

L-メチオニンの飼料添加物としての指定並びに基準及び規格の設定

飼料添加物については、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 項並びに第 3 条第 1 項及び第 2 項の規定に基づき、農林水産大臣が農業資材審議会の意見を聴いて指定し、その基準又は規格を設定している。

平成 29 年 12 月 4 日付け 29 消安第 4355 号をもって諮問された L-メチオニンについて、飼料安全部会において効果安全性や基準及び規格について検討した。その概要は次のとおりである。

1. 指定する飼料添加物

飼料添加物名 : L-メチオニン

用 途 : 飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

2. 経過

平成 29 年 12 月 4 日 諮問

平成 29 年 12 月 11 日 飼料安全部会（飼料添加物効果安全性）

平成 30 年 3 月 13 日 飼料安全部会（飼料添加物規格）

3. 飼料安全部会の審議結果

- ・効果安全性を確認した（資料 P2～11 のとおり）。
- ・基準及び規格を作成した（資料 P12～13 のとおり）。

飼料添加物の効果安全性について（案）

L-メチオニン

令和元年 12 月 24 日

農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課

目 次

1	名称等	2
2	起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況及び使用状況等	2
3	効果に関する事項	3
3-1	効果に関する基礎的事項	3
3-2	効果を裏付ける野外応用による試験	3
3-2-1	鶏	3
3-2-2	豚	4
3-2-3	牛	5
3-2-4	水産動物	5
3-2-5	水産動物	6
4	安全性に関する事項	6
4-1	毒性試験	6
4-1-1	一般毒性試験	6
4-1-1-1	単回投与毒性試験	6
4-1-1-2	反復投与毒性試験（短期）	7
4-1-1-3	反復投与毒性試験（長期）	7
4-1-2	特殊毒性試験	7
4-1-2-1	変異原性試験	7
4-2	生体内動態	7
5	審議結果	8
6	参照（参考文献及び参考資料）	9

L-メチオニンに関する効果安全性について

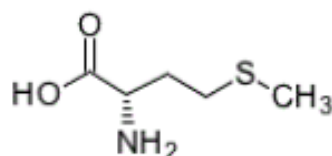
1 名称等

一般名：L-メチオニン (L-methionine)

化学名：2-amino-4-(methylthio)butanoic acid

CAS 番号：63-68-3

化学構造式：



用途：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給

対象家畜：全家畜等

推奨添加量：0.1～0.5%

2 起源又は発見の経緯、外国での飼料添加物としての許可状況および使用状況等

メチオニンは哺乳動物、家禽、魚類及び甲殻類の必須アミノ酸である。現在は化学合成法により製造された DL-メチオニン及びその誘導体が飼料添加物として指定され、幅広く利用されている。

L-メチオニンの光学異性体である D-メチオニンは、生体内で D-Amino acid oxidase により速やかに L-メチオニンに変換され、たん白質合成に利用されることから、D-メチオニンは L-メチオニンと同等の栄養価を有すると考えられ、これまで飼料のメチオニン補給源として DL-メチオニンが利用されてきた。

今回指定が要望された L-メチオニンは、DL-メチオニンと比較して製造コストが高かったが、近年、L-メチオニンを発酵-酵素法によって安価に製造する技術が確立され、DL-メチオニンの代替品としての利用が期待される。

本剤は、飼料添加物として米国、EU、中国等において使用が認められている。

3 効果に関する事項

3-1 効果に関する基礎的事項

- ・メチオニン、は、鶏の必須アミノ酸であると定義されており、鶏種並びにステージ別に要求量が定められている。[参照 1]
- ・メチオニン、は、豚の必須アミノ酸であると定義されており、ステージ別に要求量が定められている。[参照 2]
- ・メチオニン、は、乳たん白質合成の制限アミノ酸になるケースが多いとされている。[参照 3]
- ・魚類の必須アミノ酸の研究において、メチオニンが魚類の必須アミノ酸であると結論付けられている。[参照 4]
- ・Cowey ら(1971)はエビ (*Palaemon serratus*) において C¹⁴ 標識酢酸を用いた試験を行い、メチオニンがエビ体内で合成できない必須アミノ酸であることを明らかにしている。[参照 5]

3-2 効果を裏付ける野外応用による試験

3-2-1 鶏（ブロイラー）

ブロイラー（Ross308、雌雄、1日齢）を用いて、基礎飼料、DL-メチオニン又はL-メチオニンを0.095、0.190、0.285%（それぞれ約120.45、241.4、372.2 mg/kg 体重/日（DL-メチオニン）、それぞれ約123.8、251.7、360.6 mg/kg 体重/日（L-メチオニン））で添加した飼料をそれぞれ21日間給与した（1群10～11羽、12反復）。

試験開始7日目の増体量について、L-メチオニン添加飼料群はDL-メチオニン添加飼料群に比べ有意に高かった。

試験開始7日目の飼料摂取量について、L-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。

試験開始7日目の飼料効率について、L-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。

試験終了時の増体量について、L-メチオニン及びDL-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。

試験終了時の飼料効率について、L-メチオニン添加飼料群はDL-メチオニン添加飼料群に比べ有意に高かった（表1参照）。[参照 6]

表 1 鶏用飼料に添加したときの L-メチオニンの給与効果

		基礎飼料群	DL-メチオニン添加飼料群 (%)			L-メチオニン添加飼料群 (%)		
			0.095	0.190	0.285	0.095	0.190	0.285
試験開始 7 日後	増体量 (g/日)	12.7	13.2	13.2	13.6	13.8	14.5	13.6
	3 群の平均		13.3			14.0*†		
	飼料摂取量 (g/日)	17.2	17.4	17.6	18.0	18.2	18.5	17.4
	3 群の平均		17.7			18.0†		
	飼料効率	0.740	0.755	0.749	0.755	0.761	0.785	0.785
	3 群の平均		0.753			0.777†		
試験終了後	増体量 (g/日)	30.7	33.5	33.8	35.0	34.7	36.3	35.1
	3 群の平均		34.1†			35.4†		
	飼料摂取量 (g/日)	48.7	46.9	47.0	48.3	48.2	49.0	46.8
	3 群の平均		47.4			48.0		
	飼料効率	0.631	0.712	0.719	0.724	0.719	0.741	0.752
	3 群の平均		0.718†			0.737*†		

* vs. DL-メチオニン添加飼料群 (混合効果モデル, $p < 0.05$)

† vs. 基礎飼料群 (混合効果モデル, $p < 0.05$)

3-2-2 豚

豚 ((Landrace×Yorkshire) × (Hampshire×Duroc)、雌雄、26 日齢) を用いて、基礎飼料、DL-メチオニン又は L-メチオニンを 0.048、0.096、0.144% (それぞれ約 28.4、58.0、87.1 mg/kg 体重/日(DL-メチオニン)、それぞれ約 28.7、59.2、87.4 mg/kg 体重/日 (L-メチオニン)) で添加した飼料をそれぞれ 20 日間給与した (1 群 3 頭、8 反復)。

試験開始 5 日目の増体量において、L-メチオニン添加飼料群は DL-メチオニン添加飼料群に比べ有意に高かった。

試験開始 5 日目の飼料摂取量について、L-メチオニン及び DL-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。

試験開始 5 日目の飼料効率について、L-メチオニン添加飼料群は DL-メチオニン添加飼料群に比べ有意に高かった。

試験終了時の増体量、飼料摂取量及び飼料効率について、L-メチオニン及び DL-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった (表 2 参照)。[参照 7]

表 2 豚用飼料に添加したときの L-メチオニンの給与効果

		基礎飼料群	DL-メチオニン添加飼料群 (%)			L-メチオニン添加飼料群 (%)		
			0.048	0.096	0.144	0.048	0.096	0.144
試験開始 5 日後	増体量 (g/日)	116	169	163	155	175	242	188
	3 群の平均		162 [†]			202 ^{*†}		
	飼料摂取量 (g/日)	289	332	341	316	334	377	342
	3 群の平均		330 [†]			351 [†]		
	飼料効率	0.40	0.50	0.47	0.49	0.51	0.64	0.55
	3 群の平均		0.49			0.57 ^{*†}		
試験終了後	増体量 (g/日)	219	329	342	334	337	367	360
	3 群の平均		335 [†]			354 [†]		
	飼料摂取量 (g/日)	480	618	639	632	629	667	651
	3 群の平均		630 [†]			649 [†]		
	飼料効率	0.45	0.53	0.53	0.53	0.53	0.55	0.55
	3 群の平均		0.53 [†]			0.54 [†]		

* vs. DL-メチオニン添加飼料群 (混合効果モデル, p<0.05)

† vs. 基礎飼料群 (混合効果モデル, p<0.05)

3-2-3 牛

乳牛に対するバイパスメチオニンの効果を検討した論文において、牛は D-メチオニンから L-メチオニンへの変換能を有すると述べられており、今まで DL-メチオニンを利用して得られていた効果は、L-メチオニンでも同様に得られると考えられる。[参照 8]

3-2-4 水産動物 (アメリカナマズ)

アメリカナマズ (幼魚、体重 197~200 g) を用いて、基礎飼料、DL-メチオニン又は L-メチオニンを 0.1、0.2、0.3% (それぞれ約 41.4、63.0、92.8 mg/kg 体重/日 (DL-メチオニン)、それぞれ約 39.9、70.0、87.3 mg/kg 体重/日 (L-メチオニン)) で添加した飼料をそれぞれ 56 日間給与した (1 群 26 匹、1 反復)。

増体量について、L-メチオニン及び DL-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。また、同じ添加量において L-メチオニン、DL-メチオニン添加飼料群の間に有意差は認められなかった。

飼料効率について、L-メチオニン及び DL-メチオニン添加飼料群は基礎飼料群に比べ有意に高かった。また、同じ添加量において L-メチオニン、DL-メチオニン添加飼料群の間に有意差は認められなかった (表 3 参照)。[参照 9]

表3 魚用飼料に添加したときのL-メチオニンの給与効果

	基礎飼料群	DL-メチオニン添加飼料群 (%)			L-メチオニン添加飼料群 (%)		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
増体量 (g/日)	3.8 ^f	5.6 ^{de}	7.3 ^{bc}	7.8 ^{ab}	5.8 ^d	6.8 ^c	8.1 ^a
飼料摂取量 (g/日)	10.4	10.6	9.6	9.8	10.5	10.1	9.5
飼料効率	0.39 ^a	0.59 ^b	0.70 ^d	0.76 ^{de}	0.61 ^{bc}	0.68 ^{cd}	0.77 ^{de}

各値は平均値

各項目内の異文字間に有意差あり (ANOVA、Duncan's multiple range test, $p < 0.05$)

3-2-5 水産動物 (バナメイエビ)

バナメイエビ (体重約 1.53 g) を用いて、基礎飼料、DL-メチオニン又はL-メチオニンを 0.50% で添加した飼料をそれぞれ 10 週間給与した (1 群 270 匹、1 反復)。

最終体重、増体量、飼料効率及び生存率について、L-メチオニン添加飼料群は DL-メチオニン添加飼料群と同等であった (表 4 参照)。[参照 10]

表4 エビ用飼料に添加したときのL-メチオニンの給与効果

	基礎飼料群	DL-メチオニン添加飼料群 (%)	L-メチオニン添加飼料群 (%)
		0.50	0.50
最終体重 (g)	10.8 ^a	11.8 ^a	11.5 ^a
増体量 (g/週)	0.93 ^a	1.02 ^a	0.99 ^a
飼料効率 (g/g)	0.443 ^b	0.457 ^{ab}	0.491 ^a
生存率 (%)	95.9 ^a	94.4 ^a	98.1 ^a

各値は平均値

各項目内の異文字間に有意差あり (one-way ANOVA、Student-Newman Keuls test, $p < 0.05$)

4 安全性に関する事項

4-1 毒性試験

4-1-1 一般毒性試験

4-1-1-1 単回投与毒性試験

ラット (SD 系、雌、9 週齢、体重 193.81~237.37 g) を用いて、L-メチオニンを強制経口投与した。投与量は 300、300、2000、2000 mg/kg 体重とし、投与後 15 日間観察を行った (1 群 3 匹)。

投与後 15 日までに死亡例はなく、一般状態の変化も認められなかった。

また、体重は順調に推移し、観察終了日の剖検では、全身の器官において異常は認められなかった。

よって、LD50は2000 mg/kg 体重より大きいと推測された。[参照 11]

4-1-1-2 反復投与毒性試験（短期）

ラット（雄）を用いて、DL-メチオニン0、2%（それぞれ0、2000 mg/kg 体重/日）を混餌投与にて10週間給与した（10匹）。

その結果、DL-メチオニンのNOAELは2000 mg/kg 体重/日と考えられた。[参照 12]

4-1-1-3 反復投与毒性試験（長期）

ハムスター（雌）を用いて、DL-メチオニン0、2%（それぞれ0、2400 mg/kg 体重/日）を混餌投与にて32週間給与した（20匹）。

その結果、DL-メチオニンのNOAELは2400 mg/kg 体重/日と考えられた。[参照 12]

4-1-2 特殊毒性試験

4-1-2-1 変異原性試験

※DL-メチオニンを使用

試験	対象	用量	結果	参照
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	2000 µg/plate までの 6 水準 (±S9)	陰性	参照 12
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	2000 µg/plate までの 5 水準 (±S9)	陰性	参照 12
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	2500 µg/plate までの 5 水準 (±S9)	陰性	参照 12
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	5000 µg/mL までの水準	陰性	参照 12
	ラット肝上皮細胞系 (RL1 細胞)	200 µg/mL までの水準	陰性	参照 12
小核試験	B6C3F1 マウス	35 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	参照 12
	CD-1 マウス	1000 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	参照 12

4-2 生体内動態

・たん白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等によって吸収される。吸収された遊離アミノ酸は、細胞内たん白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。新しいたん白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、過剰なアミノ

酸は蓄積されない。[参照 13]

- ・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を、魚類で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 14]

5 審議結果

L-メチオニン（企業推奨添加量：0.1～0.5%）の効果安全性について審議した。

「飼料の栄養成分その他の有効成分の補給」を本剤の効果とし、飼料へ添加することが適当であると判断された。

- ①本剤の効果：飼料の栄養成分その他の有効成分の補給
- ②給与対象：全家畜等

6 参照（参考文献及び参考資料）

1. 日本飼養標準-家禽（2011年版）
2. 日本飼養標準-豚（2013年版）
3. 日本飼養標準-乳牛（2006年版）
4. 改訂魚類の栄養と飼料、恒星社厚生閣（2009）
5. The essential amino-acid requirements of the prawn *Palaemon serratus*. The growth of prawns on diets containing proteins of different amino-acid compositions (Marine Biology) (1971)
6. Effects of feed grade L-methionine on intestinal redox status, intestinal development, and growth performance of young chickens compared with conventional DL-methionine (J. Anim. Sci.) (2015)
7. Effect of feed grade L-methionine on growth performance and gut health in nursery pigs compared with conventional DL-methionine (J. Anim. Sci.) (2014)
8. Effectiveness of Two Ruminally Protected Methionine Sources for Lactating Dairy Cows (Dairy Research) (2016)
9. Utilization of Dietary Sulfur Compounds by Fingerling Channel Catfish: L-Methionine, DL-Methionine, Methionine Hydroxy Analogue, Taurine and Inorganic Sulfate (J. Nutr.) (1978)
10. Efficacy of Three Methionine Sources in Diets for Pacific White Shrimp, *Litopenaeus vannamei* (Oceanic Institute, Aquatic Feeds and Nutrition Department) (2006)
11. Acute oral toxicity of L-Methionine in rats (Korea Institute of Toxicology) (2012)
12. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavouring, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Flavouring Group Evaluation²⁶: Amino acids from chemical group 34 (The EFSA Journal) (2006)
13. 対象外物質 評価書 メチオニン（食品安全委員会）(2012)
14. イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版、丸善出版（2007）

L-メチオニンの基準及び規格（案）

ア 製造用原体

(ア) 成分規格

含量 本品は、105°Cで4時間乾燥した後、定量するとき、L-メチオニン（ $C_5H_{11}NO_2S$ ）98.5%以上を含む。

物理的・化学的性質

- ① 本品は、白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
- ② 本品は、水にやや溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。
- ③ 本品は、希塩酸又は1 mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。
- ④ 本品の水溶液（1→100）のpHは、5.2～6.1である。

確認試験 DL-メチオニン製造用原体の確認試験を準用する。

純度試験

- ① 比旋光度 本品を105°Cで4時間乾燥し、その約1 gを0.01 gの桁まで量り、その数値を記録し、6 mol/L塩酸試液に溶かし、50 mLとし、必要ならばろ過し、この溶液の旋光度を測定するとき、 $[\alpha]_D^{25} = +21.1 \sim +25.1^\circ$ でなければならない。
- ② 溶状 DL-メチオニン製造用原体の純度試験①を準用する。
- ③ 塩化物 DL-メチオニン製造用原体の純度試験②を準用する（0.20%以下）。
- ④ 硫酸塩 DL-メチオニン製造用原体の純度試験③を準用する（0.30%以下）。
- ⑤ 鉛 本品0.5 g（0.45～0.54 g）を量り、鉛試験法（原子吸光光度法第1法）により鉛の試験を行うとき、その量は、20 µg/g以下でなければならない。
- ⑥ ヒ素 DL-メチオニン製造用原体の純度試験⑤を準用する（2 µg/g以下）。

乾燥減量 0.5%以下（1 g, 105°C, 4時間）

強熱残分 0.5%以下（1 g）

定量法 本品を105°Cで4時間乾燥し、その約0.3 gを0.001 gの桁まで量り、その数値を記録し、共栓フラスコに入れ、水100 mL、リン酸一水素カリウム5 g（4.5～5.4 g）、リン酸二水素カリウム2 g（1.5～2.4 g）及びヨウ化カリウム2 g（1.5～2.4 g）を加え、振り混ぜて溶かす。これに0.05 mol/Lヨウ素溶液50 mLを全量ピペットを用いて加え、密栓し、よく振り混ぜ、30分間放置した後、過量のヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する（指示薬 デンプン試液1 mL）。同様の方法で空試験を行う。

0.05 mol/Lヨウ素溶液1 mL=7.461 mg $C_5H_{11}NO_2S$

(イ) 保存の方法の基準

密閉容器に保存すること。

イ 製剤

(ア) 成分規格

L-メチオニン製造用原体の成分規格を準用する。

(イ) 保存の方法の基準

L-メチオニン製造用原体の保存の方法の基準を準用する。

2. 飼料一般の成分規格並びに製造、使用及び保存の方法及び表示の基準

飼料一般の表示の基準（下線部が改正箇所）

飼料添加物名	名称
L-アスコルビン酸 (略)	ビタミン C (略)
DL-メチオニン	メチオニン
L-メチオニン	メチオニン
メナジオン亜硫酸水素ジメチルピリミジノール (略)	ビタミン K ₃ (略)
リン酸二水素ナトリウム (結晶)	リン酸二水素ナトリウム