

※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)

◆ 乳及び乳製品中のメラミンについて（「食品安全情報」から抜粋）

「食品安全情報」（<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/index.html>）に掲載した記事の中から、乳及び乳製品中のメラミンに関する主な記事を抜粋したものです（原文のURLは情報収集時点のものであり、その後変更又は削除されている可能性があります）。

1. 世界保健機関（WHO）

「食品安全情報」 No.20(2008)

1) 中国のメラミンに汚染された乳児用粉ミルク

Melamine-contaminated powdered infant formula in China (18 September 2008)

http://www.who.int/csr/don/2008_09_19/en/index.html

中国で、乳児に 6,240 症例以上の腎臓結石及び 3 人の死亡（9 月 17 日時点）が報告されている。乳児の腎臓結石は極めてまれである。中国衛生部（The Ministry of Health of China）は、これらの症例がメラミン汚染粉ミルクの摂取と関連することを確認した。汚染によるこれらの正確な発生時期は不明であるが、メーカーは病気についての苦情を 2008 年 3 月には受けていた。

国の検査機関による調査の結果、少なくとも乳製品メーカー 22 社の製品からメラミンが検出された（0.09～2,560 mg/kg）。2 社が、製品をバングラデシュ、ブルンジ、ミャンマー、ガボン、イエメンに輸出していた。輸出した製品についての汚染は確認されていないが、中国から回収命令が出されている。中国では、すべての汚染製品について回収を実施中である。

WHO は、中国衛生部と密接に連絡を取っており、またメンバー国に INFOSAN（International Food Safety Authorities Network）を介して情報を伝えている。INFOSAN は、中国から汚染の可能性のある製品を輸入した上記の 5 ヶ国に対し、特に注意を喚起している。

WHO は、幼い乳児の発育に必要な栄養補給のための理想的な方法として母乳育児を推奨している。

2) メラミンに関する Q & A

Questions and Answers on melamine

<http://www.who.int/csr/media/faq/QAmelamine/en/index.html>

- メラミンとは何か？
窒素に富んだ有機化合物で、通常は白色の結晶である。
- 一般に何に使用されているか？
プラスチック、接着剤、調理台、食器類、ホワイトボード、肥料などに広く使用されている。
- なぜメラミンが牛乳や乳児用粉ミルクに添加されたのか？
問題が起こった地域では、容量を増すために生乳に水が加えられていた。牛乳を希釈すると、タンパク質含量は低くなる。牛乳をさらに加工した製品（乳児用粉ミルクなど）を作っている会社は、原料である牛乳のタンパク質含量をチェックするのに、通常、窒素含量を測定する検査方法を用いている。メラミンは窒素含量の多い物質（注：分子式 $C_3H_6N_6$ ）なので、メラミンを添加した製品の窒素含量も多くなる。こうした製品を、窒素含量だけを測定する標準的なタンパク質試験法を用いて検査した場合、（実際にはタンパク質含量が低くても）見かけ上タンパク質含量が「普通」もしくは「高い」と誤って解釈させる検査結果が出る。
食品へのメラミン添加は、FAO/WHO コーデックス委員会あるいはいずれの国の当局によっても認められていない。
- メラミンは他の食品に検出されたことがあるか？
2007年、中国で製造され米国に輸出された原料を用いたペット用飼料で、多数の犬や猫が腎不全で死亡した。今回のケースでは、メラミン汚染は、各種ブランドの乳児用粉ミルク、フローズンヨーグルトデザート（1ブランド）、缶コーヒー飲料（1ブランド）にみられた。これらの製品は、おそらくメラミン汚染牛乳に由来する成分を使用したとみられる。
- メラミン摂取による人の健康影響はどのようなものか？
人で直接メラミンの影響をみた研究はないが、動物試験の結果から推定すれば、メラミンは別の化合物（例えば、メラミン粉末中にも存在するシアヌル酸）と結合して結晶を生成し、腎臓結石の原因となる。また、これらの小さな結晶は、腎臓の微細な管をふさいで尿の生成を妨害したり腎不全を起こすことがあり、死に至る場合もある。動物試験では発がん影響もみられている（注1）。
- メラミン中毒の症状や兆候は何か？
被刺激性（irritability）、血尿、乏尿・無尿、腎感染の兆候、高血圧
- 腎不全の治療法は？
腎不全の程度によってさまざまである。（後略）

注1：ラットへの高用量混餌投与で膀胱の腫瘍がみられているが、非遺伝毒性であり、高用量暴露による膀胱結石形成が関係している。

（参照）

- ・ 食品安全委員会ホームページ（メラミンについて） <http://www.fsc.go.jp/>
- ・ (財) 化学物質評価研究機構ホームページ： http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/index.html
既存化学物質安全性（ハザード）評価シート（メラミン）
http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F2000_02.pdf

3) 中国のメラミン汚染乳児用粉ミルク（更新）

Melamine-contaminated powdered infant formula in China – update

(22 September 2008)

http://www.who.int/csr/don/2008_09_22/en/index.html

先週末の時点における中国衛生部の報告によれば、メラミン汚染粉ミルクに関連して治療を受けている子どもは約4万人にのぼり、約12,900人が現在入院している。現在、3人の死亡が確認され、1人について調査中である。

シンガポールと香港で、中国産乳製品中にメラミンを検出している。香港では汚染ミルクにより3才の女児が治療を受けている。

WHOは、INFOSANを通じて各国担当機関と情報を共有している。

4) メラミン汚染事件、中国、2008年9月

Melamine-contamination event, China, September 2008

http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index.html

中国のメラミン汚染に関する情報をまとめたサイトができた。

(抜粋)

事件の概要

中国で、メラミンに汚染された乳児用粉ミルクを摂取したことにより、9月21日時点で乳児の腎臓結石約4万症例及び3人の死亡（さらに未確認が1人）が報告されている。汚染による疾病の正確な発症時期及び汚染そのものがはじまった時期については、今なお不明であるが、メーカー（三鹿集団、Sanlu）は病気についての苦情を2008年3月には受けていた。

中国のメディアは9月はじめ、三鹿集団が製造した"Good Cow's Company"乳児用ミルクがメラミンで汚染されていると報道した。三鹿製粉ミルクは、他のメーカーに比べて価格が比較的手頃であることから、中国全土で広く消費されている。

中国の国家機関による検査で、少なくとも22の乳業メーカーで製品の一部にメラミンが検出された。また2つの会社が、製品をバングラデシュ、ブルンジ、ミャンマー、ガボン、イエメンに輸出していた。輸出したこれらの製品中に汚染がみられるかどうかは確認されていないが、中国はこれらの製品のリコールを命令した。

粉ミルクの他に、これまで液体ミルク、フローズンヨーグルトデザート、コーヒー飲料

にもメラミンが検出されている。いずれの製品も、おそらくメラミン汚染牛乳から製造した成分を使用したとみられている。

2007年、メラミンは中国で製造され米国に輸出された原料を用いたペットフードに検出され、多数の犬や猫が腎不全で死亡した。

メラミン汚染

メラミンは、食品のタンパク質含量を見かけ上多くみせるために違法に加えられた。メラミンは窒素を多く含むため、メラミンを添加した食品では、タンパク質含量を測定する標準試験（窒素含量を測定）でタンパク質含量が見かけ上多くなる。

汚染源

今回の事件では、汚染は最初の生産過程（牛乳の生産）で発生したとみられる。三鹿集団によれば、汚染牛乳は2008年8月6日以前に加工された乳児用粉ミルクの製造に使用され、汚染された粉ミルクがその他の多くの製品に使用された。

汚染レベル

中国では全部で175の乳児用ミルクメーカーがあり、そのうち66社が生産を停止し、残りは検査を受けている。中国国家質量監督検閲検疫総局（AQSIQ、質検総局）の検査結果によれば、検査した491検体のうち、22社が製造した69検体にメラミンが検出された。検出された最高濃度は、三鹿集団製の検体で検出された2,563 mg/kgで、その他の濃度は0.09~619 mg/kgであった。

メラミンの毒性

これまでに報告された、メラミン汚染ペットフードによるネコ及びイヌの腎臓結石の生成及びそれに伴う急性腎障害の事例にもとづくと、メラミン及びその類似化合物（シアヌル酸など）は一緒になって結晶を生成する可能性がある。非常に高濃度のメラミン等を摂取した場合、結晶が生成する。結晶の生成は濃度に依存し、低濃度暴露の場合は結晶を生成しないとみられる。

暴露

消費者のメラミン暴露量は低いと考えられるが、特定の条件下（レモンジュース、オレンジジュース等の酸性食品と高温）で溶出したメラミンに暴露する可能性がある。これらの摂取源を考慮に入れた場合のメラミンの経口摂取量は、おおよそ0.007 mg/kg/日と推定されている（OECD 1998）。

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。ヒトの経口毒性に関するデータはないが、動物試験データは存在する。動物試験データによれば、メラミンの急性毒性は低く、ラットでのLD₅₀（経口）は3,161 mg/kg bwである。動物の混餌投与試験では、高用量のメラミンで膀胱への影響が見られ、特に炎症、膀胱結石及び尿路結石などが認められた。膀胱結石を分析したところ、メラミン、タンパク質、尿酸及びリン酸の混合物であることが分かった。動物実験では、一般に腎臓の毒性や腎臓結石は認められていない。

発がん性

IARC（国際がん研究機関）はメラミンの発がん性について、実験動物で膀胱結石を生成するような条件下では十分な証拠があると結論している。ヒトの発癌性に関して十分な証拠はない。

腎臓結石の生成におけるメラミンの役割

動物実験で、メラミン単独では腎不全または腎臓結石は認められなかった。汚染ペットフードによる先のネコ及びイヌの急性腎障害アウトブレイクにおけるエビデンスは、メラミンとシアヌル酸の組み合わせが腎臓に影響を与えることを示唆している。ペットフードには、これら 2 種類の物質が他のトリアジン化合物と共に検出されている。その後の動物試験において、メラミンとシアヌル酸の混合物を与えた場合、腎尿細管で結晶が生成して腎尿細管をふさぐため腎障害及び腎不全を起こすことが示唆された。ペットフードに含まれたシアヌル酸のソースは不明であるが、ペットフードの原料である小麦グルテンに違法に添加されたメラミンの汚染物として存在していた可能性がある。今回の中国での事件では、現在のところシアヌル酸の存在は確認されていない。

健康にもとづくガイダンス値

2007 年のペットフード事件後、いくつかの規制機関が予備的リスク評価を行った。米国 FDA は「メラミン及び類似物質に関する暫定安全性/リスク評価」を公表し、メラミンの TDI として 0.63 mg/kg bw/day を設定した。欧州食品安全機関（EFSA）は、暫定声明を公表し、メラミンの TDI として 0.5 mg/kg bw/day を勧告した。

疫学と治療

サーベイランスの症例定義、メラミン汚染乳児用ミルクによる被害をうけた乳児で観察される症状、診断基準、治療法、フォローアップなどが記載されている。

2. 米国食品医薬品局（FDA）

「食品安全情報」 No.20(2008)

FDA は乳児用ミルクについて健康に関する助言を発表

FDA Issues Health Information Advisory on Infant Formula (September 12, 2008)

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116947.htm>

FDA は 9 月 12 日、中国のメラミン汚染乳児用ミルクの報告を受け、米国で製造・販売された乳児用ミルクにメラミン汚染は確認されていないとする健康についての助言（Health Information Advisory）を発表した。これは、米国で製造・販売されている乳児用ミルクに汚染は報告されていないことを米国民に保証するためである。米国での乳児用ミルクの販売条件を満たす中国の乳児用ミルクメーカーはないが、FDA の担当者は、アジア人社会のマーケットで中国産乳児用ミルクが販売されていないか調査中である。

中国では、中国産乳児用ミルクを摂取した多くの乳児が、乳児には稀な腎臓結石になったと報告されている。中国産ミルクがメラミンで汚染されていた可能性がある。メラミン

は、ミルクのタンパク質プロファイルを人為的に上昇させ、中国の乳児にみられたような腎臓結石を作る。

FDA は汚染の報告に迅速に対応し、米国で乳児用ミルクを製造・販売している業者から、中国産ミルクやその原料を輸入していない旨の報告を受けている。米国で FDA の販売条件に適合している牛乳ベースの乳児用ミルク製造業者は、Abbott Nutritionals、Mead Johnson Nutritionals、Nestle USA、PBM Nutritionals 及び Solus Products LLC である。この他、英国の SHS/Nutricia が牛乳由来成分を含まないアミノ酸ベースの乳児用ミルクを販売している。

FDA は、中国で製造された乳児用ミルクを子どもに与えないよう保護者に助言しており、こうしたミルクを使っている場合は、米国で製造された適切なミルクに代えるよう求めている。また FDA は、店で販売されている中国産ミルクの撤去やアジア人社会への注意喚起について、州当局に協力を求めている。

情報の更新

FDA updates health information advisory on Melamine contamination

(20 September 2008)

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116955.htm>

FDA は 9 月 12 日、乳児用ミルクのメラミン汚染に関する助言 (Health Information Advisory) を発表すると共に、米国内の中国人コミュニティに対し、アジアンマーケットなどで販売されている中国産乳児用ミルクが乳児にとってリスクとなる可能性があるとの注意を喚起した。

FDA は乳児用ミルクのメーカーに連絡し、それらのメーカーが中国産の乳児用ミルクや原料を輸入していないとの情報を得た。また FDA は、州や地方の担当者と協力して、全国のアジアンマーケットにおける中国産乳児用ミルクの販売状況を調査した。特に、ロサンゼルス、サンフランシスコ、シアトル、ニューヨークなど大きな中国人コミュニティのある地域を重点的に調査した。これまで 1000 店以上の小売店を調べた結果、中国産乳児用ミルクはみつかっていない。FDA はさらに消費者に対し、インターネットなどで中国産乳児用ミルクを購入しないよう助言している。

FDA は、今後も州や各地域の担当部局と協力し、ある程度の量の乳及び乳蛋白質を含む中国産製品について小売店のチェックを継続する。FDA は、中国産の乳、乳成分及びこれらの成分を含む製品をサンプリングし検査している。乳成分には、粉乳、脱脂粉乳、ホエイパウダー、乳糖パウダー、カゼインなどがある。検体のサンプリングと検査が実施されるのは、これらの成分や製品が米国に輸入された場合及びアジアンマーケット調査で見つかった場合である。もしメラミンやメラミン類似物質が検出された場合、FDA はそれらの製品が食品供給網に入らないように対応する。FDA は、州や地方政府の他、農務省 (USDA) やその他の連邦当局、外国政府と密接に協力して対応している。

3. カナダ食品検査庁 (CFIA)

「食品安全情報」 No.20(2008)

1) 消費者向け助言－中国産乳児用ミルク

Consumer Advisory - Infant formula originating from China (September 12, 2008)

<http://www.inspection.gc.ca/english/corpaffr/newcom/2008/20080912e.shtml>

CFIA とヘルスカナダ (カナダ保健省) は、中国産の乳児用ミルクを購入しないよう、消費者に注意を喚起している。これらの製品はカナダでの販売が認められていないが、不正に輸入されエスニック食品店などで販売されている可能性がある。

中国産乳児用ミルクにメラミンが検出され、中国では乳児に被害が出ているが、このミルクが不正に輸出されている可能性がある。現時点で、カナダではメラミンに汚染された乳児用ミルクは見つかっておらず、またカナダで販売が認められている中国産ミルクはない。

CFIA は事態を調査中で、もしこれらの製品が販売されているのを見つけたら、消費者は購入しないよう助言している。CFIA はさらに、乳タンパク質製品に関する国境監視を実施しており、疑わしい製品が見つかった場合は留め置くと共に、FIA の監視員が店にあるかどうか小売店をチェックしている。

カナダで販売されるすべての乳児用ミルクは、ヘルスカナダの承認が必要である。乳児用ミルクメーカーは、ミルクの安全性と栄養価を保証するために詳細情報をヘルスカナダに提出し、評価を受けなければならない。ヘルスカナダは、カナダで販売されている乳児用ミルクの主要メーカー4社、Abbott Nutritionals、Mead Johnson Nutritionals、Nestlé Canada 及び PBM Nutritionals にコンタクトし、4社とも中国産の乳成分は使用していないことを確認している。

2) メラミン：一部の中国産製品

Melamine - Certain products from China

<http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/concen/2008melamine.shtml>

中国産のメラミン汚染製品に関する情報を1ヶ所にまとめたサイト。

最新情報

Latest Information (September 22, 2008)

2008年9月12日、カナダ政府は中国産乳児用ミルクにメラミン汚染の可能性があると消費者向け助言を公表した。カナダで販売を認められている乳児用ミルクに中国産の乳成分を使用しているものはないこと、カナダで販売を認められている中国産の乳児用ミルクはないことを確認した。

その後 CFIA は約 300 店の全国小売店調査を行った結果、中国産乳児用ミルクは見つか

らなかった。またカナダ国民に対し、インターネットなどで中国産乳児用ミルクを購入しないよう注意を喚起している。カナダでは、中国のようなメラミン関連疾患は報告されていない。カナダ政府は、乳児用ミルク以外にもメラミン汚染の可能性のある製品に検査を拡大している。特に汚染の可能性のある乳または乳成分を含む製品を検査している。さらに中国産の乳成分を含む製品の国境監視を強化し、カナダで販売されている乳を含む製品の無作為検査を行っている。

CFIA は、食品製造業者や加工業者に対し、メラミン汚染は乳児用ミルク以外にも中国産乳成分を含む食品に広がっている可能性がある」と助言した。カナダの企業は、どの製品に中国産乳成分が含まれているかを調査中で、もし汚染の可能性のある食品があれば CFIA に通知する。現時点で、カナダで汚染がみられた製品はないが、CFIA は製品回収など追加の予防措置をとる。政府は他国とも協力して対応している。

4. 世界保健機関 (WHO)

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

「食品安全情報」 No.21(2008)

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

[抜粋]

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 LD₅₀（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 LD₅₀（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。

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。

5. 欧州食品安全機関 (EFSA)

中国産乳児用ミルクや乳製品中のメラミンのリスクに関する EFSA の声明

「食品安全情報」 No.21(2008)

1) EFSA は中国産加工食品中のメラミンのリスクを評価

EFSA assesses possible risks related to melamine in composite foods from China

(25/09/2008)

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902098433.htm

欧州委員会は、EFSA に対し、中国産の乳及び乳製品を含む加工食品に存在する可能性があるメラミンについて欧州の消費者の健康リスクに関する緊急の科学的助言を求めた。

EFSA は本日 (9 月 25 日) 声明を発表した。

EFSA は、欧州の成人が汚染粉乳 (milk powder) を使用したチョコレートやビスケットを摂取した場合、たとえ最悪のシナリオでも TDI (0.5 mg/kg 体重/日) を超えることはないであろうとした。また子どもでは、こうした粉乳を使用したビスケット、ミルクキャンディ、及びチョコレートを平均的な量食べたとしても、TDI を超えることはないとした。しかし子どもが、メラミンを高濃度に含む粉乳を使用したミルクキャンディ、チョコレート、またはビスケットを、毎日多量に摂取すると仮定した最悪シナリオでは、TDI を超過する。またこうしたビスケットとチョコレートの両方を摂取した場合、TDI を 3 倍以上超過することになる。

高濃度のメラミンは主として腎臓に影響を与える。EFSA は、2007 年の (ペットフード等の) メラミン汚染事件の際、TDI を 0.5 mg/kg 体重と設定した。今回、欧州委員会は、粉乳を含むビスケット及びチョコレートに焦点をしばって EFSA に評価を依頼した。これらの製品が中国から輸入されている可能性があるためである。

2) 中国産乳児用ミルクやその他の乳製品中のメラミンによる公衆衛生上のリスクについて

の EFSA の声明

Statement of EFSA on risks for public health due to the presences of melamine in infant milk and other milk products in China (24/09/2008)

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/807.pdf>

中国産の乳及び乳製品の EU への輸入は禁止されているが、汚染粉乳 (milk powder) を使用しているかもしれないビスケットやチョコレートなどの加工製品が EU に入る可能性がある。そこで欧州委員会は EFSA に、これら加工食品中のメラミンの人への健康リスクについて科学的助言を求めた。

メラミンの毒性の主な標的臓器は腎臓である。腎臓障害が発生するタイムスケールについては不確実性がある。したがって EFSA は、比較的短期間にメラミン汚染製品を繰り返し摂取した場合に起こり得る健康影響を検討するために、TDI 0.5 mg/kg 体重を適用した。

入手可能なデータをもとに、EFSA は、成人と子どもについて、汚染粉乳を含むビスケットとチョコレートに関するいくつもの理論的暴露シナリオを作成した。汚染粉乳についての実際のデータがないため、EFSA は最悪シナリオとして中国産乳児用ミルク (infant formula) で報告された最高濃度のメラミン量 (約 2,500 mg/kg) を用いた。

EFSA の評価によれば、これらのシナリオにもとづき、成人が汚染粉乳を使用したチョコレートやビスケットを摂取しても健康上の懸念はない。また子どもが、こうしたビスケット、ミルクキャンディ、チョコレートを平均的な量だけ食べた場合も TDI は超過しないとされている。しかし、子どもでの最悪シナリオ (汚染が最高レベルのものを多量に摂取) の場合は、TDI を超過する。こうしたビスケットとチョコレートの両方を摂取した場合は、TDI を 3 倍以上超過する。しかし EFSA は、そのような高濃度暴露シナリオが欧州で起こり得るのか現時点ではわからないと強調している。

6. 英国 食品基準庁 (FSA)

「食品安全情報」 No.21(2008)

1) 中国産の乳に関する助言

Chinese milk advice (25 September 2008)

<http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2008/sep/melaminemilk>

FSA は、中国産のメラミン汚染乳及び乳製品に対する懸念に関して、中国産乳児用ミルクは英国で合法的に販売できず、また英国で販売している乳児用ミルクメーカーは中国から輸入された乳や乳製品も使用できないとしている。

WHO の報告によれば、中国の公式発表で汚染乳児用ミルクを飲んで治療をうけた乳児の数は 39,965 人、死者が 3 人である。FSA は事態を監視しており、必要に応じて対策を講じる。

2) メラミンについて更新

Update on melamine (26 September 2008)

<http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2008/sep/melamine>

欧州委員会は加盟国に対し 15%以上の乳を含むすべての中国産製品のチェックを行うよう要請した。輸入港や空港がある現地の当局は、通常業務の一環として、輸入食品の定期的チェックを行っている。15%以上の乳を含む中国産製品または乳含量がわからない製品はすべて、メラミン含量が 2.5 mg/kg を超えていないか確認するために書類審査や分析等の対象となる。メラミンが 2.5 mg/kg 以上検出された製品は破棄される。

現時点で英国に汚染された製品が存在する根拠はない。もしこうした製品が見つかった場合は適切な措置を講じ、オンライン情報を更新する。

EFSA はこれらの乳成分を含む食品のリスクは低いとしている。

7. 米国食品医薬品局 (FDA)

FDA は食品中のメラミン及び関連化合物に関する暫定安全性/リスク評価を発表

「食品安全情報」 No.21(2008)

1) プレスリリース

FDA Issues Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and Melamine-related Compounds in Food (October 3, 2008)

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116960.htm>

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。暫定安全性/リスク評価は、特定の物質への暴露によるヒトの健康リスクを評価するために用いられる科学的な方法論であり、入手可能なデータや科学的な仮定（データがない場合）にもとづいて行う。FDA の暫定安全性/リスク評価の目的は、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。暫定評価では、乳児用ミルク及びその他の食品におけるメラミン暴露について評価した。

乳児用ミルク

FDA 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。理由は主として、乳児におけるメラミン及び関連化合物の毒性に関する科学的知識の不足であり、以下のようなものが含まれる：

- a) 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
- b) 2 つ以上のメラミン構造類似化合物の存在や同時摂取の可能性に関連する不確実性
- c) 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）になる可能性が考えられる。

したがって FDA は、乳児用ミルクについては不確実性が大きいと、公衆衛生上の懸念を生じないレベルを設定できないとした。ただし、このことは、乳児用ミルク中に検出可能なレベルのメラミン等が検出されたとしても、それが直ちに乳児に有害であることを意味するものではないことを理解することが重要である。

その他の食品

乳児用ミルク以外の食品について、FDA 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。この結論は、最悪ケースの暴露シナリオ（食事の 50% に 2.5ppm レベルの汚染がある場合）を想定し、TDI (0.63 mg/kg bw/日) にさらに不確実性を考慮した安全係数 10 を適用し導いたものである。

2) 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（本文）

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

<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164522.htm>

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ての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 LD_{50} （ラット、経口）は、 $3,161 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ である。最も新しい NOAEL は、 $63 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ （13 週間、混餌投与、ラット）、 $240 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ （28 日間混餌投与、ラット）、 $417 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ （14 日間、混餌投与、ラット）、 $1,600 \text{ mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ （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)。

8. カナダ食品検査庁 (CFIA)

乳または乳由来成分を含む中国産食品についての新しい輸入規制

New Import Requirements for Food Products from China Containing Milk or Milk-derived Ingredients (2008-10-06)

<http://www.inspection.gc.ca/english/fssa/invenq/inform/chinmele.shtml>

「食品安全情報」 No.21(2008)

CFIA は、中国から乳または乳由来成分を含む食品を輸入するすべての業者に対し、製品の安全性と法的遵守状況を示す書類の提出を求めることを伝えた。輸入業者はカナダに輸入される製品の安全性に責任がある。乳や乳成分を含む乳児用ミルクやベビーフードについては、その製品の原材料が中国産ではないことを示す必要がある。中国産の成分が含まれる場合は、認証検査機関でのメラミン検査が要求される。乳及び乳成分を含む中国産食品については、メラミンが暫定基準値以下であるという認証検査機関の検査結果が必要である。

環境暴露 (包装や加工工程など) により食品中にごく微量のメラミンが含まれることがある。食品に低濃度のメラミンが検出されることは、意図的混入を示すものではなく、健

康上のリスクもない。意図的に混入されたメラミンとバックグラウンドレベルのメラミンを区別するために、ヘルスカナダは、乳児用ミルクなどの乳児用製品については 1.0 ppm、その他の食品については 2.5 ppm の暫定基準を設定した。

9. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ)

「食品安全情報」 No.21(2008)

メラミンが混入された乳製品及び乳成分を含む食品についてのリスク評価及び参照レベル
Risk assessment and referral levels for dairy foods and foods containing dairy-based ingredients adulterated with melamine (4 October 2008)

<http://www.foodstandards.gov.au/newsroom/factsheets/factsheets2008/melamineinfoodfromchina/riskassessmentandref4064.cfm>

これまで非常に過酷な実験条件下（高温、酸性）でメラミン樹脂食器等からのメラミン溶出などが報告されており、毒性学的に重要でない微量のメラミン及び関連化合物が食品中に存在する可能性があることが知られている。こうしたことを考慮すると、食品中最大 2.5 mg/kg (2.5 ppm) までは法的に問題がない状況でも (legitimately) メラミンが存在する可能性がある。食品中のメラミン濃度が 2.5 mg/kg を超える場合は、食品への混入が示唆される (indicative of food adulteration)。

食品中のメラミンレベルについて、FSANZ は以下のように結論した。

- ・ 乳児用ミルク中のメラミン濃度が最大 1 mg/kg (1 ppm) までは妥当である (appropriate)。
- ・ 乳製品及び乳成分を含む食品中のメラミン濃度が最大 2.5 mg/kg (2.5 ppm) までは妥当であり容認できる (appropriate and acceptable)。
- ・ メラミン濃度が 2.5 mg/kg を超える食品は、食品への混入が示唆される。
- ・ 乳児用ミルクについては、乳児がミルクのみを摂取することから、たとえ混入レベルが比較的低くてもメラミンの TDI をすぐに超過すると考えられる。
- ・ キャンディやビスケットなど低濃度の乳成分を含む食品については、食べる頻度が低く摂取量も少ないと考えられることから、たとえ乳成分が汚染されていたとしても、メラミン暴露について高リスク食品とは考えられない。

10. ニュージーランド食品安全局 (NZFSA)

「食品安全情報」 No.21(2008)

低濃度のメラミンは予想外のことでない

Melamine at low level not unexpected (24 September 2008)

http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Melamine_Level-Zealand_Company.htm

中国の汚染ミルク事件に関連して、世界中で食品中のメラミン検査が行われている。ニ

ニュージーランドの会社が、自社の高度に加工した食品のひとつにごく微量のメラミンを検出したと NFFSA に報告した。この会社は、他国で製造された同じ製品にも同程度の量のメラミンが検出されていると報告している。

NZFSA は調査中であるが、今の段階では、上記のごく微量のメラミンは偶然の結果であり、意図的混入によるものではない可能性が非常に高い。

微量のメラミンの発生源はさまざまで、食品サイクルの中では意外なことではなく、例えば加工や包装の際にプラスチックから溶出したり、製造工程で意図せず生じる。消費者にとって、こうした低濃度のメラミンの健康リスクはない。またこのような微量の成分を含む製品は、消費者にとってリスクとはならない。

NZFSA は検出の原因について詳細な調査を行っている。

ニュージーランドのメラミン対応（更新）

New Zealand melamine response update (26 September 2008)

http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Zealand_Melamine-Food_Safety.htm

NZFSA は現在、食品中のメラミンレベルについて、公衆衛生上のリスクとはならない量を決定するために各国機関と協力している。NZFSA の Geoff Allen 博士は以下のように述べている。「中国でこの問題が明らかになって以降、世界中の食品安全機関がメラミンの公衆衛生上の閾値レベルを決定するために検討している。メラミンは、加工や包装の工程でプラスチックや食品と接触する物質からごく微量溶出するとみられ、微量のメラミンの存在は今日の生活において避けられないものである。しかし低レベルのメラミンは害とはならない。どの程度のレベルのメラミンがリスクとなるかについて、現在検討中である。」

NZFSA は EFSA の TDI (0.5 mg/kg 体重/日) にもとづき、大部分の食品について保守的閾値として 5 ppm を採用した（注：9月29日の更新情報で変更部分あり）。但し、乳児用ミルクについては、この値は現在の検出限界である 1 ppm に設定される。

これらのレベルを超過する量が検出された場合、NZFSA は当該食品のメラミン含量と摂取量をもとにリスク評価を行う。その結果、当該食品の摂取によって 0.5 mg/kg 体重の TDI を上まわることが予想される場合や、不純物が混入されている疑いがある場合には適切な規制措置が講じられる。ニュージーランドの法律では、食品の安全性確保については輸入業者や販売業者に責任があり、消費者への情報伝達や問題の製品の回収に責任があることが明確に規定されている。

初期調査の結果、地元産のラクトフェリンに微量のメラミンが検出されたことが確認された。ラクトフェリンは、さまざまな製品に使用されている成分で、高度加工乳製品である。ラクトフェリン中のメラミンの検出は、加工や包装の際のプラスチックからの溶出や製造工程における意図しない結果であることが考えられる。こうした微量のメラミンは消費者にとって健康リスクはない。ラクトフェリンは最終製品になればさらに希釈されて検出限界以下になるとみられる。NZFSA は実際にラクトフェリンを含む製品をいくつか検査

したが、メラミンは検出されなかった。

NZFSA はメラミンへの対応に関するアプローチをさらに改良

NZFSA refines melamine response approach (29 September 2008)

http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Nzfsa_Refines-Further_Formalised.htm

NZFSA は、乳児用ミルク、食品成分、食品全体中のメラミンについて、リスク管理のアプローチを改良し正式なものとした。NZFSA は、オーストラリア、カナダ、米国などと協力して前週に発表したアプローチに改良を加え、さらに EU や WHO の更新情報も入手した結果、以下のようにリスク管理のアプローチを決定した。

9 月 26 日に発表した 5 ppm というレベルは食品の製造に用いられる成分について調査する場合の初動要因 (trigger) として残す。乳児用ミルクについては 1 ppm、乳児用ミルク以外の食品 (最終食品) については 2.5 ppm に設定する。この値を超えるメラミンが検出された場合、NZFSA は調査を開始し、適切な対応をとる。

ニュージーランドの乳製品の検査に関する声明

NZFSA New Zealand dairy testing statement (30 September 2008)

http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Nzfsa_Zealand-Food_Safety.htm

NZFSA は、さまざまなニュージーランドの乳製品の検査を行っているが、これまでメラミンの意図的混入を示唆する製品はみつかっていない。検査したすべての検体は、ニュージーランドその他の関連機関が設定した安全基準内であった。すべての乳製品及び主要メーカーについて 112 の検査を完了し、いずれもメラミンは陰性であった。サンプリングは継続している。

ラクトフェリンに偶発的に検出された微量のメラミンについては、4 検体中 1 検体に検出限界 (1 ppm) 付近のメラミンが検出されたが、これは健康ハザードにはならない。ラクトフェリンはマイナー成分として食品に使用されるもので、そのまま食べることはない。

メラミンの新しい検査結果

New melamine testing results available (07 October 2008)

http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Melamine_Testing_Results-Zealand_Food.htm

NZFSA は、食品中のメラミンの検査結果を示した表を更新した。検査したほとんどの食品からメラミンは検出されなかったが、中国産乳飲料 (“Wahaha AD milk drink”) から 3.3 ppm のメラミンが検出された。NZFSA の評価では、この製品を飲んでも人の健康リスクはない。ただし、リスクはほとんどないものの、NZFSA は輸入業者に結果を伝え、業者は当該製品を自主回収した。

1 1. 英国 食品基準庁 (FSA)

メラミンに関する情報の更新

Melamine update (15 October 2008)

<http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2008/oct/melamine>

「食品安全情報」 No.22(2008)

欧州委員会が中国産食品のメラミン検査に関する対策を改正したため、FSA は英国の通関や担当部局にその旨を通知した。当初、欧州委員会は、15%を超える乳成分を含む中国産食品（もしくは含量が不明の場合）についてメラミン検査を行うとしていた。しかし一部の加盟国から、この決定の対象となる多くの食品について正確な乳成分含量を示すのは困難であることが報告された。10月15日に発効した新しい規則では、乳成分を含むすべての中国産食品に検査を要求している。これまで通り、2.5 mg/kg を超えるメラミンが検出された製品は回収や廃棄の対象となる。また新しい規則が発効した後も、中国産乳児用ミルクや乳幼児の栄養目的の乳・乳製品含有食品を EU に輸入することはこれまで通り禁止される。

通知文書：<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/enforcement/enfe08042update3.pdf>

1 2. 米国食品医薬品局 (FDA)

メラミンに関する米国食品製造業者宛の文書

"Dear Colleague" Letter to the United States Food Manufacturing Industry Regarding Melamine (October 10, 2008)

<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164514.htm>

「食品安全情報」 No.22(2008)

FDA は、米国の食品製造業者宛にメラミンに関する文書を送付した。この文書は、米国が中国から輸入した食品や食品成分にメラミンが含まれる可能性について FDA が重大な懸念を抱いていることを米国食品企業に示すためのものである。FDA は、乳由来成分を含む製品について、例えば以下のことを確認するよう企業に要請している：

- ・乳由来成分の正確な起源を知ること（例えば、中国以外の国からのものとされていても、実際には中国産の成分に由来する可能性がある）
- ・中国産の乳由来成分については使用前にメラミンや類似化合物が含まれないことを確認すること
- ・過去 1 年間に製造され、今も小売店で販売されていたりその他の場所で保管されている食品については、中国産乳成分が含まれていないか確認すること。含まれていた場合にはメラミンやその類似化合物が含まれていないか確かめること。

1 3. 韓国食品医薬品安全庁 (KFDA)

「食品安全情報」 No.22(2008)

1) メラミン検査結果の最終発表 (2008.10.06)

http://kfda.korea.kr/kfda/jsp/kfda1_branch.jsp? action=news_view& property=p_sec_1 & id=155316861

食薬庁は6日、9月18日から実施していた中国産粉乳、牛乳、乳成分含有食品、ニュージーランド産ラクトフェリン及びそれを原料にした離乳食や健康機能食品、輸入野菜、キノコ類など495品目1,935件のメラミン検査を終了したと発表した。検査の結果としては、乳成分含有食品10品目及びニュージーランド産ラクトフェリン原料2品目からメラミンが検出された。食薬庁は、今回の検査で中国産菓子などから検出されたメラミンについて、TDIからみて健康危害が生じることはないとしている。

2) 乾パン製造用添加物からメラミンを検出 (2008.10.20)

http://kfda.korea.kr/kfda/jsp/kfda1_branch.jsp? action=news_view& property=p_sec_1 & id=155319174

食薬庁は20日、マレーシアで中国産炭酸水素アンモニウム（添加物）を使ったビスケットからメラミンが検出されたとの情報をうけて、国内に輸入された炭酸水素アンモニウムの緊急検査を実施したところ、1検体からメラミン603 ppmが検出されたと発表した。この添加物は、菓子などにふくらし粉として0.6～1.2%の割合で使用され、乾パンの場合は製品（100～350 g）により3～7 ppm 残留すると推定される。

今回メラミンが検出された添加物は、韓国企業が中国から輸入して別の企業に納品したもので、納品されたのは20,000kg、そのうち17,989 kgは差し押さえられた。1,550 kgは自主廃棄され、461 kgが乾パン製品に使用された。乾パンは、流通期限が2009年10月5日～10月13日の8種類である。食薬庁は、当該製品について緊急に流通・販売を禁止し回収・廃棄を命じた。また10月17日以降、中国産の炭酸水素アンモニウムについて輸入段階で検査を実施している。

14. 米国食品医薬品局 (FDA)

中国におけるメラミン汚染 (2008年11月28日更新)

Melamine Contamination in China (Updated: November 28, 2008)

<http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/melamine.html#update>

「食品安全情報」 No.25(2008)

現在FDAが実施中の調査結果によれば、国産の乳児用ミルクは安全であり、消費者は米国産の乳児用ミルクを引き続き使用してよい。FDAは、乳児用ミルク中のメラミン（単独）またはシアヌル酸（単独）が1ppm以下であれば、公衆衛生上の懸念とはならないと結論した。FDAは、10月初めに発表した暫定リスク評価に今回の情報を加えて更新した。

国産乳児用ミルクの検査結果

<http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/melamine/testresults.html>

FDA は、国内で製造された乳児用ミルクの検体を集め、メラミン及び関連化合物が含まれているか分析した。その結果、ある 1 製品にきわめて微量のメラミン(0.137、0.140 ppm、シアヌル酸は陰性)、また別の 1 製品にきわめて微量のシアヌル酸(0.247、0.245、0.249ppm、メラミンは陰性)が検出された。これらの濃度は 1 ppm より十分に低く、乳児への健康リスクはない。

15. 米国食品医薬品局 (FDA)

更新—食品中のメラミン及び類似化合物に関するヒトの暫定安全性/リスク評価

Update

Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (November 28, 2008)

<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm164520.htm>

「食品安全情報」 No.25(2008)

2008 年 10 月 3 日、FDA は食品中のメラミン及び類似化合物について、ヒトにおける暫定安全性/リスク評価を発表した。この暫定評価では、食品と接触する物質（食器、プラスチック樹脂、紙、板紙など）の製造に使用されるメラミンや、食品加工器具の殺菌剤として使用されるトリクロロメラミンに由来する食品中のメラミン濃度は 15 μ g/kg (0.015 ppm) 未満と推定した。これは認可されている使用方法に由来する食品中のメラミン平均濃度の推定値であって、個々の食品におけるメラミンの最大許容濃度を意味するものではない。認可された使用方法に由来するメラミンであっても、食品の種類や状況により 0.015 ppm より多い場合も少ない場合もある。

2008 年 10 月の暫定安全性/リスク評価では、メラミン及びその類似化合物(シアヌル酸、アンメリン、アンメリド)が同時に含まれる場合の公衆衛生上の懸念について、現時点の知見にもとづき検討した。この評価では、まず出発点として TDI 0.63 mg/kg 体重/日 (FDA、2007) を用いた。この TDI は、メラミンを単独で投与したラットの 13 週間試験から導いたもので、メラミンと類似化合物の毒性は同等と推定した。しかしながら評価では、メラミンとシアヌル酸が同時に存在した場合に毒性が強くなるとした研究を考慮し、2 つ以上のメラミン関連化合物に暴露した場合の不確実性に対応するため、さらに 10 倍の安全係数を適用することとした。この追加の安全係数及び TDI をもとに、評価では「乳児用ミルク以外の食品については 2.5 ppm 以下のメラミン及びその類似化合物は公衆衛生上の懸念とはならない」と結論した。また乳児用ミルクについては、現時点の情報から、公衆衛生上の懸念を生じないレベルを設定できないとした。これは、乳児用ミルクが複数のメラミン関連化合物に汚染されていた場合の乳児への暴露が何ヶ月にもわたる慢性的なものであり、また乳幼児の腎機能が未熟なことなどを考慮したためである。

先の評価は、単独のメラミンまたは類似化合物が含まれている場合の公衆衛生上の懸念について検討したものではない。FDA の検査で乳児用ミルク中にメラミンのみ、またはシアヌル酸のみが検出されたため、FDA は安全性/リスク評価を更新する。FDA の検査では、米国内で製造された乳児用ミルクにきわめて微量のメラミンまたはシアヌル酸が検出された。検出された濃度（ある 1 製品にメラミン 0.137、0.140 ppm、別の 1 製品にシアヌル酸 0.247、0.245、0.249ppm）は中国産乳児用ミルクについて報告された量と比較し、最大 1 万倍も少なかった。

2007 年に FDA が設定した TDI (0.63 mg/kg 体重/日) は、ラットの 13 週間試験の結果に安全係数 100 を適用したものである。FDA は、乳児の栄養源が専らミルクのみであり、この暴露が最大 12 ヶ月間続くこと、乳児の腎機能が成人に比べて未熟な可能性があることなどを考慮してさらに追加で 10 倍の安全係数を適用し、 $TDI/10 = 0.063 \text{ mg/kg/日}$ を評価に用いた。次に、この量を乳児の体重を 3kg として換算すると、 $0.063 \text{ mg/kg 体重/日} \times 3 \text{ kg} = 0.189 \text{ mg}$ メラミン/乳児/日となる。

FDA は、すべての乳児が毎日摂取する食事（典型的には乳児用粉ミルク 0.15kg）がメラミンに汚染されているという最悪のシナリオを想定し、公衆衛生上の懸念を生じないメラミン濃度を推定した。0.189 mg メラミン/乳児/日 を 0.15 kg 食品で除すると、1.26 mg メラミン/kg 食品となる。すなわち、乳児が毎日摂取する粉ミルク（摂取量 0.15kg として）が 1.26 ppm (mg/kg) のメラミンで汚染されている場合、メラミンの摂取量はほぼ 0.063 mg/kg 体重/日に等しくなる。さらに追加の安全マージンをとって 1.26 ppm の端数を切り捨て、1.0 ppm とする。安全性/リスク評価では、メラミンと類似化合物の影響は同等と仮定している。したがって、乳児用ミルクにメラミンまたはその類似化合物がそれぞれ単独で含まれている場合は、それらの濃度が 1.0 ppm 以下であれば公衆衛生上の懸念はない。

16. 世界保健機関 (WHO)

「食品安全情報」No.26(2008)

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

1. ニュースリリース：専門家がメラミンについての耐容量を設定

Experts set tolerable level for melamine intake (5 December 2008)

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr48/en/index.html>

WHO が今週カナダのオタワで開催した各国からの専門家による会合で、メラミンの TDI (耐容 1 日摂取量) が 0.2 mg/kg 体重に設定された。この値は、これまでいくつかの機関

で出されていた TDI より低い。会合には、メラミン及びシアヌル酸を毒性面から検討するために、21 人の専門家が集まった。

会合では、メラミンについての「安全 (safe)」レベルは示さず、「耐容 (tolerable)」レベルを設定した。メラミンは食品中にあるべきものではないが、その存在が避けられない (unavoidable) こともある。TDI は、食品中の避けられない汚染物質について、人が摂取しても感知し得るような健康リスクを生じない 1 日あたりの耐容摂取量である。この TDI は、食品に意図的に混入されてメラミンが検出された場合に、各国当局が回収措置を講じるために安全基準を設定する助けとなる。

今回設定された TDI (0.2 mg/kg 体重) は、体重 50kg の人の場合、1 日あたりのメラミンの耐容量が 10 mg となる。

2. エグゼクティブ・サマリー

Executive Summary

http://www.who.int/entity/foodsafety/fs_management/Exec_Summary_melamine.pdf

中国保健省の報告によれば、2008 年 11 月末までに、メラミンに汚染された乳児用ミルクで 294,000 人の乳児が被害を受けた。5 万人以上の乳児が入院し、6 人の死亡が確認された。健康影響の大きさから、WHO と FAO は専門家会合を招集した。

メラミンは、濃度が閾値を超えると尿中に結晶を生成する。中国の被害を受けた乳児の多くは、腎臓、尿管、膀胱に結石 (stone, or calculi) ができた。これらの結石は、尿酸 (ヒトの尿に通常みられる老廃物) とメラミンから構成されていた。

本報告書では、食品中のメラミンをその由来によって「ベースライン」レベルと「混入」レベルに分けた (詳細は次項参照)。メラミンを混入する理由は、ひとつには、蛋白質分析に通常用いている方法が蛋白質の窒素と蛋白質でない物質の窒素を識別できないことにある。このことが、経済的動機などからメラミンのような窒素源を不正に使用することにつながった。こうした混入を防ぐために、新規の簡便で特異性の高い迅速かつ費用効果のある蛋白質の定量法を開発する必要がある。

WHO や各国の (限られた) データをもとに、ベースラインレベルの暴露量が評価された。しかし、ベースラインレベルの存在量に関する企業のデータは一般に公表されておらず、こうしたデータは多数あるにもかかわらず WHO や FAO は入手できなかった。専門家会合での暴露評価では、こうしたデータがきわめて限られていたのが障害となった。食品や飼料業界はデータ共有の促進に努め、FAO と WHO は非公開データの共有が可能なより良いシステムを構築する必要がある。

(以下、TDI の設定や摂取量の推定等に関しては以下の報告書要約を参照)

3. 全体的結論と勧告

Overall Conclusion and Recommendation

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 π - π 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に約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

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

で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 $70\mu\text{g/kg}$ 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、 $8.6\sim 23.4\text{mg/kg}$ 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 $0.16\sim 0.7\text{mg/kg}$ 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・シアヌレートの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 BMDL₁₀ 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。

17. 香港政府ニュース

メラミン事案に関する専門家グループの第 2 次報告書（プレスリリース）

Second report of Expert Group on Melamine Incident submitted to CS (January 21, 2009)

<http://www.info.gov.hk/gia/general/200901/21/P200901210193.htm>

報告書本文は以下

http://www.fhb.gov.hk/melamine/doc/e_report20090121.pdf

「食品安全情報」 No.3(2009)

食物及び衛生局長は1月21日、今回のメラミン事案に関する専門家グループの第2次報告書をCS（香港特別行政区政務司司長）に提出した。

食物及び衛生局長を座長とする専門家グループは2008年9月26日に組織され、当日第1回目の会合を開いて、3つのサブグループ（保健サービス、治療、食品安全管理）を作った。専門家グループは10月20日に第2回会合を開催し、同日、CSに第1次報告書を提出した。第1次報告書には各サブグループが進めていくべき提言が盛り込まれ、第2次報告書では、提言にもとづいたその後の3ヶ月間における進捗状況がまとめられている。

（抜粋）

- ・ 衛生署の健康保護センターが設けたホットラインへの電話での質問は、大幅に減少している。
- ・ 指定医院や特別評価センターは、香港の12才以下の子どもの健康状態に関するスクリーニングや評価を円滑に行い、病院当局は、メラミン汚染乳製品（MTMP）等の摂取に関係する疑いのある腎臓結石がみられた子どもの治療を行ってきている。これらのサービスも現在は減少している。
- ・ 健康保護センターは2008年12月9日、WHOからの最新情報にもとづき症例定義を更新した。2009年1月19日の時点で、MTMPに関係する疑いのある腎臓結石がみられた子どもは13例とされている（上記の時点までに健康保護センターは15例の報告を受けたが、そのうち2例は症例定義に照らしメラミンと関係ないとされた）。
- ・ 事件の進展と科学的知見の蓄積に伴い、急性腎不全と結石に関する中国（本土）の病院のレビュー、尿中のメラミン濃度と腎臓結石の生成の関係をみるための症例研究などいくつかの研究が現在実施中、もしくは発表されている。
- ・ メラミン暴露による中長期的影響の可能性を評価するため、食物及び衛生局（FHB）は優先分野としてこの問題に関する研究を委託している。
- ・ 検体のサンプリング及びサーベイランス計画（食品安全センター）において、第1期（2008年9月中旬～10月下旬）は最も直接的にリスクがある製品、特に乳児用ミルク/乳児食、乳及び乳製品（2008年9月25日以降に中国本土から入荷した生乳など）を中心に検査し、毎日80～100検体について検査結果を公表した。第2期（10月下旬～11月中旬）は、汚染源管理のため、各食品メーカーが通常使用している中国本土からの原料（卵、小麦粉、ベーキングパウダー、ケーキミックスなど）や肉、魚、野菜などの生鮮品にも検査対象を拡大し、毎日約60検体について検査結果を公表した。第3期（2008年11月中旬～2009年2月中旬）は、これまでの検査などでリスクが高いとされた製品を中心にサンプリング及び検査を行う。毎週約100検体について検査を行い、

週に2回結果を公表する。問題のある結果が出た場合はその都度公表する。

- ・ 2009年1月19日の時点で、計5,137検体について検査を行い、そのうち40検体に基準値を超えるメラミンが検出された。これらの製品はすべて、販売中止となった。
- ・ 食品安全センターは、メラミンの基準値を、乳児用ミルクについては1 mg/kg、その他の食品については2.5 mg/kgに設定した。国外の関係機関の多くもこの基準値とほぼ同じである。2008年12月5日、WHOは新たにTDIを発表したが、香港など多くの国が採用している上記の基準値について、十分な安全マージンがあるとした。
- ・ 別添として、(1)メラミン事案に関する最近の研究発表リスト、(2)2008年12月9日に更新した症例定義 (suspected, probable, confirmed case)、(3)食品グループ別の検査結果一覧、(4)食品中のメラミン濃度に関する各国当局の基準値一覧が掲載されている。

18. EurekaAlert

メラミン摂取による子どもの長期の合併症

Long-term complications of melamine consumption in children (26-Apr-2009)

http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2009-04/aua-lco041409.php

「食品安全情報」No.10(2009)

米国泌尿器科学会 (AUA) の第104回年次科学会合で発表された2つの研究(*)で、メラミン汚染粉ミルクの摂取歴がある子どもは腎結石その他の尿路疾患リスクが高いことが報告された。

1番目の研究は、メラミン汚染粉ミルクの摂取歴があり腎結石がある50人の子ども(85%が6~18ヶ月)の臨床データを分析したもので、超音波診断により石の数、大きさ、形、位置を調べた。50人中42人は両側の腎臓に石が生成していた。腎機能障害がある子どもは、腎機能障害がない子どもに比べて、石の直径が有意に大きかった。21人は病院で手術を伴わない治療を受けた後、平均8日で石が通過した。

2番目の研究は、メラミン汚染粉ミルクの摂取歴があり尿路結石がある165人の子ども(50日~3才)の臨床データを分析したものである。石が生成する頻度が最も高かったのは、6~12ヶ月齢の子どもであった。患者のうち50.3%は無症状であったが、他の患者では排尿痛、乳児疝痛、乏尿・無尿、血尿などがみられ、尿道結石による急性尿閉(突然排尿不能になること)が5例みられた。石の直径は2.2~16mm(63.5%は4~10mm)であった。両側腎結石及び閉塞がない場合は、手術を伴わない治療を受けた。病院での治療後の石の排出率は43%であった。

AUAのスポークスマンは、研究により長期の影響が示されたことから、メラミン汚染粉ミルクを摂取した可能性のある子どもの徴候や症状を親や医師は注意深く見守る必要があると述べている。

* : 2つの研究

1) Wen, J; Li, Z; Zhang, H; Wang, Y; Wang, J; Fan, Y. The Clinical Analysis of Double Renal Calculus in 50 Infants Fed Melamine Contaminated Milk Powder. J Urol, suppl. 2009; 181, 4, abstract 1060.

2) Wen, J; Yang, H; Wang, Y; Wang, G. The Clinical Analysis of Urolithiasis in 165 Infants and Children with History of Feeding Melamine Contaminated Milk Powder. J Urol, suppl. 2009; 181, 4, abstract 1061.

[EurekAlert のご厚意により、要約翻訳を掲載します。]

19. 欧州委員会 共同研究センター (JRC)

1. メラミン測定のプロフィシエンシーテスト (技能試験) 2009

Melamine Proficiency Test 2009

http://irmm.jrc.ec.europa.eu/activities/melamine/Documents/eur23809en_melamine.pdf

「食品安全情報」 No.12(2009)

メラミンは窒素を 67%含有している。食品中のタンパク質含量は、通常、総窒素量を測定して分析するため、見かけ上のタンパク質含量を多くする目的でメラミンが不正に添加されることがある。2008 年後半には中国でメラミンに汚染された粉ミルクによる健康被害が発生した。EU は中国から乳及び乳製品を輸入していないが、ビスケットやチョコレートなどの加工食品がメラミンに汚染された粉乳を含有する可能性がある。したがって EU では欧州委員会の決定により、中国由来の乳製品を含む加工食品（飼料も含む）を検査しており、2.5 mg/kg を超えるメラミンが検出された製品はただちに廃棄される。

欧州委員会からの要請を受け、JRC は、分析機関のメラミン測定能力を評価するため、プロフィシエンシーテストを実施した。

検体として、脱脂粉乳及びベーキングミックス（パンやビスケットなどデンプン含有食品を代表するものとして）を配布した。粉乳には欧州規則で設定した最大基準をかなり超える量、ベーキングミックスには最大基準に近い量のメラミンを加えた。

プロフィシエンシーテストへの参加は無料で、参加者は 2 種類の検体及び電子媒体の回答様式（メラミンの測定値、回収率、測定の不確実性の見積もり、方法についての質問等）を受け取った。参加希望は非常に多く、予定より早く登録が締め切られるほどであった。

テストの結果、粉乳については 114 の報告のうち 74%、ベーキングミックスについては 112 の報告のうち 73%が満足できる結果であった。測定の不確実性（Measurement uncertainties : MU）を正しく見積もる能力の評価においては、報告の 90%に MU が付記されており、その多く（62%の粉乳、58%のベーキングミックス）が妥当な MU の範囲を報告していた。しかし、粉乳の 23%、ベーキングミックスの 22%で MU を過小に見積もっていた。

20. 欧州委員会 健康・消費者保護総局 (DG-SANCO)

RASFF（食品及び飼料に関する緊急警告システム）年次報告書2008

The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF), Annual Report 2008

http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/report2008_en.pdf

「食品安全情報」 No.16(2009)

中国産食品中のメラミン

2008年9月15日、欧州委員会は、中国におけるメラミン汚染乳児用ミルクによる乳児死亡の報道についてニュース通知（news notification）を出した。この事案においては、重症の腎不全により6人の子どもが死亡し、20万人以上の乳児や子どもが被害を受けた。欧州委員会の要請によりEFSAは9月24日に声明を発表し、その中で、子どもが中国産のメラミン汚染粉乳を高レベル含むビスケットやチョコレートを多量に摂取した最悪ケースシナリオの場合のみ、TDIを超過し健康リスクが生じる可能性があるとして結論した。メラミンは、食品に接触する物質からの移行や農薬シロマジンの代謝物として、食品中にごく低濃度存在する可能性がある。したがって、こうした避けられないバックグラウンドレベルのメラミンと故意に混入されたメラミンを識別するためのレベルとして、食品中のメラミン2.5 mg/kgが設定された。この値は、EFSAの声明にもとづいた安全マージンが十分に大きく、分析できる感度も十分であった。委員会決定2008/798/EC（2008年10月14日）及びこれを改正した委員会決定2008/921/EC（2008年12月9日）で該当する中国産食品の輸入に関する規制が強化された。

このメラミン汚染事案では、RASFFが安全管理のための重要な手段であることが証明された。最初のニュース通知のあと、メラミンに関して39のニュース通知が出された。また、加盟国は40件のマーケット通知と5件の通関拒否通知を報告した。これらすべての情報について、欧州委員会は、WHOがFAOとの協力のもとに構築したINFOSANに通知した。INFOSANでは、世界中の関係機関から受けた情報を蓄積してリストを作成している。欧州委員会はINFOSANからの蓄積されたデータをRASFFのニュース通知として加盟国に伝達した。メラミン事案は、食品の安全性に関して世界的に影響を及ぼすような事件が起きた際にINFOSANが果たす役割の有用性について、明確な例となった。

21. 米国食品医薬品局（FDA）

食品中のメラミン及びその類似体に関するFDA/CFSANの安全性及びリスク評価中間報告書案（2008年10月3日）及び更新版（2008年11月28日）の外部ピアレビュー

External Peer Review of the FDA/CFSAN Draft Report Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (October 3, 2008) and Update (November 28, 2008), July 2009

<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Melamine/ucm174165.htm>

「食品安全情報」 No.17(2009)

FDAは2008年12月3日、食品中のメラミン及びその類似体に関するFDA/CFSANの安全性及びリスク評価(S/RA)中間報告書案(2008年10月3日)及び更新版(2008年11月28日)について、Versar, Inc.社に外部ピアレビューを委託した。5人のピアレビューアーは同社が選定した。

本サイトには、各レビューアーからのコメント及び対応が掲載されている。

2.2. ニュージーランド食品安全局 (NZFSA)

世界はメラミンに注目し続けている

World keeping an eye on melamine (22 March 2010)

http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/World_Keeping-Nzfsa_Toxicologist.htm

「食品安全情報」 No.7(2010)

NZFSAの毒性学者は世界の専門家グループと協力し、食品中のメラミンに関する国際的な基準値の設定に動いている。NZFSAの主任毒性学者であるJohn Reeveは、4月にトルコで開催されるコーデックス汚染物質部会に参加する。コーデックス委員会での基準値の検討については、消費者保護に加え、意図的で不必要なメラミン混入に対して各国政府が有効な措置を講じることができるような基準値の設定が期待される。これは、混入によらないごく微量のメラミンを含む製品に関して不必要な貿易障壁が生じるのを防ぐことにもなる。

ニュージーランドでは2008年9月にメラミンのアクションレベルを設定した。他の多くの国も同様の基準値を独自に設定しているが、基準値を設定していないその他の国は、メラミンが検出された製品の輸入を禁止する措置をとっている。

微量のメラミンは、意図的な混入によらずに食品中に存在する可能性がある。メラミンの分析法はより高度になり、安全性に問題のないごく低濃度のメラミンも検出できるようになっている。こうした低濃度のメラミンは意図的な混入によるものではない。John Reeveは、国際的に同意された基準値を設定することが適切であるとしている。基準値を「ゼロ」とするのは現実的ではなく、貿易障壁のもとになる。したがって、コーデックス委員会の作業の中心は、「天然に」存在するメラミンの存在は認め、かつ食品製造における非倫理的な行為を防ぎ消費者の健康をまもるというバランスのとれた結果をもとめるものになるであろう。

2.3. 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSAはメラミンの耐容摂取量を引き下げる

EFSA reduces tolerable intake level for melamine

13 April 2010

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/contam100413.htm>

「食品安全情報」 No.9(2010)

EFSA は、新しい解析の結果、これまで考えられていたより低い用量で腎臓への悪影響が誘発される可能性があるためメラミンの TDI を引き下げた。新しい TDI は 0.2 mg/kg 体重であり、これは 2008 年に WHO が設定した値と一致する。メラミン食器から微量のメラミンが食品に移行することがあるが、CEF パネルの評価では食品からのメラミン暴露量は一般的に TDI 以下であるとしている。食品だけが暴露源ではないため、メラミンの食品への移行量制限については再検討を進めている。

- 食品や飼料中のメラミンに関する科学的意見

Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed

13 April 2010

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1573.htm>

メラミン (2,4,6-triamino-1,3,5-triazine, CAS No. 108-78-1) は高生産量化学物質で、メラミンを使用した食器や容器などから移行して食品に含まれることがある。現在 EU での特定移行量制限 (SML) は 30 mg/kg 食品となっている。また農薬や動物用薬、あるいは難燃剤として使用されたシロマジン[®]の代謝産物として食品に含まれることがある。精製工程では構造的類似体であるシアヌル酸、アンメリン、アンメリドを様々な量含む可能性がある。殺菌用の活性塩素源としてジクロロイソシアヌル酸を使ったために食品中にシアヌル酸が含まれることもある。また反芻動物の尿素ベースの飼料中の不純物としてメラミンやシアヌル酸が存在することがある。

食品や飼料に違法にメラミンを添加したことで、主に尿路に結晶や石ができたことによる腎障害で乳児やペットが死亡したり発病したりした。ペットは類似体を含む粗 (くず) メラミン入りの飼料を与えられ、メラミンとシアヌル酸の複合体からなる結晶ができた。ヒトの乳児の場合は、比較的純粋なメラミンを混入された乳児用ミルクを飲んでメラミンと天然の尿成分である尿素からなる結晶ができた。メラミン単独またはシアヌル酸と一緒に与えられた家畜や実験動物でも結晶ができたことが報告されている。

食品や飼料の汚染事件を受けて各種マトリクス中のメラミン測定法が開発された。その結果多くの食品で信頼できる抽出やクリーンアップ法が利用できる。メラミンとその類似体の最も高感度な分析法としては LC-MS/MS がある。

EFSA はヨーロッパ各国から食品中のメラミン濃度に関する 2,239 のデータを受け取った。これは汚染の可能性の高い食品を検査した結果で、バックグラウンドレベルを代表するものではなく評価には使えない。ヨーロッパから食品中のシアヌル酸濃度についての報告はない。

企業から提出された食品中のメラミンとシアヌル酸濃度を、事故による一部の高濃度検体を除いて暴露評価に用いた。成人の高暴露群でのメラミンの推定暴露量は 11 μ g/kg 体重/日以下である。乳児用ミルクのみを与えられている乳児では 2 μ g/kg 体重/日以下である。上限値を使ったシアヌル酸暴露量は成人高暴露群で 16 μ g/kg 体重/日以下、乳児 6 μ g/kg

体重/日である。これらの値は保守的なものである。

食品と接触する物質からの溶出によるメラミン暴露量は、典型的シナリオでは平均 30～80 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイルで 50～120 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、高溶出シナリオでは平均 40～110 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイルで 70～230 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日である。

ヨーロッパの飼料中メラミンアクションレベルは 2.5 mg/kg で、0.5～10 mg/kg の場合の動物の暴露量を推定した。メラミンは消化管から速やかに吸収されて半減期 4～5 時間で排出され、ほとんどあるいは全く代謝されない。尿中のメラミン濃度が結晶化に十分なほど高ければ腎尿細管に傷害を与える。結晶化は pH 依存性で pH5.5 で最もおこりやすい。ヒトは尿酸オキシダーゼを欠くため尿中尿酸濃度が高く、齧歯類より尿の pH が高いためメラミン供沈殿物を作りやすい可能性がある。メラミンの毒性は全身作用によるものではなく物理化学的性質による。

ラットの 13 週間試験において膀胱中結晶の発生率が 10%増加するベンチマーク用量 (BMD₁₀) 41 mg/kg 体重、信頼下限 (BMDL₁₀) 19 mg/kg 体重/日を導出した。不確実係数 100 を採用して丸めた値として 0.2 mg/kg 体重/日を TDI とする。現在入手できるバックグラウンドデータからの推定暴露量は TDI を十分下回っている。

2.4. 世界保健機関 (WHO)

国際的専門家が食品中のメラミン濃度を規制

International experts limit melamine levels in food

6 JULY 2010

http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/melamine_food_20100706/en/index.html

「食品安全情報」 No.15(2010)

コーデックス委員会の新しい基準として、乳児用調整粉乳のメラミン最大基準値は 1mg/kg、その他の食品及び飼料については 2.5 mg/kg が設定された。メラミンは食器や缶のコーティングなどを含む多くのプラスチック製品の製造に使用されている化合物である。ごく微量が接触により食品中に存在するのは避けられないが、健康影響はない。しかしながら、この物質は高用量では有害である。最大許容量の設定は、政府が健康に問題のない不可避な低濃度レベルと意図的異物混入を区別し、公衆衛生を守りつつ国際貿易の不必要な障害とならないようにするのに役立つとしている。この新しい基準に法的拘束力はないが、各国はメラミンが基準を超過した製品の輸入を拒否できるようになる。

第 33 回コーデックス委員会には約 130 国から 500 人が参加した。他にこの会合で決定されたことは生鮮野菜やシーフードの衛生規則、ブラジルナッツのアフラトキシン、バイオテクノロジーを利用した食品の評価に関する各種ガイドラインなどである。

最終更新： 2010 年 8 月

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

食品安全情報ページ (<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/index.html>)