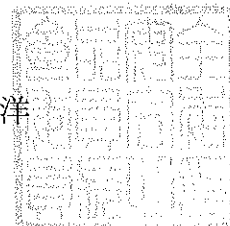




府 食 第 6 7 号  
平成 30 年 2 月 13 日

農林水産大臣  
齋藤 健 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成29年6月13日付け29消安第1398号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

飼料添加物評価書

2-デアミノ-2-ヒドロキシ  
メチオニン亜鉛

2018年2月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯 .....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約 .....	5
I. 評価対象飼料添加物の概要 .....	6
1. 原体 .....	6
(1) 一般名 .....	6
(2) 化学名 .....	6
(3) 分子量 .....	6
(4) 構造式 .....	6
2. 製剤 .....	6
3. 用途 .....	6
4. 対象飼料及び添加量 .....	6
5. 使用目的及び使用状況.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. ヒトに対する安全性 .....	8
2. 残留試験 .....	8
(1) 体内蓄積試験（泌乳牛） .....	8
(2) 体内蓄積試験（豚） .....	9
(3) 体内蓄積試験（鶏）① .....	9
(4) 体内蓄積試験（鶏）② .....	10
(5) 体内蓄積試験（鶏）③ .....	11
(6) 体内蓄積試験（こい）①.....	12
(7) 体内蓄積試験（こい）②.....	13
(8) 体内蓄積試験（ひらめ） .....	14
(9) 体内蓄積試験（なまず） .....	15
(10) 体内蓄積試験（えび） .....	16
3. 対象動物における飼養試験.....	17
(1) 飼養試験（牛） .....	17
(2) 飼養試験（豚） .....	18
(3) 飼養試験（鶏）① .....	18
(4) 飼養試験（鶏）② .....	19
(5) 飼養試験（こい） .....	20

Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	21
・ 別紙：検査値等略称 .....	22
・ 参照 .....	23
〈別添〉 対象外物質評価書「亜鉛」 対象外物質評価書「メチオニン」（第2版）	

### 〈審議の経緯〉

- 2017年 6月13日 農林水産大臣から飼料添加物の指定並びに飼料添加物の基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請  
(29消安第1398号)、関係資料の接受
- 2017年 6月20日 第654回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2017年 8月25日 第125回肥料・飼料等専門調査会
- 2017年10月25日 第128回肥料・飼料等専門調査会
- 2017年12月19日 第678回食品安全委員会 (報告)
- 2017年12月20日から2018年1月18日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 2月 7日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2018年 2月13日 第684回食品安全委員会 (報告)  
(同日付けで食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2017年1月6日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
吉田 緑  
山本 茂貴  
石井 克枝  
堀口 逸子  
村田 容常

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2017年9月30日まで\*)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 戸塚 恭一  
川本 恵子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

\* : 2016年10月1日から

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長\*)  
山中 典子 (座長代理\*)  
新井 鐘蔵 下位 香代子  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 中山 裕之  
川本 恵子 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山田 雅巳  
小林 健一 吉田 敏則  
佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から

〈第 125 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第 128 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

## 要 約

飼料添加物である 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛（CAS No. 292140-29-5）について、飼料添加物の指定審査用資料等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛（Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>）は、日本では一日摂取許容量（ADI）は設定されていない。

Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>は、動物に経口投与された後、体内には亜鉛及び 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン（HMTBa）として吸収され、HMTBa は肝臓、腎臓等多くの組織で L-メチオニンに代謝される。

食品安全委員会は、亜鉛及びメチオニンについて、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると評価している。

本飼料添加物を対象動物に混餌投与した結果から、本飼料添加物を要請者が推奨する用量で対象動物に混餌投与した場合の亜鉛の体内分布及び蓄積が、日本で既に指定されている亜鉛を含有する飼料添加物と比較して、大きく異なる可能性は低いと考えた。

また、本飼料添加物を用いた飼養試験において、投与した動物に特段の悪影響はみられなかった。

以上のことから、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

## I. 評価対象飼料添加物の概要

### 1. 原体

#### (1) 一般名

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛

#### (2) 化学名

IUPAC

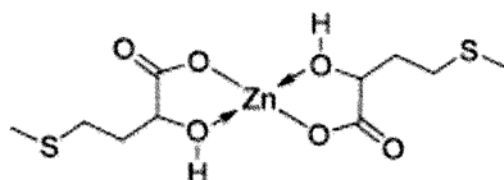
英名 : Zn bis(2-hydroxy-4-methylthio butyrate) (参照 1)

CAS (No. 292140-29-5) (参照 2)

#### (3) 分子量

363.75 (参照 1)

#### (4) 構造式



(参照 1)

### 2. 製剤

原体をそのまま製剤としたものである。

### 3. 用途

飼料の栄養成分その他の有効成分の補給である。(参照 1)

### 4. 対象飼料及び添加量

要請者による本飼料添加物の飼料への推奨添加量及び上限量は、表 1 のとおりである。(参照 1)



表 1 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛の対象飼料への推奨添加量及び上限添加量 (ppm)

対象飼料	添加量 (亜鉛として、ppm)	
	推奨量	上限量
牛 (代用乳を除く)	20～30	200
牛 (代用乳)	20～30	150
めん羊	— a	150
山羊	— a	— a
豚	20～40	150
家禽	20～40	150
魚類	15～30	200
甲殻類	15～30	150

a : 記載なし

## 5. 使用目的及び使用状況

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛 ( $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ ) は、ノーバス社が開発した、飼料中の亜鉛の補給を目的とした有機態亜鉛飼料添加物である。本飼料添加物は、メチオニンの水酸化体である 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン (2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸、HMTBa) 2 分子と亜鉛のキレート化合物である。一般に、有機態亜鉛は、無機態亜鉛に比べて生体利用率が高いと考えられている。本飼料添加物の亜鉛含有量は 16%以上である。(参照 1)

日本では、亜鉛を含有する飼料添加物として炭酸亜鉛、ペプチド亜鉛、硫酸亜鉛 (乾燥又は結晶) 及び硫酸亜鉛メチオニンが指定されている。メチオニン関連の飼料添加物として HMTBa 及び DL-メチオニンが指定されている。(参照 3)

本飼料添加物は、海外では、米国及び EU を始めとして十数か国・地域において販売されている。(参照 1)

国内外では、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  はヒト用医薬品又は食品添加物として使用されていない。

今般、農林水産省から、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  について、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (昭和 28 年法律第 35 号) 第 2 条第 3 項の規定に基づく飼料添加物としての指定並びに同法第 3 条第 1 項の記載に基づく飼料添加物の基準及び規格の設定に関する食品健康影響評価の要請がなされた。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性

本飼料添加物の原体である  $Zn-(HMTBa)_2$  は、別添の対象外物質評価書「亜鉛」及び対象外物質評価書「メチオニン」に記載のとおり、動物に経口投与された後、体内には亜鉛及び  $HMTBa$  として吸収されると考えられている。

吸収された  $HMTBa$  は、肝臓、腎臓等多くの組織に存在する酵素によって 2-ケト-(4-メチルチオ)酪酸に代謝された後に L-メチオニンとなる。

日本において、 $Zn-(HMTBa)_2$  の一日摂取許容量 (ADI) は設定されていない。今般、食品安全委員会は、別添のとおり、亜鉛及びメチオニンは動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると評価している。

なお、要請者は、 $Zn-(HMTBa)_2$  を大量に摂取した食用動物から生産される食品を介して  $HMTBa$  がヒトの健康に影響を及ぼす可能性は低いと考察している。(参照 4、5)

### 2. 残留試験

本飼料添加物を対象動物に混餌投与した後の動物体内への亜鉛の蓄積を調べた試験を、以下に記載した。

#### (1) 体内蓄積試験 (泌乳牛)

泌乳牛 (ホルスタイン種、22 又は 23 頭/群) に酸化亜鉛 ( $ZnO$ ) 又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤を 103 日間混餌投与 (飼料乾物当たり亜鉛として 150 ppm) し、乳汁及び被毛中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。

本試験における亜鉛投与量及び総摂取量を表 2 に示した。

表 2 泌乳牛を用いた  $ZnO$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤の 103 日間混餌投与試験における投与量及び総摂取量

群	投与物質	飼料中亜鉛 (ppm)		総摂取量 (mg/日)
		投与濃度	分析濃度	
1	$ZnO$	14	9.6	916
2	$ZnO$	150	103	1,916
3	$Zn-(HMTBa)_2$	150	103	2,783

n=23 (2 群のみ n=22)

最終投与後の乳汁及び被毛中亜鉛濃度を表 3 に示した。投与群間に差はみられなかった。(参照 1、6)

表 3 泌乳牛における ZnO 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 103 日間混餌投与後の乳汁及び被毛中亜鉛濃度

群	乳汁 (µg/mL)		被毛 (µg/g 乾物量)	
	投与前	最終投与後	投与前	最終投与後
1	3.64	4.14	182.8	176.7
2	4.09 <sup>a</sup>	4.02	183.6	177.1
3	4.05 <sup>a</sup>	4.91	178.4	190.4

n=23 (2 群のみ n=22) 定量限界不明

a : 1 群と比較して有意差あり (p<0.05)

### (2) 体内蓄積試験 (豚)

豚 (PIC 系、雌 21,454 頭) に無機亜鉛化合物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を離乳時から 4 産次まで混餌投与した。Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤投与群には、飼料に添加する亜鉛のうち 50% を Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤に置き換えて投与した。投与開始後の未経産時及び経産時における肝臓及び脛骨を採材し、亜鉛濃度を測定した (採材日及び測定方法不明)。

肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を表 4 に示した。(参照 7)

表 4 豚における無機亜鉛化合物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の離乳時から 4 産次までの混餌投与試験における肝臓及び脛骨中亜鉛濃度 (µg/g)

群	投与物質	未経産 <sup>a</sup>		未経産+経産 <sup>b</sup>	
		肝臓	脛骨 <sup>c</sup>	肝臓	脛骨 <sup>c</sup>
1	無機亜鉛化合物	75.65 ± 5.2	136 ± 4.57	90.72	222.1
2	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub> 製剤	61.45 ± 2.9 <sup>d</sup>	128 ± 3.57	71.73	209.7

a : 1 群 n=25、2 群 n=40

b : 1 群 n=223、2 群 n=191

c : 脛骨中濃度は、灰分としての濃度

d : 1 群と比較して有意差あり (p<0.05)

### (3) 体内蓄積試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、初生雛、48 羽/群) に硫酸亜鉛七水和物 (ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O) 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 14 日間混餌投与 (亜鉛として 6.5、23.5、38.5 又は 83.5 ppm) し、肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。0~7 日齢までは基礎飼料 (亜鉛含量 8.5 ppm) のみを給餌し、8~21 日齢まで ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を混餌投与した。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。投与後の肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を測定した。

肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を表 5 に示した。肝臓中亜鉛濃度は、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の最高用量群のみが対照群より有意に高かった。脛骨では、ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤投与群の最低用量以外の投与群が、

対照群より有意に高かった。(参照 1、8)

表 5 鶏における  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 14 日間混餌投与後の肝臓及び脛骨中亜鉛濃度 ( $\mu g/g$ )

投与物質	亜鉛投与量 (ppm) <sup>a</sup>	組織中亜鉛濃度	
		肝臓	脛骨
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	6.5 (15)	77.06 <sup>d</sup>	34.12 <sup>b</sup>
	23.5 (32)	81.17 <sup>cd</sup>	74.37 <sup>c</sup>
	38.5 (47)	88.91 <sup>bc</sup>	106.14 <sup>e</sup>
	83.5 (92)	91.51 <sup>b</sup>	133.46 <sup>d</sup>
$Zn-(HMTBa)_2$ 製剤	6.5 (15)	82.79 <sup>bcd</sup>	40.49 <sup>b</sup>
	23.5 (32)	80.23 <sup>cd</sup>	72.99 <sup>c</sup>
	38.5 (47)	92.46 <sup>be</sup>	122.88 <sup>d</sup>
	83.5 (92)	101.00 <sup>e</sup>	131.81 <sup>d</sup>
対照群	0 (8.5)	84.76 <sup>bcd</sup>	34.95 <sup>b</sup>

n=8

a : 括弧内の数値は飼料中総亜鉛濃度

b、c、d、e : 肝臓又は脛骨それぞれのカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり ( $p < 0.05$ )。

#### (4) 体内蓄積試験 (鶏) ②

鶏 (肉用種、1 日齢、雄 56 羽/群) に硫酸亜鉛 ( $ZnSO_4$ ) 又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤を 42 日間混餌投与 (亜鉛として 50 又は 70 ppm) し、血清、肝臓、脾臓、指骨及び脛骨中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。対照群には、基礎飼料に  $ZnSO_4$  を添加した飼料を給餌した。基礎飼料中亜鉛含量は、22.5 ppm であった。各投与群の亜鉛投与量を表 6 に示した。

表 6 鶏における  $ZnSO_4$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 42 日間混餌投与試験における亜鉛投与量 (ppm)

群	投与物質	
	$ZnSO_4$	$Zn-(HMTBa)_2$ 製剤
1 (対照群)	50	0
2	30	20
3	50	20

血清及び組織中亜鉛濃度を表 7 に示した。最終投与後の 2 群における肝臓中亜鉛濃度は対照群よりも有意に高かった。(参照 1、9)

表 7 鶏における ZnSO<sub>4</sub> 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 42 日間混餌投与中及び投与後の血清及び組織中亜鉛濃度 (µg/mL 又は µg/g)

血液及び組織	群	投与開始後日数 (日)	
		21	42
血清	1 (対照群)	1.87	1.63
	2	2.12 <sup>a</sup>	1.72
	3	2.26 <sup>a</sup>	1.90
肝臓	1 (対照群)	19.19	20.18
	2	20.54	21.7 <sup>a</sup>
	3	20.34	20.79
膵臓	1 (対照群)	23.15	22.77
	2	24.59	21.36
	3	26.70	20.9
指骨	1 (対照群)		139.02
	2		138.63
	3		151.52 <sup>b</sup>
脛骨	1 (対照群)		144.31
	2		145.82
	3		160.71 <sup>b</sup>

n=8

a : 対照群と比較して有意差あり (p<0.01)

b : 対照群及び 2 群と比較して有意差あり (p<0.05)

### (5) 体内蓄積試験 (鶏) ③

鶏 (卵用種、39 週齢、54 羽/群) に ZnSO<sub>4</sub> 水和物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 9 週間混餌投与 (亜鉛として 30 ppm) した。投与開始 4 週後及び最終投与後に血清、肝臓、膵臓、脾臓及び指骨を採取し、鶏卵を投与開始 28 及び 64 日後に採材し、血清、肝臓、膵臓、脾臓、指骨及び卵黄中亜鉛濃度を原子吸光分析法によって測定した (定量限界不明)。本試験における試験群の亜鉛投与量を表 8 に示した。基礎飼料中亜鉛含量は、20 ppm であった。

表 8 鶏における ZnSO<sub>4</sub> 水和物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 9 週間混餌投与試験における亜鉛投与量 (ppm)

群	投与物質	
	ZnSO <sub>4</sub> 水和物	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub> 製剤
1(対照群)	30	0
2	10	20

測定した亜鉛濃度を表 9 に示した。血清、肝臓、膵臓、脾臓、指骨及び卵黄中亜鉛濃度について、亜鉛の供給源の違いによる影響はみられなかった。

(参照 1、10)

表 9 鶏における  $ZnSO_4$  水和物又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 9 週間混餌投与中及び投与後の血清及び組織中亜鉛濃度 (mg/L 又は  $\mu\text{g/g}$ )

血液及び組織	群	採材時点	
		投与開始 4 週後	最終投与後
血清	1 (対照群)	5.18 ± 0.92	5.04 ± 0.94
	2	4.82 ± 0.71	5.44 ± 0.53
肝臓	1 (対照群)	26.46 ± 1.76	26.95 ± 1.63
	2	28.18 ± 2.84	30.01 ± 8.02
膵臓	1 (対照群)	24.02 ± 2.38	22.54 ± 0.94
	2	23.4 ± 2.61	22.91 ± 1.37
脾臓	1 (対照群)	62.84 ± 4.03	47.59 ± 3.63
	2	54.56 ± 3.13	50.25 ± 8.83
指骨	1 (対照群)	300.0 ± 9.8	287.8 ± 12.9
	2	300.9 ± 14.0	292.3 ± 8.2
卵黄	1 (対照群)	37.90 ± 2.06	40.30 ± 2.49
	2	41.26 ± 3.21	41.22 ± 2.86

n=6 (卵黄のみ n=30) 平均±標準誤差

#### (6) 体内蓄積試験 (こい) ①

こい (*Cyprinus carpio L.*、体重  $10.0 \pm 0.03$  g、180 尾/群) に  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 5、20、35、50 又は 60 ppm) し、肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を原子吸光分析法により測定した (定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、12.8 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を表 10 に示した。亜鉛の投与量の増加に伴い、各組織中亜鉛濃度は増加傾向を示した。(参照 1、11)

表 10 こいにおける  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 8 週間混餌投与後の肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度 (ppm)

群	投与量 (ppm)	肝臓	腸管	椎骨	全魚体
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	5	47.19 ± 3.21	106.96 ± 15.81	116.2 ± 4.1	34.54 ± 2.41
	20	45.39 ± 4.52	108.09 ± 6.72	119.2 ± 7.4	47.62 ± 3.31
	35	55.08 ± 3.64	196.10 ± 7.80	138.0 ± 3.5	42.43 ± 2.04
	50	70.69 ± 5.56	214.24 ± 15.70	143.0 ± 4.5	40.98 ± 6.97
	65	65.22 ± 3.99	189.62 ± 12.85	163.2 ± 6.4	56.72 ± 3.05
Zn-(HMTBa) <sub>2</sub> 製剤	5	52.35 ± 3.54	115.66 ± 14.52	127.5 ± 7.4	37.21 ± 2.76
	20	74.08 ± 5.44	146.16 ± 11.26	157.2 ± 7.4	52.82 ± 0.93
	35	67.12 ± 3.23	125.23 ± 11.54	171.2 ± 10.3	54.96 ± 1.00
	50	79.70 ± 8.88	223.47 ± 11.05	173.0 ± 5.6	67.15 ± 3.38
	65	85.52 ± 5.52	223.29 ± 15.86	179.0 ± 4.0	60.36 ± 2.41
対照	0	54.58 ± 6.98	101.37 ± 20.40	89.7 ± 8.1	33.62 ± 3.52

n=32 (全魚体のみ n=12) 平均 ± 標準誤差

#### (7) 体内蓄積試験 (こい) ②

こい (*Cyprinus carpio L.*、体重  $10.0 \pm 0.03$  g、180 尾/群) に  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 200 又は 2,000 ppm) し、肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を原子吸光分析により測定した (定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は 12.8 ppm であり、 $Zn-(HMTBa)_2$  製剤投与群に給餌した飼料中亜鉛濃度は、基礎飼料由来の亜鉛を含めてそれぞれ 181 又は 2,250 ppm であった。対照群には基礎飼料のみを給餌した。

肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を表 11 に示した。亜鉛投与量の増加に伴い、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度は有意に増加した。(参照 1、12)

表 11 こいにおける Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 8 週間混餌投与後の肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度 (µg/g)

群	亜鉛投与量 <sup>a</sup> (ppm)	肝臓	腸管	椎骨	全魚体
1	0 (12.8)	54.58 ± 6.98 <sup>b</sup>	101.37 ± 20.40 <sup>b</sup>	89.7 ± 8.1 <sup>b</sup>	33.62 ± 3.52 <sup>b</sup>
2	200 (181)	112.74 ± 12.17 <sup>c</sup>	321.99 ± 50.64 <sup>c</sup>	203.75 ± 16.7 <sup>c</sup>	68.89 ± 4.82 <sup>c</sup>
3	2,000 (2,250)	144.87 ± 28.67 <sup>c</sup>	257.38 ± 66.24 <sup>c</sup>	332.33 ± 54.23 <sup>d</sup>	116.45 ± 2.04 <sup>d</sup>

n=8 平均±標準誤差

a: 括弧内の数値は、添加後の飼料を分析して得られた飼料中総亜鉛濃度

b、c、d: 椎骨、腸管、肝臓又は全魚体のそれぞれのカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり(P<0.05)。

#### (8) 体内蓄積試験 (ひらめ)

ひらめ (いしびらめ (*Psetta maxima*))、体重 4.78±0.01 g、30 尾/群)に ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 15、45、75、105 又は 135 ppm) し、血清、肝臓、筋肉、骨及び全魚体中亜鉛濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析法により測定した (定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、36.21 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

血清、肝臓、筋肉、骨及び全魚体中亜鉛濃度を表 12 に示した。Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤投与群の骨及び全魚体中亜鉛濃度は、128.69 ppm の用量まで増加したが、最高用量ではそれ以上増加しなかった。ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 投与群でも、同様の傾向であった。(参照 1、13)



表 12 ひらめにおける  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  又は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤 8 週間混餌投与後の血清、肝臓、筋肉、骨及び全魚体中亜鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}/\text{g}$ )

群	亜鉛投与量 (ppm) <sup>a</sup>	血清	肝臓	筋肉	骨	全魚体
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	15 (54.36)	28.02 ± 2.05	102.88 ± 19.59	68.00 ± 9.14	72.61 ± 4.27	84.29 ± 9.68
	45 (76.24)	32.45 ± 2.45	110.77 ± 22.36	59.74 ± 5.96	94.46 ± 10.21	115.50 ± 5.44
	75 (106.53)	31.36 ± 3.08	104.49 ± 21.57	68.10 ± 6.57	105.49 ± 9.81	124.64 ± 20.40
	105 (124.83)	30.91 ± 1.34	117.57 ± 27.61	73.66 ± 7.80	134.87 ± 14.80	211.00 ± 26.78
	135 (165.56)	36.83 ± 2.42	107.66 ± 13.72	82.53 ± 8.08	136.89 ± 13.87	160.68 ± 27.22
$\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 製剤	15 (48.78)	33.59 ± 2.14	88.50 ± 8.08	65.03 ± 12.82	81.44 ± 5.46	80.12 ± 3.94
	45 (75.38)	29.32 ± 2.08	106.53 ± 24.44	95.41 ± 8.95	97.21 ± 12.35	100.99 ± 9.53
	75 (110.93)	35.61 ± 2.68	125.89 ± 34.34	66.38 ± 8.72	109.85 ± 13.22	120.91 ± 10.01
	105 (128.69)	33.37 ± 3.66	93.41 ± 19.93	73.12 ± 9.83	146.85 ± 17.96	166.75 ± 15.23
	135 (167.17)	27.82 ± 3.66	80.27 ± 9.25	65.74 ± 5.87	138.24 ± 14.38	153.78 ± 24.44
対照群	0 (36.21)	25.87 ± 3.34	106.81 ± 22.22	66.12 ± 8.28	72.88 ± 2.12	75.59 ± 9.75

n=9 (全魚体のみ n=4) 平均±標準誤差

a: 括弧内の数値は、添加後の飼料を分析して得られた飼料中総亜鉛濃度

### (9) 体内蓄積試験 (なまず)

なまず (*Pangasianodon hypophthalmus*<sup>1</sup>、体重  $7.40 \pm 0.03$  g、300 尾/群)に  $\text{ZnSO}_4$  (亜鉛として 15、30、60 又は 120 ppm) 又は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤 (亜鉛として 15、30 又は 60 ppm) を 12 週間混餌投与し、魚体中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、26.76 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

魚体中亜鉛濃度を表 13 に示した。 $\text{ZnSO}_4$  及び  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤の両投与群の魚体中亜鉛濃度に有意な差はみられなかった。(参照 1、14)

<sup>1</sup> カイヤンという名で流通しているなまずの一種と推測される。

表 13 なまずにおける  $ZnSO_4$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 12 週間混餌投与後の魚体中亜鉛濃度 ( $\mu g/g$ )

投与物質	亜鉛投与量 (ppm)		魚体中亜鉛濃度
	投与量	総亜鉛量	
$ZnSO_4$	15	36.08	$10.55 \pm 1.51$
	30	47.62	$10.85 \pm 2.12$
	60	78.79	$11.03 \pm 3.36$
	120	124.32	$12.58 \pm 2.97$
$Zn-(HMTBa)_2$ 製剤	15	37.16	$10.35 \pm 1.41$
	30	45.92	$11.47 \pm 2.31$
	60	74.19	$12.10 \pm 1.89$
対照群	0	26.76	$10.97 \pm 3.83$

n=30 平均  $\pm$  標準偏差

#### (10) 体内蓄積試験 (えび)

えび (バナメイエビ (*Litopenaeus vannamei*))、体重 0.4 g、60 尾/群) に  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  (亜鉛として 55、80、116、168、243 又は 363 ppm<sup>2</sup>) 又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 (亜鉛として 39、52、65、78 又は 104 ppm<sup>2</sup>) を 6 週間混餌投与し、全体及び肝臓中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、24 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

えびの全体及び肝臓中亜鉛濃度を表 14 に示した。 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤又は  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  の両投与群において、全体及び肝臓中亜鉛濃度に有意な増加はみられなかった。(参照 1、15)

<sup>2</sup> 基礎飼料中亜鉛を含む。

表 14 えびにおける  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 6 週間混餌投与後の全体及び肝臓中亜鉛濃度 ( $\mu g/g$ )

投与物質	亜鉛投与量 (ppm)	えびにおける亜鉛濃度	
		全体	肝臓
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	55	74.4	129.00
	80	74.9	99.80
	116	74.7	99.15
	168	69.6	155.00
	243	71.1	90.70
	363	67.7	157.50
$Zn-(HMTBa)_2$ 製剤	39	74.7	117.00
	52	68.4	116.70
	65	69.6	117.50
	78	67.7	98.50
	104	74.2	117.60
対照群	24	66.1	97.55

n=10

### 3. 対象動物における飼養試験

#### (1) 飼養試験 (牛)

子牛 (ホルスタイン種、約 50 日齢、6 頭/群) に  $ZnSO_4$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤を 57 日間混餌投与し、飼養試験が実施された。各群への投与量を表 15 に示した。一般状態の観察、摂餌量及び体重の測定、血液学的及び血液生化学的検査が実施された。

4 群の 1 例が鼓腸症のため死亡した。

体重、摂餌量並びに血液学的及び血液生化学的検査に、 $ZnSO_4$  投与群と  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤投与群との間で有意な差はみられなかった。(参照 16)

表 15 子牛を用いた  $ZnSO_4$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 57 日間混餌投与試験における投与量

群	投与量 (ppm)			分析値 <sup>a</sup>		
	亜鉛	銅	マンガン	亜鉛	銅	マンガン
1 (対照群)	30 <sup>b</sup>	10 <sup>b</sup>	40 <sup>b</sup>	70/89	11.5/18.2	43/89
2	150 <sup>c</sup>	15 <sup>b</sup>	150 <sup>b</sup>	175/235	10.4/25.1	169/232
3	450 <sup>b</sup>	15 <sup>b</sup>	150 <sup>b</sup>	496/552	15.6/21.6	174/239
4	450 <sup>c</sup>	15 <sup>b</sup>	150 <sup>b</sup>	518/534	10.4/23.9	183/236

a: 左は代用乳に各ミネラルの添加後の分析値、右はスターター飼料に添加後の分析値

b: 供給源は硫酸塩

c: 供給源は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤

## (2) 飼養試験 (豚)

子豚 (交雑種、26 日齢、80 頭/群) に  $\text{ZnSO}_4$  又は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤を 42 日間混餌投与し、飼養試験が実施された。各群への投与量を表 16 に示した。一般状態の観察、摂餌量及び体重を測定し、1 群当たり 8 頭に血液学的及び血液生化学的検査が実施された。

試験期間中、死亡例が 1、2、3、4 及び 5 群に、それぞれ 4、3、6、6、7 例みられたが、投与による影響と考えられなかった。

高用量投与群 (4 及び 5 群) では、体重増加量及び摂餌量が、他の群と比べて低下した。

血液学的検査において、高用量投与群 (4 及び 5 群) の Hb 及び MCH が対照群 (1 群) と比較して、有意に低かった。

血液生化学的検査においては、投与量が増加するにつれ、血漿中タンパク質及び血清中尿素が増加する傾向がみられた。(参照 16)

表 16 子豚を用いた  $\text{ZnSO}_4$  又は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤 42 日間混餌投与試験における投与量

群	投与量 (ppm)			分析値 <sup>a</sup>		
	亜鉛	銅 <sup>b</sup>	マンガン <sup>b</sup>	亜鉛	銅	マンガン
1 (対照群)	100/80 <sup>a, b</sup>	6/5 <sup>a</sup>	4/3 <sup>a</sup>	194/119	15/11	34/39
2	150 <sup>b</sup>	170	150	195/180	149/145	159/162
3	150 <sup>c</sup>	170	150	192/184	159/144	165/163
4	450 <sup>b</sup>	340	450	454/398	319/271	416/417
5	450 <sup>c</sup>	340	450	503/435	321/300	466/427

a: 左はプレスターター飼料に各ミネラルの添加後の分析値、右はスターター飼料に添加後の分析値

b: 供給源は硫酸塩

c: 供給源は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤

## (3) 飼養試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、初生雛、雌雄各 10 羽/群) に  $\text{ZnSO}_4$  又は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤 (亜鉛として 50 又は 450 ppm) を 35 日間混餌投与し、飼養試験が実施された。各群への投与量を表 17 に示した。

試験期間中の全体的な死亡率は、3%であり、正常範囲と考えられた。

投与開始 21 日及び 35 日後の体重については、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤の 450 ppm 投与群は  $\text{ZnSO}_4$  又は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤の 50 ppm 投与群と比べて低い傾向がみられたが、 $\text{ZnSO}_4$  の 450 ppm 投与群は他の 3 群と比べて有意に低かった。試験期間を通した一日当たりの体重増加量は、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤の 450 ppm 投与群は  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  製剤の 50 ppm 投与群と比べて有意に低かった。 $\text{ZnSO}_4$  の 450 ppm 投与群は、他の 3 群と比べて有意に低かった。

摂餌量については、 $\text{ZnSO}_4$  の 450 ppm 投与群が他の 3 群と比べて有意に

低かった。

血液学的及び血液生化学的検査において、投与による影響はみられなかった。

以上のことから、要請者は、本飼料添加物を亜鉛として 450 ppm の添加量で鶏に混餌投与しても、悪影響を及ぼさないと結論した。(参照 1、17、18)

表 17 鶏を用いた ZnSO<sub>4</sub> 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 35 日間混餌投与試験における投与量

群	投与物質	投与量 (ppm)			分析値 (ppm) <sup>a</sup>		
		亜鉛	銅 <sup>b</sup>	マンガン <sup>b</sup>	亜鉛	銅	マンガン
1	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	50	8	60	58/67	13/10	76/96
2	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	450	25	150	437/451	38/31	127/150
3	ZnSO <sub>4</sub>	50	8	60	60/59	11/8	75/80
4	ZnSO <sub>4</sub>	450	25	150	510/454	35/26	185/166

a: 左はスターター飼料に各ミネラルの添加後の分析値、右はフィニッシャー飼料に添加後の分析値

b: 供給源は硫酸塩

#### (4) 飼養試験 (鶏) ②

鶏 (卵用種、体重 1940 g、28 羽/群) に ZnSO<sub>4</sub> 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 35、150 又は 450 ppm) し、飼養試験が実施された。各群への投与量を表 18 に示した。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、産卵数や卵の重量等の測定を実施した。また、血液学的及び血液生化学的検査は、1、2、5 及び 6 群から各 10 羽について実施された。

試験期間中、死亡例はみられず、一般状態にも投与による影響はみられなかった。

体重、摂餌量、産卵率及び卵重量に群間の差はみられなかった。また、卵殻の厚さ、柔らかさ及びひび並びに卵黄の色にも群間の違いはみられなかった。

血液学的検査において、RBC 及び Ht に群間の違いはみられなかった。その他の検査項目では、群間で有意な違いがみられたが、特に 5 群で顕著であった。亜鉛の高用量投与群 (5 及び 6 群) では、WBC 及び偽好酸球数の低下がみられた。

血液生化学的検査においては、6 群の血中 Glu が 1、2 及び 5 群と比べて有意に低く、血漿中 Alb 及び総タンパク質が有意に高かったが、これらの測定値は正常範囲内であった。(参照 16)

表 18 鶏を用いた ZnSO<sub>4</sub> 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 8 週間混餌投与試験における投与量

群	投与量 (ppm)			分析値		
	亜鉛	銅 <sup>a</sup>	マンガン <sup>a</sup>	亜鉛	銅	マンガン
1	35 <sup>a</sup>	6	25	82	11	69
2	35 <sup>b</sup>	6	25	101	14	62
3	150 <sup>a</sup>	25	150	186	36	145
4	150 <sup>b</sup>	25	150	197	24	164
5	450 <sup>a</sup>	25	150	256	31	160
6	450 <sup>b</sup>	25	150	504	39	164

a : 供給源は硫酸塩

b : 供給源は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤

### (5) 飼養試験 (こい)

こい (*Cyprinus carpio L.*、体重 10.0 ± 0.03 g、180 尾/群) に Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 200 又は 2,000 ppm) し、飼養試験が実施された。基礎飼料中亜鉛濃度は、12.8 ppm であり、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤投与群に給餌した飼料中亜鉛濃度は基礎飼料由来の亜鉛を含めてそれぞれ 181 又は 2,250 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

一般状態の観察、血液生化学的検査、抗酸化検査及び病理組織検査を実施した。

各投与群の生存率は 97% 以上であった。全投与群の魚の成長は良好であり、亜鉛中毒の症状はみられなかった。

体重等に投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査において、181 ppm 投与群の血清中コレステロールが対照群と比較して有意に高く、血清中クレアチニンが有意に低かった。しかし、2,250 ppm 投与群と対照群では差はみられなかった。

血清中 SOD 及び銅亜鉛 SOD 活性は、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の両投与群で対照群に比べ有意に増加した。

対照群の腸粘膜襞は短く、襞間隙は増大し、癒合や損傷が明らかに認められた。杯細胞が増加し、小胞がみられる細胞もあった。肝組織の類洞は明らかに増大した。

181 ppm 投与群では、対照群に比べて、腸管の組織学的構造は改善し、腸粘膜襞及び杯細胞に影響はみられず、肝臓にも影響はみられなかった。

2,250 ppm 投与群では、腸管の組織学的構造は 8 例中 7 例で正常であった。残り 1 例では粘膜襞の縮小がみられ、襞間隙は増大した。肝臓については、全例が組織学的に正常であった。

両投与群において、検査した組織は病理組織学的に正常であった。(参照 1、12)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本飼料添加物の原体である  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  は、日本において一日摂取許容量 (ADI) は設定されていない。

$\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  は、動物に経口投与された後、体内には亜鉛及び HMTBa として吸収されると考えられている。HMTBa は肝臓、腎臓等多くの組織に存在する酵素によって 2-ケト-(4-メチルチオ)酪酸に代謝された後に、L-メチオニンになる。

食品安全委員会は、亜鉛及びメチオニンについて、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると評価している。

本飼料添加物を対象動物に混餌投与した結果、各組織中に蓄積した亜鉛濃度は、無機亜鉛を投与した場合と比較して、大きな差はみられなかった。したがって、本飼料添加物を要請者が推奨する用量で対象動物に混餌投与した場合の体内分布及び蓄積が、日本で指定されている亜鉛を含有する飼料添加物と比較して、大きく異なる可能性は低いと考えた。

また、本飼料添加物を用いた飼養試験において、投与した動物に特段の悪影響はみられなかった。

以上のことから、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
Alb	アルブミン
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
HMTBa	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン (2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸)
MCH	平均赤血球血色素量
RBC	赤血球
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
WBC	白血球
Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛
ZnO	酸化亜鉛
ZnSO <sub>4</sub>	硫酸亜鉛
ZnSO <sub>4</sub> ・7H <sub>2</sub> O	硫酸亜鉛七水和物



## 〈参照〉

1. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 抄録（非公表）
2. EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed): Safety and efficacy of Mintrex® Zn (Zinc chelate of hydroxyl analogue of methionine) as feed additive for all species. EFSA J 2008; 694: 1-6
3. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号）
4. ノーバス・インターナショナル：質問事項に対する回答（平成 29 年 9 月 12 日付）（非公表）
5. Dibner JL, Vázquez-Añón M, Parker D, Gonzalez-Esquerra R, Yi G and Knight CD: Use of Alimet® feed supplement (2-hydroxy-4-(methylthio)butanoic acid, HMTBA) for broiler production. J Poult Sci 2004; 41: 213-222
6. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-13（非公表）
7. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-11（非公表）
8. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-27（非公表）
9. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-21（非公表）
10. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-22（非公表）
11. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-18（非公表）
12. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-19（非公表）
13. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-20（非公表）
14. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-14（非公表）
15. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-15（非公表）
16. EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed): Scientific opinion of the safety of a zinc chelate of hydroxyl analogue of methionine (Mintrex® Zn) as feed additive for all species. EFSA J 2009; 7(11): 1381

17. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-5（非公表）
18. EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed): Safety of Mintrex® Zn (Zinc chelate of hydroxyl analogue of methionine) as feed additive for chickens for fattening. EFSA J 2009; 1042: 1-8

# 対象外物質<sup>※</sup>評価書

亜鉛

2018年2月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	3
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	3
○ 要約 .....	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 元素記号 .....	5
5. 原子量 .....	5
6. 使用目的及び使用状況 .....	5
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 体内動態試験 .....	7
2. 残留試験 .....	9
(1) 体内蓄積試験（泌乳牛） .....	9
(2) 体内蓄積試験（豚） .....	9
(3) 体内蓄積試験（鶏）① .....	10
(4) 体内蓄積試験（鶏）② .....	11
(5) 体内蓄積試験（鶏）③ .....	12
(6) 体内蓄積試験（こい）① .....	13
(7) 体内蓄積試験（こい）② .....	14
(8) 体内動態試験（ひらめ） .....	15
(9) 体内動態試験（なまず） .....	15
(10) 体内動態試験（えび） .....	16
3. 遺伝毒性試験 .....	17
4. 急性毒性試験 .....	18
5. 亜急性毒性試験 .....	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	19
7. 生殖発生毒性試験 .....	19
8. ヒトにおける知見 .....	19
9. 亜鉛の摂取状況 .....	20
(1) 食品からの亜鉛の摂取状況 .....	20
(2) 亜鉛の推定一日摂取量 .....	21

Ⅲ. 国際機関等の評価 .....	23
1. JECFA における評価.....	23
2. 欧州食品科学委員会（SCF）及び EFSA における評価.....	23
3. 米国環境保護庁（EPA）/統合リスク情報システム（IRIS）における評価.....	23
4. 米国医学研究所（IOM）における評価.....	24
5. 米国栄養評議会（CRN）における評価.....	24
6. 厚生労働省における評価 .....	24
7. 食品安全委員会における評価.....	25
Ⅳ. 食品健康影響評価 .....	27
・ 別紙：検査値等略称.....	29
・ 参照.....	30

### 〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示

2017年 6月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0615第6号）、関係資料の接受

2017年 6月 20日 第654回食品安全委員会（要請事項説明）

2017年 8月 25日 第124回肥料・飼料等専門調査会

2017年 12月 19日 第678回食品安全委員会（報告）

2017年 12月 20日から2018年1月18日まで 国民からの意見・情報の募集

2018年 2月 7日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2018年 2月 13日 第684回食品安全委員会（報告）

（同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2017年1月6日から）

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

吉田 緑

山本 茂貴

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2017年9月30日まで\*）

今井 俊夫（座長）

山中 典子（座長代理）

荒川 宜親 菅井 基行

今田 千秋 高橋 和彦

植田 富貴子 戸塚 恭一

川本 恵子 中山 裕之

桑形 麻樹子 宮島 敦子

小林 健一 宮本 亨

佐々木 一昭 山田 雅巳

下位 香代子 吉田 敏則

\*：2016年10月1日から

（2017年10月1日から）

今井 俊夫（座長\*）

山中 典子（座長代理\*）

新井 鐘蔵 下位 香代子

荒川 宜親 菅井 基行

今田 千秋 高橋 和彦

植田 富貴子 中山 裕之

川本 恵子 宮島 敦子

桑形 麻樹子 山田 雅巳

小林 健一 吉田 敏則

佐々木 一昭

\*：2017年10月25日から

### 〈第124回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

## 要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされている亜鉛について、これまでの食品添加物等としての亜鉛に関する食品健康影響評価の知見及び飼料添加物の指定審査用資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

体内動態については、亜鉛は主に小腸から吸収され、摂取量が増加すると体内の恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えられた。

亜鉛化合物（硫酸亜鉛、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛(Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>)等）を混餌投与した家畜等の体内蓄積試験では、飼料への添加濃度が高くなると、臓器、骨等も亜鉛濃度が高くなる傾向がみられた。泌乳牛の体内動態試験では亜鉛の供給源によって投与後の血清中亜鉛濃度に違いがみられたが、体内蓄積試験での各組織中の亜鉛濃度には亜鉛化合物の種類にかかわらず大きな差はみられなかった。

遺伝毒性については、これまでの食品安全委員会の評価及び Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の遺伝毒性試験の結果から、亜鉛には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性に関する NOAEL は、亜鉛として 48~102 mg/kg 体重/日であった。慢性毒性及び発がん性については、NOAEL 及び発がん性を判断できる知見は得られなかった。

生殖発生毒性については、亜鉛化合物の親動物に対する毒性影響がみられない状況では児動物に影響を及ぼさないと考えられた。

日本における亜鉛の推定一日摂取量（平均的な見積もり：0.090~0.14 mg/kg 体重/日、高摂取量の見積もり：0.26 mg/kg 体重/日、過大な見積もり：0.55 mg/kg 体重/日）を、亜鉛摂取量に関する上限値 0.63 mg/kg 体重/日と比較した場合、飲料水及び食事等からの亜鉛の摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

亜鉛は動物用医薬品及び飼料添加物として長年使用されており、亜鉛が投与された対象動物由来の食品からの亜鉛摂取量は、上述の推定一日摂取量の食事の数値に含まれている。また、亜鉛を投与した対象動物では、体内の恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えられる。

現時点では、対象動物に動物用医薬品及び飼料添加物として亜鉛を投与したことに起因するヒトへの悪影響が生じたという報告は確認されなかった。

以上のことから、亜鉛は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

## I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

### 1. 用途

動物用医薬品（ミネラル類製剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

### 2. 有効成分の一般名

和名：亜鉛

英名：Zinc

### 3. 化学名

英名：Zinc

CAS (No. 7440-66-6) (参照 1)

### 4. 元素記号

Zn

### 5. 原子量

65.38 (参照 1)

### 6. 使用目的及び使用状況

亜鉛は、ヒト及び動物の微量必須栄養素であり、様々な食品に含まれている。ヒト体内には約 2,000 mg 存在し、主に骨格筋、骨、皮膚、肝臓、脳、腎臓等に分布している。DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素、炭酸脱水酵素、アルカリホスファターゼ等の亜鉛含有酵素の構成成分として、多くの代謝作用に関わっている。(参照 2、3)

亜鉛の生理機能は、タンパク質との結合によって発揮され、触媒作用、構造の維持作用及び調節作用に大別される。亜鉛の恒常性（ホメオスタシス）は、亜鉛トランスポーターによる亜鉛の細胞内外への輸送とメタロチオネインによる貯蔵によって維持される。亜鉛トランスポーターは、細胞内シグナル伝達と代謝調節を介して、亜鉛の多くの生理機能の発現に関わる。(参照 3)

亜鉛欠乏の症状は、皮膚炎や味覚障害等が知られている。通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はなく、サプリメントや亜鉛強化食品の不適切な利用に伴って生じる可能性がある。(参照 2、3)

日本では、ヒト用医薬品として、酸化亜鉛、硫酸亜鉛水和物等を成分とする医薬品が承認されている。食品添加物としては、グルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛が指定添加物に指定されている。化粧品成分としても、塩化亜鉛、硫酸亜鉛及び酸化亜鉛が使用されている。(参照 4、5、6)

動物用医薬品としては、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛又は酸化亜鉛を有効成分とする飼料添加剤、舐剤等が承認されており、飼料への添加、自由舐食等の用法で投与されている。(参



照 7)

飼料添加物としては、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛、ペプチド亜鉛及び硫酸亜鉛メチオニンが指定されている。(参照 8) 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令(昭和 51 年農林省令第 35 号)においては、その添加量の上限は定められていない。しかしながら、農林水産省は、土壌環境に悪影響が生ずることを防止する観点から、飼料の製造に当たっては、銅又は亜鉛等を含む飼料添加物を過剰に添加することのないように関係団体に求め、関係団体は、養豚用飼料について亜鉛の添加限量の自主規制値として各育成ステージ別に 50~120 ppm(亜鉛として)を設定した。(参照 9、10)

また、日本飼養標準において、各動物種の飼料中亜鉛要求量は、表 1 のとおり、報告されている。(参照 11~14)

表 1 各動物種における亜鉛要求量と中毒量 (ppm) <sup>a</sup>

動物種	要求量	中毒量
牛 <sup>1</sup> (肉牛)	30(20~40)	500
牛(乳牛)	40	500
豚	50~100	2,000
家禽(鶏、日本うずら、あひる)	25.0~60.0	1,500 <sup>b</sup>

a: 乾物中濃度

b: 鶏に対する中毒量

海外でも、動物用医薬品、飼料添加物又は食品添加物として使用されている。(参照 15~17)

亜鉛は、ポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)に定められている。(参照 18)

今回、農林水産省からの 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛(Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>)を飼料添加物として指定することに関する評価要請に伴い、厚生労働省から亜鉛の食品健康影響評価が要請された。

<sup>1</sup> 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

## II. 安全性に係る知見の概要

食品安全委員会は、2017年に清涼飲料水の規格基準の改正<sup>2</sup>に関して「亜鉛」(参照 19) の評価を実施している。また、2015年に食品添加物に関する「グルコン酸亜鉛」(参照 20) 及び「硫酸亜鉛」(参照 21) の評価を実施している。したがって、食品安全委員会は亜鉛の安全性に係る知見を既に相当程度有している。

このため、今般の評価に当たっては、上述の知見を利用しつつ、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  の飼料添加物の指定審査用資料等を用いて、亜鉛の安全性に係る知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 体内動態試験

動物用医薬品、飼料添加物及び食品添加物として使用されている硫酸亜鉛及び食品添加物であるグルコン酸亜鉛については、腸管内では解離し、亜鉛として体内に吸収されると考えられている。(参照 20、21) 硫酸亜鉛以外の動物用医薬品又は飼料添加物に使用されている亜鉛化合物についても、同様に、腸管内で解離し、亜鉛として体内に吸収されると考えられる。

動物に経口投与された  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  は、以下に記載した水溶液中の解離状態の比較試験及びヒト結腸がん由来細胞を用いた取込み試験の結果から、上部消化管の酸性条件下で亜鉛と HMTBa にある程度解離し、解離しなかった  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  も腸管で吸収される際には、亜鉛又は HMTBa としてそれぞれが吸収されると考えられている。

$\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  又はメチオニン亜鉛について、亜鉛濃度を 0.1、1.0、10 及び 50 mmol/L に調整した水溶液を用いて、pH の変化に伴う解離状態を試算して比較した。

$\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  の 1.0 mmol/L 以下の水溶液では、pH 5 以下では  $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛は 80%以上であった。10 又は 50 mmol/L の水溶液では解離状態は減少し、pH 5 付近では  $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛はそれぞれ 40 又は 20%程度であった。

メチオニン亜鉛の水溶液では、pH 5 以下では全濃度においてメチオニン亜鉛の解離状態は高く、 $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛は 80%以上であった。pH 7 付近では、1.0 mmol/L 以下の水溶液では解離状態は高かったが、10 mmol/L 以上では  $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛は 40% 前後に減少した。

10 mmol/L 以上の水溶液では、pH 5 以下では  $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$  がメチオニン亜鉛よりも解離し難かった。(参照 22、23)

ヒト結腸がん由来細胞 (T 84) を用いて、 $^{65}\text{Zn}$  標識又は  $^{35}\text{S}$  標識したメチオニン亜鉛の腸管上皮細胞への取込みを検討した。培地中のメチオニン亜鉛は、亜鉛濃度として 11.2  $\mu\text{mol/L}$  に調整した。培地にはメチオニン亜鉛以外の亜鉛は含まれていなかったが、非放射標識メチオニンは標準的な濃度で含まれていた。 $^{65}\text{Zn}$  標識又は  $^{35}\text{S}$  標識したメチ

<sup>2</sup> 改正の内容は、「ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有)」及び「ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌無)」の成分規格において亜鉛を規定しないことである。

オニオン亜鉛によって細胞を 3、6 又は 9 時間処理し、その後細胞中の放射活性を測定した。

各処理時間後の細胞中へのメチオニン亜鉛の取込みを表 2 に示した。<sup>35</sup>S 標識したメチオニンの細胞への取込みは、<sup>65</sup>Zn の取り込みの 0.1%未満であった。

この結果から、メチオニンと亜鉛は異なる機序で細胞に取り込まれると推測された。(参照 24)

表 2 ヒト結腸がん由来細胞 (T84) への <sup>65</sup>Zn 標識又は <sup>35</sup>S 標識したメチオニン亜鉛の取込み (pmol/10<sup>6</sup> cells)

処理物質	処理時間 (h)		
	3	6	9
<sup>65</sup> Zn 標識	56 ± 11	140 ± 27	140 ± 32
<sup>35</sup> S 標識	0.08 ± 0.001	0.06	0.07 ± 0.02

n=2 平均 ± 標準誤差

解離した亜鉛は、腸の粘膜上皮のトランスポーターによって吸収される。(参照 6、25、26)

泌乳牛に硫酸亜鉛七水和物 (ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O) 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を混餌投与した際の血中亜鉛濃度に関する報告がある。

泌乳牛 (ホルスタイン種、30 頭/群) に ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 30 日間混餌投与し、血清中亜鉛濃度を原子吸光分析法により測定した (定量限界不明)。試験群は、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤投与群 (亜鉛として 42 ppm 添加)、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 + ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 投与群 (亜鉛として各 21 ppm 添加)、及び ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 投与群 (亜鉛として 42 ppm 添加) の 3 群を設定した。飼料に由来する亜鉛を含め、添加後の飼料中総亜鉛濃度は 64.41 ppm であった。

Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 + ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 投与群の血清中亜鉛濃度は、ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 投与群と比較して、有意に高かった。(参照 22、27)

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、亜鉛の体内動態のまとめとして、主にヒトにおける知見に基づき、以下の点が報告されている。(参照 19)

- ・ヒトにおいて、亜鉛は主に小腸から吸収される。亜鉛の摂取量が増加すると、恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄<sup>3</sup>が増加すると考えた。
- ・水溶液中の亜鉛の吸収率は、食事中的亜鉛の吸収率より高くなることがあると考えた。
- ・ヒト体内では、亜鉛は骨格筋 (約 60%) 及び骨 (約 30%) に多く分布している。また、その他の臓器にも広範囲に分布する。

<sup>3</sup> 吸収された亜鉛の排泄。吸収された亜鉛のうち体内から消化管内に移行した後に再吸収されず便中に排泄された亜鉛、尿中に排泄された亜鉛、皮膚から汗中に分泌された亜鉛などがある。

- ・ヒトにおいて摂取した亜鉛の約 70~80%は便中、約 10%は尿中に排泄される。他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗等がある。

## 2. 残留試験

酸化亜鉛 (ZnO)、硫酸亜鉛 (ZnSO<sub>4</sub>)、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>等を食用動物に混餌投与した後の動物体内への亜鉛の蓄積を調べた試験を、以下に記載した。

### (1) 体内蓄積試験 (泌乳牛)

泌乳牛 (ホルスタイン種、22 又は 23 頭/群) に ZnO 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>製剤を 103 日間混餌投与 (飼料乾物当たり亜鉛として 150 ppm) し、乳汁及び被毛中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。

本試験における亜鉛投与量及び総摂取量を表 3 に示した。

表 3 泌乳牛を用いた ZnO 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>製剤の 103 日間混餌投与試験における投与量及び総摂取量

群	投与物質	飼料中亜鉛 (ppm)		総摂取量 (mg/日)
		投与濃度	分析濃度	
1	ZnO	14	9.6	916
2	ZnO	150	103	1,916
3	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	150	103	2,783

n=23 (2 群のみ n=22)

最終投与後の乳汁及び被毛中亜鉛濃度を表 4 に示した。投与群間に差はみられなかった。(参照 22、28)

表 4 泌乳牛における ZnO 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>製剤 103 日間混餌投与後の乳汁及び被毛中亜鉛濃度

群	乳汁 (µg/mL)		被毛 (µg/g 乾物量)	
	投与前	最終投与後	投与前	最終投与後
1	3.64	4.14	182.8	176.7
2	4.09 <sup>a</sup>	4.02	183.6	177.1
3	4.05 <sup>a</sup>	4.91	178.4	190.4

n=23 (2 群のみ n=22) 定量限界不明

a : 1 群と比較して有意差あり (p<0.05)

### (2) 体内蓄積試験 (豚)

豚 (PIC 系、雌 21,454 頭) に無機亜鉛化合物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>製剤を離乳時から母豚として 4 産次まで混餌投与 (亜鉛として 165 ppm) した。Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>製剤投与群には、飼料に添加する亜鉛のうち 50%を Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>製剤に置き換えて投与した。投与開始後の未経産時及び経産時における肝臓及び脛骨を採材し、亜鉛濃度を測

定した（採材日及び測定方法不明）。

肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を表 5 に示した。（参照 29）

表 5 豚における無機亜鉛化合物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の離乳時から 4 産次までの混餌投与試験における肝臓及び脛骨中亜鉛濃度（μg/g）

群	投与物質	未經産 <sup>a</sup>		未經産+経産 <sup>b</sup>	
		肝臓	脛骨 <sup>c</sup>	肝臓	脛骨 <sup>c</sup>
1	無機亜鉛化合物	75.65 ± 5.2	136 ± 4.57	90.72	222.1
2	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub> 製剤	61.45 ± 2.9 <sup>d</sup>	128 ± 3.57	71.73	209.7

a：1 群 n=25、2 群 n=40

b：1 群 n=223、2 群 n=191

c：脛骨中濃度は、灰分としての濃度

d：1 群と比較して有意差あり（p<0.05）

### （3）体内蓄積試験（鶏）①

鶏（肉用種、初生雛、48 羽/群）に ZnSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 14 日間混餌投与（亜鉛として 6.5、23.5、38.5 又は 83.5 ppm）し、肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を測定した（測定方法及び定量限界不明）。0～7 日齢までは基礎飼料（亜鉛含量 8.5 ppm）のみを給餌し、8～21 日齢まで ZnSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を混餌投与した。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。投与後の肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を測定した。

肝臓及び脛骨中亜鉛濃度を表 6 に示した。肝臓中亜鉛濃度は、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の最高用量群のみが対照群より有意に高かった。脛骨では、ZnSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤投与群の最低用量以外の投与群が、対照群より有意に高かった。（参照 22、30）

表 6 鶏における  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤 14 日間混餌投与後の肝臓及び脛骨中亜鉛濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与物質	亜鉛投与量 (ppm) <sup>a</sup>	組織中亜鉛濃度	
		肝臓	脛骨
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	6.5 (15)	77.06 <sup>d</sup>	34.12 <sup>b</sup>
	23.5 (32)	81.17 <sup>cd</sup>	74.37 <sup>c</sup>
	38.5 (47)	88.91 <sup>bc</sup>	106.14 <sup>e</sup>
	83.5 (92)	91.51 <sup>b</sup>	133.46 <sup>d</sup>
$\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 製剤	6.5 (15)	82.79 <sup>bcd</sup>	40.49 <sup>b</sup>
	23.5 (32)	80.23 <sup>cd</sup>	72.99 <sup>c</sup>
	38.5 (47)	92.46 <sup>be</sup>	122.88 <sup>d</sup>
	83.5 (92)	101.00 <sup>e</sup>	131.81 <sup>d</sup>
対照群	0 (8.5)	84.76 <sup>bcd</sup>	34.95 <sup>b</sup>

n=8

a : 括弧内の数値は飼料中総亜鉛濃度

b、c、d、e : 肝臓又は脛骨それぞれのカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり ( $p < 0.05$ )。

#### (4) 体内蓄積試験 (鶏) ②

鶏 (肉用種、1 日齢、雄、56 羽/群) に  $\text{ZnSO}_4$  又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤を 42 日間混餌投与 (亜鉛として 50 又は 70 ppm) し、血清、肝臓、脾臓、指骨及び脛骨中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。対照群には、基礎飼料に  $\text{ZnSO}_4$  を添加した飼料を給餌した。基礎飼料中亜鉛含量は、22.5 ppm であった。各投与群の亜鉛投与量を表 7 に示した。

表 7 鶏における  $\text{ZnSO}_4$  又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤 42 日間混餌投与試験における亜鉛投与量 (ppm)

群	投与物質	
	$\text{ZnSO}_4$	$\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 製剤
1 (対照群)	50	0
2	30	20
3	50	20

血清及び組織中亜鉛濃度を表 8 に示した。最終投与後の 2 群における肝臓中亜鉛濃度は、対照群よりも有意に高かった。(参照 22、31)

表 8 鶏における ZnSO<sub>4</sub> 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 42 日間混餌投与中及び投与後の血清及び組織中亜鉛濃度 (µg/mL 又は µg/g)

血液及び組織	群	投与開始後日数 (日)	
		21	42
血清	1 (対照群)	1.87	1.63
	2	2.12 <sup>a</sup>	1.72
	3	2.26 <sup>a</sup>	1.90
肝臓	1 (対照群)	19.19	20.18
	2	20.54	21.7 <sup>a</sup>
	3	20.34	20.79
脾臓	1 (対照群)	23.15	22.77
	2	24.59	21.36
	3	26.70	20.9
指骨	1 (対照群)		139.02
	2		138.63
	3		151.52 <sup>b</sup>
脛骨	1 (対照群)		144.31
	2		145.82
	3		160.71 <sup>b</sup>

n=8

a : 対照群と比較して有意差あり (p<0.01)

b : 対照群及び 2 群と比較して有意差あり (p<0.05)

### (5) 体内蓄積試験 (鶏) ③

鶏 (卵用種、39 週齢、54 羽/群) に ZnSO<sub>4</sub> 水和物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 9 週間混餌投与 (亜鉛として 30 ppm) した。投与開始 4 週間後及び最終投与後に血清、肝臓、脾臓、脾臓及び指骨を採取し、鶏卵を投与開始 28 及び 64 日後に採材し、血清、肝臓、脾臓、脾臓、指骨及び卵黄中亜鉛濃度を原子吸光分析法によって測定した (定量限界不明)。本試験における試験群の亜鉛投与量を表 9 に示した。基礎飼料中亜鉛含量は、20 ppm であった。

表 9 鶏における ZnSO<sub>4</sub> 水和物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 9 週間混餌投与試験における亜鉛投与量 (ppm)

群	投与物質	
	ZnSO <sub>4</sub> 水和物	Zn-(HMTBa) <sub>2</sub> 製剤
1(対照群)	30	0
2	10	20

測定した亜鉛濃度を表 10 に示した。血清、肝臓、脾臓、脾臓、指骨及び卵黄中亜鉛濃度について、亜鉛の供給源の違いによる影響はみられなかった。(参照 22、32)

表 10 鶏における ZnSO<sub>4</sub> 水和物又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 9 週間混餌投与中及び投与後の血清及び組織中亜鉛濃度 (µg/mL 又は µg/g)

血液及び組織	群	採材時点	
		投与開始 4 週後	最終投与後
血清	1 (対照群)	5.18 ± 0.92	5.04 ± 0.94
	2	4.82 ± 0.71	5.44 ± 0.53
肝臓	1 (対照群)	26.46 ± 1.76	26.95 ± 1.63
	2	28.18 ± 2.84	30.01 ± 8.02
膵臓	1 (対照群)	24.02 ± 2.38	22.54 ± 0.94
	2	23.4 ± 2.61	22.91 ± 1.37
脾臓	1 (対照群)	62.84 ± 4.03	47.59 ± 3.63
	2	54.56 ± 3.13	50.25 ± 8.83
指骨	1 (対照群)	300.0 ± 9.8	287.8 ± 12.9
	2	300.9 ± 14.0	292.3 ± 8.2
卵黄	1 (対照群)	37.90 ± 2.06	40.30 ± 2.49
	2	41.26 ± 3.21	41.22 ± 2.86

n=6 (卵黄のみ n=30) 平均±標準誤差

#### (6) 体内蓄積試験 (こい) ①

こい (*Cyprinus carpio L.*、体重 10.0 ± 0.03 g、180 尾/群) に ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 5、20、35、50 又は 65 ppm) し、肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を原子吸光分析法により測定した (定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、12.8 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を表 11 に示した。亜鉛の投与量の増加に伴い、各組織中亜鉛濃度は増加傾向を示した。(参照 22、33)



表 11 こいにおける  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  又は  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 8 週間混餌投与後の肝臓、腸管、椎骨及び及び全魚体中亜鉛濃度 ( $\mu g/g$ )

群	投与量 (ppm)	肝臓	腸管	椎骨	全魚体
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	5	47.19 ± 3.21	106.96 ± 15.81	116.2 ± 4.1	34.54 ± 2.41
	20	45.39 ± 4.52	108.09 ± 6.72	119.2 ± 7.4	47.62 ± 3.31
	35	55.08 ± 3.64	196.10 ± 7.80	138.0 ± 3.5	42.43 ± 2.04
	50	70.69 ± 5.56	214.24 ± 15.70	143.0 ± 4.5	40.98 ± 6.97
	65	65.22 ± 3.99	189.62 ± 12.85	163.2 ± 6.4	56.72 ± 3.05
$Zn-(HMTBa)_2$ 製剤	5	52.35 ± 3.54	115.66 ± 14.52	127.5 ± 7.4	37.21 ± 2.76
	20	74.08 ± 5.44	146.16 ± 11.26	157.2 ± 7.4	52.82 ± 0.93
	35	67.12 ± 3.23	125.23 ± 11.54	171.2 ± 10.3	54.96 ± 1.00
	50	79.70 ± 8.88	223.47 ± 11.05	173.0 ± 5.6	67.15 ± 3.38
	65	85.52 ± 5.52	223.29 ± 15.86	179.0 ± 4.0	60.36 ± 2.41
対照	0	54.58 ± 6.98	101.37 ± 20.40	89.7 ± 8.1	33.62 ± 3.52

n=32 (全魚体のみ n=12) 平均 ± 標準誤差

### (7) 体内蓄積試験 (こい) ②

こい (*Cyprinus carpio L.*、体重  $10.0 \pm 0.03$  g、180 尾/群) に  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 200 又は 2,000 ppm) し、肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を原子吸光分析により測定した (定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、12.8 ppm であり、 $Zn-(HMTBa)_2$  製剤投与群に給餌した飼料中亜鉛濃度は、基礎飼料由来の亜鉛を含めてそれぞれ 181 又は 2,250 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度を表 12 に示した。亜鉛投与量の増加に伴い、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度は有意に増加した。(参照 22、34)

表 12 こいにおける  $Zn-(HMTBa)_2$  製剤 8 週間混餌投与後の肝臓、腸管、椎骨及び全魚体中亜鉛濃度 ( $\mu g/g$ )

群	亜鉛投与量 <sup>a</sup> (ppm)	肝臓	腸管	椎骨	全魚体
1	0 (12.8)	54.58 ± 6.98 <sup>b</sup>	101.37 ± 20.40 <sup>b</sup>	89.7 ± 8.1 <sup>b</sup>	33.62 ± 3.52 <sup>b</sup>
2	200 (181)	112.74 ± 12.17 <sup>c</sup>	321.99 ± 50.64 <sup>c</sup>	203.75 ± 16.7 <sup>c</sup>	68.89 ± 4.82 <sup>c</sup>
3	2,000 (2,250)	144.87 ± 28.67 <sup>c</sup>	257.38 ± 66.24 <sup>c</sup>	332.33 ± 54.23 <sup>d</sup>	116.45 ± 2.04 <sup>d</sup>

n=8 平均 ± 標準誤差

a : 括弧内の数値は、添加後の飼料を分析して得られた飼料中総亜鉛濃度

b、c、d : 椎骨、腸管、肝臓又は全魚体のそれぞれのカラム内において、同じアルファベットが含まれる場合は有意差なし、同じアルファベットが含まれない場合は有意差あり (P<0.05)。

### (8) 体内蓄積試験 (ひらめ)

ひらめ (いしびらめ(*Psetta maxima*), 体重  $4.78 \pm 0.01$  g、30 尾/群) に  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤を 8 週間混餌投与 (亜鉛として 15、45、75、105 又は 135 ppm) し、血清、肝臓、筋肉、骨及び全魚体中亜鉛濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析法により測定した (定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、36.21 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

血清、肝臓、筋肉、骨及び全魚体中亜鉛濃度を表 13 に示した。 $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤投与群の骨及び全魚体中亜鉛濃度は、128.69 ppm の用量まで増加したが、最高用量ではそれ以上増加しなかった。 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  投与群でも、同様の傾向であった。(参照 22、35)

表 13 ひらめにおける  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤 8 週間混餌投与後の血清、肝臓、筋肉、骨及び全魚体中亜鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}/\text{g}$ )

群	亜鉛投与量 (ppm) <sup>a</sup>	血清	肝臓	筋肉	骨	全魚体
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	15 (54.36)	28.02 $\pm 2.05$	102.88 $\pm 19.59$	68.00 $\pm 9.14$	72.61 $\pm 4.27$	84.29 $\pm 9.68$
	45 (76.24)	32.45 $\pm 2.45$	110.77 $\pm 22.36$	59.74 $\pm 5.96$	94.46 $\pm 10.21$	115.50 $\pm 5.44$
	75 (106.53)	31.36 $\pm 3.08$	104.49 $\pm 21.57$	68.10 $\pm 6.57$	105.49 $\pm 9.81$	124.64 $\pm 20.40$
	105 (124.83)	30.91 $\pm 1.34$	117.57 $\pm 27.61$	73.66 $\pm 7.80$	134.87 $\pm 14.80$	211.00 $\pm 26.78$
	135 (165.56)	36.83 $\pm 2.42$	107.66 $\pm 13.72$	82.53 $\pm 8.08$	136.89 $\pm 13.87$	160.68 $\pm 27.22$
$\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 製剤	15 (48.78)	33.59 $\pm 2.14$	88.50 $\pm 8.08$	$65.03 \pm 12.82$	81.44 $\pm 5.46$	80.12 $\pm 3.94$
	45 (75.38)	29.32 $\pm 2.08$	106.53 $\pm 24.44$	95.41 $\pm 8.95$	97.21 $\pm 12.35$	100.99 $\pm 9.53$
	75 (110.93)	35.61 $\pm 2.68$	125.89 $\pm 34.34$	66.38 $\pm 8.72$	109.85 $\pm 13.22$	120.91 $\pm 10.01$
	105 (128.69)	33.37 $\pm 3.66$	93.41 $\pm 19.93$	73.12 $\pm 9.83$	146.85 $\pm 17.96$	166.75 $\pm 15.23$
	135 (167.17)	27.82 $\pm 3.66$	80.27 $\pm 9.25$	65.74 $\pm 5.87$	138.24 $\pm 14.38$	153.78 $\pm 24.44$
対照群	0 (36.21)	25.87 $\pm 3.34$	106.81 $\pm 22.22$	66.12 $\pm 8.28$	72.88 $\pm 2.12$	75.59 $\pm 9.75$

n=9 (全魚体のみ n=4) 平均±標準誤差

a : 括弧内の数値は、添加後の飼料を分析して得られた飼料中総亜鉛濃度

### (9) 体内蓄積試験 (なまず)

なまず (*Pangasianodon hypophthalmus*<sup>4</sup>, 体重  $7.40 \pm 0.03$  g、300 尾/群) に  $\text{ZnSO}_4$  (亜鉛として 15、30、60 又は 120 ppm) 又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤 (亜鉛として 15、

<sup>4</sup> カイヤンという名で流通しているなまずの一種と推測される。

30 又は 60 ppm) を 12 週間混餌投与し、魚体中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、26.76 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

魚体中亜鉛濃度を表 14 に示した。ZnSO<sub>4</sub> 及び Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の両投与群の魚体中亜鉛濃度に有意な差はみられなかった。(参照 22、36)

表 14 なまazuにおける ZnSO<sub>4</sub> 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 12 週間混餌投与後の魚体中亜鉛濃度 (mg/kg)

投与物質	亜鉛投与量 (ppm)		魚体中亜鉛濃度
	投与量	総亜鉛量	
ZnSO <sub>4</sub>	15	36.08	10.55 ± 1.51
	30	47.62	10.85 ± 2.12
	60	78.79	11.03 ± 3.36
	120	124.32	12.58 ± 2.97
Zn-(HMTBa) <sub>2</sub> 製剤	15	37.16	10.35 ± 1.41
	30	45.92	11.47 ± 2.31
	60	74.19	12.10 ± 1.89
対照群	0	26.76	10.97 ± 3.83

n=30 平均 ± 標準偏差

#### (10) 体内蓄積試験 (えび)

えび (バナメイエビ(*Litopenaeus vannamei*))、体重 0.4 g、60 尾/群) に ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O (亜鉛として 55、80、116、168、243 又は 363 ppm<sup>5</sup>) 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤 (亜鉛として 39、52、65、78 又は 104 ppm<sup>5</sup>) を 6 週間混餌投与し、全体及び肝臓中亜鉛濃度を測定した (測定方法及び定量限界不明)。基礎飼料中亜鉛濃度は、24 ppm であった。対照群には、基礎飼料のみを給餌した。

えびの全体及び肝臓中亜鉛濃度を表 15 に示した。ZnSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 又は Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 製剤の両投与群において、全体及び肝臓中亜鉛濃度に有意な増加はみられなかった。(参照 22、37)

<sup>5</sup> 基礎飼料中亜鉛を含む。

表 15 えびにおける  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  又は  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  製剤 6 週間混餌投与後の全体及び肝臓中亜鉛濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与物質	亜鉛投与量 (ppm)	えびにおける亜鉛濃度	
		全体	肝臓
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	55	74.4	129.00
	80	74.9	99.80
	116	74.7	99.15
	168	69.6	155.00
	243	71.1	90.70
	363	67.7	157.50
$\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 製剤	39	74.7	117.00
	52	68.4	116.70
	65	69.6	117.50
	78	67.7	98.50
	104	74.2	117.60
対照群	24	66.1	97.55

n=10

### 3. 遺伝毒性試験

$\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  の遺伝毒性試験の結果を表 16 に示した。 $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  以外の亜鉛化合物の遺伝毒性試験は、清涼飲料水評価書「亜鉛」に記載されている。(参照 19)

表 16 Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102	1.6、8、40、200、1,000、5,000 µg/plate (±S9) <sup>a</sup>	陰性	22、38
			51.2、128、320、800、2,000、5,000 µg/plate (±S9) <sup>b</sup>		
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	125、150、250 µg/mL (−S9、3 時間処理後 17 時間培養) 50、200、300、400 µg/mL (+S9、3 時間処理後 17 時間培養)	陽性	22、39
			10、25、50 µg/mL (−S9、20 時間処理) 30、50、200 µg/mL (+S9、3 時間処理後 17 時間培養)		
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 (ICR 系、雌雄各 6 匹/群)	雄：500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 雌：125、250、500 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後採取	陰性	22、40
			雄：250 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後採取		

a: S9 非存在下の全菌種の最高用量及び S9 存在下の TA98 及び 100 の最高用量で生育阻害がみられた。

b: S9 非存在下の全菌種の 2,000 µg/plate 以上及び S9 存在下の TA1535 及び 1537 の 2,000 µg/plate 以上で生育阻害がみられた。

c: 2,000 mg/kg 体重/日投与群の 6 匹は、毒性によって 2 日目の投与前に 3 例が死亡し、残りの 3 例は瀕死状態であった。

亜鉛については、これまでの食品安全委員会の評価において、得られている亜鉛化合物の遺伝毒性試験の結果から、亜鉛には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとされている。また、Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の遺伝毒性試験では *in vitro* の染色体異常試験の結果が陽性であったが、*in vivo* の小核試験では陰性であった。

以上のことから、食品安全委員会は、亜鉛には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

#### 4. 急性毒性試験

Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の急性毒性試験結果を表 17 に示した。Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> 以外の亜鉛化合物の急性毒性試験は、清涼飲料水評価書「亜鉛」に報告されている。(参照 19)

表 17 Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	症状	参照
ラット (雌)	経口	500~1,000	300 mg/kg : 流涎(2/3) 2,000 mg/kg : 死亡(2/3)、流涎、起毛、背弯 姿勢、行動低下、眼瞼閉鎖、幽門粘膜黄 変、空腸膨張	22、41

## 5. 亜急性毒性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、ZnSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O を用いた 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）、酢酸亜鉛二水和物を用いた 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）、ZnSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O を用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）及び亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）が報告されている。これらの試験から得られた NOAEL は、亜鉛として 48~102 mg/kg 体重/日であった。（参照 19）

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、慢性毒性試験として ZnSO<sub>4</sub> を用いた 21 か月間慢性毒性試験（ラット、混餌投与）が報告されているが、本試験における NOAEL の判断はできないとされている。

また、塩化亜鉛（ZnCl<sub>2</sub>）を用いた発がん性試験（マウス、飲水投与）が 2 試験報告されているが、発がん性を判断できる所見ではないとされている。（参照 19）

## 7. 生殖発生毒性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、ZnCl<sub>2</sub> を用いた 1 世代及び 2 世代生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）が報告されている。

1 世代生殖毒性試験について、本試験に係る親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関する LOAEL は ZnCl<sub>2</sub> として 7.5 mg/kg 体重/日（亜鉛として 3.6 mg/kg 体重/日）、児動物に及ぼす影響に関する NOAEL は ZnCl<sub>2</sub> として 30 mg/kg 体重/日（亜鉛として 14 mg/kg 体重/日）と判断されている。

2 世代生殖毒性試験について、本試験に係る親動物の体重に及ぼす影響に関する LOAEL は ZnCl<sub>2</sub> として 7.5 mg/kg 体重/日（亜鉛として 3.6 mg/kg 体重/日）、生殖及び児動物に及ぼす影響に関する NOAEL は ZnCl<sub>2</sub> として 15.0 mg/kg 体重/日（亜鉛として 7.2 mg/kg 体重/日）と判断されている。

以上の 2 試験の結果から、亜鉛化合物の生殖発生毒性については、親動物に対する毒性影響がみられない状況においては、児動物に影響を及ぼさないと考えることは可能と判断されている。（参照 19）

## 8. ヒトにおける知見

添加物評価書「硫酸亜鉛」及び「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）におけるヒトにおける知見を踏まえて、清涼飲料水評価書「亜鉛」にヒトにおける影響のまとめとして、以下の

ように記載されている。(参照 19～21)

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)においては、ヒトにおける知見について、体内動態において他の亜鉛化合物より吸収率が高いと判断したグルコン酸亜鉛による試験成績を用いて評価することとし、グルコン酸亜鉛の経口摂取に関するヒトにおける知見を確認した結果、赤血球 SOD 活性の低下をエンドポイントとして用い、ヒトにおける知見の LOAEL を 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) と判断している。なお、小児、乳児、妊婦及び授乳婦については、十分な情報が認められないと考えたとしている。

添加物評価書「硫酸亜鉛」においては、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の吸収性は添加物「グルコン酸亜鉛」の亜鉛の吸収性を上回ることはないと考えられたとし、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛としての NOAEL/LOAEL の評価に当たっては、グルコン酸亜鉛と同様に、LOAEL を 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) と判断したとしている。

清涼飲料水評価書「亜鉛」においては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)及び「硫酸亜鉛」以降、新たな知見は確認できないことも踏まえ、これらの評価と同様に、亜鉛として 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) を LOAEL としている。

食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「亜鉛」以降、新たな知見は確認できなかった。

## 9. 亜鉛の摂取状況

### (1) 食品からの亜鉛の摂取状況

#### ① 国民健康・栄養調査

平成 27 年国民健康・栄養調査において、亜鉛の一日摂取量が報告されており(総数(7,456名)、男性(3,502名)、女性(3,954名))、その調査結果を表 18 に示した。(参照 42)

表 18 亜鉛の一日摂取量 (平成 27 年国民健康・栄養調査)

1人1日当たり 摂取量 (mg/人/日)	総数		男性		女性	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
全体(1歳以上)	8.0	7.7	8.9	8.5	7.3	7.1

※強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計<sup>6</sup>において、亜鉛の一日摂取量の分布が報告されている。総数(11,207名)の調査結果を表 19 に示した。(参照 43)

<sup>6</sup> 平成 23 年国民健康・栄養調査においては、特定保健用食品、特定の栄養素が強化されている食品等が調査対象食品に含まれており、亜鉛については、錠剤・カプセル・顆粒状の食品は含まれていないとされている。(参照 44)

表 19 亜鉛の一日摂取量の分布（平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）

年齢 (歳)	人数 (人)	平均値 (mg)	標準 偏差 (mg)	標準 誤差 (mg)	パーセンタイル値 (mg)								
					1	5	10	25	50	75	90	95	99
総数 (18 歳 以上)	11,207	7.9	2.8	0.0	2.8	4.1	4.8	6.0	7.6	9.4	11.4	12.9	16.6

※妊婦、授乳婦除外。

## ② 陰膳調査

平成 27 年度化学物質のヒトへのばく露量モニタリング調査において、15 名の調査対象者（40 歳以上 60 歳未満）の 3 日間の陰膳調査が行われ、食事由来の亜鉛摂取量が報告されている。中央値は 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、データの範囲は 73～220  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。（参照 45）

## （2）亜鉛の推定一日摂取量

清涼飲料水評価書「亜鉛」において、日本における飲料水（ミネラルウォーター類及び水道水）及び食事に由来する亜鉛の推定一日摂取量が報告されている。（表 20）平均的な見積もりは 0.090～0.14  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、亜鉛を多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もりは 0.26  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日であった。また、過大な見積もりとして、その他の食品を加えて推定した場合、0.55  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日であった。（参照 19）



表 20 亜鉛の推定一日摂取量

見積もりの種類	食事由来の摂取量に用いた調査	亜鉛を摂取する品目	推定一日摂取量	
			一人当たり (mg/人/日)	体重当たり (mg/kg 体重/日) <sup>a</sup>
平均的な見積もり	陰膳調査	ミネラルウォーター類	0.0071 <sup>b</sup>	0.00013
		水道水	0.019 <sup>b</sup>	0.00035
		食事		0.090 <sup>d</sup>
		合計		0.090
	国民・栄養調査	ミネラルウォーター類	0.0071 <sup>b</sup>	
		水道水	0.019 <sup>c</sup>	
		食事	7.9 <sup>e</sup>	
		合計	7.9	0.14
亜鉛を多く摂取していると仮定した場合 (高摂取量) の見積もり	陰膳調査	ミネラルウォーター類	0.17 <sup>f</sup>	0.0032
		水道水	2.08 <sup>g</sup>	0.038
		食事		0.220 <sup>h</sup>
		合計		0.26
	国民・栄養調査	ミネラルウォーター類	0.17 <sup>f</sup>	
		水道水	2.08 <sup>g</sup>	
		食事	12.9 <sup>i</sup>	
		その他の食品	15 <sup>j</sup>	
		合計	30.2	0.55

a：体重は日本人の国民平均である 55.1 kg と仮定した。

b：亜鉛濃度には、2014～2015 年に国内に流通しているミネラルウォーター類の測定結果では亜鉛が検出されなかったため、検出限界の 50%の亜鉛を含むと仮定し、0.05 mg/L を用いた。一日摂水量には、摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の平均である 0.142 L を用いた。

c：浄水の亜鉛の検出濃度のうち中央値である 0.02 mg/L を用い、一日摂水量には、摂水量調査における水道水の摂水量の平均である 0.966 L を用いた。

d：陰膳調査における亜鉛摂取量の中央値である 0.090 mg/kg 体重/日を用いた。

e：平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計の亜鉛摂取量の平均である 7.9 mg/ヒト/日を用いた。

f：亜鉛濃度には、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類の亜鉛濃度を測定した最近のデータのうち最高値である 0.2181 mg/L を用いた。一日摂水量には、摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の 95 パーセンタイル値である 0.8L を用いた。

g：亜鉛濃度には、浄水での亜鉛の検出濃度のうち最高値である 0.96 mg/L を用い、一日摂水量には摂水量調査における水道水の摂水量の 95 パーセンタイル値である 2.17 L を用いた。

h：陰膳調査における亜鉛摂取量の最高値である 0.220 mg/kg 体重/日を用いた。

i：平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計の亜鉛摂取量の 95 パーセンタイル値である 12.9 mg/ヒト/日を用いた。

j：過大な見積もりとして、その他の食品として、栄養機能食品の亜鉛の一日当たりの摂取目安量の上限值である 15 mg を用いた。

### Ⅲ. 国際機関等の評価

#### 1. JECFA における評価

JECFA は、1982 年の第 26 回会合において、亜鉛の安全性について評価している。

実験動物を用いた試験においては、高濃度の混餌投与によって貧血が起こり、銅及び鉄の吸収率並びに様々な組織中の重要な酵素活性が低下することが示されている。催奇形性及び生殖能への影響はみられていない。微生物及び哺乳類の試験系において変異原性はない。発がん性を評価できる長期の試験は十分ではない。ヒトにおいて、嘔吐や下痢等の急性影響は、通常、亜鉛めっきされた容器に保管された酸性の飲料を摂取することと関連している。慢性的な過剰摂取による毒性影響を評価する情報は得られていない。

亜鉛の必要量（15 mg/日）と毒性濃度との間には大きなマージンがある。褥瘡（decubitus ulcer）の治療のために 4 か月間硫酸亜鉛 600 mg/日（亜鉛として 200 mg/日）を 14 名の患者に処方した研究（Brewer et al. 1967）において、尿検査、血球数及び血液生化学検査に影響はみられなかったことから、ヒトにおける暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI）を 0.3～1.0 mg/kg 体重/日としている。（参照 46）

#### 2. 欧州食品科学委員会（SCF）及び EFSA における評価

SCF は、2003 年、亜鉛の耐容上限摂取量（UL）を評価している。David ら（2000）、Milne ら（2001）、Bonham ら（2003）の研究において有害影響がみられなかった亜鉛摂取量（50 mg/人/日）を NOAEL とし、不確実係数を 2（比較的短期間の試験において被験者数が少ないこと）として成人の UL を 25 mg/人/日としている。また、小児及び青年（1～17 歳）における UL については、この時期における有害影響が報告されていないこと、また、この時期に亜鉛による有害影響に対する感受性が高いことを示す報告もないことから、成人の UL を体重で換算することにより、7～22 mg/人/日としている。（参照 47）

EFSA は、2006 年のビタミン及びミネラルの UL に関する評価において、SCF の評価を引用している。（参照 48）

#### 3. 米国環境保護庁（EPA）/統合リスク情報システム（IRIS）における評価

EPA/IRIS は、化学物質の評価を、耐容一日摂取量（TDI）に相当する経口参照用量（RfD）として、慢性非発がん性の情報を提供している。また、発がん影響について、発がん性分類についての情報や経口ばく露によるリスクについての情報を提供している。（参照 49、50）

##### ① 慢性経口参照用量（Chronic Oral RfD）

Yadrick ら（1989）、Fischer ら（1984）、Davis ら（2000）及び Milne ら（2001）の研究でみられた健全な成人男女の被験者における赤血球銅・亜鉛 SOD 活性低下から、LOAEL を 0.91 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 3（個体差）として RfD を 0.3 mg/kg 体重/日としている。

## ② 発がん性

発がん性については、評価に適切な試験成績が認められないとしている。

### 4. 米国医学研究所 (IOM) における評価

IOM の食品栄養委員会 (FNB) は 2001 年、亜鉛の UL を評価している。Yadrick ら (1989) 及び Fischer ら (1984) の研究でみられた赤血球銅・亜鉛 SOD 活性低下から、サプリメントによる摂取量 50 mg/人/日 (グルコン酸亜鉛として) と食事由来の摂取量 10 mg/人/日の合算により亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日とし、不確実係数を 1.5 (個体差及び LOAEL から NOAEL への外挿) として 19 歳以上の UL を 40 mg/人/日としている。また、Walravens and Hambidge (1976) の研究結果 (NOAEL : 5.8 mg/L) 及び 0~6 か月の乳児における母乳の摂取量 (0.78 L/日) から、亜鉛の NOAEL を 4.5 mg/人/日とし、乳児、小児及び青年 (0 か月~18 歳) の UL を 4~34 mg/人/日としている。(参照 51)

### 5. 米国栄養評議会 (CRN) における評価

CRN は 2014 年、亜鉛の ULS<sup>7</sup> を評価している。Bonham ら (2003) の研究において有害影響がみられなかった亜鉛摂取量 (30 mg/人/日) と、Yadrick ら (1989) の研究において有害影響がみられた亜鉛摂取量 (50 mg/人/日) との間に十分なマージン (安全幅) があることから、亜鉛の UL を 30 mg/人/日としている。この値は、食事由来の亜鉛を含まないものであり、食事由来の亜鉛 (10 mg/人/日) を考慮すると、IOM (2001) の UL である 40 mg/人/日と同じ値になるとしている。(参照 52)

### 6. 厚生労働省における評価

日本人の食事摂取基準 (2015 年版) において、過剰摂取による健康障害の回避を目的として、耐容上限量が設定されている。

「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書によれば、亜鉛の場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや亜鉛強化食品の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられるが、多量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏、SOD 活性の低下、貧血、汎血球減少、胃の不快感等を起こす。18 人のアメリカ人女性 (25~40 歳) において、亜鉛サプリメント 50 mg/日の 12 週間継続使用が血清 HDL コレステロールの低下、10 週間継続使用が血清フェリチン、ヘマトクリット及び赤血球 SOD 活性の低下並びに血清亜鉛増加を起こしている。これらの女性の食事由来の亜鉛摂取量を 19~50 歳のアメリカ人女性の亜鉛摂取量の平均値 (10 mg/日) と同じとし、総摂取量 60 mg/日を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、不確実性因子 1.5 及びアメリカ・カナダの 19~30 歳女性の参照体重 (61 kg) で除して 0.66 mg/kg 体重/日と算出している。成人の耐容上限量は、この 0.66 mg/kg 体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて算定されている。小児、乳児、妊婦及び授乳婦に対する耐容上

<sup>7</sup> サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

限量は、十分な情報が見当たらないため設定されていない。(参照 53)

亜鉛の食事摂取基準を表 21 に示した。(参照 54)

表 21 亜鉛の食事摂取基準 (mg/日)

性 別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5 (月)	—	—	2	—	—	—	2	—
6～11 (月)	—	—	3	—	—	—	3	—
1～2 (歳)	3	3	—	—	3	3	—	—
3～5 (歳)	3	4	—	—	3	4	—	—
6～7 (歳)	4	5	—	—	4	5	—	—
8～9 (歳)	5	6	—	—	5	5	—	—
10～11 (歳)	6	7	—	—	6	7	—	—
12～14 (歳)	8	9	—	—	7	8	—	—
15～17 (歳)	9	10	—	—	6	8	—	—
18～29 (歳)	8	10	—	40	6	8	—	35
30～49 (歳)	8	10	—	45	6	8	—	35
50～69 (歳)	8	10	—	45	6	8	—	35
70以上 (歳)	8	9	—	40	6	7	—	35
妊婦 (付加量)					+1	+2	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+3	—	—

## 7. 食品安全委員会における評価

厚生労働省から、添加物「グルコン酸亜鉛」に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2015年1月、「グルコン酸亜鉛の病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」旨の食品健康影響評価を答申している。(参照 20)

また、厚生労働省から、添加物「硫酸亜鉛」に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2015年9月、「硫酸亜鉛の亜鉛の摂取量に関する上限値を0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」旨の食品健康影響評価を答申している。(参照 21)

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)及び「硫酸亜鉛」において、ヒト介入研究から亜鉛として65.92 mg/人/日(0.94 mg/kg 体重/日)をグルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛の毒性に係るLOAELとし、ヒト介入研究のLOAEL 65.92 mg/人/日(0.94 mg/kg 体重/日)(亜鉛として)の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.94 mg/kg 体重/日を1.5で除した0.63 mg/kg 体重/日(亜鉛として)を上述の上限値としている。

さらに、厚生労働省から、清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品健康影響評価を受

け、2017年4月、「食品衛生法に基づく「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」及び「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」の成分規格に亜鉛の項目を規定しない場合、ミネラルウォーター類からの亜鉛摂取によって健康影響が生じる可能性は低いと考えられる。」旨の食品健康影響評価を答申している。この評価時にも、ヒト介入研究のLOAEL 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.94 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を 18 歳以上の成人についての亜鉛の摂取量に関する上限値と判断している。この上限値と、亜鉛の推定一日摂取量を比較した上で、ミネラルウォーター類、水道水、食事等からの亜鉛摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断している。（参照 19）

#### IV. 食品健康影響評価

食品安全委員会は、亜鉛に関する評価を3回実施しており、亜鉛の安全性に関する知見を相当程度有していることから、今回の評価ではこれらの知見を利用しつつ、新たに得られた知見も含めて、食品健康影響評価を実施した。

体内動態については、亜鉛は主に小腸から吸収され、摂取量が増加すると体内の恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えられた。また、ヒトにおいては、固形食中の亜鉛吸収率は40%を下回っていた。一方、空腹時における水溶液中の亜鉛の吸収率は50%を超えていたとする報告等があることから、水溶液中の亜鉛の吸収率は、食事中の亜鉛の吸収率より高くなることがあると考えた。

ヒト体内では、骨格筋（約60%）及び骨（約30%）に多く分布している。また、その他の臓器にも広範囲に分布する。

ヒトにおいて摂取した亜鉛の約70～80%は便に、約10%は尿に排泄された。他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗等がある。

亜鉛化合物（ $ZnSO_4$ 、 $Zn\text{-}(HMTBa)_2$ 等）を混餌投与した家畜等の体内蓄積試験では、飼料への添加濃度が高くなると、臓器、骨等の亜鉛濃度が高くなる傾向がみられた。泌乳牛の体内動態試験では亜鉛化合物によって投与後の血清中亜鉛濃度に違いがみられたが、体内蓄積試験での各組織中の亜鉛濃度には種類にかかわらず、大きな差はみられなかった。

遺伝毒性については、これまでの食品安全委員会の評価及び $Zn\text{-}(HMTBa)_2$ の遺伝毒性試験の結果から、亜鉛には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性に関するNOAELは、亜鉛として48～102 mg/kg 体重/日であった。慢性毒性及び発がん性については、NOAEL及び発がん性を判断できる知見は得られていない。

生殖発生毒性については、亜鉛化合物の親動物に対する毒性影響がみられない状況では児動物に影響を及ぼさないと考えられた。

日本における亜鉛の推定一日摂取量は、平均的な見積もりでは0.090～0.14 mg/kg 体重/日、亜鉛を多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もりでは0.26 mg/kg 体重/日であり、さらに過大な見積もりとして、その他の食品を加えて推定した場合、0.55 mg/kg 体重/日であった。これらの見積もりを、ヒトにおける知見から得られたLOAEL 0.94 mg/kg 体重/日を1.5で除して得られた亜鉛摂取量に関する上限値である0.63 mg/kg 体重/日と比較した場合、飲料水、食事等からの亜鉛の摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

亜鉛は動物用医薬品及び飼料添加物として長年使用されているが、亜鉛が投与された対象動物由来の食品からの亜鉛摂取量は、上述の推定一日摂取量の食事の数値に含まれている。また、亜鉛を投与した対象動物では、体内の恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えられる。

さらに、現時点では、対象動物に動物用医薬品及び飼料添加物として亜鉛を投与したことに起因するヒトへの悪影響が生じたという報告は確認されなかった。

以上のことから、亜鉛は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである

と考えた。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
CRN	米国栄養評議会 (Council for Responsible Nutrition)
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency)
HDL	高密度リポタンパク質
HMTBa	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン (2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸)
IOM	米国医学研究所 (Institute of Medicine)
IRIS	統合リスク情報システム (Integrated Risk Information System)
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
RfD	参照用量
SCF	欧州食品科学委員会 (Scientific Committee on Food)
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
TDI	耐容一日摂取量
UL	耐容上限摂取量
ZnCl <sub>2</sub>	塩化亜鉛
Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛
ZnSO <sub>4</sub>	硫酸亜鉛
ZnSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	硫酸亜鉛七水和物
ZnO	酸化亜鉛



## 〈参照〉

1. Merck Index 15th Edition 2013
2. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2010年版）
3. 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2015年版）
4. （独）医薬品医療機器総合機構ホームページ：<http://www.pmda.go.jp/>
5. 食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号）別表第一
6. （独）製品評価技術基盤機構：化学物質の初期リスク評価書. 亜鉛の水溶性化合物. Ver.1.0, No.131, 2008
7. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ 動物用医薬品等データベース：  
[http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
8. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号）
9. 農林水産省：銅、亜鉛等を含有する飼料の取扱いについて（平成10年3月31日10畜B第296号 農林水産省畜産局長通知）
10. 農林水産省：銅、亜鉛等を含有する飼料の取扱いについて（平成10年5月22日10-9 農林水産省畜産局流通飼料課長通知）
11. 公益社団法人中央畜産会：日本飼養標準 肉用牛（2008年版） 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構編
12. 公益社団法人中央畜産会：日本飼養標準 乳牛（2006年版） 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構編
13. 公益社団法人中央畜産会：日本飼養標準 豚（2013年版） 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構編
14. 公益社団法人中央畜産会：日本飼養標準 家禽（2011年版） 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構編
15. EMA ホームページ：<http://www.ema.europa.eu/ema/>
16. EFSA ホームページ：<http://www.efsa.europa.eu/>
17. FDA: 21 CFR Chapter I, Subchapter B, Part 182
18. 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
19. 食品安全委員会：清涼飲料水評価書「亜鉛」、2017年4月
20. 食品安全委員会：添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）、2015年1月
21. 食品安全委員会：添加物評価書「硫酸亜鉛」、2015年9月
22. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 抄録（非公表）
23. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料2-5（非公表）
24. Beutler KT, Pankewycz O and Brautigan DL: Equivalent uptake of organic and inorganic zinc by monkey kidney fibroblasts, human intestinal epithelial cells, or perfused mouse intestine. Biol Trace Elem Res 1998; 61: 19-31
25. Yi GF, Atwell A, Hume JA, Dibner JJ, Knight CD and Richards JD: Determining

- the methionine activity of Mintrex organic trace minerals in broiler chicks by using radiolabel tracing or growth assay. *Poult Sci* 2007; 86: 877-887
26. Solomons N W: Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab* 2013; 62 Suppl 1: 8-17
  27. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-24 (非公表)
  28. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-13 (非公表)
  29. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-11 (非公表)
  30. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-27 (非公表)
  31. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-21 (非公表)
  32. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-22 (非公表)
  33. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-18 (非公表)
  34. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-19 (非公表)
  35. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-20 (非公表)
  36. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-14 (非公表)
  37. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 3-15 (非公表)
  38. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-2 (非公表)
  39. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-3 (非公表)
  40. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-3 (非公表)
  41. ノーバス・インターナショナル: ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-1 (非公表)
  42. 厚生労働省: 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. 平成 29 年 3 月
  43. 厚生労働省: 平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果. 特別集計
  44. (独) 国立健康・栄養研究所: 平成 23 年度 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査技術研修セミナー 「栄養摂取状況調査の進め方」
  45. 環境省: 日本人における化学物質のばく露量についてー化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011～) ー. 環境省環境保健部環境リスク評価室. 2016
  46. JECFA: Zinc. WHO Food Additives Series 17. 1982

47. SCF: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc. European Commission. 2003
48. EFSA: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006
49. EPA: Toxicological Review of Zinc and Compounds (CAS No. 7440-66-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information Systems (IRIS). July. 2005a
50. EPA: Integrated Risk Information System (IRIS). Chemical Assessment Summary. Zinc and Compounds; CASRN 7440-66-6. 2005b
51. IOM: Food and Nutrition Board (FNB). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. A Report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. 2001
52. CRN: Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. 2014
53. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 (平成 26 年 3 月)
54. 食事による栄養摂取量の基準 (平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 199 号)

# 対象外物質※評価書

## メチオニン

### 第2版

2017年12月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	3
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	4
○ 要 約 .....	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 .....	7
1. 用途 .....	7
2. 一般名 .....	7
3. 化学名 .....	7
4. 分子式 .....	7
5. 分子量 .....	7
6. 構造式 .....	7
7. 使用目的及び使用状況等 .....	8
II. 安全性に係る知見の概要 .....	10
1. 体内動態試験 .....	10
(1) メチオニン .....	10
(2) HMTBa .....	10
2. 残留試験 .....	11
3. 遺伝毒性試験 .....	11
4. 急性毒性試験 .....	15
5. 亜急性毒性試験 .....	15
(1) 10 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	15
(2) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	15
(3) 32 週間亜急性毒性試験 (ハムスター) .....	15
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	16
(1) 二段階肝発がん性試験 (ラット) .....	16
7. 生殖発生毒性試験 .....	16
8. その他の知見 .....	16
III. 国際機関等における評価 .....	17
1. JECFA における評価 .....	17
2. EFSA における評価 .....	17
IV. 食品健康影響評価 .....	18
・別紙 検査値等略称 .....	19

· 参照 .....20

## 〈審議の経緯〉

### 第1版関係

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）  
2010年 2月 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0215第10号）  
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）  
2010年 3月 12日 第36回肥料・飼料等専門調査会  
2012年 2月 23日 第420回食品安全委員会（報告）  
2012年 2月 23日 から2012年3月23日まで 国民からの意見・情報の募集  
2012年 10月 5日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）  
（同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

### 第2版関係

- 2017年 8月 25日 第125回肥料・飼料等専門調査会（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を飼料添加物に指定することに係る評価要請に伴う審議）  
2017年 10月 25日 第128回肥料・飼料等専門調査会  
2017年 12月 13日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2017年 12月 19日 第678回食品安全委員会（報告）  
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

## 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2011年1月6日まで）

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2011年1月13日から

（2015年6月30日まで）

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平冽子  
村田 容常

(2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
吉田 緑  
山本 茂貴  
石井 克枝  
堀口 逸子  
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 舘田 一博  
池 康嘉 津田 修治  
今井 俊夫 戸塚 恭一  
江馬 眞 細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
下位 香代子 元井 蔑子  
高木 篤也 吉田 敏則

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長\*)  
津田 修治 (座長代理\*)  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 舘田 一博  
池 康嘉 戸塚 恭一  
今井 俊夫 細川 正清  
江馬 眞 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山中 典子  
下位 香代子 吉田 敏則

(2017年9月30日まで\*)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 戸塚 恭一  
川本 恵子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

\* : 2011年11月2日から

\* : 2016年10月1日から

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長\*)  
山中 典子 (座長代理\*)  
新井 鐘蔵 下位 香代子  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 中山 裕之  
川本 恵子 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山田 雅巳  
小林 健一 吉田 敏則  
佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から



〈第 125 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第 128 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

## 要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされているメチオニンについて、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、体内動態及び遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

メチオニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常メチオニンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたメチオニン及び 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン（メチオニンの水酸化体であり、体内でメチオニンに代謝される。）は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、メチオニンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のメチオニンをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

メチオニンは、動物用医薬品、飼料添加物等、様々な分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。

以上のことから、メチオニンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

## I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

### 1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

### 2. 一般名

和名：DL-メチオニン、L-メチオニン

英名：DL-methionine、L-methionine

### 3. 化学名

DL-メチオニン

IUPAC

英名：(2RS)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid

CAS (No. 59-51-8)

L-メチオニン

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid

CAS (No. 63-68-3)

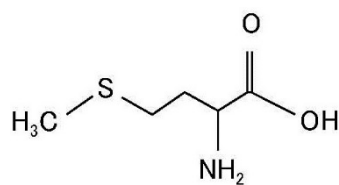
### 4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2S$

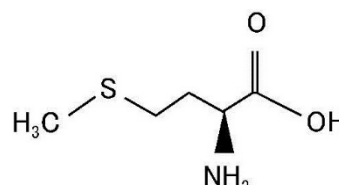
### 5. 分子量

149.21

### 6. 構造式



DL-メチオニン



L-メチオニン

(参考)

・ 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン

1. 一般名

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン

2. 化学名

IUPAC

和名：2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸

英名：2-hydroxy-4-(methylthio)butanoic acid

CAS (No. 583-91-5)

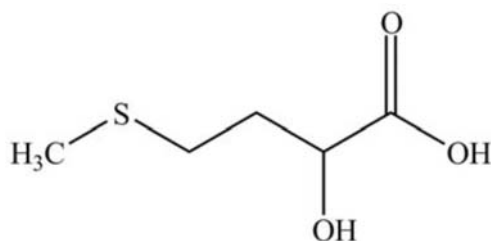
3. 分子式

$C_5H_{10}O_3S$

4. 分子量

150.2

5. 構造式



(参照 10)

7. 使用目的及び使用状況等

メチオニンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、含硫アミノ酸である。生体内ではメチル基供与体としての役割を担う必須アミノ酸である。(参照 2、3)

ヒトは、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。

メチオニンは、穀類に不足しがちなアミノ酸であり、アミノ酸バランスの改善に利用される。アミノ酸輸液及び総合アミノ酸製剤としても用いられる。

一般に D-アミノ酸は生化学的に無効であることが知られているが、メチオニンの場合は、例外的に D 体も有効であることが明らかにされている。これは、D-メチオニンがそのままの形で効果を発揮するのではなく、生体内で酵素の作用により D 体が L 体に変化するためとされている。

DL-メチオニンは、鶏<sup>1</sup>・豚などの配合飼料のアミノ酸バランスを改善するために用いられている。（参照 4）

日本では、動物用医薬品として、メチオニンの補給、メチオニンの欠乏による肝機能障害の改善等を目的とした、DL-メチオニンを有効成分とする製剤が承認されている。<sup>2</sup>

飼料添加物としては、DL-メチオニン及び 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン（HMTBa）が飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に使用されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

食品添加物としては、DL-メチオニン及び L-メチオニンの使用が認められており、使用基準は定められていない。

ヒト用医薬品としては、L-メチオニンが低タンパク血症、低栄養状態等におけるアミノ酸補給等を目的として用いられている。

今般、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛（Zn-(HMTBa)<sub>2</sub>）を飼料添加物に指定することに係る評価要請がなされた。

---

<sup>1</sup> 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

<sup>2</sup> 2017年8月現在

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、各種評価書等の DL-メチオニン、L-メチオニン及び HMTBa に関する主な科学的知見を整理した。

### 1. 体内動態試験

#### (1) メチオニン

タンパク質の分解によって生じた遊離アミノ酸は、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収される。

吸収された遊離アミノ酸は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用される。遊離されたアミノ酸の約 75 %は再利用される。新しいタンパク質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるため、過剰のアミノ酸は、蓄積されない。

メチオニンは、ATP と反応して S-アデノシルメチオニンを生成する。その後プロピオニル-CoA を経てスクシニル-CoA へと変換され、クエン酸回路において利用される。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素は、魚類はアンモニアとして直接排泄し、鳥類はアンモニアを尿酸に、高等脊椎動物はアンモニアを尿素に変換して排泄する。(参照 2)

#### (2) HMTBa

動物に経口投与された  $\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$  は、以下に記載した水溶液中の解離状態の比較試験及びヒト結腸がん由来細胞を用いた取込み試験の結果から、上部消化管の酸性条件下で亜鉛と HMTBa にある程度解離し、解離しなかった  $\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$  も、腸管で吸収される際には、亜鉛又は HMTBa としてそれぞれが吸収されると考えられている。

$\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$  又はメチオニン亜鉛について、亜鉛濃度を 0.1、1.0、10 及び 50 mmol/L に調整した水溶液を用いて、pH の変化に伴う解離状態を試算して比較した。

$\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$  の 1.0 mmol/L 以下の水溶液では、pH 5 以下では  $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛は 80%以上であった。10 又は 50 mmol/L の水溶液では、解離状態は減少し、pH 5 付近では  $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛はそれぞれ 40 又は 20%程度であった。

メチオニン亜鉛の水溶液では、pH 5 以下では全濃度においてメチオニン亜鉛の解離状態は高く、 $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛は 80%以上であった。pH 7 付近では、1.0 mmol/L 以下の水溶液では解離状態は高かったが、10 mmol/L 以上では  $\text{Zn}^{2+}$  で存在する亜鉛は 40%前後に減少した。

10 mmol/L 以上の水溶液では、pH 5 以下では  $\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$  がメチオニン亜鉛よりも解離し難かった。(参照 16、19)

ヒト結腸がん由来細胞 (T84) を用いて、 $^{65}\text{Zn}$  標識又は  $^{35}\text{S}$  標識したメチオニン亜鉛の腸管上皮細胞への取込みを検討した。培地中のメチオニン亜鉛は、亜鉛濃度として  $11.2 \mu\text{mol/L}$  に調整した。培地にはメチオニン亜鉛以外の亜鉛は含まれていなかったが、非放射標識メチオニンは標準的な濃度で含まれていた。 $^{65}\text{Zn}$  標識又は  $^{35}\text{S}$  標識したメチオニン亜鉛によって細胞を 3、6 又は 9 時間処理し、その後細胞中の放射活性を測定した。

各処理時間後の細胞中へのメチオニン亜鉛の取込みを表 1 に示した。 $^{35}\text{S}$  標識したメチオニンの細胞への取込みは、 $^{65}\text{Zn}$  の取込みの 0.1%未満であった。

この結果から、メチオニンと亜鉛は異なる機序で細胞に取り込まれると推測された。(参照 20)

表 1 ヒト結腸がん由来細胞 (T84) への  $^{65}\text{Zn}$  標識又は  $^{35}\text{S}$  標識したメチオニン亜鉛の取込み (pmol/ $10^6$  cells)

処理物質	処理時間 (h)		
	3	6	9
$^{65}\text{Zn}$ 標識	$56 \pm 11$	$140 \pm 27$	$140 \pm 32$
$^{35}\text{S}$ 標識	$0.08 \pm 0.001$	0.06	$0.07 \pm 0.02$

n=2 平均 ± 標準誤差

解離した HMTBa は受動拡散又は担体輸送によって体内に吸収されると考えられている。(参照 11、12)

吸収された D-又は L-HMTBa は、最初 2-ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼ及び L-2-ヒドロキシ酸オキシダーゼによって立体特異的に酸化されて、2-ケト-(4-メチルチオ)酪酸 (KMB) になる。その後、KMB にアミノ基が転移され、L-メチオニンとなる。D-メチオニンも KMB に変換されてから L-メチオニンとなる。

これら HMTBa に関する酵素は、様々な組織に存在し、肝臓、腎臓等多くの組織で L-メチオニンに変換される。(参照 10、21、22)

## 2. 残留試験

該当する試験成績なし。

## 3. 遺伝毒性試験

DL-メチオニン及び L-メチオニンの遺伝毒性試験結果を表 2 に、HMTBa については  $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$  を用いた遺伝毒性試験の結果を表 3 に示した。

表2 メチオニンの遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	2~2,000 µg/plate (±S9)	陰性	5、7
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.1~2,000 µg/plate (±S9)	陰性	5、7
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	5,000 µg/plate(±S9)	陰性	5、7
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	≤10,000 µg/plate (±S9)	陰性	5、7
		<i>S. typhimurium</i> TA92、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	0.2、2、20、200、 2,000 µg/plate (±S9)	陰性	5、7
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	4、20、100、500、 2,500 µg/plate(±S9)	陰性	5、7
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	10、20、50、100、 200、500 µg/plate (±S9)	陰性	5
		<i>E. coli</i> P3478	D,L-メチオニン 500 µg 又は 6 mg/plate(±S9)	陰性	5、7
		<i>E. coli uvrB</i> , <i>uvrBumuC</i> , <i>uvrA</i> <i>lexA</i> ( <i>lacZ53</i> →Lac <sup>+</sup> )	L-メチオニン 2 mM (30 µg/mL) (– S9)	陰性	7
		<i>E. coli</i> WP2、WP2 <i>uvrA</i>	≤500 µg/plate (±S9)	陰性	5
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	D,L-メチオニン 10~1,000 µg/mL (± S9)	陽性 (–S9)	5
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/ <i>Tk</i> <sup>+/–</sup>	D,L-メチオニン 0.5~15 mM (74.6~2,238 µg/mL) <sup>a</sup>	陰性	5、7
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y	D,L-メチオニン 46.9~3,000 µg/mL(±S9)	陰性	5、7
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巢由来(CHO)細胞	D,L-メチオニン 1,670、3,300、5,000 µg/mL(±S9)	陰性	5、7	
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6	D,L-メチオニン 50 µg/mL(±S9)	陰性	5、7	



	遺伝子転換試験	<i>S. cerevisiae</i> JD1	D,L-メチオニン ≤750 µg/mL(±S9)	陰性	5、7
		<i>S. cerevisiae</i> D4	D,L-メチオニン 0.3~333 µg/mL(±S9)	陰性	5、7
	DNA 損傷試験(アルカリ溶出)	チャイニーズハムスター肺線維芽 V79 細胞	D,L-メチオニン 0.3、1、3、10 mM (45~1,494 µg/mL) <sup>a</sup> (±S9)	陰性	5、7
	姉妹染色分体交換試験(SCE 試験)	ヒトリンパ球	L-メチオニン 21、61、111 µg/mL (-S9)	陰性	5、7
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 0.1、1、10、100 µg/mL (±S9)	陰性	5、7
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 1,670、3,300、5,000 µg/mL (±S9)	陰性	5、7
	CHO 細胞	D,L-メチオニン 21.88~350 µg/mL (±S9)	陰性	5、7	
不定期 DNA 合成試験(UDS 試験)	ヒト線維芽細胞 WI-38	D,L-メチオニン 63~1,000 µg/mL (-S9) 125~2,000 µg/mL (+S9)	陰性 <sup>b</sup>	5、7	
<i>in vivo</i>	SCE 試験	マウス (CBA/J 系)	1、10、100、1,000 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	5、7
	小核試験	マウス (B6C3F1 系)	3.7、17.5、35 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	5、7
		マウス (CD-1 系)	250、500、1,000 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	5、7

a : D,L-メチオニンの分子量として 149.2 を用いて計算した。

b : JECFA の評価 (2006 年、参照 5) では S9 存在下で弱陽性とされているが、EFSA の評価 (2008 年、参照 7) では陰性とされている。

表 3 Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102	1.6、8、40、200、1,000、5,000 µg/plate (±S9) <sup>a</sup>	陰性	13
			51.2、128、320、800、2,000、5,000 µg/plate (±S9) <sup>b</sup>		
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHO 細胞	125、150、250 µg/mL (−S9、3 時間処理後 17 時間培養) 50、200、300、400 µg/mL (+S9、3 時間処理後 17 時間培養)	陽性	14
			10、25、50 µg/mL (−S9、20 時間処理) 30、50、200 µg/mL (+S9、3 時間処理後 17 時間培養)		
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 (ICR 系、雌雄各 6 匹/群)	雄：500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 雌：125、250、500 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後採取	陰性	15
			雄：250 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後採取		

a：S9 非存在下の全菌種の最高用量及び S9 存在下の TA98 及び TA100 の最高用量で生育阻害がみられた。

b：S9 非存在下の全菌種の 2,000 µg/plate 以上及び S9 存在下の TA1535 及び TA1537 の 2,000 µg/plate 以上で生育阻害がみられた。

c：2,000 mg/kg 体重/日投与群の 6 例は、毒性によって 2 日目の投与前に 3 例が死亡し、残りの 3 例は瀕死状態であった。

DL-メチオニン及び L-メチオニンの遺伝毒性試験では、*in vitro* の復帰突然変異試験の 1 試験で陽性の結果であった。これは、当該試験が培養液中での復帰変異細菌の増殖を調べるものであり、過剰なメチオニンが栄養要求性の細菌に阻害効果を示し、自然発生した復帰変異細菌の増殖が優位になったためと考察されている。その他の *in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子転換試験、DNA 損傷試験、SCE 試験及び UDS 試験は陰性であった。また、*in vivo* の SCE 試験及び小核試験は陰性であった。

Zn-(HMTBa)<sub>2</sub> の遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性、*in vitro* の染色体異常試験の結果が陽性であったが、*in vivo* の小核試験では陰性であった。

以上から、食品安全委員会は、メチオニンに生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

#### 4. 急性毒性試験

急性毒性試験の結果について表4に示した。(参照4、5、16、17)

表4 メチオニン及びZn-(HMTBa)<sub>2</sub>の急性毒性試験結果

物質名	動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	参照
L-メチオニン	ラット	腹腔	4,300	4
	鶏	腹腔	3,700	4
D-メチオニン	ラット	腹腔	5,200	4
DL-メチオニン	マウス	経口	>2,000	5
Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	ラット(雌)	経口	500~1,000	16、17

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 10 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雄 10 匹) に DL-メチオニンを混餌投与 (0 又は 2,000 mg/kg 体重/日相当) し、10 週間亜急性毒性試験が実施された。

DL-メチオニン投与群の体重が、投与開始 5 週後及び最終投与後において、軽度な減少を示した。

最終投与後の DL-メチオニン投与群では、明らかな体重増加抑制がみられた、また、肝臓中の酵素活性 (トリプトファンピロラーゼ、アルギナーゼ、ALT 及び AST) 及び中性脂肪濃度が増加したが、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド濃度の明らかな減少がみられた。

EFSA は、本試験における NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 5、6)

##### (2) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (ホルツマン系、雄、12 匹) に DL-メチオニンを混餌投与 (0 又は 1,000 mg/kg 体重/日相当) し、12 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与開始 2 及び 8 週後並びに最終投与後に検査した。投与開始 2 週後の 1,000 mg/kg 体重/日投与群に有意な体重増加抑制がみられたが、投与開始 8 週後及び最終投与後には対照群と差はみられなかった。また、投与開始 2 週後の 1,000 mg/kg 体重/日投与群に腎臓及び副腎の腫大が認められたが、投与開始 8 週後及び最終投与後では対照群との間に臓器重量に差はなかった。

EFSA は、NOAEL を設定できなかった。(参照 5、6)

##### (3) 32 週間亜急性毒性試験 (ハムスター)

ハムスター (雌、20 匹) に DL-メチオニンを混餌投与 (0、2,400 mg/kg 体重/日相当) し、32 週間亜急性毒性試験が実施された。

EFSA は、本試験における NOAEL は 2,400 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 6)

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 二段階肝発がん性試験 (ラット)

ラット (F344 系、雄) を用いた DL-メチオニンの発がん性試験が実施された。ジエチルニトロソアミン (DEN) を単回腹腔内投与 (200 mg/kg 体重) し、5 日後から各群にそれぞれ基礎飼料、1.5%DL-メチオニン含有飼料、0.05%フェノバルビタール (PB) 含有飼料、0.05%ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) 含有飼料、0.05%PB 及び 1.5%DL-メチオニン含有飼料又は 0.05% DDT 及び 1.5%DL-メチオニン含有飼料を 72 週間投与し、その後基礎飼料に戻し、103 週後に剖検を行った。DL-メチオニン単独、DL-メチオニン及び PB 又は DDT との混合投与は、DEN により引き起こされる肝発がん率に影響を及ぼさないことが報告された。(参照 4)

## 7. 生殖発生毒性試験

該当する試験成績なし。

## 8. その他の知見

メチオニンは、動物用医薬品、飼料添加物等、様々な分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。(参照 9)

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. JECFA における評価

JECFA は、2004 年に DL-メチオニンが、flavouring agent として使用される場合において、現在の摂取量では安全性上の懸念はないとされ、現在の使用を認める (Acceptable) と結論している。(参照 8)

#### 2. EFSA における評価

EFSA は、2008 年にメチオニンについて、MSDI<sup>3</sup> (Maximised Survey-derived Daily Intake) の手法により推定した flavouring substance としての摂取量では安全性上の懸念はないとした JECFA の結論に同意した。(参照 7)

また、EFSA は多くのメチオニンを含む飼料添加物を評価している。これらの評価では、対象動物に使用する飼料添加物中のメチオニンは、動物の組織においてタンパク質の合成に利用され、体内のアミノ酸バランスが一定に保たれる結果、対象動物の体内組織の含量が増加することはなく、過剰な量は排泄されると考察されている。(参照 10、18)

---

<sup>3</sup> 年間生産量を人口の 10%及び補正係数で割ることによる摂取量推定法

#### IV. 食品健康影響評価

メチオニンは、タンパク質の構成アミノ酸であり、ヒトは通常メチオニンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取している。

動物に投与されたメチオニン及び HMTBa（メチオニンの水酸化体であり、体内でメチオニンに代謝される。）は、細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用され、メチオニンが過剰になったとしても、動物体内で代謝され、蓄積されることはないことから、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のメチオニンをヒトが過剰に摂取することはないと考えた。

メチオニンは、動物用医薬品、飼料添加物等、様々な分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題はみられていない。

また、国際機関における食品添加物の *flavouring agent* 又は *flavouring substance* としての評価において、メチオニンの安全性上の懸念はないとされている。

以上のことから、メチオニンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
ATP	アデノシン三リン酸
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
DEN	ジエチルニトロソアミン
EFSA	欧州食品安全機関
HMTBa	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン
KMB	2-ケト-(4-メチルチオ)酪酸
Zn-(HMTBa) <sub>2</sub>	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
PB	フェノバルビタール
SCE	姉妹染色分体交換
UDS	不定期 DNA 合成

## <参照>

1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件 (平成 17 年厚生労働省告示第 498 号)
2. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. “タンパク質とアミノ酸の代謝”. イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007, p. 265-293. p. 487-494
3. "メチオニン". 岩波 生物学辞典, 八杉龍一・小関治男・古谷雅樹・日高敏隆, 第 4 版, 岩波書店, 2002, p.1387
4. “DL-メチオニン/L-メチオニン”. 食品添加物公定書解説書. 第 8 版. 谷村顕雄・棚元憲一 監修. 廣川書店, 2007, p. D1614-1621
5. JECFA: Amino acids and related substances, Safety evaluation of certain food additives, WHO Food Additives Series 54, 2006; p435-481
6. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation 26: Amino acids from chemical group 34. The EFSA J 2006; 373: 1-48
7. EFSA: Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79). Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26 Rev1. The EFSA J 2008; 870: 1-46
8. Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : DL-METHIONINE, 2004
9. 平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査 報告書 平成 21 年 3 月
10. EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed): Scientific Opinion on DL-methionine, DL-methionine sodium salt, the hydroxy analogue of methionine and the calcium salt of methionine hydroxy analogue in all animal species; on the isopropyl ester of methionine hydroxy analogue and DL-methionine technically pure protected with copolymer vinylpyridine/styrene in dairy cows; and on DL-methionine technically pure protected with ethylcellulose in ruminants. EFSA Journal 2012; 10 (3): 2623
11. Yi GF, Atwell A, Hume JA, Dibner JJ, Knight CD and Richards JD: Determining the methionine activity of Mintrex organic trace minerals in broiler chicks by using radiolabel tracing or growth assay. Poult Sci 2007; 86: 877-887
12. Dibner JJ. : Review of the metabolism of 2-hydroxy-4-(methylthio)butanoic acid. Worlds Poult Sci J 2003; 59: 99-110



13. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-2 (非公表)
14. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-3 (非公表)
15. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-4 (非公表)
16. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 抄録 (非公表)
17. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 5-1 (非公表)
18. EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed): Safety and efficacy of zinc chelate of methionine sulfate for all animal species. EFSA Journal 2017; 15 (6): 4859 [EFSA 2017]
19. ノーバス・インターナショナル：ミントレックス亜鉛 飼料添加物指定審査用資料 添付資料 2-5 (非公表)
20. Beutler KT, Pankewycz O and Brautigan DL: Equivalent uptake of organic and inorganic zinc by monkey kidney fibroblasts, human intestinal epithelial cells, or perfused mouse intestine. Biol Trace Elem Res 1998; 61: 19-31
21. 奥村純市：メチオニンヒドロキシアナログの畜産への応用. 畜産の研究 2004; 58(1): 184-194
22. Dibner JL, Vázquez-Añón M, Parker D, Gonzalez-Esquerria R, Yi G and Knight CD: Use of Alimet® feed supplement (2-hydroxy-4-(methylthio)butanoic acid, HMTBA) for broiler production. J Poult Sci 2004; 41: 213-222