

平成31年 3 月 13 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 今井 俊夫

飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成30年 8 月28日付け30消安第2446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マンガンに係る食品健康影響評価について、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。

別添

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

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目 次

	頁
○ 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
(1) HMTBa	8
(2) マンガン	8
2. 体内動態試験	10
(1) 消化・吸収に関する知見	10
(2) 消化・吸収に関する試験（豚）	10
(3) 体内動態試験（牛）	11
(4) 体内動態試験（鶏）①	11
(5) 体内動態試験（鶏）②	12
(6) 体内動態試験（いしびらめ）	14
3. 残留試験	15
(1) 残留試験（牛①）	15
(2) 残留試験（牛②）	16
(3) 残留試験（豚①）	16
(4) 残留試験（豚②）	17
(5) 残留試験（鶏①）	18
(6) 残留試験（鶏②）	19
(7) 残留試験（ばなめいえび）	19
4. 遺伝毒性試験	20
(1) Mn-(HMTBa) ₂ に関する遺伝毒性試験	20
(2) マンガンの遺伝毒性に関する知見	21
(3) HMTBa の遺伝毒性に関する知見	21

(4) Mn-(HMTBa)2 に関する遺伝毒性のまとめ	21
5. 急性毒性試験	21
6. 亜急性毒性試験	21
7. 慢性毒性及び発がん性試験	21
8. 生殖発生毒性試験	21
9. 対象動物における飼養試験	22
(1) 耐容試験	22
(2) 飼養試験	22
III. 国際機関等における評価	23
1. EFSA での評価	23
2. EFSA での飼料に関するマンガンの評価	23
3. JECFA 及び EFSA での飼料におけるメチオニンの評価	24
IV. 食品健康影響評価	25
・ 別紙：検査値等略称	26
・ 参照	27
・ 別添 1 清涼飲料水評価書「マンガン」	
・ 別添 2 対象外物質「メチオニン」（第 3 版）	

〈審議の経緯〉

2018 年 8 月 28 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（30 消安第 2446 号）、関係資料の接受

2018 年 9 月 4 日 第 710 回食品安全委員会（要請事項説明）

2018 年 9 月 14 日 第 138 回肥料・飼料等専門調査会

2018 年 11 月 2 日 第 139 回肥料・飼料等専門調査会

2019 年 1 月 29 日 第 728 回食品安全委員会（報告）

2019 年 1 月 30 日 から 2 月 28 日まで 国民からの意見・情報の募集

2019 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〉

（2018 年 7 月 1 日から）

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

〈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 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 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

飼料添加物である 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン (CAS No. 292140-32-0) 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。

飼料添加物である 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン ($\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$) は、日本では一日摂取許容量は設定されていない。

$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ は、 HMTBa 及びマンガンがキレート結合したものであり、動物の消化管内では HMTBa 及びマンガンがそれぞれ吸収され、生体内で利用され则认为られる。

食品安全委員会は、動物に投与された HMTBa について「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人が過剰に摂取することはないと考えた」と評価している。また、清涼飲料水中のマンガンについて「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」におけるマンガンの成人耐容上限量 11 mg/日を基に NOAEL を 0.18 mg/kg 体重/日とし、日本人におけるマンガン平均摂取量 (3.7 mg/日) や動物実験での神経毒性を考慮してマンガンの TDI を 0.18 mg/kg 体重/日と設定している。

日本人におけるマンガンの食事を介した過剰摂取に関する報告はないものの、上記 TDI を基にして飼料添加物として使用された場合におけるマンガン摂取のヒトの健康への影響を評価することは許容され则认为られる。

$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ を飼料添加物として対象動物に混餌投与した試験では、無機態マンガンを投与した場合と比較して、各組織中のマンガン濃度に大きな差はみられなかった。

遺伝毒性試験では、*in vivo* の試験は行われていないが、*in vitro* における試験がいずれも陰性であったこと並びにマンガン及び HMTBa の遺伝毒性に関する知見から、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ が飼料添加物として適切に使用された場合において、食品を通じて生体にとって特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えた。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに生殖発生毒性試験は実施されていないが、対象動物を用いた飼養試験において毒性影響はみられなかった。

したがって、従来から日本で指定されているマンガンを含有する飼料添加物と比較して、食品を介したヒトへの毒性影響が大きく異なる可能性は低いと考えた。

以上のことから、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 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。

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マンガン

(2) 化学名

マンガンビス(2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸)

IUPAC

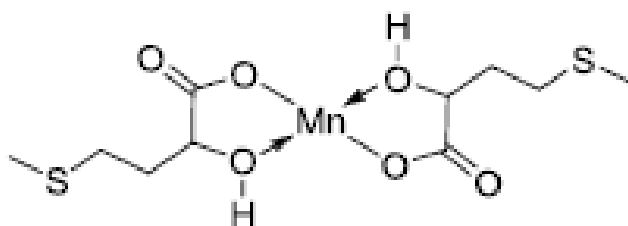
英名 : Manganese bis(2-hydroxy-4-methylthio butyrate) (参照1)

CAS (No. 292140-32-0) (参照2)

(3) 分子量

353.31 (参照 1)

(4) 構造式



(参照 1)

2. 製剤

本飼料添加物は、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。

4. 対象飼料及び添加量

評価要請者によると、本飼料添加物の飼料 1 kg へのマンガンとしての推奨添加量及び上限添加量は表 1 のとおりである。(参照 1)

なお、本評価書においては、マンガン化合物の重量から換算したマンガン元素としての重量を、元素記号を用いて mgMn 等と表記した。また、亜鉛、銅等の元素当たりの重量についても、同様に元素記号を用いて表記した。

表 1 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガンの対象飼料への推奨添加量及び上限添加量（飼料 1 kg 当たりの添加量（mgMn））

対象飼料	添加量	
	推奨添加量	上限添加量
牛 ¹	10～30	150
めん羊	—	150
山羊	—	—
豚	20	150
家さん	20	150
魚類	2～15	100
甲殻類	2～15	150

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マンガン ($\text{Mn} \cdot (\text{HMTBa})_2$) は、ノーバス社が開発した飼料中のマンガンの補給を目的とした有機態マンガンを成分とする飼料添加物である。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 分子及びマンガン 1 分子から構成されるキレート化合物である。一般に、有機態マンガンは、無機態マンガンと比較して生体利用率が高いと考えられている。本飼料添加物のマンガン含有量は 13%以上である。(参照 1)

日本では、マンガンを含む飼料添加物として炭酸マンガン、ペプチドマンガン及び硫酸マンガ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は、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、EU 等の十数か国・地域において販売されている。(参照 1)

国内外では、 $\text{Mn} \cdot (\text{HMTBa})_2$ は医療用医薬品又は食品添加物として使用されていない。

なお日本では、2018 年 2 月に、食品安全委員会が、HMTBa の亜鉛キレート化合物である 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛 ($\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$) を飼料添加物として使用することについて、「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る」と評価している。(参照 4)

今般、農林水産省から、 $\text{Mn} \cdot (\text{HMTBa})_2$ 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。

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、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

本評価書は、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ に関する飼料添加物指定審査用資料、清涼飲料水評価書「マンガン」等を基に、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1．ヒトに対する安全性

家畜での $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の吸収は、2 の (1) のとおり、経口投与された後、HMTBa 及びマンガンとしてそれぞれ消化管から吸収され、HMTBa はメチオニンに代謝されタンパク質の構成成分等として、マンガンは骨の形成や種々の酵素等の成分として生体内で利用されると考えられる。

したがって、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ が飼料添加物として使用され、畜産物を介したヒトへの健康影響について検討する場合は、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ と同様、主として HMTBa 及び金属部分であるマンガンが検討対象となる。

なお、評価要請者によると、対象動物への $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の投与濃度は動物種によって異なり、上限濃度は魚類を除き最大 150 mgMn/kg 飼料とされている (表 1)。

(1) HMTBa

本物質は、飼料添加物としての使用が認められており、2019 年に食品安全委員会は、別添の対象外物質「メチオニン」の飼料添加物の一剤型として、動物に投与された HMTBa について「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人が過剰に摂取することはないと考えた」と評価している。また、対象外物質であるメチオニンについては、「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ヒトの健康を損なうおそれはない」と評価している。(別添 2)

なお、本物質を構成成分とする $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ については、食品安全委員会は、「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」と評価している。(参照 4)

(2) マンガン

マンガンは、ヒトを含め動物の全ての組織に存在する必須元素であり、生体の免疫機能、細胞エネルギー代謝、生殖、消化、成長等生物学的及び生理学的機能の調節に関わっており、生体の正常な発育成長に重要な役割を果たすと考えられる。したがって、マンガン摂取については、不足であっても過剰であっても、骨成長、脳機能等に有害な健康影響を生じる可能性がある。

家畜は植物由来の飼料 (飼料添加物を含む)、飲水等からマンガンを摂取し

ている。ヒトが食品からマンガンを摂取する場合は、穀物、野菜等の植物由来の食品の方が畜産物と比較してマンガン濃度は概して高い（参照5～7、別添）ことから、食事の中の主要な栄養素としてのマンガン源は植物由来の食品であると考えられる。

2012年に食品安全委員会は、別添の清涼飲料水評価書「マンガン」において、マンガンの栄養成分としての機能及びヒトへの健康影響について、以下のとおり、まとめている。

「マンガンは、ヒトをはじめとする多くの生物にとって必須元素である。マンガン摂取不足又は過剰のどちらの場合も有害な健康影響を生じる可能性があるが、ほとんどの食物にはマンガンが含有されているため、ヒトのマンガン不足は稀にしか起こり得ない。

マンガンのヒトに対する健康影響として、高用量のマンガンを慢性的に摂取していた症例において中枢神経系への影響が認められている。動物実験でもマンガンの経口投与による中枢神経系への影響に関する知見が報告されているが、ヒトの平均摂取量よりも高い用量の反応であった。また、動物実験では、血液系、甲状腺、肝臓及び腎臓への影響に関する知見も報告されている。

発がん性については、ヒトへの発がん性を示す知見は得られていない。

遺伝毒性に関しては *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で陽性の結果が報告されているが、DNA との直接的な相互作用ではなく、DNA 合成や DNA 修復に関与するタンパク質の活性に及ぼす影響に起因していると考えられる。

したがって、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切であると判断した。

「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」においては、マンガンの成人の耐容上限量を 11 mg/日としているが、これは穀類、豆類、木の実などを中心とした食事におけるマンガン摂取量の推定最大量が 10.9 mg/日程度であるという報告と米国医学研究所（Institute of medicine : IOM）で設定した成人の耐容上限量 11 mg/日を参照し、日本人の健康障害非発現量を 11 mg/日と推定し、不確実性因子を 1 として算出したものである。

11 mg/日という値を基に、成人の体重を 60 kg と仮定して、マンガンの無毒性量（NOAEL）を 0.18 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられた。また、日本人におけるマンガンの平均摂取量が 3.7 mg/日であること、動物実験にみられた神経毒性はこの摂取量よりも高用量であることを考慮して、不確実係数を適用することなく、この値を TDI とみなすことができると考えられた。

以上から、マンガンの TDI を 0.18 mg/kg 体重/日と設定した。」

食品安全委員会では、これまでマンガンが飼料添加物として使用された場合のヒトの健康影響については評価していないが、上記のとおり、マンガン

の TDI を 0.18 mg/kg 体重/日としている。

なお、日本人の食事摂取基準（2015 年版）によると、日本人におけるマンガンの食事を介した過剰摂取に関する報告はないものの、健康障害非発現量を 11 mg/日と推定し、不確実性因子を 1 として 11 mg/日を成人の耐容上限量としている。（参照 6）

2. 体内動態試験

本飼料添加物を家畜に混餌投与した後の体内の動態に関する知見を整理した。

（1）消化・吸収に関する知見

Mn-(HMTBa)₂ の腸粘膜上皮での吸収の機序については完全に解明されていないとされている（参照8）一方で、これまでに、以下の関連する知見が得られている。

マンガン、亜鉛及び銅の有機態（HMTBa とのキレート体）又は無機態（硫酸塩）の消化・吸収を *in vivo* で比較した試験が 2 の（3）のとおり実施され、フィチン酸含有量が多い飼料では、有機態は無機態と比較して有意に吸収率及び保持率が高いとする結果が得られている。（参照9）

有機態が無機態よりも吸収率が良い理由としては、無機態は胃で解離した各金属イオンが、飼料中のフィチン酸、食物繊維等と結合し不溶化するためと考えられている。（参照 9、10）

胃の酸性条件における HMTBa の金属キレート体への影響については、Zn-(HMTBa)₂ を用いた *in vitro* の試験が実施されており、Zn-(HMTBa)₂ は酸性条件下で、亜鉛イオン及び HMTBa に一定程度解離するものの、その割合は無機態と比較して低いとする結果が得られている（参照11）。したがって、Mn-(HMTBa)₂ は、Zn と同様、胃の酸性条件下でマンガンイオン及び HMTBa に一定程度解離するものの、その割合は無機態と比較して低いと考えられる。

また、胃を通過した後の動態については、鶏を用いた Zn-(HMTBa)₂ に由来するメチオニンのタンパク質への取込み及び代謝等に関する試験の結果から、腸管に到達したマンガンイオン、HMTBa 又は Mn-(HMTBa)₂ は、マンガン及び HMTBa としてそれぞれ別々に体内に吸収され、マンガン及びメチオニン源としてそれぞれ利用されると考えられている。（参照 1、8、10、12、13）

（2）消化・吸収に関する試験（豚）

離乳豚（雄（去勢）、8 頭/群）にトウモロコシ飼料又はトウモロコシ飼料にフィチン酸を多く含む大豆ミールを添加した飼料に、有機態の亜鉛、銅若しくはマンガンとして HMTBa とのキレート体（40 mgZn/kg 飼料、50 mgCu/kg 飼料又は 20 mgMn/kg 飼料）又は無機態として各硫酸塩（40 mgZn/kg 飼料、50 mgCu/kg 飼料又は 20 mgMn/kg 飼料）を添加した飼料

を 12 日間混餌投与し、投与開始 6 から 11 日後に採取した尿及び糞中の各金属濃度について、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-OES）を用いて測定した。

各測定値に基づき算出した各金属の吸収率、見かけの総消化管消化率及び体内保持率について、有機態若しくは無機態のマンガン、亜鉛又は銅添加飼料投与群間で比較した結果、フィチン酸含量の多い大豆ミール添加飼料を給餌した場合では、有機態の各金属を添加した群は、無機態の各金属を投与した群と比較し、亜鉛では見かけの総消化管消化率が、銅及びマンガンでは見かけの総消化管消化率及び体内保持率が、それぞれ有意に高値であった。（参照 9）

（3）体内動態試験（牛）

牛（ホルスタイン種、10 頭/群）を用いた体内動態試験を実施した。

本試験では、馴致期間（20 日）後に、基礎飼料（29.11 mgMn/kg 飼料）に硫酸マンガンのみを添加する群（無機態マンガング群）、Mn-(HMTBa)₂ のみを添加する群（Mn-(HMTBa)₂ 群）並びに硫酸マンガン及び Mn-(HMTBa)₂ を等量添加する群（混合群）を設け、各群 14 mgMn/kg 飼料（0.43 mgMn/kg 体重/日に相当）を 100 日間混餌投与した。

血液試料について、黒鉛炉原子吸光光度分析法（GFAAS）を用いてマンガン濃度を測定した。

結果を表 2 に示した。

血清中マンガン濃度は、混合群が無機態マンガング群に比較して有意に高濃度（ $p<0.05$ ）であった。なお、血清中 Mn-SOD 活性について市販キットを用いて測定した結果、群間に有意差はみられなかった。（参照 1、14）

表 2 乳用牛を用いた Mn-(HMTBa)₂ の 100 日間混餌投与試験における血清中マンガン濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）及び Mn-SOD 活性（U/L）

	無機態マンガング群	Mn-(HMTBa) ₂ 群	混合群
マンガン濃度($\mu\text{g/L}$)	17.82 ^b	20.75 ^a	19.36 ^b
Mn-SOD 活性(U/L)	37.42	56.21	46.29

a, b : 同一行内において、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）体内動態試験（鶏）①

鶏（肉用種、1 日齢、雄、56 羽/群（7 羽×8 区画））を用いた体内動態試験を実施した。本試験では、表 3 に示したとおり、基礎飼料（17.5 mgMn/kg 飼料）に硫酸マンガンを添加した群（無機態マンガング群）、基礎飼料に Mn-(HMTBa)₂ を 20 mgMn/kg 添加した群（Mn-(HMTBa)₂ 群）及び無機態マンガング群の硫酸マンガンの一部を Mn-(HMTBa)₂ に一部置き換えた群（混合群）を設け、それぞれ 1 から 42 日齢まで混餌投与した。21

及び 42 日齢に各 8 羽から血液及び組織（肝臓、脾臓及び末節骨）を採取し、マンガン濃度を測定するとともに、42 日齢の肝臓 Mn-SOD 活性を測定した。

結果を表 4 に示した。

Mn-(HMTBa)₂ 投与群では、21 日齢の血清及び 42 日齢の脾臓でマンガン濃度が高かった（ $p<0.05$ ）。他の臓器では有意な差はみられなかった。

なお、試験終了時の Mn-(HMTBa)₂ 投与群での肝臓 Mn-SOD 活性は無機態マンガン群及び混合群に対して有意に高値であった（ $p<0.01$ ）。（参照 1、15）

表 3 被験飼料中の添加マンガン濃度（mgMn/kg 飼料）

添加物質	無機態マンガン群	Mn-(HMTBa) ₂ 群	混合群
硫酸マンガン	60	60	40
Mn-(HMTBa) ₂	0	20	20

注：添加前の基礎飼料には平均 17.5 mgMn/kg 飼料が含有されている。

表 4 鶏を用いた Mn-(HMTBa)₂ の 42 日間混餌投与試験における血清マンガン濃度（mgMn/L）及び組織中マンガン濃度（mgMn/kg）並びに肝臓 Mn SOD 活性（U/mg タンパク質）

日 齢	試料	無機態マンガン群	Mn-(HMTBa) ₂ 群	混合群
21 日	血清	0.32 ^b	0.37 ^a	0.35 ^{ab}
	肝臓	1.31	1.43	1.60
42 日	血清	0.33	0.39	0.37
	肝臓	2.15	2.58	2.39
	脾臓	1.64 ^b	1.93 ^a	1.76 ^{ab}
	趾骨	3.93	4.84	4.88
	脛骨	13.46	12.88	13.80
	肝臓 Mn-SOD	22.77 ^b	50.39 ^c	24.43 ^b

n=8

a, b：同一行内において、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（ $p<0.05$ ）。

c, d：同一行内において、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（ $p<0.01$ ）。

（５）体内動態試験（鶏）②

鶏（産卵鶏、37 週齢、54 羽/群（9 羽×6 区画））に Mn-(HMTBa)₂ を 9 週間混餌投与する体内動態試験を実施した。Mn-(HMTBa)₂ 群及び対照群（硫酸マンガン）における飼料 1 kg 当たりのマンガン添加量を表 5 に示した。

試験開始 4 及び 9 週に各群 6 羽から血液及び組織を採取し、また、各群から鶏卵 300 個を採取し、マンガン濃度について原子吸光分光法を用いて測定した。

結果を表 6 に示した。

投与 4 週間後の肝臓及び脾臓並びに 9 週間後の脾臓中のマンガン濃度が対照群と比較して有意に高値であった（4 週間後： $p<0.05$ 、9 週間後： $p<0.01$ ）。他の検査組織、卵黄及び血清中のマンガン濃度は、対照群との間に有意な変動がみられなかった。

なお、9 週間投与後の肝臓 Mn SOD 活性について、市販キットを用いて測定した結果、Mn-(HMTBa)₂ 群で有意に高い値がみられた（ $p<0.05$ ）。(参照 1、16)

表 5 被験飼料中の添加マンガン濃度 (mgMn/kg)

投与物質	Mn-(HMTBa) ₂ 群	対照群
硫酸マンガン	10	30
Mn-(HMTBa) ₂	20	0

注：添加前の飼料には平均 17 mgMn/kg 飼料が含有されている。

表 6 鶏を用いた Mn-(HMTBa)₂ の 9 週間混餌投与試験における血清中マンガン (μgMn/L) 及び組織中マンガン濃度 (mgMn/kg) 並びに肝臓 Mn SOD 活性 (U/mg タンパク質)

投与開始後 週数 (週)	試料	Mn-(HMTBa) ₂ 群	対照群
4	血清 (μgMn/L)	289.5±18.9	287.2±7.4
	肝臓	2.13±0.44 ^a	1.47±0.22
	脾臓	0.70±0.13	0.89±0.27
	膵臓	1.76±0.14 ^a	1.47±0.71
	趾骨	11.1±1.9	10.7±1.4
	卵黄	0.78±0.04	0.84±0.11
9	血清 (μgMn/L)	297.2±18.1	283.7±9.9
	肝臓	1.55±0.41	1.98±0.56
	脾臓	0.97±0.09 ^b	0.67±0.13
	膵臓	1.52±0.23	1.51±0.34
	趾骨	9.38±1.21	9.21±1.50
	卵黄	0.83±0.08	0.80±0.16
	肝臓 Mn-SOD (U/mg タンパク質)	88.3±39.1 ^a	43.0±13.5

n=6 測定値：平均値±SD

a：対照群との間に有意差(p<0.05)

b：対照群との間に有意差(p<0.01)

(6) 体内動態試験 (いしびらめ)

いしびらめ (150 匹/群 (30 匹×5 区画) に Mn-(HMTBa)₂ (5、10、20、35 又は 55 mgMn/kg 飼料：0.09、0.17、0.34、0.60 又は 0.94 mgMn/kg 体重/日相当) を 8 週間混餌投与した。対照群には硫酸マンガンと同用量投与した。基礎飼料はマンガンを 3.65 mgMn/kg 飼料 (0.06 mgMn/kg 体重/日に相当) 含有していた。

試験終了日に各群 5 匹を抽出し、血清及び動物体、並びに筋肉、肝臓等の組織中のマンガン濃度を ICP 発光分光分析 (ICP-OES) により測定した。

結果を表 7 に示した。

血清並びに組織中マンガン濃度に、投与源及びマンガン投与量による影響はみられなかった。

なお、SOD 活性を市販キットにより測定した結果においても、肝臓総 SOD 並びに Mn-SOD 活性に投与による影響はみられなかった。(参照 1、17)

表 7 いしびらめを用いた Mn-(HMTBa)₂ の 8 週間混餌投与試験における血清マンガン濃度及び組織中マンガン濃度 (µgMn/L 又は mgMn/kg)

試料(n=5)	飼料 1 kg 当たりのマンガン投与量 (mgMn)					
	0(無添加)	5	10	20	35	55
対照群						
血清	65.13 ±13.14	47.80 ±15.22	68.36 ±26.37	52.93 ±6.92	75.59 ±18.90	48.34 ±4.18
動物体全体	3.12 ±0.98	5.13 ±1.18	9.77 ±1.91	6.71 ±1.26	10.45 ±1.20	15.79 ±3.02
骨	64.41 ±4.60	75.14 ±5.40	71.17 ±4.29	74.32 ±3.56	94.89 ±3.75	100.21 ±4.40
筋肉	1.85 ±0.27	2.32 ±0.42	2.23 ±0.37	1.98 ±0.37	2.88 ±0.75	2.28 ±0.44
肝臓	1.11 ±0.10	1.58 ±0.37	1.68 ±0.14	1.19 ±0.23	1.29 ±0.15	0.90 ±0.07
投与群						
血清	-	50.87 ±12.72	103.51 ±23.89	76.79 ±23.73	98.89 ±28.34	124.27 ±11.20
動物体全体	-	4.33 ±1.07	5.69 ± 1.96	6.55 ± 1.37	10.42 ± 2.42	11.26 ±2.14
骨	-	72.19 ±6.72	77.32 ±3.74	80.11 ±4.47	85.69 ±1.91	91.24 ±9.37
筋肉	-	2.02 ±0.12	1.98 ±0.18	2.24 ±0.23	1.93 ±0.12	2.26 ±0.48
肝臓	-	0.95 ±0.21	1.07 ±0.10	1.03 ±0.14	0.99 ±0.13	1.04 ±0.14

平均値±SEM

3. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

牛(ホルスタイン種、23 又は 24 頭/群)に酸化マンガン又は Mn-(HMTBa)₂ を 103 日間混餌投与 (150 mgMn/kg 飼料) する残留試験が実施された。本試験におけるマンガン投与濃度及びその投与量を表 8 に示した。

投与開始前後の乳汁及び被毛中のマンガン濃度表 9 に示した。

投与群間に差はみられなかった。

なお、本試験は Zn-(HMTBa)₂、Cu(HMTBa)₂ 及び Mn-(HMTBa)₂ を同時に投与した試験であったが、投与群にこれらの投与に起因する毒性影響はみられなかった。(参照 1、2、18)

表 8 被験飼料中の添加マンガンの濃度及び分析値(mgMn/kg)

群	飼料中マンガンの濃度	
	投与濃度	分析濃度
Mn-(HMTBa) ₂ 群 ^a	150	103
酸化マンガング群 ^b	150	103
対照群 ^c	50	34

n=23 (Mn-(HMTBa)₂ のみ n=24)

a: 無機態銅及び無機態亜鉛を、それぞれ 35 mgCu/kg 飼料及び 150 mgZn/kg 飼料となるように添加

b: 無機態銅、無機態マンガンの濃度及び無機態亜鉛を、それぞれ 35 mgCu/kg 飼料、150 mgMn/kg 飼料及び 150 mgZn/kg 飼料となるように添加

c: 無機態銅、無機態マンガンの濃度及び無機態亜鉛を、それぞれ 13 mgCu/kg 飼料、14 mgMn/kg 飼料及び 50 mgZn/kg 飼料となるように添加

表 9 乳用牛を用いた Mn-(HMTBa) の 103 日間混餌投与試験における乳汁及び被毛中マンガンの濃度 (mgMg/L 又は mgMg/g)

群	乳汁		被毛	
	試験開始時	試験終了時	試験開始時	試験終了時
Mn-(HMTBa) ₂ 群	ND	ND	9.3	19.2
酸化マンガング群	ND	ND	7.4	14.5
対照群	ND	ND	7.6	15.1

n=23 (対照群のみ n=22) ND: 検出限界未満 (定量限界不明)

(2) 残留試験 (牛②)

牛(ホルスタイン種、10 頭/群)に酸化マンガンの濃度又は Mn-(HMTBa)₂ (150 mgMn/kg 飼料) を 60 日間混餌投与する残留試験が実施された。投与マンガンの濃度の分析値は、Mn-(HMTBa)₂ 及び酸化マンガング群ともに 175 mgMn/kg 飼料であった。

試験最終日の乳中マンガンの濃度は Mn-(HMTBa)₂ 群では 0.015 mgMn/kg、酸化マンガング群では 0.018 mgMn/kg であり、有意な差はみられなかった。(参照19)

(3) 残留試験 (豚①)

豚(雌、21,454 頭)に Mn-(HMTBa)₂、Zn-(HMTBa)₂ 及び 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅 (Cu-(HMTBa)₂) を混合した混合有機態ミネラルを離乳時から 4 産次まで混餌投与する残留試験が実施された (試験期間: 3 年)。

混合有機態ミネラル (Mn-(HMTBa)₂、Zn-(HMTBa)₂ 及び Cu-(HMTBa)₂) 添加群には飼料に添加するミネラル (マンガンの濃度、亜鉛及び銅) のうち 50% を無機態、50% を混合有機態とし、対照として無機態のみを添加する無機態添加群を設定した。各試験群の飼料 1 kg 当たりの各ミネラルとしての投与量を表 10 に示した。

投与開始後の未經産時及び経産時における肝臓及び脛骨を採材し、各ミネラルの濃度を測定した。

肝臓及び脛骨中の各ミネラル濃度を表 11 に示した。(参照20)

表 10 被験飼料中の添加ミネラル量 (mg)

群	飼料 1 kg 当たりの各ミネラルとしての投与量					
	(HMTBa) ₂			無機態		
	マンガン	亜鉛	銅	マンガン	亜鉛	銅
無機態(亜鉛、マンガン及び銅)添加群	0	0	0	38	165	16
混合有機態ミネラル添加群	19	82.5	8	19	82.5	8

表 11 豚を用いた混合有機態ミネラル(Mn-(HMTBa)₂、Zn-(HMTBa)₂及びCu-(HMTBa)₂)添加物の混餌投与試験における肝臓及び脛骨中のミネラル濃度 (mg/kg)

投与物質	測定	未經産 ^a		未經産+経産 ^b	
		肝臓	脛骨 ^c	肝臓	脛骨 ^c
無機態(マンガン、亜鉛及び銅)添加群	マンガン	2.21 ± 0.08	0.50 ± 0.04	2.32	-
	亜鉛	75.65 ± 5.2	136 ± 4.57	90.72	222.1
	銅	10.90 ± 5.5	5.50 ± 0.26	57.17	-
混合有機態ミネラル添加群(50%無機態+50%混合有機態ミネラル)	マンガン	2.08 ± 0.04	0.56 ± 0.05	2.52	-
	亜鉛	61.45 ± 2.9 ^d	128 ± 3.57	71.73	209.7
	銅	23.8 ± 3.1	5.15 ± 0.21	59.57	-

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(同一ミネラルについて)有意差あり (p<0.05)

(4) 残留試験(豚②)

豚(交雑種(LW)、26日齢、体重7.4kg、6頭/群)にMn-(HMTBa)₂を42日間混餌投与(150mgMn/kg飼料)する残留試験が実施された。対照群には同濃度(T2)又は約5分の1(T1)の硫酸マンガン混餌投与した。

結果を表12に示した。

投与群間に、マンガン濃度の有意差はみられなかった。(参照19)

表 12 豚を用いた $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の 42 日間混餌投与試験における組織中マンガ
ン濃度 (mgMn/kg)

項目	群		
	T1	T2	T3
投与化合物	硫酸マンガ	硫酸マンガ	$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$
投与量(mgMn) ^a	4/3	150/150	150/150
実投与量(mgMn) ^a	34/39	159/162	195/192
筋肉	0.15	0.11	0.12
肝臓	2.90	2.80	3.30
腎臓	1.10	1.10	1.20
脂肪皮膚含む	0.50	0.72	0.66

a: 飼料 1 kg 当たりの投与量
前スターター/スターター²飼料

(5) 残留試験 (鶏①)

鶏 (肉用種、1 日齢、200 羽 (雌雄各 100 羽)/群 (雌雄各 10 羽×10 区画)) に $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ を 35 日間混餌投与(60 又は 150 mgMn/kg 飼料 : 6 又は 15 mgMn/kg 体重/日に相当)し、組織中のマンガ

ン濃度を測定した。基礎飼料はスターター (0～21 日 : 25.1 mgMn/kg 飼料、2.5 mgMn/kg 体重/日に相当)又はフィニッシャー³(22～35 日 : 31.2 mgMn/kg 飼料、3.1 mgMn/kg 体重/日に相当)飼料を用いた。対照群の飼料には硫酸マンガ

ンを添加した。

試験終了時に硫酸マンガ投与及び $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の各濃度投与群から、それぞれ 6 羽 (雌雄各 3 羽) を抽出し、肝臓、腎臓、胸筋、皮膚、脛骨及び脂肪におけるマンガ

ン濃度を測定した。

結果を表 13 に示した。(参照 1、21)

2 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 7 月 24 日農林省令第 35 号) というブロイラー用飼料の「前期用」に相当すると考えられる。

3 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令というブロイラー用飼料の「後期用」に相当すると考えられる。

表 13 鶏を用いた $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の 35 日間混餌投与試験における組織中マンガ
ン濃度 (mgMn/kg)

試料	飼料 1 kg 当たりの添加量(mgMn)			
	$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$		硫酸マンガ	
	60	150	60	150
肝臓	0.1286	0.1678	0.1515	0.1535
腎臓	0.1556	0.1590	0.1455	0.1675
筋肉	0.795	0.480	0.480	0.480
皮膚	0.0392	0.0332	0.0357	0.0327
脛骨	7,500	7,717	7,650	7,333
脂肪	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

測定値：雌雄平均 (n=6) LOD：検出限界

検出限界：脂肪 0.03 mgMn/kg

(6) 残留試験 (鶏②)

鶏 (産卵鶏、体重 1,940 g、28 羽/群(4 羽×7 区画)) に $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ (20 又は 150 mgMn/kg 飼料) を 8 週間混餌投与する残留試験が実施された。対照群として、それぞれに同一のマンガン濃度の硫酸マンガンを添加する群を設けた。

8 週後の卵中のマンガン残留濃度を ICP-OES により測定した結果、40 卵中 8 卵が新鮮卵での定量限界 (0.49 mg/kg) 以上であり、そのうち 2 卵は硫酸マンガンの最大投与群、6 卵は $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の最大投与群であった。マンガン添加の両群で卵中のマンガン濃度はやや高値であったが、EFSA は、得られたデータでは統計学的に評価することはできなかったとしている。(参照 19)

(7) 残留試験 (ばなめいえび)

ばなめいえび (体重 0.6 g、33 匹/群 (11 匹×3 区画)) に基礎飼料 (25.9 mgMn/kg 飼料) 又は基礎飼料にマンガ、亜鉛及び銅からなる無機態ミネラル (56.0、85.3 又は 132.5 mgMn/kg 飼料) 若しくは $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 及び $\text{Cu}-(\text{HMTBa})_2$ からなる有機態ミネラル混合飼料添加物 (43.6、58.8、73.7 又は 87.8 mgMn/kg 飼料) を添加した飼料を 8 週間混餌投与する残留試験が実施された。

投与期間終了後、全身及び肝臓中のマンガン濃度を測定した結果、無機態ミネラル又は有機態ミネラル混合飼料添加物を投与したいずれの群においても、基礎飼料のみを投与した群と比較してマンガン濃度に有意差はみられなかった。(参照 22)

4. 遺伝毒性試験

(1) Mn-(HMTBa)₂に関する遺伝毒性試験

Mn-(HMTBa)₂の遺伝毒性試験結果を表14にまとめた。

Mn-(HMTBa)₂について、*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培養細胞を用いた染色体異常試験の結果はいずれも陰性であった。

表14 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>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	0 (1%CMC ^a)、2,500、5,000 µg/plate (±S9)	陰性	1、23
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	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	1、24
			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。

試験実施者は、*in vitro*での細菌を用いた復帰突然変異試験では変異を誘起せず、また、培養細胞を用いた染色体異常試験では一部の試験で核内倍加細胞が散見されたが、その再現性及び濃度依存性並びに当該現象の生物学的重要性の疑義から、染色体の構造的異常を誘発することはないと結論している。(参照 1、23、24)

(2) マンガンの遺伝毒性に関する知見

マンガンの遺伝毒性については、別添の清涼飲料水評価書「マンガン」において、「遺伝毒性に関しては *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で陽性の結果が報告されているが、DNA との直接的な相互作用ではなく、DNA 合成や DNA 修復に関与するタンパク質の活性に及ぼす影響に起因していると考えられる。」と評価されている。

(3) HMTBa の遺伝毒性に関する知見

HMTBa の遺伝毒性については、その代謝物であるメチオニンとともに、別添の対象外物質評価書「メチオニン」において、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと評価している。

(4) Mn-(HMTBa)₂ に関する遺伝毒性のまとめ

以上の知見から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、Mn-(HMTBa)₂ が飼料添加物として適切に使用された場合において、食品を通じて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えた。

5. 急性毒性試験

Mn-(HMTBa)₂ の急性毒性試験の結果を表 15 に示す。

表 15 Mn-(HMTBa)₂ の急性毒性試験結果

動物種	性別(匹数)	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット	雌 (6 匹)	強制経口	>2,000 mg/kg ^a	25

a: EFSA の評価書では 300～500 mg/kg とされているが、これは Cu-(HMTBa)₂ の結果であると考えられる。(参照：2、25～27)

6. 亜急性毒性試験

実施されていない。

7. 慢性毒性及び発がん性試験

実施されていない。

8. 生殖発生毒性試験

実施されていない。

9. 対象動物における飼養試験

(1) 耐容試験

牛、豚、鶏（肉用鶏及び産卵鶏）において、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ に関する複数の耐容試験が実施されている。牛、豚及び産卵鶏には上限添加濃度の3倍に当たる 450 mgMn/kg 飼料を、牛には57日間、豚では42日間、産卵鶏では8週間混餌投与し、肉用鶏には上限添加濃度の約5.3倍に当たる 800 mgMn/kg 飼料を20日間混餌投与する試験が実施されている。

いずれの試験においても $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 投与に関連する毒性影響はみられなかった。（参照 1、2、13、19、28）

(2) 飼養試験

牛、豚、鶏（肉用鶏及び産卵鶏）を用いて、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ に関する飼養試験が実施されている。牛には 15.2 mgMn/kg 飼料を267日間混餌投与、豚には 150 mgMn/kg 飼料を35日間混餌投与、 19 mgMn/kg 飼料を4産次までの期間混餌投与、又は 40 mgMn/kg 飼料を28日間混餌投与した。産卵鶏には 150 mgMn/kg 飼料を42日間混餌投与、肉用鶏では 45 mgMn/kg 飼料を63日間混餌投与した。

いずれの試験においても $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 投与に関連する毒性影響はみられなかった。（参照 1、29～35）

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. EFSA での評価

Mn-(HMTBa)₂ は、16%のマンガン及び 76%の水酸化メチオニンを含む飼料添加物であり、それぞれの成分についても EU において飼料添加物として認められている。

2008 年に、EFSA は、Mn-(HMTBa)₂ について評価を実施し、肉用鶏の肥育においては腓骨でのマンガンの蓄積が確認され、これまで用いられているマンガ化合物と比較して利用性は変わらず、本飼料添加物はマンガ源として安全であることが結論されている。他方、結果が他の動物種での感受性を保証するものでなく、それらへの外挿はできないとしている。また、急性毒性試験及び遺伝毒性試験の結果から、他のマンガ源に比較して付加される毒性はみられないとしている。飼養試験に基づく生物利用性の結果は、他に承認されているマンガ源と比較して可食組織への蓄積が基本的に異なることを示してはいないが、評価できる資料が限定されており、安全性を結論できるものではない。このため、EFSA は、本物質を飼料添加物として使用した際の消費者への安全性について結論付けられなかったとしている。(参照 2)

その後、豚、産卵鶏及び子牛での追加資料の提出を受け、2010 年に評価を実施し、全ての動物種について、飼料添加物として認められた上限添加濃度までの飼料への添加であれば、消費者の健康に与える懸念はないと結論した。(参照 19)

2. EFSA での飼料に関するマンガンの評価

飼料に含まれるマンガンに関する評価は、表 16 に示すとおり数多くなされており、全ての動物種に対する使用について、いずれも上限添加濃度までの使用であれば、消費者の健康に与える懸念はないとしている。

表 16 EFSA における飼料におけるマンガン化合物の主要な評価

評価年	化合物	評価	参照
2008	Mn·(HMTBa) ₂	消費者へのばく露について十分な資料が無く安全性を結論できないとした。	2
2009	Mn·(HMTBa) ₂	肉用鶏に飼料添加物として規定量を使用する限りにおいて、消費者の健康への安全に懸念はない。	36
2010	Mn·(HMTBa) ₂	飼料添加物として使用上限までの用量を用いた時、消費者の健康への影響の懸念はない。	19
2013	Mn (x) ₁₋₃ ·nH ₂ O	飼料添加物として用いた時、消費者の健康への影響の懸念はない。	37
2013	酸化マンガン	飼料添加物として用いた時、消費者の健康への影響の懸念はない。	38
2013	酸化マンガン、 硫酸マンガン	飼料添加物として用いた時、消費者の健康及び環境への影響の懸念はない。	39
2016	塩化マンガン 酸化マンガン 硫酸マンガン Mn(amino acid) ₁₋₃ ·nH ₂ O Mn(glycine) ₁₋₃ ·nH ₂ O	飼料添加物として用いた時、消費者の健康及び環境への影響の懸念はない。	40
2016	塩化マンガン	飼料添加物として用いた時、消費者の健康及び環境への影響の懸念はない。	41

3. JECFA 及び EFSA での飼料におけるメチオニンの評価

別添の対象外物質評価書「メチオニン」を参照。

IV. 食品健康影響評価

飼料添加物である $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ は、日本では一日摂取許容量は設定されていない。

$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ は、 HMTBa とマンガンがキレート結合したものであり、動物の消化管内で HMTBa 及びマンガンがそれぞれ吸収され、 HMTBa はメチオニンに代謝された上でタンパク質の構成成分等として、マンガンは骨の形成や種々の酵素等の成分として、生体内で利用されると考えられる。

食品安全委員会は 2019 年に、動物に投与された HMTBa について「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人が過剰に摂取することはないと考えた。」と評価している。

マンガンについては、マンガンを含有する飼料添加物として既に炭酸マンガン、ペプチドマンガン及び硫酸マンガンが指定されている。また、食品安全委員会は 2012 年に、清涼飲料水中のマンガンについて「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」におけるマンガンの成人耐容上限量 11 mg/日を基に NOAEL を 0.18 mg/kg 体重/日とし、日本人におけるマンガン平均摂取量（3.7 mg/日）や動物実験での神経毒性を考慮してマンガンの TDI を 0.18 mg/kg 体重/日と設定している。

日本人におけるマンガンの食事を介した過剰摂取に関する報告はないものの、健康障害非発現量を 11 mg/日と推定し、上記 TDI を基にして飼料添加物として使用された場合におけるマンガン摂取のヒトの健康への影響を評価することは許容されると考えられる。

$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ を飼料添加物として対象動物に混餌投与した試験では、無機態マンガンを投与した場合と各組織中のマンガン濃度に大きな差はみられなかった。

遺伝毒性試験では、*in vivo* の試験は行われていないが、*in vitro* における試験がいずれも陰性であったこと、並びにマンガン及び HMTBa の遺伝毒性に関する知見から、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ が飼料添加物として適切に使用された場合において、食品を通じて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えた。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに生殖発生毒性試験は実施されていないが、対象動物を用いた飼養試験において毒性影響はみられなかった。

したがって、従来から日本で指定されているマンガンを含有する飼料添加物と比較して、食品を介したヒトへの毒性影響が大きく異なる可能性は低いと考えた。

以上のことから、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 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
CMC	Carboxymethylcellulose：カルボキシメチルセルロース
Cu	銅
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
GFAAS	Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometry：黒鉛炉原子吸光光度分析法
HMTBa	2-hydroxy-4-methylthio butyrate acid: 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）
ICP-OES	Inductivity coupled plasma Optical Emission Spectrometry：ICP 発光分光分析
IOM	Institute of medicine：米国医学研究所
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
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
Mn	マンガン
Mn-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン
MnO ₂	酸化マンガン
Mn-SOD	Mn-superoxide dismutase：マンガンスーパーオキシドジスムターゼ
MnSO ₄ ・H ₂ O	硫化マンガン一水和物
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
SOD	superoxide dismutase：スーパーオキシドジスムターゼ
TDI	Tolerable Daily Intake：耐容一日摂取量
Zn	亜鉛
Zn-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛

〈参照〉

- 1 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 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(FEESAP)): Safety and efficacy of Mintrex®Mn (Manganese 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; 692, 1-17.
- 3 農林水産省：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 7 月 24 日農林省令第 35 号）
- 4 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）
- 5 文部科学省：科学技術・学術審議会資源調査分科会報告「日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）」
- 6 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（2014）
- 7 環境省：中央環境審議会水環境部会 環境基準健康項目専門委員会（第 9 回）資料 3-5（平成 20 年 12 月）
- 8 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 3-5（非公表）
- 9 Liu Y, Ma YL, Zhao JM, Vazquez-Añón M, and Stein HH. Digestibility and retention of zinc, copper, manganese, iron, calcium, and phosphorus in pigs fed diets containing inorganic or organic minerals. J Anim Sci. 2014; 92: 3407-15.
- 10 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 農業資材審議会飼料分科会への指摘事項意見書（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 資料 2-5（非公表）
- 12 Dibner JJ: Review of the metabolism of 2-hydroxy-4-(methylthio)butanoic acid. World Poultry Science Journal (review). 2003; 59: 99-110.
- 13 Yan F and Waldroup PW: Evaluation of Mintrex manganese as a source of manganese for young broilers. International J of Poultry Science. 2006; 5(8): 708-13.
- 14 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 3-6（非公表）
- 15 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 3-3（非公表）
- 16 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 3-4（非公表）
- 17 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 3-7（非公表）
- 18 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 4-4（非公表）
- 19 EFSA(Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed(FEESAP)): Scientific Opinion on the safety of a manganese chelate of hydroxy analogue of methionine (Mintrex®Mn) as feed additive for all

- species. EFSA Journal. 2010; 8(1): 1424.
- 20 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-15（非公表）
 - 21 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 4-3（非公表）
 - 22 Katya k, Lee S, Yun H, Dagoberto S, Browdy CL, Vazquez-Anon M and
Bai SC: Efficacy of inorganic and chelated trace minerals (Cu, Zn and Mn)
premix sources in Pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei* (Boone)
fed plant protein based diets. Aquaculture. 2016; 459: 117-23.
 - 23 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 5-2（非公表）
 - 24 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 5-3（非公表）
 - 25 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 5-1（非公表）
 - 26 ノーバス・インターナショナル：ミントレックス銅 飼料添加物指定審査用
資料 資料 5-1（非公表）
 - 27 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.
 - 28 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 5-4（非公表）
 - 29 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-16（非公表）
 - 30 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-14（非公表）
 - 31 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-15（非公表）
 - 32 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-9（非公表）
 - 33 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-11（非公表）
 - 34 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-12（非公表）
 - 35 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定
審査用資料 資料 3-13（非公表）
 - 36 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal
Feed(FEESAP)): Scientific Opinion on consumer safety of a manganese
chelate of hydroxy analogue of methionine (Mintrex®Mn) as feed additive
for chickens for fattening, The EFSA Journal. 2009; 7(9): 1316.
 - 37 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal
Feed (FEESAP)): Scientific Opinion on the safety and efficacy of
manganese compounds (E5) as feed additives for all species: manganese
chelate of amino acids, hydrate, based on a dossier submitted by Zinpro

- Animal Nutrition Inc. The EFSA Journal. 2013; 11(8): 3324.
- 38 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEESAP)): Scientific Opinion on the safety and efficacy of manganese compounds (E5) as feed additives for all animal species: manganous oxide, based on a dossier submitted by Poortershaven Industriële Mineralen B.V. The EFSA Journal. 2013; 11(8): 3325.
- 39 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEESAP)): Scientific Opinion on the safety and efficacy of manganese compounds (E5) as feed additives for all species: manganous oxide and manganous sulphate monohydrate, based on a dossier submitted by Eramet & Comilog Chemicals S. The EFSA Journal. 2013; 11(10): 3435.
- 40 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEESAP)): Safety and efficacy of manganese compounds (E5) as feed additives for all animal species: manganous carbonate; manganous chloride, tetrahydrate; manganous oxide; manganous sulphate, monohydrate; manganese chelate of amino acids, hydrate; manganese chelate of glycine, hydrate, based on a dossier submitted by FEFANA asbl. The EFSA Journal. 2016; 14(2): 4395.
- 41 EFSA (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEESAP)): Safety and efficacy of manganese hydroxychloride as feed additive for all animal species. The EFSA Journal. 2016; 14(5): 4474.

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 31 年 1 月 30 日～平成 31 年 2 月 28 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガンに係る評価書の変更点

修正箇所※	食品安全委員会 第 735 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会 第 728 回会合資料 (変更前)
8 頁 20 行目	本物質は、飼料添加物としての使用が認められており、 <u>2019 年に食品安全委員会は、別添の対象外物質「メチオニン」の飼料添加物の一剤型として、動物に投与された HMTBa について「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人が過剰に摂取することはないと考えた」と評価している。また、対象外物質であるメチオニンについては、「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ヒトの健康を損なうおそれのないことは明らかである」と評価している。</u> (別添 2)	本物質は、飼料添加物としての使用が認められており、 <u>2019 年に対象外物質であるメチオニンの飼料添加物の一剤型として、食品安全委員会は「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ヒトの健康を損なうおそれのないことは明らかである」と評価している。</u>
25 頁 13 行目	マンガンについては、マンガンを含有する飼料添加物として既に炭酸マンガン、ペプチドマンガン及び硫酸マンガンが指定されている。	マンガンについて、マンガンを含有する飼料添加物として既に炭酸マンガン、ペプチドマンガン及び硫酸マンガンが指定されている。
26 頁 27 行目	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン <u>亜鉛</u>	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン

※修正箇所は、第 735 回会合資料における頁等