

※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)

WHO (世界保健機関) : <http://www.who.int/en/>

**メラミン及びシアヌル酸:毒性、予備的リスク評価、食品中の濃度に関するガイダンス(2008年9月25日)**

Melamine and Cyanuric acid: Toxicity, Preliminary Risk Assessment and Guidance on Levels in Food (25 September 2008)

[http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/Melamine.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine.pdf)

WHOの予備的ガイダンスは、より詳細な評価ができるようなデータが得られるまでの最初の実用的アプローチを提供するものであり、不確実な部分が多いとしている(一部要約)

#### はじめに

中国で発生している乳児の腎臓結石や腎不全は、メラミンが混入された乳児用ミルクの摂取に関連するとされている。生乳の見かけ上のタンパク質含量を多く見せるために、メラミンが何ヶ月もの間、故意に生乳に添加されていたことが明らかになっている。

2007年に米国で、メラミンやシアヌル酸を含むペットフードの摂取によるイヌやネコの腎不全アウトブレイクがあった。このときも、ペットフードの成分にメラミンが故意に添加されていた。メラミン単独での毒性は低いが、シアヌル酸と結合すると結晶が生成し腎毒性を示すことが動物試験で示されている。2007年の事案において、シアヌル酸も故意に添加されたのか、あるいは添加されたメラミンの副産物だったのかは明らかではない。アウトブレイクの原因とされた汚染成分(グルテン)の分析では、以下のトリアジン化合物:メラミン8.4%、シアヌル酸5.3%、アンメリド2.3%、アンメリン1.7%、ウレイドメラミンとメチルメラミンが1%未満であった。

用途と人への暴露源 省略

#### メラミンの毒性

メラミンは代謝されず、尿中に速やかに排泄される(血漿中の半減期は約3時間)。急性毒性は低く、ラットでのLD<sub>50</sub>(経口)は、3,161 mg/kg bwである(OECD 1998)。メラミンの毒性についてヒトのデータはない。ラットとマウスの混餌投与試験における主な毒性影響は、膀胱の結石、炎症反応、過形成である。イヌでメラミンの結晶尿が報告されている。またラットで血尿が報告されている。ラットの13週間試験における膀胱結石についてのNOELは、63 mg/kg/日である(OECD 1998)。膀胱結石の分析では、メラミンと尿酸、またはタンパク質、尿酸、リン酸塩とメラミンから構成されていた(Ogasawara et al. 1995,

OECD 1999)。

メラミンの腎毒性：

動物の亜慢性及び慢性試験（混餌投与）の多くで、腎毒性はみられなかった。しかし雌ラットの試験（混餌、13 週）で用量依存的な近位尿細管の石灰沈着がみられ、2 年間投与で腎臓の慢性炎症がみられた（DHSS/NTP）。

発がん性：

雄ラットに 4,500ppm（225 mg/kg bw/日に相当）のメラミンを含む餌を 103 週間投与したところ膀胱腫瘍がみられたが、雌ラット及び雄・雌マウスではみられなかった。このがんは、膀胱結石の形成と有意に関連し、高用量投与の場合にみられた。メラミンは、*in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性はない。メラミンの発がん性について IARC（国際がん研究機関）は、実験動物では膀胱結石を形成する条件下において十分な証拠があり、またヒトでは証拠は不十分であると結論した（IARC 1999）。

#### シアヌル酸の毒性

シアヌル酸は哺乳動物での急性毒性は低く、ラットでの LD<sub>50</sub>（経口）は、7,700 mg/kg bw である（OECD 1999）。いくつかの亜慢性試験（経口）で、腎臓への影響がみられているが、おそらく尿細管におけるシアヌル酸塩の結晶によるものとみられる（OECD 1999）。これらの影響の NOAEL は、150 mg/kg/日である（OECD 1999）。

ヒトでは、経口投与したシアヌル酸の 98%が未変化のまま、24 時間以内に尿中に排泄される。

シアヌル酸ナトリウムを用いたラットとマウスの短期、長期試験では、遺伝毒性、発がん性、催奇形性はみられなかった。高用量投与のラットとマウスで、膀胱結石、膀胱上皮過形成、より長期の試験では尿細管のネフローゼを生じた。ラットの 2 年間試験でのシアヌル酸ナトリウムの NOAEL は、154 mg/kg bw/日である（WHO 2004）。

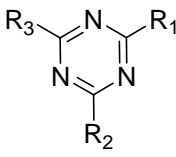
#### 複合毒性

メラミン、シアヌル酸はいずれも急性毒性は低いですが、2007 年の汚染ペットフード事件におけるイヌやネコの急性腎不全アウトブレイクの知見から、メラミンとシアヌル酸を一緒に摂取すると腎毒性を示すことが示唆された。この事件では、ペットフード中にメラミンやシアヌル酸も含めいくつかのトリアジン化合物が存在した。Dobson らの実験（2008）では、メラミンとシアヌル酸の混合物、あるいはメラミン、シアヌル酸、アンメリド、アンメリン（注：構造については次ページ参照）の混合物を投与した時に腎臓障害や腎臓内の結晶がみられた。分析の結果、腎臓にメラミンとシアヌル酸が存在することが確認された。ペットフードアウトブレイクの際のイヌとネコの腎臓から得られた結晶のスペクトル解析の結果から、これらはメラミンとシアヌル酸からできた結晶であることがわかった。

メラミンシアヌレート（melamine cyanurate）は溶解度が非常に低いことから、腎臓に

結晶を形成しやすいと推測される。メラミンとシアヌル酸が消化管から吸収されて全身に分布し、(原因は十分にはわかっていないが)尿細管で結晶を形成し管をふさぐと考えられる。

(参考) メラミン、シアヌル酸、アンメリド、アンメリンの構造

基本構造	和名	英名	CAS 番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
	メラミン	melamine	108-78-1	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
	アンメリン	ammelina	645-92-1	OH	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
	アンメリド	ammelide	645-93-2	OH	OH	NH <sub>2</sub>
	シアヌル酸	cyanuric acid	108-80-5	OH	OH	OH

#### 安全性/リスク評価

2007年のメラミン汚染ペットフードによるアウトブレイクをうけてFDAとEFSAは暫定的な評価を行い、TDIを求めた。

- ・FDA：メラミンのTDI 0.63 mg/kg bw/day
- ・EFSA：メラミン及びその類似体(シアヌル酸、アンメリド、アンメリン)のTDI 0.5 mg/kg bw/day

またEFSAは、中国のメラミン汚染乳及び乳製品事案をうけて、リスクに関する声明を更新した(2008年9月)。

これらの値はメラミンの毒性試験にもとづいたものである。メラミンとシアヌル酸の複合毒性について検討した研究はなく、そのTDIを導けない。したがって、評価には現在得られているTDIの使用を推奨する。

#### 食品中の健康懸念レベルに関するガイダンス (Guidance on levels of health concern in foods)

FDAは暫定評価の中で、特定の食品についての「懸念レベル(level of concern)」の決定についてのアプローチを示している。これは、個々の摂取パターンや対象となるグループを考慮した際にTDIに達するレベルである。

例えば：

- ・TDI(0.5 mg/kg bw/day)から、体重50kgの人のメラミンの耐容量(tolerable amount)は25 mg/日となる。1日に牛乳を1リットル飲むと仮定すると、牛乳1リットル中にメラミンが25 mg入っていればこの値に達する。このレベルが「懸念レベル(level of concern)」と考えられる。
- ・体重5kgの乳児の場合、メラミンの耐容量は2.5 mg/日となる。メラミンをおおよそ3.3 mg/L(3.3 ppm)含む液体乳児用ミルク(またはreconstituted formula)を750ミリ

リットル飲むとこの値 (2.5 mg/日) に達する。

- メラミン濃度が粉ミルク中 2,500 mg/kg 以上とされた中国の三鹿集団の製品の場合、調整後は約 350 ppm になる (7 倍希釈と仮定)。

このアプローチは不確実性が大きいことに留意する必要がある。メラミンのトキシコキネティクスに関しては種差があり、乳児の感受性については十分な情報がない。メラミンとシアヌル酸の相互作用についても情報が不足している。またここでは食品容器・包装からのメラミンや類似化合物の溶出による食事からの暴露やその他の暴露源が含まれていないが、これらは一般には低いとみられる。

汚染食品による人への健康影響について規制を検討する場合、こうしたことを考慮する必要がある。