

Aluminum Toxicity Studies in Sprague-Dawley Rats

(A double-blinded randomised
neurodevelopmental investigation with
an aging component)

Design, Conception and Analyses by Dr. Judes Poirier, K.Q.

Director, Molecular Neurobiology Unit / Douglas Institute Montreal, Canada

*Conducted by ToxTest**

at the Alberta Research Council Inc., Canada

Sponsored by the Aluminum Salts Consortium of Canada

Dr. Judes Poirier
Fall 2012

1

SDラットにおける アルミニウム毒性試験

(加齢要素を用いた二重盲検
ランダム化神経発達毒性試験)

デザイン、構想、および分析： ダグラス研究所(モントリオール、カナダ)
分子神経生物学ユニット、ジユド・ポアリエ博士 K.Q.

アルバータ研究審議会(カナダ)にてTox Test®により実施

カナダ・アルミニウム塩コンソーシアム後援

Dr. Judes Poirier
Fall 2012

1

Content of the Presentation

- Why these studies ?
- Planning and Design
- The 3 Pivotal studies
 - The 90 Days Dose-ranging Developmental Study
 - The Neurodevelopmental / Aging Study
 - The Aluminum Salts Comparative Bioavailability
- Conclusion

2

プレゼンテーションの内容

- なぜ、これらの試験を実施するのか？
- 計画とデザイン
- 三つの主要試験
 - 90日間用量範囲別発達試験
 - 神経発達/加齢試験
 - アルミニウム塩のバイオアベイラビリティ比較試験
- 結論

2

Why these studies ?

- Aluminum salts were identified on the Second Priority Substances List (1995) by the Canadian government.
- Because of the limited available data on human health effects of several aluminum salts, and the general poor quality of the animal neurodevelopmental and aging scientific literature, a series of studies were designed using the highest standards used in the biotech/pharmaceutical field.
- Pursuant to subsection 78(2) of the Canadian Act, a **Notice of Suspension** was published in Dec. 2000, in order to allow for the development of further toxicological information required.

3

なぜ、これらの試験を実施するのか？

- アルミニウム塩は、カナダ政府により1995年に第二優先物質リストに指定された。
- 数種類のアルミニウム塩におけるヒトの健康への影響について、得られる情報が限られており、動物における神経発達および加齢に関する質のよい文献がないため、バイオテクノロジー/薬学分野において採用されている最も高い基準を用いて一連の試験がデザインされた。
- さらに必要とされる毒性知見の蓄積のために、カナダの法律のサブセクション78(2)に基づき、2000年12月に、**停止通知**が発行された。

3

Aluminum Toxicity studies in Sprague-Dawley rats

The Approach and Design Issues

4

SDラットにおける アルミニウム毒性試験

アプローチおよび試験デザイン

4

Aluminum Toxicity Studies in Sprague-Dawley rats: Design Issues

1. Which aluminum salt to use ?
 1. Aluminum citrate
2. Which animal species ? Strain ?
 1. Sprague Dawley
3. When to start and when to stop?
 1. From gestation to early aging
4. Which gender ?
 1. Both
5. Which organ should be the focus of the study?
 1. The brain because of its association with dementia

5

SDラットにおけるアルミニウム毒性試験: 試験デザイン

1. どのアルミニウム塩を使用したらよいか？
 1. クエン酸アルミニウム
2. どの動物種？系統？
 1. SD系
3. 開始と終了の時期は？
 1. 妊娠期から若年期まで
4. どちらの性別？
 1. 両方の性別
5. どの臓器を試験の対象とするか？
 1. 認知症との関連性により、脳を対象

5

Aluminum Toxicity Studies in Sprague-Dawley rats: Design Issues (II)

1. Pivotal Studies must in full compliance with OECD's Good Laboratory Practices
2. Three Distinct Studies
 - A Dose-Finding study using the most bioavailable aluminum salt
ALUMINUM CITRATE
 - A neurodevelopmental study with a chronic (12 Months) neurotoxicity counterpart in rats
SPRAGUE DAWLEY
 - Bioavailability study of the Five Most common aluminum salts in Sprague-Dawley Rats
Focus on the CNS

6

SDラットにおけるアルミニウム毒性試験： 試験デザイン（Ⅱ）

1. 主要試験はOECDのグッド・ラボラトリー・プラクティス（GLP）を順守
2. 三つの各試験
 - バイオアベイラビリティの最も高いアルミニウム塩を用いた用量設定試験
クエン酸アルミニウム
 - 慢性神経毒性（12か月）対照ラットによる神経発生的試験
SD系
 - SDラットにおける最も一般的な5種のアルミニウム塩のバイオアベイラビリティ試験
中枢神経系に着目

6

90-Day Dose Finding Developmental Toxicity Study

90日間用量設定発達毒性試験

90-Day Dose Finding Developmental Toxicity Study

Central Objective:

To determine the maximum tolerated dose (MTD) of Al-citrate in Sprague Dawley rats when given to pregnant females at day 6 of pregnancy through the first 90 days of life of the progeny.

8

90日間用量設定発達毒性試験

主目的:

雌SDラットの妊娠6日目に投与を開始し、仔が生後90日になるまでの間投与を継続した場合の、SDラットにおけるクエン酸アルミニウムの最大耐量(MTD)を特定する。

8

MTD definition

The maximum tolerated dose of aluminum citrate that did not cause:

- overt toxicity (e.g. appreciable cell death or organ dysfunction),
- or toxic manifestations that are predicted materially to reduce the life span of the animals except as a result of neoplastic development
- or a 10% or greater retardation of body weight gain as compared to control animals.

9

MTDの定義

MTDとは、以下の事象が生じなかったクエン酸アルミニウムの最大耐量である。

- 明らかな毒性(例:明らかな細胞死または臓器機能障害)が見られる。
- あるいは、腫瘍発生によるものを除き、動物の寿命を短縮すると実質的に想定される毒性症状がある。
- あるいは、対照動物と比較して、体重の増加が10%あるいはそれ以上遅延している。

9

Test system

Al citrate in drinking water from the 6th day of gestation through the first 90 days of life

Species/Age: Sprague-Dawley rats 5-6 weeks at onset of dosing

Total Number: 40 timed pregnant females (via in house breeding) – 4 groups of 10 rats (3 dosage levels, 1 negative control)

10

試験方法

妊娠6日目より生後90日までの間、
飲み水にクエン酸アルミニウムを混入する。

種類/年齢: 投与開始から5-6週間後のSDラット

総数: 妊娠時期を操作して同時期に合わせた雌40匹(自家繁殖) -
ラット10匹ずつを4群に分ける(3つの投与量レベル、1つの陰性対
照群)

10

Treatment of Dams

| Treatment | No. of Animals per Group | Target Dosage Level (mg/kg) of elemental aluminum | Target Dosage Concentration (g/L) of elemental Aluminum (assumes average water consumption of 120 ml/kg/day) | Dosage Concentration (g/L) of Aluminum Citrate adjusting for 9.8% Aluminum by mass |
|-----------|--------------------------|---|--|--|
| | Female | | | |
| control | 10 | 0 | 0 | 0 |
| low dose | 10 | 25 | 0.208 | 2.13 |
| mid dose | 10 | 50 | 0.417 | 4.25 |
| high dose | 10 | 100 | 0.833 | 8.50 |

11

母親への処置

| 試験 | 群ごとの動物数 | アルミニウム元素の目標投与量 (mg/kg) | アルミニウム元素の目標投与濃度 (g/L) (水摂取量を平均120ml/kg/日と仮定) | アルミニウムの質量を9.8%に調整したクエン酸アルミニウムの投与濃度 (g/L) |
|------|---------|------------------------|---|--|
| | 雌 | | | |
| 陰性対照 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 低用量 | 10 | 25 | 0.208 | 2.13 |
| 中用量 | 10 | 50 | 0.417 | 4.25 |
| 高用量 | 10 | 100 | 0.833 | 8.50 |

11

Treatment of pups

| Treatment | No. of Animals per Group | | Target Dosage Level (mg/kg) of elemental aluminum | Target Dosage Concentration (g/L) of elemental Aluminum (assumes average water consumption of 120 ml/kg/day*) | Dosage Concentration (g/L) of Aluminum Citrate adjusting for 9.8% Aluminum by mass |
|-----------|--------------------------|------|---|---|--|
| | Female | Male | | | |
| control | 40 | 40 | 0 | 0 | 0 |
| low dose | 40 | 40 | 25 | 0.208 | 2.13 |
| mid dose | 40 | 40 | 50 | 0.417 | 4.25 |
| high dose | 40 | 40 | 100 | 0.833 | 8.50 |

12

仔への処置

| 試験 | 群ごとの動物数 | | アルミニウム元素の目標投与量 (mg/kg) | アルミニウム元素の目標投与濃度 (g/L) (水摂取量を平均 120ml/kg/日と仮定) | アルミニウムの質量を9.8%に調整したクエン酸アルミニウムの投与濃度 (g/L) |
|------|---------|----|------------------------|--|--|
| | 雌 | 雄 | | | |
| 陰性対照 | 40 | 40 | 0 | 0 | 0 |
| 低用量 | 40 | 40 | 25 | 0.208 | 2.13 |
| 中用量 | 40 | 40 | 50 | 0.417 | 4.25 |
| 高用量 | 40 | 40 | 100 | 0.833 | 8.50 |

12

Summary of the testing

Timed pregnant dams (n= 10 per group) dosed with aqueous solutions of Al-citrate at 3 dosage levels. A control group received Nanopure plain water (negative controls) .

Dosing of dams via *ad libitum* drinking water from gestation day 6 through weaning of offspring. Water consumption was weekly monitored.

At postnatal day 21, pups were weaned by moving them to individual caging and dams were sacrificed.

Weaned offspring similarly dosed until 90 days of age.

試験概要

三段階の投与レベルで、妊娠時期を操作した雌ラット(n = 10/群)にクエン酸アルミニウム水溶液を投与した。対照群には純水「Nanopure」を与えた(陰性対照)。

妊娠6日目より離乳期まで、母親に不断給水方式で投与した。水の摂取量は毎週測定した。

仔は生後21日に個別のケージに移動して離乳した。母親は処分した。

離乳した仔は生後90日になるまで、同様に投与した。

90 day Study Results

Mortality: Animals dying prior to planned termination were found in all groups receiving aluminum citrate and represent peculiarities of individual dams/litters and do not represent any test item effect

Clinical Observations: dermatologic abnormalities were observed and do not represent pathologies likely to have been caused by the test item.

Body Weights: High dose aluminum (100 mg/kg) citrate appeared to retard early growth compared to control animals.

In the absence of significant differences in maximum body weight, it is proposed that reduction in early growth was abrogated by a faster and/or a lengthier growth period later in life.

90日試験結果

死亡率: クエン酸アルミニウムを投与された全ての群において計画された処分よりも前に死亡したラットが見られたが、それは試験の影響によるものではなく、個々の母親/同腹仔の個別理由によるものであった。

臨床観察: 皮膚に異常が見られたが、試験が原因と思われるような病理所見ではない。

体重: 対照ラットと比較して、高用量のクエン酸アルミニウム(100mg/kg)投与は初期の成長を遅延させるようである。

成長初期の遅延にもかかわらず、最大体重に有意差がないことは、その後の急成長および/またはその後の成長期に取り戻されると考えられる。

90 day Study Results

Gestation Length: The Al-citrate may have prolonged gestation times at highest dose (100mg/kg). However, the small magnitude of the differences and the lack of an ideal dose response draws the biological significance into question.

Developmental Landmarks: possible advanced puberty in the male animals receiving aluminum citrate; but it may be largely artefactual since 104 of the male animals had already developed those landmarks at the first observation.

Hematology: no significant differences between groups within the Hematology data

90日試験結果

妊娠期間: 高用量(100mg/kg)のクエン酸アルミニウムは妊娠期間をわずかに延長させた可能性がある。しかしながら、差異が小さく、理想的な用量反応関係が見られなかったことから、生物学的意義があるのかどうか不明である。

発達指標: クエン酸アルミニウムを投与した雄ラットに早熟の徴候が見られたが、最初の観察時点で104匹の雄ラットにその特徴が見られたことから大部分は人為的な現象である可能性がある。

血液学: 投与群間において血液データに有意差はなかった。

Final Outcome

While the definitive MTD value could NOT be defined from the data set generated in this study, it is clear that the MTD is near the 100mg/kg-bw/day dose, or slightly above.

最終結果

本試験で得られたデータからはMTD値を特定することはできなかったが、MTDがおおよそ100mg/kg体重/日またはそれよりも少し高い値であることは明らかである。

Developmental and Chronic (12 Months) Neurotoxicity Study of Aluminum Citrate in Rats

From gestation to early aging

17

ラットにおけるクエン酸アルミニウムの 発達および慢性(12か月)の神経毒性試験

妊娠期から若年期まで

17

Developmental and Chronic Neurotoxicity Study of Aluminum Citrate in Rats

Central Objective

Develop data on the potential functional and morphological hazards to the nervous system that may arise in the offspring from exposure of the mother during pregnancy and lactation and, of the offspring through 12 months of age.

Pregnant Mothers Lactating Pups

Pups from 0 to 12 months of age : Males and Females



ALUMINUM CITRATE EXPOSURE

18

ラットにおけるクエン酸アルミニウムの 発達および慢性の神経毒性試験

主目的

妊娠中の母親およびその母親からの授乳を通じて暴露した仔に、
生後12か月までに起こる可能性のある神経系への機能的、形態学
的な影響を及ぼす危害要因に係るデータを得る。

妊娠している母親

授乳期の仔

年齢0~12か月の仔 : 雄と雌



クエン酸アルミニウムへの暴露

18

Protocol and design

- The aluminum salt was administered to multiple groups of pregnant animals during gestation, lactation, and post-weaning, through 12 months of age.
- Based on the previous 90-day developmental toxicity study, we will position the 100 mg/kg/day dose as the mid-level dose for the 12 month study.
- The evaluation includes observations to detect gross neurologic and behavioral abnormalities, determination of motor activity, response to auditory startle, assessment of learning, neuropathological evaluation, brain weights, and biochemical changes.
- In addition to aluminum levels in different organs, several other metals were assessed using mass spectrometry.

19

試験実施計画および試験デザイン

- 妊娠期、授乳期、そして離乳後の時期といった生後12か月までのラットで構成された複数群に、アルミニウム塩が投与された。
- すでに実施された90日発生毒性試験に基づいて、100mg/kg/日を12か月試験の中間用量に設定した。
- 評価には、神経学的異常、行動異常を検出するための観察、運動能力の測定、聴覚性驚愕反応試験、学習分析、神経病理学的評価、脳重量、および生化学的変化が含まれる。
- 異なる臓器におけるアルミニウムレベルに加え、質量分析法を用いて、実際に幾つかの他の金属も分析した。

19

Treatment groups (dams)

Table 1. Treatment Group Allocation of Dams

| Treatment Group | Treatment | No. of Animals per Group | Target Dosage Level (mg/kg) of elemental aluminum | Target Dosage Concentration (g/L) of elemental Aluminum (assumes average water consumption of 120 ml/kg/day) | Dosage Concentration (g/L) of Aluminum Citrate adjusting for 9.3% Aluminum by mass† |
|-----------------|---------------------------|--------------------------|---|--|--|
| | | | | | Female |
| 1 (C)* | control (deionized water) | 20 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (A) | low dose | 20 | 30 | 0.250 | 2.69 |
| 3 (D) | mid dose | 20 | 100 | 0.833 | 8.96 |
| 4 (E) | high dose | 20 | 300 | 2.499 | 26.87 |
| 5 (B) | Sodium citrate | 20 | 0 | 0, but dosage concentration of sodium citrate dihydrate equimolar to that of aluminum in Group 4 is 27.2 g/L | 0, but dosage concentration of sodium citrate dihydrate equimolar to that of aluminum in Group 4 is 27.2 g/L |

*Note : Treatment Group letter designations are those used while staff were blinded as to treatment. These letter designations were used during Appendix B table compilation, and for the pathology and statistical analyses. Therefore some tables and figures in this report will have the groups designated by letter only.

† The concentrations listed in the table were adjusted to maintain the same Al content when new batches of Al citrate differing in % Al by mass (i.e. 9.8%, 8.7%) were used.

NEGATIVE CONTROL

LOW DOSE

MID DOSE

HIGH DOSE

POSITIVE CONTROL

被験群(母親)

表1. 被験群 母親の割当て

| 被験群 | 試験 | 群ごと の動物数 雌 | アルミ | アルミニウム元素の | アルミニウム質量を |
|--------|-----------|------------------|----------------------------|---|---|
| | | | ニウム元素の 目標投与量 (mg/kg) | 目標投与濃度 (g/L) (水摂取量を平均 120ml/kg/日と仮定) | 9.3%に調整した クエン酸アルミニウムの 投与濃度 (g/L)† |
| 1 (C)* | 対照(脱イオン水) | 20 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (A) | 低用量 | 20 | 30 | 0.250 | 2.69 |
| 3 (D) | 中用量 | 20 | 100 | 0.833 | 8.96 |
| 4 (E) | 高用量 | 20 | 300 | 2.499 | 26.87 |
| 5 (B) | クエン酸ナトリウム | 20 | 0 | 0, しかしクエン酸ナトリウム二水和物の投与濃度は群4のアルミニウムと等モルであり、27.2g/Lである。 | 0, しかしクエン酸ナトリウム二水和物の投与濃度は群4のアルミニウムと等モルであり、27.2g/Lである。 |

*注: 被験群に割当てられているアルファベット文字は、試験中にスタッフが判別できないようにすることを目的としている。この文字割当ては付録Bの表、および病理的、統計的分析に使用された。従って、本報告書の図表には、文字表記のみの群が存在する。

†表に記載されている濃度は、アルミニウム質量パーセントが異なる新たなバッチ(9.8%、9.7%等)のクエン酸アルミニウムが使用された場合に、同じアルミニウム含有量を保持するために調整されている。

陰性対照

低用量

中用量

高用量

陽性対照

Treatment groups (pups)

Table 2. Treatment Group Allocation of Pups

| Treatment Group | Treatment | No. of Animals per Group | | Target Dosage Level (mg/kg) of elemental aluminum | Target Dosage Concentration (g/L) of elemental Aluminum (assumes average water consumption of 120 ml/kg/day) | Dosage Concentration (g/L) of Aluminum Citrate adjusting for 9.3% Aluminum by mass † |
|-----------------|---------------------------|--------------------------|------|---|--|--|
| | | Female | Male | | | |
| 1 (C)* | control (deionized water) | 80 | 80 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (A) | low dose | 80 | 80 | 30 | 0.250 | 2.69 |
| 3 (D) | mid dose | 80 | 80 | 100 | 0.833 | 8.96 |
| 4 (E) | high dose | 80 | 80 | 300 | 2.499 | 26.87 |
| 5 (B) | Sodium citrate | 80 | 80 | 0 | 0, but dosage concentration of sodium citrate dihydrate equimolar to that of aluminum in Group 4 is 27.2 g/L | 0, but dosage concentration of sodium citrate dihydrate equimolar to that of aluminum in Group 4 is 27.2 g/L |

*Note : Treatment Group letter designations are those used while staff were blinded as to treatment. These letter designations were used during Appendix B table compilation, and for the pathology and statistical analyses. Therefore some tables and figures in this report will have the groups designated by letter only.

† The concentrations listed in the table were adjusted to maintain the same Al content when new batches of Al citrate differing in % Al by mass (i.e. 9.8%, 8.7%) were used.

For a 70Kg human, 300 mg/kg is equivalent to a daily intake of 21 gr. of Al

21

被験群(仔)

表2. 被験群 仔の割当て

| 被験群 | 試験 | 群ごとの動物数 | | アルミニウム元素の目標投与量 (mg/kg) | アルミニウム元素の目標投与濃度 (g/L) (水摂取量を平均120ml/kg/日と仮定) | アルミニウム質量を9.3%に調整したクエン酸アルミニウムの投与濃度 (g/L) † |
|--------|------------|---------|----|------------------------|---|---|
| | | 雌 | 雄 | | | |
| 1 (C)* | 対照 (脱イオン水) | 80 | 80 | 0 | 0 | 0 |
| 2 (A) | 低用量 | 80 | 80 | 30 | 0.250 | 2.69 |
| 3 (D) | 中用量 | 80 | 80 | 100 | 0.833 | 8.96 |
| 4 (E) | 高用量 | 80 | 80 | 300 | 2.499 | 26.87 |
| 5 (B) | クエン酸ナトリウム | 80 | 80 | 0 | 0 しかしクエン酸ナトリウム二水和物の投与濃度は群4のアルミニウムと等モルであり、27.2g/Lである。 | 0 しかしクエン酸ナトリウム二水和物の投与濃度は群4のアルミニウムと等モルであり、27.2g/Lである。 |

*注: 被験群に割当てられているアルファベット文字は、試験中にスタッフが判別できないようにすることを目的としている。この文字割当ては付録Bの表、および病理的、統計的分析に使用された。従って、本報告書の図表には、文字表記のみの群が存在する。

†表に記載されている濃度は、アルミニウム質量パーセントが異なる新たなバッチ(9.8%、9.7%等)のクエン酸アルミニウムが使用された場合に、同じアルミニウム含有量を保持するために調整されている。

体重70kgのヒトにとって300mg/kgは、一日にアルミニウム21グラムを摂取するに等しい。

21

Treatment Group letter designations

- A – Low Dose Group
- B – Sodium Citrate Group
- C – Control Group
- D – Mid Dose Group
- E – High Dose Group

For reporting, the different milestone cohorts were given numbers:

- Cohort 1** – Postnatal Day 23
- Cohort 2** – Postnatal Day 64
- Cohort 3** – Postnatal Day 120
- Cohort 4** – Postnatal Day 364

被験群 文字割当て

- A – 低用量群
- B – クエン酸ナトリウム群
- C – 対照群
- D – 中用量群
- E – 高用量群

報告のため、経過ごとのコホートに番号が割当てられた。

- Cohort 1** – 生後23日
- Cohort 2** – 生後64日
- Cohort 3** – 生後120日
- Cohort 4** – 生後364日

Results for dams

Overall, no Al treatment related mortality was observed in dams

No significant differences between mean body weights of controls and Al treated groups. The largest difference in mean b/w of dams was at postnatal day 15 when the mean weight of the Na citrate group was 7.3% below controls. This is considered a small, but nonetheless significant, adverse effect of Na citrate on the body weights of dams.

Overall, no significant clinical signs were observed in exposed dams during gestation and lactation periods. Slight and mild dehydration and weight loss were observed in dams from Na citrate group, which might be Na citrate treatment related. 7 dams from the Hi dose group had diarrhea at PND 3.

Mean dosage level during gestation and lactation varied between close 100% to 174% of target. Actual dosage, although not at 100% of target followed water consumption which varied similarly in all groups and group differences in dosage were maintained.

*No consistent evidence for any effects of Al-citrate on **Functional Observational Battery (FOB)** characteristics in the adult dams.*

23

母親に関する結果

全体的に、母親においてアルミニウム試験に関連した死亡は確認されなかった。

対照群とアルミニウムを投与された群の平均体重に有意差は見られなかった。母親において最も平均体重の差異が現れたのは、クエン酸ナトリウム群の平均体重が対照群よりも7.3%低かった、生後15日目である。小さな差異だが、クエン酸ナトリウムの母親の体重に対する重大な有害事象と考えられる。

全体的に、暴露された母親の妊娠、授乳中には著しい臨床症状は見られなかった。クエン酸ナトリウム群の母親には、クエン酸ナトリウム投与による影響の可能性があり、軽い脱水症状およびわずかな体重減少が確認された。高用量群のうち7匹の母親は産後3日目において下痢が認められた。

妊娠中および授乳中の平均投与レベルは目標の100%~174%と多様であった。実際の投与量は、目標の100%ではなかったが、同様に全ての群において多様であった水の消費量と比例し、群間の投与量の差異は保たれた。

成体の母親において、機能観察総合評価(FOB)に対するクエン酸アルミニウムの影響を示す一貫した証拠は見られなかった。

23

Results for Pups

The main cause of mortality was the urinary tract pathology in the high dose group, especially the males causing diarrhea and bloat, thinness, poor hair coat and hematuria

The high dose of Al citrate and sodium citrate are considered to have had adverse effects on the body weights and growth parameters of female pups.

Dosing with either aluminum citrate or sodium citrate resulted in a significant increase in water consumption vs control which may be related to the disturbances of fluid balance caused by the more serious urinary tract blockages in the males.

After post-weaning weeks 5-9, dosages dropped below target and thereafter declined $\approx 1/3$ to $1/2$ of target dose; this was due mostly to the decline in water consumption that occurred with the advancing age of the rats. The impact on the study was deemed low, because:

1. the dosages received were significantly different for each group
2. signs of toxicity were observed at the highest dose,
3. the concentration of Al citrate in the high dose was near saturation, so, a higher intake level was not possible.

仔に関する結果

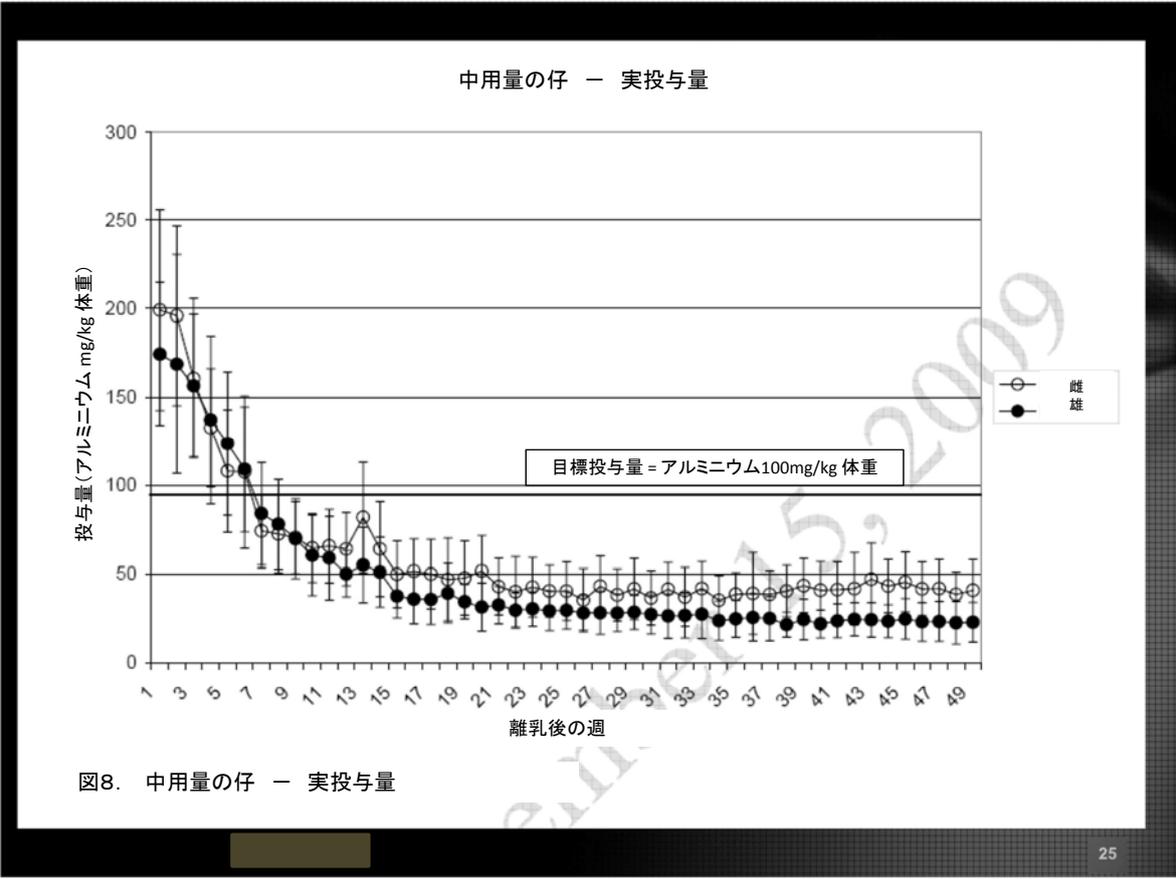
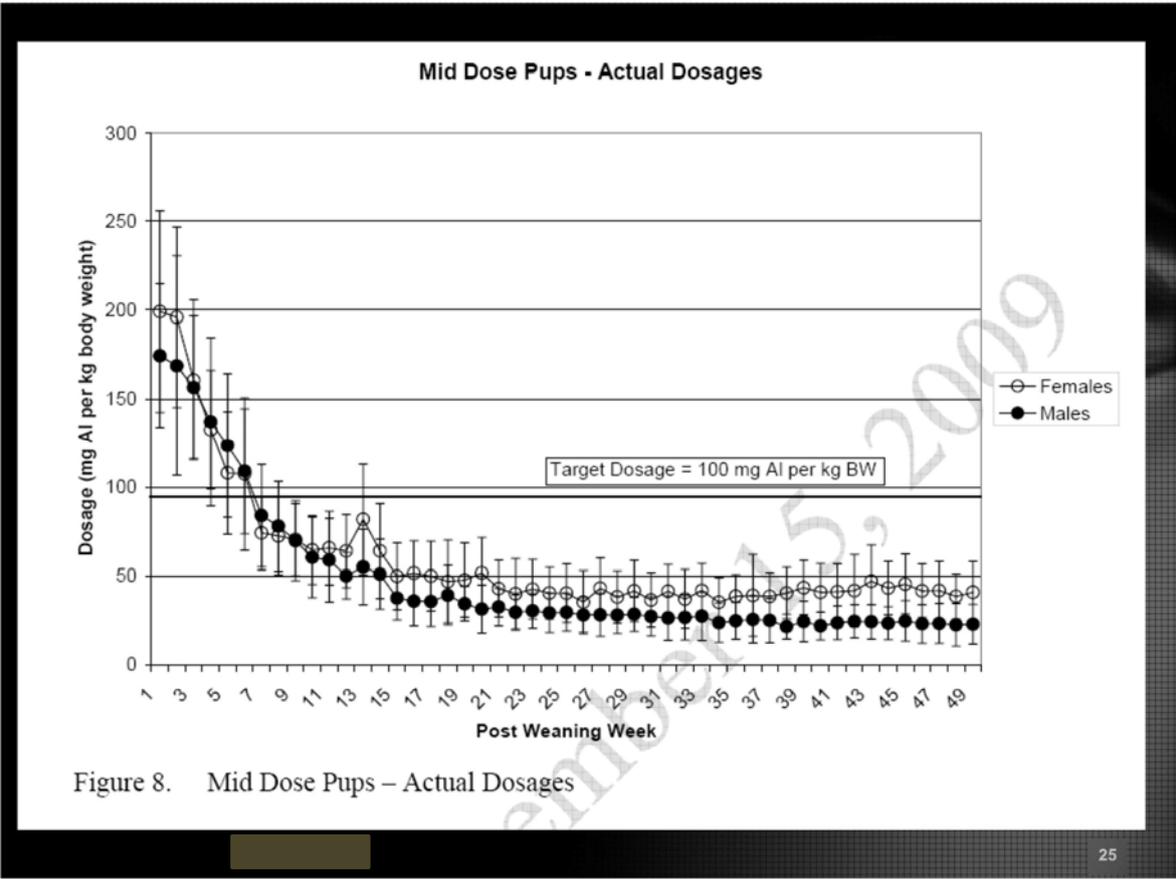
死亡の主な原因は高用量群において見られた尿路病変であり、特に雄には下痢、腫脹、痩せ、毛並み悪化、血尿の症状が認められた。

高用量のクエン酸アルミニウムおよびクエン酸ナトリウムは、雌の仔の体重および成長パラメータに悪影響を及ぼすと考えられる。

クエン酸アルミニウムあるいはクエン酸ナトリウムの投与は、対照群と比較して、雄における尿路閉塞による体液平衡障害に関連している可能性のある、著しい摂水量の増加をもたらした。

離乳後5~9週を過ぎると、投与量は目標を下回り、その後目標量の三分の一から二分の一にまで減少した。主な原因は、ラットが成長するにつれて摂水量が減少することにあった。次の理由により、試験への影響は低いと見なされた。

1. 各群の投与量に有意差が認められた。
2. 毒性の兆候は高用量群で観察された。
3. 高用量群のクエン酸アルミニウム濃度は飽和状態に近く、より高レベルの摂取は困難であった。



Developmental Landmarks

Table 7. Summary statistics for developmental landmarks by group and pup sex (vaginal opening for the females and preputial separation for the males)

| Parameter | Sex | Statistic | Low Dose | Na citrate | Control | Mid Dose | High Dose |
|----------------------------|-----|-----------|----------|------------|---------|----------|-----------|
| Number of days to Landmark | M | Mean | 39.3 | 41.1 | 39.6 | 39.4 | 42.5 |
| | | SD | 1.5 | 2.4 | 2.1 | 1.9 | 3.2 |
| | F | Mean | 32.1 | 35.3 | 31.3 | 32.4 | 39.7 |
| | | SD | 2.5 | 2.9 | 2.1 | 2.1 | 5.6 |

The high doses of Al citrate and Na citrate delayed development of the rat pups in both sexes. The differences in days to reach landmarks in some litters from the high dose group so this is probably an Al citrate effect.

26

生育上の特徴

表7. 群別、性別の生育上の特徴の簡易統計(雌の膣開口および雄の包皮分離)

| パラメータ | 性別 | 統計 | 低用量 | クエン酸ナトリウム | 対照 | 中用量 | 高用量 |
|-----------------|----|------|------|-----------|------|------|------|
| 生育上の特徴が現れるまでの日数 | M | Mean | 39.3 | 41.1 | 39.6 | 39.4 | 42.5 |
| | | SD | 1.5 | 2.4 | 2.1 | 1.9 | 3.2 |
| | F | Mean | 32.1 | 35.3 | 31.3 | 32.4 | 39.7 |
| | | SD | 2.5 | 2.9 | 2.1 | 2.1 | 5.6 |

高用量のクエン酸アルミニウムおよびクエン酸ナトリウムは、雄雌共に仔ラットの成長を遅延させた。高用量群の同腹仔において、生育上の特徴が現れるまでの日数に差が見られたことから、クエン酸アルミニウムの影響があったと推測される。

26

Observations and Conclusions

Actual dosages for dams were near or above target, but for offspring the actual dosages were 1/3 to 1/2 of target for most of the 1 year lifespan.

The results indicated that Aluminum had little effect on dams, but adverse effects were evident in the high dose offspring.

- In high dose male pups, urinary calculi caused urinary tract pathology and all high dose male pups have to be euthanized at about three months of age.
- In both sexes, the high dose offspring exhibited lower growth and body weights, diarrhea, bloating, poor coats, hematuria, and the delayed appearance of developmental landmarks. Some of these effects were observed in the Na citrate group as well.
- The high dose group also exhibited microcytic anemia, elevated alkaline phosphatase, serum calcium and urea, and lower total protein, albumin and globulin, relative to other groups, symptoms consistent with known Al toxicity.

In the neurobehavioral tests, the strongest Al-related adverse effect was in the neuromuscular domain, with dose-related reductions in fore- and hind-limb grip strength and to a lesser extent, foot splay.

Weak evidence of Al effects related to more subtle and inconsistent observations in one sex or in one cohort at a time showing slightly reduced FOB (functional observational battery) activity, heightened FOB excitability in the females, slightly reduced and transient startle response and mild, slightly reduced motor activity..

No evidence of Al related pathology beyond the urinary and gastrointestinal tracts, with no Al-related neuropathology observed.

No evidence of Al-related effects on learning/memory based on maze and habituation tests.

試験結果および結論

母親の実投与量はほぼ目標通り、若しくは目標以上であったが、仔の実投与量は約1年の寿命の間、ほとんど目標の三分の一から二分の一であった。

アルミニウムは母親にはほとんど影響を及ぼさないが、高用量を投与した仔には悪影響を及ぼすことが分かった。

- 高用量を投与した雄仔は、尿結石による尿路病変を引き起こし、すべての雄仔は年齢3か月ほどで安楽死させた。
- 高用量を投与した雄雌両方において、成長の遅延および低体重、下痢、腫脹、悪い毛並、血尿、そして生育上の特徴出現の遅延が見られた。幾つかの影響はクエン酸ナトリウム群でも観察された。
- 高用量群は他の群と比較して、小球性貧血、アルカリフォスファターゼ、血清カルシウムおよび尿素の上昇、総タンパク、アルブミンおよびグロブリンの減少が見られ、どの症状も既知のアルミニウム毒性に合致する。

神経行動試験では、アルミニウムに関する最も強い悪影響は神経筋領域で発生し、投与量に比例した、前肢、後肢の握力低下、軽度の足幅減少が認められた。

一つの性別群、または一群ごとの一貫性のない観察結果で根拠としては弱いですが、アルミニウムの影響には、FOB活性のわずかな低下、雌におけるFOB興奮性の上昇、一時的な驚愕反応のわずかな低下、そして運動能力の低下が認められた。（注：FOB・・・網羅的行動観察のための一連のテスト）

アルミニウム関連毒性は尿路および消化管以外には認められず、アルミニウムに関連した神経毒性も認められなかった。

迷路試験および慣化試験に基づいた、学習能力および記憶にアルミニウムが影響するという証拠は得られなかった。

Observations and Conclusions (II)

Aluminum concentrations in the blood, liver and bone of both sexes were significantly higher in the high, and in some cases the mid dose groups relative to controls, peaking at postnatal day 64.

Aluminum concentrations in blood, liver, bone and cortex (brain) were well correlated at the postnatal day 23, 64, 120 and 364 of the study.

Aluminum concentrations in the bone demonstrated the strongest correlation with dosage, being significantly higher than Na citrate and controls for most cohorts/sexes. (postnatal day 23, 64, 120, 364)

In the CNS tissues, concentration of aluminum was greatest in brainstem, followed by spinal cord, cerebellum and cortex. In general, aluminum concentration in CNS tissues **was poorly correlated** with dosage, with the exception of cortex where there were significant differences between high dose and control animals in several cohorts.

Regional differences in aluminum concentration were most apparent at postnatal day 23 and 64, and only the cortex demonstrated an accumulation of aluminum with time.

High Al exposure did not seem to be associated with autonomic or sensorimotor dysfunction. There was

- a weak association between Al exposure and reduced home cage activity,
- a very weak association with excitability,
- some association with neuromuscular performance but this may also be related to group differences in body weight,
- an association with physiological function.

28

試験結果および結論 (2)

高用量群、そして時には中用量群において、雌雄共に対照群と比較して、著しく高いアルミニウム濃度が血液、肝臓および骨に認められ、濃度は生後64日目にピークに達した。

血液、肝臓、骨および大脳皮質におけるアルミニウム濃度は、生後23日、64日、120日、そして364日で高い相関性が認められた。

骨におけるアルミニウム濃度が投与量と最も相関があり、ほとんどのコホート(群)/性別においてクエン酸ナトリウムおよび対照群よりも著しく高い相関性を示した。(生後23日、64日、120日、364日)

中枢神経系組織におけるアルミニウム濃度は脳幹において最も高く、続いて脊髄、小脳および皮質で高濃度が認められた。概して中枢神経系組織におけるアルミニウム濃度は投与量とほとんど相関しないが、大脳皮質においてのみ、幾つかの高用量群と対照群との間に有意差が認められた。

生後23日および64日を除いては、脳の部位別のアルミニウムの濃度差は認められなかった。ただし、大脳皮質においてのみ経時的なアルミニウムの蓄積が認められた。

高レベルのアルミニウム暴露は、自律神経機能障害または感覚運動障害と関連性はないと思われるが、以下の関連性はあるものと思われる。

- アルミニウム暴露とケージ内活動レベルの低下とのわずかな関連性。
- アルミニウム暴露と興奮性との非常にわずかな関連性。
- アルミニウム暴露と神経筋能力に何らかの関連性が認められたが、体重差による影響の可能性もある。
- アルミニウム暴露と生理的機能との関連性。

28

Observations and Conclusions (III)

For motor activity using the mean ambulatory counts there were no consistent patterns of significant group differences over the course of the study.

The lack of a consistent pattern over time indicates that if Al exposure affected auditory startle response, the effect was transient and not apparently dose-related.

The analyses performed did not reveal any evidence of aluminum effects on learning and spatial memory in the Morris water maze test.

Brain to body weight ratios tended to follow body weight. Brain weight tended to be conserved, and the treatments did not appear to affect this pattern very much.

The main gross postmortem finding of urinary tract pathology, principally in the high dose group, was interpreted as an Al-citrate finding which precipitated in the urinary tract causing stone formation and blockage, but did not have any anatomic-pathologic effects on other organs

Among the brain regions, Al levels were best related to dose in the cortex, where the levels, despite being the lowest observed in all tissues, were highly correlated with those in the liver and femur.

Al levels in the high dose groups ranged from about 0.5 $\mu\text{g/g}$ in the cortex to about 8 $\mu\text{g/g}$ in the brainstem, whereas by Month 2, the range had declined to about 0.75 $\mu\text{g/g}$ in the cortex vs. about 1.8 $\mu\text{g/g}$ in the brainstem. This time-related change may indicate the presence of a developmental process.

試験結果および結論 (3)

平均歩数を用いた運動量試験においては、試験期間を通じて投与群間の差に一貫したパターンは見られなかった。

経時的に一貫したパターンが認められないということは、アルミニウム暴露が聴覚驚愕反応に影響を及ぼしたとしても、明確に投与量に比例したものではなく、一時的なものであったことを意味する。

モーリス水迷路試験における分析では、学習能力および空間記憶にアルミニウムの影響は認められなかった。

脳対体重の比率は、体重に比例する傾向がある。脳の重量は維持されており、試験結果にはほとんど影響しないと考えられる。

主に高用量群の尿路病変の病理所見では、クエン酸アルミニウムは尿路に蓄積して結石を作り、尿路閉塞を引き起こしたと解釈されるが、他の臓器には解剖学的、病理的影響は認められなかった。

大脳皮質におけるアルミニウムレベルが投与量に最も高相関を示しており、全ての組織の中で最も低いレベルであったにもかかわらず、肝臓および大腿骨のレベルと高い相関性を示した。

高用量投与群におけるアルミニウムレベルの範囲は皮質の0.5 $\mu\text{g/g}$ から脳幹の8 $\mu\text{g/g}$ までであったが、2か月目までに、皮質で0.75 $\mu\text{g/g}$ 、脳幹で1.8 $\mu\text{g/g}$ にまで減少した。時間に比例したこの変化は発育過程の蓄積を示している可能性がある。

Only the high dosage (300 mg Al per kg, target) produced physiological and neuromuscular adverse effects in offspring exposed in utero through to one year of life,

The high dosage shows concentrations of Al in blood, femur, liver and some CNS tissues that were significantly higher than controls.

However, there was no evidence of an effect on learning and memory in this study.

General Conclusions

30

子宮内にいるときから生後1年まで暴露された仔の高用量群(目標投与量 アルミニウム300mg/kg)においてのみ、生理的悪影響および神経筋への悪影響が現れた。

高用量群においては、血液、大腿骨、肝臓、および何例かの中枢神経系組織にアルミニウムの蓄積が見られ、どれも対照群の濃度よりも有意に高かった。

しかしながら、本試験において、学習能力および記憶力に対する影響は認められなかった。

総合的な結論

30

Safety Assessment Conclusions

Dams (Sprague Dawley CD rats)

• Maternal toxicity

• LOAEL (rat, body weight) 100 mg Al/kg.

• Reproductive toxicity

• NOAEL (rat, gestational length) - 300 mg Al/kg.

Offspring

• Developmental toxicity

• LOAEL (rat, male, female, decreased body weight) 100 mg Al/kg;

• NOAEL (rat, male, female, body weight) - 30 mg Al/kg.

安全性評価の結果

母親(SD CDラット)

• 母体毒性

• LOAEL(ラット、体重) - 100mg アルミニウム/kg

• 生殖毒性

• NOAEL(ラット、妊娠期間) - 300mg アルミニウム/kg

仔

• 発生毒性

• LOAEL(ラット、雄、雌、体重減少) - 100mg アルミニウム/kg

• NOAEL(ラット、雄、雌、体重) - 30mg アルミニウム/kg

**BIOAVAILABILITY STUDY
FOR FIVE
ALUMINUM SALTS
IN SPRAGUE-DAWLEY RATS**

STUDY 3

32

**SDラットにおける
アルミニウム塩5種の
バイオアベイラビリティ試験**

スタディー 3

32

BIOAVAILABILITY STUDY

Central Objective

Biodistribution of repeated oral administration by gavage of Sprague Dawley rats with formulations of:

- Aluminum citrate,
- Aluminum sulphate,
- Aluminum nitrate,
- Aluminum chloride,
- Aluminum hydroxide

and control vehicle over the course of two weeks.

33

バイオアベイラビリティ試験

主目的

以下のアルミニウム塩およびコントロール溶液のSDラットへの二週間にわたる経管栄養による反復経口投与後の生体内分布

- ・ クエン酸アルミニウム
- ・ 硫酸アルミニウム
- ・ 硝酸アルミニウム
- ・ 塩化アルミニウム
- ・ 水酸化アルミニウム

33

Dosing

| Treatment Group | Treatment | Number of Doses Received | No. of Animals per Group | | Dosage Level of Aluminum (mg/kg) | Dosage Concentration of Aluminum (mg/ml) | Dosage Concentration of the Salt (mg/ml) | Dosage Volume (ml/kg) |
|-----------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------|----------------------------------|--|--|-----------------------|
| | | | Male | Female | | | | |
| 1 | Water | 7 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 2 | Water | 14 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 3 | Aluminum citrate | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 30.61 | 10 |
| 4 | Aluminum citrate | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 30.61 | 10 |
| 5 | Aluminum sulfate | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 34.29 | 10 |
| 6 | Aluminum sulfate | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 34.29 | 10 |
| 7 | Aluminum nitrate | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 42.31 | 10 |
| 8 | Aluminum nitrate | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 42.31 | 10 |
| 9 | Aluminum chloride | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 27.27 | 10 |
| 10 | Aluminum chloride | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 27.27 | 10 |
| 11 | Aluminum hydroxide | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 10.66 | 10 |
| 12 | Aluminum hydroxide | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 10.66 | 10 |

Daily dosage:

- 30 mg/kg-bw (Al) for 7 or 14 days
- blood and organ collection analysed for Al, Mn, Fe and Cu concentrations

34

投与

| 試験群 | 試験 | 投与量の回数 | 群毎の動物数 | | アルミニウム投与量レベル (mg/kg) | アルミニウム塩 投与濃度 | | 投与量投与濃度 (mg/ml) | (ml/kg) |
|-----|------------|--------|--------|---|----------------------|--------------|---------|-----------------|---------|
| | | | 雄 | 雌 | | (mg/ml) | (mg/ml) | | |
| 1 | 水 | 7 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 10 | |
| 2 | 水 | 14 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 10 | |
| 3 | クエン酸アルミニウム | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 30.61 | 10 | |
| 4 | クエン酸アルミニウム | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 30.61 | 10 | |
| 5 | 硫酸アルミニウム | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 34.29 | 10 | |
| 6 | 硫酸アルミニウム | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 34.29 | 10 | |
| 7 | 硝酸アルミニウム | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 42.31 | 10 | |
| 8 | 硝酸アルミニウム | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 42.31 | 10 | |
| 9 | 塩化アルミニウム | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 27.27 | 10 | |
| 10 | 塩化アルミニウム | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 27.27 | 10 | |
| 11 | 水酸化アルミニウム | 7 | 5 | 5 | 30 | 3 | 10.66 | 10 | |
| 12 | 水酸化アルミニウム | 14 | 5 | 5 | 30 | 3 | 10.66 | 10 | |

一日投与量

- 30mg/kg体重 (アルミニウム) を7日間または14日間
- 血液および臓器を分析して、アルミニウム、マンガ、鉄および銅の濃度を調べる。

34

Results

For most tissues, the concentration of aluminum was less after 14 days than after 7, regardless of sex or treatment including control reflecting the clearance of previously deposited Al and that treatment had little effect (with the exception of bone and kidney).

結果

ほとんどの組織において、性別や処置に関係なく、アルミニウム濃度は、7日目よりも14日目の方が低かった。すでに蓄積されたアルミニウムの除去を目的としたコントロールを含む処置は、骨と腎臓を除いてはほとんど影響が認められなかった。

Results

Table 5. Median Aluminum Concentration ($\mu\text{g/g}$) Wet Weight vs. Treatment in Selected Tissues

| | Citrate | Sulfate | Nitrate | Chloride | Hydroxide | Control |
|-------------------------|---------|---------|---------|----------|-----------|---------|
| Bone (day 7 males) | 0.61* | 0.28* | 0.29* | 0.30* | 0.26 | 0.18 |
| Kidney (day 7 males) | 0.60* | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| Kidney (day 14 females) | 0.90* | 0.30 | 0.30 | 0.20 | 0.30 | 0.20 |

* denotes significantly different from controls ($p < 0.05$)

結果

表5. アルミニウム濃度の中央値($\mu\text{g/g}$)湿重量 対 選択された組織への投与

| | クエン酸 | 硫酸 | 硝酸 | 塩化物 | 水酸化物 | 対照 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| 骨 (7日目の雄) | 0.61* | 0.28* | 0.29* | 0.30* | 0.26 | 0.18 |
| 腎臓 (7日目の雄) | 0.60* | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| 腎臓 (14日目の雌) | 0.90* | 0.30 | 0.30 | 0.20 | 0.30 | 0.20 |

*印は、対照との有意差を示す ($p < 0.05$)

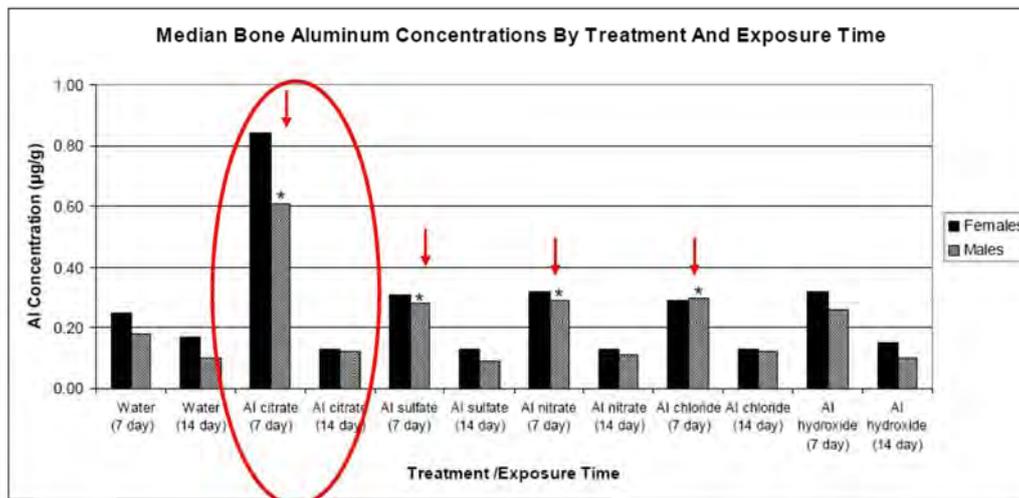


Figure 9. Median Bone Aluminum Concentrations by Treatment and Exposure Time for Both Sexes, * denotes significantly different from water controls ($p < 0.05$). Also, in the males on Day 7, Al citrate concentrations were significantly higher than Al sulfate, Al nitrate and Al hydroxide. Al chloride concentrations were higher than Al hydroxide ($p < 0.05$).

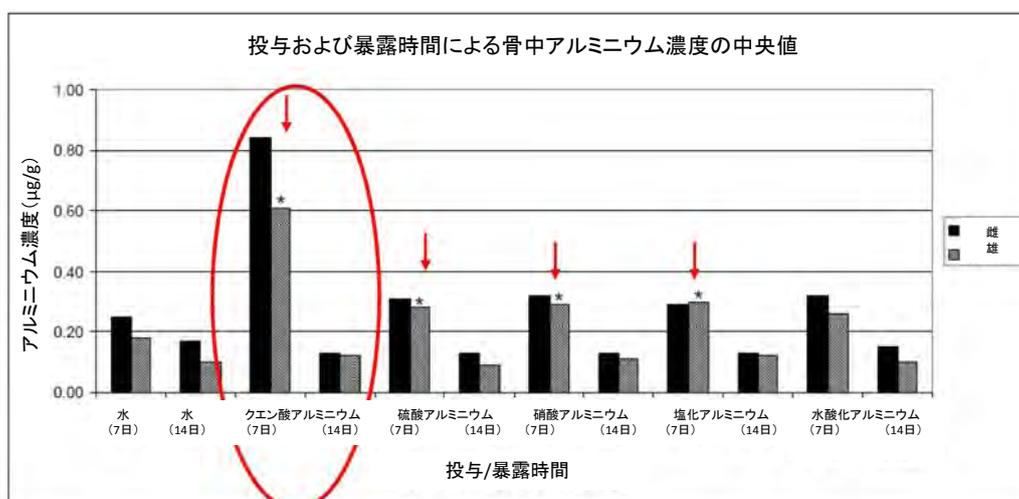


図9. 雌・雄に対する投与および暴露時間による骨中アルミニウム濃度の中央値であり、*印は対照水からの有意差を示す ($p < 0.05$)。また、7日目の雄においてクエン酸アルミニウム濃度は硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウムおよび水酸化アルミニウムよりも有意に高かった。塩化アルミニウム濃度は水酸化アルミニウムよりも高かった ($p < 0.05$)。

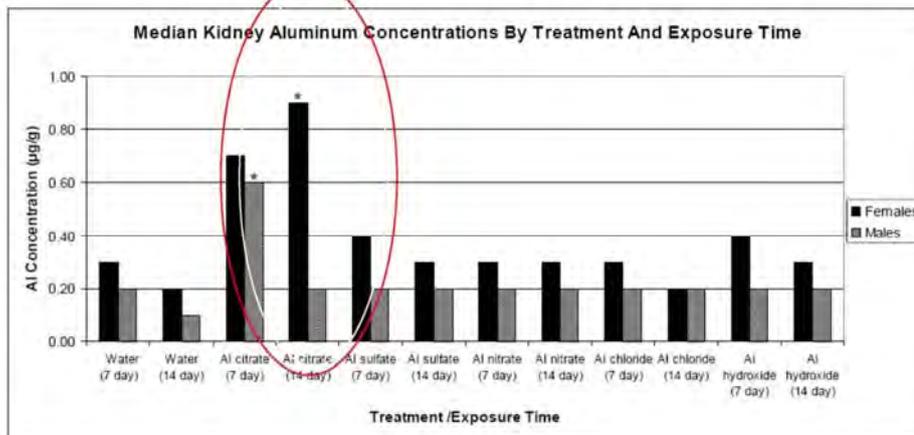


Figure 6. Median Kidney Aluminum Concentrations by Treatment and Exposure Time for Both Sexes. * denotes Al concentrations significantly higher after Al citrate exposure than water controls, Al sulfate, Al nitrate, Al chloride and Al hydroxide for females after 14 days exposure and males after 7 days exposure ($p < 0.05$).

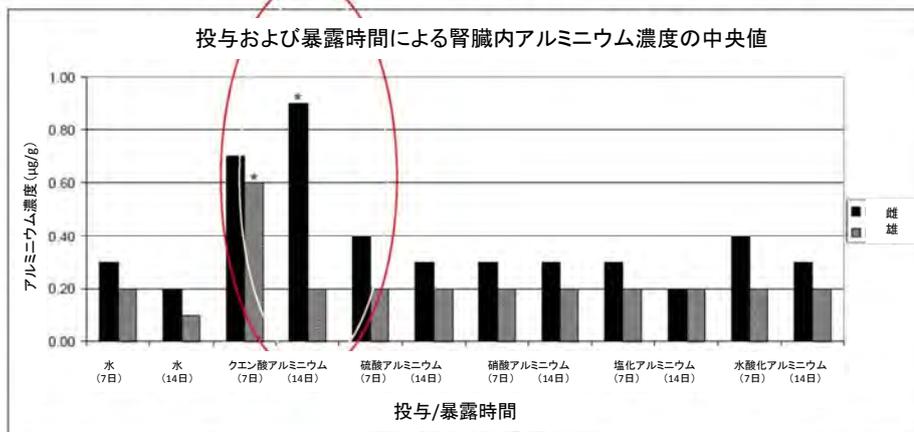


図6. 雌・雄に対する投与および暴露時間による腎臓内アルミニウム濃度の中央値であり、*印は、対照水、硫酸アルミニウム、塩化アルミニウムおよび水酸化アルミニウムの暴露後（雌は14日間、雄は7日間）よりも、クエン酸アルミニウムの暴露後に、アルミニウム濃度が有意に高かったことを示す ($p < 0.05$)。

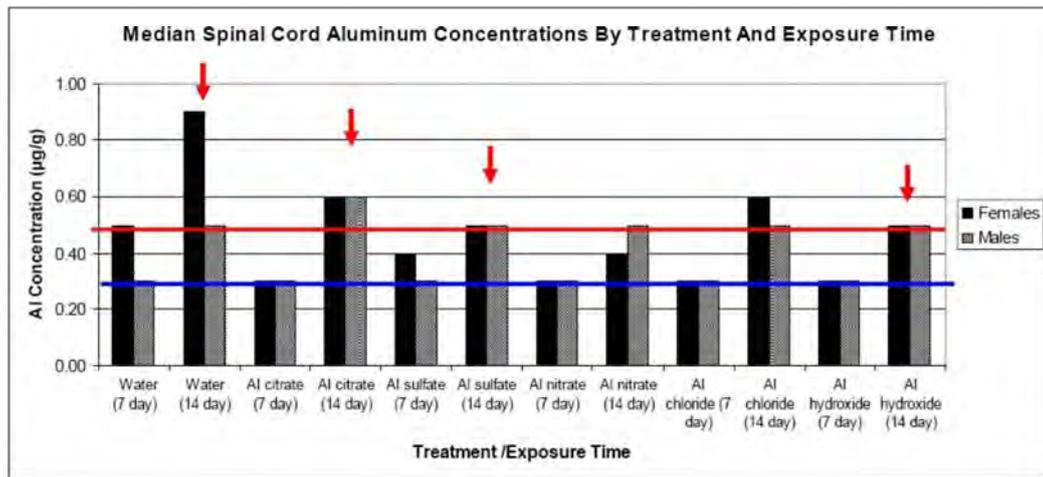


Figure 7. Median Spinal Cord Aluminum Concentrations by Treatment and Exposure Time for Both Sexes

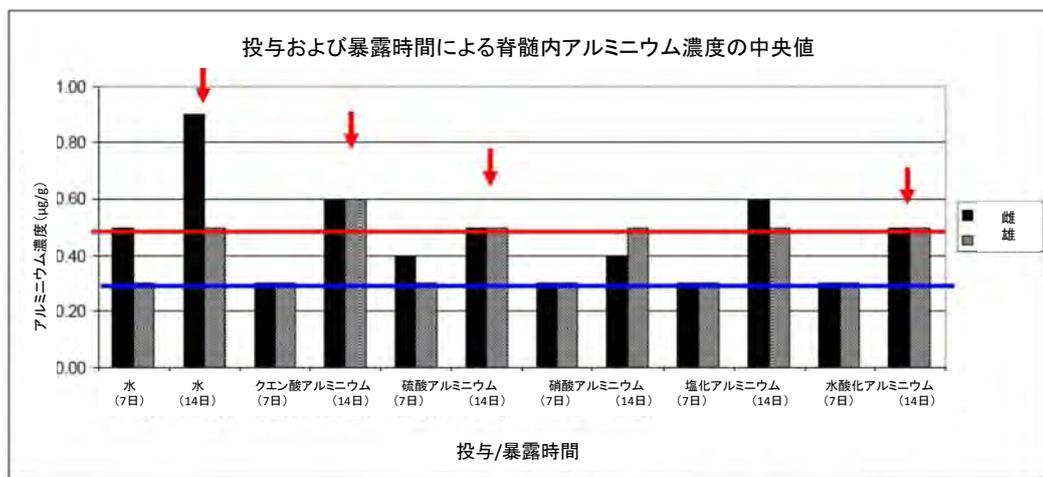


図7. 雌・雄に対する投与および暴露時間による脊髄内アルミニウム濃度の中央値。

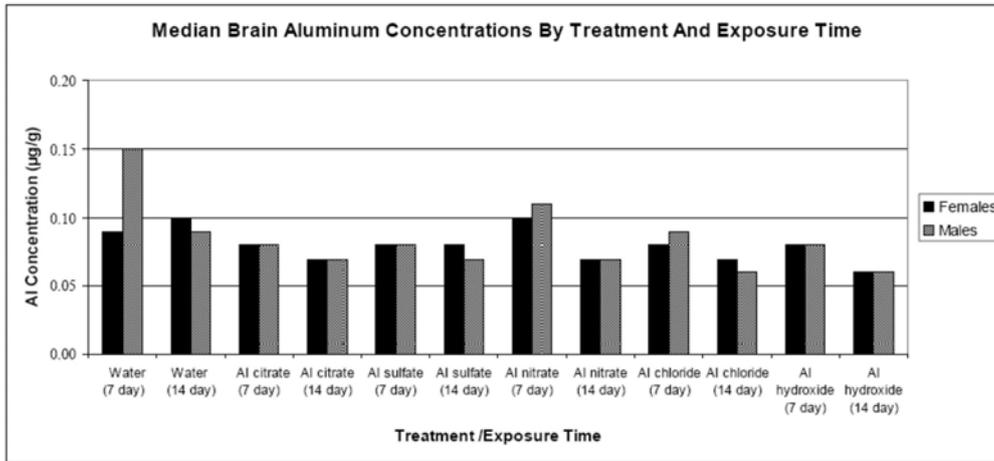


Figure 4. Median Brain Aluminum Concentrations by Treatment and Exposure Time for Both Sexes.

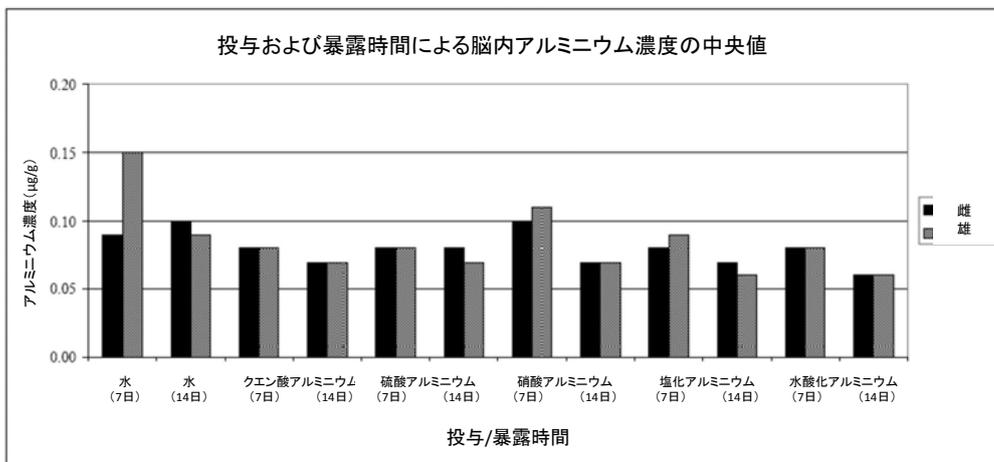


図4. 雌・雄に対する投与および暴露時間による脳内アルミニウム濃度の中央値。

Conclusions

The **spinal cord** is the only tissue that showed Al concentration higher after 14 days in every group (**including controls**) and sex.

- 2X for Citrate;
- 1.5X for Sulphate
- 1.5X for Hydroxide

From the long term study results,

- Among the brain regions, Al levels were best related to dose in the cortex, where the levels, despite being the lowest observed in all tissues, were highly correlated with those in the liver and femur.
- The **spinal cord** concentrations of Al, both cervical and thoracic, were low, and generally more variable than those in the other tissues

Based on median **bones** concentration of Al,

- Al citrate in male shows bioconcentration 3X the controls after 7 days. After 14 days the level is not statistically different from control

Based on median **kidney** concentration of Al,

- Al citrate in male shows bioconcentration 3X the controls after 7 days (but not statistically different from control after 14 days)
- **Al citrate in female shows bioconcentration 4.5X the controls after 14 days.**

結論

脊髄でのみ、すべての群(**対照群含む**)および性別において、投与14日後の方のアルミニウム濃度が高くなった。

- ・クエン酸アルミニウム 2倍
- ・硫酸アルミニウム 1.5倍
- ・水酸化アルミニウム 1.5倍

長期試験から

- ・脳領域では、大脳皮質において、アルミニウムレベルと投与量との間に相関が認められた。大脳皮質はすべての組織の中で最も低い値にもかかわらず、肝臓や大腿骨におけるレベルと最も高い相関性が認められた。
- ・脊髄におけるアルミニウムの濃度は、頸部および胸部の両方において低く、また一般的に、他の組織よりも変化が大きい。

骨におけるアルミニウム濃度の中央値から

- ・雄のクエン酸アルミニウム濃度は、7日後において対照群の3倍の生体内蓄積を示す。14日後において、そのレベルは対照群と統計学的に差が認められなかった。

腎臓におけるアルミニウム濃度の中央値から

- ・雄におけるクエン酸アルミニウム濃度は、7日後において対照群の3倍の生体内蓄積を示した。(しかし、14日後には、対照群と統計学的に差は認められなかった。)
- ・**雌におけるクエン酸アルミニウム濃度は、14日後には対照群の4.5倍の生体内蓄積を示した。**

Conclusions

Brain, was largely neutral, showing little change between day 7 and 14.

This may suggest poor clearance in neuronal tissues and, in the case of spinal cord, life long bioaccumulation prior to acquisition of the animals by the test laboratory.

結論

脳には概ね変化なく、投与後7日と14日でほとんど差が認められなかった。

このことは、神経組織におけるクリアランス(排出効率)が低いことを示しており、
脊髄の場合は、当該動物を試験のために入手する前までの生体内蓄積を示している
可能性がある。

GENERAL CONCLUSIONs

綜合的結論

Level of Concern and Associated Uncertainties

On the basis of dozen of previous studies and conjunction with these ones, we propose that a dose of 100 mg Al/kg bw/d, as total Al, be considered as the level at which neurological and reproductive/ developmental effects begin to be repeatedly observed in animal studies

Based on their use pattern, the three aluminum salts are not significant contributors to total aluminum exposure. Food is the principal source of Al exposure, followed by soil.

Drinking water and air combined is less than 2 % of total Al intake.

懸念のレベルおよび関連する不確実性

数多くの過去の研究に基づき、総アルミニウム量として100 mg アルミニウム/kg 体重/日の投与量が、種々の動物試験において神経学的、生殖学的、発生的影響が繰り返し確認され始めるレベルであると考えられる。

三種類のアルミニウム塩は、暴露様式の違いにより総アルミニウム暴露に重大な影響を与えるものではない。食物がアルミニウム暴露の主な原因であり、土壌がそれに続く。

飲料水と空気を合わせても、総アルミニウム摂取量の2%に満たない。

Level of Concern and Associated Uncertainties

Human health risk characterization: Given the importance of food in the total exposure to aluminum, a probabilistic analysis of the exposure for intakes by different subsets of the Canadian population is warranted and should distinguish Al originating from food additives from natural sources in foods.

Migration of Al from Materials in Contact with Food: With respect to the uses of the three salts used as a component in coating films in food packaging, the estimated amount of aluminum migrating from these films into the food would be negligible

Additional animal studies on toxicokinetics and neurological / neurodevelopmental effects of Al of different salts should be done to replicate and validate the current findings, including Al fluoride, to provide better exposure-response relationship.

懸念のレベルおよび関連する不確実性

人の健康に対するリスク判定: アルミニウムに対する総暴露における食物の重要性を考えると、カナダ人の異なる集団の摂取による暴露の確率論的解析は正当であり、食品添加物由来のアルミニウムを食物の自然界由来のものと区別すべきである。

食品接触材料からのアルミニウムの移行: 食品包装の被覆フィルムの部材として使用される三種類のアルミニウム塩に関し、それらのフィルムから食品に移行すると推定されるアルミニウム量は無視できる。

現在の研究の反復実験や検証を行い、よりよい暴露・反応関係を証明するために、フッ化アルミニウムを含む異なるアルミニウム塩のトキシコキネティクス、神経学的、神経発達学的影響に関する動物試験を行なうべきである。

Thank you

ありがとうございました。