

令和 6 年 3 月 1 3 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

食品衛生法第13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）に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和5年7月12日付け5消安第2271号をもって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イソプロピルエステルに係る食品健康影響評価に伴い実施した、メチオニンの当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

対象外物質※評価書

メチオニン

(第4版)

令和6年（2024年）3月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13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.....	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	5
○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.....	18
5. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 10 週間亜急性毒性試験 (ラット).....	18
(2) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット).....	19
(3) 32 週間亜急性毒性試験 (ハムスター).....	19
(4) その他の亜急性毒性試験.....	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	19
(1) 二段階肝発がん性試験 (ラット).....	19
7. 生殖発生毒性試験.....	20
8. その他の知見.....	20
III. 国際機関等における評価.....	20
1. JECFA における評価.....	20
2. EFSA における評価.....	20
IV. 食品健康影響評価.....	21

・別紙 検査値等略称	22
・参照	23

〈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）
（同日付け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）
（同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

第3版関係

- 2018年 9月 14日 第138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マンガン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）
- 2018年 11月 2日 第139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マンガン、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅及びL-メチオニン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）
- 2019年 1月 23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
- 2019年 1月 29日 第728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4版関係

- 2024年 3月 4日 第196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イソプロピルエステル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）
- 2024年 3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

〈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

(2018 年 6 月 30 日まで*)

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

* : 2017 年 1 月 7 日から

(2021 年 6 月 30 日まで)

佐藤 洋 (委員長*)
山本 茂貴 (委員長代理*)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018 年 7 月 2 日から

(2021 年 7 月 1 日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈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 葭子
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

(2019 年 9 月 30 日まで)

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

(2023 年 10 月 1 日から)

森田 健 (座長*)
川本 恵子 (座長代理*)
吉田 敏則 (座長代理*)
赤沼 三恵 佐々木 一昭
新井 鐘蔵 高橋 研
井上 薫 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
植田 富貴子 山中 典子

* : 2022 年 4 月 25 日から

* : 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)

〈第 138 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 139 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、農林水産省から 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステルの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要請に際し、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)

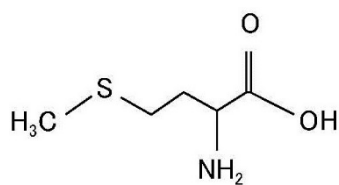
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2S$

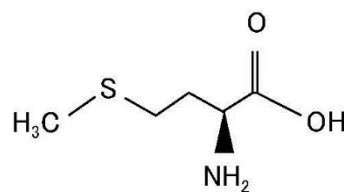
5. 分子量

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)

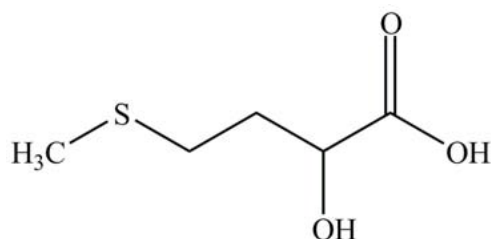
3. 分子式

$C_5H_{10}O_3S$

4. 分子量

150.2

5. 構造式



(参照 2)

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 3、4)

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¹・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 5）

日本では、動物用医薬品として、栄養補給、中毒時の補助療法を目的とした、DL-メチオニンを有効成分とする製剤が承認されている²。

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。

食品安全委員会は、飼料添加物として用いる HMTBa の化合物として、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛（Zn-(HMTBa)₂）について 2017 年に、L-メチオニン、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン（Mn-(HMTBa)₂）及び 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅（Cu-(HMTBa)₂）について 2019 年に評価を行っている。（参照 6、34、35）

今般、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル（HMBi）について評価要請がなされた。

¹ 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。

² 2024 年 1 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って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 3)

(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 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 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、 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 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 7、8)

ヒト結腸がん由来細胞（T84）を用いて、 ^{65}Zn 標識又は ^{35}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}Zn 標識又は ^{35}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}S 標識したメチオニンの細胞への取込みは、 ^{65}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 9）

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

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

n=2 平均 $\pm$ 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则认为られている。（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、11）

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の結果を表 2 に、HMTBa については参考資料³として $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Cu}-(\text{HMTBa})_2$ 及び HMBi を用いた遺伝毒性試験の結果をそれぞれ表 3～表 6 に示した。

³ メチオニンの水酸化体であるため、参考資料とした。なお、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 及び $\text{Cu}-(\text{HMTBa})_2$ については、キレートしている金属が HMTBa よりも試験に与える影響が大きいと考えられる。また、HMBi は、HMTBa と 2-プロパノールがエステル結合したものであり、2-プロパノールは生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断されている（参照 36）。

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	メチオニン ^a 2～2,000 µg/plate (±S9)	陰性	12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	メチオニン ^a 0.1～2,000 µg/plate (±S9)	陰性	12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	メチオニン ^a 5,000 µg/plate(±S9)	陰性	12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	メチオニン ^a ≤10,000 µg/plate (±S9)	陰性	12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA92、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	メチオニン ^a 0.2、2、20、200、2,000 µg/plate (±S9)	陰性	12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	メチオニン ^a 4、20、100、500、2,500 µg/plate(±S9)	陰性	12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	メチオニン ^a 10、20、50、100、200、500 µg/plate (±S9)	陰性	12、13
		<i>Escherichia coli</i> WP2、WP2 <i>uvrA</i>	メチオニン ^a ≤500 µg/plate (±S9)	陰性	12、13
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	D,L-メチオニン 10～1,000 µg/mL ^b (－S9)	陽性	12、13
			D,L-メチオニン 10～1,000 µg/mL ^b (+S9)	陰性	
		<i>E. coli uvrB</i> 、 <i>uvrBumuC</i> 、 <i>uvrAlexA</i> (<i>lacZ53</i> →Lac ⁺)	L-メチオニン 2 mM (30 µg/mL) (－S9)	陰性	12、13
	DNA 損傷試験	<i>E. coli</i> W3110 (<i>polA</i> ⁺), P3478 (<i>polA</i> ⁺)	D,L-メチオニン 500 µg 又は 6 mg/plate (±S9)	陰性	12、13
	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) ^c (±S9)	陰性	12、13
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/ <i>Tk</i> ^{+/+})	D,L-メチオニン 0.5～15 mM (74.6～2,238 µg/mL) ^c	陰性	12、13
		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	12、13

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来(CHO)細胞	D,L-メチオニン 1,670、3,300、5,000 μg/mL (±S9)	陰性	12、13
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6	D,L-メチオニン 50 μg/mL (±S9)	陰性	12、13
	遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> JD1	D,L-メチオニン ≤750 μg/mL (±S9)	陰性	12、13
		<i>S. cerevisiae</i> D4	D,L-メチオニン 0.3~333 μg/mL(±S9)	陰性	12、13
	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	12、13
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 0.1、1、10、100 μg/mL (±S9)	陰性	12、13
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 1,670、3,300、5,000 μg/mL (±S9)	陰性	12、13
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 21.88~350 μg/mL (±S9)	陰性	12、13
	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 ^d	12、13
	<i>in vivo</i> SCE 試験	マウス骨髄細胞、肝細胞 (CBA/J 系、雄)	メチオニン ^a 1、10、100、1,000 mg/kg 体重 単回腹腔内投与、半 数は部分肝切除、54 時間後試料採取	陰性	12、13
	小核試験	マウス骨髄細胞 (B6C3F1 系、雌雄)	メチオニン ^a 3.7、17.5、35 mg/kg 体重 2 日間腹腔内投与、 48 及び 72 時間後試 料採取	陰性	12、13
		マウス骨髄細胞 (CD-1 系)	メチオニン ^a 250、500、1,000 mg/kg 体重 2 日間腹腔内投与、6 時間後試料採取	陰性	12、13

a : 光学異性体の種類については特定されていない。

b : Microtiter fluctuation test による。

c : D,L-メチオニンの分子量として 149.2 を用いて計算した。

d : JECFA の評価 (2006 年、参照 12) 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 13) では陰性とされている。

表 3 Zn-(HMTBa)₂ 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) ^a	陰性	14
			51.2、128、320、800、2,000、5,000 µg/plate (±S9) ^b		
	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) 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)	陽性	15
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髓細胞 (ICR 系、雌雄各 6 匹/群)	雄：500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 ^c 雌：125、250、500 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後試料採取	陰性	16
			雄：250 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後試料採取		

a：−S9 条件下の全菌種の最高用量及び+S9 条件下の TA98 及び TA100 の最高用量で生育阻害がみられた。

b：−S9 条件下の全菌種の 2,000 µg/plate 以上及び+S9 条件下の 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。

表 4 Mn-(HMTBa)₂ の遺伝毒性試験結果

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、 TA102、TA1535、 TA1537	0 (1%CMC ^a)、2,500、5,000 μg/plate (±S9)	陰性	17、18
	染色体異常試験	CHO 細胞	試験 1-1 0 (1%CMC)、700、1,000、1,250 μg/mL (-S9) 3 時間処理、17 時間培養 試験 1-2 0 (1%CMC)、50、500、800、 1,000 μg/mL (+S9) 3 時間処理、17 時間培養	陰性	17、19
			試験 2-1 0 (1%CMC)、20、40、80 μg/mL (-S9) 20 時間処理・培養 試験 2-2 0 (1%CMC)、100、800、1,400 μg/mL (+S9) 3 時間処理、17 時間培養	陰性 ^b	

a:カルボキシメチルセルロース

b: 一部で倍加細胞の増加がみられた。

表 5 Cu-(HMTBa)₂ の遺伝毒性試験結果

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、TA102、TA1535、TA1537	0 (0.5% MC ^a)、51.2、128、320、800、2,000、5,000 µg/plate (± S9) 0 (0.5% MC)、0.8、2.53、8、25.3、80、253、800 µg/plate (+S9)	陰性	20、21
	染色体異常試験	CHO 細胞	試験 1-1 0 (0.5% MC)、300、350 µg/mL (-S9) 3 時間処理、17 時間培養 試験 1-2 0 (0.5% MC)、300、350 µg/mL (+S9) 3 時間処理、17 時間培養 試験 2-1 0 (0.5% MC)、50、100、175、225 µg/mL (-S9) 20 時間処理・培養 試験 2-2 0 (0.5% MC)、100、150、200、225、300、325、375 µg/mL (+S9) 3 時間処理、17 時間培養	陽性	20、22
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 (ICR 系、雄 6 匹/群)	雄：175、350、700 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後試料採取	陰性	20、23

a: メチルセルロース

表 6 HMBi の遺伝毒性試験結果

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、TA102、TA1535、TA1537	1.6、8、40、200、1,000、5,000 µg/plate (±S9) (プレート法) 51.2、128、320、800、2,000、5,000 µg/plate (±S9) (ブレインキュベーション法)	陰性	37、38、39
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	1,231、1,538、1,923 µg/mL (±S9) : 3 時間処理、17 時間培養 608.5、1,082、1,923 µg/mL (-S9) : 20 時間処理 1,736、1,827、1,923 µg/mL (+S9) : 3 時間処理、17 時間培養	陰性	37、38、40
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+})	62.5、125、250、500、1,000、1,930 µg/mL (±S9) : 3 時間処理 1,000、1,250、1,500、1,750、1,930 µg/mL (±S9) : 3 時間処理	陰性	37、38、41

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、遺伝子変換試験、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)₂ 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。

Mn-(HMTBa)₂ の遺伝毒性試験では、*in vivo* の試験は実施されていないが、*in vitro* における、細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験はいずれも陰性であった。

Cu-(HMTBa)₂ 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* の染色体異常試験は陽性であったが、*in vivo* の小核試験では陰性であった。

HMBi の遺伝毒性試験では、*in vivo* の試験は実施されていないが、*in vitro* における、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試

験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施され、いずれも陰性であった。

以上から、食品安全委員会は、メチオニンが飼料添加物又は動物用医薬品として用いられた場合、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 7に示した。

表 7 メチオニン、Zn-(HMTBa)₂、Mn-(HMTBa)₂、Cu-(HMTBa)₂及び HMBi の急性毒性試験結果

物質名	動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	参照
L-メチオニン	ラット	腹腔	4,300	5
	鶏	腹腔	3,700	5
L-メチオニン（大腸菌 K12KCCM11252P 株 産生）	ラット（雌）	経口	>2,000	28
D-メチオニン	ラット	腹腔	5,200	5
DL-メチオニン	マウス	経口	>2,000	12
Zn-(HMTBa) ₂ <参考資料 ⁴ >	ラット（雌）	経口	500～1,000	7、24
Mn-(HMTBa) ₂ <参考資料 ⁴ >	ラット（雌）	経口	>2,000	17、25
Cu-(HMTBa) ₂ <参考資料 ⁴ >	ラット（雌）	経口	300～500	26、27
HMBi <参考資料 ⁴ >	Wistar系ラット（雌雄）	経口	>2,000	37、42
	ラット（系統不明、雌雄）	経皮	>2,000	43

注：Mn-(HMTBa)₂と Cu-(HMTBa)₂については、EFSA の評価書の結果と値が異なるが、これは EFSA の評価書では両者の結果が入違いになっているためと考えられる。

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

⁴ メチオニンの水酸化体である HMTBa の各種修飾体であるため、参考資料とした。なお、Zn-(HMTBa)₂、Mn-(HMTBa)₂ 及び Cu-(HMTBa)₂については、キレートしている金属が HMTBa よりも試験に与える影響が大きいと考えられる。

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 12、29)

(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みられたが、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 12、29)

(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 29)

(4) その他の亜急性毒性試験

HMBi を被験物質としてラットに強制経口投与した 14 日間及び 90 日間亜急性毒性試験が報告されたが、得られた所見 (腎臓の硝子滴沈着、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血、血液系への影響等) は、HMTBa にエステル結合している 2-プロパノール及びその代謝物であるアセトンにより生じた可能性が考えられたため、本評価書には記載していない。

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 5）

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⁵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 30）

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、香料（フレーバー）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 31）

2. EFSA における評価

EFSA は、2008 年にメチオニンについて、MSDI⁵（Maximised Survey-derived Daily Intake）の手法により推定した香料（フレーバー）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 13）

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ではなく、過剰な量は排泄されると考察されている。（参照 10、32）

⁵ 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香料（フレーバー）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	Alanine aminotransferase : 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	Aspartate aminotransferase : 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	Adenosine triphosphate : アデノシン三リン酸
Cu-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane : ジクロロジフェニルトリクロロエタン
DEN	Diethylnitrosoamine : ジエチルニトロソアミン
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
HMBi	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル
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)
KMB	2-Keto-4-methylthiobutyrate : 2-ケト-(4-メチルチオ)酪酸
Mn-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	Lethal Dose 50 : 半数致死量
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量
PB	Phenobarbital : フェノバルビタール
SCE	sister chromatid exchanges : 姉妹染色分体交換
UDS	unscheduled DNA synthesis : 不定期 DNA 合成
Zn-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛

<参照>

- 1 厚生労働省：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 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. The EFSA Journal. 2012; 10 (3): 2623.
- 3 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, p265-93. p487-94
- 4 “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, p1387.
- 5 “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, pD1614-21.
- 6 食品安全委員会：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）
- 7 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス亜鉛」抄録（非公表）
- 8 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス亜鉛」資料 2-5（非公表）
- 9 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.
- 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. The EFSA Journal. 2012; 10 (3): 2623.
- 11 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: 213-22.
- 12 JECFA: Amino acids and related substances, Safety evaluation of certain food additives, WHO Food Additives Series 54, 2006; p435-81.
- 13 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 Journal. 2008; 870: 1-46.

- 14 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス亜鉛」資料 5-2（非公表）
- 15 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス亜鉛」資料 5-3（非公表）
- 16 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス亜鉛」資料 5-4（非公表）
- 17 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックスマンガン」抄録（非公表）
- 18 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックスマンガン」資料 5-2（非公表）
- 19 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックスマンガン」資料 5-3（非公表）
- 20 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed(FEESAP)): Safety and efficacy of Mintrex®Cu (Copper chelate of hydroxy analogue of methionine) as feed additive for all species, Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. The EFSA Journal. 2008; 693, 1-19.
- 21 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス銅」資料 5-2（非公表）
- 22 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス銅」資料 5-3（非公表）
- 23 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス銅」資料 5-4（非公表）
- 24 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス亜鉛」資料 5-1（非公表）
- 25 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックスマンガン」資料 5-1（非公表）
- 26 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス銅」抄録（非公表）
- 27 ノーバス・インターナショナル：飼料添加物指定審査用資料「ミントレックス銅」資料 5-1（非公表）
- 28 あすかアニマルヘルス：飼料添加物指定審査用資料「大腸菌 KCCM11252P 株を用いて生産される L-メチオニン」資料 4-3（非公表）
- 29 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 Journal. 2006; 373: 1-48.
- 30 食品安全委員会：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）
- 31 Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : DL-METHIONINE, 2004.
- 32 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. The EFSA Journal. 2017; 15 (6): 4859.

- 34 食品安全委員会：飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」(2019年3月)
- 35 食品安全委員会：飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン」(2019年3月)
- 36 食品安全委員会：添加物評価書「イソプロパノール（第3版）」(2013年5月)
- 37 株式会社ワイピーテック：飼料添加物指定審査用資料「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」効果安全性抄録
- 38 株式会社ワイピーテック：飼料添加物指定審査用資料「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」参照資料 14
- 39 株式会社ワイピーテック：飼料添加物指定審査用資料「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」参照資料 10
- 40 株式会社ワイピーテック：飼料添加物指定審査用資料「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」参照資料 11
- 41 株式会社ワイピーテック：飼料添加物指定審査用資料「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」参照資料 12
- 42 株式会社ワイピーテック：飼料添加物指定審査用資料「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」参照資料 7
- 43 European Commission (Health & Consumer Protection directorate-general), Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of a HMBi (Isopropyl ester of the hydroxylated analogue of methionine), 2003