

肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全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（平成 29 年 6 月 13 日付け 29 消安第 1398 号）については、平成 29 年 10 月 25 日に開催された第 128 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

2. 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についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 29 年 12 月 19 日（火）開催の食品安全委員会（第 678 回会合）の翌日、平成 29 年 12 月 20 日（水）から平成 30 年 1 月 18 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

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

2017年12月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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	4
I. 評価対象飼料添加物の概要	5
1. 原体	5
(1) 一般名	5
(2) 化学名	5
(3) 分子量	5
(4) 構造式	5
2. 製剤	5
3. 用途	5
4. 対象飼料及び添加量	5
5. 使用目的及び使用状況.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. ヒトに対する安全性	7
2. 残留試験	7
(1) 体内蓄積試験（泌乳牛）	7
(2) 体内蓄積試験（豚）	8
(3) 体内蓄積試験（鶏）①	8
(4) 体内蓄積試験（鶏）②	9
(5) 体内蓄積試験（鶏）③	10
(6) 体内蓄積試験（こい）①.....	11
(7) 体内蓄積試験（こい）②.....	12
(8) 体内蓄積試験（ひらめ）	13
(9) 体内蓄積試験（なまず）	14
(10) 体内蓄積試験（えび）	15
3. 対象動物における飼養試験.....	16
(1) 飼養試験（牛）	16
(2) 飼養試験（豚）	17
(3) 飼養試験（鶏）①	17
(4) 飼養試験（鶏）②	18
(5) 飼養試験（こい）	19

Ⅲ. 食品健康影響評価	20
・ 別紙：検査値等略称	21
・ 参照	22
〈別添〉(案) 対象外物質「亜鉛」 (案) 対象外物質「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）

〈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)₂）は、日本では一日摂取許容量（ADI）は設定されていない。

Zn-(HMTBa)₂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。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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)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。

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

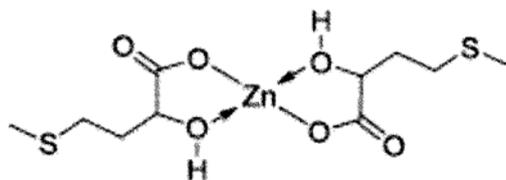
英名 : Zn bis(2-hydroxy-4-methylthio butyrate) (参照 1)

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-デオキシ-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 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ は、別添の対象外物質評価書案「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、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ の一日摂取許容量 (ADI) は設定されていない。今般、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 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 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 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 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 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	$\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$	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)₂ 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 ^a	4.02	183.6	177.1
3	4.05 ^a	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)₂ 製剤を離乳時から 4 産次まで混餌投与した。Zn-(HMTBa)₂ 製剤投与群には、飼料に添加する亜鉛のうち 50% を Zn-(HMTBa)₂ 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)₂ 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 ^a		未経産+経産 ^b	
		肝臓	脛骨 ^c	肝臓	脛骨 ^c
1	無機亜鉛化合物	75.65 ± 5.2	136 ± 4.57	90.72	222.1
2	Zn-(HMTBa) ₂ 製剤	61.45 ± 2.9 ^d	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 (ZnSO₄ · 7H₂O) 又は Zn-(HMTBa)₂ 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 ZnSO₄ · 7H₂O 又は Zn-(HMTBa)₂ 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)₂ 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、ZnSO₄ · 7H₂O 又は Zn-(HMTBa)₂ 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) ^a	組織中亜鉛濃度	
		肝臓	脛骨
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	6.5 (15)	77.06 ^d	34.12 ^b
	23.5 (32)	81.17 ^{cd}	74.37 ^c
	38.5 (47)	88.91 ^{bc}	106.14 ^e
	83.5 (92)	91.51 ^b	133.46 ^d
$Zn-(HMTBa)_2$ 製剤	6.5 (15)	82.79 ^{bcd}	40.49 ^b
	23.5 (32)	80.23 ^{cd}	72.99 ^c
	38.5 (47)	92.46 ^{be}	122.88 ^d
	83.5 (92)	101.00 ^e	131.81 ^d
対照群	0 (8.5)	84.76 ^{bcd}	34.95 ^b

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 ZnSO₄ 又は Zn-(HMTBa)₂ 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 ^a	1.72
	3	2.26 ^a	1.90
肝臓	1 (対照群)	19.19	20.18
	2	20.54	21.7 ^a
	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 ^b
脛骨	1 (対照群)		144.31
	2		145.82
	3		160.71 ^b

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 ZnSO₄ 水和物又は Zn-(HMTBa)₂ 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 ZnSO₄ 水和物又は Zn-(HMTBa)₂ 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 ₄ 水和物	Zn-(HMTBa) ₂ 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 ± 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) 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 ± 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)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 (µg/g)

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

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 ZnSO₄·7H₂O 又は Zn-(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 12 に示した。Zn-(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。ZnSO₄·7H₂O 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) ^a	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*¹、体重 7.40 ± 0.03 g、300 尾/群)に 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。 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)

¹ 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 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 製剤 12 週間混餌投与後の魚体中亜鉛濃度 ($\mu\text{g/g}$)

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 ± 1.51
	30	47.62	10.85 ± 2.12
	60	78.79	11.03 ± 3.36
	120	124.32	12.58 ± 2.97
$\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 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 \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 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (亜鉛として 55、80、116、168、243 又は 363 ppm²) 又は $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 製剤 (亜鉛として 39、52、65、78 又は 104 ppm²) 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。 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 又は $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 製剤又は $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 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)

² 基礎飼料中亜鉛を含む。

表 14 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. 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 $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 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 $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 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 $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 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 ^a		
	亜鉛	銅	マンガン	亜鉛	銅	マンガン
1 (対照群)	30 ^b	10 ^b	40 ^b	70/89	11.5/18.2	43/89
2	150 ^c	15 ^b	150 ^b	175/235	10.4/25.1	169/232
3	450 ^b	15 ^b	150 ^b	496/552	15.6/21.6	174/239
4	450 ^c	15 ^b	150 ^b	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 $\text{Zn}(\text{HMTBa})_2$ 製剤

(2) 飼養試験 (豚)

子豚 (交雑種、26 日齢、80 頭/群) に $ZnSO_4$ 又は $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 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 $ZnSO_4$ 又は $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 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 ^a		
	亜鉛	銅 ^b	マンガン ^b	亜鉛	銅	マンガン
1 (対照群)	100/80 ^{a, b}	6/5 ^a	4/3 ^a	194/119	15/11	34/39
2	150 ^b	170	150	195/180	149/145	159/162
3	150 ^c	170	150	192/184	159/144	165/163
4	450 ^b	340	450	454/398	319/271	416/417
5	450 ^c	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 $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 製剤

(3) 飼養試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、初生雛、雌雄各 10 羽/群) に $ZnSO_4$ 又は $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 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、 $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 製剤の 450 ppm 投与群は $ZnSO_4$ 又は $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 製剤の 50 ppm 投与群と比べて低い傾向がみられたが、 $ZnSO_4$ 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、 $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 製剤の 450 ppm 投与群は $Zn\text{-(HMTBa)}_2$ 製剤の 50 ppm 投与群と比べて有意に低かった。 $ZnSO_4$ 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、 $ZnSO_4$ 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 ZnSO₄ 又は Zn-(HMTBa)₂ 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) ^a		
		亜鉛	銅 ^b	マンガン ^b	亜鉛	銅	マンガン
1	Zn-(HMTBa) ₂	50	8	60	58/67	13/10	76/96
2	Zn-(HMTBa) ₂	450	25	150	437/451	38/31	127/150
3	ZnSO ₄	50	8	60	60/59	11/8	75/80
4	ZnSO ₄	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 ZnSO₄ 又は Zn-(HMTBa)₂ 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 ZnSO₄ 又は Zn-(HMTBa)₂ 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 ^a	マンガン ^a	亜鉛	銅	マンガン
1	35 ^a	6	25	82	11	69
2	35 ^b	6	25	101	14	62
3	150 ^a	25	150	186	36	145
4	150 ^b	25	150	197	24	164
5	450 ^a	25	150	256	31	160
6	450 ^b	25	150	504	39	164

a : 供給源は硫酸塩

b : 供給源は Zn-(HMTBa)₂ 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)₂ 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)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。

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)₂ 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。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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-デオキシ-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) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛
ZnO	酸化亜鉛
ZnSO ₄	硫酸亜鉛
ZnSO ₄ ・7H ₂ 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