

ヒトにおける知見について、JECFA が評価した 2011 年以降のアルツハイマー病とアルミニウムに関する論文がいくつかありますので、内容からみて以下の 2 報を追加してはいかがでしょうか。

なお、これらの論文の追加により、ヒト知見の判断を変更する必要はないと考えています。

（１）

Mirza A, King A, Troakes C, and Exley C: Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. J Trace Elem Med Biol 2017; 40: 30-6

（２）

Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, et al.: Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). J Inorg Biochem 2013; 126: 35-7

ａ．飲料水中のアルミニウム

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

ノルウェーの 193 の市町村において、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病、パーキンソン病及び筋委縮性側索硬化症（ALS）との関連を調べる地域相関研究が実施されている。その結果、年齢による調整を行ったアルツハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.05 mg/L 以下の群と比較すると、0.05～0.2 mg/L 群の男性で 1.15、女性で 1.19、

0.2 mg/L 以上の群の男性で 1.32、女性で 1.42 であった。パーキンソン病、ALS については飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかった。（参照２０、１５０）

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

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

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

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

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

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

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

スイスにおいて、飲料水のアルミニウム濃度が高い（98 μg/L）地域と低い（4 μg/L）地域に 15 年以上居住している 800 例（81～84 歳）について横断研究が実施されている。その結果、アルツハイマー病のテスト結果に居住地域のアルミニウム濃度による差は認められなかった。（参照２０、１５３）

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

フランスにおいて、男女 3,777 例（65 歳以上）について横断研究が実施されている。その結果、ほとんどの交絡因子で調整しても、認知障害とアルミニウ

ム濃度の関係に明らかな関連は認められなかったが、pH で調整した場合のみ関連が認められた。（参照２０、１５４）

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

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

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

英国北部において、若年性アルツハイマー型認知症と診断された 109 例（65 歳以下）、対照群 109 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、飲料水中のアルミニウム濃度、茶飲料[48]の摂取、制酸剤の使用とアルツハイマー病とに関連は認められなかった。（参照２０、１５６）

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

カナダにおいてアルツハイマー病又は初老期認知症で死亡した症例 3,161 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、アルツハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.067 mg/L 以下の群と比較すると、0.336 mg/L 以上の群で 2.42（95%CI=1.42～4.11）であった。75 歳以上に限定して同群の比較をした相対危険度は 3.15 であった。また、同濃度が 0.075 mg/L 以下の群と比較した 0.075 mg/L 以上の群の相対危険度、0.068 mg/L 以下の群と比較した 0.068 mg/L 以上の群の相対危険度及び 0.085 mg/L 以下の群と比較した 0.085 mg/L 以上の群の相対危険度はいずれも 1.0 を下回っていた。また、飲料水中のフッ化物が 0.5 mg/L 以上かつ pH が 7.96 以上の群に限定すると、高濃度のアルミニウムによる相対危険度は低下することが認められた。（参照２０、１５７）

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

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

は 2.5（95%CI=1.2～5.3）であった。（参照２０、１５８）。

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

英国においてアルツハイマー病と診断された 106 例（42～75 歳）、対照群（アルツハイマー病以外の認知症患者 99 例、脳腫瘍患者 226 例、その他の疾患 441 例）を基に症例対照研究が実施されている。その結果、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかった。（参照２０、１５９）

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

カナダのケベックにおいて、アルツハイマー病症例 68 例、対照群 68 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、教育状況、家族のアルツハイマー病診断歴の有無、ApoEε4 アレルの有無で調整したオッズ比は、飲料水中の有機単量体アルミニウム濃度が低い群と比べると、高い群で 2.67（95%CI=1.04～6.90）であった。（参照２０、１６０）

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

フランスにおいて、女性 7,598 例（75 歳）以上の女性を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、教育状況、収入等の交絡因子で調整を行ったところ、認知障害と飲料水中のアルミニウム濃度に関連は認められなかった。また、同報告において、アルツハイマー病症例 60 例、対照群 323 例を基に症例対照研究を実施している。その結果、アルツハイマー病と飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかった。（参照２０、１６１）

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

カナダにおいて、男性 2,000 例（45 歳）について 30 年間のコホート研究が実施されている。その結果、870 例（本人 545 例、親類 276 例、代理人 49 例）について、精神状態や記憶力に関するアンケートの回答が得られた。回答例について、コホート内症例対照研究を行うと、精神機能障害のオッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 未満の群と比較すると、0.085 mg/L 以上の群で 1.14 となり、有意な関連は認められなかった。回答者を本人に限って同群の比較をしたオッズ比は 1.53（95%CI=0.94～2.51）であり、有意な関連は認められなかった。飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 以上かつフッ化物濃度が 0.13 mg/L 以下の群のオッズ比は、アルミニウム濃度が低くフッ化物濃度が高い群と比較した場合に、2.72 であり、有意な関連が認められた。飲料水の pH が 8.05 以上であった群に限定したオッズ比は、アルミニウム濃

度が低い群と比較すると、高い群で 1.30（95%CI=0.85～2.04）であり、有意ではない関連が認められたが、pH を 7.85～8.05 又は 7.85 以下に限定して同群を比較したオッズ比はそれぞれ 0.68（95%CI= 0.21～2.19）、0.76（95%CI=0.28～2.06）であり、抑制方向の有意ではない関連が認められた。また、フッ化物、pH、濁度、シリカ、鉄、水源レベル、教育レベル、62 歳以上の健康、45 歳以上の収入、引っ越し回数、年齢で調整を行い比較したオッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 3.14μM/L 未満の群と比較すると、3.14 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されていないことに注意を要するとしている。（参照２０、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６）

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

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

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

カナダ人 7155 例について、アルツハイマー病と飲水中のアルミニウム摂取量の関連を調査する 10 年間の追跡研究が実施されている。490 例のアルツハイマー病発症が認められたとされている。その結果、飲水中の高アルミニウムとアルツハイマー病のリスクに関連が認められたが、エビデンスは曖昧なものだった。（参照２２）

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

フランス南西部の 2 地域（Gironde、Dordogne）において、65 歳以上の高齢者 3,777 例について、飲水中のアルミニウム及び二酸化ケイ素の摂取量と認知低下、認知症、アルツハイマー病の関連を調査する 15 年間の追跡研究における 10 年目の集団及び 75 歳以上の 400 例を基にした結果が示されている。追跡 10 年目において、認知症と診断されておらず、飲料水からのアルミニウムの一日摂取量が判明している 1925 例は、飲水から平均 0.025 mg/日のアルミニウムを摂取し、そのうち 96%は水道水由来のものであった。認知機能について、0.1 mg/日以上のアルミニウムを摂取している例でそれ以下の例と比べ

低下が認められた。また、アルミニウムの摂取量と認識能の低下との関連について、認知症が進行している段階の例においてのみ認められた。また、15年間の追跡中に、1677例のうち461例が認知症、そのうち364例がアルツハイマー病として診断された。認知症及びアルツハイマー病について、交絡因子について調整を行い、アルミニウムの摂取量が0.1 mg/日未満の群と比べると、0.1 mg/日以上の群の相対危険度はそれぞれ2.26（95%CI: 1.00～5.07）及び2.80（95%CI: 1.24～6.32）で、0.1 mg/日の増加ごとの相対危険度はそれぞれ1.28（95%CI: 1.05～1.58）及び1.34（95%CI: 1.09～1.65）であった。アルミニウムの摂取量毎に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（0.1 mg/日以上）摂取群で相対危険度がそれぞれ2.34（95%CI: 1.03～5.32）及び3.04（95%CI: 1.32～6.97）であり、有意であった。また、二酸化ケイ素の摂取量10 mg/日増加ごとの相対危険度はそれぞれ0.89（95%CI: 0.81～0.99）及び0.88（95%CI=0.79～0.99）であり、逆相関が認められた。ただし、本試験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例と少なく、また、食物からのアルミニウム摂取について考慮されていない。（参照２２、１６８）

ｂ．食品中のアルミニウム

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

オーストラリアでアルツハイマー病と診断された170例と対照群170例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、茶飲料[48]の摂取とアルツハイ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２０、１６９）

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

カナダにおいて、アルツハイマー病と診断された258例と対照群535例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、性別、教育状況、及び居住地域で調整した茶飲料[48]の摂取とアルツハイマー病のオッズ比は、1.40（95%CI=0.86～2.28）であり、関連は認められなかった。（参照２０、１７０）

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

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例及び対照群23例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、アルミニウムを多く含有する食品ごとの摂取頻度とアルツハイマー病の関連は全体的

[48] JECFA（~~2006~~2007）の報告によれば、茶飲料に0.05～1.07 mg/100 gのアルミニウムが含まれているとされている。

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）

ｃ．制酸剤中のアルミニウム

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

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

ｄ．その他

（ａ）症例報告（Perl ら（1982）（JECFA（2007）で引用））

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

（ｂ）症例報告（Owen ら（2002）（JECFA（2007）で引用）、Exley＆Esiri（2006）（JECFA（2007、~~2011~~2012）で引用））

1988 年に、英国 Camelford で水道水中のアルミニウム濃度が規制値（0.200 mg/L）の 500～3,000 倍（最高で 620 mg/L）となることがあり、その後 2004 年に詳細不明の神経学的症状のために死亡した Camelford の住民（58 歳）の症例が報告されている。脳組織の検視において、散発性早期発症 β-アミロイド血管障害のまれな形態が認められた。また、わずかではあるが、皮質と海馬で神経原線維変化（NFT）が認められた。さらに、深刻な影響が認められた皮質領域に高濃度のアルミニウムが認められた。（参照２０、２２、１７４、１７５）

（ｃ）症例報告（Walton（2006）（JECFA（2012）で引用））

アルツハイマー病の患者 6 例と非認知症の 6 例の皮質辺縁系神経のアルミニウムの局在を調べる試験が実施されている。その結果、全例の錘体神経細胞には少なくとも一定量のアルミニウム蓄積が認められた。アルミニウムの蓄積には 2 つの段階（核内アルミニウムの累進的な増加段階（しばしば、染色されたアルミニウムの微小体を伴った顆粒空胞変性により付随しておこる）及びアルミニウムを豊富に含む細胞質における NFT の形成段階）が認められた。ヒトの神経中の NFT が細胞質のアルミニウムと結合して発達し、アルミニウムはこれらの形成に関連している可能性があると示唆されている。（参照２２、１７６）

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

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

（ｅ）症例報告（Walton（2010）（JECFA（2012）で引用））

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

（ｆ）症例報告（Itoh ら（2008）（JECFA（2012）で引用））

20 歳女性 1 例が呼吸器感染症の後、瞳孔不同と左痙性片側不全麻痺を伴った昏睡に陥り、緩やかに植物状態へ進行した症例が報告されている。脳撮像において、白質で異常なシグナルが認められた。脳の生検において、ミエリン鞘におけるアルミニウムの蓄積が認められた。アルミニウムばく露源は不明とされている。Itoh らは、アルミニウムはトランスフェリンに結合し、乏突起膠細胞に取り込まれる性質があることから、ミエリンはアルミニウムの毒性が認められやすい部位であることが知られており、当該症例で認められた疾患はアルミニウムが原因である可能性があるとしている。（参照２２、１７９）

（ｇ）症例報告（Bhattacharjeeら（2013））

死後経過時間の短い、アルツハイマー型認知症患者 12 例及び同年齢層の健常者対照群 6 例を対象に、海馬に血液を供給する経路にある各動脈の動脈壁におけるアルミニウム蓄積量が電気加熱原子吸光分析法で調査されている。また、肝細胞及び種々の内皮細胞、脳細胞の細胞膜におけるアルミニウムとの親和性について調べる試験が実施されている。その結果、大動脈から後大脳動脈にかけて、動脈壁における濃度勾配的なアルミニウム蓄積量の増加（2.5～54.2 μg/g、生重量）が認められた。アルツハイマー型認知症の病変が最初に現れる海馬領域に血液を供給する後大脳動脈において、最もアルミニウム蓄積量が高く対照群の 9 倍の蓄積が認められた。また、各細胞のアルミニウム親和性は異なり（細胞膜のアルミニウム濃度で 1.1～104 μg/g、生重量）、脳微小血管内皮細胞、脳皮質神経細胞及び大型錐体細胞において、高い親和性が認められた。（参照１８０）

（ｈ）症例報告（Mirzaら（2017））

検死により家族型アルツハイマー病と診断された患者 12 例（女性 7 例、男性 5 例）について、原子吸光分析法により脳（前頭葉、頭頂葉、側頭葉及び後頭葉）の各皮質中のアルミニウム量が測定され、また、これらの患者のうち 6 例（女性 3 例、男性 3 例）について、蛍光顕微鏡を用いて、脳の各皮質内のアルミニウムの観察が行われている。その結果、患者脳の各部位のアルミニウム量は 0.01～35.65 μg/g（乾燥重量）であり、患者 5 例（女性 4 例、男性 1 例）で 10 μg/g（乾燥重量）を超える部位があった。患者脳全体の平均アルミニウム量は 0.34～6.55 μg/g（乾燥重量）であった。また、蛍光顕微鏡での観察を行った 6 例全て（脳全体の平均アルミニウム量が、最も低かった患者と最も高かった患者を含む）で脳組織中にアルミニウムの沈着があり、アミロイドβタンパク質との共局在も観察された。Mirza らは、家族性アルツハイマー型認知症患者の脳組織中では、アミロイドβタンパク質がアルミニウムを脳内に保持、蓄積させている可能性が示唆されているとしている。（参照 １８１）

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

透析患者 45 例（認知症患者 20 例と非認知症患者 25 例、認知症患者のうち 11 例、非認知症患者のうち 13 例は水酸化アルミニウムの投与を受けている。）について、横断研究が実施されている。その結果、血中アルミニウム濃度について、透析患者のうち、非認知症患者群と比べて認知症患者群で高値が認められ、対照群と比べて透析患者の両群で高値が認められた。また、血中のミネラル濃度について、非認知症患者群と比べて認知症患者群で銅、マグネシウムの高値、亜鉛の低値が認められた。さらに、認知症患者では、~~脂肪~~脂質の過酸化指標である MDA 濃度について、非認知症患者群と比べて認知症患者群で増加が認められた。（参照２２、１８２）

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

イタリアにおいて、ALS と診断された 22 例（女性 10 例、男性 12 例）、対照群 40 例（女性 18 例、男性 22 例）を基に症例対照研究が実施されている。その結果、足指の爪に含まれるアルミニウム量と ALS に関連は認められなかったとされている。（参照２０、１８３）

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

アルツハイマー病又は他の認知症の可能性があると診断された患者 16 例、患者年齢に対応した対照群 17 例、若年ボランティア 10 例について、プラセボ摂取群又は水酸化アルミニウム（血中濃度が 50～150 μg/L となるよう調整された量）摂取群へ 3 日間連続投与の後、3 週間の排出期間を経て、さらに 3 日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。その結果、55 例中 38 例で試験が完了した。神経心理学的試験において、グルー

プ間、個人間でのスコアの変化は認められなかった。投与開始3日目、投与90分後の血中アルミニウム平均濃度は294 µg/L（95%CI: 181～407 µg/L）で、被験者の1/4が目標範囲（50～150 µg/L）であり、66%が目標範囲以上であった。短期間ばく露後の血清アルミニウム濃度が上昇した例があったが、神経心理学的影響は認められなかった。認知症と関連がある血中アルミニウム濃度は60～200 µg/Lとされているところ、幾つかの症例でこの濃度が超過していた。（参照２２、１８４）

③　透析脳症症候群（DES）に関する知見

ａ．症例報告（JECFA（2007））

透析治療により言語障害、羽ばたき振戦、間代性筋けいれん、局所けいれん及び異常な脳波図が認められ、昏睡や死に至る症状（透析脳症症候群（DES））が認められることがあり、アルミニウムばく露が原因の一つと考えられているとされている。また、DES患者の血液、骨、筋肉及び脳組織にアルミニウム濃度の増加が認められたとされている。（参照２０）

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

アルミニウム濃度が50 µg/L以下の水を透析に用いていた地域では、DESがほとんど認められなかった。また、英国トレント地方で透析により脳障害が認められた患者は、アルミニウム濃度が平均328µg/Lの水を透析に用いており、骨折が認められた患者の透析に用いられた水では平均160 µg/L、特に障害が認められなかった患者の透析に用いられた水では80 µg/Lであった。（参照２０、１８５、１８６、１８７）

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

透析液に用いられる水に含まれるアルミニウムの濃度が200 µg/L以上である時、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、汚染された透析液によりDESが発症し、透析に用いる水にろ過、軟化、炭素吸着、逆浸透、脱イオン等の処理を行うことにより、DESの発症を低減させる可能性が示唆されている。（参照２０、１８６、１８８）

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

慢性腎障害患者がアルミニウム中毒となる原因について考察している。その原因は、1）血液透析、腹膜透析、血液ろ過、静脈注射において汚染した液体に大量ばく露すること、2）リン酸結合体として日常的にアルミニウムをグラム単位で

摂取すること、3）腎臓のアルミニウム排泄経路が障害を受けること、4）尿毒症により腸管からのアルミニウム吸収が増加することとしている。また、透析治療を行っている慢性腎障害患者に、DES に加え、骨軟化症、骨外性石灰化、小球性貧血及び心停止等といったアルミニウムと関連すると考えられる障害が認められているとしている。（参照２０、１８８、１８９、１９０）

④　職業ばく露による影響に関する知見

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

溶接、溶錬又は電気分解からのアルミニウムばく露に関する計 9 研究（449 例）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能力との関連性に関するメタアナリシスが実施されている。その結果、平均の尿中アルミニウム濃度の幅は、13～133 mg/L、平均ばく露年数は 4.7～19.2 年であった。ばく露群で運動能力の低下傾向が認められたが、digital symbol test でのみ有意な影響が認められた。Meyer-Baron らは、有意な影響が認められた試験について、偶然の可能性があるとしている。また、アルミニウムの尿中濃度について負の関連が認められた。（参照２２、１９１）

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

電車やトラック工場でアルミニウムの溶接に従事する 44 例及び対照群として同じ企業の 37 例の従業員に基づく 4 年間のコホート研究、及び自動車工場でアルミニウムの溶接に従事する 97 例と対照群としてアルミニウムにばく露しない組立工 50 例に基づく 4 年間のコホート研究が実施されている。その結果、4 年間の試験期間においてアルミニウムばく露労働者と対照群の間に有意な影響は認めらなかった。（参照２２、１９２、１９３）

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

北アメリカのアルミニウム溶融炉における 621 例の労働者（男性 515 例及び女性 106 例）を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、対象の子において、染色体トリソミー3 症例（9 番、18 番及び 21 番）、腎臓異常 2 症例、骨格筋異常 2 症例、接眼レンズ異常 1 症例、心血管異常 1 症例、泌尿生殖器異常 1 症例が認められたとされている。工場内の空気中平均アルミニウム濃度は、2.8 mg/m^3（0.07～8.3 mg/m^3、中央値 1.1 mg/m^3）であり、American Conference of Governmental Industrial Hygienist によって定められている閾値である 10 mg/ m^3 よりかなり低いものであった。Sakr らは、症状が多岐にわたっていること、他の有害事象が認められないこと、ばく露量が低いことから、先天異常と職業ばく露の関係は認められないとしている。（参照２２、１９４）

⑤　その他

ａ．死亡率についてのコホート研究（Owen ら（2002）（再掲 p111）（JECFA（2007）で引用））

イギリスの Camelford において、アルミニウム汚染のあった地域（11,114 例）と汚染されていない地域（5,359 例）とで死亡率が比較されている。その結果、標準化死亡比は、汚染されていない地域を比べて、汚染された地域で 1.08（95%CI=0.97～1.21）であり、汚染の有無と死亡に関連は認められなかった。（参照２０、１７４）

ｂ．中枢神経系組織におけるアルミニウム濃度（Ejima ら（1996））

Ejima らによれば、非神経疾患で死亡または事故死した 9 名の脳及び 4 名の脊髄について、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて、中枢神経系組織中の 16 種類の微量元素の分析が行われている。アルミニウムへのマトリックス干渉をロジウムにより補正した結果、前頭葉皮質、前頭葉白質、小脳、脊髄前角、脊髄後角、脊髄側索及び脊髄後索における平均アルミニウム量は、それぞれ、1.08、1.34、1.16 、0.95、1.00、1.09 及び 1.15 μg/g 生組織であった。（参照１９５）

~~血清中アルミニウム濃度の測定（吉田ら（2013））~~

~~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 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れなかった。（参照１９６）~~

事務局より：
ヒトのアルミニウム濃度に関する知見について、査読論文に差し替えました。

⑥　ヒトにおける知見のまとめ

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

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

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

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

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

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

本専門調査会としては、次のように考えた。

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

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

に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断した。

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

以上より、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懸念を示す根拠はないと判断した。

松井専門委員：
後ろから二段落目の「他の経路」とは不明瞭ではないでしょうか。Ⅳ．「食品健康影響評価」（p140）での記載も同様です。

祖父江専門委員：
「摂取経路としては、飲水、食品、薬剤が検討されているが、」を「他の経路・・・」の前に挿入することでどうでしょうか。

事務局より：
ご意見を受け、本文中に追記いたしました。

Ⅲ．一日摂取量の推計等

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

１．我が国における摂取量

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

（１）ミョウバンの使用基準改正前の食品由来アルミニウム摂取量

①　マーケットバスケット方式による加工食品及び未加工食品由来の摂取量の推計

平成 23～24 年度のマーケットバスケット方式による一日摂取量調査の結果、加工食品由来及び未加工食品由来のアルミニウムの推定一日摂取量は、表 66 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 66　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							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[49]	—[51]	0.027	0.018	0.041	—[51]	—[51]	0.082	0.168
	加工食品[50]	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[49]	—[51]	0.054	0.031	0.055	—[51]	—[51]	0.171	0.311
	加工食品[50]	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[49]	—[51]	0.065	0.023	0.091	—[51]	—[51]	0.171	0.350
	加工食品[50]	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[49]	—[51]	0.068	0.022	0.059	—[51]	—[51]	0.220	0.370
	加工食品[50]	0.697	0.592	0.144	0.017	0.030	0.572	0.108	2.160
	合計	0.697	0.660	0.166	0.077	0.030	0.572	0.328	2.530

加工食品及び未加工食品由来のアルミニウムの推定一日摂取量は、小児、学童、青年、成人それぞれ、1.969 mg/人/日、2.335 mg/人/日、2.844 mg/人/日、2.530 mg/人/日であり、この値から、平均体重（小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg）を用いて体重 1 kg 当たりの週間摂取量に換算すると、小児 0.863 mg/kg 体重/週、学童 0.448 mg/kg 体重/週、青年 0.352 mg/kg 体重/週、成人 0.302 mg/kg 体重/週となり、全ての年齢層において JECFA（2012）の設定した—PTWI 2 mg/kg 体重/週を下回っていた。PTWI 比は小児>学童>青年>成人の順で高かった。（参照８、１９７、１９８）【厚労省添加物部会資料、一日摂取量調査研究報告書 2011-12】

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・

[49] 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。
[50] 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。
[51] 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。

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。

事務局より：
一日摂取量調査研究報告書 2011-12 では、平成 17～19 年の国民健康・栄養調査報を基に、平均体重を小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg とされています。また、平均体重については食品安全委員会決定においても、平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計表でのデータを基にしております。
なお、国民平均体重は平成 10～12 年：53.3 kg、平成 17～19 年：55.1 kg となっております。

②　加工食品中のアルミニウム含有量調査（荻本ら（2012））

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

その結果、5 試料（蒸しパン、パウンドケーキ、スコーンミックス、ホットケーキミックス及び塩くらげ各 1 試料）について、体重 16 kg の 3～5 歳児が週 1 回喫食すると, アルミニウムの摂取量が 1.13～1.34 mg/kg 体重/週となり、JECFA が 2006 年に設定した PTWI（1 mg/kg 体重/週）を超えるものがあった。（参照 １９９）【荻本ら　2012】

③　生産流通量調査に基づく摂取量の推計

~~「平成 22 年度　食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び~~「平成 25 年度　食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究　その 1　指定添加物品目」報告書及び「平成 28 年度　生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究　その 1　指定添加物品目」報告書によれば、食品添加物の生産流通量調査に基づくミョウバン由来のアルミニウム摂取量は表　67　のとおりである。（参照 7、~~２００、~~２０１、２０２、２０３）【概要書、~~佐藤 2011、~~佐藤 2014、補足資料、佐藤 2017】

表 67　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~~25 年度報告	平成 ~~25~~28 年度報告

	硫酸アルミニウムアンモニウム	硫酸アルミニウムカリウム	硫酸アルミニウムアンモニウム	硫酸アルミニウムカリウム
一日摂取量[52]（アルミニウムとして）（mg/人/日）	0.34~~0.2~~	4.05~~3.08~~	0.27~~0.34~~	3.24~~4.05~~
合　計（mg/人/日）	4.39~~3.28~~		3.51~~4.39~~	
PTWI 比（%）[53]	27.9~~20.8~~		22.3~~27.9~~	

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。

事務局より：
　平成 28 年度の報告等が提出されましたので、脚注も修正いたしました。

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、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。

事務局より：
　平成 28 年度の報告等が提出されましたので、記載を修正いたしました。ご確認ください。

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））

[52] 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 年度報告では~~に~~200,000 kg 及び 2,480,000 kg、平成 28 年度報告では 172,000 kg 及び 1,972,930 kg とされている。これらの値を基に、業界団体（全国ミョウバン工業会、日本無機薬品協会）による使用量報告等を考慮に入れた査定量から、漬物の漬け液など使用後除去されるものを除き、食品廃棄率 20%~~（平成 25 年度）~~を補正・乾燥物に換算し、当時の総人口（平成 25 年度報告では 128,000,000 人、平成 28 年度報告では 127,000,000 人）及び 365 日で除し、~~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。
[53] 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。）

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

その結果、949 試料を用いたアルミニウムの一週間当たりの摂取量の算術平均値は 0.459 mg/kg 体重/週、幾何平均値は 0.265 mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値は 1.42 mg/kg 体重/週であり、JECFA（2012）の設定した PTWI 2 mg/kg 体重/週を下回っていた。（参照 ２０４）【日本食品分析センター2014】

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（p118）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~~個人ごとのアルミニウム摂取量を算出し、個別の体重で除し、7（日）を乗じることで、~~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、学童、青年及び成人における、加工食品からのアルミニウムの一週間当たりの摂取量の 90 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は表 68 のとおりであった。また、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、１９８~~１９３~~）【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】

表 68 アルミニウムの週間摂取量のパーセンタイル値（カッコ内は JECFA（2012）の PTWI（2 mg/kg 体重/週）との比）

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

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。

事務局より：
週間摂取量と対 PTWI 比について、表 68 として作成しました。50 パーセンタイル値については、小児を除いて提出された資料からは不明であることから、表に含めませんでした。ご確認ください。

事務局より：
「小児 227 人」、「1 日の個人の摂取量データ 1,619 件」の数値に関しては、提出された資料中には小児以外の集団について記載がありません。小児以外の集団についても本文に追記したことから、これらの数値に係る記載を削除することでよろしいでしょうか。

（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

事務局より：
表 72 に対応させるため、①～⑦のそれぞれについて「mg/人/週」の値を追記いたしました。また、表 72 では小児の体重を 16.5 kg、国民平均 55.1 kg として体重 1 kg あたりの換算を行っていることから、④～⑥における異なる体重の値を用いた換算の記述を削除いたしました。

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~~（西（2013））（参照２０５）~~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69のとおりである。なお、使用濃度はいずれの食品においても100 ppmとして推計している。（参照２０６）【西（2013）】

表 69　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[54]		国民全体[55]	
		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	イーストドーナッツ	0.520	0.364	0.236	0.165

[54] 小児 1～6歳、対象者数 1,619人、平均年齢　3.8歳、平均体重 16.5 kg
[55] 国民全体、対象者数 40,394人、平均年齢　45.4歳、平均体重 55.1 kg

ケーキ・ペストリー類	ケーキドーナッツ	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	プレッツエル	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	レアーチーズケーキ	0.420	0.294	0.219	0.153
菓子パン類	メロンパン	0.508	0.356	0.536	0.375
合　計			11.096		10.249

ミョウバンの使用基準改正後のパン及び菓子由来のアルミニウム摂取量は、小児 11.096 mg/人/週（平均体重 16.5 kg として 0.672 mg/kg 体重/週）、国民全体 10.249 mg/人/週（平均体重 55.1 kg として 0.186 mg/kg 体重/週）であり、JECFA（2012）の PTWI （2 mg/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】

事務局より：
使用した平均体重の値を明記いたしました。ご確認ください。

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 ２０７）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２０５）に基づき、小児（1

～6 歳）及び国民全体について推計した推定摂取量は、表 70 のとおりである。【使用実態調査、GSFA2016、西 2013】

表 70　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[56] (mg/kg 食品) アルミニウムとして	小児[57]		国民全体[58]	
			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

[56] 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。
[57] 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
[58] 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	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
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	いいだこ	70	0.011	0.005	0.051	0.025
魚介類	まだこ	70	0.088	0.043	0.422	0.207
魚介類	まだこ（ゆで）	70	0.249	0.122	0.944	0.463
魚介類	うに	33	0.000	0.000	0.074	0.017
魚介類	粒うに	33	0.000	0.000	0.007	0.002
魚介類	練りうに	33	0.001	0.000	0.011	0.003
魚介類	魚肉ハム	58	0.019	0.008	0.017	0.007
魚介類	魚肉ソーセージ	58	0.456	0.185	0.393	0.160
野菜類	栗（ゆで）	50	0.080	0.028	0.120	0.042
野菜類	栗（甘露煮）	50	0.070	0.025	0.078	0.027
野菜類	れんこん（ゆで）	50	0.045	0.016	0.146	0.051
いも類及びでん粉類	はるさめ	300	0.656	1.378	0.777	1.632
合　計				2.873		14.531

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

事務局より：
使用した平均体重の値を明記いたしました。ご確認ください。

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

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

指定添加物であるタール色素アルミニウムレーキに由来するアルミニウム摂

取量については、平成 22 年度　食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成 25 年度　生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書に基づき、表 71 ~~表 72~~ のとおり推計した。該当のタール色素は食用赤色 2 号、3 号、40 号、食用黄色 4 号、5 号、食用緑色 3 号、食用青色 1 号、2 号である。~~（参照７、１９６、１９７）【概要書、佐藤 2011、佐藤 2014】~~

表 71　タール色素アルミニウムレーキ由来のアルミニウム摂取量

品　目	アルミニウム含有割合（%）	平成 22 年度報告			平成 25 年度報告	
		純食品出荷査定量[59]（kg）	~~アルミニウム含有割合（%）~~	アルミニウム含有量[60]（kg）	純食品出荷量（kg）	アルミニウム含有量[60]（kg）
食用赤色 2 号アルミニウムレーキ	0	0	~~0~~	0	0	0
食用赤色 3 号アルミニウムレーキ	20～25	600	~~20～25~~	120～150 (135)	460	92～115
食用赤色 40 号アルミニウムレーキ	約 20	50	~~約 20~~	10 (10)	30	6
食用黄色 4 号アルミニウムレーキ	20～25	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	20～25	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	0
食用青色 1 号アルミニウムレーキ	20～30	1,000	~~20～30~~	200～300 (250)	970	194～291

[59] 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。
[60] 括弧内は中心値。

食用青色２号アルミニウムレーキ	20～30	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[61]	—		—	620		528
食品廃棄補正量[62]	—		—	496		422
一日摂取量（アルミニウムとして）[63]　（mg/人/日）	—		—	0.011		0.0090

事務局より：
　アルミニウム含有割合（%）について、平成 22 年度と平成 25 年度報告に共通であることから記載位置を移動いたしました。

表 71 より、一人当たりの週間摂取量は、平成 22 年度で 0.077 mg/人/週、平成 25 年度で 0.063 mg/人/週である。これより、体重 1 kg 当たりの週間アルミニウム摂取量は、小児（1～6 歳、平均体重 16.5 kg）、国民全体（平均体重 55.1 kg）について、平成 22 年度でそれぞれ、0.0047 、0.0014 mg/kg 体重/週、平成 25 年度でそれぞれ 0.0039、0.0012 mg/kg 体重/週である。なお、小児の摂取量は、国民全体の摂取量と同じ量を摂取したと仮定して推計した。（参照７、２０１、２０８）【概要書、佐藤 2011、佐藤 2014】

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

既存添加物のうち、アルミニウム末については、流通が確認されていないため推計していない。また、既存添加物のうち、食品加工時のろ過助剤等に使用されるカオリン、活性白土、酸性白土、ゼオライト、タルク、ベントナイトの主要成分は含水ケイ酸アルミニウムである。これらは不溶性であり最終食品中にはほとんど残留しないが、アルミニウムの溶出量を示す実測値は入手できなかった。そのため、アルミニウムが溶出しろ液中に残る場合、そのアルミニウムの量は、後述するアルミニウム製器具・容器包装での推計値と同程度と考え、~~体重 1 kg 当~~

[61] レーキ色素の食品用途を 50%として補正。
[62] 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。
[63] 人口　12,800 万人、365 日として換算。

~~たりの~~週間摂取量換算で、小児 1.939 mg/人/週、学童 2.989 mg/人/週、青年 3.472 mg/人/週、成人 3.990 mg/人/週~~小児 0.12 mg/kg 体重/週、学童 0.08 mg/kg 体重/週、青年 0.06 mg/kg 体重/週、成人 0.07 mg/kg 体重/週~~と推計した。~~（参照７）【概要書】~~

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

⑤　未加工食品由来の摂取量の推計

未加工食品由来アルミニウムの推定一日摂取量は、上述（p118）のマーケットバスケット方式による調査において、小児（１～6 歳）0.168 mg/人/日、学童（7～14 歳）0.311 mg/人/日、青年（15～19 歳）0.350 mg/人/日、成人（20 歳以上）0.370 mg/人/日であり、この値から、~~平均体重（小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg）を用いて体重 1 kg 当たりの~~週間摂取量に換算すると、小児 ~~0.074~~1.176 mg/~~kg 体重~~人/週、学童 ~~0.060~~2.177 mg/~~kg 体重~~人/週、青年 ~~0.043~~2.450 mg/~~kg 体重~~人/週、成人 ~~0.044~~2.590 mg/~~kg 体重~~人/週となる。（参照８、１９７）【厚労省添加物部会資料、一日摂取量調査研究報告書 2012】

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

食品の調理加工が全てアルミ製の器具、容器・包装材料を用いて行われると仮定し、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、これらのアルミニウム製品由来のアルミニウム摂取量を小児、学童、青年及び成人について推計した。一方、アルミ製缶飲料については、購入後常温保管でも飲料中のアルミ含量は変わらないことから、アルミの溶出はないものと推定した。

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 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 当たりの週間摂取量に換算すると、~~小児 0.~~12~~277 mg/~~kg 体重~~人/~~週~~日、学童 0.~~08~~427 mg/~~kg 体重~~人/日~~週~~、青年 0.~~06~~496 mg/~~kg 体重~~人/~~週~~日、 成人 0.~~07~~570 mg/~~kg 体重~~人/日~~週~~であり、週間摂取量に換算すると小児 1.939 mg/人/週、学童 2.989 mg/人/週、青年 3.472 mg/人/週、成人 3.990 mg/人/週であった。~~（参照２０９）【河村 2016】~~

要請者は、器具・容器包装に用いられるアルミニウムが食品の調理・加工時食品中に溶出・移行することによる摂取量の推計では、小児の摂取量が、約 0.12 mg /kg 体重/週と比較的大きいが、ステンレス製鍋の普及や電子レンジによる加熱調理もあることから、実際の摂取量はより少ないものと考えられるとしている。（参照７、２１０）【概要書、河村 2016】

⑦　水道水に由来するアルミニウム摂取量推計

水道水に由来するアルミニウムの摂取量について、我が国の水道基準におけるアルミニウムの限度量（0.2 mg/L）と、WHO 飲料水水質ガイドライン（第 4 版）に基づく 1 人一日当たりの水道水の摂水量~~（調理加工に使用する水を含める）の資料~~（体重 10 kg の小児 平均 1 L, 体重 60 kg の成人 平均 2 L, 調理加工に使用する水を含む~~WHO 飲料水質ガイドライン、第 3 版、WHO 2004）（参照 2 1 1：日本水道協会 2008）~~を用いて推定~~した~~した結果、小児、成人について、それぞれ、~~0.14~~1.4 mg/~~kg 体重~~人/-週、~~0.047~~2.8 mg/~~kg 体重~~人/-週であった。（参照 7、２１２）【概要書、WHO 飲料水水質ガイドライン（第 4 版、2011）】

森田専門委員：

WHO 飲料水水質ガイドラインは、2011 年に第 4 版がでています。日本語訳は、保健医療科学院から 2013 年 ver2.1 が WEB で確認できます。該当箇所は日本語版 p 170 です。「亜セレン酸ナトリウム」の時はこちらを参照しています。

事務局より：

WHO 飲料水水質ガイドラインを最新のものに差し替えました。なお、引用している数値に変更はありません。

⑧　その他

要請者は、改正後のミョウバンの使用基準に基づき、上述（p122）と同様の方法で小児における加工食品におけるアルミニウムの高摂取者の摂取量を推計すると、50 パーセンタイル値で 0.524 mg/kg 体重/週、90 パーセンタイル値で 1.295 mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値で 1.598 mg/kg 体重/週となり、摂取量は使用基準改定前を下回り、95 パーセンタイル値でも JECFA（2012）が設定した PTWI（2 mg/kg 体重/週）を下回るとしている。（参照 8）【厚生労働省添加物部会資料】

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。

事務局より：

本段落については、前回までは「ミョウバン使用基準改正後の摂取量（まとめ）」に記載しておりましたが、そちらの記載の修正に伴い、「その他」として項目立ていたしました。

~~⑧~~⑨　ミョウバン使用基準改正後の摂取量（まとめ）

事務局より：

第 161 回調査会での使用する平均体重についてのご審議を受け、①～⑥に由来す

る摂取量について一人当たりの値を合計し、まとめて平均体重で除すことではいかがでしょうか。

中江専門委員：
③「加工食品にミョウバン以外のアルミニウム含有添加物（ろ過助剤を除く）を使用した場合の摂取量の推計」では、森田先生が以前指摘されたように、手前の推計と異なり、小児の平均体重として 16 kg でなく 16.5 kg を用いられています。表 72 の脚注では「平均体重は国民平均 55.1 kg、小児 16.5 kg とした。」と記載されています。この「国民平均」の定義と数値については、根拠となる参考資料を引用する必要がありますが、これと「加工食品にミョウバン以外のアルミニウム含有添加物（ろ過助剤を除く）を使用した場合の摂取量の推計」の間に関係があるのでしょうか？

事務局より：
ここで使用している平均体重の小児 16.5 kg、国民平均 55.1 kg は、食品安全委員会決定（平成 26 年 3 月 31 日）に基づくものです。ご指摘を受け、脚注の記載を本文中に移動し、食品安全委員会決定を参照文献に追加いたしました。ご確認ください。

本専門調査会は、食事等由来のアルミニウム摂取量について、要請者の①～⑦の推計を基に、小児、国民全体（一部、成人全体のデータを含む）それぞれについて表 72 の通り推計した。なお、平均体重として小児 16.5 kg、国民全体 55.1 kg を用いた[64]。（参照 ２１３）~~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 74 のとおり推計している。~~

表 72　ミョウバンの使用基準改正後の食事等由来アルミニウム摂取量（まとめ）

摂取の由来		アルミニウム摂取量（mg/人/週）	
		小児(1-6 歳)	国民全体（一部、成人全体のデータを含む）
①	パン、菓子に使用されるミョウバン	11.096	10.249
②	パン、菓子以外に使用されるミョウバン	2.873	14.531

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

③	着色料	0.077	0.077
④	食品加工用ろ過助剤	1.939	3.990
⑤	未加工食品	1.176	2.590
	小　　計	17.161	31.437
⑥	アルミニウム製器具・容器包装	1.939	3.990
⑦	水道水	1.4	2.8
	合　　計	20.500	38.227
	合計アルミニウム摂取量（mg/kg 体重/週）	1.2	0.69

西専門委員：

表 72 については、本文と重複しても、平均体重として小児 16.5kg、国民全体 55.1kg を用いたことは脚注に示したほうがよいと思います。なお、本文は「平均体重」と書いてあるので「国民平均」ではなく「国民全体」でよいと思います。

事務局より：

本文の記載を「国民全体」に修正いたしました。平均体重について、脚注にも記載するかご検討ください。

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

事務局より：

要請者の概要書に記載されていた、JECFA の PTWI との比に係る記載については、本専門調査会として TWI を設定することから削除いたしました。

中江専門委員：

Ⅳの食品健康影響評価で「本専門調査会としては、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、添加物及び汚染物質由来の摂取を考慮して評価することとした」とするのであれば、汚染物質由来の曝露量も推計するか、これを推計しなかった理由を明記するか、いずれかが必要ではないでしょうか。評価書案中では水道水に由来する数値が得られているので、これも合算すべきと考えます。なお、水道水由来の摂取量の推計値については、濃度は限度値を用いていること、水の摂取量は概算値を用いていることから、体重の数値の差はさほど問題にならないと考えます。また、これらの点については、『本評価書中では○○とした』と考え方を明記す

ることで説明できるのではないでしょうか。

森田専門委員：
Ⅳの食品健康影響評価で TWI を用いるのであれば、水道由来の摂取量も加算してよいのではないか、と思います。量的な問題ですが、WHO の新しいガイドラインや IOM の目安量と日本人小児の体重などを見比べてみますと、体重 10kg で 1L 飲水の値をそのまま用いても問題ないと考えます。

西専門委員：
水道由来の摂取量を加算してよいのではないかという森田先生のご意見に賛成です。加算することで、添加物由来のみならず、汚染物質由来の曝露量も推計するという一貫性が得られると思います。

事務局より：
ご意見を受け、水道水由来の摂取量も加算いたしました。また、脚注 64 を付しました。ご確認ください。

~~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あるが、小児の摂取量データはない場合、小児は、国民全体と同じ量を摂取すると仮定し推計しており、小児と国民全体間で使用状況に偏りがないとすれば、小児の摂取量は過大であるとしている。~~

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す。

事務局より：
　これらの２段落については、専門調査会として改めて計算を行い記載したことから削除いたしました。

~~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 0.12 mg /kg 体重/週と比較的大きいが、ステンレス製鍋の普及や電子レンジによる加熱調理もあることから、実際の摂取量はより少ないものと考えられるとしている。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】~~

事務局より：
　この段落については、それぞれ、「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」、「④　加工食品にアルミニウム含有添加物（ろ過助剤）を使用した場合の摂取量の推計」に移動いたしました。ご確認ください。

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

~~摂取の由来~~		~~アルミニウム摂取量（mg/kg 体重/週）~~	
		~~小児(1-6 歳)[65]~~	~~国民全体（成人）[66]~~
①	~~パン、菓子に使用されるミョウバン~~	~~0.672~~	~~0.186~~
②	~~パン、菓子以外に使用されるミョウバン~~	~~0.174~~	~~0.264~~
③	~~着色料~~	~~0.005~~	~~0.001~~
④	~~食品加工用ろ過助剤~~	~~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[67]~~	~~0.047[68]~~
	~~合　　計~~	~~1.305~~	~~0.682~~

~~[65] ④⑤以外は小児 1～6 歳の平均体重 16.5 kg として、④⑤は平均体重 16.0 kg として推計。~~
~~[66] ④⑤以外は国民全体の平均体重 55.1 kg として、④⑤は成人の平均体重 58.6 kg として推計。~~
~~[67] 体重 10 kg の小児の平均水分摂取量は 1 L/日として推計。~~
~~[68] 体重 60 kg の成人の平均水分摂取量は 2 L/日として推計。~~

~~以上より、要請者は、ミョウバンの使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、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 1.165 mg/kg 体重/週、0.635 mg/kg 体重/週と推計され、JECFA（2012）の PTWI（2 mg/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 1.31 mg/kg 体重/週、0.68 mg/kg 体重/週となり、JECFA（2012）の PTWI（2 mg/kg 体重/週）に対する割合はそれぞれ、約 65%、約 34%である。~~

~~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（p130）と同様の方法で小児における加工食品におけるアルミニウムの高摂取者の摂取量を推計すると、50 パーセンタイル値で 0.524 mg/kg 体重/週、90 パーセンタイル値で 1.295 mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値で 1.598 mg/kg 体重/週となり、摂取量は使用基準改定前を下回り、95 パーセンタイル値でも JECFA（2012）が設定した PTWI（2 mg/kg 体重/週）を下回るとしている。（参照８）【厚生労働省添加物部会資料】~~

２．国際機関等における推計

（１）JECFA

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/週、EU（EFSA） 11～91 mg/人/週、日本 84 mg/人/週、米国 60 mg/人/週、JECFA 11～136 mg/人/週であったとされている。

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、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 mg/人/週、（体重 60 kg とすると、アルミニウムとして 0.2～2.3 mg/kg 体重/週）としている。（参照２２）【FAS65】

（２）EU

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 mg/kg 体重/週）を超過している可能性があるとされている。（参照２５）【EFSA 2008】

（３）オーストラリア

FSANZ（2011）において、トータルダイエットスタディーによる年齢層別（9 ヶ月、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

パーセンタイル値の何れも JECFA（2012）の PTWI（2 mg/kg-体重/週）の範囲内であり、PTWI 比は、2～5 歳で最も高く、平均値で約 30%、90 パーセンタイル値では約 60%であったとされている。（参照 ２１４）~~（The 23rd Australian Total Diet Study）~~【FSANZ 2011】

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 72 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~~ 1.0 mg/kg 体重/週、~~0.565~~0.57 mg/kg 体重/週と判断した。また、アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来を含めると、小児、国民全体の推定摂取量はそれぞれ、約 ~~1.31~~1.2 mg/kg 体重/週、~~0.68~~0.69 mg/kg 体重/週と判断した。

Ⅳ．食品健康影響評価

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

１．アンモニウムイオン、硫酸イオン及びカリウムイオン

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

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

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書（2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。*【体内動態の冒頭、毒性の冒頭の記載を併せて転記】*

以上より、本専門調査会としては、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないと考えた。*【「体内動態のまとめ」の記載を転記】*

２．アルミニウムイオン

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

（１）体内動態

本専門調査会としては、アルミニウム化合物の体内動態に関する各種知見を評価した結果、アルミニウムの吸収率は、他の化合物に比べてクエン酸塩の場合に高いと考えた。また、吸収されたアルミニウムの大部分は速やかに排泄されるものの、骨等に分布した一部のアルミニウムの半減期が長く蓄積する可能性があることから、毒性試験を評価するにあたっては、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。さらに、骨等の一部組織での半減期が長いことや、溶液としてアルミニウムを単回摂取しても、血中のアルミニウムの濃度は比較的長時間高濃度を維持することを踏まえると、投与経路及び摂取源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。*【「体内動態のまとめ」の記載を転記。「体内動態のまとめ」の文言に修正があれば併せて修正】*

（２）毒性

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

ないと判断した。【「遺伝毒性のまとめ」の記載を転記。「遺伝毒性のまとめ」の文言に修正があれば併せて修正】

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の急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びその他の毒性の試験成績を検討した結果、ラット発生毒性試験（Semple（2010）及び Poirier ら（2011））から、雄児動物の体重増加抑制及び腎障害を根拠に、30 mg/kg 体重/日をアルミニウムイオンの NOAEL と判断した。【反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験から得られた NOAEL のうち最も低いものを記載】

なお、ラット 13 週間混餌投与毒性試験（川崎ら（1994））において認められた脂質代謝に関する所見については、他の試験には関連する所見が認められないことから毒性と判断しなかった。ラット 6 か月間飲水投与試験（Somova & Khan（1996）及び Somova ら（1997））及びラット 6 か月間飲水投与試験（Sethi ら（2008））において認められた神経に関する所見については、後述のヒトにおける知見の判断において、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断されていることから、ヒトにおいて問題となる知見ではないと判断した。ラット 120 日間飲水投与試験（Sun ら（2011））及びラット 120 日間飲水投与試験（Wang ら（2012））において認められた内分泌系ホルモンの減少に関する所見については、ヒトにおいて内分泌毒性に関する知見は認められていないことから、ヒトにおいて問題となる知見ではないと判断した。【反復投与毒性及びその他毒性の項目において、評価の項目で言及すべきとされた点について記載】

また、発がん性は認められないと判断した。【発がん性試験に基づき記載】

森田専門委員：

Somova & Khan（1996）及び Somova ら、Sethi ら（2008）について「ヒトにおいて問題となる知見ではないと判断した。」とありますが、ヒトで食事性アルミニウムとアルツハイマー病などとの関連には十分な根拠がないというのであって、これをもって Somova らの所見をヒトで問題となる知見ではない、と判断するのは難しいのではないでしょうか。死亡時病理組織検査を含む研究や脳へのアルミニウム蓄積については（②-a の(j)や②-d）のように、有意な結果や所見が認められているものもあり（しかしながら数も少なく交絡等で判断できない）、ラットの結果がヒトでも観察される可能性は否定できないと考えます。以下のような書きぶりではいかがでしょうか。

「～おいて認められた神経に関する所見については、詳細が不明であること、ヒトで同様の病理学的所見がみられるかどうかは不明であること、後述のヒトにおける知見の判断において、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神

経疾患との間に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断されていることから、ヒトにおける安全性にただちに懸念を示す知見ではないと判断した。」

本専門調査会としては、ヒトにおける知見を検討した結果、次のように考えた。

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

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

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

以上より、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懸念を示す根拠はないと判断した。*【「ヒトにおける知見のまとめ」の記載を転記。「ヒトにおける知見のまとめ」の文言に修正があれば併せて修正】*

（３）摂取量の推計等

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、食品由来を合計すると、小児、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 1.0 mg/kg 体重/週、0.57 mg/kg 体重/週と判断した。また、アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来を含めると、小児、国民全体の推定摂取量はそれぞれ、約 1.2 mg/kg 体重/週、0.69 mg/kg 体重/週と判断した。*【「一日摂取量の推計等」から転記】*

（４）食品健康影響評価

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

なお、アルミニウムの摂取量に関する上限値に関する評価指標については、JECFA 及び EFSA は、添加物及び汚染物質由来のアルミニウムを併せて評価していることから、評価指標として耐容週間摂取量（TWI）[69]を用いている。

本専門調査会としては、上述（p138）のとおり、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、添加物及び汚染物質由来の摂取を考慮して評価することとし、また、昨今の国際的な動向及びこれまでの食品安全委員会における汚染物質のリスク評価に用いた評価指標[70]及び体内動態も考慮し、アルミニウムの評価指標として TWI を用いることとした。

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

TWI	2.1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）
（TWI 設定根拠試験）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	飲水投与
（NOAEL設定根拠所見）	雄児動物の体重増加抑制及び腎障害
（NOAEL）	30 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）
（安全係数）	100

事務局より：

評価指標については、添加物に関する諮問ですが、汚染物質からの摂取も考慮し、原案では TWI を用いています。なお、JECFA や EFSA においては、添加物と汚染物質を合わせて評価していることから(P)TWI を用いています。ご議論をお願いします。

【論点１】Acceptable (A)か Tolerable (T)か

・意図的に加えるもの（例：添加物、農薬）・・・A

・非意図的に含まれるもの（例：汚染物質）・・・T

本件は、添加物について諮問のあったものですが、汚染物質由来のアルミ

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

[70] カドミウムの評価等において、耐容週間摂取量を用いている。

ニウムからの摂取も考慮して評価する案としています。

【論点２】Daily (D)か、Weekly (W)（又は Monthly (M)）か

JECFA や EFSA は、アルミニウムの評価に W を用いています。

【その他の留意点】

・本評価書においては、摂取量推計において、添加物由来の摂取量のみならず、汚染物質由来のアルミニウムも含めて推計しています。

≪参考≫

●評価指標について（EHC 240　Chapter 5）

5.2 Setting health-based guidance values

5.2.1 Introduction

The setting of health-based guidance values provides quantitative information from risk assessment for risk managers, enabling them to make decisions concerning the protection of human health. Health-based guidance values developed by JECFA and JMPR for substances found in food and also drinking-water are the quantitative expression of the range of oral exposure (either acute or chronic) that would be expected to be without appreciable health risk.

For substances intentionally added to food, such as food additives, and for residues of pesticides and veterinary drugs in food, the health-based guidance value is termed the ADI. JECFA and JMPR determine ADIs based on all the known facts at the time of the evaluation.

Substances that have long half-lives and accumulate in the body are not suitable for use as food additives (FAO/WHO, 1962a). Data packages should include metabolism and excretion studies designed to provide information on the cumulative properties of food additives.

（中略）

5.2.7 Tolerable intakes

JECFA has considered the presence of food contaminants on many occasions since 1972, when mercury, lead and cadmium were first assessed (FAO/WHO, 1972). These food contaminants have included, in addition to heavy metals, environmental contaminants such as dioxins,

mycotoxins, impurities arising in food additives, solvents used in food processing, packaging material migrants and residues arising from the use of animal feed additives or the non-active components of veterinary drug formulations. Each of these classes of food contaminants possesses its own unique characteristics and evaluation requirements.

Thus, JECFA has recognized through the years that evaluation principles should pertain to classes or groups of contaminants rather than to food contaminants in toto. Guidelines for the evaluation of classes of contaminants are provided in various sections of this report.

When JECFA considered mercury, cadmium and lead in 1972, it established the concept of a PTWI, which was a departure from the traditional ADI concept (FAO/WHO, 1972). JECFA has continued to use this concept, with some modifications, ever since for contaminants with cumulative properties. The use of the term "provisional" expresses the tentative nature of the evaluation, in view of the paucity of reliable data on the consequences of human exposure at levels approaching those with which JECFA is concerned.

PMTDIs are established for food contaminants that are known not to accumulate in the body. The value assigned to a PMTDI represents permissible human exposure as a result of the background occurrence of the substance in food and also in drinking-water.

For contaminants that may accumulate within the body over a period of time, JECFA has used the PTWI and PTMI. On any particular day, consumption of food containing above-average levels of the contaminant may exceed the proportionate share of its weekly or monthly tolerable intake (TI). JECFA's assessment takes into account such daily variations, its real concern being prolonged exposure to the contaminant, because of its ability to accumulate within the body over a period of time.

The principles for establishing tolerable intakes are the same as for acceptable intakes as described above. For contaminants, there are often epidemiological studies available that can form the basis for derivation of tolerable intakes. If sufficient information is available to perform a dose-response assessment, the POD can be defined from epidemiological studies, and uncertainty factors can then be applied according to the

principles outlined above. JECFA often applies the concept of CSAFs when deriving tolerable intakes for contaminants.

中江専門委員：
　汚染物質からの摂取を含めるので摂取量でなく耐容量、蓄積性があるので一日量でなく一週量を用いることには、異存がありません。

森田専門委員：
　JECFA の PTWI の説明文を読んでいまして、「そもそも体内に蓄積するような物質は添加物として使用すべきではない」といった意味に読める部分があるように思いました。食品健康影響評価として、ヒトの体内に蓄積して毒性を示す可能性があると判断すると、そもそも添加物としては不適切ではないか、という議論も出てくるのでしょうか？少ない摂取量でも蓄積するかどうか、というのは非常に重要な点であると考えます。

事務局より：
　JECFA（2012）の”5. Evaluation”では、”the Committee recommended that provisions for food additives containing aluminium included in the GSFA should be compatible with the revised PTWI for aluminium compounds of 2 mg/kg bw as aluminium from all sources.”（p81）とされています。

1

＜別紙：略称＞

＜参照＞

[1] 厚生労働省：「硫酸アルミニムアンモニウム」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】

[12] Schdule 15 -Substances that may be used as food additives. Australia New

Zealand Food Standards Code - Standard 1. 1. 1 - 1, 3. 1. F2016C00194. FSANZ: 1 Mar. 2016; 1-2【12】

[13] Food and Nutrition. List of Permitted Food Additives. Health Canada: 2016; List4, 6, 8, 10, 13【13】

[14] 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

[15] 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

[16] 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

[17] 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

[18] 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】

[19] 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】

[20] 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】

[21] 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】

[22] 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】

[23] 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】

[24] 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】

[25] 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】

[26] 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】

[27] 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

[28] 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】

[29] 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸亜鉛，2015 年 9 月 15 日【29】

[30] 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)

[31] 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】

[32] 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】

[33] Day JP, Barker J, Evans LJ, Perks J, Seabright PJ, Ackrill P, et al.: Aluminium absorption studied by ^{26}Al tracer. Lancet 1991; 337: 1345【61】

[34] 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】

[35] 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】

[36] Benke GM and Osborn TW: Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. Food cosmet toxicol 1979; 17: 123-7【33】

[37] 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】

[38] 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 ^{26}Al. Clin Chem 1997; 43: 1023-8【43】

[39] 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 ^{26}aluminium and accelerator mass spectrometry. Clin Sci 1997; 92: 379-83【44】

[40] 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】

[41] Yokel RA and Florence RL: Aluminum bioavailability from tea infusion. Food Chem Toxicol 2008; 46(12): 3659-63【54】

[42] 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】

[43] 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】

[44] 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】

[45] 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】

[46] 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】

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

[48] van der Voet GB and de Wolff FA: Intestinal absorption of aluminium, effect of sodium and calcium. Arch Toxicol 1998; 72: 110–4【41】

[49] 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】

[50] Reiber S, Kukull W, and Standish-Lee P: Drinking water aluminium and bioavailability. J Am Water Works Assoc 1995; 87: 86-100【35】

[51] Yokel RA and McNamara PJ: Aluminium toxicokinetics, An updated minireview. Pharmacol Toxicol 2001; 88: 159-67【37】

[52] Martin RB, Savory J, Brown S, Bertholf RL, and Wills MR: Transferrin binding of Al^{3+} and Fe^{3+}. Clin Chem 1987; 33: 405 - 7【63】

[53] Öhman LO and Martin RB: Citrate as the main small molecule binding Al^{3+} in serum. Clin Chem 1994; 40: 598 - 601【62】

[54] Fulton B, Jaw S, and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. Fundam Appl Toxicol 1989; 12: 144-50【58】

[55] Somova LI and Khan MS: Aluminium Intoxication in Rats. Ⅱ. Chronic Toxicity: Effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and haemotology. S Afr J Food Sci Nutr 1996; 8(3): 102-5【57】~~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】~~

[56] 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】

[57] 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】（http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2004/em/b314329p#!divAbstract）

[58] 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

[59] 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】~~Somova LI and Khan MS: Aluminium Intoxication in Rats. Ⅱ. Chronic Toxicity: Effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and haemotology. S Afr J Food Sci Nutr 1996; 8(3): 102-5【57】~~

[60] 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】

[61] Yumoto S, Nagai H, Kobayashi K, Tamate A, Kakimi S, and Matsuzaki H: ^{26}Al incorporation into the brain of suckling rats through maternal milk. J Inorg Biochem 2003; 97: 155 - 60【60】

[62] Yokel RA: Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. Environ Health Perspect 2002; 110 (Suppl 5): 699-704

[63] 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】

[64] 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】

[65] 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】

[66] 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】

[67] 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】

[68] Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. Mutat Res 1975; 31: 185-9【115】

[69] Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat Res 1980; 77: 109-16【114】

[70] 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】

[71] 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】

[72] 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】

[73] 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】

~~[74] 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】~~

[75] Marzin DR and Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. Mutat Res 1985; 115: 49-51【112】

[76] 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】

[77] 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】

[78] 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】

[79] Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Effects of aluminium sulphate on human lymphocyte chromosomes in vitro. Mutat Res 1990; 244: 179-83【127】

[80] Turkez H and Geyikoglu F: The efficiacy of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate. Toxicol Ind Health 2011; 27(2): 133-42【128】

[81] 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】

[82] 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】

[83] 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】

[84] Manna GK and Das RK: Chromosome aberration in mice induced by aluminium chloride. Nucleus 1972; 15: 180-6【123】

[85] 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】

[86] 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】

[87] Dhir H, Roy AK, and Sharma A: Relative efficiency of *Phyllanthus emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and alminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow. Environ Mol Mutagen 1993; 21: 229-36【131】

[88] Türkez H, Yousef MI, and Geyikoglu F: Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. Food Chem Toxico 2010; 48(10): 2741-6【124】

[89] 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】

[90] Hanas JG and Gunn CG: Inhibition of transcription factor IIIA-DNA interactions by xenobiotic metal ions. Nucleic Acids Res 1996; 24(5): 924-30

[91] 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

~~[92] Yousef MI: Auiminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipd peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. Toxicology 2004: 199: 47-57~~

[93] 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】

[94] Kumar S: Acute toxicity of aluminium chloride, acephate, and their coexposure in male Wistar rat. Int J Toxicol 2001; 20: 219 - 23【66】

[95] 川崎靖，梅村隆志，佐井君江，長谷川隆一，門馬純子，斉藤実，他：コチニール（Cochineal)およびミョウバン（Aluminum Potassium Sulfate)のラットにおける 13 週間同時反復投与毒性試験. 衛生試験所報告 1994；第 112 号：48-56【71】

[96] 曺永晩，水田保子，豊田武士，赤木純一，小川久美子：硫酸アルミニウムカリウムの F344 ラットにおける 90 日間反復投与毒性試験，平成 26 年 3 月 31 日【200】

[97] Golub MS and Keen CL: Effects of Dietary Aluminum on Pubertal Mice. Neurotoxicol Teratol 1999; 21: 595-602【98】

[98] 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】

[99] 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】

[100] 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】

[101] 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】

[102] Schroeder HA, Mitchener M, and Nason AP: Influence of various sugars, chromium and other trace metals on serum cholesterol and glucose of rats. J Nutr 1971; 101: 247-56

[103] Species Specific Information: Mouse. Johns Hopkins University

[104] 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】

[105] International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO(ed.): Aluminium. Environmental Health Criteria (EHC) 194; World Health Organization 1997【70】

[106] Schroeder HA and Mitchener M: Life-term studies in rats: Effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. J Nutr 1975b; 105: 421-7【84】

[107] Schroeder HA, Vinton JR. WH, and Balassa JJ: Effect of chromium, cadmium and other trace metals on the growth and survival of mice. J Nutr 1963; 80: 39-47

[108] Species Specific Information: Rat. Johns Hopkins University

[109] 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】

[110] 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】

[111] 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】

[112] 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】

[113] 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】

[114] 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】

[115] Domingo JL, Gómez M, Bosque MA, and Corbella J: Lack of teratogenicity

of aluminum Hydroxide in mice. Life Sciences 1989; 45: 243-7【104】

116 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】

117 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】

118 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】

119 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】

120 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】

121 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】

122 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】

123 Golub MS, Germann SL, Han B, and Keen CL: Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. Toxicology 2000; 150: 107-17【99】

124 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】

125 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】

[126] 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】

[127] 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】

[128] 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】

[129] 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】

[130] 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】

[131] 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】

[132] 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】

[133] 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】

[134] 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】

[135] 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】

[136] Abd-Elghaffar SKH, El Sokkary GH, and Sharkawy AA: Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin. Neuroendocrinology Letters 2005; 26(5): 609-16【76】

[137] 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】

[138] 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】

[139] 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】

[140] 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】

[141] 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】

[142] 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】

[143] 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】

[144] 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】

[145] Pivnick EK, Kerr NC, Kaufman RA, Jones DP, and Chesney RW: Rickets secondary to phosphate depletion. Clin Pediatr 1995; 34: 73-8【141】

[146] 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】

[147] 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】

[148] 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】

[149] 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】

[150] 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】

[151] Bakar C, Karaman HI, Baba A, and Sengünalp F: Effect of high aluminium concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. Arch Environ Contam Toxicol 2010; 58: 93-44【153】

[152] 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】

[153] Wettstein A, Aeppli J, Gautshi K, and Peters M: Failure to find a relationship between mnestic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. Int Arch Occup Environ Health 1991; 63: 97-103【155】

[154] 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】

[155] Neri LC and Hewitt D: Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. Lancet 1991; 338: 390【158】

[156] 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】

[157] 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】

[158] 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】

[159] 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】

[160] 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】

[161] 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】

[162] 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】

[163] 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 aluminumcontaining compounds. Can J Aging 1994a; 13: 488-98【170】

[164] 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】

[165] 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】

[166] 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】

[167] 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】

[168] 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】

[169] 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】

[170] The Canadian Study of Health and Aging(CSHA): Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. Neurology 1994; 44: 2073-80【159】

[171] 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】

[172] Flaten TP: Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. Brain Res Bull 2001; 55: 187-96【166】

[173] 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】

[174] 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】

[175] 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】

[176] Walton JR: Aluminium in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. Neurotoxicology 2006; 27(3): 385-94【148】

[177] 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】

[178] 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】

[179] 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】

[180] Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, et al.: Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). J Inorg Biochem 2013; 126: 35-7

[181] Mirza A, King A, Troakes C, and Exley C: Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. J Trace Elem Med Biol 2017; 40: 30-6

[182] 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】

[183] 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】

[184] 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】

[185] 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】

[186] 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】

[187] 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】

[188] 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】

[189] Starkey BJ: Aluminium in renal disease: current knowledge and future developments. Ann Clin Biochem 1987; 24: 337-44【187】

[190] Drüeke TB: Intestinal absorption of aluminium in renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl. 2): 13-6【188】

[191] 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】

[192] 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】

[193] 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】

194 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】

195 Ejima A, Watanabe C, Koyama H, and Satoh H: Analysis of trace elements in the central nerve tissues with inductively coupled plasma-mass spectrometry. Tohoku J Exp Med 1996; 178: 1-10

~~196 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~~

197 佐藤 恭子，久保田 浩樹，建部 千絵，大槻 崇，穐山 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】

198 佐藤 恭子，久保田 浩樹，建部（佐々木）千絵，大槻 崇，穐山 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】

199 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】

~~200 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】~~

201 佐藤恭子，食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究その 1 指定添加物品目（第 10 回最終報告）．平成 25 年度【192】

202 厚生労働省，硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの食品健康影響評価に係る補足資料．平成 29 年 7 月

203 佐藤恭子，生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究その 1 指定添加物品目（第 11 回最終報告）．平成 28 年度

204 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

~~205 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】~~

206 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】

[207] 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】

[208] 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】

~~[209] 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】~~

[210] 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】

~~[211]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】~~

[212] 国立保健医療科学院：WHO 飲料水水質ガイドライン 第 4 版（日本語版）．平成 24 年 12 月；170-1，325-7

[213] 食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について，2014 年 3 月 31 日

[214] FSANZ: The 23rd Australian total diet study. Food Standards Australia New Zealand; 2011: 1-41, 109-17【198】