

※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に関する専門家会合 (2008年12月1~4日、カナダ、オタワ)

Expert Meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid

In collaboration with FAO, Supported by Health Canada

(Ottawa Canada, 1 - 4 December 2008)

[http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/infosan\\_events/en/index.html](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index.html)

要約 (仮訳)

全体的結論と勧告

Overall Conclusion and Recommendation

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

メラミン及びメラミン類似化合物の化学

メラミンは、主にメラミン-ホルムアルデヒド樹脂の合成用として大量に製造されている (2007年は120万トン)。類似化合物 (シアヌル酸、アンメリン、アンメリド) は、メラミンの製造工程で不純物として生成するが、メラミンの微生物代謝によっても生成することがある (メラミンがアンモニアと二酸化炭素に完全に代謝されない場合)。

メラミンは、シアヌル酸などの類似化合物、尿酸、その他環状イミドを含む物質との水素結合や $\pi$ - $\pi$ 芳香環スタッキング相互作用 (芳香環が積み重なること) によって高分子量の複合体を生成することがある。2008年に腎障害を引き起こした中国製乳児用ミルクの少なくとも一部に混入されたメラミンは、比較的純度が高かったとみられている。中国製乳児用ミルクに検出されたシアヌル酸、アンメリン、アンメリドはメラミン濃度のわずか約0.1%と報告されており、この値は2007年に起きた米国、カナダ、南アフリカ共和国のメラミン汚染ペットフード事件における汚染小麦グルテンや米蛋白質濃縮物中の濃度よりはるかに低い。

**勧告 (Recommendation)**

入手できれば、被害を受けた中国の乳児の腎臓結石についてメラミン、尿酸、類似化合物を測定すること。また被害者が摂取した乳児用ミルクについてもメラミンと類似化合物を測定すること。*in vivo* 及び *in vitro* においてメラミン、オキシトリアジン化合物 (シアヌル酸、アンメリン、アンメリド)、尿酸から生成した複合体 (complexes) の溶解性 (析出の閾値も含め) を明らかにすること。

食品や飼料中のメラミン及び類似化合物の分析法

省略

### 存在量に関するデータ

本報告書では、食品中のメラミン濃度をその由来によって「ベースライン」レベル (“baseline” levels) と「混入」レベル (“adulteration” levels) に分けた。「ベースライン」レベルは、混入や誤使用に由来しないメラミンの濃度である。一方、「混入」レベルは、メラミンの食品への意図的添加や、メラミンまたはメラミンを生成する物質の未承認使用または誤使用に由来するメラミンの濃度である。メラミン含有物質の広範な使用により、環境やフードチェーン中にベースラインレベルのメラミンが存在する。食器からの溶出などに由来するメラミンのベースラインレベルのデータは入手できるが、農薬のシロマジンや肥料などその他のメラミン源に由来するデータは、限定的かもしくは入手できない。

中国のメラミン混入事件により各国で関連製品の分析が行われているが、現在入手可能なデータからは、ベースラインレベルと混入レベルのメラミンの識別は難しい。

動物飼料では、使用が認可されている農薬や動物用医薬品、飼料添加物を適正に使用してもベースラインレベルのメラミンやシアヌル酸が存在する可能性がある。動物飼料中のベースラインレベルを超えるメラミンは、誤使用や混入によるものと考えられる。動物組織（魚も含む）、乳、卵中のメラミンの存在は、飼料からのキャリーオーバーを示している。しかし現時点では、データが不十分なため飼料から組織（乳、卵）への移行率についての正確な推定はできない。

### 勧告

- ・ INFOSAN の利用、各国政府による試験結果の公表、メラミンだけでなく類似化合物の検査結果も合わせて報告する必要性など。
- ・ 今後の研究については、農薬や動物用医薬品として使用されるシロマジンやその他のトリアジン化合物に由来するメラミン濃度、ベースラインレベルを予測するために各国におけるメラミン関連化合物の認可されている使用状況、動物飼料から動物由来食品へのキャリーオーバー、食器からの移行や殺菌剤等に由来する食品中のメラミンのバックグラウンド値、飲料水中のメラミンやシアヌル酸のバックグラウンド値、重炭酸アンモニウムや乳成分をベースとしないクリーム（non-dairy creamers）など乳製品を含まない食品に存在する高濃度のメラミンなど。

### 暴露評価

現在得られているメラミンの存在量に関するデータは範囲が広く、食事からの暴露評価に用いる適切な値を選択するのが困難である。

食品中のベースラインレベルのメラミンに由来するメラミンの推定摂取量は、 $0.0019 \sim 13 \mu\text{g/kg}$  体重/日である。シアヌル酸については、飲料水の殺菌に用いられるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの使用に関連する非常に保守的仮定にもとづき、推定暴露量は  $70 \mu$

g/kg 体重/日とされた。

メラミンが混入された三鹿製乳児用ミルクからの摂取量（メラミン濃度の中央値にもとづく）は、8.6～23.4 mg/kg 体重/日である。また、報告された最高濃度のメラミンがすべての食品群に含まれていたと仮定し欧州の摂取量データを用いた場合、メラミンが混入された粉乳を含む食品（乳児用ミルクを除く）からの成人の推定摂取量は 0.16～0.7 mg/kg 体重/日である。

#### 勧告

存在量に関するさらなるデータが得られた場合は、上記の暴露評価は更新する必要がある。また各国政府は、可能であれば、食事からの暴露評価情報の公表に努めること。

#### 毒性学的データ及び疫学データ

メラミンとシアヌル酸は速やかに吸収され、代謝されないまま単胃動物の尿中に排泄される。ヒト及び動物でのメラミンとシアヌル酸の毒性は、泌尿器系に対する影響である。実験動物で一貫して観察されているメラミンの影響は膀胱結石であり、尿に微細な結晶がみられることもある。シアヌル酸による膀胱結石の報告もある。メラミンでみられた発がん影響は、結石による刺激で二次的に生じたものと考えられている。メラミンとシアヌル酸に同時に暴露した場合、メラミン・シアヌレート結晶による急性の腎症になり、それぞれ単独の場合よりはるかに低い濃度で腎不全を引き起こす可能性がある。シアヌル酸以外の類似化合物についてはほとんどデータがない。

2008 年の中国の事案に関するデータで、メラミンの濃度が十分に高ければ、主にメラミンに汚染された乳児用ミルクで結石が生成する可能性があることがわかった。データは限定的であるが、結石の組成が尿酸とメラミン（比率は 1.2 : 1 ～ 2.1 : 1）であることが示されており、シアヌル酸やその他の類似化合物が存在しているという証拠はない。被害を受けた乳児が摂取した乳児用ミルク中のメラミンその他の物質の濃度について限られたデータはあるものの、現実的で意味のある暴露推定を行うには不十分である。

結石を生じた子どもの多くで臨床的兆候がみられないが、腎不全など重症例ではみられる。治療は対症療法や支持療法であるが、治療を受けた乳児の予後は良好である。

今回のヒトのデータは、2004 年及び 2007 年のペットでのアウトブレイクとは異なっている。これまでに報告されているすべてのデータによれば、乳児は主として単独のメラミンに暴露したか、もしくはメラミンが非常に高濃度の場合はそれと同時にごく低濃度のシアヌル酸にも暴露した。一方、ペットの場合は、メラミン及びシアヌル酸双方に暴露した（さらにアンメリンやアンメリドに暴露した可能性もある）。被害を受けた乳児は尿路に結石を生じたが、ペットは尿細管に結晶ができて閉塞性腎障害を起こした。ペットは重症の場合は暴露後 2 日以内に急性腎不全を生じたが、結石ができた乳児の多くは明らかな臨床症状を呈さなかった。

#### 勧告

研究グループは互いに情報を共有し協力し合うこと。WHO と FAO は情報共有に有用な場を提供できる。

今後必要な研究としては、メラミン単独、もしくはシアヌル酸などと共存した場合の腎臓や尿中での結晶生成の閾値や経時変化、メラミン由来の結石の溶解度に対する pH の影響、低濃度のメラミンによる亜慢性暴露や高濃度の断続的暴露による影響、幼児期暴露の長期影響をみるバイオマーカーについての研究、結石を生じた乳児の長期にわたるフォローアップなどがある。

### TDI の導出

影響を受けた乳児の疫学調査からは、最も長期間、最も高濃度のメラミンに暴露した乳児で腎臓結石を生じるリスクが最も高かったが、詳細な用量-反応を評価できるようなデータは得られなかった。したがってリスク評価は、実験動物での適切な毒性試験データをベースに行う必要がある。

メラミンを混餌投与したラットの 13 週間試験が評価に最も適切な試験として選ばれた。計算から求めた BMDL<sub>10</sub> 35 mg/kg 体重/日と安全係数 200 から、TDI を 0.2 mg/kg 体重と設定した。

この TDI は、メラミン単独の場合にのみ適用できる。アンメリンやアンメリドなどの化合物については TDI を設定できるだけのデータがないが、以前に WHO がシアヌル酸の TDI を 1.5 mg/kg 体重としており、これらの類似化合物はメラミンより毒性が低いと考えられる。メラミンがシアヌル酸と共存する場合は、それぞれ単独に暴露した場合より毒性が高いとみられているが、これらの 2 物質に同時に暴露した場合の健康ベースのガイダンス値を導くにはデータが不十分である。これらの物質に同時に暴露した場合の用量-反応データがさらに入手できれば、WHO は再評価する予定である。

### リスクキャラクターゼーション

メラミンが混入された乳児用ミルクを摂取した中国の乳児で、最も汚染濃度が高いブランドのミルクを摂取した場合（摂取量は中央値）の摂取量は 8.6~23.4 mg/kg 体重/日と推定される（中国 CDC から提供されたデータにもとづく）。これは、TDI（0.2 mg/kg 体重）の約 40~120 倍になり、中国の乳児でみられた重篤な健康影響を説明できる。メラミン汚染乳製品を含む食品を摂取した成人の場合は、保守的推定で TDI の 0.8~3.5 倍になる。すべてのメラミン源に由来するベースラインレベルの推定摂取量（~13 μg/kg 体重/日）は TDI を十分に下回る。

専門家会合では TDI を設定するにあたり、特に乳児の感受性を考慮した。TDI は離乳ラットでの毒性試験結果から算出しており、不確実係数を追加している。したがってこの TDI は乳児を含めすべての人に適用できる。

TDI は慢性暴露に関する値であり、個人を生涯にわたって保護することが目的である。

一時的に TDI をいくらか超過しても (occasional modest exceedance of the TDI)、健康上の懸念はないと考えられる。超過した状態が長期間続くと、健康への懸念が生じる可能性がある。悪影響を及ぼさないとみられる超過の量と期間は、化合物の種類や暴露状況に依存する。

#### リスク管理

多くの国で乳児用ミルク及びその他の食品にメラミンの基準を採用している。これらの基準（乳児用粉ミルクで 1 ppm、その他の食品で 2.5 ppm）は、この TDI からみて十分な安全マージンがある。