

※日本語要約は参考として提供しているものです。本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。(国立医薬品食品衛生研究所安全情報部)

米国食品医薬品局 (FDA) : <http://www.fda.gov/>

FDA は 10 月 3 日、食品 (乳児用ミルクを含む) 中のメラミン及び関連化合物に関する暫定安全性/リスク評価結果を発表した。評価の目的は、公衆衛生上の懸念を高めない (not raise public health concerns) メラミン及び関連化合物の食品中レベルを特定することである。FDA は、乳児用ミルクについては、現時点において公衆衛生上の懸念を高めないメラミン及び関連化合物の食品中レベルを設定することはできないとした。その他の食品 (乳児用ミルク以外) については、メラミン及び関連化合物の食品中レベルが 2.5 ppm 以下であれば公衆衛生上の懸念を高めないと結論した。

◆食品中のメラミン及び類似化合物に関する暫定安全性/リスク評価

Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (October 3, 2008)

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra3.html>

(一部要約)

背景

2008 年 9 月 11 日、FDA は、中国の会社で製造された乳児用ミルクにメラミンが含まれている可能性があるとの連絡をうけた。9 月 21 日の時点で、汚染された乳児用粉ミルクに関連する腎臓結石が 52,857 症例 (一部腎不全) になっていると報告された。約 13,000 人が入院し、この時点までに少なくとも 3 人の死亡が確認された。被害者の大多数は 3 才以下の子どもであった (82% : 2 才未満、17% : 2~3 才、0.8% : 3 才以上、成人の症例はなし)。中国が行った調査の結果、これらの疾病には中国製の乳児用粉ミルクが関係していた。液体乳児用ミルクに関連する症例はなかった。AQSIQ (中国国家質量監督検閲検疫総局 : 質検総局) の調査の結果、汚染された乳児用粉ミルクは 22 の会社が製造していたものであった。分析では、さまざまな濃度のメラミンが検出された (0.1 ~2,500 ppm 以上)。他の国でも、菓子や飲料など他の種類の製品にメラミンが検出されたとの報告があった。

この疾病はさまざまな地方で報告された。9 月 11 日の甘粛省保健局の報道発表によれば、2008 年の上半期に、甘粛省のある病院が腎臓結石になった 16 人の乳児 (5~11 ヶ月) を診察した。2006 年から現在までの記録によれば、甘粛省の病院では乳児の腎臓結石を 59 症例確認しており、うち 1 人は死亡した。これらの症例のすべては 2008 年に発生し、2006 年と 2007 年は確認されていない。中国の医療当局は、14 症例について腎臓結石の組成に

ついでに情報が得られているとしている。このうち 12 例については、“dihydrate uric acid and urine ammonium” から成る結石が見つかったと伝えられている。この組成の結石は超音波や CT スキャンで視覚化されるが、ルーチンの X 線検査では見ることができず、このことから診断されていない症例もあるとみられる。

メラミンについては、食品と接触する物質へのメラミンの使用に由来する食品からの暴露は非常に限定的である。これらの使用によるメラミンの推定暴露レベルは、 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ (0.015 ppm) 以下である。この他、トリクロロメラミンが、食品の加工などに用いられる道具（乳用の容器や器具を除く）の殺菌剤として認可されており、この物質は殺菌剤としての使用中に容易にメラミンに分解する。この使用に由来する食品からのメラミン暴露レベルはきわめて低い。米国では、人や動物の食品用に直接メラミンを添加することは認められておらず、また肥料としての使用も認められていない。

毒性学的研究の結果

・動物におけるメラミン単独の毒性影響は、高用量投与でのみ観察されている。これまでの研究では、メラミンは代謝的に不活性とみられる。動物の中には、他の動物種に比べてメラミンの排泄速度が遅いものがある。例えば、魚は齧歯類よりメラミンの排泄速度が遅い。また、ある動物では有害影響がみられ別の動物ではみられないという状況は、暴露レベルやどのメラミン類似化合物が存在するかによって異なる。これらの物質の毒性の差に関しては、種間の排泄速度の違いも理由のひとつである。

・メラミン及びその構造類似化合物（シアヌル酸、アンメリド、アンメリン）は、毒性の程度が同じであると仮定し、メラミン及び類似化合物としてまとめて引用される。メラミンに比べて類似化合物の毒性や病理学に関する情報は限られているため、これらの類似化合物は同等の影響を有すると仮定するのが賢明と考えられる。現在では、これらのメラミン類似化合物、特にシアヌル酸が腎臓に共存する場合、メラミンと結合して腎臓の病変を生じるとの証拠が得られている。

・予備的研究で、メラミンとシアヌル酸（他の物質でも可能）から成る格子状結晶が腎臓に生成することが示唆されている。これはさまざまな用量でみられ、閾値があり濃度依存的な現象で、低用量のメラミンタイプの物質 1 種類だけに暴露した場合には生じない。メラミンとシアヌル酸の組み合わせは、ネコやイヌにみられた急性腎不全と関係していた。メラミンとシアヌル酸を含むペットフードで死亡したネコから得られた結晶は、メラミンとシアヌル酸が結合したものであった。メラミンシアヌレート結晶 (Melamine-cyanurate crystals) は、マウス、ブタ、ネコ、魚にメラミンとシアヌル酸を同時投与した時に腎臓に生成することが示されている。ブタや魚でみられた結晶は、ネコでみられたものと同じであった。結晶は、6 分子から成る格子状結晶で、メラミン 3 分子とシアヌル酸 3 分子が水素結合で結合していた。

・ほ乳動物では、メラミン単独の毒性は低く、半減期は約 3~4 時間である。公表データに

おける最小のLD₅₀（ラット、経口）は、3,161 mg/kg bw/日である。最も新しいNOAELは、63 mg/kg bw/日（13週間、混餌投与、ラット）、240 mg/kg bw/日（28日間混餌投与、ラット）、417 mg/kg bw/日（14日間、混餌投与、ラット）、1,600 mg/kg bw/日（13週間、混餌投与、マウス）である。また、ラットの生殖及び発生毒性についての最小のNOAEL（計算値）は、400 mg/kg bw/日（母獣）及び1,060 mg/kg bw/日（胎仔）であった。動物試験でメラミンを経口投与した場合に最も一般的に観察される毒性影響は、食餌摂取量の減少、体重減少、膀胱結石、結晶尿、膀胱上皮過形成、生存率低下などである。しかし、これらの試験やイヌの試験において、腎不全もしくは腎不全の臨床症状はみられていない。

・その他の知見：省略

乳児用ミルクについての安全性/リスク評価

2007年のペットフード汚染事例の際、FDAは他の関連省庁・機関と協力し、メラミン及び構造類似化合物のTDI（0.63 mg/kg bw/日）を設定した。これは、メラミン及びシアヌル酸それぞれ単独で投与した時の動物試験の結果にもとづいたものである。

2007年5月のメラミン等を含む飼料を与えられた動物由来食品についての暫定安全性/リスク評価においては、このTDIを用いた。今回の暴露事案における、メラミン等に汚染された乳児用ミルクの摂取による毒性のリスクは、昨年の汚染飼料を与えられた動物の摂取による人のリスクに比べてはるかに大きい。

2007年のペットフード事案に関する評価でFDAが行った仮定（assumption）は、今回の状況には適用できない。その理由は、多くの乳児において汚染製品が摂取する総カロリーの大半を占めること、暴露が数ヶ月にわたる慢性的なものであること、汚染製品を摂取した対象集団は腎臓機能が十分に発達していない乳幼児であること、暴露量が（ペットフード事案の時のように）動物の消化器系を介して低減されていないことなどである。さらに、乳児におけるメラミンや類似化合物の毒性に関する科学的知識に、以下のようないくつかの重要な部分が不足している：

1. 汚染された乳児用ミルクの毒性を高める可能性がある 2 つ以上のメラミン類似化合物の存在の影響
2. 唯一の栄養源として乳児用ミルクを連続的に使用した場合の結果
3. 腎臓機能が未熟な早産児では、乳児用ミルクを唯一の栄養源として与えられる可能性があり、通常の場合に比べてこうした乳児用ミルクの摂取は、より長期間、より多くの摂取量（体重ベースからみて）になることが考えられる。

したがってFDAは、乳児用ミルクについては、公衆衛生上の懸念を高めないメラミン及び類似化合物の食品中のレベルを設定することができないとした。

乳児用ミルク以外の食品及び食品成分についての安全性/リスク評価

2007年のTDIの推定を、今回のリスク評価の出発点とした。TDIは0.63 mg/kg bw/日であり、これは、NOAEL (63 mg/kg bw/日)と安全係数100倍から導出されたものである。最近の研究で、メラミンとシアヌル酸を一緒に暴露させた場合の毒性の増加が示されており、これは安全性/リスクの決定における不確実性を大きく高めることから、FDAは今回の評価において、さらに追加で10倍の安全係数を適用した。すなわち、TDI (0.63 mg/kg bw/日)を追加の安全係数10で割った値“0.063 mg/kg bw/日”を今回の評価に用いた。この値を、成人(60kg)が1日に摂取するメラミン及び類似化合物の量に換算すると、“3.78 mg/人/日”になる。

公衆衛生上の懸念を高めない食品中のメラミン及び類似化合物レベルを推定するために、FDAは、最悪ケースの暴露シナリオを用いた。これは、1日に摂取する食事量(3kg)の半分がこれらの物質に汚染されていると想定するものである。したがって、公衆衛生上の懸念を高めない食品中のメラミン及び類似化合物レベルは、 $3.78/1.5=2.5$ mg/kg food、すなわち、食品中のメラミン及び類似化合物濃度2.5 mg/kg (2.5 ppm)となる。(食事の50%が2.5 ppmのメラミン及び類似化合物で汚染されている場合、成人の1日の摂取量は0.063 mg/kg bw/日となる。)

今回の事案では、メラミン汚染は中国産の乳及び乳由来成分に集中している。もし米国の主要な乳由来成分すべてが2.5ppmのメラミンで汚染されていると仮定した場合、米国の消費者のメラミン暴露量は、メラミンのTDIを追加の安全係数10で割った値(TDI/10 = 0.063 mg/kg bw/日)のわずか1.1%にしかならない(これらの乳由来成分と推定摂取量の内訳が表として掲載されている)。

以上の結果から、乳児用ミルクを除くその他の食品については、公衆衛生上の懸念を高めない食品中のメラミン及び類似化合物の濃度を2.5 ppmとした(すなわち、食品中2.5 ppm以下であれば、公衆衛生上の懸念を高めることはない)。