知見も得られている。また、飲水曝露ではあるが、種々の交絡因子を調整した後も、小児の神経行動の発達に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

呼吸器毒性については、マンガン濃度で0.21～60超 mg/m^{3}において、マンガン曝露による肺機能の低下や呼吸器の自覚症状、喘息、肺炎、気管支炎、喘鳴等の呼吸器疾患、自覚症状の増加がみられているとする複数の報告がある。また、実験動物の吸入曝露試験では、神経系への影響については一貫した結果は得られていないが、呼吸器（鼻腔、肺の組織）への影響が報告されている。

生殖発生毒性については、人では男性の生殖能に関するものが多く、総粉じん濃度で0.94 mg/m^{3}で生殖能の低下が報告されているが、0.71 mg/m^{3}で出生率に影響がみられなかったとの報告もある。また、胎児期の子宮内曝露が子供の早期の知能発達に影響を及ぼす可能性が示唆されると報告されている。実験動物では、吸入曝露実験において、出生児の脳重量の低値、酸化ストレスや炎症パラメータの有意な変化がみられ、経口投与実験では精巣、精子への影響、生存胎児数の減少などの影響等、皮下投与による実験においても、児動物への生殖発生への影響がみられている。

免疫毒性については、疫学研究においてT細胞及びB細胞の抑制、血清中のIgE及び総E-ロゼット形成細胞の減少、及び長期曝露労働者における血清プロラクチン濃度の上昇が報告されているが、他の金属への曝露があることや、免疫に関連するバイオマーカのレベルに変化がないこと等も示されている。

② 発がん性以外の有害性に係る定量評価について

発がん性以外の有害性に係る定量評価については、国際機関等で、神経行動学的機能への影響（神経行動学的検査等の成績）をエンドポイントとした評価が行われており、Roels ら（1992）又は Lucchini ら（1999）の知見のいずれかが用いられている。

評価では、いずれの機関も、Roels ら（1992）又は Lucchini ら（1999）に基づく吸入性粉じん（respirable dust）の大気中濃度データを使用している。

なお、Roels ら（1992）と Lucchini ら（1999）では、総粉じん（total dust）に占める吸入性粉じん（respirable dust）の割合が異なっており、Roels ら（1992）では平均25％、Lucchini ら（1999）では 40～60％であった。

Roels ら（1992）のデータを用いた定量評価（吸入性粉じん（respirable dust）のデータを使用）としては、WHO 欧州事務局（2000）がガイドライン値 0.15 µg/m^3（ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 50 とし、曝露状況を考慮）、U.S.EPA（1993）が吸入曝露の Reference Concentration（RfC）として 0.05 µg/m^3（LOAEL から設定。不確実係数の合計を 1000 とし、曝露状況を考慮）、U.S.DHHS（2012）が慢性の Minimal Risk Level として 0.3 µg/m^3（ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 100 とし、曝露状況を考慮）、カリフォルニア州 EPA（2008）が慢性の Reference Exposure Level として 0.09 µg/m^3（ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 300 とし、曝露状況を考慮）を示している。

一方、カナダ保健省（2010）は、Lucchini ら（1999）の報告に基づき、著者から入

手した吸入性粉じんのデータを用いた定量評価を行い、吸入性（respirable）のマンガン（$PM_{3.5}$）の Reference Concentration（RefCon）として 0.05 μg/m^3（ベンチマークドース法による設定。不確実係数の合計を 100 とし、曝露状況を考慮）を示している。なお、カナダ保健省（2010）は、Lucchini ら（1999）の報告に示された神経行動学的検査結果をエンドポイントとした LOAEL 96.7 μg/m^3（総粉じんの濃度）から、総粉じんの 40～60%が吸入性粉じんとして、代替の RefCon を求めると 0.03 μg/m^3～0.04 μg/m^{3}になるとしている。

（３） 知見の科学的根拠の確実性について

マンガン及び無機マンガン化合物に係る発がん性以外の有害性については、（２）に記載したとおり、人の神経行動学的機能への影響について、十分な定量的データのある知見として、Roels ら（1992）及び Lucchini ら（1999）が存在する。このうち、労働者の曝露期間がより長く、多岐にわたる神経行動学的検査項目が実施され、より低濃度で影響のみられた Lucchini ら（1999）の報告を、相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見と判断した。

しかしながら、職業性曝露集団であること、過去の高濃度曝露による影響が関与している可能性を排除できないことなどについての不確実性が存在する。

このことから、知見の科学的根拠の確実性については相当の確実な根拠を有する疫学知見であるが、いくつかの不確実性が存在し、さらなる科学的知見の充実を要するものであることから、「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について（平成 26 年３月３日改定）」における科学的知見の確実性Ⅱa に該当すると判断した。

（４） 指針値の提案について

マンガンは人の必須微量元素であり、摂取されるマンガンは、食品や飲料水の経口摂取によるものが大部分である。しかしながら、労働者等における疫学知見では、吸入曝露により神経系への影響など明らかな健康影響が認められている。

吸入曝露した労働者等の疫学研究では、比較的低濃度においても神経行動学的検査によって神経系への影響が検出されていることから、疫学知見により認められる吸入曝露による神経行動学的機能への影響の発生をエンドポイントとして指針値を検討することは妥当であると判断した。

なお、飲料水の摂取によるマンガンへの曝露による健康影響については既に別途評価が行われ水質基準が設定されており、食事からの摂取量についても日本人の食事摂取基準で評価が行われている。マンガンの曝露形態を鑑みれば、今後、これらの評価を踏まえた総合的な曝露評価の検討も考慮すべきであろう。

① 発がん性に係るリスク評価について

人への発がん性の明らかな証拠が得られていないこと、（１）①のとおり、疫学研究及び動物実験ともに十分な定量的データがないことから、発がん性に係る評価値は

算出しないこととした。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

マンガン及び無機マンガン化合物については、（２）のとおり、相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見であるLucchiniら（1999）によるリスク評価を行うことが適当であり、労働者において神経行動学的検査成績の有意な低下を引き起こす平均濃度である96.7 μg/m^3（総粉じん）をLOAELとし、職業曝露から一般環境への曝露の補正（８時間/24時間×240日/365日）を行うと、21 μg/m^{3}となる。LOAELからNOAELへ外挿するための不確実係数は、軽微な神経行動学的機能への影響をみていることを考慮し、著者からの指摘（Lucchini私信（2012）。詳細は別紙36ページを参照）も参考として５とし、個体差（乳幼児や高齢者等を含む。）を考慮した不確実係数として10を用いて不確実係数の積を50とする。また、男性労働者の生殖能への影響や胎児期の子宮内曝露が小児の早期の知能発達に影響を及ぼす可能性が示唆されていること、及び実験動物においても雄の生殖能への影響及び児への影響がみられていること、さらに、飲水曝露ではあるが、小児の神経行動の発達に影響を及ぼす可能性を示唆する知見があることを考慮し、健康リスクの低減の観点から、影響の重大性を考慮した係数として３を設定することが適切と考える。

以上より、総合的な係数として150を用い、マンガン及び無機マンガン化合物の発がん性以外の有害性に係る評価値は0.14 μg/m^{3}と算出される。

③ 指針値の提案について

以上より、マンガン及び無機マンガン化合物の指針値を年平均値 0.14 μg Mn/m^3 以下とすることを提案する。ただし、測定分析の効率性を考慮し、本指針値との比較評価に当たっては、当面、総粉じん中のマンガン（全マンガン）の大気中濃度測定値をもって代用することで差し支えない。

有害大気汚染物質モニタリング調査によれば、マンガン（全マンガン）の大気環境濃度は過去14年間で明確な変化はみられていないが､最近４年間は低下傾向にあり、継続調査地点のモニタリング結果をみても、最近は濃度のゆるやかな低下傾向がみられる。この指針値を 2011 年度の調査結果と比較すると、発生源周辺で指針値を超えている地点が１地点みられる。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、必要な見直しが行われなければならない。