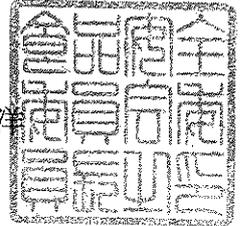




府食第155号
平成31年3月19日

農林水産大臣
吉川 貴盛 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マンガン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マンガンが、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、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。

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

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
- 2019年 3月 19日 第 735 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農林水産大臣へ通知

〈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、生体内で利用されると考えられる。

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

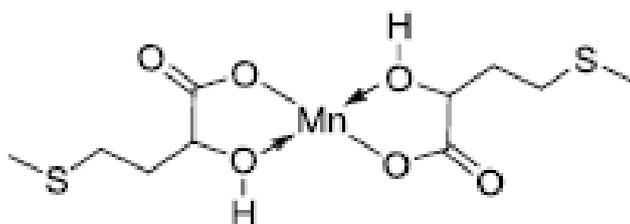
英名 : Manganese bis(2-hydroxy-4-methylthio butyrate) (参照1)

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
家きん	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 ($\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$) は、ノ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、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 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 ($\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$) 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、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 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、Mn-(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、Mn-(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 Mn-(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、Mn-(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、Zn-(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 Mn-(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 Zn-(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 (µg/L) 及び Mn-SOD 活性 (U/L)

	無機態マンガン群	Mn-(HMTBa) ₂ 群	混合群
マンガン濃度(µg/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 週間後の肝臓及び膵臓並びに 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含 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。

投与開始後の未経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 7.4 kg、6 頭/群) に Mn-(HMTBa)₂ を 42 日間混餌投与 (150 mgMn/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 Mn-(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	Mn-(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 Mn-(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
ン投与及び Mn-(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) で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で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 Mn-(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)			
	Mn-(HMTBa) ₂		硫酸マンガ ン	
	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 Mn-(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 Mn-(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つたとしている。(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
ン、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 Mn-(HMTBa)₂、Zn-(HMTBa)₂ 及び Cu-(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つた。(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	陰性	1、24
			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		
		試験 2-1 0 (1%CMC)、20、40、80 µg/mL (-S9) 20時間処理・培養	陰性 ^b		
		試験 2-2 0 (1%CMC)、100、800、1,400 µg/mL (+S9) 3時間処理、17時間培養			

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 Mn-(HMTBa)₂ は、日本では一日摂取許容量は設定されていない。

Mn-(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、ペプチドマンガ及び硫酸マンガが指定されている。また、食品安全委員会は 2012 年に、清涼飲料水中のマンガについて「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」におけるマンガの成人耐容上限量 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。

Mn-(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、無機態マンガを投与した場合と各組織中のマンガ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、並びにマンガ及び HMTBa の遺伝毒性に関する知見から、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。

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、Mn-(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.

清涼飲料水評価書

マンガン

2012年8月

食品安全委員会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 起源・用途	5
2. 化学名、元素記号、原子量	5
3. 物理化学的性状	5
4. 現行規制等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	6
(1) 体内動態	6
(2) 実験動物等への影響	9
(3) ヒトへの影響	20
2. 国際機関等の評価	26
3. 曝露状況	28
III. 食品健康影響評価	29
略号	35
<参照>	36

<審議の経緯>

2003年 7月 1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のマンガンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年 7月 18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 1月 31日	第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年 2月 21日	第11回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年 12月 22日	第12回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2012年 3月 22日	第9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2012年 6月 21日	第436回食品安全委員会報告
2012年 6月 21日	より2012年7月20日 国民からの御意見・情報の募集
2012年 8月 2日	化学物質・汚染物質専門調査会座長代理より食品安全委員会委員長へ報告
2012年 8月 6日	第442回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長*****）	
佐藤 洋（委員長代理*****）	
山添 康（委員長代理*****）	*：2007年2月1日から
三森 国敏（委員長代理*****）	**：2007年4月1日から
石井 克枝	***：2009年7月9日から
上安平冽子	****：2011年1月13日から
村田 容常	*****：2012年7月2日から

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史**

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

(2011年10月1日から)

佐藤 洋¹ (座長¹)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

圓藤吟史**

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐淵英機**

** : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

¹ : 2012年6月30日まで

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、マンガンの食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（マウス及びラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス及びラット）、神経毒性試験（ラット及びアカゲザル）、生殖・発生毒性試験（マウス及びラット）、遺伝毒性試験及び疫学調査等の成績である。

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。マンガン摂取は不足、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。

I. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

水中のマンガンは、主として地質に起因するが、鉱山廃水、工場排水などの混入が原因となることもある。また、湖沼・貯水池・河川の底層水の溶存酸素が少なくなると底質から溶出してくることもある。

マンガンはステンレス、特殊鋼の脱酸及び添加剤、アルミニウム、銅などの非鉄金属の添加剤並びに溶接棒の被覆材として用いられる。塩化マンガンは染色工業、医薬品、塩化物合成の触媒、塗料乾燥剤等に用いられ、二酸化マンガンは乾電池、酸化剤、フェライト及びマッチ原料等に用いられる。また、過マンガン酸カリウムは、マンガン、鉄、臭気及び有機物の除去剤及び漂白剤等として用いられる（厚生労働省 2003）。

2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：マンガン

英名：Manganese

CAS No. : 7439-96-5

元素記号：Mn

原子量：54.94

3. 物理化学的性状

マンガンには様々な化学形態があるが、本評価書に引用したもののうち、主なものの物理化学的性状を以下に示す。

名称	マンガン	塩化マンガン	硫酸マンガン	炭酸マンガン	酢酸マンガン	過マンガン酸カリウム
CAS No.	7439-96-5	7773-01-5	7785-87-7	598-62-9	638-38-0	7722-64-7
分子式	Mn	MnCl ₂	MnSO ₄	MnCO ₃	Mn(CH ₃ CO ₂) ₂	KMnO ₄
分子量	54.94	125.84	151.00	114.95	173.03	158.00
物理的性状	—	—	—	Powder	Brown crystals	—
沸点 (°C)	1962	1190	850 (分解)	—	80	—
融点 (°C)	1244	650	700	—	—	<240 (分解)
密度 (g/cm ³) (20°C)	7.21-7.44	2.98	3.25	3.1	1.59	2.70
水溶解度 (g/L)	分解	723 (25°C)	520 (5°C) ~700 (70°C)	65mg/L (25°C)	可溶	63.8 (20°C)

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) ; 0.05 (マンガンの量に関して)

水質管理目標値 (mg/L) ; 0.01 (マンガンの量に関して)

要監視項目指針値 (mg/L) ; 0.2 (全マンガン)

その他基準 :

給水装置の構造及び材質の基準 (mg/L) ; 0.005

労働安全衛生法 : 作業環境評価基準 (mg/ m³) ; 0.2

食品衛生法 (mg/L) :

清涼飲料水の製造基準 : ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果
実以外の清涼飲料水 ; 0.3

ミネラルウォーター類 ; 2

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) ; 飲料水で検出される濃度では健康上の懸念はない (第4版)

EU (mg/L) ; 0.05

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) ; 0.05 (Secondary Standard)

欧州大気質ガイドライン (µg/m³) (WHO 2000) ; 0.15 (年間平均として)

その他基準 : Codex Standard for Natural Mineral Waters (mg/L) ; 0.4

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン (WHO 2004、WHO 2008、WHO 2011a)、EPA /統合リスク情報システム (IRIS) のリスト及び飲料水衛生勧告 (EPA 1996、EPA 2004) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

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 mg Mn、µg Mn と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

マンガンの消化管吸収は、通常の生理学的プロセスで制御され、マンガン恒常性維持に役立っている。成人男性ボランティア7名に高繊維質の食事を7週間摂取させた試験における5~7週目の平均マンガン吸収率は7.7±6.3%で、測定可能な量のマンガンは体内に残留しなかった (Schwartz et al. 1986)。マンガンを含有する乳児用調合乳を摂取した成人7名においても、平均8.4±4.7%の吸収が観察された

(Sandström et al. 1986)。成人男女では、植物性食物からのマンガン吸収は1.4~5.5%で、対照物質の塩化マンガン(II)水溶液からの吸収7.8~10.2%に比べ有意に低かった (Johnson et al. 1991)。マンガン吸収率は幼若動物や乳児の方が高い可能性がある (Keen et al. 1986)。

食物中に繊維、シュウ酸、フィチン酸が含有されていると、マンガン吸収は減少

する傾向がある (Gibson 1994)。マンガン吸収と鉄吸収は密接な関連があり、鉄欠乏性の食事を摂取していると、鉄とマンガン両方の吸収が増加する (Sandström et al. 1986、Thomson et al. 1971、Finley 1999)。また、マンガン吸収は食物中カルシウム濃度とは反比例の関係にある (Schroeder et al. 1966、McDermott and Kies 1987、Lutz et al. 1993)。タンニン等の茶の特定成分も、マンガン吸収を減少させる可能性がある (Freeland-Graves and Llanes 1994)。

食物と水とでマンガン吸収率に大きな差はないが、絶食状態では水からの吸収率が多少増加する (EPA 1996)。

a. 成人による調合乳からのマンガン吸収

乳児用調合乳と母乳両方に含まれる成分の中に、マンガンの生物学的利用率に影響を与えるものがあるとみられる。大豆タンパク質由来の調合乳には、高濃度のフィチン酸と植物性タンパク質が含有され、マンガンの生物学的利用率減少に関与している可能性がある。また、鉄強化調合乳による鉄の抑制影響に関する研究で、マンガンの生物学的利用率はさらに減少するようである (Freeland-Graves 1994)。

成人でのマンガン吸収率は母乳では 8.2% で、牛乳の 2.4%、大豆由来調合乳の 0.7% に比べて有意に高かった (Davidsson et al. 1989a)。鉄強化調合乳中のマンガンは 2 価 (Mn(II)) であり、腸内ラクトフェリン受容体による吸収の調節ができないが、母乳中のマンガンは 3 価 (Mn(III)) でラクトフェリンと結合しているため、吸収が調節される (EPA 1996)。母乳中のラクトフェリンや牛乳に多く含まれるカルシウムが吸収率の差に寄与していると推測された (Davidsson et al. 1989a)。

b. 乳児でのマンガン吸収

ヒト乳児では、マンガン排泄の主要経路である胆汁排泄系が完全には発達していないため、マンガンの体内負荷量に影響が生じるとみられる (Lönnerdal 1994)。母乳と乳児用調合乳の両方を飲んでいる乳児では、マンガンの保持能が高かった (Dörner et al. 1989)。ラットを用いた試験では、幼若動物は成熟動物よりも有意に多量のマンガンを腸管吸収することが示された (Lönnerdal et al. 1987)。また動物試験において、マンガンが血液脳関門を通過する速度は新生児では成熟動物の 4 倍であることも明らかにされている (Mena 1974)。ヒト乳児におけるマンガン吸収に関するデータはほとんどないが、成人に比べて乳児はマンガンの過負荷に対する防御が不十分であることが示されている。生後 6 週までの乳児では、赤血球中マンガン含有量は成人よりも約 7~9% 高かった (Hatano et al. 1985)。新生児は消化管から容易にマンガンを吸収し、しかも吸収したマンガンを排泄しにくい。また、新生児においては、吸収されたマンガンは血液脳関門を容易に通過するという証拠がある (EPA 1996)。

② 分布

マンガンは身体のあらゆる組織に存在し、ほとんどのヒト組織におけるマンガン濃度は 0.1~1 $\mu\text{g Mn/g}$ 湿重量の範囲にある。通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、膵臓、副腎で、最も低いのは骨と脂肪である (Tipton and Cook 1963、Sumino et al. 1975)。また、マンガンは生殖細胞にも存在する (Reaney et al. 1988)。

乳児や幼若動物では、マンガンは脳の特定領域に特異的に蓄積する (WHO 2004)。Long-Evans ラット (雌雄、14 日齢) の強制経口投与試験では、マンガンは線条体、視床下部、中脳及び後脳に蓄積し、小脳及び大脳皮質への蓄積はわずかであった (Kontur and Fechter 1988)。また、脳の各部位におけるマンガン濃度は Mn(II) として腹腔内投与するより Mn(III) として腹腔内投与した方が高かった (Reaney et al. 2006)。

③ 代謝

マンガンは環境中から通常 Mn(II) 又は 4 価マンガン (Mn(IV)) として摂取されるが、生体内の種々の酵素中では Mn(III) として存在する可能性が挙げられており

(Leach and Lilburn 1978、Utter 1976)、体内で酸化によりマンガンの価数が変化する可能性が示唆されている。また、Wistar ラットに塩化マンガンを投与した試験において、胆汁及び組織中で増加したマンガンのほとんどが電子スピン共鳴法 (ESR) ではシグナルを示さなかった (Sakurai et al. 1985、Tichy and Cikrt 1972) ことから、Mn(II) から Mn(III) に変化したとみられる。ただし、Mn(II) がタンパク質等の生体分子と錯体を形成した可能性もある。

in vitro 試験で、ヒトセルプラスミンが Mn(II) を Mn(III) へ酸化することが示された。また、*in vitro* 試験でマンガン酸化に伴いマンガンの結合が α_2 -マクログロブリンからトランスフェリンに変化すること、ウシの *in vivo* 試験で Mn(II)- α_2 -マクログロブリンのクリアランスが Mn(II)-トランスフェリンのクリアランスより迅速に進行することが示されている (Gibbons et al. 1976)。

ddY マウスの混餌投与試験において、マウスの様々な組織中のマンガン濃度は投与したマンガン形態により異なっていた。肝臓及び腎臓中のマンガン濃度は、塩化マンガンや二酸化マンガンを投与した動物より、酢酸マンガンや炭酸マンガンを投与した動物で高かった (Komura and Sakamoto 1991)。

④ 排泄

マンガンはほぼ全てが糞中に排泄されるが、ごく一部 (0.1~2%) が尿中排泄される (Davis and Greger 1992)。糞中のマンガンは、経口経路での未吸収マンガンと胆汁に排泄されたマンガンからなる。ヒトでは排泄に二相性を示し、半減期はそれぞれ 13 日、37 日である (Sandström et al. 1986、Davidsson et al. 1989b)。他に汗、毛髪、母乳が排泄に関与しているという報告もある (Roels et al. 1992)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

Wistarラット(雌雄)における塩化マンガン水溶液の単回強制経口投与試験では、塩化マンガンの経口半数致死量(LD₅₀)は、雄で342 mg Mn/kg体重、雌で331 mg Mn/kg体重(Kostial et al. 1989)、ラットにおける酢酸マンガンのLD₅₀は1,082 mg Mn/kg体重であった(Smyth et al. 1969)。

なお、Fischer344 (F344) /Nラットにおける硫酸マンガン(1,300 mg Mn/kg体重/日)の14日間混餌投与試験で、死亡は認められていない(NTP 1993)。

② 亜急性毒性試験

a. 13週間亜急性毒性試験(マウス)

B6C3F₁マウス(雌雄、各投与群10匹)における硫酸マンガン(II)一水和物(0、3,130、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm : 3,130、25,000、50,000 ppmは122、975、1,950 mg Mn/kg体重/日)の13週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表1に示す。

雄の全投与群と雌の50,000 ppm投与群において、有意な体重増加抑制がみられた。雄の50,000 ppm投与群では、最終体重が13%減少し、肝臓の絶対及び相対重量は有意に減少した。50,000 ppm投与群では雌雄ともに、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度が低下し、赤血球数が有意に減少した。雄の25,000 ppm及び50,000 ppm投与群では、総白血球数が有意に減少したが、著者らは投与に関連した影響とは結論できないとしている。どの投与群でも臨床症状はみられなかったが、雄の50,000 ppm投与群では、軽度の前胃扁平上皮細胞の過形成及び過角化が観察された。(NTP 1993)。

表1 マウス13週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	50,000 ppm (1,950 mg Mn/kg 体重/日)	最終体重13%減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度減少、赤血球数の減少、軽度の前胃扁平上皮細胞の過形成及び過角化	体重増加抑制、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度減少、赤血球数の減少
	25,000 ppm (975 mg Mn/kg 体重/日) 以上	総白血球数の減少	毒性所見なし
	3,130 ppm (122 mg Mn/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制	毒性所見なし

b. 24日間亜急性毒性試験(ラット)

CDラット(雌雄、各投与群雄5匹、雌1匹)における塩化マンガン(II)四水和物(0、1、10、20 mg Mn/kg体重/日)の出生直後から24日齢までの強制経

口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

10 mg Mn/kg 体重/日以上 of 投与群で、視床下部のドーパミンレベルが有意に減少、20 mg Mn/kg 体重/日投与群で視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性が有意に増加し、チロシンヒドロキシラーゼ活性が有意に減少した (Deskin et al. 1980)。

表 2 ラット 24 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化マンガン(II) 四水和物	20 mg Mn/kg 体重/日	視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性の増加、チロシンヒドロキシラーゼ活性の減少
	10 mg Mn/kg 体重/日以上	視床下部のドーパミンレベル減少

c. 8 週間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット (雄) における炭酸マンガン (55 mg Mn/kg 体重/日) の 8 週間混餌投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

投与群において、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度が有意に減少した (Miller et al. 2006)。

表 3 ラット 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
炭酸マンガン	55 mg Mn/kg 体重/日	ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の減少

d. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)

F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における硫酸マンガン(II)一水和物 (0、1,600、3,130、6,250、12,500、25,000 ppm : 1,600 ppm は雄 33、雌 40 mg Mn/kg 体重/日、6,250 ppm は雄 130、雌 155 mg Mn/kg 体重/日、25,000 ppm は雌 618 mg Mn/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

雄の 3,130 ppm 以上の投与群にわずかな体重増加抑制が、雌の 6,250 ppm 以上の投与群に有意な体重増加抑制がみられた。雄の全投与群と雌の 25,000 ppm 投与群では、肝臓の絶対及び相対重量が有意に減少した。雌の全投与群では肺の絶対及び相対重量も有意に減少した。雄では、全投与群で総白血球数に変化はみられなかったが、好中球数が有意に増加し、6,250 ppm 以上の投与群でリンパ球数が有意に減少した。一方、雌では 6,250 ppm 以上投与群でリンパ球数の減少により総白血球数が有意に減少した。雄の 6,250 ppm 以上投与群で、ヘマトクリット値と赤血球数がわずかだが有意に増加した。著者らは、これらの変化がマンガンに由来するかどうかは明確でないとしている。どの投与群においても、マンガン投与に起因する病理組織学的変化、臨床症状はみられなかった (NTP 1993)。

表4 ラット13週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	25,000 ppm (雌; 618 mg Mn/kg 体重/日)	—	肝臓の絶対及び相対重量の減少
	6,250 ppm (雄; 130 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 155 mg Mn/kg 体重/日) 以上	ヘマトクリット値と赤血球数の増加 リンパ球数の減少	有意な体重増加抑制 リンパ球数の減少による総白血球数の減少
	1,600 ppm (雄; 33 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 40 mg Mn/kg 体重/日) 以上	好中球数増加 肝臓の絶対及び相対重量の減少	肺の絶対及び相対重量の減少

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2年間慢性毒性試験(マウス)

B6C3F₁マウス(雌雄、各投与群70匹)における硫酸マンガン(II)一水和物(0、1,500、5,000、15,000 ppm : 5,000 ppmは雌64 mg Mn/kg体重/日、15,000 ppmは雄585、雌731 mg Mn/kg体重/日)の2年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

雌の全投与群において最終体重が対照群に比べ用量依存的に減少した。雄の15,000 ppm投与群と雌の5,000 ppm以上の投与群で、甲状腺濾胞拡張が有意に多かった。また、雄の15,000 ppm投与群と雌の全投与群で、甲状腺濾胞上皮細胞の限局性過形成の発生頻度が有意に増加した。濾胞細胞腺腫が15,000 ppm投与群の雄6%、雌10%に発生したが、対照群に比べて有意差はなかった。雌雄の15,000 ppm投与群で、前胃扁平上皮細胞限局性過形成の発生頻度が有意に増加した。

濾胞細胞腺腫の発生頻度のわずかな増加と、甲状腺濾胞上皮過形成の発生頻度の有意な増加に基づき、著者らは、B6C3F₁マウスにおける硫酸マンガン(II)一水和物の発がん性に対する不確かな(equivocal)証拠があるとしている。(NTP 1993)。

表5 マウス2年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	15,000 ppm (雄; 585 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 731 mg Mn/kg 体重/日)	甲状腺濾胞上皮細胞の限局性過形成と濾胞拡張の発生頻度増加、前胃扁平上皮細胞限局性過形成の発生頻度増加	前胃扁平上皮細胞限局性過形成の発生頻度増加
	5,000 ppm (雌; 64 mg Mn/kg 体重/日) 以上	毒性所見なし	甲状腺濾胞拡張の発生頻度増加
	1,500 ppm 以上	毒性所見なし	用量依存的な最終体重減少、甲状腺濾胞上皮限局性過形成の発生頻度増加

b. 2年間慢性毒性試験(ラット)

F344/Nラット(雌雄、各投与群70匹)における硫酸マンガン(II)一水和物(0、1,500、5,000、15,000 ppm:雄0、20、65、200 mg Mn/kg体重/日、雌0、23、75、232 mg Mn/kg体重/日¹⁾)の2年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表6に示す。

雄の15,000 ppm投与群では、最終体重が対照群に比べ10%低く、腎症及び腎不全により生存率が有意に減少し、慢性進行性腎症が重症化した。一方、雌では、最高用量の15,000 ppm投与群でも影響がみられなかった。雌雄とも、背景データに比べて、腫瘍発生の有意な増加はみられなかった。

著者らは、15,000 ppmまでの硫酸マンガン(II)一水和物の雌雄F344/Nラットにおける発がん性の証拠はないとしている(NTP 1993)。

表6 ラット2年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(II) 一水和物	15,000 ppm (雄; 200 mg Mn/kg 体重/日、 雌; 232 mg Mn/kg 体重/日)	最終体重10%減少、腎症及び 腎不全による生存率の減少、 慢性進行性腎症重症化	毒性所見なし

c. 65週間慢性毒性試験(ラット)

Sprague-Dawley (SD)ラット(雄、各投与群12匹)における塩化マンガン(II)四水和物(0、1,000 ppm:0、40 mg Mn/kg体重/日(WHO換算))の65週間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表7に示す。

運動レベルの増加及びドーパミン作動性機能の一時的な向上が観察された(Nachtman et al. 1986)。

表7 ラット65週間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II) 四水和物	1,000 ppm (40 mg Mn/kg 体重/日)	運動レベルの増加 ドーパミン作動性機能の一時的な向上

④ 神経毒性試験

a. 20日間発達神経毒性試験(ラット)

SDラット新生児(雌雄、各投与群10~12匹)におけるマンガン(0、50、250、500 µg Mn/日:0、0.7、3.8、7.5 mg Mn/kg体重/日)の出生後1~20日における飲水投与試験が行われた。マンガンは、児の嗜好に合わせて10%ショ糖液に塩化マンガンを混ぜて調整した。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

¹⁾ NTP 1993には、硫酸マンガン(II)一水和物1日当たり投与量は、雄は60、200、615 mg/kg体重/日、雌は70、230、715 mg/kg体重/日と記載されている。

投与による体重、飼料摂取量への影響は認められなかった。出生後 14 日に 500 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で脳及び小腸のマンガン濃度に有意な増加がみられ、出生後 21 日に 250、500 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で腎臓のマンガン濃度に有意な減少がみられたが、出生後 40 日にはいずれの臓器でも投与による有意差はみられなかった。出生後 6 日に実施した立ち直り試験(Righting test)²では、250、500 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で反射時間の遅延が認められたが、有意ではなかった。出生後 10 日に実施した嗅覚に基づく帰巣能試験では、500 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で帰巣時間の有意な遅延がみられた。また、50 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群では、出生後 32 日に実施した受動的回避試験で電気ショックの回数に用量依存的な増加がみられた。一方、線条体ドーパミンレベルに用量依存的な減少がみられ、500 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群で 50%減少した (Tran et al. 2002a)。

表 8 ラット 20 日間発達神経毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化マンガン	500 $\mu\text{g Mn/日}$ (7.5 mg Mn/kg 体重/日)	嗅覚弁別による帰巣時間の遅延 (出生後 10 日)、線条体ドーパミンレベル 50%減少
	50 $\mu\text{g Mn/日}$ (0.7 mg Mn/kg 体重/日)	受動的回避試験での電気ショック回数用量依存的増加、線条体ドーパミンレベル用量依存的な減少 (出生後 32 日)

また、上記試験の SD ラット新生児 (雄、各投与群 8 匹) について成熟期 (出生後 50~64 日) に行動学的試験を行い、出生後 65 日の線条体ドーパミンレベルを測定した。250、500 $\mu\text{g Mn/日}$ 投与群では、線条体ドーパミンレベルに有意な減少がみられたが、Burrowing detour 試験及び受動回避試験では、統計学的に有意な能力減少はみられなかった (Tran et al. 2002b)。

b. 21 日間発達神経毒性試験(ラット)

SD ラット新生児 (雄、各投与群 8~9 匹) における塩化マンガン (0、250、750 $\mu\text{g/匹/日}$: 0、4.4、13.1 mg Mn/kg 体重/日) の出生後 1~21 日の飲水投与試験が行われた。塩化マンガンは、10%ショ糖液に混ぜて調整した。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

自発運動を評価したところ、高用量群で新生児期 (出生後 10~14 日) に負の走地性に対する影響がみられ、成熟期 (出生後 90 日) に有意な神経化学的影響 (線条体におけるドーパミントランスポーターの減少) がみられた。また、高用量群の成熟期 (出生後 90 日) にコカイン 10 mg/kg 体重を腹腔内投与した場合、自発運動の増加がみられたが、コカイン 20 mg/kg 体重を腹腔内投与した場合、逆に自発運動の減少がみられた (Reichel et al. 2006)。

² 動物を仰向けにケージに置き、回転後四肢全てが接地するのに要する時間を測定する試験。

表 9 ラット 21 日間発達神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	750 µg/匹/日 (13.1 mg Mn/kg 体重/日)	新生児期：負の走地性に影響 成熟期（出生後 90 日）：神経化学的影響（線条体におけるドーパミントランスポーターの減少）、コカインで誘導される自発運動反応に影響

同様に高用量の塩化マンガン曝露がドーパミントランスポーターに与える影響について検討した試験として、SD ラット新生児（性別不明、各投与群 10 匹）における塩化マンガン（750 µg Mn/匹/日）の出生後 21 日間（出生後 1～21 日）における飲水投与試験があり、出生後 90 日には投与群の線条体と側坐核でドーパミントランスポータータンパク質発現とドーパミン取込みの減少がみられている（McDougall et al. 2008）。

c. 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雌雄、各投与群 9～10 匹）における塩化マンガン(II)四水和物の 30 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

ラットを迷路で 10 日間訓練した後、塩化マンガン(II)四水和物（0、20、50 mg/kg 餌/日：0、5.6、13.9 mg Mn/kg 体重/日）を 30 日間混餌投与し、再び 10 日間の迷路試験を行った群をそれぞれ G1、G2、G3 とした。一方、ラット（性別不明、各投与群 12 匹）に塩化マンガン(II)四水和物（20、50 mg/kg 餌/日：5.6、13.9 mg Mn/kg 体重/日）を 30 日間混餌投与後に 10 日間迷路訓練をし、引き続き 90 日間通常の餌を与えた後、迷路試験を行った群をそれぞれ G4、G5 とした。G2 と G3 の動物は、迷路訓練で習得した技術を半分程度失い、G3 の動物は攻撃性を増していた。塩化マンガン(II)四水和物投与後に訓練した G4 と G5 の動物は、全く迷路を覚えられなかった（Shukakidze et al. 2003）。

著者らは、最小毒性量（LOAEL）を 5.6 mg Mn/kg 体重/日としている（Shukakidze et al. 2003）。

表 10 ラット 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄	
		迷路訓練実施時期	
		塩化マンガン(II) 四水和物投与前	塩化マンガン(II) 四水和物投与後
塩化マンガン(II) 四水和物	50 mg/kg 餌/日 (13.9 mg Mn/kg 体重/日)	攻撃性増加	-
	20 mg/kg 餌/日 (5.6 mg Mn/kg 体重/日) 以上	習得技術半分喪失	迷路の学習不可（行動障害）

d. 44 日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット (雄、各投与群4匹) における塩化マンガン (0、150 mg Mn/kg体重/日) の出生後から44日間の飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

150 mg Mn/kg体重/日投与15~20日目に運動失調及び硬直した不安定な姿勢が観察され、15日目に線条体と視床下部のホバニリン酸濃度が減少したが、60日目には回復した (Kristensson et al. 1986)。

表 11 ラット 44 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	150 mg Mn/kg 体重/日	運動失調、硬直した不安定な姿勢

e. 10 週間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 16 匹) における塩化マンガン(II)四水和物 (0、15、59 mg/kg 体重/日 : 0、6.5、25.9 mg Mn/kg 体重/日) の 10 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

迷路試験(空間学習と記憶試験)、オープンフィールド試験(運動能力)等を用いて行動影響を調べた。低用量群、高用量群ともに、短期と長期の空間記憶能と自発的オープンフィールド活性は減少し、音響驚愕反応の回数は連係するプレパルス抑制とともに減少した。感覚誘発電位の潜時は延長され、持続時間は短縮された (Vezér et al. 2005、Vezér et al. 2007)。

表 12 ラット 10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II)四水和物	15 mg/kg 体重/日 (6.5 mg Mn/kg 体重/日) 以上	空間記憶能と自発的オープンフィールド活性の減少、音響驚愕反応の回数減少、感覚誘発電位の潜時延長と持続時間短縮

f. 21 週間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット (雄、各投与群 15 匹) に塩化マンガン (0、137.5 mg Mn/kg 体重/日) を 2 週間飲水投与した後、投与群を 2 群にわけ、引き続き塩化マンガン(275、550 mg Mn/kg 体重/日) を 19 週間飲水投与する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

各投与群の半数の動物はメタクリレート製の円筒容器に毎日 2 時間拘束してストレスを与えた。大脳と小脳のマンガン濃度は塩化マンガン投与群で有意に増加し、体重と摂餌量は有意に減少した ($p < 0.05$)。拘束ストレスを受けた高用量群では、オープンフィールドでの活動が有意に減少した ($p < 0.05$)。高用量群では、ストレスの有無に関わらず空間学習能力が減少した (Torrente et al. 2005)。

表 13 ラット 21 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	137.5 mg Mn/kg 体重/日×2 週間 550 mg Mn/kg 体重/日×19 週間	空間学習能力減少 拘束ストレス有: オープンフィールドでの活動減少
	137.5 mg Mn/kg 体重/日×2 週間 275 mg Mn/kg 体重/日×19 週間 以上	体重・摂餌量減少

g. 4 か月間亜急性毒性試験(アカゲザル)

アカゲザルの乳児(雄、各投与群 8 匹)を 3 群に分け、それぞれに市販の牛乳由来の乳児用調合乳(17.59 mg Mn/kg 体重/日: 対照群)、大豆由来の乳児用調合乳(107.5 mg Mn/kg 体重/日: I 群)及び塩化マンガンを添加した大豆由来の乳児用調合乳(328 mg Mn/kg 体重/日: II 群)を 4 か月間経口投与する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

I 群、II 群ともに、対照群に比べ、肉眼観察による運動機能の成熟度、成長、脳脊髄液中のドーパミンやセロトニン代謝物の濃度、認知機能試験のパフォーマンスに差はなかったが、両群とも 1 か月目と 1.5 か月目の間に遊び活動の減少、4 か月目に睡眠中の活動減少がみられた(Golub et al. 2005)。

表 14 アカゲザル 4 か月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	107.5 mg Mn/kg 体重/日以上	遊び活動の減少、睡眠中活動の減少

h. 18 か月間慢性毒性試験(アカゲザル)

アカゲザル(雄、各投与群 4 匹)における塩化マンガン(II)四水和物(0、25 mg/kg 体重/日: 0、6.9 mg Mn/kg 体重/日)の 18 か月間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

筋力減少及び下肢の硬直が観察された。剖検の結果、黒質に色素脱失を伴うニューロン変性が認められた(Gupta et al. 1980)。

表 15 アカゲザル 18 か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(II)四水和物	25 mg/kg 体重/日 (6.9 mg Mn/kg 体重/日)	筋力減少、下肢の硬直、黒質の色素脱失を伴うニューロン変性

⑤ 免疫毒性試験

NTP によるマウス/ラットの 13 週間亜急性毒性試験(Ⅱ. 1. (2) ②d. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)参照)において、白血球数等にわずかな影響がみられたが、免疫系との関連は明らかにされていない(NTP 1993)。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖毒性試験(マウス)

Swiss マウス（雌雄、各投与群雌 15 匹、雄 14 匹）に塩化マンガン(II)四水和物（1,000、2,000、4,000、8,000 mg/L：雄 48、76、154、309 mg Mn/kg 体重/日、雌 44、83、158、277 mg Mn/kg 体重/日）を交配前 12 週間飲水投与し、投与群の雌雄をそれぞれ非投与動物と交配して生殖への影響（受精率、着床率、生存胎児数及び吸収胚数）を調べる試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

投与による体重への影響はみられなかったが、全投与群で飲水量は有意に減少した。雄の 8,000 mg/L 投与群では受精率が有意に減少した ($p < 0.05$)。雌の 8,000 mg/L 投与群では着床率、生存胎児数が有意に減少した。また、雌の 4,000 mg/L 以上投与群で卵巣重量が、雌の 1,000 mg/L 以上投与群で子宮重量が有意に増加した (Elbetieha et al. 2001)。

表 16 マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化マンガン(II) 四水和物	8,000 mg/L (雄；309 mg Mn/kg 体重/日、 雌；277 mg Mn/kg 体重/日)	受精率減少	着床率減少、生存胎児 数減少
	4,000 mg/L (雄；154 mg Mn/kg 体重/日、 雌；158 mg Mn/kg 体重/日) 以上	—	卵巣重量増加
	1,000 mg/L (雄；48 mg Mn/kg 体重/日、 雌；44 mg Mn/kg 体重/日) 以上	飲水量減少	飲料水減少、子宮重量 増加

b. 生殖毒性試験(マウス)

CD-1 マウス（雄、各投与群 12 匹）における酢酸マンガン (II) 四水和物（0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日：0、2.4、4.8、9.6 mg Mn/kg 体重/日）の 43 日間飲水投与試験が行われた。また、CD-1 マウス（雄、各投与群 16 匹）に酢酸マンガン (II) 四水和物（30.0 mg/kg 体重/日）を 43 日間飲水投与し、無処置の雌と交配させて生殖機能への影響を調べる試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

生殖関連器官の重量は、30.0 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体重量が有意に増加した ($p < 0.05$) 以外、対照群と差がみられなかった。精子運動性は用量依存的に減少し、15.0、30.0 mg/kg 体重/日投与群では統計学的に有意に減少した ($p < 0.001$)。また、精巣及び精巣上体尾部における精子数も用量依存的に減少し、15.0、30.0 mg/kg 体重/日投与群での精巣における減少はいずれも統計学的に有意だった ($p < 0.01$)。病理組織学的検査では有意な変化はみられなかった。

30.0 mg/kg 体重/日投与群の雄の受精率は 81%、対照群の雄の受精率は 94% だったが、他の生殖パラメーターに有意な差は認められなかった。

著者らはこれらの試験の結果、マンガン投与による影響は精子運動性の減少と

精子数減少に現れたが、生殖機能とこれら精子指標の変化との関連性は見いだせなかったとしている (Ponnappakkam et al. 1995)。

表 17 マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
酢酸マンガンの四水和物	30 mg/kg 体重/日 (9.6 mg Mn/kg 体重/日)	精巣上体重量の用量依存的な増加
	15 mg/kg 体重/日 (4.8 mg Mn/kg 体重/日) 以上	精子運動性の用量依存的な減少、精巣及び精巣上体尾部における精子数の用量依存的な減少

c. 発生毒性試験(ラット)

SPRD ラット (雌、各投与群 15~21 匹) における塩化マンガンの (0、25、50、75 mg/kg 体重/日 : 0、11、22、33 mg Mn/kg 体重/日) の全妊娠期間にわたる飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

母動物では、全投与群で肝組織中のシトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロキシダーゼ活性が増加したが、他に有意な影響は認められなかった。75 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚損失が増加し、児動物において骨と内臓の発達に遅延が生じ、内反足等の外表奇形の発生頻度が有意に増加した (Szakmáry et al. 1995)。

表 18 ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
塩化マンガンの四水和物	75 mg/kg 体重/日 (33 mg Mn/kg 体重/日)	着床後胚損失増加	骨と内臓の発達遅延、 外表奇形の発生頻度増加
	25 mg/kg 体重/日 (11 mg Mn/kg 体重/日) 以上	肝組織中のシトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロキシダーゼ活性の増加	

d. 発生毒性試験(ラット)

ラット (系統不明、雌、動物数不明) における塩化マンガンの(II)四水和物 (10、20 mg/kg 体重/日 (2.8、5.6 mg Mn/kg 体重/日)) の妊娠前 15~20 日間から妊娠期間を経て授乳期間の出産後 1 か月間にわたる飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

それぞれの雌から生まれた児動物 (性別不明、各投与群 12 匹) について、母乳で飼育され 40 日齢に達した時点で、種々の脳部位の神経細胞とグリア細胞の形態を観察し、各部位のマンガンの濃度との関係を調べた。

10、20 mg/kg 体重/日投与群ともに、対照群と比べてマンガンの濃度の統計学的に有意な増加が大脳皮質でのみ認められた。全ての脳部位で、神経細胞の約 7~10%程度に明確で有意な変化が認められ、損傷を受けた神経細胞は濃縮型と膨

化型に分かれた。どの部位でも、正常な神経細胞と損傷した神経細胞の総数に、対照群と投与群とで差は認められなかった。全ての脳部位で、グリア細胞数の有意な用量依存的増加が認められ、特に側坐核ではグリオースが顕著であった (Lazrshvili et al. 2009)。

表 19 ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
塩化マンガン(II) 四水和物	10 mg/kg 体重/日 (2.8 mg Mn/kg 体重/日) 以上	大脳皮質のマンガン濃度増加、全脳部位で神経細胞 7 ~10%に変化、グリア細胞数の用量依存的増加、側坐核で顕著なグリオース

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

in vitro 遺伝毒性試験の結果を表 20 に示す。

細菌を用いた遺伝子突然変異試験は、標準的な手法では陰性の結果であったが、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) や大腸菌 (*Escherichia coli*)、及び特殊な処理条件下では陽性であった。哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験はいずれも陽性であった。

マンガンイオンは、マグネシウムイオンを必要とする多くの酵素に拮抗的に作用し、DNA 合成酵素に対しては塩基の対合の正確性を低くすることが知られている (Zakour and Glickman 1984)。したがって、*in vitro* 試験で観察された遺伝毒性は、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。

表 20 マンガンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性 有	代謝活性 無	
原核生物：					
MnSO ₄	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	Mortelmans 1986
		<i>S. typhimurium</i> TA97	No data	+*	Pagano and Zeiger 1992
		<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	NTP 1993 (NTP 1993)
MnCl ₂		<i>S. typhimurium</i> TA102	No data	+	DeMeo et al.1991
MnCl ₂	<i>lacI</i> 遺伝子突然変異試験	<i>E. coli</i> KMBL3865	No data	+	Zakour and Glickman1984
哺乳類細胞：					

MnCl ₂	復帰突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	No data	+	Oberley et al. 1982
MnCl ₂	DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	ヒトリンパ球	—	+	DeMeo et al. 1991
		ヒトリンパ球	No data	+	Lima et al., 2008
MnCl ₂	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Lima et al., 2008
MnSO ₄	染色体異常試験/姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	CHO 細胞	+ (SCE)	+	NTP 1993

+ : 陽性 - : 陰性

* : マグネシウムイオン、リン酸イオンを除いた条件で処理

b. *in vivo* 試験

in vivo 遺伝毒性試験の結果を表 21 に示す。

ラット (雄、各群 10 匹) における塩化マンガン (0.014 mg Mn/kg 体重/日) の 180 日間の経口投与試験で、骨髄細胞にも精原細胞にも有意な染色体損傷はみられなかった (Dikshith and Chandra 1978)。一方、インドで実施された Swiss マウス (雄、各群 5 匹) を用いた硫酸マンガンの高用量 (103~610 mg MnSO₄/kg 体重) での経口投与試験では、骨髄細胞の染色体異常の頻度及び小核に有意な増加がみられている (Joardar and Sharma 1990)。

表 21 マンガンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果	著者名、発行年
MnCl ₂	染色体異常試験	ラット骨髄細胞、精原細胞	— (強制経口投与、180 日)	Dikshith and Chandra 1978
MnSO ₄		マウス骨髄細胞	+ (強制経口投与、3 週間)	Joardar and Sharma 1990
MnSO ₄	小核試験	マウス骨髄細胞	+ (強制経口投与、2 回)	Joardar and Sharma 1990

+ : 陽性 - : 陰性

(3) ヒトへの影響

マンガンは、ヒトをはじめとする多くの生物にとっての必須元素であり、マンガンスーパーオキシドジスムターゼ (MnSOD) のようにマンガンが不可欠な酵素もあれば、キナーゼやデカルボキシラーゼのようにマンガンで活性化される酵素もある。マンガン摂取が不足しても過剰でも、有害な健康影響を生じる可能性がある。一般的なほとんどの食物にはマンガンが含有されているので、ヒトのマンガン不足は稀にしか起こりえない。一方、試験的にマンガン欠乏飼料を摂餌させた動物で、新生児の成長障害、骨格異常、生殖機能欠陥、運動失調、脂質と炭水化物の代謝障害がみられている (WHO 2004、Hurley and Keen 1987)。

「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」においては、日本人におけるマンガンの

摂取量について、成人男性で 3.8 ± 0.8 mg/日（報告数 9）、成人女性で 3.8 ± 1.4 mg/日（報告数 10）とする算定値及び陰膳法で収集した成人の食事（病院食を除く）の分析に基づくマンガン摂取量 3.6 ± 1.1 mg/日（報告数 19）の平均値（ 3.7 mg/日）を代表値として採用し、マンガンの目安量を成人男性で 4.0 mg/日、成人女性で 3.5 mg/日に設定している。また、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」のマンガンの耐容上限量の項において、「穀類、豆類、木の実などを中心とした食事では、マンガン摂取量の最大量は 10.9 mg/日程度に達し得ると推定されている。同様に、菜食主義者の食事では $13 \sim 20$ mg/日程度が最大量であろうと報告されている。また、米国人における健康障害非発現量は 11 mg/日と推定されている。一方、 15 mg/日のマンガンを 47 人の女性に 124 日間与えたところ、25 日間の投与で血清マンガン濃度の有意な上昇が観察されている。完全静脈栄養施行患者に 2.2 mg/日のマンガンを 23 か月間投与すると血中マンガン濃度の有意な上昇とマンガンの脳への蓄積が認められ、パーキンソン病様の症状が現れる。この症例におけるマンガン曝露は食事由来ではないので単純に比較することはできないが、マンガンの過剰摂取による健康被害の可能性は無視できない。これらより、日本人におけ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、 11 mg/日を成人の耐容上限量とした。なお、設定根拠とその信頼度の問題から、小児における耐容上限量は算定しなかった。」とされており、成人の耐容上限量を 11 mg/日に設定している（厚生労働省 2010）。

全米研究評議会（NRC）の食品栄養審議会は、成人のマンガン推定安全必須食事摂取量（ESADDI）を $2 \sim 5$ mg Mn/日と決定した（NRC 1989）。下限値は、摂取量 2.5 mg Mn/日以上で均衡値又は正のバランスが取れたという研究報告（McLeod and Robinson 1972）に基づいている。上限値は、NRC が偶発的な摂取にも安全とみなした 10 mg Mn/日という値から更に安全性を高めて設定されている。

WHO（1973）は成人の摂食における微量元素に関する研究をまとめ、1 日当たりの平均マンガン消費量を $2.0 \sim 8.8$ mg Mn/日とし、マンガンバランスの研究から、WHO は成人の必須摂取量を $2 \sim 3$ mg Mn/日、十分な摂取量を $8 \sim 9$ mg Mn/日と結論した。

米国、英国、オランダの標準的な献立で評価すると、1 日当たりの平均マンガン摂取量は $2.3 \sim 8.8$ mg Mn/日だが、野菜中心の献立では通常の摂取量が 10 mg Mn/日を超える場合もあり得る。実際の摂取量が多いにも関わらず、菜食主義者の食事ではマンガンの生物学的利用率が減少し、実際に吸収される量は減少する（WHO 2004）。

以上をまとめて、EPA は適切なマンガン基準用量を 10 mg Mn/日とし、成人体重 70 kg より 0.14 mg Mn/kg 体重/日を算出している（EPA 1996）。

典型的な西洋型食生活の被験者と菜食主義被験者の調査により、平均的な成人のマンガン摂取量として $0.7 \sim 10.9$ mg Mn/日が示されている（Greger 1999）。この

データを基に、IOMは成人の耐容上限量を11 mg Mn/日としている。一方、サプリメントとして15 mg Mn/日のマンガンを経口摂取した女性47名では、服用開始後25日から血清中マンガン濃度が有意に増加した。しかし、89日目にリンパ球のMnSOD活性が有意に増加した以外は、有害影響は認められなかった(Davis and Greger 1992)。

耐容上限量の11 mg Mn/日のマンガンを含む食事を摂食している人にマンガン摂取による有害影響が認められないことから、IOM (IOM 2001)は11 mg Mn/日をNOAELとし、WHO飲料水水質ガイドライン第3版及び第4版ではそれを採用している(WHO 2004、2011a)。

経口摂取では、マンガンは最も低毒性の元素の一つとみなされている。高用量のマンガンを経口摂取した例が数例あり、神経機能障害が報告されているが、定量的及び定性的な摂取データが不足しているため、直接的な原因は立証できていない。ミネラルサプリメントを数年間大量に服用し、マンガン中毒の症状を呈した症例がある(Banta and Markesbery 1977)。また、1.8 mg Mn/kg 体重/日の過マンガン酸カリウムを4週間摂取し、9か月後にパーキンソン病様の症状を呈した症例が報告されている(Holzgraefe et al. 1986)。

飲料水を介してマンガンを経口的に摂取していたボストンの子どもの事例がある。EPAの基準値は0.05 ppmであるが、この10歳児は、マンガンの量が1.21 ppmの井戸水を5年間摂取していた。血中マンガン濃度、血清マンガン濃度ともに正常値より高かったが、健康診断及び脳のMRI検査で異常は認められず、全体的な認識能力は高かった。一方、視覚的記憶及び言語記憶のスコアが極めて低く、優れた成績や行動の割に傾聴能力が低く指示に従うことが困難という教師の指摘があった(Woolf et al. 2002)。

日本では、高濃度のマンガン(約28 mg Mn/L³)と高濃度の亜鉛を含有する飲料水を摂取していた人々に認められた有害影響に関する疫学研究がある。混入したマンガンは、飲料水用の井戸近くに埋められていた400個の乾電池に由来している。検査した25名のうち16名に、嗜眠、筋緊張、振戦、精神障害等の中毒症状がみられている。最も深刻な影響は高齢者に現れ、3名が死亡(1名は自殺)したが、解剖した1名の肝臓のマンガン濃度は通常2~3倍近く、同時に亜鉛濃度も増加していた。若者には深刻な影響はあまりみられず、1~6歳の子どもには影響は生じなかった(Kawamura et al. 1941)。しかし、汚染された井戸水のマンガン濃度は推定値であった上、被験者は高濃度の亜鉛も同時に摂取している。WHOは、症状の発現と進行が迅速で、マンガンを汚染された井戸水の浄化前に一部の患者が回復したことから、症状発現の一因として他の化学物質の摂取も考えられるとしている(WHO 2004)。

³ 有害影響発覚1か月後の測定値14 mg Mn/Lから当時の28 mg Mn/Lが外挿された。

ギリシャでは、10年以上の長期にわたり、高齢者の飲料水を介したマンガン摂取と神経学的影響との相関を調べる疫学研究が行われている。地理的に異なる3か所が選定されたが、これら地域の井戸水のマンガン濃度は、対照地域が3.6~14.6 µg Mn/L、試験地域が81~253 µg Mn/L及び1,800~2,300 µg Mn/Lであった。著者らは、飲料水中のマンガン濃度の増加と、慢性マンガン中毒の神経症状を示す高齢者数の増加及び毛髪中マンガン濃度の増加は、関連があるとしている(Kondakis et al. 1989)。

上記被験者の食事を介したマンガン摂取量について、追加研究がされている。野菜の摂取が多いという理由で、独自に10~15 mg Mn/日と推定されたが、その後、その値は5~6 mg Mn/日に抑えられた。WHOは、食事を介したマンガン摂取量や飲水量があいまいであり、経口経路の全マンガン摂取量を決定できないことから、これら一連の研究によりヒトのマンガン毒性を用量依存的に究明することは不可能であるとしている(WHO 2004)。

ドイツ北部の田園地帯で長期間行われた飲料水摂取の研究において、神経学的検査では、マンガン濃度が0.3~2.16 mg Mn/Lの井戸水を10~40年間摂取した40歳以上の中高年者(平均年齢57.5歳)41名に、有意な影響は認められなかった。対照群74名(平均年齢56.9歳)が摂取した飲料水のマンガン濃度は、0.05 mg Mn/L未満だった。両群の被験者は無作為に選ばれ、年齢、性別、食習慣及び薬物摂取に関しマッチングされていた(Vieregge et al. 1995)。しかし、この研究も他の曝露経路や摂取源からのデータが欠如している上、井戸水のマンガン濃度にも大きな変動がみられた。

バングラデシュのAraihazarに居住し、平均マンガン濃度793 µg Mn/Lと平均ヒ素濃度3 µg As/Lの掘り抜き井戸水を摂取していた142名の10歳児を対象に、知的機能を調べる横断研究が実施された。摂取した井戸水のマンガン濃度を基準として、ほぼ同数の児童からなる四つのグループに分けた。マンガン濃度が200 µg Mn/L未満(平均103 µg Mn/L)の井戸水を摂取していた児童38名をグループ1、マンガン濃度が200 µg Mn/L以上500 µg Mn/L未満(平均440 µg Mn/L)の井戸水を摂取していた児童45名をグループ2、マンガン濃度が500 µg Mn/L以上1,000 µg Mn/L未満(平均801 µg Mn/L)の井戸水を摂取していた児童31名をグループ3、マンガン濃度が1,000 µg Mn/L以上(平均1,923 µg Mn/L)の井戸水を摂取していた児童28名をグループ4とした。10歳児の1日の全水分摂取量は、2004年にIOM(IOM 2004)が報告している9~13歳児の摂取量(男児では2.4 L、女児では2.1 L)を使用し、各グループの平均マンガン濃度から、グループ1、2、3、4の一日当たりのマンガン摂取量(井戸水由来のみ)として、男児がそれぞれ0.25、1.06、1.92、4.37 mg Mn/日、女児がそれぞれ0.21、0.93、1.68、3.82 mg Mn/日と算出された⁴。母親の教育程度や知性を含む社会人口学的要因で調整後、グループ1とグループ4では、フルスケールIQ

⁴ 原著のとおり記載。

テスト、行動試験、言語試験のいずれの試験のスコアにも有意差がみられ、グループ4の方が能力は劣っていた。グループ2とグループ3は、いずれの試験においてもグループ1より能力が劣っていたが、統計学的な有意差を示さなかった。グループ4の井戸水を摂取した児童は実施した知能試験の全種類で有意な能力減少を示し、井戸水のマンガン濃度と知的スコアには負の相関がみられた (Wasserman et al. 2006)。

カナダの都市部で家族と一緒に居住する6歳児の症例が報告されている。一家は2000年から、6月の週末及び7、8月の期間を近隣のコテージで過ごし、その際に利用した井戸水のマンガン濃度は2000～2003年が1.7～2.4 mg Mn/L、2004年が1.7～2.2 mg Mn/Lであった。2005年に公営水道が引かれてからは、井戸水は洗濯と料理にしか使用しなかった。一家は、カナダの平均的な家族に比べて野菜を多く摂取しており、特にマンガン高含有である緑色葉野菜とパイナップルを摂取していた。姉は乳糖不耐症のため豆乳を摂取していた。6歳児は2004年8月に、異食症、情緒不安定となり、その後月単位で行動上の症状や言語障害等の神経症状が進行した。MRI検査の結果、6歳児の大脳基底核にマンガンの蓄積が確認され、全血のマンガン濃度も39.7 µg Mn/Lと高濃度であり、コバルト濃度上昇及び重度の鉄欠乏症も観察された。肝臓のマンガン濃度も高かったが、肝機能は正常だった。2005年3～6月の間に検査された他の家族の血中濃度は1.9～2.8 µg Mn/Lで、標準値より高値であった。著者らは、6歳児の症状について、マンガンだけでなくコバルトや鉄の代謝異常も原因の一つに考えられるとしている。また、個人のマンガン曝露量について、バイオマーカーとして全血中濃度を用いているが、同日中3回の測定でも0.6～2.4 µg Mn/Lと幅があり、その限界についても指摘している (Sahni et al. 2007)。

カナダのケベックに居住する9～13歳の少年24名と少女22名を対象として、毛髪中のマンガン濃度と特定の行動評価項目の関連性に関する予備研究が実施された。彼らが居住する地域では、2か所の井戸から飲料水が供給されており、マンガン濃度が0.61 mg Mn/Lの井戸をW1とし、0.16 mg Mn/Lの井戸をW2とした。髪の毛のマンガン濃度はW1の水を摂取していた群で有意に高く ($p < 0.05$)、年齢、性別、親の収入に関する調整後も反抗行動や多動性が有意に多くみられたとされている ($p < 0.05$) (Bouchard et al. 2007c)。

バングラデシュにおける幼児の高死亡率について、マンガンを高濃度含有する地域の上水道との関連が報告されている。バングラデシュの Araihasar に居住する18～70歳の11,749名に対しヒ素についての縦断研究 (HEALS) を実施し、その母集団のうち6,707名の女性について出産歴の調査と研究地域の井戸水のマンガン濃度の測定も行った。1歳未満の乳児3,824名の84%が直接又は母体を介して平均マンガン濃度0.4 mg Mn/L (0～8.61 mg Mn/L) の水を摂取しており、平均マンガン摂取量0.26 mg Mn/kg 体重/日が算出されている。出産時に同じ井戸水を摂取していた女性から生まれた3,837名の子どものうち、335名が1歳になる前に死

亡した。飲料水中のマンガン濃度が高くなると幼児の死亡率が高くなるとみられるが、母体を介する曝露は母乳経路と子宮内曝露があり複雑である。著者らはこの影響をマンガンだけの影響と推測することはできないとしている (Hafeman et al. 2007)。

2003年4月～2004年1月に、イランのテヘランに居住する271組の健常人カップルから生まれた乳児について、出産後24時間以内の母親の全血中及び出産直後の臍帯血中マンガン濃度と子宮内発育遅延との関係が調査された。新生児271例のうち40例が子宮内発育遅延と診断され、残り231例は妊娠期間に相当する大きさ(AGA)と診断された。母親の全血中マンガン平均濃度は、発育遅延ケースが16.7 µg Mn/Lで、AGAケースの19.1 µg Mn/Lより有意に低かったが、母親の全血中マンガン平均濃度と出生時体重には有意な相関性はみられなかった。一方、臍帯血中マンガン平均濃度は、発育遅延ケースが44.7 µg Mn/Lで、AGAケースの38.2 µg Mn/Lより有意に高く、さらに母親の全血中マンガン平均濃度に占める臍帯血中マンガン平均濃度も、発育遅延ケースが2.7で、AGAケースの2.1より有意に高く、臍帯血中マンガン平均濃度及び母親の全血中マンガン平均濃度に占める臍帯血中マンガン平均濃度は、それぞれ出生時児体重と有意な負の関連がみられた。著者らは、調査集団では臍帯血中のマンガン濃度が増加すると子宮内発育遅延リスクが増加したとしている (Vigeh et al. 2008)。

吸入により高濃度のマンガン化合物(通常酸化マンガン)に慢性的に職業曝露された場合、マンガン中毒といわれる廃疾性神経症状に陥る可能性がある。マンガン中毒は進行性の疾患で初期症状は比較的穏やかだが、徐々に脱力、ぎこちない歩行、微小な振戦を伴い、場合によっては精神障害も生じる。パーキンソン病と似た症状のため、「パーキンソン病様症候群」とも呼ばれているが、病理組織学的には脳における損傷部位が異なっており、マンガン曝露では淡蒼球や尾状核に損傷が認められるが、パーキンソン病では黒質やレヴィー小体に損傷が認められている (Perl and Olanow 2007)。

吸入されたマンガンは、たとえ不溶性の二酸化マンガンであっても嗅上皮から脳線条体へ逆方向に輸送されることが、動物実験で明らかにされている (Gianutsos et al. 1997、Roels et al. 1997)。嗅神経末端を介してマンガンが取り込まれる際 (Bench et al. 2001、Brenneman et al. 2000、Tjälve et al. 1996、Vitarella et al. 2000)、星状膠細胞を損傷する可能性がある (Henriksson and Tjälve 2000)。経口摂取されたマンガンは、他の全ての金属と同様に脈絡叢で血液から濾過されている (Zheng et al. 1991、Ingersoll et al. 1995)。吸入曝露では、中枢神経系や脳の特定期領域に直接マンガンが輸送されることになるので、安全用量が経口摂取よりもかなり低い値となる理由の説明となる (Wang et al. 1989)。

2. 国際機関等の評価（表 22）

（1）国際がん研究機関（IARC）

IARC はマンガンの発がん性分類は行っていない。

（2）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

評価書はない。

（3）WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO 2004、WHO 2008、WHO 2011a、WHO 2011b）

マンガンの生理的必要量は種差が大きいので、動物データ、とりわけげっ歯類のデータはヒトのリスク評価に適切ではない。

IOM の食品栄養委員会は、マンガンの目安量 (AI) を成人女性については 1.8 mg Mn/日、成人男性については 2.3 mg Mn/日と決定しているが、生後 6 か月までの乳児は 0.003 mg Mn/日で、年齢が上がるにつれその値は増加している (IOM 2001)。

典型的な西洋型食生活と菜食主義者の食生活を調べた結果、平均成人のマンガン摂取量は 0.7~10.9 mg/日であることがわかった (Greger 1999)。IOM (2001) は、食生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値 11 mg/日を NOAEL とみなした (IOM 2001) が、この量のマンガンが食事に含まれていても過剰曝露に相当するわけではない。

NOAEL 11 mg/日を成人体重 60 kg⁵で除した換算値は 0.18 mg Mn/kg 体重/日であり、マンガンは水からの生物学的利用率が高いことを見込んだ不確実係数 3 を適用して TDI を 0.06 mg Mn/kg 体重/日（小数第 2 位に端数処理）と算出した。

〔参考〕

第 3 版では、飲料水への割り当てを 20%とし、成人体重 60 kg、飲水量を 1 日 2 L として、ガイドライン値 0.4 mg Mn/L を導出した。しかし、第 4 版では、この値は、飲料水で通常検出されるマンガンの濃度をかなり上回っていることから、公式なガイドライン値を導出する必要はないと考えられるとしている。また、飲料水にマンガンが含まれていると、マンガンが給水本管に沈着し水の変色の原因となる場合があり、消費者にとって不快の原因となることに注目し、この場合、通常 0.05 mg Mn/L を下回ると消費者は許容できるが、地域ごとにその値は異なるとみられるとしている。

（4）EPA/IRIS

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響につ

⁵ Food and Nutrition Board/Institute of Medicine（FNB/IOM 2001）（IOM 2001）では、成人体重を 70 kg とし、換算した NOAEL を 0.16 mg Mn/kg 体重/日と算出している。

いて、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している（EPA 1996）。

① 経口 RfD (EPA 1996)

臨界影響	用量*	不確実係数	修正係数	参照用量 (RfD)
中枢神経系への影響： ヒト慢性経口データ (NRC 1989、 Freeland-Graves et al. 1987、 WHO 1973)	NOAEL (食物)： 0.14 mg Mn/kg 体重 /日 LOAEL: なし	1**	1***	1.4×10^{-1} mg Mn/kg 体重/日

* 食物中マンガンのヒト慢性摂取の NOAEL 10 mg Mn/日は、複数の研究の混合データに基づく。成人の体重 70 kg として、表中の NOAEL を導出。

** 長期間通常の食物を摂取し有害な健康影響はみられない多数の大規模母集団から得られた情報を基にして、マンガンの RfD は決定された。生理機能が損なわれない限り、食物中のマンガン量が変わっても体内負荷は一定に保たれるように、ヒトは効率的にマンガンの恒常性維持を行う。ヒト母集団の様々な断面で慢性 NOAEL を提供する情報にマンガンの必須性も加味して、不確実係数は 1 とした。

*** 食物中マンガンへの曝露評価では修正係数は 1 だが、飲料水中又は土壌中マンガンへの曝露評価では修正係数は 3 が推奨される。理由として次の 4 点が挙げられる。

i) 基本的に食物と水とでマンガン吸収率に差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加する。

ii) マンガンを 2 mg/L 含有する飲料水を生涯摂取した場合に、有害影響の可能性が提唱された (Kondakis et al. 1989)。

iii) 母乳よりかなり高マンガン濃度に調整された調合乳を与えられた乳児に懸念がみられる。

iv) 新生児は消化管から非常に簡単にマンガンを吸収し、吸収したマンガンは排泄しにくく、逆に血液脳関門を非常に簡単に通過するという証拠がいくつかあるが、これらは調合乳中のマンガンはイオン型も物理的状态も母乳とは異なっていることに関係している。

② 発がん性 (EPA 1996)

EPA は、既存の動物試験はマンガンの発がん性を評価するのに不十分であるとして、マンガンの発がん性を D (ヒトの発がん性について分類できない) に分類している。また、マンガンのヒトにおける発がんデータはない。

(5) 厚生労働省 (2003)

我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである。

IOM (2001) は、必要量の最高推定値を考慮したマンガンの一日適切摂取量 (AI) を成人女性で 1.8 mg、成人男性で 2.3 mg と定めている。

典型的な西洋型食生活と菜食主義者の食生活を調べた結果、平均的成人のマンガン摂取量は 0.7~10.9 mg/日であった (Greger 1999)。範囲を上回ったマンガン摂取量 11 mg/日が Greger (1999) によって食事調査を用いて確認され、IOM (2001) によって NOAEL とされた。AI 値は NOAEL よりずっと低い値であることが推定され、暫定的な指針値がこの NOAEL を用いて計算可能である。

WHO の飲料水水質ガイドライン第 2 版 (1996) に従い、上記 NOAEL 11 mg/日に不確実係数 : 3 (マンガンの生物利用性が増加する可能性を考慮) を適用して TDI 0.073 mg/kg 体重/日を求め、飲料水の寄与率 20% (必須元素であることや経口摂取による毒性が弱いことによる) を使って指針値を求めると健康影響上の評価値は

0.4 mg/Lと見積もることができる。

マンガンはごく微量でも遊離塩素で酸化されて二酸化マンガンとなり、マンガンイオン量の300～400倍の色素を呈することから、黒い水の原因となる。このことから、毒性で問題となるレベルの濃度よりも利水障害の観点からの閾値が低く、基本的には、平成4年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会の評価値を維持し、黒水障害の発生を防止する観点から0.05 mg/L以下とすることが適当である。

表 22 WHO 等によるマンガンの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI (mg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第4版 (2011)	生活調査で特定されたマンガ ン摂取量の上限值 (IOM 2001)	0.18	3 (水からの生物学 的利用率が高い ことを見込んで)	0.06
EPA/IRIS (1996)	中枢神経系への影響： ヒト慢性経口データ (NRC 1989、Freeland-Graves et al. 1987、WHO 1973)	0.14	1	0.14
厚生労働省 水道水 (2003)	生活調査で特定されたマンガ ン摂取量の上限值 (IOM 2001)	11 (mg/日)	3	0.073

3. 曝露状況

平成21年度水道統計（日本水道協会 2009）におけるマンガン及びその化合物の水道水の検出状況（表23）から、各測定地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値（0.05 mg/L）の1,000%超過箇所が77か所あったが、7割が20%以下（3,622/5,232地点）であった。また、浄水においては、90%超過100%以下の箇所が1か所あったが、ほとんどが10%以下（5,241/5,402地点）であった。

表 23 水道水での検出状況（日本水道協会 2009）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 40%以下	40%超過 60%以下	60%超過 80%以下	80%超過 100%以下	100%超過 200%以下	200%超過 400%以下	400%超過 600%以下	600%超過 1000%以下	1,000%超過
			～ 0.005 mg/L	～ 0.010 mg/L	～ 0.020 mg/L	～ 0.030 mg/L	～ 0.040 mg/L	～ 0.050 mg/L	～ 0.100 mg/L	～ 0.200 mg/L	～ 0.300 mg/L	～ 0.500 mg/L	0.501 ～ mg/L
原水	全体	5,232	3,405	217	314	195	127	98	373	269	98	59	77
	表流水	1,041	359	92	144	91	55	45	154	68	22	8	3
	ダム湖沼	279	24	14	36	21	16	18	79	47	10	7	7
	地下水	3,079	2,340	94	114	67	47	31	106	123	55	40	62
	その他	828	679	17	20	16	9	4	33	31	11	4	4

（平成 21 年度調査結果）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
			～ 0.005 mg/L	～ 0.010 mg/L	～ 0.015 mg/L	～ 0.020 mg/L	～ 0.025 mg/L	～ 0.030 mg/L	～ 0.035 mg/L	～ 0.040 mg/L	～ 0.045 mg/L	～ 0.050 mg/L	0.051 ～
浄水	全体	5,402	5,241	107	25	18	5	1	2	0	2	1	0
	表流水	1,005	987	12	3	2	0	1	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	270	261	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,846	2,735	67	21	14	5	0	2	0	1	1	0
	その他	1,271	1,248	20	1	1	0	0	0	0	1	0	0

（平成 21 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。マンガン摂取は不足、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。

マンガンは消化管から吸収される。成人男女における植物性食物からのマンガン吸収率は 1.4～5.5% であるが、塩化マンガン(II)水溶液からの吸収率は 7.8～10.2% と報告されている。マンガンは身体のあらゆる組織に存在するが、通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、膵臓、副腎で、最も低いのは骨と脂肪である。

マンガンが神経毒性をもつことは、マンガン化合物に吸入経路で職業曝露された労

働者に対する知見でよく知られている。井戸水の飲用によりマンガンに経口曝露された成人に関する疫学研究では、神経系への影響が報告されているものとされていないものがある。最近の研究では、井戸水を通してマンガンに経口曝露された児童において、神経系の障害が報告されている。また、ラット及びアカゲサルの試験において、学習能力の減少、運動失調等の神経毒性の症状がみられたと報告されているが、ヒトの平均摂取量よりも高い用量の反応であった。

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。IARC はマンガン発がん性を評価しておらず、EPA はマンガンについて、ヒトへの発がん性について分類できないとしている。

遺伝毒性については、*in vitro*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 TDI を算出することが適切であると判断した。

マンガンは、ヒトを対象とした疫学調査のデータが充実しているため、ヒトのデータを用いて評価を行った。

バングラデシュにおいてマンガン濃度が高い井戸水を飲用している 10 歳児 142 名を対象とした調査では、母親の教育程度や知性を含む社会人口学的要因を調整後、飲用した井戸水のマンガン濃度と知的スコアが負の相関を示し、影響を及ぼさない井戸水中濃度は 801 µg/L と考えられた。しかし、この調査では、井戸水以外の曝露源からのマンガン摂取量が報告されていないため、定量的な評価に用いることは不適切と考えられた。

「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 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 として、マンガンの 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 NOAEL 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。

TDI 0.18 mg/kg 体重/日 (マンガンとして)

(TDI 設定根拠)	疫学調査
(NOAEL 設定根拠所見)	成人の食生活調査に基づく耐容上限量
(NOAEL)	0.18 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	適用なし

<参考>

マンガンの水質基準値の上限である濃度0.05 mg/Lの水を体重50 kgの人が1日当たり2 L摂水した場合、1日当たり体重1 kgの摂取量は、2.0 µg/kg体重/日と考えられる。この値は、TDI 0.18 mg/kg体重/日の90分の1である。

表 24 各試験における NOEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	LOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	備考
亜 a.	マウス B6C3F ₁ 雄雌各 10	13 週間混餌投与	雄：体重増加抑制 (122-)			硫酸マンガ(II)一水和物
亜 b.	ラット CD 雄 5、雌 1	24 日間強制経口投与 溶媒：5%シヨ糖水溶液	視床下部のドーパミンレベル減少 (10-)			塩化マンガ(II)四水和物
亜 c.	ラット Fischer 雄	8 週間混餌投与	ヘマトクリット値とヘモグロビン値の減少 (55)			炭酸マンガ
亜 d.	ラット E334/N 雄雌各 10	13 週間混餌投与	雄：好中球数の増加、肝臓の絶対及び相対重量の減少 (33-)			硫酸マンガ(II)一水和物
慢 a.	マウス B6C3F ₁ 雄雌各 70	2 年間混餌投与試験	雌：用量依存的な最終体重減少、甲状腺濾胞上皮細胞限局性過形成の発生頻度の増加 (1500 ppm ⁻)			硫酸マンガ(II)一水和物
慢 b.	ラット F344/N 雌雄各 70	2 年間混餌投与試験	雄：最終体重 10%減少、腎症及び腎不全による生存率の減少、慢性進行性腎症重症化 (200-)			硫酸マンガ(II)一水和物
慢 c.	ラット SD 雄各 12	65 週間飲水投与	運動レベルの増加及びドーパミン作動性機能の一時的な向上 (40)			塩化マンガ(II)四水和物
神 a.	ラット SD 新生児 各 10~12	20 日間飲水投与	受動回避試験での電気ショック回数用量依存的増加・線条体ドーパミンレベル用量依存的な減少 (出生後 32 日) (0.7-)、			塩化マンガ
神 b.	ラット SD 雄新生児 各 8-9	21 日間飲水投与	新生児期：負の走地性に影響 成熟期 (出生後 90 日)：神経化学的影響 (線条体におけるドーパミントランスポーターの減少)、コカインで誘導される自発運動反応に影響 (13.1)			塩化マンガ
神 c.	ラット 新生児 投与前訓練：各 9-12、投与後訓練各 12	30 日間混餌投与	投与前訓練：習得技術半分喪失 (5.6-) 投与後訓練：行動障害 (5.6-)		5.6[A]	塩化マンガ(II)四水和物

番号	動物種・系統・性別・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	LOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	備考
神 e.	ラット Wistar 雄各 16	10 週間飲水投与	空間記憶能と自発的オープンフィールド活性の減少、音響驚愕反応の回数減少、感覚誘発電位の潜時延長と持続時間短縮(6.5-)			塩化マンガン(II)四水和物
神 f.	ラット SD 雄各 15	21 (2+19) 週間飲水投与	体重・摂餌量の減少			塩化マンガン
神 g.	アカゲザル 雄乳児各 8	4 か月間経口投与	遊び活動の減少、睡眠中活動の減少(107.5-)			塩化マンガン
神 h.	アカゲザル 雄各 4	18 か月間飲水投与	筋力減少、下肢の硬直、黒質の色素脱失を伴うニューロン変性(6.9)			塩化マンガン(II)四水和物
生 a.	マウス Swiss 雌各 15、雄各 14	交配前 12 週間飲水投与	雌：子宮重量の増加(44-)			塩化マンガン(II)四水和物
生 b.	マウス CD-1 ①雄各 12、②雄各 16	43 日間飲水投与	精子運動性の用量依存的な減少、精巣精子数の用量依存的な減少(4.8-)			酢酸マンガン
生 c.	ラット SPRD 雌各 15-21	全妊娠期飲水投与	母動物：肝組織中のシトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロオキシダーゼ活性の増加(11-)			塩化マンガン
生 d.	ラット 系統不明 児動物各 12	妊娠前 15～20 日間から妊娠期間を経て出産後 1 か月間飲水投与	大脳皮質マンガン濃度増加、全脳部位で、神経細胞 7～10%に変化、グリア細胞数の用量依存的増加、側坐核で顕著なグリオシス(2.8-)			塩化マンガン(II)四水和物
ヒ ①	成人	マンガン摂取上限値 11mg/日、体重 60kg	マンガン摂取上限値(11 mg/日)	成人体重 60 kg として算出：0.18[W]		マンガン
ヒ ②	三つのヒトデータの総合	適切マンガン基準用量 11mg/日、体重 70kg	適切マンガン基準用量(0.14)	0.14[E]		マンガン
ヒ ③	ヒト ボストン 10 歳男児 1 名	症例研究 汚染井戸水 5 年間摂取	神経心理学的所見(1.21 ppm)			マンガン

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	LOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	備考
ヒ ⑤	ヒト カナダ 6歳 女兒 症例 1名	症例研究 汚染井戸水 6年間摂取	行動障害、言語障害 (0.103)			マンガン
ヒ ⑥	ヒト バングラデ シュ 1歳未 満幼児 3,824 名	縦断的研究	高死亡率 (0.26)		0.26	マンガン

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、ヒ：ヒトへの影響

[A]：著者、[E]：EPA、[W]：WHO

本評価書中で使用した略号については次にならった

AGA	妊娠期間に相当する大きさ
EPA	米国環境保護庁
ESADDI	推定安全必須食事摂取量
ESR	電子スピン共鳴法
F344 ラット	Fischer344 ラット
IARC	国際がん研究機関
IOM	米国医学研究所
IRIS	統合リスク情報システム
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MnSOD	マンガンスーパーオキシドジスムターゼ
Mn(II)	2 価マンガン
Mn(III)	3 価マンガン
Mn(IV)	4 価マンガン
NOAEL	無毒性量
NRC	全米研究評議会
RfD	参照用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SCE	姉妹染色分体交換
TDI	耐容一日摂取量

<参照>

ATSDR, Addendum to the ATSDR Toxicological Profile for Manganese September 21, 2010

Banta RG, Markesbery WR. Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs. *Neurology*. 1977; 27:213-216.

Bench G, Carlsen TM, Grant PG, Wollett Jr. JS, Martinelli RE, Lewis JL. et al. Olfactory bulb uptake and determination of biotransfer factors in the California ground squirrel (*Spermophilus beecheyi*) exposed to manganese and cadmium in environmental habitats. *Environmental Science and Technology*. 2001; 35:270-277.

Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: Pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect*. 2007c; 115:122-127.

Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DC. Direct olfactory transport of inhaled manganese ($^{54}\text{MnCl}_2$) to the rat brain: Toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2000; 169:238-248.

Dörner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G. et al. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breastmilk and adapted cow's milk formulas. *British Journal of Nutrition*. 1989; 61:559-572.

Davidsson L, Cederblad A, Lönnnerdal B, Sandström B. Manganese absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. *American Journal of Diseases in Children*. 1989a); 43(7):823-827.

Davidsson L, Cederblad A, Lönnnerdal B, Sandström B. Manganese retention in man: A method for estimating manganese absorption in man. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989b); 49:170-179.

Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1992; 55:747-752.

De Méo M, Laget M, Castegnaro M, Duménil. Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat Res*. 1991; 260:295-306

- Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology*. 1980; 2:65-73.
- Dikshith TS, Chandra SV. Cytological studies in albino rats after oral administration of manganese chloride. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978; 19:741-746.
- Elbetieha A, Bataineh H, Darmani H, Al-Hamood MH. Effects of long-term exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice. *Toxicol Lett*. 2001; 8; 119(3):193-201.
- Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999; 70:37-43.
- Freeland-Graves J. Derivation of manganese estimated safe and adequate daily dietary intakes. In: Mertz, W., C.O. Abernathy and S.S. Olin, eds., *Risk Assessment of Essential Elements*. Washington, D.C.: ILSI Press. 1994; 237-252.
- Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F. Manganese requirements of humans. In: *Nutritional Bioavailability of Manganese*, C. Kies, ed. American Chemical Society, Washington, DC. 1987; 90-104.
- Freeland-Graves JH, Llanes C. Models to study manganese deficiency. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., *Manganese in Health and Disease*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1994; 59-86.
- Gianutsos G, Morrow GR, Morris JB. Accumulation of manganese in rat brain following intranasal administration. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1997; 37:102-105.
- Gibbons RA, Dixon SN, Hallis K, Russel AM, Sansom BF, Symonds HW. Manganese metabolism in cows and goats. *Biochim Biophys Acta*. 1976; 444:1-10.
- Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994; 59(suppl):1223S-1232S.
- Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, et al. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol Teratol*. 2005; 27(4):615-627.
- Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential biomarkers. *NeuroToxicology*. 1999; 20:205-212.

- Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicology Letters*. 1980; 6:17-20.
- Hafeman D, Factor-Litvak P, Cheng Z, et al. Association between manganese exposure through drinking water and infant mortality in Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2007; 115:1107-1112.
- Hatano S, Aihara K, Nishi Y, Usui T. Trace elements (copper, zinc, manganese, and selenium) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1985; 4:87-92.
- Henriksson J, Tjälve H. Manganese taken up into the CNS via the olfactory pathway in rats affects astrocytes. *Toxicological Sciences*. 2000; 55:392-398.
- Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W. Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: A case report. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*. 1986; 24:235-244
- Hurley LS, Keen CL. Manganese. In: Mertz W, ed. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, Vol. 1. 5th ed. New York, NY, Academic Press. 1987; 185-223.
- Ingersoll RT, Montgomery Jr. EB, Aposhian HV. Central nervous system toxicity of manganese. I. Inhibition of spontaneous motor activity in rats after intrathecal administration of manganese chloride. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1995; 27:106-113.
- IOM Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. Washington, DC:National Academy Press. 2004.
- IOM. Institute of Medicine. *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*. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press (prepublication version, downloaded on 01/25/2001 from the Internet at: <http://www.nap.edu/openbook>). 2001.
- Joardar M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic manganese

- administered in cationic and anionic forms in vivo. *Mutat Res.* 1990; 240:159-163.
- Johnson PE, Lykken GI, Korynta ED. Absorption and biological half-life in humans of intrinsic ⁵⁴Mn tracers from foods of plant origin. *Journal of Nutrition.* 1991; 121:711-717.
- Kawamura CL, Ikuta H, Fukuzimi S, Yamada R, Tsubaki S, Kodama T. et al. Intoxication by manganese in well water. *Kitasato Archives of Experimental Medicine.* 1941; 18:145-169.
- Keen CL, Bell JG, Lönnerdal B. The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. *Journal of Nutrition.* 1986; 116:395-402.
- Komura J, Sakamoto M. Short-term oral administration of several manganese compounds in mice: physiological and behavioral alterations caused by different forms of manganese. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1991; 46:921-928.
- Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Archives of Environmental Health.* 1989; 44:175-178.
- Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US EPA, Cincinnati, OH. 1990. August 23.
- Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US EPA, Cincinnati, OH. 1993. June 7.
- Kontur PJ, Fechter LD. Brain regional manganese levels and monoamine metabolism in manganese-treated neonatal rats. *Neurotoxicology and Teratology.* 1988; 10:295-303.
- Kostial K, Blanus M, Malijkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF. Effect of a metal mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury, and manganese in rats. *Toxicology and Industrial Health.* 1989; 5:685-698.
- Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, Plantin LO, Wachtmeister L, Azazi M. et al. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1986; 59:345-348.
- Lönnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandström, B. Manganese uptake and retention: Experimental animal and human studies. In: Kies, C., ed., *Nutritional Bioavailability of*

- Manganese. American Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 9-20.
- Lönnerdal B. Manganese nutrition of infants. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., Manganese in Health and Disease. CRC Press, Boca Raton, FL. 1994; 175-191.
- Lazrshvili IL, Shukakidze AA, Chkhartishvili NN, Bikashvili TZ. Morphological changes and manganese content in the brains of rat pups subjected to subchronic poisoning with manganese chloride. *Neurosci Behav Physiol.* 2009 Jan; 39(1):7-12.
- Leach RM, Lilburn MS. Manganese metabolism and its function. *World Rev Nutr Diet.* 1978; 32:123-134.
- Lima PDL, Vasconcellos MC, Bahia MO, Montenegro RC, Pessoa CO, Costa-Lotufo LV. et al. Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Toxicol In Vitro.* 2008; 22(4):1032-1037.
- Lutz TA, Schroff A, Scharrer E. Effect of calcium and sugars on intestinal manganese absorption. *Biological Trace Element Research.* 1993; 39:221-227.
- McDermott SD, Kies C. Manganese usage in humans as affected by use of calcium supplements. In: Kies, C., ed., *Nutritional Bioavailability of Manganese.* American Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 146-151.
- McDougall SA, Reichel CM, Farley CM, Flesher MM, Der-Ghazarian T, Cortez AM, Wacan JJ, Martinez CE, Varela FA, Butt AE, Crawford CA. Postnatal manganese exposure alters dopamine transporter function in adult rats: Potential impact on nonassociative and associative processes. *Neuroscience.* 2008 Jun 23; 154(2):848-860.
- McLeod, B.E. and M.F. Robinson MF. Metabolic balance of manganese in young women. *Br. J. Nutr.* 1972; 27(1): 221-227
- Mena I. The role of manganese in human disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science.* 1974; 4:487-491.
- Miller KB, Caton JS, Finley JW. Manganese depresses rat heart muscle respiration. *Biofactors.* 2006; 28:33-46.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Taine B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 1986;

8:1-26.

Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: Locomotor activity studies. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. 1986; 8:711-715.

NRC (National Research Council). *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC. 1989; 230-235.

NTP. *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies)*. NTP Tech. Rep. Ser. 428. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. 1993.

Oberley, T.J., C.E. Piper and D.S. McDonald. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J. Toxicol. Environ. Health*. 1982; 9: 367-376

Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen*. 1992; 19:139-146

Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007; 66(8):675-682

Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, Iszard MB. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol*. 2003; 17(5):547-551.

Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures. *Toxicol Sci*. 2006; 93(1):114-124.

Reichel CM, Wacan JJ, Farley CM, Stanley BJ, Crawford CA, McDougall SA. Postnatal manganese exposure attenuates cocaine-induced locomotor activity and reduces dopamine transporters in adult male rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2006 May-Jun; 28(3):323-332.

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *British Journal of Industrial Medicine*. 1992; 49:25-34.

Roels HA, Meiers R, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP. et al. Influence of the

- route of administration and the chemical form (MnCl₂, MnO₂) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. *Archives of Toxicology*. 1997; 71:223-230.
- Sahni V, Leger Y, Panaro L, Allen M, Giffin S, Fury D. et al. Case report: A metabolic disorder presenting as pediatric manganism. *Environ Health Perspect*. 2007; 115:1776-1779.
- Sakurai H, Nishida M, Yoshimura T, Takada J, Koyama M. Partition of divalent and total manganese in organs and subcellular organelles of MnCl₂-treated rats studied by ESR and neutron activation analysis. *Biochim Biophys Acta*. 1985; 841:208-214.
- Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R, Lönnerdal B. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacology and Toxicology*. 1986; 59(Suppl 7):60-62.
- Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: Manganese. A study in homeostasis. *Journal of Chronic Diseases*. 1966; 19:545-571.
- Schwartz R, Apgar BJ, Wein EM. Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg, Mn, and Zn from a diet containing bran. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1986; 43:444-455.
- Shukakidze AA, Lazriev IL, Mitagvariya N. Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. *Neurosci Behav Physiol*. 2003; 33(3):263-267.
- Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1969; 30:470-476.
- Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Archives of Environmental Health*. 1975; 30:487-494.
- Szakmáry E, Ungvary G, Hudak A, et al. Developmental effect of manganese in rat and rabbit. *Cent Eur J Occup Environ Med*. 1995; 1:149-159.
- Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1971; 78:642-655.
- Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. *Arch Toxikol*. 1972; 29:51-58.

- Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from the United States. *Health Physics*. 1963; 9:103-145.
- Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacology and Toxicology*. 1996; 79:347-356.
- Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. Behavioral effects of adult rats concurrently exposed to high doses of oral manganese and restraint stress. *Toxicology*. 2005; 211(1-2):59-69.
- Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chicz-DeMet A, Lonnerdal B. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology*. 2002a; 23(4-5):635-643.
- Tran TT, Chowanadisai W, Lonnerdal B, Le L, Parker M, Chicz-Demet A, Crinella FM. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology*. 2002b; 23(4-5):645-651.
- US EPA. (Environmental Protection Agency), Drinking Water Health Advisory for Manganese. US EPA Office of Water(4304T), Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC 20460. 2004
- US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Manganese (CASRN 7439-96-5), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 05/01/1996. Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 12/01/1996.
- Utter MF. The biochemistry of manganese. *Med Clin North Am*. 1976; 60:713-727
- Vezér T, Kurunczi A, Naray M, Papp A, Nagymajtenyi L. Behavioral effects of subchronic inorganic manganese exposure in rats. *Am J Ind Med*. 2007; 50:841-852.
- Vezér T, Papp A, Hoyk Z, Varga C, Naray M, Nagymajtenyi L. Behavioral and neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005; 19:797-810.
- Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert H-M, Schleifenbaum P, Moseinger H-U. Long

- term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Canadian Journal of Neurological Science*. 1995; 22:286-289.
- Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghamiri Z. et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol*. 2008 Feb; 25(2):219-223.
- Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC. Pharmacokinetics of inhaled manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14-day) exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2000; 3:279-285.
- Wang JD, Chuang CC, Hwang YH, Chiang JR, Lin JM, Chen JS. Manganese induced parkinsonism: An outbreak due to unrepaired ventilation control system in a ferromanganese smelter. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989; 46:856-859.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P. et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2006; 114(1):124-129.
- WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Manganese in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/104. 2004
- WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Manganese in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/104/Rev/1. 2011a
- WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008
- WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011b
- WHO. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition: Manganese. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series, 532, WHO, Geneva, Switzerland. 1973; 34-36.
- Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, Bellinger D. A child with chronic manganese exposure from drinking water. *Environ Health Perspect*. 2002; 110(6):613-6.
- Zakour RA, Glickman BW. Metal-induced mutagenesis in the lacI gene of *Escherichia coli*. *Mutat Res*. 1984; 126:9-18

Zheng W, Perry DF, Nelson DL, Aposhian HV. Choroid plexus protects cerebrospinal fluid against toxic metals. *FASEB Journal*. 1991; 5:2188-2193.

厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

厚生労働省 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 2010

日本水道協会 水道統計 平成 21 年度版 2009

対象外物質※評価書

メチオニン

第3版

2019年1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	4
○ 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	17
5. 亜急性毒性試験	17
(1) 10週間亜急性毒性試験（ラット）	17
(2) 12週間亜急性毒性試験（ラット）	17
(3) 32週間亜急性毒性試験（ハムスター）	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	18
(1) 二段階肝発がん性試験（ラット）	18
7. 生殖発生毒性試験	18
8. その他の知見	18
III. 国際機関等における評価	19
1. JECFA における評価	19
2. EFSA における評価	19
IV. 食品健康影響評価	20
・ 別紙 検査値等略称	21

· 参照 22

〈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

〈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

(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〉

(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

* : 2011年11月2日から

(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)

〈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)

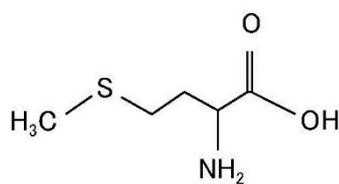
4. 分子式

$C_5H_{11}NO_2S$

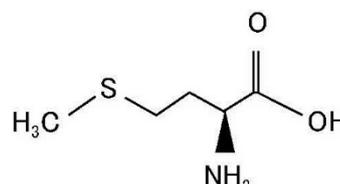
5. 分子量

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)

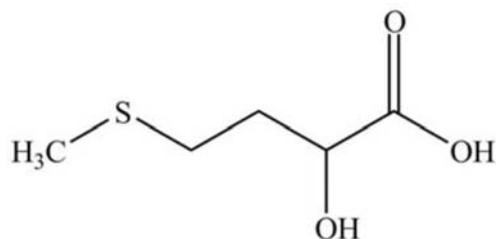
3. 分子式

$C_5H_{10}O_3S$

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、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 年に評価を行っている。(参照6)

今般、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン (Mn-(HMTBa)₂)、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅 (Mn-(HMTBa)₂) 及びL-メチオニン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 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 (pmol/ 10^6 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 ± 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10~12)

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 $\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Mn} \cdot (\text{HMTBa})_2$ 及び $\text{Cu} \cdot (\text{HMTBa})_2$ を用いた遺伝毒性試験の結果をそれぞれ表 3、表 4 及び表 5 に示した。

³ $\text{Zn} \cdot (\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Mn} \cdot (\text{HMTBa})_2$ 及び $\text{Cu} \cdot (\text{HMTBa})_2$ 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ことから参考資料とした。

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	メチオニン ^a 2~2,000 µg/plate (± S9)	陰性	13、14
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	メチオニン ^a 0.1~2,000 µg/plate (±S9)	陰性	13、14
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	メチオニン ^a 5,000 µg/plate(±S9)	陰性	13、14
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	メチオニン ^a ≤10,000 µg/plate (± S9)	陰性	13、14
		<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	13、14
		<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	13、14
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	メチオニン ^a 10、20、50、100、 200、500 µg/plate (±S9)	陰性	13、14
		<i>Escherichia coli</i> WP2、 WP2uvrA	メチオニン ^a ≤500 µg/plate (±S9)	陰性	13、14
		<i>E. coli</i> WP2uvrA	D,L-メチオニン 10~1,000 µg/mL ^b (-S9)	陽性	13、14
			D,L-メチオニン 10~1,000 µg/mL ^b (+S9)	陰性	
		<i>E. coli</i> uvrB、uvrBumuC、 uvrAlexA (lacZ53→Lac ⁺)	L-メチオニン 2 mM (30 µg/mL) (- S9)	陰性	13、14
	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	13、14
	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	13、14
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	13、14	

		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	13、14
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	13、14
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6	D,L-メチオニン 50 µg/mL(±S9)	陰性	13、14
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	13、14
		<i>S. cerevisiae</i> D4	D,L-メチオニン 0.3~333 µg/mL(±S9)	陰性	13、14
姉妹染色体 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	13、14
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 0.1、1、10、100 µg/mL (±S9)	陰性	13、14
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 1,670、3,300、5,000 µg/mL (±S9)	陰性	13、14
		CHO 細胞	D,L-メチオニン 21.88~350 µg/mL (±S9)	陰性	13、14
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	13、14
<i>in vivo</i>	SCE 試験	マウス (CBA/J 系)	メチオニン ^a 1、10、100、1,000 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	13、14
	小核試験	マウス (B6C3F1 系)	メチオニン ^a 3.7、17.5、35 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	13、14
		マウス (CD-1 系)	メチオニン ^a 250、500、1,000 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	13、14

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 13) 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 14) 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	15
			51.2、128、320、800、2,000、 5,000 µg/plate (±S9) ^b		
<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	16
			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 ^c 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	17
			雄：250 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与、24 時間後 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	18、19
	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	陰性	18、20
			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		
			試験 2-1 0 (1%CMC)、20、40、80 μg/mL (-S9) 20 時間処理・培養	陰性 ^b	
			試験 2-2 0 (1%CMC)、100、800、1,4 00 μg/mL (+S9) 3 時間処理、17 時間培養		

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、2000、5,000 µg/plate (± S9) 0 (0.5% MC)、0.8、2.53、8、25.3、 80、253、800 µg/plate (+S9)	陰性	21、22
	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	21、23
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 (ICR 系、雌各 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 採取	陰性	21、24

a:メチルセルロース

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)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培養細胞を用いた遺伝子突然変異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。

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6に示した。(参照5、7、13、18、25～29)

表6 メチオニン、Zn-(HMTBa)₂、Mn-(HMTBa)₂及びCu-(HMTBa)₂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
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	13
Zn-(HMTBa) ₂	ラット (雌)	経口	500～1,000	7、25
Mn-(HMTBa) ₂	ラット (雌)	経口	>2,000	18、26
Cu-(HMTBa) ₂	ラット (雌)	経口	300～500	27、28
L-メチオニン (大腸菌 K12KCCM11252P株産生)	ラット (雌)	経口	>2,000	29

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 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 13、30)

(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 週間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 週間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 週間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 13、30)

(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-メチオニンを含む飼料投与 (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 30)

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31)

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 32)

2. EFSA における評価

EFSA は、2008 年にメチオニンについて、MSDI⁴ (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 14)

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、33)

⁴ 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
Cu-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅
CMC	カルボキシメチルセルロース
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
MC	メチルセルロース
Mn-(HMTBa) ₂	2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	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
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：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）
- 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 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 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.
- 12 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.
- 13 JECFA: Amino acids and related substances, Safety evaluation of certain food additives, WHO Food Additives Series 54, 2006; p435-81.
- 14 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.
- 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 資料 5-2 (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 資料 5-3 (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 資料 5-4 (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 抄録 (非公表)
 - 19 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)
 - 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 5-3 (非公表)
 - 21 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.
 - 22 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 5-2 (非公表)
 - 23 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 5-3 (非公表)
 - 24 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 5-4 (非公表)
 - 25 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 5-1 (非公表)
 - 26 ノーバス・インターナショナル：ミントレックスマンガン 飼料添加物指定審査用資料 資料 5-1 (非公表)
 - 27 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 抄録 (非公表)
 - 28 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)
 - 29 あすかアニマルヘルス：大腸菌 KCCM11252P 株を用いて生産される L-メチオニン 飼料添加物指定審査用資料 資料 4-3 (非公表)
 - 30 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.
 - 31 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)
 - 32 Summary of Evaluations performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : DL-METHIONINE, 2004.
 - 33 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.