

仮訳

世界保健機関 (WHO)

メラミンとシアヌル酸の毒性に関する専門家会合

FAO 協賛・カナダ保健省後援

開催期間・場所：2008年12月1日～4日、カナダ（オタワ）

全般的結論及び提言

全般的結論及び提言	1
1 メラミン及びメラミン類似化合物の化学的性質	1
2 食品・飼料中のメラミン及びメラミン類似化合物の分析方法	2
3 存在量に関するデータ	2
4 暴露評価	3
5 毒性・疫学データ	3
6 TDI の導出	5
7 リスク判定	5
8 リスク管理	6
参加者一覧	6

1 メラミン及びメラミン類似化合物の化学的性質

メラミンはラミネート、プラスチック、コーティング、市販のフィルター、接着剤、食卓・厨房用器具等の製造用のメラミン樹脂（メラミンとホルムアルデヒド）の合成を主な使用目的として大量に生産されている（2007年度120万トン）。類似化合物（シアヌル酸、アンメリン及びアンメリド）はメラミンの製造過程で不純物として生成される。またメラミンの微生物代謝により、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に生成されることがある。

メラミンは、シアヌル酸及び他の類似化合物のほか、尿酸及び他の環状イミド含有生体分子との水素結合の分子間ネットワークや π - π 芳香族環スタッキング相互作用により、自己会合性の高分子化合物を生成する。2008年の事案で腎疾患の原因となった中国産乳児用調製乳のうちの少なくとも一部では、牛乳に混入されたメラミンの純度は比較的高かったとみられる。今般の中国産乳児用調製乳に含まれていたシアヌル酸、アンメリン及びアンメリドは、メラミン濃度のわずか0.1%と報告されており、2007年に米国、カナダ及び南アフリカで問題となったメラミン汚染事案のペットフードに使用されていた汚染小麦グルテン・コメ濃縮たん白中の量に比べてもはるかに少量であった。

【提言】

- 罹患した中国人乳児の腎結石中のメラミン、尿酸及び共汚染類似化合物（シアヌル酸、アンメリン及びアンメリド）残留のプロファイルを判定し、入手できれば乳児が摂取した調製乳サンプル中のメラミン及び類似化合物の含有量を判定する。

- ・ *in vivo* 及び *in vitro* においてメラミンと汚染食品から検出されたオキシトリアジン化合物(シアヌル酸、アンメリン及びアンメリド) との間、またメラミンと尿酸との間で生成される錯化合物について析出閾値などの可溶特性を明らかにする。

2 食品・飼料中のメラミン及びメラミン類似化合物の分析方法

メラミン及びメラミン類似化合物のスクリーニング、確定及び定量化を行うため様々な手法が現在用いられているが、どれも研究所間の協働課題として評価されたことはない。よって各研究所は、その意図した目的のため選択した手法の性能をそれぞれの研究所環境条件の下で徹底的に検証しなければならない。

タンデム質量分析による液体クロマトグラフィー及びタンデム質量分析によるガスクロマトグラフィーは、選択性が極めて高く感度も高いため、メラミン及びメラミン類似化合物の確定分析用に好んで用いられる技術である。

【提言】

- ・ 食品・飼料中のメラミンとメラミン類似化合物を検出できる迅速、簡便、廉価なスクリーニング手法を開発し、徹底的に検証する。新しいスクリーニングツールは、研究所環境外で様々な職員が利用できるものであることが望ましい。
- ・ メラミンの分析を行うすべての研究所は、食品・飼料中のメラミン及び類似化合物の分析に関する組織的な技能検定プログラムに鋭意参加されたい。FAO/WHO は、かかるプログラムの奨励・促進の方途を探求すべきである。
- ・ たん白質に由来しない窒素源の混入をモニターし究極的には防止するため、たん白質由来でない窒素が含まれない、特異性のある迅速かつ廉価なたん白分析手法を開発する。

3 存在量に関するデータ

本レポートではメラミン源を次の 2 つに区分する。「ベースライン」濃度 (level) は混入や誤用に由来しない食品中の濃度をいう。「混入 (adulteration)」濃度は、食品へのメラミンの意図的な添加、またはメラミンや劣化してメラミンを生成し得る物質の不正使用や誤用に由来する食品中の濃度をいう。

メラミン含有物質を広範に使用する結果、環境中にもフードチェーンにもベースライン濃度のメラミンが存在する。食器類からの溶出など、特定の暴露源に由来するメラミンのベースライン濃度に関するデータは入手できたが、農薬のシロマジンや肥料など、他の暴露源に由来するメラミンのデータは限られているか、入手できなかった。工業用途やメラミンの製造工程からでる排水など、可能性のあるほかの暴露源におけるメラミン及びメラミン類似化合物の存在に関するデータは入手できなかった。

中国における乳児用調製乳の混入事案を受けて、世界中の政府運営研究所が中国産の牛乳や牛乳由来成分を含有する製品のサンプル分析を行った。この検討に際して、食品業界から提供されたデータは極めてわずかであった。報告されている食品中のメラミン濃度のうちの幾つかでは、分析手法の検出限界や定量限界が明記されておらず、リスク管理の目的で定められた食品中のメラミンのスクリーニング濃度 (1.0 mg/kg 及び 2.5 mg/kg) をもとに、報告の限界値が示されている。従って入手できたデータからは、メラミンのベースライン濃度と混入濃度の識別は難しい。

認められている農薬、動物用医薬品及び飼料添加物を適正に使用した結果として、動物用飼料中にベースライン濃度のメラミン及びシアヌル酸が存在することがある。動物用飼料中のメラミン濃度がベースラインを超える場合、原因は誤用又は混入と考えられる。動物 (魚も含む) の組織、牛乳及び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すものである。しかし現時点では、わずかしかなないデータセットの不整合により、飼料から組織 (牛乳・卵) への移行率を適正に推定することはできない。

【データの収集及び通報に関する提言】

- ・ FAO/WHO のデータ要請や INFOSAN の呼びかけに応じて、FAO/WHO 及び加盟国がデータの収集、照合及び通報を行うための効果的なシステムを構築する。
- ・ FAO/WHO は、関係する食品業界やフードチェーンに携わる他の業界との組織的な協力体制を構築し、データの作成や要請を迅速に行えるようにすべきである。
- ・ 各国政府は可能な場合、すべての検査結果（陽性、不検出など）に関するデータを適宜公表・配布すべきである。
- ・ 結果はメラミンに関するものだけでなく、食品・飼料・飼料添加物中のメラミンと 3 つの類似化合物（シアヌル酸、アンメリド、アンメリン）について通報すべきである。

【今後の研究に関する提言】

以下についてさらに調査を行う。

- ・ 農薬や動物用医薬品として使用されるシロマジン及び他のトリアジン化合物に由来するメラミン濃度
- ・ 想定されるベースライン濃度を決定するため、メラミン及び類似化合物の各国における動物用飼料及び肥料への認可使用状況
- ・ 動物用飼料中のメラミン及び類似化合物の動物由来食品（魚も含む）へのキャリーオーバー
- ・ 食品接触物質からの溶出、加工時の交差汚染、加工施設、包装材、殺菌剤の残留等に由来する食品中のメラミンのバックグラウンド濃度
- ・ 飲料水中のメラミン及びシアヌル酸のバックグラウンド濃度
- ・ 重炭酸アンモニウムやクリーム代用品など、乳由来成分を成分としない疑わしい食品中の高濃度のメラミン

4 暴露評価

現在入手できるメラミンの存在量に関するデータは濃度範囲が広範なため、食事暴露評価に用いる適当な値を選定するのがいっそう困難である。

専門家会合での検討で、様々な暴露源からの食事暴露評価を合計するのは不相当とされた。これは個々の暴露評価が総じて保守的（conservative）であることによる。また 1 人の消費者が同時に様々な暴露源に暴露することはありそうにないからである。

食品中のベースライン濃度のメラミンに由来する推定食事暴露量は、メラミン源により異なり、0.0019～13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日である。プラスチックからのメラミンの溶出が推定食事暴露量で最大のものとなった。ただし、この推定値は保守的（conservative）である。摂取した食品中の量を計測するのではなく、過酷な実験条件から出た濃度を基にしているためである。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する極めて保守的（conservative）な仮定を唯一の拠り所として、推定暴露量が 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とされた。

メラミンが混入された三鹿集団の乳児用調製乳による暴露量は、メラミン濃度の中央値ベースで 8.6～23.4 mg/kg 体重/日であった。メラミン混入粉乳を成分とする食品（乳児用調製乳以外）による成人の推定食事暴露量は、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、欧州の食品摂取量データを拠り所とした場合、0.16～0.7 mg/kg 体重/日であった。

【提言】

- ・ 補足的な存在量に関するデータを入手した場合は、上記の食事暴露評価を見直すべきである。
- ・ 可能であれば、各国政府は食事暴露推定を適宜公表すべきである。

5 毒性・疫学データ

メラミン及び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。メラミン又はシアヌル酸の毒性の標的となるのはヒト及び動物の泌尿器系である。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、微細な結晶尿を観察している研究もある。シアヌル酸への暴露による膀胱結石の報告もある。メラミンに見られる発がん影響は、結石による刺激で二次的に続発し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すると、メラミンシアヌレート結晶により急性腎症になり、それぞれ単独の暴露よりもはるかに低用量で腎不全を引き起こすことがある。シアヌル酸以外のメラミン類似化合物に関するデータはほとんどない。

2008年の中国の事案で得たデータによれば、主としてメラミンに汚染された乳児用調製乳は、濃度さえ十分であれば結石を生じ得ることを示している。データは限られているが、結石の組成は尿酸とメラミンのモル比が1.2:1~2.1:1で、シアヌル酸又は他のメラミン類似化合物が存在している証拠はなかった。罹患した乳児が摂取した乳児用調整乳中のメラミン及び関連化合物の濃度について限られたデータはあるが、有意義で現実的な暴露推定を行うには不十分である。

結石のある子供の多くは病気の臨床症状を示さなかった。しかし、腎不全や腎閉塞などの重症例では臨床症状があった。治療については、臨床症状の重篤度に応じて対症療法及び支持療法が行われている。治療的介入には経口液体（水）投与、輸液の静脈内投与、重炭酸塩又はクエン酸塩による尿のアルカリ化（尿のpHを6.5~7.0にする）、血液透析、腹膜透析、結石の外科的切除などが含まれている。治療を受けた乳児の予後は良好とみられている。

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時のものとは異なっている。これまでに報告されているすべてのデータによれば、乳児は主としてメラミンだけに暴露しているか、もしくはメラミンが極めて高濃度で存在する場合に極めて低濃度のシアヌル酸に暴露している。一方、ペットの場合はメラミン及びシアヌル酸に暴露しており、アンメリンやアンメリドにも暴露した可能性がある。罹患した乳児は尿路に結石を生じているのに対し、ペットでは尿細管に結晶ができて閉塞性腎障害を続発していた。ペットでは多量の暴露で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には明瞭な臨床症状がなかった。

【情報の配布に関する提言】

- 必要なデータの取得を容易ならしめるため、専門家会合は世界の研究グループが取組について相互に連絡し合い、調整を行うよう提言する。WHO及びFAOはこのような情報を配布するための適正な場として機能できる。

【今後の研究に関する提言】

以下の提言は、ベースライン濃度から混入濃度までの用量が関係する、実験的用量という状況の中で考慮されるべきものである。

- メラミン単独の場合とシアヌル酸や他のトリアジンが様々なモル比で共存する場合の腎臓及び尿中での結晶生成の閾値用量や経時変化を判定すると共に、治療を目的としてメラミン由来結石の溶解度に対するpHの影響を調べる。米国FDAが豚及びラットにおけるシアヌル酸とメラミンの同時暴露の閾値を判定するため、研究を実施中もしくは計画中であることをグループは承知している。牛での研究もカリフォルニア大学、韓国及び南アフリカで計画されている。
- 新生児を中心とするヒトの尿酸濃度を考慮したモデルを使用して、メラミンのトキシコキネティクスに関する理解を深める研究を行う。ヒトと他の種間のトキシコキネティクスに関する比較研究も行うべきである。
- 毒性に対する様々なリスク要因の寄与（腎機能の低下、加齢、利尿薬等の投薬による影響など）を調べる。
- ホルマリンはメラミン結晶を溶かすため、組織標本中のメラミン結晶を検出することを目的として、ほかの組織保存技術を用いるべきである。ホルマリンでの他のトリアジン結晶の溶解度を調べる必要がある。
- メラミン型化合物の暴露による腎障害を予測するためのバイオマーカー及び診断技術の特定

が可能か否かを判定する。

- ・ 結石を生じる前に潜在的な問題を示すバイオマーカーとして利用できる、母集団の全体調査用尿検査法を開発する（尿中のメラミン・シアヌル酸結晶又はメラミン・尿酸結晶の検出など）。ただしこれらの半減期は短く、分子サイズが小さく、しかもメラミンや類似化合物の入った食品や水の摂取後数時間以内に急速に排泄されることから、尿中に低濃度で存在する結晶を計測するには、極めて高い感度の手法が求められる点を銘記すべきである。
- ・ また、このようなバイオマーカーの代表的な外観を捕らえる機会を増やすためには、大規模の母集団から尿を採取する必要も生じよう。
- ・ 子宮内での暴露が生じるか否か、また母乳からの暴露程度についても調査する。
- ・ 生殖及び発達に及ぼす影響の有無を調べる。
- ・ 低用量のメラミンによる亜急性暴露や高用量での短期間断続暴露により生じる毒性の機序と腎臓の微妙な変化について理解するための調査を行う。2008年の事案をモデル化するための研究を考案し、幼少期におけるメラミン暴露による上記の長期的影響のバイオマーカーを探索し、次項の疫学調査の資とする。
- ・ 腎機能及びがん発生の観点から、結石のあった乳児の長期追跡調査を行う。

6 TDIの導出

罹患した乳児を対象とした疫学調査の結果、最も長い期間、最も高濃度でメラミンに暴露した乳児に結石のリスクが高かった。しかし入手できたデータでは詳細な用量-反応性の評価ができなかった。よって、リスク評価は実験動物での適当な毒性試験に頼る必要がある。

若齢ラットにメラミンを給餌する2つの13週間給餌試験を、評価において最も適切な研究として採用した。そのデータにベンチマークドーズアプローチ（用量-反応モデリング）を、3つのモデルタイプを用い実施した。この亜急性試験では、実験ラットに膀胱結石の散発所見（対照群雄ラットでの4.5%の発生を含む）があったことから、10%異常率のベンチマークドーズ下限値（BMDL₁₀）を適当な毒性エンドポイントに定めた。BMDL₁₀は35mg/kg体重/日と算定された。離乳したラットに用量168mg/kg体重/日のメラミンを4週間給餌して暴露させても膀胱結石は生じなかったため、この値は保守的（conservative）であると考えられる。

このBMDL₁₀は耐容一日摂取量（TDI）を推定する際に使用できる。安全係数200をこの値に適用してラットからヒトへの外挿を行うと、個人差及びデータに付随する不確実性を考慮して、TDIは0.2mg/kg体重/日となった（端数は四捨五入）。

このTDIはメラミン単独の暴露に適用される。アンメリンやアンメリドなど構造的にメラミンに似た化合物のTDIを導くにはデータが不足しているが、シアヌル酸については以前WHOが1.5mg/kg体重/日のTDIを導出しており、このような類似化合物はメラミンよりも毒性が弱いことが示唆されている。入手できたデータによれば、メラミンとシアヌル酸の同時暴露は、それぞれ単体での暴露よりも毒性が強い。このような同時暴露について健康上の指針となるような値を算定するにはデータが不十分である。今後、同時暴露に関する用量-反応データがさらに利用できるようになれば、WHOが再評価を行うべきである。

7 リスク特性解析 (Risk Characterization)

中国疾病管理予防センター提供のデータによれば、メラミン混入調整乳による暴露の中央値は、汚染度が最大とされるブランドの場合で8.6~23.4mg/kg体重/日と推定された。これはTDIの約40~120倍であり、中国の乳児の健康に劇的な影響が生じたことを物語っている。汚染乳製品を含有する食品による成人のメラミン暴露は、保守的（conservative）に見積もってTDIの0.8~3.5倍とみられる。すべての暴露源からのベースライン濃度での暴露は最大でも13µg/kg体重/日と推定され、TDIをはるかに下回っている。

TDIを設定するにあたり、専門家会合は乳児の感受性を重視した。離乳したラットの毒性試験から導出し、データベースの不確実性を考慮に入れて不確定要因を加味した。従ってTDIは、乳

児をはじめすべての集団に適用できる。

TDIを設定することは、TDIさえ守れば食品への混入が許されるという意味ではない。このことは、上記のように導出されたメラミンのTDIにも、以前に設定されたシアヌル酸のTDIにも言えることである。

TDIは長期にわたる（chronic）値であり、個人を生涯保護することを目的とするものである。TDIをわずかに超えることが時折あるとしても、健康上の懸念はないと考えられる。健康への影響がないとみられる超過の量及び期間は化合物により異なり、暴露状況によっても異なる。

8 リスク管理

多くの国では乳児用調製乳及びその他の食品にメラミンの基準値を定めている。乳児用調製乳の1mg/kgとその他の食品の2.5mg/kgという基準値であれば、TDIから見て、食事暴露の安全マージンは十分であろう。

参加者一覧

Ms J. Baines, Food Composition, Evaluation and Modelling, Food Standards Australia New Zealand, Stirling, ACT, Australia

Dr J. Chen, Institute of Nutrition and Food Safety, Chinese Centre for Disease Control and Prevention, Beijing, People's Republic of China

Mr S.J. Crossley, Food Safety and Nutrition (Europe), Exponent International Limited, Harrogate, England

Dr G.W. Diachenko, United States Food and Drug Administration / United States Delegation to the Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling, College Park, Maryland, USA

Mr M. Feeley, Chemical Health Hazard Assessment Division, Bureau of Chemical Safety, Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

G. Gamboa da Costa¹, National Center for Toxicological Research, United States Food and Drug Administration, Jefferson, Arkansas, USA

Dr D.G. Hattan, Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, United States Food and Drug Administration, College Park, Maryland, USA

Ms C. Hilts, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Hirose, Commissioner to the Food Safety Commission, Japan

Dr B. Hoff, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada

Dr S.-H. Jeong, Toxicology and Chemistry Division, National Veterinary Research and Quarantine Service, Ministry of Food, Agriculture, Forestry and Fisheries, Anyang City, Republic of Korea

Dr J.-J. Kang, Institute of Toxicology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, China

Professor M.A. Mohd, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

Dr M.J. Murphy, Department of Veterinary Population Medicine, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St. Paul, Minnesota, USA

Mr L. Pelletier, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr C.J. Portier,² Office of Risk Assessment Research, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Dr B. Puschner, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, California, USA

Dr R. Reimschuessel, Office of Research, Center for Veterinary Medicine, United States Food and Drug Administration, Laurel, Maryland, USA

Dr F. Reyers, Consultant Veterinary Pathologist, Garsfontein East, South Africa

Professor O. Sabzevari, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran

Dr S.K. Saxena, National Analytical Laboratory, National Dairy Development Board, Anand, Gujarat, India

Professor Y. Shen, Beijing Haemodialysis Centre for Children, Beijing, People's Republic of China

Dr S. Tittlemier, Food Research Division, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr Z. Wang, Department of Disease Control and Prevention, Chinese Centre for Disease Control and Prevention, Beijing, People's Republic of China

Dr S. Yang,³ National Center for Quality Supervision and Testing of Feed / Department of Animal Product Quality and Safety Research, Institute of Quality Standards and Testing Technology for Agri-Food, China

Dr H.J. Yoon, Department of Food Evaluation, Korea Food and Drug Administration, Seoul, Republic of Korea

Secretariat

D. Battaglia, Animal Production and Health Division, Agriculture and Consumer Protection Department, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy

R. Clarke, Food Quality and Standards Service, Nutrition and Consumer Protection Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy

Dr S.B. Godefroy, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J. Schlundt, Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr A. Tritscher, Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Sheffer, WHO Editor, Ottawa, Canada

¹ Invited but unable to attend.

² Invited but unable to attend.

³ Invited but unable to attend.