

# Safety Evaluation of Dietary Aluminium by JECFA

Dr Diane Benford  
Food Standards Agency  
London, UK

diane.benford@foodstandards.gsi.gov.uk



1

## FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 による 食品中のアルミニウムの安全性評価

ダイアン・ベンフォード博士  
食品基準庁  
英国、ロンドン

diane.benford@foodstandards.gsi.gov.uk



2

# JECFA

- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
  - First met in 1956
  - Evaluates the safety of food additives, contaminants, naturally occurring toxicants and residues of veterinary drugs in food
  - Develops principles for the safety assessment of chemicals in food
  - Provides advice to Codex Alimentarius



3

## FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

- FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
  - 1956年に初会合
  - 食品添加物、汚染物質、自然毒、および食品中に残る動物用医薬品の安全性を評価
  - 食品中の化学物質の安全性評価に係る原則の策定
  - 国際食品規格に対する助言



4

# The Recent JECFA Evaluations

67<sup>th</sup> Meeting of JECFA, June 2006,  
WHO Food Additives Series volume 58

*ALUMINIUM FROM ALL SOURCES, INCLUDING FOOD ADDITIVES  
(addendum)*

*First draft prepared by*

*D.J. Benford,<sup>1</sup> N. Thatcher,<sup>1</sup> D. Mason,<sup>1</sup> D. Street,<sup>2</sup> C. Leclercq,<sup>3</sup> M. DiNovi,<sup>2</sup>  
J. Bend<sup>4</sup> & B. Whitehouse<sup>5</sup>*

74<sup>th</sup> Meeting of JECFA, June 2011,  
WHO Food Additives Series volume 65

*ALUMINIUM-CONTAINING FOOD ADDITIVES (addendum)*

*First draft prepared by*

*D.J. Benford,<sup>1</sup> A. Agudo,<sup>2</sup> C. Baskaran,<sup>1</sup> M. DiNovi,<sup>3</sup> D. Folmer,<sup>3</sup>  
J.-C. Leblanc<sup>4</sup> and A.G. Renwick<sup>6</sup>*

Food  
Standards  
Agency  
food.gov.uk

5

# 最近のJECFAによる評価

2006年6月、第67回JECFA会合  
WHO食品添加物シリーズ VOL.58

食品添加物を含むすべてのソース由来のアルミニウム  
(補遺)

初稿著者

*D.J. Benford,<sup>1</sup> N. Thatcher,<sup>1</sup> D. Mason,<sup>1</sup> D. Street,<sup>2</sup> C. Leclercq,<sup>3</sup> M. DiNovi,<sup>2</sup>  
J. Bend<sup>4</sup> & B. Whitehouse<sup>5</sup>*

2011年6月、第74回JECFA会合  
WHO食品添加物シリーズ VOL.65

アルミニウムを含む食品添加物(補遺)

初稿著者

*D.J. Benford,<sup>1</sup> A. Agudo,<sup>2</sup> C. Baskaran,<sup>1</sup> M. DiNovi,<sup>3</sup> D. Folmer,<sup>3</sup>  
J.-C. Leblanc<sup>4</sup> and A.G. Renwick<sup>6</sup>*

Food  
Standards  
Agency  
food.gov.uk

6

# The JECFA process

- Review biological studies
  - Biochemical studies
  - Toxicological studies
  - Observations in humans
- Review data of relevance to exposure
  - Analytical methods
  - Sampling protocols
  - Exposure from different sources
  - Effects of food processing
- Dose-response analysis
- Comments
- Evaluation

7

# JECFAのプロセス

- ・ 生物学的研究をレビューする
  - 生化学的研究
  - 毒性学的研究
  - ヒトにおける観察
- ・ 暴露に関連するデータをレビューする
  - 解析手法
  - サンプルングプロトコル
  - 異なるソースからの暴露
  - 食品加工の影響
- ・ 用量反応解析
- ・ コメント
- ・ 評価

8

## The 2006 Evaluation

- “Consider all data relevant to the evaluation of the toxicity and intake (including bioavailability) of aluminium used in food additives and from other sources”

9

## 2006年における評価

- ・「食品添加物に使用されるアルミニウムまたは他のソースからのアルミニウムの毒性および摂取量(バイオアベイラビリティを含む)の評価に関連するすべてのデータを考慮する」

10

# Aluminium

- Third most abundant element
- Major constituent of the earth's crust
  - release to the environment by natural processes and anthropogenic sources
- Present in foods from several sources
  - Natural content
  - Environmental contamination
  - Use of aluminium compounds in food processing, packaging and storage
  - Flocculant in drinking water
  - Food additives
    - Can lead to highest content

11



# アルミニウム

- ・ 3番目に豊富に存在する元素
- ・ 地殻を構成する主要な要素
  - 自然過程または人為的ソースによって環境中に放出
- ・ 様々なソースから食物に混入
  - 自然に存在するもの
  - 環境汚染
  - 食品加工、包装、保存にアルミニウム化合物を使用
  - 飲料水中の凝集剤
  - 食品添加物
    - ・ 食品中の量が高くなる可能性

12



# Absorption of aluminium

- Generally less than 1%
  - Soluble compounds generally assumed more bioavailable than insoluble compounds
  - Solubility lowest at neutral pH
  - Conversion to aluminium hydroxide in the duodenum leads to precipitation and excretion
  - increased by organic anions such as citrate
  - decreased by phosphates

13

# アルミニウムの吸収

- 一般的に1%未満
  - 一般的に、可溶性化合物は不溶性化合物よりもバイオアベイラビリティが高いと推定されている
  - 溶解度は中性pHで最も低くなる
  - 十二指腸におけるアルミニウム水酸化物への変換により不溶化、排泄
  - クエン酸等の有機アニオンにより増加
  - リン酸塩により減少

14

## Distribution and excretion

- Distribution to blood, bone, brain, liver and kidney
- Predominantly bound to transferrin in blood
- Excretion primarily in urine

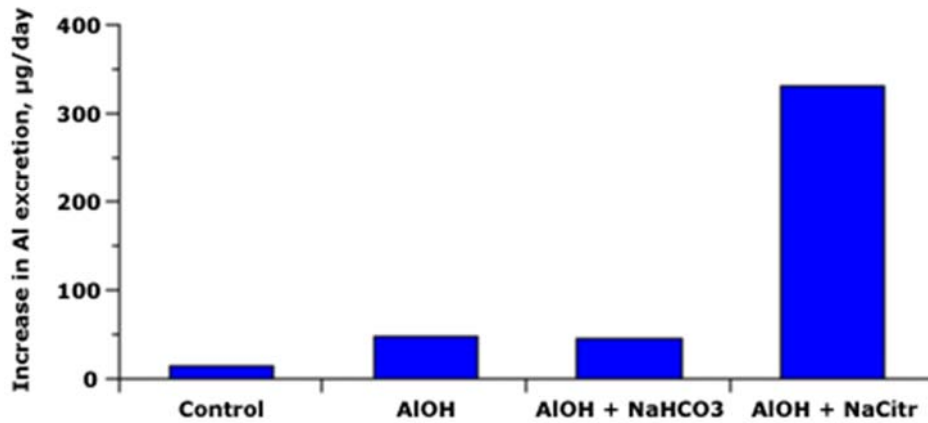
15

## 分布と排泄

- ・ 血液、骨、脳、肝臓、腎臓に分布
- ・ 主に血液中のトランスフェリンに結合
- ・ 主に尿として排泄

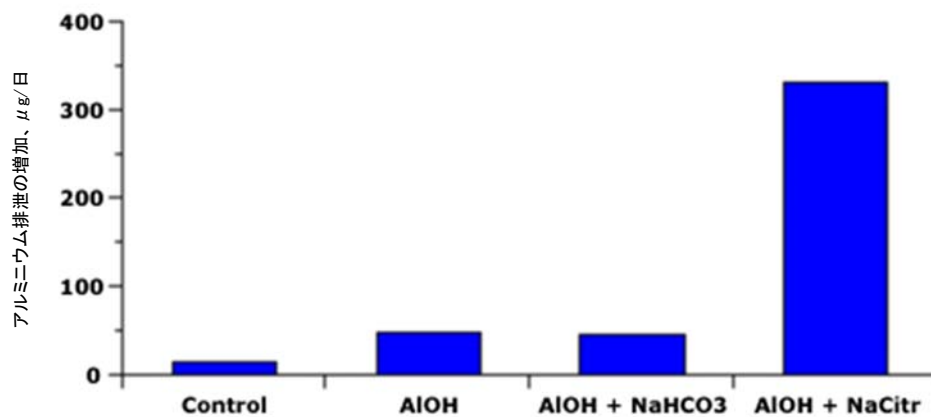
16





Increase in urinary aluminum excretion in subjects on a control diet and those given aluminum hydroxide (AlOH) alone or with sodium bicarbonate or sodium citrate. Aluminum excretion rose markedly in the last group due to increased intestinal absorption.

Data from Walker, JA, Sherman, RA, Cody, RF, Arch Intern Med 1990; 150:2037.



対照食事、水酸化アルミニウムのみ、水酸化アルミニウムと重炭酸ナトリウム、または水酸化アルミニウムとクエン酸ナトリウムを与えた各被験者の尿でのアルミニウム排泄の増加。腸管吸収の増加により、最後のグループにおいては顕著にアルミニウム排泄が上昇。

Data from Walker, JA, Sherman, RA, Cody, RF, Arch Intern Med 1990; 150:2037.

# Toxicity studies up to 2006

- From published literature relating to different Al compounds
- Many investigating specific effects of mechanisms of action
- Not designed to provide information on dose-response relationships
- Some not clear on whether dose is as Al compound or Al
- Many do not take into account Al content of basal feed
  - 60-8300 mg Al/kg feed, ~ up to 830 mg/kg b.w. per day in rats
  - Low Al feed contains about 7 mg Al/kg, ~ 0.7 mg/kg b.w. per day in rats

# 2006年までの毒性研究

- 異なるアルミニウム化合物に関する既報文献を参照した
- 多くは作用メカニズムに係る特定の影響を調査したもの
- 用量反応関係についての情報を得るためにデザインされたものではなかった
- 文献のいくつかについては、アルミニウム化合物の摂取量かアルミニウム摂取量か不明確
- 多くは基本飼料のアルミニウム化合物を考慮していない
  - 飼料1kgあたり60-8300mgのアルミニウム(つまりラットでは830mg/kg体重/日 という用量になる)
  - 低アルミニウム飼料のアルミニウム含有量はラットで1kgあたり約7mg(ラットでは1日に0.7 mg/kg体重/日 となる)

## Effects at lowest doses

- Studies in rats, rabbits and monkeys
- Short term studies at oral doses of ~ 10-17 mg/kg b.w. per day
- Effects on enzyme activities and indicators of oxidative damage
- Generally only one dose level, and did not take into account AI in feed
- **Functional relevance unclear and not suitable for dose response analysis**

## 最低摂取量における影響

- ・ ラット、ウサギ、サルを用いた試験
- ・ 10-17mg/kg体重/日 の経口投与での短期試験
- ・ 酵素活性および酸化損傷の指標に対する影響
- ・ 一般的には単一の用量レベルのみを用いており、飼料に含まれるアルミニウム量を考慮していない
- ・ **(この試験からは)機能的関連性は不明確で、用量反応分析には不適切であった**

## Repeated dose toxicity studies in rats

- 12 studies in rats with various Al compounds given via drinking water, diet or gavage
- Changes in b.w., haematological parameters, liver and kidney in some studies, no effects observed in others
- Not possible to identify N/LOAELs due to limitations in reporting

23

## ラットに対する反復投与毒性試験

- ・ 飲料水、食事、経管栄養により摂取される様々なアルミニウム化合物をラットに投与する12の試験
- ・ いくつかの試験において、体重、血液学上のパラメータ、肝臓および腎臓に変化。それ以外について影響は認められず
- ・ 報告事項が限られているため、NOAEL/LOAELを特定するのは不可能である

24

## Repeated dose toxicity studies in Beagle dogs – SALP acidic

- Sodium aluminium phosphate (SALP) acidic (Katz *et al.*, 1984)
  - Added to feed at 3000, 10000 or 30000 mg Al/kg for 26 weeks
  - Total Al in feed was measured (not reported for control diet)
  - No treatment-related effects at any dose
  - NOAEL = 110 mg Al/kg b.w. per day

25

## ビーグル犬に対する 反復投与毒性試験 – 酸性SALP

- 酸性リン酸アルミニウムナトリウム (SALP)  
(Katz *et al.*, 1984)
  - 26週にわたり飼料にアルミニウム3000mg、10000mg、30000mg/kgを添加
  - 飼料中のアルミニウムの合計を測定(対照飼料については報告なし)
  - どの投与量においても被験物質投与の影響なし
  - NOAEL = 110 mg アルミニウム/kg体重/日

26

# Repeated dose toxicity studies in Beagle dogs – SALP basic

- SALP, basic (Petterson *et al.*, 1990)
  - Added to feed at 3000, 10000 or 30000 mg Al/kg for 26 weeks
  - Total Al in feed was measured
  - Decreased food consumption and weight gain, and effects on liver, testes and kidney only in male dogs at top dose
  - NOAEL = 27 mg Al/kg b.w. per day
- No explanation for sex difference and limitations in reporting made interpretation of the study difficult

27



# ビーグル犬に対する 反復投与毒性試験 – 塩基性SALP

- 塩基性SALP (Petterson *et al.*, 1990)
  - 26週にわたり飼料にアルミニウム3000mg、10000mg、30000mg/kgを添加
  - 飼料中のアルミニウムの合計を測定
  - 最大投与量で、飼料摂取量減少、体重増加の鈍化、および肝臓、睾丸、腎臓への影響が雄のイヌのみ見られた。
  - NOAEL = 27 mg アルミニウム/kg 体重/日
- 性差についての説明がなく、また報告内容が限られていたため、試験結果の解釈は難しい

28



# Genotoxicity and Carcinogenicity

- Indirect mechanisms of genotoxicity
  - Cross-linking of DNA with chromosomal proteins, interaction with microtubule assembly and mitotic spindle functioning, induction of oxidative damage
  - unlikely to be of relevance for humans exposed to aluminium via the diet (EFSA)
- Limited available data on carcinogenicity do not indicate risk at exposures relevant to dietary intake (EFSA)

29

## 遺伝毒性および発がん性

- 遺伝毒性の間接的メカニズム
  - 染色体タンパク質とDNAの架橋、微小管集合と分裂紡錘体機能の相互作用、酸化損傷の誘発
  - 食事を通じてアルミニウムに暴露したヒトとの関連性は認めがたい(EFSA)
- 発がん性についての限られた入手可能データによると、食事摂取に関連した暴露でのリスクは示唆されていない(EFSA)

30

# Reproductive toxicity

- 3 oral multigeneration studies in mice and rats
  - Al lactate at 50 and 100 mg/kg b.w. per day in mice decreased grip strength with no clear dose-response relationship (Golub *et al.*, 1995)
  - Al lactate at 10, 50 and 100 mg/kg b.w. per day decreased b.w. in male and female mice, (Golub and Germann, 2001)
  - Al chloride at 100 mg/kg b.w. per day with concomitant citric acid in rats decreased b.w., delayed sexual maturation and decreased grip strength (Colomina *et al.*, 2005)
- Some indications of effects at 50 and 100 mg/kg b.w. per day, but not consistent



31

## 生殖毒性

- マウスとラットに対する三つの経口多世代試験
  - 50および100mg/kg体重/日 の乳酸アルミニウムにより、マウスに握力低下が認められたが、明確な用量反応関係なし (Golub *et al.*, 1995)
  - 10、50、および100mg/kg体重/日 の乳酸アルミニウムにより、雄雌ともにマウスに体重減少が認められた (Golub and Germann, 2001)
  - 100mg/kg体重/日 の塩化アルミニウムをクエン酸と共に投与することにより、ラットに体重減少、性成熟の遅延、および握力低下が認められた (Colomina *et al.*, 2005)
- 50および100mg/kg体重/日 の投与で影響の兆候を示すも一貫せず



32



## Developmental studies

- 11 studies in mice and rats with Al with diet or drinking water during pregnancy
- Some studies show effects such as growth retardation and skeletal anomalies
  - Lowest LOAEL ~ 13 mg/kg b.w. in rats given Al nitrate per day by gavage, Al content of diet not reported
  - Some studies found no effects at much higher doses

33

## 発生試験

- ・ 飼料または飲料水とともに投与したアルミニウムに係る妊娠中のマウスとラットに対する11の試験
- ・ (そのうち)いくつかの試験においては、発生不全、骨格異常等の影響が確認された
  - ラットに対し経管栄養により硝酸アルミニウムを最低LOAELから13mg/kg体重/日まで投与した。飼料中のアルミニウム含有量については報告なし
  - さらに多い投与量においても影響を認めないという試験もあった

34

## Neurotoxicity and neurobehaviour

- Considerable evidence of neurotoxicity following parenteral injection
- Rabbit, cat, guinea-pig and ferret seem particularly sensitive
- Progressive neurological impairment associated with neurofibrillary pathology in large and medium size neurons in spinal cord, brain stem and selected areas of cortex
- Morphologically and biochemically different from those occurring in Alzheimer disease

## 神経毒性および神経行動

- ・ 非経口投与の後、神経毒性を示す明確な兆候
- ・ ウサギ、ネコ、モルモットおよびフェレットは特に影響を受けやすい
- ・ 脊髄、脳幹、および大脳皮質の特定領域にある大型・中型のニューロンの神経原線維の病変を伴う進行性神経障害
- ・ アルツハイマー病において見られるものとは形態学的にも生化学的にも異なる

## Oral studies of neurotoxicity and neurobehaviour

- Behavioural effects observed in the absence of overt neurotoxicity in adult rats and mice,
  - Impaired passive and conditioned avoidance responses
  - Generally  $\geq 200$  mg Al/kg b.w. per day
  - Other endpoints incompletely evaluated
  - Possible role of organ damage cannot be discounted

37

## 神経毒性および神経行動に係る 経口投与試験

- 成体のラットおよびマウスに明らかな神経毒性は認められないが、行動変化を確認した
  - 受動回避反応および条件回避反応に障害
  - 一般的に200 mg アルミニウム/kg 体重/日以上
  - 他の評価項目については十分に評価されていない
  - 臓器障害を起こす可能性は否定できない

38

## Oral studies of neurodevelopmental toxicity

- 13 studies in mice and rats given various soluble Al salts via diet or gavage
- Neurobehavioural effects seen in some studies at doses in the region of 50 – 200 mg Al/kg b.w. per day via diet.
  - Findings not consistent
  - Lowest LOAEL indicates reduced grip strength
- One study indicated NOAEL of 10 mg Al/kg b.w. per day

## 神経発生毒性の経口投与試験

- ・ 飼料または経管栄養により様々な可溶性アルミニウム塩を投与されたマウスおよびラットに対する13の試験
- ・ いくつかの試験において、飼料による50 – 200 mg アルミニウム/kg 体重/日の範囲の投与により神経行動的影響
  - 試験結果に一貫性がない
  - 最低LOAELにおいて握力低下が認められた
- ・ NOAELは10 mgアルミニウム/kg 体重/日を示唆する試験もあった

## Observations in humans – clinical

- Dialysis encephalopathy syndrome
  - Speech difficulty, tremors, twitching, dementia, focal seizures, abnormal electroencephalogram
  - Elevated Al in blood, bone, muscle and brain
  - Due to elevated levels of Al in water used in dialysis fluid
  - Observation led to concern about a possible role of Al in Alzheimer disease

41

## ヒトにおける観察結果—臨床

- 透析脳症症候群
  - 言語障害、振戦、攣縮、認知症、焦点性発作、脳波異常
  - 血液、骨、筋肉および脳の中のアルミニウム上昇
  - 透析液中で使用される水の高いレベルのアルミニウムによる
  - 観察結果からアルミニウムがアルツハイマー病を起す可能性が懸念された

42

## Observations in humans – clinical

- Osteomalacia
  - defective bone mineralisation
  - Patients on long term parenteral nutrition
    - Link with Al not proven
  - Frequent use of Al-containing antacids
    - Possibly due to Al binding to phosphate in the gut

43

## ヒトにおける観察結果—臨床

- ・ 骨軟化症
  - 骨石灰化不全
  - 長期にわたる点滴療法(栄養投与)を受けている患者
    - ・ アルミニウムとの関連は未確認
  - アルミニウム含有の制酸剤の多用
    - ・ アルミニウムが消化管内においてリン酸塩と結合するためと思われる

44

## Epidemiological studies

- Alzheimer disease, dementia, cognitive development
  - Many studies focus on Al in drinking water
  - Some indicate link with Alzheimer disease, others do not
  - Al exposure from food not considered in drinking water studies
  - Not possible to draw conclusions from the few studies on dietary Al exposure
  - Studies on use of antacids (Al  $\geq$  1 g/day) show no associations with neurological conditions

## 疫学研究

- アルツハイマー病、認知症、認知発達
  - 多くの研究は飲料水中のアルミニウムに焦点
  - いくつかの研究ではアルツハイマー病との関連が示されたが、そうでない研究もあった
  - 飲料水における研究では食物からのアルミニウム暴露を考慮していない
  - 食事によるアルミニウム暴露についての数少ない試験結果から結論を導くことは困難
  - 制酸剤(アルミニウム1 g/日以上)を用いた研究では神経学的異常との関連性は示唆されていない

## Dose-response analysis

- Limitations in the available studies meant that none was considered pivotal
- Lowest LOAELs in a range of different dietary studies in mice rats and dogs were in the region of 50-75 mg/kg b.w. per day
- Epidemiology studies did not provide data suitable for use in the risk assessment

47

## 用量反応解析

- ・ 利用可能な試験結果が限られており、そのいずれもリスク評価において重要なものとは位置づけられないと考えられる
- ・ マウス、ラットおよびイヌに対する食餌試験におけるLOAELの範囲は50-75 mg/kg 体重/日
- ・ 疫学研究からはリスク評価に使用可能なデータは得られなかった

48



# The 2006 PTWI

- Lower end of the range of LOAELs = 50 mg Al/kg b.w. per day
- Uncertainty factors
  - Default value of 100 for inter and intraspecies differences
  - Additional factor of 3, taking into account
    - deficiencies in the database, i.e. absence of NOAELs and long term studies on relevant toxicological endpoints
    - Counterbalanced by probable lower bioavailability of less soluble As compounds in food



49

## 2006年における PTWI(暫定耐容週間摂取量)

- LOAEL範囲の最小値 = 50 mgアルミニウム/kg 体重/日
- 不確定係数
  - 種内および異種間の差異を考慮した100の初期値
  - 以下の点を考慮し、追加の不確定係数3を用いた
    - データベースの欠陥(例、関連する毒性学的評価項目に係るNOAELおよび長期試験がない)
    - 食品中の低可溶性アルミニウム化合物はバイオアベイラビリティが低いので相殺される



50

## The 2006 PTWI

- 50 mg/kg b.w. per day divided by 300  
= 0.17 mg/kg b.w. per day  
= 1 mg/kg b.w. per week (rounded)
- Expressed as Provisional Tolerable Weekly Intake due to potential for bioaccumulation
- Applies to all Al compounds in food, included additives
- Previously established ADIs and PTWI were withdrawn

51



## 2006年におけるPTWI

- 50 mg/kg体重/日を300で除した値  
= 0.17 mg/kg 体重/日  
= 1 mg/kg 体重/週(四捨五入)
- 生体内でのアルミニウム蓄積の可能性を考慮し「暫定耐容週間摂取量」として表示
- 添加物を含む食物中のすべてのアルミニウム化合物に適用
- 以前に設定したADIおよびPTWIは廃止された

52



## Estimated ranges of mean exposure from different dietary sources

Mean exposure	Natural dietary sources	Water (assuming consumption of 2 L /day)	Food contact materials	Overall diet including additives
in mg Al/week	7- 70	< 0.7 (typical untreated water) 1.4- 2.8 (water treated with Al salts) 14 (acidic untreated water)	0 – 49*	14 – 280
% of PTWI (assuming a 60 kg b.w.)	2 – 120	1 - 20	< 80*	20 – 500

53

\* Theoretical exposure using conservative assumptions



## 異なる食事起源からの平均暴露の推定範囲

平均暴露	自然食事起源	水(2 L /日の飲水を想定)	食品接触材料	添加物を含む全食事
in mg Al/week	7- 70	< 0.7 (一般的未処理水) 1.4- 2.8 (アルミニウム塩で処理した水) 14 (酸性未処理水)	0 – 49*	14 – 280
% of PTWI (60 kg体重を想定)	2 – 120	1 - 20	< 80*	20 – 500

54

\* 安全側に立った仮定をもとにした仮想上の暴露量



## 2006 conclusions on dietary exposure

- PTWI is likely to be exceeded to a large extent by some population groups, particularly children, who regularly consume foods that include Al-containing additives
- Dietary exposure is expected to be very high for infants fed on soya-based formula

55

## 食事による暴露についての結論 (2006年)

- ・ アルミニウムを含有する添加物を含む食物を恒常的に摂取する個体群、特に子供においては、PTWIを大きく超過する傾向
- ・ 乳児用大豆調整乳を与えられる乳児は食事による暴露が高くなることが予測される

56

## JECFA 2006 Recommendations

- Further data on the bioavailability of different aluminium-containing food additives are required.
- There is a need for an appropriate developmental toxicity and a multi-generation study incorporating neurobehavioural endpoints, to be conducted on a relevant aluminium compound(s).
- Studies to identify the forms of aluminium present in soya formulae, and their bioavailability, are needed before an evaluation of the potential risk for infants fed on soya formula can be considered.

57

## JECFAによる2006年の勧告

- ・ アルミニウムを含有する異なる食品添加物のバイオアベイラビリティに関する更なるデータが必要
- ・ 神経行動の評価項目を取り入れた発生毒性と多世代の試験を関連するアルミニウム化合物について行う必要がある
- ・ 大豆調整乳を与えられる乳児への潜在的リスクの評価を行なう前に、大豆調整乳に含まれるアルミニウムの存在形態およびそのバイオアベイラビリティを特定する試験が必要

58

# The 2011 Evaluation

- Consider all data necessary for safety evaluation (bioavailability, developmental toxicity and multigeneration reproductive toxicity) and data on actual use levels in food.
- Aluminium lactate and potassium aluminium silicate, which had not been evaluated previously by the Committee for use aluminium silicate as food additives
- Submissions from a number of sponsors, including unpublished studies of bioavailability and toxicity
- Submission from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan



59

# 2011年における評価

- ・ 安全性評価に必要なすべてのデータ(バイオアベイラビリティ、発生毒性、多世代生殖毒性)および食物における実際の利用レベルに関するデータを検討
- ・ 食品添加物としてのケイ酸アルミニウムの使用について以前は委員会による評価していなかった、乳酸アルミニウムおよびケイ酸アルミニウムカリウム
- ・ 多くの試験依頼者からの提出(バイオアベイラビリティおよび毒性に関する未発表研究を含む)
- ・ 日本の厚生労働省からの提出



60

## New studies on bioavailability

- Single and repeat dose studies in rats with 3 Al compounds
- Single dose study in rats with 12 Al compounds (including Al metal)
- Studies on bioavailability of SALP basic from biscuit, SALP acidic from cheese and Al citrate from tea in rats
- Simulation studies on potassium aluminium silicate
- Studies on effects of citrate on Al bioavailability in human volunteers

61



## バイオアベイラビリティに関する 新たな試験

- ・ ラットに対する3種類のアルミニウム化合物の単回投与および反復投与試験
- ・ ラットに対する12種類のアルミニウム化合物(アルミニウム金属を含む)の単回投与試験
- ・ ビスケットからの塩基性SALP、チーズからの酸性SALPおよびお茶からのクエン酸アルミニウムについてのラットにおけるバイオアベイラビリティに関する試験
- ・ ケイ酸アルミニウムカリウムに関するシミュレーション試験
- ・ ヒト(ボランティア)におけるアルミニウムのバイオアベイラビリティに対するクエン酸の影響に関する試験

62



# New results on bioavailability in rats

- Absorption of various Al compounds in rats is generally in the region of 0.01-0.3%
- Support the assumption that the more water-soluble aluminium compounds are generally more bioavailable
- Not possible to draw firm conclusions on quantitative differences in absorption between different compounds due to limitations in the sensitivity of the analytical methods, inter-animal variation and methodological differences between studies
- Indications of sex differences in absorption in rats and that the proportion of the dose absorbed is lower following repeated administration than following single administration

63

# ラットのバイオアベイラビリティに関する新たな結果

- ラットにおける様々なアルミニウム化合物の吸収は、一般的に0.01-0.3%の範囲
- より水溶性の高いアルミニウム化合物は、よりバイオアベイラビリティが高いという仮定を裏付けた
- 分析手法の感度の制約、動物間の差異、試験方法の違いなどの制約から、異なる化合物間の吸収の定量的差異について明確な結論を下すことは不可能
- ラットでの吸収に性差があるかもしれず、単回投与後よりも反復投与後において、吸収投与量の割合が低いことが示唆された

64



## New results on bioavailability in humans

- Absorption in humans is likely to vary widely,
- New data did not support an estimation of bioavailability

65

## ヒトのバイオアベイラビリティ に関する新たな結果

- ・ ヒトにおける吸収については個体差が非常に大きくなる可能性が高い
- ・ 新たなデータは、バイオアベイラビリティの推定の裏付けとはならなかった

66

## New studies on Al distribution and excretion

- Studies in pregnant and lactating rats confirmed that aluminium is able to cross the placental barrier into the fetus and then into the fetal brain and that it is also transferred to the offspring via lactation
- confirmed that oral Al in rats can result in increased concentrations of aluminium in bone, kidney and spinal cord
- No new studies on excretion

67

## アルミニウムの分布および排泄に関する新たな研究

- ・ 妊娠中および授乳中のラットに対する試験により、アルミニウムが胎盤関門を通過し、胎児およびその脳へと伝わること、授乳を通じて仔へと伝わることを確認
- ・ ラットに経口投与されたアルミニウムが、骨、肝臓および脊髄中のアルミニウム濃度を上昇させることを確認
- ・ 排泄に関する新たな試験はない

68

## Conclusion on toxicokinetics

- Based on the available data relating to the absorption, distribution and elimination of Al from a variety of different compounds, ..... there was no basis for deriving a chemical-specific adjustment factor for either interspecies or intraspecies differences in toxicokinetics

69

## トキシコキネティクスに係る結論

- ・ 種々の化合物の試験から得られたアルミニウムの吸収、分布、排泄に関する有効なデータに基づき、トキシコキネティクスに関する種内または種間の差異についての化学的に特有な調整係数を導き出す根拠はなかった

70

## Multigeneration reproductive studies

- Al sulfate and Al ammonium sulfate administered to rats in the drinking-water
- No evidence of reproductive toxicity.
- Delayed maturation of the female offspring, decreased body weight gain and changes in some organ weights.
  - likely to have been related to decreased maternal fluid and feed consumption rather than a direct effect of Al on the offspring
- No effects on motor activity or learning ability were observed in these studies
  - Grip strength not measured

## 多世代生殖試験

- ・ 硫酸アルミニウムおよび硫酸アルミニウムアンモニウムを飲料水に混ぜてラットに投与
- ・ 生殖毒性の兆候なし
- ・ 雌の仔の成長遅延、体重増加の鈍化、いくつかの臓器重量に変化
  - 仔に対するアルミニウムの直接的影響ではなく、母体の体液や飼料摂取の減少に関連すると思われる
- ・ これらの試験において、運動活動または学習能力に対する影響は認められなかった
  - 握力は測定されていなかった

## Developmental toxicity studies

- 4 studies of various Al salts in rats given via drinking water or gavage
- Evidence of fetotoxicity with Al chloride
- Unclear if the findings were secondary to maternal toxicity

73

## 発生毒性試験

- ・ 飲料水または経管栄養を通じラットに与えられた様々なアルミニウム塩に関する4つの試験
- ・ 塩化アルミニウムの胎児毒性の兆候
- ・ 試験結果が母体毒性に続いて生じたものかどうかは不明

74

# New neurotoxicity and neurobehavioural studies

- 13 new studies, most have limitations, e.g.
  - only one high dose level,
  - failure to consider Al content in the diet,
  - limited number of outcomes and no assessment of other forms of toxicity
- The lowest dose linked with cognitive effects was 0.5 mg Al/kg bw per day (Walton, 2009)
  - Al chloride in the drinking-water impaired memory in old rats.
  - restricted amount of feed offered twice weekly in order to reduce the rats' weight and hence prolong their lifespan.
  - the impact of this restricted feeding regimen is unknown, and impaired cognitive function has been observed in other studies only at much higher levels of exposure, albeit in younger animals.
  - JECFA concluded that the results of this study require independent verification and were not suitable for use in the risk assessment.

75

# 新たな神経毒性および 神経行動試験

- 13の新たな試験があるが、その多くに以下の制約
  - 高用量の投与レベルは一つだけだった
  - 飼料に含まれるアルミニウム含有量は考慮しない
  - 評価結果が限られており、他のタイプの神経毒性については評価しない
- 認知作用に関連する最小摂取量は0.5 mg アルミニウム/kg 体重/日 (Walton, 2009)
  - 飲料中の塩化アルミニウムは老齢ラットの記憶を阻害
  - ラットの体重を減少させるために週に2度の飼料量を制限したことにより、その寿命が延長
  - この制限された食餌療法の影響は未知であり、さらに若い個体に対する試験ではあったが、より高いレベルの暴露における別の試験では、認知機能に障害が認められた
  - JECFAは、この試験結果については独立した検証が必要であり、リスク評価に使用することは不適切であるとした

76

## Developmental and chronic neurotoxicity study

- Al citrate given to rats in drinking-water (Poirier *et al.*, 2011)
- Major treatment-related effects were renal damage and reduced grip strength, but not cognitive impairment, in the pups
- NOAEL and LOAEL were at target Al doses of 30 and 100 mg/kg bw per day
- Uncertainty regarding the doses at different times of this study due to changes in water consumption
- Appropriate to assume that the NOAEL was 30 mg/kg bw per day

77

## 発育および慢性神経毒性試験

- クエン酸アルミニウムを飲料水に混ぜてラットに投与 (Poirier *et al.*, 2011)
- 主要な被験物質投与の影響としては、腎障害および握力低下が見られたが、仔に認知障害はなかった
- NOAELおよびLOAELは、30および100 mg/kg 体重/日のアルミニウム量を目標とした
- 飲水量の変化のため、投与回ごとのアルミニウム量は確認できない
- NOAELは30 mg/kg 体重/日であると推定するのが妥当

78

## Potassium aluminium silicate

- No effects were observed in subchronic or chronic toxicity studies at doses of the test material up to 2500 mg/kg bw per day, equivalent to 360 mg/kg bw per day as aluminium,
- No studies were available regarding reproductive or neurobehavioural effects

79

## ケイ酸アルミニウムカリウム

- ・ アルミニウムであれば360 mg/kg 体重/日と同等の2500 mg/kg 体重/日までの被験物質の投与量での亜慢性または慢性毒性試験において、影響は認められなかった
- ・ 生殖または神経行動の影響に関する利用可能な試験はない

80



# Observations in humans

- Clinical studies
  - Al in brain tissue associated with features of Alzheimer Disease
  - Coincidental observation cannot confirm a causal role

81

# ヒトにおける観察

- ・ 臨床試験
  - アルツハイマー病の特徴として脳組織中にアルミニウムが存在した
  - これら2つの現象は偶発的に観察されたが、因果関係は確認できなかった

82

# Epidemiological studies of neurological disorders

- Potential neurotoxicity of aluminium in drinking-water or antacids
  - some of the drinking-water studies showed an association of Al with dementia or Alzheimer disease, whereas others reported an absence of neuropsychological effects measured in several ways.
  - None took into account the ingestion of aluminium in food.
- Occupational exposure to Al does not seem to have an impact on cognitive performance, motor performance or adverse reproductive outcomes.
- “The information available remains inconsistent and does not support a causal association”



83

## 神経障害の疫学試験

- 飲料水または制酸薬に含まれるアルミニウムの神経毒性の可能性
  - 飲料水に係るいくつかの試験において、アルミニウムと認知症またはアルツハイマー病の関連性が指摘されたが、様々な方法で評価した他の報告によれば、精神神経症状への影響はなかった
  - 食物中のアルミニウムの暴露は考慮されていない
- アルミニウムの職業上の暴露は、認知能力、運動能力または有害な生殖成績について影響を与えることはないと思われた
- 入手した情報は一貫性がなく、因果関係を裏付けるものではない



84

## Epidemiological studies of bone health

- Neonates exposed to Al from solutions for parenteral nutrition had reduced lumbar spine and hip bone mass in adolescence.
- In elderly people, the Al content in bones was not associated with increased risk of hip fractures.
- No information on the potential effects of oral exposure to aluminium in food.

85

## 骨の健康に関する疫学研究

- ・ 非経口栄養法により溶液からアルミニウムに暴露した新生仔は、その性成熟期において腰椎および腰の骨量を減少させた
- ・ 高齢者について、骨中のアルミニウム量は股関節骨折のリスク上昇との関連を裏づけるものではない
- ・ 食物中アルミニウムの経口暴露の潜在的影響については情報が無い

86

# Evaluation

- New data addressed some of the research needs identified previously
- Not possible to draw conclusions on quantitative differences in the toxicokinetics of different Al-containing food additives or between experimental animals and humans.
- Recent evidence did not show effects of Al on reproductive outcomes
- Confirmed previous observations of neurodevelopmental effects
  - continues to be a lack of consistency in reported effects
  - some limitations to all of the studies.
  - Most involved administration of Al compounds in drinking-water, rather than in the diet
- New data did not substantially change the LOAEL range of 50–75 mg/kg bw per day

# 評価

- 新たなデータが、以前特定されていたいくつかの試験ニーズに対応していた
- アルミニウムを含む異なる食品添加物のトキシコキネティクスにおける定量的差異、または実験動物とヒトの間の定量的差異について、結論を下すことは不可能だった
- 最近の試験結果において、繁殖成績に対するアルミニウムの影響は示されていない
- 神経発生的な影響に関する過去の観察結果を確認できた
  - すでに報告されている影響との一貫性が今なお示されていない
  - すべての試験においていくつかの制約(限界)がある
  - アルミニウムの多くは、飼料でなく飲料水中のアルミニウム化合物から摂取される
- LOAELの範囲(50–75 mg/kg 体重/日)には実質的に変更を加えるような新たなデータはなかった

## Pivotal study - Poirier *et al.*, 2011

- NOAEL of 30 mg Al/kg bw per day for Al citrate administered in drinking-water to rats.
- Al citrate is more soluble than many other Al compounds and is likely to be more bioavailable from drinking-water than from food.
- Appropriate basis for establishing a PTWI for Al compounds
- no longer a requirement for an additional uncertainty factor for deficiencies in the database

## 主要研究

### - Poirier *et al.*, 2011

- ・ 飲料水によりラットに投与されるクエン酸アルミニウムのNOAELは、30 mg アルミニウム/kg 体重/日
- ・ クエン酸アルミニウムは数多くある他のアルミニウム化合物よりも可溶性が高いため、飼料よりも飲料水から取り込まれるものの方が、バイオアベイラビリティも高くなる傾向がある
- ・ アルミニウム化合物のPTWIを確立する適切な根拠であると考えられる
- ・ データベースの欠陥により追加的不確実係数を用いる必要はない

## The 2011 PTWI

- 30 mg/kg b.w. per day divided by 100  
= 0.3 mg/kg b.w. per day  
= 2 mg/kg b.w. per week (rounded)
- Expressed as Provisional Weekly Tolerable Intake due to potential for bioaccumulation
- Applies to all Al compounds in food, included additives



## 2011年におけるPTWI

- ・ 30 mg/kg 体重/日を100で除した値  
= 0.3 mg/kg 体重/日  
= 2 mg/kg 体重/週(四捨五入)
- ・ 生体内蓄積の可能性があるため暫定耐受週間摂取量として表示
- ・ 添加物を含む食物中のすべてのアルミニウム化合物に適用する



# Estimated ranges of mean adult dietary exposure

Country/region	Estimated mean exposure in mg/person per week (% PTWI for 60kg person)	
	From food additives used in cereals and cereal-based products	From overall diet, including natural sources, water consumption, food contact materials and food additives
JECFA 2006	—	14–280 (12-233)
JECFA 2011	2–124 (2-103)	11–136 (9-113)
Australia	4 (3)	17 (14)
Brazil	40–70 (33-58)	—
China	4–124 (3-103)	23–136 (19-113)
China, Hong Kong SAR	30 (25)	36 (30)
Europe (EFSA)	2–46 (2-38)	11–91 (9-76)
Japan	—	84 (70)
USA	24–30 (20-25)	60 (50)

93

# 成人の食事による平均暴露量の推定範囲

国/地域	推定平均暴露 mg/ヒト/週 (体重60kgの人の場合: % PTWI)	
	穀物または穀物由来製品に使用される食品添加物から	自然ソース、飲料水、食品材料および食品添加物を含む食事全般から
JECFA 2006	—	14–280 (12-233)
JECFA 2011	2–124 (2-103)	11–136 (9-113)
オーストラリア	4 (3)	17 (14)
ブラジル	40–70 (33-58)	—
中国	4–124 (3-103)	23–136 (19-113)
中国、香港特別行政区	30 (25)	36 (30)
欧州 (EFSA)	2–46 (2-38)	11–91 (9-76)
日本	—	84 (70)
米国	24–30 (20-25)	60 (50)

94

## 2011 conclusions

- For adults, the estimates of mean dietary exposure to Al-containing food additives from consumption of cereals and cereal-based products are up to the PTWI of 2 mg/kg bw.
- Estimates of dietary exposure of children to Al-containing food additives, including high-level dietary exposure, **can exceed the PTWI by up to 2-fold.**

## 2011 JECFAの結論

- ・ 成人の場合、穀物および穀物由来製品の摂取によるアルミニウム含有食品添加物に対する食事による平均暴露の推定量はPTWIの2 mg/kg 体重まで
- ・ 食事による高レベル暴露を含むアルミニウム含有食品添加物に対する子供の食事による暴露の推定値は、PTWIの2倍まで超過する可能性がある



# JECFA 2011 Recommendations

- There is a need for convincing data to demonstrate that aluminium is not bioavailable from potassium aluminium silicate-based pearlescent pigments.
- No data were available to identify the forms of aluminium present in soya-based formula and their bioavailability. Such studies were requested at the sixty-seventh meeting and are still required

97


# JECFAによる2011年の勧告

- ケイ酸アルミニウムカリウムをベースとする真珠光沢顔料からアルミニウムが生体利用されないことを立証するための説得力あるデータが必要である
- 大豆調整乳に含まれるアルミニウムの存在形態およびそのバイオアベイラビリティを特定するデータは入手できなかった。第67回の会合においてそれらの試験が求められ、今なお必要とされている

98



Thank you



ありがとうございました。

