

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）

エグゼクティブサマリー

中国衛生部からの通知によれば、メラミンが混入した乳児用調製乳により罹患した乳児の数は、2008年11月30日までに294,000人に上っている。入院した乳児は50,000人を超え、6人の死亡が確認されている。健康への影響の可能性が大きいため、WHO及びFAOは専門家会合を開催した。

メラミンは閾値を超える濃度では尿中に結晶を生じる。閾値を下回る暴露では通常健康上の悪影響がない。中国の事案で罹患した乳児の多くに腎臓、尿管又は膀胱内の結石がみられた。結石の成分は尿酸（ヒトの尿中の正常な老廃物）とメラミンであった。

メラミンは工業的に合成される化学物質で、ラミネート、コーティング、プラスチックなど用途が広い。業務用に生産されるメラミンには、シアヌル酸、アンメリド及びアンメリンという構造類似化合物が含有する可能性がある。

ヒトは食品や環境などの様々な源を通じて、メラミンとメラミン類似化合物に暴露される。多くの国で認められているシロマジンという農薬の分解によるものや、認められた食品包装材から特定の食品に溶出するものなどメラミンの暴露源は多岐にわたる。データはほとんどないが、特殊な暴露源として動物飼料や飼料成分中のメラミン（認められていない場合が多い）からの動物へのキャリアオーバーがある。飼料から動物由来製品（牛乳、卵、肉など）へのキャリアオーバーがあることをデータは示しており、これには魚も含まれる。

食品・飼料中のメラミンのスクリーニング及び定量を行うには幾つかの手法がある。特定の分析法を用いれば、ごく低濃度のメラミン及びメラミン類似化合物を検出できる。

本レポートでは、メラミン源を「ベースライン」濃度 (level) と「混入 (adulteration)」濃度に区分する。ベースライン濃度は混入や誤用に由来しない食品中の濃度をいい、混入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認められていない使用や誤用に由来する食品中の濃度をいう。

混入が行われる原因の一端は、一般的に用いられているたん白質分析手法では、たん白質由来窒素とたん白質に由来しない窒素の区別がつかないことにある。その結果、メラミンなどの非た

ん白窒素源を含んだ製品をたん白含有度が高いと誤って計測することになり、メラミンの不法添加を助長する経済的誘因となっている。混入を阻止するため、簡便で特異性があり、迅速かつ費用対効果の高い新たなたん白質定量法を開発すべきである。

様々な食品群における（限定的な）濃度データと WHO の地域別食事データや各国のデータに基づいた食品の消費量からベースライン暴露を推定した。しかし、ベースラインの存在量に関する業界のデータは数多くの工業生産された食品について存在しているにも拘わらず、通常公表されておらず、FAO 及び WHO は入手できなかった。データ入手が極めて限定されたため、専門家会合の暴露推定に大きな支障となった。食品・飼料業界は鋭意データを共有すべきであり、FAO 及び WHO は秘密データの共有に向けてより良い制度を構築すべきである。

ヒトに関するデータが不十分なため、食品中のメラミンに係わるヒトの健康リスクを明らかにするには、実験動物の毒性試験に頼ることが必要とされた。

ラットの亜急性毒性試験の用量－反応性の評価と、膀胱結石の発生率のモデリングに基づき、安全係数 200（ラットからヒトへの外挿と、個人差とデータに付随する不確実性を考慮）を適用すると、メラミンの耐容一日摂取量（TDI）は 0.2mg/kg 体重となった。この TDI は、乳児をはじめすべての集団に適用できる。

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類似化合物の 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になれば、WHO が再評価を行うべきである。

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 0.2mg/kg 体重/日の約 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。すべての源からのベースライン濃度での暴露は最大でも 13 µg/kg 体重/日と推定され、TDI をはるかに下回っている。

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。

メラミン及びメラミン類似化合物によるヒトの健康リスクに対する理解を深めるため、専門家会合は、さらなる情報と新たな研究について幅広く提言を行っている。



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

Executive Summary

According to a report from the Chinese Ministry of Health, 294 000 infants had been affected by melamine-contaminated infant formula by the end of November 2008. More than 50 000 infants have been hospitalized, and six deaths have been confirmed. Because of the large potential health impact, the World Health Organization (WHO) and the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) convened an Expert Meeting.

Melamine produces crystals in urine when its concentration exceeds a threshold. Exposure below this threshold will generally not result in adverse health effects. Many of the affected infants in the Chinese incident had stones, or calculi, in the kidney, ureter or bladder. These calculi were composed of uric acid (a normal waste product in human urine) and melamine.

Melamine is an industrially synthesized chemical used for a wide variety of applications, such as laminates, coatings and plastics. Commercially produced melamine may contain structural analogues, such as cyanuric acid, ammelide and ammeline.

Humans are exposed to melamine and its analogues from a number of different sources, including food and environmental sources. Sources range from breakdown of the pesticide cyromazine, which is approved for use in many countries, to migration from approved food packaging material to the adulteration of specific foods. A specific source of exposure for which very few data exist is carry-over from the (mostly non-approved) presence of melamine in animal feed or feed ingredients. Data have shown carry-over from feed to products of animal origin (e.g. milk, eggs, meat), including fish.

Methods are available for the screening and quantification of melamine in food and feed. Selective methods are able to detect very low concentrations of melamine and its analogues in such products.

For this report, the sources of melamine have been divided into “baseline” levels, which refer to levels in food that do not result from adulteration or misuse, and “adulteration” levels, which refer to levels in food that result from the intentional addition of melamine to food or the unapproved use or misuse of melamine or substances that can degrade to form melamine.

Adulteration occurs, in part, because commonly used methods for protein analysis cannot distinguish between nitrogen from protein and non-protein sources. This results in incorrectly high protein measurements for products containing non-protein nitrogen sources like melamine and provides an economic incentive for their (illegal) addition. New, simple, specific, rapid and cost-effective methods for protein quantification should be developed to discourage adulteration.

The baseline exposure has been estimated from (limited) data on concentration levels in different food groups and food consumption data based on the WHO regional diets and other national data. However, industry data on baseline occurrence have generally not been published and have not been made available to FAO and WHO, although such data exist for a number of industrial food products. The very limited availability of data seriously hampered the ability of the Expert Meeting to estimate exposure. The food and feed industries should be encouraged to share data, and FAO and WHO should set up better systems for confidential data sharing.

Because of insufficient human data, it was necessary to rely on toxicological studies in laboratory animals to characterize the human health risk related to melamine in food.

Based on dose–response assessment of subchronic rat studies, modelling of the incidence of bladder stones and application of a safety factor of 200 to account for extrapolation from rats to humans, variation within humans and uncertainties associated with the data, a tolerable daily intake (TDI) of 0.2 mg/kg body weight for melamine was established. The TDI is applicable to the whole population including infants.

This TDI is applicable to exposure to melamine alone. Although data were inadequate to develop TDIs for compounds that are structurally related to melamine, such as ammeline and ammelide, a TDI of 1.5 mg/kg body weight for cyanuric acid has previously been derived by WHO, suggesting that these analogues would be no more toxic than melamine. Available data indicate that simultaneous exposure to melamine and cyanuric acid is more toxic than exposures to each compound individually. Data are not adequate to allow the calculation of a health-based guidance value for this co-exposure.

The dietary exposure based on the consumption of melamine-adulterated infant formula in China at the median levels of melamine reported in the most contaminated brand was estimated to range from 8.6 to 23.4 mg/kg body weight per day, based on data provided by the Chinese Center for Disease Control and Prevention. This is about 40–120 times the TDI of 0.2 mg/kg body weight, explaining the dramatic health outcome in Chinese infants. Conservative estimates of potential exposure of adults to melamine from foods containing adulterated milk products were 0.8–3.5 times the TDI. Estimates of exposure to baseline levels of melamine from all sources (up to 13 µg/kg body weight per day) were well below the TDI.

Many countries have introduced limits for melamine in infant formula and other foods. Limits for melamine in powdered infant formula (1 mg/kg) and in other foods (2.5 mg/kg) would provide a sufficient margin of safety for dietary exposure relative to the TDI.

The Expert Meeting provided a range of recommendations for further information and new studies to better understand the risk to human health posed by melamine and its analogues.