

2014年11月

# 亜セレン酸ナトリウム規格基準概要書

富田製薬株式会社

# 目次

## I. 評価対象添加物の概要

1. 名称及び用途
2. 使用の妥当性
3. 製造方法
4. 国内及び諸外国における使用状況
5. 物理化学的性質
6. 成分規格
7. 食品中の食品添加物分析法

## II. 安全性に係る知見

1. 諸外国等での評価状況
2. 体内動態試験
3. 毒性に関する資料
  - (1) 亜急性毒性試験
  - (2) 慢性毒性試験及び発がん性試験
  - (3) 生殖毒性試験及び発生毒性試験
  - (4) 遺伝毒性試験
  - (5) アレルゲン性試験
  - (6) 一般薬理試験
  - (7) その他の試験
4. ヒトにおける知見

## III. 使用基準

- (1) 使用基準（案）
- (2) 使用基準の設定根拠

## IV. 一日摂取量の推計

## V. 引用文献

## I. 評価対象添加物の概要

### 1. 名称及び用途

#### (1) 名称

和名 亜セレン酸ナトリウム

英名 Sodium selenite

#### (2) 構造式又は示性式

分子式  $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

分子量 263.0

#### (3) 用途

栄養強化剤

#### (4) CAS No.等

CAS No. 26970-82-1

INS No. なし

### 2. 製造方法

亜セレン酸ナトリウムは、水酸化ナトリウム水溶液と亜セレン酸を反応させ、減圧濃縮して得られる<sup>1)</sup>。

### 3. 使用の妥当性

#### (1) 栄養素としての機能

セレンは、人体における必須微量栄養素の1つであり、グルタチオンペルオキシダーゼやヨードチロニン脱ヨウ素酵素等の抗酸化システムで働く酵素の活性中心で補酵素として機能する。グルタチオンペルオキシダーゼは、抗酸化作用を有する酵素で、活性酸素を除去して酸化ストレスによる細胞の損傷を防ぐ。ヨードチロニン脱ヨウ素酵素は、甲状腺ホルモンであるチロキシン(T4)をトリヨードチロニン(T3)に変換させる生体機能調節作用を有する<sup>2)-4)</sup>。

セレンが不足すると、爪の白色変化、不整脈、下肢の筋肉痛、心肥大、心筋症、易がん性や易感染性等の欠乏症が生ずる<sup>4)</sup>。我が国においては、性別、年齢ごとに推奨量(乳児は目安量)が設定されている<sup>5)</sup>。

#### (2) 乳幼児における必要性

セレンは魚介類、肉類、穀物、卵などに含まれており、通常の食生活をしている日本人では欠乏や過剰をきたすことはない<sup>4)</sup>。

しかしながら、出生直後は血中のセレン濃度およびグルタチオンペルオキシダーゼ活性は低く、母乳や乳児用ミルクからセレンを摂取することでセレン濃度及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性が上昇し、血中のセレン濃度は母乳や乳児用ミルク中のセレン含量と正の相関関係にあることが知られている。したがって、乳児期は母乳や乳児用ミルクからセレンを摂取することの重要度が高いと考えられている<sup>6)</sup>、<sup>7)</sup>。

近年、特殊医療用調製乳や経腸栄養剤を摂取する一部の乳幼児に、体重増加不良、脱毛、心電図異常、心疾患、爪の変化等のセレン欠乏症状が見られる。セレンを補充することにより、これら症状が改善したと報告されている<sup>4), 8)-18)</sup>。

これら欠乏症の原因は、特殊医療用調製乳や経腸栄養剤中にセレンがほとんど含まれていないからであり、特殊医療用調製乳のセレン含有量はほとんどがND(検出せず)で、最も高いものでも1.7 µg/100 kcalとの報告がある<sup>19)</sup>。これは、コーデックス委員会の定める基準（下限値：1 µg/ 100 kcal 以上、上限値：なし、guidance upper level（十分に科学的根拠が確定していない栄養素についての上限目安）：9 µg/100 kcal）と比較して、著しく低いものである<sup>20)</sup>。

一般の乳児用調製乳においても、セレン含量は1.0～1.5 µg/100 kcal との報告があり、日本人の母乳(泌乳期 21-89 日)の平均値(17 µg/L(2.6 µg/100 kcal))の1/2～1/3 量程度である<sup>5), 6), 19), 21)-23)</sup>。したがって、栄養を調製乳に依存している乳児（人口栄養児）においても、潜在的にセレン欠乏リスクを抱えている可能性がある。

しかしながら、現在、セレン化合物は食品添加物に収載されておらず、これら乳児用調整乳への添加は認められていない。

#### 4. 諸外国における使用状況

##### (1) コーデックス委員会

コーデックス委員会においては、栄養素は添加物の定義に該当しないため、GSFA（食品添加物に関する一般規格）にはセレン化合物の基準等は設定されていないが、「乳幼児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳規格」において、セレンの乳幼児用調製乳への推奨含有量の下限値は1 µg/100 kcal であり、上限値は定められていない。ただし、Guidance Upper Level（十分に科学的根拠が確定していない栄養素についての上限目安）は9 µg/100 kcal とされている<sup>20)</sup>。

##### (2) 米国

米国では、乳児用調整乳へのセレンの添加が、2.0～7.0 µg/100 kcal の範囲で義務付けられている<sup>24)</sup>。

##### (3) EU

欧州連合では、乳児用調製乳及びフォローアップミルクへのセレンの添加が、1～9 µg/100 kcal の範囲で義務付けられている<sup>25)</sup>。

#### 5. 物理化学的性質

##### (1) 食品添加物の安定性

亜セレン酸ナトリウムは、無色の結晶性の粉末又は粉末で、無水物と5水和物がある。無水物は空气中で安定であり、水によく溶けるが、アルコールには溶けない。5水和物は空气中で少し風解する<sup>1), 26)</sup>。

##### (2) 食品中での安定性

亜セレン酸ナトリウムは、5水和物が空气中で風解するおそれがあるものの、比較的安定であり、食品中においても安定と考えられる。水に溶解すると亜セレン酸イオンとナトリウムイオンを生じるが、

亜セレン酸イオンは溶液の pH によって  $\text{HSeO}_3^-$  と  $\text{SeO}_3^{2-}$  の 2 種類の形態で存在する。亜セレン酸イオンは、酸性下では還元作用を有する物質の共存により還元されうるが、pH5.0 以上ではほとんど還元されないとの報告がある<sup>26)・28)</sup>。

### (3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

上記のように、亜セレン酸ナトリウムは pH5.0 以上ではほとんど還元されず、通常の乳児用調製乳及びフォローアップミルクの pH は 5.0 以上であることから、亜セレン酸ナトリウムは食品中の栄養成分に対し、反応、分解、劣化等の重大な影響を与えないと考えられる。

## 6. 成分規格

### (1) 成分規格 (案)

亜セレン酸ナトリウム

Sodium Selenite

$\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

分子量

263.01

Disodium selenite pentahydrate [26970-82-1]

定 義 本品は、亜セレン酸とナトリウムの化合物である。

含 量 本品は、亜セレン酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) 98.5～101.5 %を含む。

性 状 本品は、白色の結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品 0.05 g に水 2.5 ml 及び希塩酸 2.5 ml を加えて溶かし、沸騰させる。これに L-アスコルビン酸 0.05 g を加えるとき、赤色の沈殿を生じ、その沈殿は数分後に、赤褐～黒色に変わる。

(2) 本品 0.05 g に水 5 ml 及び希塩酸 1 ml を加えて溶かし、塩化バリウム溶液 (3→50) 1 ml を加えるとき、沈殿を生じない。

(3) 本品は、ナトリウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 溶状 無色、澄明 (2.0 g, 二酸化炭素を除いた水 20 ml)

(2) 液性 pH9.8～10.8 (2.0 g, 二酸化炭素を除いた水 20 ml)

(3) 塩化物 Cl として 0.005 %以下

本品 2.0 g を量り、ネスラー管に入れ、水約 30 ml を加えて溶かし、硝酸 4 ml を加えて混合し、試料液とする。比較液には、0.01 mol/L 塩酸 0.30 ml を用いる。

(4) 硫酸塩  $\text{SO}_4$  として 0.03 %以下(0.8 g, 比較液 0.005 mol/L 硫酸 0.50 ml)

(5) 鉛 Pb として 2.0  $\mu\text{g/g}$  以下

鉛標準原液 2 ml, 鉄標準原液 5 ml 及びヒ素標準原液 (誘導結合プラズマ発光強度測定法用) 3 ml を正確に量り、硝酸 (1→200) を加えて正確に 100 ml とし、標準液とする。本品 1.00 g を量り、メスフラスコに入れ、硝酸 (1→200) を加えて溶かして 10 ml とし、検液とする。同様に、本品 1.00 g ずつを量り、3 本のメスフラスコに入れ、そのうちの 1 本に標準液 0.5 ml, 別の 1 本に標準液 1 ml, 残りの 1 本に標準液 2 ml を正確に加え、硝酸 (1→200) を加えて溶かして 10 ml とし、標準検液

とする。検液及び 3 濃度の標準検液につき、誘導結合プラズマ発光強度測定法により鉛、鉄及びヒ素の発光強度を測定する。鉛、鉄及びヒ素について、それぞれ検液及び各標準検液中の添加量を横軸に、発光強度を縦軸にとり、関係線を作成する。関係線の横軸との交点と原点との距離から、試料中の鉛、鉄及びヒ素の量を求める。

(6) 鉄 Fe として 50 µg/g 以下

(5)による。

(7) ヒ素 As として 3.0 µg/g 以下

(5)による。

定量法 本品約 0.2 g を精密に量り、共栓フラスコに入れ、水 100 ml を加えて溶かし、ヨウ化カリウム 3 g 及び塩酸 (2→3) 5 ml を加え、直ちに密栓し、暗所に 5 分間放置した後、遊離したヨウ素を 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 デンプン試液 3ml)。ただし、デンプン試液は、終点近くで液がうすい黄赤色になったときに加え、終点は、液の青色が消えた点とする。別に空試験を行い補正する。

0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液 1 ml = 6.575 mg  $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

#### 試薬・試液

鉄標準原液 硫酸アンモニウム鉄 (III) 12 水和物 8.63 g を正確に量り、硝酸(1→3) 25 ml 及び水を加えて溶かし、水で正確に 1000 ml とする。本液 1 ml は、鉄(Fe) 1 mg を含む。遮光して保存する。

ヒ素標準原液 (誘導結合プラズマ発光強度測定法用) 三酸化二ヒ素 1.32 g に水酸化ナトリウム溶液 (1→10) 6 ml を加えて溶解する。水 500 ml 及び塩酸 (1→4) で、pH3~5 に調整し、水を加えて正確に 1000 ml とする。この液 10 ml を正確に量り、水を加えて正確に 100 ml とする。本液 1 ml は、ヒ素 (As) 0.1 mg を含む。

#### (2) 成分規格の設定根拠

亜セレン酸ナトリウム五水和物は、JECFA規格及びFCC規格はなく、欧州薬局方規格 (以下EP) 及び英国薬局方規格 (内容はEPに同じ) があることから、EPを参考に成分規格案を設定した。なお、試験法については、第8版食品添加物公定書 (以下、公定書) の一般試験法及び日本工業標準調査会 (JIS) の旧規格 (亜セレン酸ナトリウム) も参考にした。

#### ①品目名

亜セレン酸ナトリウムには、無水物と水和物が存在し、EPでは5水和物を規定しているが、これまでの食品添加物名に「水和物」はつけられていないため、「亜セレン酸ナトリウム」とした。

#### ②含量

EP では 98.5~101.5%としている。本規格案では、これに倣い、「本品は、亜セレン酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) 98.5~101.5 %を含む。」とした。

### ③性状

EPの性状では「白～ほとんど白色の結晶性の粉末で、吸湿性がある。水に可溶、エタノールに不溶。」としている。公定書の性状（形状以外）は判定項目であり、EPの性状は参考情報であることを考慮し、規格を設定した。色については、公定書では、「白色」が「白色又はほとんど白色」を示す（通則27）ことから、「白色」とし、形状については、EPに倣い、「結晶性の粉末」とした。なお、「吸湿性」及び溶解性は、判定項目としては不要であることから、採用しなかった。

### ④確認試験

EPは、(1)亜セレン酸及びセレン酸の確認試験（塩酸酸性溶液に還元剤（L-アスコルビン酸）を加えてセレンの沈殿を確認）、(2) 亜セレン酸のセレン酸との分別試験（塩酸酸性溶液に塩化バリウムを加えても沈殿を生じないことを確認（セレン酸は沈殿生成））及び(3)ナトリウム塩の定性試験（ピロアンチモン酸水素カリウムとの反応、ナトリウムの試験 反応(a)（一般試験法 2.3.1）を設定している。公定書では、通例、ナトリウム塩の確認は、一般試験法（定性反応試験法）に規定した試験法を採用しており、本品は、(1)炎色反応及び(2)ピロアンチモン酸水素カリウムとの反応のいずれにも適合したことから、本規格案では、EPの確認試験(1)及び(2)並びに公定書のナトリウム塩の確認試験を採用した。

### ⑤純度試験

#### (1) 溶状

EPでは、本品 5.0 g を二酸化炭素を除去した水に溶かして 50.0 ml としたものを溶液 S とし、一般試験法（2.2.1 及び 2.2.2, Method II）により「溶液 S は澄明で無色」と規定している。EP の試験法と公定書の濁度試験法はいずれも目視による判定のため、試験法による差は生じないと考え、公定書一般試験法の濁度試験法を採用し、「無色、澄明（2.0 g、二酸化炭素を除いた水 20 ml）」とした。なお、検液量は、基準液の量に合わせ、20 ml とした。

#### (2) 液性

EPでは、溶液 S の pH を 9.8～10.8 と規定していることから、EP の溶液 S の濃度に合わせ、「pH9.8～10.8（2.0 g、二酸化炭素を除去した水 20 ml）」とした。

#### (3) 塩化物

EPでは、50 ppm 以下と規定しているが、本規格案では、公定書の他の品目の塩化物の単位に合わせて百分率で規定することとし、「Cl として 0.005 %以下」とした。

EPでは、溶液 S（10 w/v%溶液）10 ml に硝酸 2 ml を加え、水を加えて 15 ml とした液について、塩化物試験（一般試験法 2.4.4）を行っている。一般試験法 2.2.4 は、塩化物標準液の調製に 0.01 mol/L 塩酸の代わりに塩化ナトリウム溶液を使用している他は、公定書の塩化物試験法とほぼ同様の試験である。EP の試験液の調製方法に準じて、試料 2.0 g に対して硝酸 4 mL を加えて試料液を調製し、公定書の塩化物試験法に従って試験を行った。その結果、本品の検液の濁度は比較液より薄く、Cl 0.005 %相当の塩酸を加えて調製した検液の濁度は比較液とほぼ同様であった。なお、0.01 mol/L 塩酸の代わりに塩化ナトリウム溶液を用いても、比較液は同様な濁度を呈した。以上のことから、本規格案では、公定書一般試験法の塩化物試験法を採用することとし、試料液の調製は EP に準じた。

#### (4) 硫酸塩

EP では、「硫酸塩及びセレン酸塩 300 ppm 以下（硫酸塩として）」とし、試験法は、硫酸塩の試験（一般試験法 2.4.13）を規定している。本規格案では、公定書の他の品目の塩化物の単位に合わせて百分率で規定することとし、項目名は試験法に合わせ、「硫酸塩 SO<sub>4</sub>として 0.03 %以下(0.8 g, 比較液 0.005 mol/L 硫酸 0.50 ml)」とし、試験法は公定書一般試験法の硫酸塩試験法を採用した。なお、本品の検液の濁度は比較液より薄く、SO<sub>4</sub> 0.03 %相当の硫酸を加えて調製した検液の濁度は比較液とほぼ同様であった。

#### (5) 鉛, (6) 鉄, (7) ヒ素

EP では、鉄 Fe として 50 µg/g 以下のみを設定しているが、食品添加物であることを鑑み、他の品目の規格を考慮し、鉛 (Pb として 2.0 µg/g 以下) 及びヒ素 (As として 3.0 µg/g 以下) についても規定した。

ヒ素については、装置 B を用いた試験法及び装置 C を用いた試験法では、セレンも水素化合物を形成するためヒ化水素の発生効率が低下する。装置 B を用いた試験法で、基準値相当のヒ素を添加したところ、前処理を検討しても、回収率が得られなかったことから、誘導結合プラズマ発光強度測定法を採用した。なお、ヒ素標準液は、誘導結合プラズマ発光強度測定法用のヒ素 100 µg/ml の溶液を用いることから、規格値は As として 3.0 µg/g 以下 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として 4.0 µg/g 以下に相当) を設定した。鉛については、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム(APDC)-酢酸ブチル抽出-原子吸光光度法で 106.8 %の回収率を得られており、鉄については、EP ではスルホサリチル酸との反応による比色法が規定されているが、誘導結合プラズマ発光強度測定法では、同時分析が可能であることから、鉛及び鉄についても誘導結合プラズマ発光強度測定法を採用した。鉛、鉄及びヒ素の基準値相当量につき、添加回収試験を行ったところ、回収率は、104.8、101.3 及び 95.0 %と良好であった。

#### ⑥ 定量法

EP では、試料に酢酸 7 ml 及び 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液 25 ml を正確に加え、ヨウ化カリウムを加えた後、過量のチオ硫酸ナトリウムを 0.05 mol/L ヨウ素溶液で滴定する方法が規定されている。この試験法で、2 社製品の定量を行ったところ (3 試行)、100.2 %及び 99.9 % (相対標準偏差(RSD)0.27 % 及び 0.52 %) であった。しかしながら、この試験法は逆滴定であることから、空試験に関する記載はなかったが、空試験を行い補正したところ、いずれの製品も含量が 101.0 %を超え、操作に時間がかかると値が高くなる傾向がみられた。また、ヨウ素溶液は褐色であり、ビュレットの目盛りが読みにくかった。そこで、旧 JIS 規格 (JIS K 8036-1994, 亜セレン酸ナトリウム) に準じ、EP の定量法で含量を求めた 2 社製品について 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液による滴定を行ったところ、含量 99.8 %及び 99.6 % (RSD 0.25 及び 0.64 %) と EP の定量法と同様の結果が得られ、EP の定量法に比べ、終点が明瞭であった。よって、本規格案では、0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液による滴定を採用した。

	本規格 (案)	欧州薬局方 (EP) 英国薬局方 (BP)
名称 (英名)	亜セレン酸ナトリウム (Sodium Selenite)	Sodium Selenite Pentahydrate
含量	98.5~101.5 %	98.5~101.5 %
性状	本品は、白色の結晶性の粉末である。	白~ほとんど白色の結晶性の粉末で、 吸湿性がある。 水に可溶、エタノールに不溶。
確認試験		
セレン	陽性	陽性
セレン酸	陰性	陰性
ナトリウム塩	陽性 (一般試験法 ナトリウム塩)	陽性 (一般試験法 (2.3.1) ナトリウム, (a))
純度試験		
溶状	無色 澄明 (2.0 g, 二酸化炭素を除いた水 20 ml)	無色 澄明 (5.0 g, 二酸化炭素を除いた水 50 ml)
液性	pH9.8~10.8 (2.0 g, 二酸化炭素を除いた水 20 ml)	pH9.8~10.8 (5.0 g, 二酸化炭素を除いた水 50 ml)
塩化物	0.005 %以下	50 ppm 以下
硫酸塩	0.03 %以下 (硫酸塩 SO <sub>4</sub> として)	300 ppm 以下 (硫酸塩及びセレン酸塩, SO <sub>4</sub> として)
鉛	Pb として 2.0 µg/g 以下	—
鉄	50 µg/g 以下	50 ppm 以下
ヒ素	As として 3.0 µg/g 以下	—
定量法	ヨウ素滴定 (チオ硫酸ナトリウム標準液による滴定)	ヨウ素滴定 (ヨウ素標準液による滴定)

## 7. 食品中の食品添加物分析法

現在、検討中である。

## II. 安全性に係る知見

### 1. 諸外国等での評価状況

食品安全委員会において、以下の TDI が設定されている。

TDI 4.0 µg/kg 体重/日 (セレンとして)

(TDI 設定根拠) 疫学調査

(NOAEL 設定根拠所見) 爪の異常を含む臨床症状及び生化学指標

(NOAEL) 4.0 µg/kg 体重/日

(不確実係数) 適用しない (セレンはヒトにとっての必須元素であり、NOAEL の約 3 倍の摂取量 (最大摂取量) でも影響がみられないため)

IOMにおいては、Shearer 及び Hadjimark(1975 年)の報告において、母乳中のセレン濃度が 60 µg/L でもセレンによる既知の有害影響が認められていないとの知見に基づき、0~6 ヶ月児の NOAEL として、母乳中濃度を 60 µg/L とし、これに哺乳量 (0.78 L/日) を乗じた 47 µg/日 (約 7 µg/kg 体重/日) を算出している。さらに、不確実係数を 1 とし、NOAEL : 7 µg/kg 体重/日及び各年代の体重のデータを用いて、UL を 0~6 ヶ月児で 45 µg/日、7~12 ヶ月児で 60 µg/日、1~3 歳児で 90 µg/日と設定している<sup>29)</sup>。

また、この他、食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

## 2. 国際機関等の評価(表 21)

### (1)国際がん研究機関(IARC 1975, 1987)

グループ3:ヒトに対する発がん性について分類できない。

セレンのヒト発がん性を示唆する証拠はなく、地域ごとのがん死亡率とセレン摂取量とに負の相関がみられたがその証拠は明白とはいえない。ラットによる経口投与試験1 件で肝腫瘍の発生が増加していたが、セレン化合物の発がん性を示す証拠は不十分としている。

### (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 2003, 2011a, 2011b)

WHO 飲料水水質ガイドライン第3 版(WHO 2003)では、セレンについて次のように記載している。

セレンはヒトの必須元素で、大人の推奨一日摂取量は約1 µg Se/kg 体重である。セレンの長期曝露によるヒトへの有害影響は爪、毛髪及び肝臓に現れる。中国のデータから、一日摂取量が0.8 mg を超えると臨床症状や肝臓でのプロトロンビン合成量減少のような生化学指標の変化が生じることが示唆されている。臨床症状がみられたベネズエラの小児の一日摂取量は、中国の血中濃度と摂取量の相関関係にこれら小児の血中濃度を当てはめて約0.66 mg と算出された。1 日当たり0.25 mg のセレンを投与され食物由来のセレンとの合計摂取量が0.35 mg Se/日となる関節リウマチ患者の中には、肝タンパク合成に影響が認められたものもいた。また、一日平均0.24 mg(最高0.72 mg)を食品から摂取した142 名のグループについては、セレンの毒性による臨床又は生化学的な徴候は報告されていない。

これらデータに基づき、飲料水中の可溶性セレン酸塩は食物中の有機セレンより毒性が強いという仮定のもと、ヒトでのNOAEL を約4 µg Se/kg体重/日と推定した。

なお、第4 版根拠文書では、FAO/WHO(1998)の耐容上限量400 µg Se/日に基づき、飲料水への寄与率を20 %として、暫定ガイドライン値を40 µg/L としている。

### (4)米国環境保護庁(US EPA)

#### Integrated Risk Information System (IRIS 1991)

EPA/IRISでは、化学物質の評価に当たり、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、発がん影響については、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。

#### ①経口RfD

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
セレン中毒： ヒト疫学研究 (参照 49)	NOAEL: 0.015 mg Se/kg 体重/日 LOAEL: 0.023 mg Se/kg 体重/日	3**	1	$5 \times 10^{-3}$ mg Se/kg 体重/日

\* 下記の回帰式より NOAEL 0.853 mg Se/日、LOAEL 1.261 mg Se/日を算出 (参照 13)

$$\log Y = 0.767 \log X - 2.248$$

Y=血中セレン濃度、X=セレン摂取量、 $r = 0.962$

成人の平均体重 55 kg として、表中の NOAEL と LOAEL を導出 (参照 13、49)

\*\* UF 値 3 は高感受性の個体群を考慮し適用された。推奨量 (RDA) を超えたセレンに生涯曝露されたにも関わらず、セレン中毒症状を示していない適度なサイズの二つのヒト母集団でも同程度の NOAEL が得られているので、10 は必要ないと考えられた。

## ②発がん性

セレン及びその化合物については、ヒトのデータが不十分であり、また、動物試験データと変異原性試験データに矛盾があり解釈が困難なことから、動物による発がん性の証拠はが不十分であるとして、D(分類できない)に分類している。

## (5)厚生労働省

我が国における水質基準の見直しの際の評価(厚生労働省2003)の概要は以下のとおりである。

飲用水中には存在しないセレン硫化物を除き、セレンには発がん性はみられない。IARCはセレンとセレン化合物をGroup 3とした(IARC 1975, 1987)。セレン化合物は代謝活性化のin vitro試験で遺伝毒性を示した。サルへの催奇形性影響はみられなかった。セレン化合物のラットへの長期間曝露では、成長遅延と肝臓傷害が引き起こされるかもしれない。

ヒトの長期間セレン曝露による毒性影響は、爪、頭髮、肝臓でみられる。中国のデータによると、臨床生化学的(肝臓プロトロン合成の減少)徴候が0.8 mg/日の摂取でみられる。臨床徴候の認められるベネズエラの子どもの一日摂取量は、その子どもの血液レベルと、血液レベルと摂取量に関する中国のデータに基づき、約0.66 mg/日と推定された。肝臓タンパク質合成への影響も、セレンを0.25 mg/日(全曝露経路からの1日当たりの総摂取量は約0.35 mg)投与された慢性関節リウマチ患者の小グループでみられた。セレンの毒性の臨床生化学的徴候は、食物からの平均一日摂取量が0.24 mg(4 µg/kg/日に相当)(最大値:0.72 mg/日)の142名の米国のグループでは報告されなかった。しかしながら、肝臓酵素ALT活性は基準値以下でセレン摂取量と正の相関があった。セレンの推奨一日摂取量は成人で0.9 µg/kg体重である(WHO 1996)。

評価値に関し、前回以降あらたに追加すべき知見はないことから平成4年の生活環境審議会水道部会水質管理専門委員会の評価に従い、ヒトのNOAELは、飲用水中の可溶セレンが食物中の有機化合物セレンより有毒であると仮定し、約4 µg/kg体重/日と推定される。したがって、NOAELの飲料水への寄与率を10%とし、体重50 kgの人が1日2 L飲むと仮定して得られた評価値:0.01 mg/Lを維持することが適当である。

(引用終わり)

## 2. 体内動態試験

食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

### ①吸収

セレンはヒトの必須元素である。経口摂取では、セレン化合物は一般的にヒトの消化管から迅速に吸収され、セレンのバイオアベイラビリティ(生物学的利用能)は化合物の物理的性状(固体又は液体)、化学形態(有機化合物又は無機化合物)によって異なる(ATSDR 2003)。

ヒトの経口摂取では、亜セレン酸ナトリウム及びセレノメチオニンはよく吸収され、投与量にかかわ

らず80%を超える吸収率を示す(Griffiths et al. 1976 , Thomson and Stewart 1974, Thomson et al. 1977)。しかし、亜セレン酸ナトリウムの吸収率は、セレノメチオニンよりも低く、30~46%であるという報告もある(ATSDR 2003)。

実験動物の経口摂取でも、セレン化合物は投与量にかかわらず消化管から効率的に吸収される。ラットにおける亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノメチオニン又はセレノシステインの混餌投与試験で、これらの化合物の吸収率は、80~100%と報告されている(ATSDR 2003, Thomson and Stewart 1973)。動物では、消化管からのセレンの吸収はpHに依存し、また、スルフヒドリル基(SH基)が存在すると、これと複合体を形成するために吸収されやすくなる(ATSDR 2003)。

## ②分布

有機セレン化合物、無機セレン化合物の分布パターンは同じであると報告されている。血漿中では、セレンは主に3種類の血漿タンパク質(セレノプロテインP, グルタチオンペルオキシダーゼ及びアルブミン)に分布している(Ducros et al. 2000)。セレノプロテインPは、血漿中の細胞外タンパク質であり、セレンの運搬に関与し、抗酸化剤として作用することが示唆されている(ATSDR 2003, Yang et al. 1989b)。セレンは甲状腺ホルモンの代謝に必須で、甲状腺にはセレノプロテインとしてセレンが豊富に存在する(Dickson and Tomlinson 1967, Murillo et al. 2005)。経口摂取されたセレン酸ナトリウム及び亜セレン酸ナトリウムに由来するセレンは、全ての組織に分布するが、ヒトと動物ともに高濃度で検出されるのは肝臓及び腎臓である(ATSDR 2003, Thomson and Stewart 1973)。セレノメチオニンは、メチオニンの代わりにタンパク質に取り込まれるため、セレノメチオニン由来のセレンは、無機セレン化合物由来のセレンに比較して3~10倍の高濃度でかつ長期間、組織中に留まる(ATSDR 2003)。

セレンを経口投与されたヒトの母乳中にセレンが検出されており(ATSDR 2003, Yang et al. 1989b)、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ウシ及びサル乳汁においてもセレンが見いだされている。また、ヒト、ラット、ハムスター、イヌ、ブタ及びサルで、セレンの胎盤通過性が示されている(ATSDR 2003, Mahan and Kim 1996)。

## ③代謝

体内に吸収された無機セレンは、セレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインの形でセレノプロテインに取り込まれるか、メチル化代謝産物として尿中に排泄される(Lobinski et al. 2000)。セレノシステニル残基はUGAコドンによりコードされており、これに従ってセレノシステニル転移RNAへと変換されてセレノプロテインに取り込まれる。このように、セレンは、ほ乳類の体内で主にセレノプロテインP, グルタチオンペルオキシダーゼ, I型-ヨードチロニン脱ヨウ素酵素, チオレドキシン還元酵素の中にC-Se共有結合の形で存在する(ATSDR 2003, Lobinski et al. 2000)。セレン化合物の代謝経路を下図に示す。

なお、セレノメチオニンは、メチオニンの代わりに不特定のタンパク質に取り込まれるが、セレノシステインはシステインの代わりに不特定のタンパク質に取り込まれることはなく、UGAコドンに従いセレノプロテインにのみ特異的に取り込まれる。セレノメチオニンがすぐに代謝されない場合、筋肉、肝臓、膵臓、胃、胃腸の粘膜、赤血球などに取り込まれる。セレノメチオニンからセレン化合物への代謝とセレノプロテインへの取込みには、セレン化水素からメタンセレノール経由のトリメチルセレノニウムイオンへの代謝とセレノシステインの形でセレノプロテインへの取込みに向かう代謝の二つの経路が考えられている(ATSDR 2003)。

## ④排泄

摂取されたセレンは、メチル化代謝産物としてその多くが尿中に排泄され、一部は糞便中や呼気中にも排泄される(ATSDR 2003)。

ヒトでは、経口投与又は静脈内投与された亜セレン酸ナトリウムは、最初の24時間以内に最も迅速に尿中に排泄される(ATSDR 2003, Thomson and Stewart 1974)。投与後24時間以内に尿中に排泄されるセレンの割合は、投与量が多いほど多くなる(Thomson et al. 1977)。また、ヒトで亜セレン酸が経口経路で摂取されてから排泄されるまでには3相あり、第1相(急速排泄相)の半減期は約1日、第2相、第3相の半減期はそれぞれ8~9日、115~116日である(Thomson and Stewart 1974)。セレノメチオニン

の排泄にも3相あり、半減期はそれぞれ0.4~2, 5~19, 207~209日で、亜セレン酸よりも長いと報告されている(Griffiths et al.1976)。

(引用終わり)

本評価後に、亜セレン酸ナトリウム(セレン)の体内動態に関する新たな知見は報告されていない<sup>31)</sup>。

### 3. 毒性に関する資料

#### (1) 亜急性毒性試験

食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

#### ② 亜急性毒性試験

##### a. 14日間亜急性毒性試験(マウス)

BALB/cマウス(雄,各投与群5匹)における亜セレン酸ナトリウム(Se濃度が0,1,3,9ppm:飼料及び飲水からの摂取量0.03,0.24,0.58,1.34mg Se/kg体重/日)又はL-セレノメチオニン(Se濃度が0,1,3,9ppm:0.03,0.26,0.63,1.96mg Se/kg体重/日)の14日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1に示す。

Se濃度3ppm以上の亜セレン酸ナトリウム投与群で、用量依存的に体重増加抑制がみられた。

L-セレノメチオニンでは投与による影響はみられなかった。L-セレノメチオニンを投与した場合の脳組織中のノルエピネフリン(NE),ドーパミン(DA),ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC),ホモバニリン酸(HVA),セロトニン(5-HT),5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)の濃度変化を調べたが、いずれも有意な濃度変化は認められなかった。

Se濃度3ppm以上の亜セレン酸ナトリウム投与群のマウスで、線条体のDOPAC,DA及びHVAレベルが上昇した。この濃度上昇は、DOPACについては3ppm以上投与群で、また、HVAについては3ppm投与群で有意であったが、DAについては両濃度とも有意性はみられなかった。

NE,5-HT及び5-HIAAレベルの変化は観察されなかった(Tsunoda et al.2000)。

ATSDRは、DOPACレベルとHVAレベルの上昇より、本試験の最小毒性量(LOAEL)を0.58mg Se/kg体重/日、NOAELを0.24mg Se/kg体重/日としている(ATSDR2003)。

##### b. 30日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(雄,各投与群15匹)におけるセレノシステイン(0,10,20,30,40mg/kg体重/日(0,4.7,9.4,14.1,18.8mg Se/kg体重/日);溶媒0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na))の30日間(週6日投与)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。

用量依存的な体重増加抑制が認められ、30mg/kg体重/日以上投与群は30日目までに全例が死亡し、病理学的検査で肝細胞の空胞変性が認められた。10及び20mg/kg体重/日投与群の肝及び腎組織には投与に関係した変化は認められなかったが、20mg/kg体重/日投与群で血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の活性が上昇した(Sayato et al.1993)。

ATSDRは、AST及びALT活性の有意な上昇より、本試験のLOAELを9.4mg Se/kg体重/日、NOAELを4.7mg Se/kg体重/日としている(ATSDR2003)。

##### c. 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)におけるセレン酸ナトリウム(0,3.75,7.5,15,30,60ppm:0,0.3,0.5,0.8,1.5,2.6mg Se/kg体重/日)又は亜セレン酸ナトリウム(0,2,4,8,16,32ppm:0,0.14,0.3,0.5,0.9,1.6mg Se/kg体重/日)の13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3-1及び表3-2に示す。

セレン酸ナトリウムの試験では、15ppm以上の投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重が減少し、雄の体重増加が抑制され、雌雄ともに飲水量が減少した。30及び60ppm投与群で、対照群に

比べ雌の体重増加がかなり抑制された。右腎相対重量は、7.5 ppm 投与群の雌を除いて雌雄ともに用量依存的に増加した。15 ppm 以上投与群の雄で、右精巣相対重量も増加した。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、16 及び32 ppm 投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重が減少し、雌の体重増加が抑制された。32 ppm 投与群で、対照群に比べ雄の体重増加が抑制された。8 ppm 以上の投与群では、雌雄ともに飲水量は減少した。32 ppm 投与群では雌雄とも、16 ppm 投与群では雄で、右腎相対重量が有意に増加した。他に統計的に有意な重量変化がみられた臓器があるが、体重増加抑制の二次的な影響によると考えられた。32 ppm 投与群の雌では発情周期が有意に延長した。セレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム共に、投与に関連した臨床症状、血液検査における異常及び病理組織学的な変化は認められなかった(NTP 1994)。

米国国家毒性プログラム(NTP)は、体重抑制及び飲水量減少から、マウスに対するNOAEL をセレン酸ナトリウムについては0.8 mg Se/kg 体重/日と、及び亜セレン酸ナトリウムについては0.9 mg Se/kg 体重/日としている(NTP 1994)。

また、ATSDR(2003)は、セレン酸ナトリウムについては、雄の13%体重減少から、LOAEL を1.5 mg Se/kg 体重/日と、及びNOAEL を0.8mg Se/kg 体重/日と、並びに亜セレン酸ナトリウムについては、雌の20%体重減少から、LOAEL を1.6 mg Se/kg 体重/日及びNOAEL を0.9 mg Se/kg 体重/日としている。

#### d. 3~6 週間亜急性毒性試験(ラット)

Wistarラット(雌、各投与群6匹)における亜セレン酸ナトリウム(0, 10, 15 mg/L:0, 0.64, 0.96 mg Se/kg 体重/日;ATSDR換算)の3~6 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4に示す。

10 mg/L以上投与群で脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害がみられた(Thorlacius-Ussing 1990)。

ATSDR(2003)は、成長阻害からLOAELを0.64 mg Se/kg 体重/日としている。

#### e. 6 週間亜急性毒性試験(ラット)

Sprague-Dawley(SD)ラット(雄、動物数不明)における亜セレン酸ナトリウム(0, 1.6, 3.2, 4.8, 6.4, 8.0, 9.6 ppm :0, 0.16, 0.32, 0.48, 0.64, 0.8, 0.96 mg Se/kg 体重/日;NEDO換算)の6 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5に示す。

6.4 ppm以上投与群で有意な成長抑制、脾臓相対重量の増加がみられた。さらに、8.0 ppm以上投与群でヘモグロビンの減少及び脾臓の腫大がみられた(Halverson et al. 1966)。

#### f. 8 週間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(雄、全40匹)における亜セレン酸ナトリウム(飼料中濃度0.2, 5.2, 7.2, 9.21 mg Se/kg 餌)の8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6に示す。

最高用量投与群では肝臓の脆弱性が増し、被膜表面は微小結節により粗造化を呈した。病理組織学的検索では、肝細胞の結節性再生、門脈胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、肝細胞の単細胞壊死などがみられ、線維芽細胞及びヘモジデリンを貪食したマクロファージが観察される門脈域もあった(Chen et al. 1993)。

NEDO(2008)は、投与量7.2 mg Se/kg 餌の換算値0.7 mg Se/kg 体重/日を本試験のNOAELとしている。

#### g. 3 か月間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(雄、各投与群11 匹)における亜セレン酸ナトリウム(5, 10 µg/kg 体重/日:2, 4 µg Se/kg 体重/日)の3 か月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7 に示す。

2 µg Se/kg 体重/日投与群のラットでは、肝小葉辺縁の肝門脈域への単核細胞の散在性浸潤及びクッパー細胞の弱い活性化以外に顕著な組織学的変化は認められなかった。これに対し、4 µg Se/kg 体重/日投与群のラット肝臓では、肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫大と小葉内での散在性の肝細胞壊死が認められた(Kolodziczek et al. 2000)。

NEDO(2008)では、2 µg Se/kg 体重/日投与群でみられた肝臓の変化は、発現頻度が記載されておらず

微少な変化だったため明確な毒性影響とはいえないとし、本試験のNOAEL を2 µg Se/kg 体重/日としている。

#### h. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer344(F344)ラット(雌雄、各投与群10 匹)におけるセレン酸ナトリウム(0, 3.75, 7.5, 15, 30, 60 ppm:雌雄0, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 雄1.1 又は雌0.8 mg Se/kg 体重/日)又は亜セレン酸ナトリウム(0, 2, 4, 8, 16, 32 ppm:雌雄0, 0.08, 0.13, 0.2, 0.4, 雄0.8 又は雌0.9 mg Se/kg 体重/日)の13 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8-1 及び表8-2 に示す。

セレン酸ナトリウムの試験では、60 ppm 投与群で、雌雄ともに異常な姿勢を示し、全て死亡又は瀕死となり途中屠殺した。30 ppm 投与群で、雄が2 匹、雌は1 匹衰弱し、雄に腎乳頭の顕著な変性がみられた。15 ppm 以上の投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重の減少及び体重増加抑制、雄で用量依存的な飲水量の著しい減少、並びに雌に腎乳頭の顕著な変性がみられた。NTP は、15 ppm 以上の投与群で雌雄にみられた腎相対重量の増加は、飲水量減少に伴う脱水症状による生理現象とみられ、また、他臓器の絶対重量の減少又は相対重量の増加は体重増加抑制の二次的影響と考えられるとしている。7.5 ppm 以上の投与群で、雌の飲水量が用量依存的に著しく減少し、雄に高尿素窒素血症が発症した。30 ppm 投与群の雄で胆汁酸濃度が増加した。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、32 ppm投与群で、雌が異常な姿勢を示し、2匹が死亡又は瀕死状態で、雄は飲水量が著しく減少し、雌雄の胸腺絶対及び相対重量は有意に減少し、右腎相対重量は増加した。

NTPは、他の臓器でみられた絶対重量の減少又は相対重量の増加は、体重増加抑制の二次的影響と考えられるとしている。16 ppm以上の投与群で、雌雄ともに最終平均体重の減少及び体重増加抑制がみられ、雌の飲水量が用量依存的に著しく減少した。腎乳頭の変性は32 ppm投与群の雄では軽度から中程度だったが、8 ppm以上の投与群の雌で中程度だった。32 ppm投与群の雄で胆汁酸濃度が増加し、雌雄で胸腺、雄で精巣、雌で子宮の萎縮がみられた。2 ppm以上の投与群の雄で精巣上体の精子数の減少が、16 ppm以上の投与群の雌で発情間期の延長、発情前期及び発情期の短縮がみられた(NTP 1994)。

NTP は、致死作用、体重抑制、飲水量減少及び腎乳頭変性から、ラットに対するNOAEL をセレン酸ナトリウム及び亜セレン酸ナトリウムともに0.4 mg Se/kg 体重/日としている(NTP 1994)。

また、ATSDR(2003)は、セレン酸ナトリウムについては、雌の10 %体重減少から、LOAEL を0.4 mg Se/kg 体重/日と、及びNOAEL を0.2mg Se/kg 体重/日と、並びに亜セレン酸ナトリウムについては、雌の軽度な腎乳頭変性から、LOAEL を0.2 mg Se/kg 体重/日と、及びNOAELを0.13 mg Se/kg 体重/日としている。

(引用終わり)

本評価後に、亜セレン酸ナトリウムの亜急性毒性試験に関して、以下の新たな知見が報告されている。

Ošťádalováは、2012 年に生後60 日までのマウスに対して、セレンを高濃度投与した場合の毒性評価を行った。生後5 日から生後60 日までのマウス(各20 匹以上)に対して20 µmol/kg 体重の亜セレン酸ナトリウム(セレンとして1.58 mg/kg 体重)を経口投与した結果、急性毒性として、生後20 日までのマウスは白内障を生じたが、死亡率は低く、生後40 日以降のマウスは白内障を生じなかったが、死亡率は高いという結果を得た。生後20 日から40 日のマウスは白内障及び死亡の発症率は著しく低い傾向が認められた<sup>31), 32)</sup>。

#### (2) 慢性毒性試験及び発がん性試験

食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

#### a. 生涯発がん性試験(マウス)

Swiss マウス(雌雄、各投与群50 匹)におけるセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウム(Se 濃度 3 ppm:雄0.31~0.34 mg Se/kg 体重/日、雌0.42 mg Se/kg 体重/日)の生涯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9 に示す。

セレン投与群の悪性腫瘍(主にリンパ腫と白血病)発生は88 匹中13 匹(15%)で、対照群は119 匹中10 匹(8%)だったが、その差に統計学的な有意差は認められなかった。Schroeder らは、投与したセレン化合物の形態は腫瘍発生に関係ないとしている。また、肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生の増加が認められた(Schroeder and Mitchener 1972)。

#### b. 2 年間慢性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(性別不詳, 全1,437 匹)におけるセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウム(Se 濃度0, 0.5, 2.0, 8.0, 16.0 ppm:0, 0.025, 0.1, 0.4, 0.8 mg Se/kg 体重/日; ATSDR 換算)の2 年間混餌投与試験が行われた。陽性対照群には2-アセチルアミノフルオレン(FAA)が2 年間混餌投与された。各投与群で認められた毒性所見を表10 に示す。

FAA 投与群では88 匹中43 匹(48.9%)に腫瘍が発生し、そのうち26 匹が肝臓腫瘍だった。セレン投与群では553 匹中9 匹(1.6%)で腫瘍が発生したが、対照群の482 匹中11 匹(2.3%)より発生率は低かった。しかし、統計解析はなされていない。

非腫瘍性の肝臓影響としては、充血、肝細胞変性及び肝細胞の二核化が2.0 ppm 以上の投与群でみられた。肝細胞増殖は、0.5 ppm 及び2.0 ppm 投与群での頻度が高かったが、非用量依存的と報告されている(Tinsley et al. 1967, Harr et al. 1967)。

ATSDR(2003)は、非腫瘍性の肝臓影響より、本試験のLOAEL を0.1 mg Se/kg 体重/日と、及びNOAEL を0.025 mg Se/kg 体重/日としている。

#### c. 36 か月間発がん性試験(ラット)

Long-Evans(LE)ラット(雌雄, 各投与群50 匹前後)にセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウム(2 ppm:0.2 mg Se/kg 体重/日; NEDO による換算)を1 年間飲水投与し、その後、各物質(3 ppm)を2 年間(計3 年間)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11 に示す。

対照群, セレン酸ナトリウム投与群, 亜セレン酸ナトリウム投与群の悪性腫瘍発生はそれぞれ65 匹中11 匹(16.9%), 48 匹中20 匹(41.7%), 32 匹中4 匹(12.5%)であり、セレン酸ナトリウム投与群の悪性腫瘍発生率は対照群と比較して有意に増加した。ただし、この試験では、投与期間中に伝染性肺炎が発生した上に、病理組織学的検索方法の記載がなく、発生した腫瘍の発生頻度等の詳細が不明である(Schroeder and Mitchener 1971a)。

[参考] 抗発がん作用(ラット, マウス, ハムスター)

ラット, マウス及びハムスターにそれぞれSe 濃度0.1~6 ppm 相当を経口投与した試験では、種々の発がん物質をイニシエーターとして誘起される皮膚, 肝臓, 気管, 消化管及び肺の腫瘍発生が抑制された。Shamberger らは、セレンは脂肪の過酸化が原因の細胞損傷を抑える働きをもつと推測している(Shamberger 1985)。

本報告以外にも、抗発がん作用に関する多くの報告がある。

なお、硫化セレンは動物実験で発がん性を示すことが報告されているが、硫化セレンは環境中に存在する無機セレンや有機セレンとは全く異なる化合物であり食品中には存在しない(ATSDR 2003)とされていることから、本評価書にはそれらの報告を記載しなかった。

(引用終わり)

本評価後に、亜セレン酸ナトリウムの慢性毒性及び発がん性に関する新たな知見は報告されていない<sup>31)</sup>。

#### (3) 生殖毒性試験及び発生毒性試験

食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

#### ⑥生殖・発生毒性試験

#### a. 8 週間生殖毒性試験(マウス)

Balb/c マウス(雄, 各投与群6 匹)における亜セレン酸ナトリウム(Se濃度0.02, 0.2, 1 ppm(0.2 ppm 投与群は対照群(必要十分なSe 摂取量)):0.003, 0.03, 0.15 mg Se/kg 体重/日)の8 週間混餌投与試験が行われた。投与後に各群の雄を非投与の雌と交配させ、雌は21 週間観察した。各投与群で認められた毒性所見を表15 に示す。

肝臓と精巣のSe 濃度及びグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)活性は、0.02 ppm 投与群で有意に低下し、1 ppm 投与群では上昇した。しかし、グルタチオンの還元型(GSH)と酸化型(GSSG)の比率は、0.02 ppm 投与群、1 ppm 投与群ともに低下した。精巣中の活性酸素種の量は0.02 ppm 投与群、1 ppm 投与群ともに増加していたが、いずれも0.02 ppm 投与群の方の程度が大きかった。0.02 ppm 投与群と1 ppm投与群の精巣上体の精子濃度と精子の運動性はともに低下し、一腹当たりの児動物数もともに減少した(Kaushal and Bansal 2009)。

#### b. 三世代生殖発生毒性試験(マウス)

CD マウス(雌雄, F0 各投与群5 匹)におけるセレン酸ナトリウム(3ppm:390 µg Se/kg 体重/日; EPA 換算)の四世代にわたる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16 に示す。

母動物への影響は認められなかった。F1 世代(総数16 匹)では出生児の死亡数が増加し、F1, F2(総数17 匹)及びF3 世代(総数3 匹)で小さい児動物の数が増加した。F3 世代における交尾数は減少した(Schroeder and Michener 1971b)。

#### c. 30 日間生殖毒性試験(ラット)

SDラットの雄(各投与群10 匹)にセレン酸ナトリウム(0, 7.5, 15.0, 30.0 ppm:0, 0.75, 1.5, 3.0 mg Se/kg 体重/日; NEDO換算)を試験開始6日(SD6)からSD29又はSD30まで(24~25 日間)飲水投与した。雌は全期間投与群(各投与群10 匹)、妊娠期投与群(各投与群13 匹)、性周期観察群(各投与群10 匹)の3 群に分け、全期間投与群と性周期観察群には全試験期間の30 日間、妊娠期投与群には妊娠6 日目から出産まで、セレン酸ナトリウム(0, 7.5, 15.0, 30.0 ppm)を飲水投与した。SD1に非投与群の雄と妊娠期投与群の雌を交配し、SD13~18に投与群の雄と全期間投与群の雌を交配した。各投与群で認められた毒性所見を表17に示す。

15 ppm以上の投与群では、雄で最終体重の減少及び生殖機能へのごく軽度の影響がみられ、雌で投与量に依存した体重及び飲水量の減少がみられ、特に30 ppm投与群では有意な減少がみられた。全期間30 ppm投与群では、着床数及び黄体数並びに生存胎児数が減少した。妊娠期投与群では、15 ppm以上の投与群で児動物の生存率及び体重が減少し、30 ppm投与群の母動物では妊娠期間の延長及び分娩前又は分娩中の死亡がみられた。性周期観察群では30 ppm投与群に発情周期の延長が認められた。

15 ppm以上の投与で生殖への影響が認められているが、この試験ではいずれの投与群でも飲水量の低下及び体重減少が認められているので、脱水症状に伴う二次的な影響で生殖への影響はないと見なされるとNTPは結論している(NTP 1996)。

#### d. 13 週間亜急性毒性試験(マウス/ラット)

ラット及びマウスにおけるセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウムの13 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、マウスについては表18-1 に、ラットについては表18-2 及び表18-3 に示す。

マウスでは、亜セレン酸ナトリウム投与群の雌で発情周期延長が認められたが、精子への影響は認められなかった。セレン酸ナトリウム投与群では精子及び発情周期への影響は観察されなかった。

雄ラットでは、3.75 ppm のセレン酸ナトリウム投与群及び2 ppm の亜セレン酸ナトリウム投与群で、精子数の減少が観察された。また、雌ラットでは、3.75 ppm のセレン酸ナトリウム投与群で、16 ppm の亜セレン酸ナトリウム投与群で発情周期への影響が認められた(NTP 1994)。

#### e. 発生毒性試験(アカゲザル)

アカゲザル(雌, 各投与群10 匹)におけるL-セレンメチオニン(0, 0.025, 0.150, 0.3 mg Se/kg 体重/日)の妊娠20~50 日(毎日)の強制経口投与試験が行われ、出生した新生児の発生毒性が調べられた。

死産については、本対照群及び背景データに比しても有意差はなく、妊娠100 日目の解剖で投与に関

係する有意な影響は認められなかった。最高用量まで、母動物への影響、胎児への発生影響又は催奇形性には有意差はみられなかった(Tarantal et al. 1991)。

(引用終わり)

本評価後に、亜セレン酸ナトリウムの生殖毒性及び発生毒性に関する新たな知見は報告されていない<sup>31)</sup>。

#### (4) 遺伝毒性試験

食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

##### ⑦ 遺伝毒性試験

###### a. in vitro 試験

セレンとその化合物のin vitro 遺伝毒性試験の結果を表19 に示す。セレン酸ナトリウムに関しては、細菌を用いたDNA 修復試験では陰性であり、復帰突然変異試験では弱陽性である。また、ほ乳類培養細胞を用いた不定期DNA 合成(UDS)試験では弱陽性、姉妹染色分体交換(SCE)試験では陰性、染色体異常試験では陰性の報告がある。一方、亜セレン酸ナトリウムに関しては、細菌を用いたDNA 修復試験では陰性であり、復帰突然変異試験では陽性である。酵母を用いた遺伝子突然変異試験も陽性である。ほ乳類培養細胞を用いたUDS 試験、SCE 試験及び染色体異常試験はいずれも陽性である。UDS はグルタチオン添加により増強されることが報告されている。

###### b. in vivo 試験

in vivo 遺伝毒性試験の結果を表20 に示す。セレン酸ナトリウムに関しては、マウス骨髄細胞を用いた小核試験で陰性であった。一方、亜セレン酸ナトリウムに関しては、チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験(単回投与)及びラットリンパ球を用いた染色体異常試験(2 回投与)では陰性であったが、ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験では単回投与で陰性であり、2 回投与で陽性の報告がある。また、亜セレン酸についてもマウス骨髄細胞を用いた小核試験(2 回投与)で陽性の結果が得られている。したがって、亜セレン酸ナトリウムを高用量で腹腔内投与した場合の染色体異常誘発性に関しては否定できない。遺伝子突然変異を指標にしたin vivo 試験は報告されていないため、現時点では亜セレン酸ナトリウムの遺伝毒性については明確な判断はできない。

(引用終わり)

本評価後に、亜セレン酸ナトリウムの遺伝毒性に関する新たな知見は報告されていない<sup>31)</sup>。

#### (5) アレルゲン性試験

亜セレン酸ナトリウムについて、アレルゲン性試験に関する報告は見当たらない<sup>31)</sup>。

#### (6) 一般薬理試験

亜セレン酸ナトリウムについて、一般薬理試験に関する報告は見当たらない<sup>31)</sup>。

#### (7) その他の試験

食品安全委員会の「セレン」の清涼飲料水の評価書において、以下のとおり評価されている<sup>30)</sup>。

##### ④ 神経毒性試験

#### a. 30 日間亜急性毒性試験(カニクイザル)

カニクイザル(雌, 全20 匹)におけるL-セレンメチオニン(0.01, 0.08 及び0.12 mg Se/kg 体重/日(食物からの摂取量を含む))の30 日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。

0.12 mg Se/kg 体重/日を投与された5 匹中2 匹に重度の低体温症がみられたが, 低体温症の発症頻度の増加は統計的に有意ではなかった。0.08 mg Se/kg 体重/日を投与された8 匹には低体温症はみられなかった。投与1 週間後には, 0.01 mg Se/kg 体重/日を投与された2 匹も含めた全ての動物で, 眠気と嗜眠が強くなった(Cukierski et al. 1989)。

また, 2,340 頭のブタを飼育していたスペインのブタ肥育農場で, 70~80 %の動物に初期症状として下痢がみられ, その後, 皮膚症状や後肢麻痺等の神経症状がみられた。餌のSe 濃度を分析した結果, 0.3 mg Se/kg 餌と高濃度であった。臨床症状のみられた動物のうち, 解剖した3 頭のブタの血清Se 濃度はそれぞれ1.13 mg Se/L, 1.80 mg Se/L 及び1.79 mg Se/L であり, セレン中毒症状のみられない他の農場のブタの血清Se 濃度の6~9 倍の高濃度であった(Casteignau et al. 2006)。

### ⑤免疫毒性試験

#### a. 14 日間亜急性毒性試験(マウス)

BALB/c マウス(雄, 各投与群5 匹)における亜セレン酸ナトリウム(Se 濃度0, 1, 3, 9 ppm:0.024, 0.17, 0.38, 0.82 mg Se/kg 体重/日; ATSDR 換算)又はL-セレンメチオニン(Se 濃度0, 1, 3, 9 ppm:0.024, 0.17, 0.47, 1.36 mg Se/kg 体重/日; ATSDR 換算)の14 日間飲水投与試験が行われ, 免疫系への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表13 に示す。

L-セレンメチオニン投与群のマウスには, 投与に関係した影響は認められなかった。

亜セレン酸ナトリウムについては, Se 濃度1 ppm を投与されたマウスには投与に関係した影響は認められなかったが, 3 ppm 以上投与群では胸腺の相対重量が有意に低下した。9 ppm 投与群では, 対照群に比べ, 摂餌量及び飲水量がそれぞれ21 %及び43 %と有意に低下し, 脾臓の相対重量も有意に低下した。脾細胞数は62 %減少したが, 培養脾臓リンパ球の細胞増殖率は上昇した(260 %)。また, マイトジェン誘発性増殖に変化はみられなかった。リポ多糖(LPS)誘起性脾臓マクロファージが産生する腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )及びインターロイキン1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )の量も増加した(Johnson et al. 2000)。

ATSDR(2003)は, 脾臓リンパ球の増殖率上昇並びにLPS 誘起のTNF- $\alpha$  及びIL-1 $\beta$  の産生増加より, 亜セレン酸ナトリウムに対するLOAEL を0.82 mg Se/kg 体重/日と, 及びNOAEL を0.38 mg Se/kg 体重/日とし, 並びにL-セレンメチオニンに対しては最高投与量で影響が認められなかったことから, NOAEL を1.36 mg Se/kg 体重/日としている。

#### b. 10 週間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(雌, 各投与群12 匹)におけるセレン酸ナトリウム(Se濃度0.5, 2.0, 5.0 ppm:0.07, 0.28, 0.7 mg Se/kg 体重/日; ATSDR換算)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14 に示す。

5.0 ppm 投与群では免疫グロブリンG(IgG)産生とプロスタグランジン合成が抑制されたが, ナチュラルキラー(NK)細胞活性には影響がなかった。0.5 及び2.0 ppm 投与群では, NK 細胞のYAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性は増加したが, 遅延型過敏症(DTH)とプロスタグランジンE<sub>2</sub> 合成は抑制された。常在腹膜細胞によるIL-1 の合成能は, セレン投与により影響を受けなかった(Koller et al. 1986)。

ATSDR(2003)は, 0.07 及び0.28 mg Se/kg 体重/日投与群でNK 細胞活性は増加したが, 0.7 mg Se/kg 体重/日投与群では増加しなかったこと, 及び0.7 mg Se/kg 体重/日投与群で抗体とプロスタグランジンの合成が抑制されたことを考慮して, 本試験についてはLOAEL のみ評価し, LOAEL を0.7 mg Se/kg 体重/日としている。

(引用終わり)

本評価後に, 亜セレン酸ナトリウムのその他の試験に関して, 以下の新たな知見が報告されている。

Zengらは、2012年に妊娠中のラットに対する高濃度セレン栄養の影響を調査した。生後67日目を経過した45匹の雌ラットに対して、妊娠5週目前から出産後14日まで0, 0.3, 3.0 mg Se/kg 体重の濃度でセレン酵母を含ませた飼料を摂取させた(n=15)。なお、出産後の子ラットにも親ラットと同様のセレンを摂取させた。3.0 mg Se/kg 体重を摂取させた親ラットは、0, 0.3 mg Se/kg 体重を摂取させた親ラットと比較して、空腹時血漿インスリンは妊娠後19日目で60%高く、空腹時血糖値は出産後14日後で24%高く、HOMA-IRは妊娠後19日目、出産後14日後でそれぞれ、37%、59%高いという結果が得られた。また、3.0 mg Se/kg 体重を摂取させた子ラットは、0.3 mg Se/kg 体重を摂取させた子ラットと比較して、肝臓中のセレノプロテインに関与するmRNAであるSelh, Sepp1, Sepw1が減少する一方で、Selsが増加する結果が得られた。高濃度セレン栄養は、妊娠糖尿病とインスリン抵抗性を誘導する傾向が認められ、6種のセレノプロテイン遺伝子、特にGpx1の発現が、これらの代謝障害と関連していると結論付けられている<sup>31), 33)</sup>。

#### 4. ヒトにおける知見

セレンは必須元素である。セレンは環境中に様々な形態で存在するが、ヒトへの曝露経路は食品からがほとんどであり、水や空気からはわずかである。ヒトは主に、食物を通じて有機体のセレノメチオニン及びセレノシステインの形でセレンを摂取している<sup>34)</sup>。

中国の若年層及び出産適齢期の女性におけるセレン不足とKeshan病(ミトコンドリア心筋症)との関連が示されて以来、北米成人男女のセレン推奨量(RDA)として0.87 µg Se/kg 体重/日(男性は約70 µg Se/日、女性は約55 µg Se/日として換算)が、幼児については1.67 µg Se/kg 体重/日が、及び乳児については1.07~1.53 µg Se/kg 体重/日が提示されている<sup>34)-36)</sup>。

また、FAO/WHOはセレンの耐容上限量を400 µg/日(成人)と設定している<sup>37)</sup>。

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」においては、日本人におけるセレンの推奨量について、成人男性で30 µg/日、成人女性で25 µg/日と設定しているが、日本人は、セレン摂取量が平均で約100 µg/日といわれており、食事からセレンを十分に摂取している。また、性及び年齢階級別体重が最大である30~49歳男性の耐容上限量を300 µg/日としている<sup>5)</sup>。

一方、最近、臨床検査の観点からセレン中毒のヒト事例について血清中セレン濃度との関係がまとめられている<sup>38)</sup>。急性毒性の症例では血清中セレン濃度は400~30,000 µg Se/Lで、慢性毒性の症例では血清中セレン濃度は500~1,400 µg Se/L、中毒症状のない症例では1,400 µg Se/L未満だった。

ヒトの急性毒性に関する報告例は少ない。亜セレン酸液100 mLを摂取した23歳のオマーンの女性が腐食性の胃炎と急性腎不全を起こし、36~48時間経過しても状態が回復せず、腹痛と嘔吐が持続したとの急性症状に関する症例報告がある。患者の血中セレン濃度は134 µg Se/Lであり、正常値59 µg Se/L~119 µg Se/Lに比べて高い値を示した<sup>39)</sup>。

2008年3月に米国食品医薬品庁(FDA)より、店頭売りの液体栄養サプリメントの中に高濃度のセレンと中濃度のクロムが検出されたので、自主回収されたとの報告があった。そのサプリメントを服用した55歳の女性は、6週間下痢が続き、2週間後には脱毛がみられた。過剰クロムによる症状は観察されなかった。サプリメントのセレン濃度は800.50 µg Se/mL、内容量30 mLから、女性の摂取量は24.015 mg Se/日と算出された<sup>40)</sup>。

米国のサウスダコタ州西部及びワイオミング州東部のセレン濃度が高い農場地域の住民から無作為抽出したボランティア142名について、質問、身体検査、血液、尿及び爪の検査並びに食事の分析を1年間行い、米国国立がん研究所(NCI)被験者委員会のプロトコールに従い合計2年間調査した。約半数の住民は一日当たり0.2 mg以上のセレン(平均摂取量0.24 mg Se/日)を摂取し、最大摂取量は0.724 mg Se/日、最低摂取量は0.068 mg Se/日で、これは0.001~0.01 mg Se/kg 体重/日に相当した。爪の疾患を含め、臨床症状及び生化学検査項目に有意な影響は認められなかった<sup>41)</sup>。

WHOは平均摂取量0.24 mg Se/日から、約4 µg Se/kg 体重/日をNOAELとしている<sup>42)</sup>。

ベネズエラの高セレン濃度地域に居住する111名の子どもに対し、通常の高セレン濃度地域であるカラカスに居住する50名の子どもを対照群とする横断研究が行われた。111名の平均血中セレン濃度は、

813 µg Se/Lで、1,000 µg Se/L 超の血中セレン濃度を示した28名の平均血中セレン濃度は1,321 µg Se/L、平均尿中セレン濃度は657 µg Se/Lであった。400 µg Se/L未満の血中セレン濃度を示した11名の平均濃度は330 µg Se/Lで、平均尿中セレン濃度は266 µg Se/Lであった。尿中セレン濃度は血中セレン濃度を反映する傾向がみられた。ベネズエラの高濃度地域の子どもはカラカスの子どもに比べ、爪の病理学的な変化や脱毛、皮膚炎を発症する割合が多かった<sup>43)</sup>。

Yangらは1986年に中国の環境中セレン濃度が非常に高い地域に居住する400名に関し臨床症状調査と生化学的検査を行った。母集団が大きく、組織中のセレン量も分析したので、セレン毒性の用量依存性についてより正確な解析が可能となった。平均セレン摂取量は、低セレン地域、中セレン地域、高セレン地域の成人男子でそれぞれ70, 195, 1,438 µg Se/日、成人女子ではそれぞれ62, 198, 1,238 µg Se/日だった。

セレン中毒症状(呼吸や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、中枢神経系の異常等)が持続した成人5名(349名中)の全血セレン濃度は1054~1854 µg Se/L(平均1346 µg Se/L)であった。全血セレン濃度はセレン中毒の臨床症状を反映するので、全血セレン濃度1.35mg Se/L(セレン摂取量1.261 mg Se/日に相当)はセレン中毒発症と相関性のある最低セレン摂取量とみなされる。全血セレン濃度1.0 mg Se/L(セレン摂取量0.853 mg Se/日に相当)ではセレン中毒の臨床症状はみられなかった<sup>44), 45)</sup>。

EPA(1991)はこの調査のセレンの中毒症状がみられた成人のセレン摂取量1.261 mg Se/日、セレンの中毒症状がみられなかったセレン摂取量0.853 mg Se/日を基に、成人体重55 kgとして、それぞれLOAELを0.023mg Se/kg 体重/日、NOAELを0.015 mg Se/kg 体重/日と算出している。

1986年の調査時点で明白なセレン中毒の症状が診断された5名について、1992年に再調査が行われた結果、これら住民はセレン中毒から回復しており、血中の平均セレン濃度が1,346 µg Se/Lから968 µg Se/Lに下がっていた。対応する食事中セレン摂取量は約800 µg Se/日と推定された。Yangらは0.015 mg Se/kg/日又は800 µg Se/日をNOAELとし、低い方の95%信頼区間600 µg Se/日から更に安全をみて、400 µg Se/日を最大一日摂取量とすることを提案している。

また、Yangらは、1986年の調査でセレン中毒症状がみられた5名の血中セレン濃度の最小値1,054 µg Se/Lから推定したセレン摂取量913 µg Se/日をLOAELとしている<sup>46)</sup>。

ATSDR(2003)は、この研究におけるNOAEL 0.015 mg Se/kg/日に不確実係数3を適用し、0.005 mg Se/kg/日という長期経口曝露によるMinimal Risk Levels(MRL)を導いている<sup>34)</sup>。

全米健康影響調査(NHNES)に参加した20歳以上の8,876名に対し、血清中セレン濃度と糖尿病罹患率の関係を調べる横断的な解析を実施した。糖尿病患者と非患者の年齢、性、人種、BMI(Body Mass Index)調整後の平均血清中セレン濃度は、それぞれ126.8 ng Se/mLと124.7 ng Se/mLだった。米国母集団の確率標本では、血清中セレン濃度と糖尿病罹患率の間に正の相関がみられたが、線形性はなかった。血清中セレン濃度が最高階級(全五分位)の群は最低階級の群に比べて糖尿病罹患率が有意に高かったが、第2~第4階級では用量依存的な傾向はみられなかった。

セレン酸ナトリウムについては、抗糖尿病効果を有するとの報告があるが、血清中セレン濃度の上昇が必ずしも抗酸化作用を有するセレノプロテインの量や活性増加に繋がっているとはいえないことが分かった。そのため、米国のようにセレンが十分摂取できている状況では、今後の前向き研究や無作為比較試験の結果が得られるまで、糖尿病の一次及び二次予防にセレンサプリメントの使用を勧めるべきではないと、Bleysらは警告している<sup>47)</sup>。

EPA(1991)は、血清中セレン濃度と発がんリスクとの関連を調べたいいくつかの症例対照研究及びコホート内症例対照研究から、がん患者、特に、消化器系がん、前立腺癌及びホジキンリンパ腫患者の血清中セレン濃度は非がん患者に比べ有意に低かったとまとめている。

米国カリフォルニア州の生態学的研究において、ヒトのがん死亡率の減少と飼料作物中セレン量の増加に相関関係がみられ、高セレン地域(飼料作物中セレン量が0.11 ppm)では死亡率が141.2/100,000、中セレン地域(飼料作物中セレン量が0.05~0.10 ppm)では死亡率が190.1/100,000、低セレン地域(飼料作物中セレン量が0.02~0.05 ppm)では死亡率が233.0/100,000だった<sup>48)</sup>。

健常な成人男女各13名と15名に、セレノメチオニン200 µg/日を28か月間経口投与し、血漿中の甲

甲状腺ホルモン(トリヨードチロニン(T3)とチロキシン(T4))と、甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度への影響を調査した。9 か月後に血漿中平均セレン濃度は、男性が1.78  $\mu\text{M Se/L}$  から2.85  $\mu\text{M Se/L}$  へ上昇し、女性が1.64  $\mu\text{M Se/L}$  から3.32  $\mu\text{M Se/L}$  へ上昇した。男性のT3 濃度はわずかながら有意な上昇を示したが、T4 とTSH濃度の変化はみられなかった<sup>49)</sup>。

甲状腺疾患は脂質代謝に影響を及ぼすといわれ、脂質異常症患者の多くに共通してみられる。循環器疾患(CVD)の明白な臨床症状がみられていないサウジアラビアの男性140 名(平均年齢23.4 歳が46 名、平均年齢38.3 歳が47 名、平均年齢61.5 歳が47 名)を母集団として、セレン濃度と甲状腺機能の関係を調査した。血清中平均セレン濃度は、若年齢群、中年齢群、高年齢群で、それぞれ31.6  $\mu\text{g Se/L}$ 、37.9  $\mu\text{g Se/L}$ 、40.3  $\mu\text{g Se/L}$ だった。甲状腺ホルモン量は年齢による差はみられなかった。赤血球GPx量は高年齢群より若年齢群の方が有意に高かったが、年齢によるセレンとヨウ素取り込みへの有意差はなかった。冠動脈のリスク要素といえる血漿脂質タンパク質(Lp)(a)と血清中セレン濃度には正の強い相関があり、Lp(a)とGPx には負の相関がみられた。セレン欠乏と甲状腺機能低下との間で有意な関係が確認された<sup>50)</sup>。

アメリカにおける皮膚がん既往者に、200  $\mu\text{g/日}$ のセレンサプリメントを平均4.5 年間投与した調査において、サプリメント投与開始時点での血清セレン濃度に基づいて対象者を3分して解析すると、血清セレン濃度がもっとも低い(105.2  $\mu\text{g/L}$  未満)群では、前立腺がんなどの発生率が低下したものの、血清セレン濃度のもっとも高い(121.6  $\mu\text{g/L}$  以上)群では、逆効果の傾向が認められた他、血清セレン濃度のもっとも高い(121.6  $\mu\text{g/L}$  以上)群においては、2型糖尿病の発生率が明らかに増加していた<sup>51, 51)</sup>。

米国の17の州における調査において、母乳中のセレン濃度は7~60  $\mu\text{g/L}$  と地域によって大きな差が見られたが、最もセレン濃度が高かった60  $\mu\text{g/L}$ においても、乳児にセレンによる健康障害が認められなかった<sup>51, 52)</sup>。

ベネズエラアンデス山脈の丘陵地帯に居住する、高セレン摂取状態にある小児と授乳婦における体内セレン濃度を調査した結果、母乳中のセレン濃度は25~250  $\mu\text{g/L}$ の範囲にあり、セレン摂取量の異なる地域間(220  $\mu\text{g/L/日}$ 、300  $\mu\text{g/L/日}$ 、450  $\mu\text{g/L/日}$ )において、母乳の平均セレン濃度は異なっていた(46, 60, 90  $\mu\text{g/L}$ )。セレン摂取量の最も高い地域では、その他の地域に比べ小児の成育状態に差は認められたものの、セレン中毒症の症例である髪や爪の異常はほとんど認められなかった<sup>53)</sup>。

### Ⅲ. 使用基準

#### (1) 使用基準(案)

亜セレン酸ナトリウムは、調製粉乳及び母乳代替食品(乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(6)の規定による厚生労働大臣の承認を受けたものを除く。以下この目において同じ。)以外の食品に使用してはならない。

亜セレン酸ナトリウムを母乳代替食品に使用する場合は、その100 kcalにつき、セレンとして7  $\mu\text{g}$ を超える量を含むないように使用しなければならない。

#### (2) 使用基準の根拠

##### ①対象食品について

乳児用調製粉乳、フォローアップミルク及び特殊医療用調製粉乳が含まれるよう、これまでの使用基準の前例も踏まえ、調製粉乳(生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたもの)及び母乳代替食品(母

乳の代替として飲用に供する調製粉乳及びこれ以外の育児用粉乳)とした。

## ②上限量について

日本人の食事摂取基準(2010年版)では、12ヶ月以下の乳幼児におけるセレンの耐容上限量は設定されておらず、1～2歳児の耐容上限量は50 µg/日とされている<sup>9)</sup>。一方、食品安全委員会では、清涼飲料水評価書において、セレンのTDIを4.0 µg/kg 体重/日と設定している。米国では、母乳中のセレン濃度から、乳児のNOAELを7 µg/kg 体重/日と算出している。

本要請は、乳児用調製粉乳等への亜セレン酸ナトリウムの使用であることから、セレンの一日当たりの上限量の算出には、米国の乳児のNOAELを用いることとした。この値に、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」策定検討会報告書の参照体重の平均値(0～5ヶ月:6.10 kg, 6～11ヶ月 8.45 kg, 1～2歳:11.25 kg)を乗じて、セレンの一日当たりの上限量をそれぞれ0～5ヶ月の乳幼児で42.7 µg/日, 6～11ヶ月の乳幼児で59.2 µg/日, 1～2歳児の幼児で78.8 µg/日と算出した。

以上の結果及び後述の摂取量推計の結果を踏まえ、使用基準は「7.0 µg/100 kcal を超える量を含むないように添加する」とした。なお、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令に基づく厚生労働省大臣の承認が必要な調製粉乳については、添加物の使用基準によらずとも上記の上限値を超えないことが実質上担保されると考えられることから、基準値は厚生労働大臣の承認を受けないもののみ設定することとした。

なお、欧米で販売されている代表的な乳児用調製粉乳及びフォローアップミルクに含まれるセレン量は、2～5 µg/100 kcalであった<sup>\*</sup>。

---

<sup>\*</sup> 要請者調べ。

調製粉乳等に亜セレン酸ナトリウムを添加し、セレンの含有量が 1.0～7.0  $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$  である場合の一日当たりのセレン摂取量を算出した。

調製粉乳以外のセレンの摂取源としては、母乳、離乳食、水も考えられ、また、調製粉乳等を使用しない場合（母乳のみ）、母乳に加えて調製粉乳等を併用する場合、調製粉乳等のみの場合が想定される。このため、当該摂取量推計はこれらも含めて行った。その結果、セレン摂取量は 0～5 ヶ月児では 6.01～37.4  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、6～11 ヶ月児では 33.4～54.3  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、1～2 歳児では 53.1～64.0  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  となった。

表1 乳児及び小児におけるセレンの推定1日摂取量

		母乳	調製粉乳等	離乳食	水	セレンの一日当たりの摂取量
		(μg/人/日)				
0 ～ 5 ヶ月児	母乳のみ	13.3				13.3
	母乳及び調製粉乳等	7.96	2.09～14.7		0.31	10.4～22.9
	調製粉乳等のみ		5.23～36.6		0.78	6.01～37.4
6 ～ 11 ヶ月児	母乳のみ	9.01		28.7	0.85	38.6
	母乳及び調製粉乳等	5.41	1.39～9.75	28.7	1.01	36.5～44.9
	調製粉乳等のみ		3.48～24.4	28.7	1.27	33.4～54.3
1 ～ 2 歳児	母乳のみ	4.67		49.6	1.13	55.4
	母乳及び調製粉乳等	2.80	0.73～5.10	49.6	1.35	54.5～58.9
	調製粉乳等のみ		1.82～12.7	49.6	1.69	53.1～64.0

母乳、調製粉乳等、離乳食及び水にそれぞれの摂取量の計算方法は、以下のとおりである。

(1) 母乳及び調製乳由来のセレンの摂取量

①母乳及び調製粉乳等の哺乳量

「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書によると、乳幼児の哺乳量は0～5ヶ月児で780 mL/日、6～11ヶ月児で530 mL/日とされている<sup>59)</sup>。母乳のみ及び調製粉乳等のみの場合は、これらの値をそのまま哺乳量とした。なお、1～2歳児については、12～18カ月の乳幼児における乳汁由来のエネルギーの平均値182 kcal/日<sup>56)</sup>と母乳の平均カロリー66.3 kcal/100 mL<sup>21)</sup>から、母乳の哺乳量に換算した。調製粉乳等のみについては、乳汁由来のエネルギーの平均値と市販フォローアップミルクの100 mL当たりのカロリー65.7 kcal/100mL<sup>55)</sup>から、調整粉乳等の哺乳量に換算した。

一方、母乳及び調製粉乳等のケースでは、昭和大学病院及び昭和大学横浜市北部病院にて行われた、新生児103人を対象とした哺乳方法の違いによる血液成分と血清脂質に関する調査報告における、母乳

と調製粉乳等を併用した群の哺乳量から<sup>54)</sup>、それぞれの摂取量の比率を求め、母乳：調製粉乳等を6：4として適用し、0～5ヶ月児では母乳468 mL/日、調製粉乳等312 mL/日、6～11か月児では母乳318 mL/日、調製粉乳等212 mL/日とした。なお、1～2歳児については、乳汁由来のエネルギーの平均値に対して、同様の摂取比率を適用し、母乳109 kcal/日（165 mL/日）、調製粉乳等73 kcal/日（111 mL/日）とした。

②母乳及び調製粉乳等のセレン含量

(ア) 母乳のセレン含量

「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書に記載された母乳中のセレン含量の平均値17 µg/Lを用いた<sup>61)</sup>。

(イ) 調製粉乳等のセレン含量

セレンの含有量は1.0～7.0 µg/100 kcalとした。また、調製粉乳等の100 mL当たりのカロリーは、食品安全委員会の「ビオチン」の添加物評価書の摂取量推計にも用いられている市販乳児用調製乳及びフォローアップミルクの100 mL当たりのカロリー（調製乳：67.1 kcal/100ml、フォローアップミルク：65.7 kcal/100mL）を用いた<sup>55)</sup>。

①及び②から、母乳及び調製乳由来のセレンの摂取量は、以下の表のように推定した。

表2 母乳及び調製粉乳等由来のセレンの推定1日摂取量

		哺乳量 <sup>※</sup>		セレン含量	セレンの一日辺りの摂取量	
		母乳	調製粉乳		母乳由来	調製粉乳由来
		L/日(kcal)		µg/L	µg/日	
0 ～ 5 ヶ月 児	母乳のみ	0.78		母乳：17 調製粉乳 <sup>***</sup> ：6.71～46.97	13.3	
	母乳及び調製粉乳等	0.468	0.312		7.96	2.09～14.7
	調製粉乳等のみ		0.78			5.23～36.6
6 ～ 11 ヶ月 児	母乳のみ	0.53		母乳：17 調製粉乳 <sup>****</sup> ：6.57～45.99	9.01	
	母乳及び調製粉乳等	0.318	0.212		5.41	1.39～9.8
	調製粉乳等のみ		0.53			3.48～24.4
1 ～ 2 歳 児	母乳のみ	0.275 (182)		母乳：17 調製粉乳 <sup>****</sup> ：6.57～45.99	4.67	
	母乳及び調製粉乳等	0.165 (109)	0.111 (73)		2.80	0.73～5.10
	調製粉乳等のみ		0.277 (182)			1.82～12.7

※ 母乳の哺乳量を用いて算出（「母乳及び調製粉乳等」の場合は、母乳：調製粉乳等の哺乳量を6：4とした）。1～2歳児については、乳汁由来のエネルギーの平均値（182 kcal/日）と母乳の平均カロリー

(66.3 kcal/100 mL), 市販フォローアップミルクの 100 mL 当たりのカロリー (65.7 kcal/100mL) から算出 (「母乳及び調製粉乳等」の場合は, 母乳:調製粉乳等の摂取カロリーを 6:4 とした)。

※※ セレン含有量を 1.0~7.0 µg/100 kcal とし, 市販乳児用調製乳の 100mL 当たりのカロリー (67.1 kcal/100ml) を用いて算出。

※※※ セレン含有量を 1.0~7.0 µg/100 kcal とし, 市販フォローアップミルクの 100mL 当たりのカロリー (65.7 kcal/100ml) を用いて算出。

## (2) 離乳食由来のセレンの摂取量 (6~11 ヶ月児及び 1~2 歳児のみ)

### ① 離乳食由来の摂取エネルギー

中埜らの報告によると, 6~11 か月の各月齢の乳幼児における離乳食由来の摂取エネルギーの平均値は 87~531 kcal/日であった<sup>56)</sup>。そこで, これらを平均し, 6~11 か月児の離乳食由来の摂取エネルギーを 312 kcal/日とした。

同様に, 12~18 か月の各月齢の乳幼児における離乳食由来の摂取エネルギーの平均値である 630~809 kcal/日<sup>56)</sup>を平均した 730 kcal/日を, 1~2 歳児の離乳食由来の摂取エネルギーとした。

### ② 離乳食中のセレン含量

8~11 か月児の手作りの離乳食のセレン含量の平均値は, 92 µg /1000 kcal (=9.2 µg/100 kcal) と報告されている<sup>57)</sup>。また, 市販離乳食の 7 か月児用と 9 か月児用のセレン含量の平均値は, 22.86 ng/kcal (=2.286 µg /100 kcal) 及び 15.81 ng/kcal (=1.581 µg /100 kcal) との報告もある<sup>58)</sup>。過剰な見積りの可能性があるが, 本摂取量推計では, 手作り離乳食のセレン含有量の平均値を用い, 6~11 か月児の離乳食のセレン含量を 9.2 µg /100 kcal とした。

12~16 か月児の手作りの離乳食のセレン含量の平均値は, 68 µg /1000 kcal (=6.8 µg/100 kcal) と報告されている<sup>57)</sup>。12 か月児以降用の市販離乳食におけるセレン含量に関する報告は見当たらなかったため, 1~2 歳児の離乳食のセレン含量を 6.8 µg/100 kcal とした。

①及び②から, 離乳食由来のセレンの摂取量は, 6~11 か月児で 28.7 µg/人/日, 1~2 歳児で 49.6 µg/人/日と推定した。

## (3) 水由来のセレンの摂取量

水由来のセレンの摂取量については, 全て水道水由来のセレンとして計算した。

### ① 水の摂取量

0~5 か月児における水の摂取量については, 調製粉乳等の調製に用いる水のみを想定し, 母乳のみのケースでは計上しなかった。このため, 母乳及び調製粉乳等と調製粉乳等のみのケースでは, 調製粉乳等の哺乳量をそのまま水の摂取量とした。一方, 6~11 か月児における水の摂取量は, 調製粉乳及び母乳以外に水単独での摂取が想定される。WHO 飲料水水質ガイドラインに示されている小児の水摂取量 1 L/10 kg 体重, 人工栄養児の水摂取量 0.75 L/5 kg 体重<sup>60)</sup>を踏まえ, 母乳のみのケースには 1L/10kg 体重を, 調製粉乳等のみのケースには 0.75 L/kg 体重としてそれぞれ適用した。これらの水摂取量と日本

人の食事摂取基準(2015年版) 策定検討会報告書に記載された6～11か月の乳幼児の参照体重(男児: 8.8 kg, 女児 8.1 kg) <sup>61)</sup>の平均値 8.45 kg から、水の摂取量を算出した。

1～2歳児についても、同様に1～2歳の乳幼児の参照体重(男児: 11.5 kg, 女児 11.0 kg) <sup>61)</sup>の平均値 11.25 kg から、水の摂取量を算出した。

また、母乳及び調製粉乳等のケースでは、母乳と調製粉乳等の摂取比率(6:4)を用いて計算した。

## ②水中のセレン含量

水質基準の見直しにおける検討概要によると、水道水でのセレン検出状況において基準値である 0.01 mg/L の 10%以下の地点が 99%以上であったことから <sup>59)</sup>, 0.001 mg/L を用いた。

①及び②から、水由来のセレンの摂取量は、以下の表のように推定した。

表3 水由来のセレンの推定1日摂取量

		水の摂取量	水のセレン含量	水由来のセレンの一日辺りの摂取量
		L/日	mg/L	µg/日
0 ～ 5 ヶ月 児	母乳のみ		0.001	
	母乳及び調製粉乳等	0.31 <sup>※</sup>		0.31
	調製粉乳等のみ	0.78 <sup>※</sup>		0.78
6 ～ 11 ヶ月 児	母乳のみ	0.85 <sup>※※</sup>		0.85
	母乳及び調製粉乳等	1.01 <sup>※※</sup>		1.01
	調製粉乳等のみ	1.27 <sup>※※</sup>		1.27
1 ～ 2 歳 児	母乳のみ	1.13 <sup>※※※</sup>		1.13
	母乳及び調製粉乳等	1.35 <sup>※※※</sup>		1.35
	調製粉乳等のみ	1.69 <sup>※※※</sup>		1.69

※ 母乳の哺乳量を用いて算出(「母乳及び調製粉乳等」の場合は、母乳:調製粉乳の哺乳量を6:4として計算)。

※※ WHO 飲料水水質ガイドライン(小児の水摂取量 1 L/10 kg 体重, 人工栄養児の水摂取量 0.75 L/5 kg 体重)及び6～11か月の参照体重 8.45kg を用いて算出(母乳及び調製粉乳等の場合は、小児の水摂取量 1 L/10 kg 体重及び人工栄養児の水摂取量 0.75 L/5 kg 体重を 6:4 の割合で計算)。

※※※ WHO 飲料水水質ガイドライン(小児の水摂取量 1 L/10 kg 体重, 人工栄養児の水摂取量 0.75 L/5 kg 体重)及び1～2歳の参照体重 11.25kg を用いて算出(母乳及び調製粉乳等の場合は、小児の水摂取量 1 L/10 kg 体重及び人工栄養児の水摂取量 0.75 L/5 kg 体重を 6:4 の割合で計算)。



## V. 引用文献

- 1) 亜セレン酸ナトリウム. 化学大辞典. 東京化学同人. (1989): 43.
- 2) 中屋豊. よくわかる栄養学の基本と仕組み. 秀和システム. (2009): 197-200.
- 3) 金子哲夫, 山脇 奈見子. 微量元素と母乳および調製粉乳. *Biomedical Research on Trace Elements*. (2004) 15: 235-242.
- 4) 児玉浩子, 清水俊明, 瀧谷公隆, 玉井浩, 高柳正樹, 位田忍, 井ノ口美香子, 南里清一郎, 永田智, 大関武彦, 遠藤文夫. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. *日本小児科学会雑誌* (2012) 116(4): 637-654.
- 5) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) . (2009).
- 6) Smith AM, Picciano MF, Milner JA. Selenium intakes and status of human milk and formula fed infants. *American Journal of Clinical Nutrition*. (1982) 35(3): 521-526.
- 7) Lönnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. *Acta Paediatrica*. (1994) 83(4): 367-373.
- 8) 藤戸敬士, 野田恭代, 丸尾良浩, 越田繁樹, 藤野英俊, 竹内義博, 野々村和男. アミノ酸ミルクの使用によりセレン, ビオチン欠乏症が疑われた一例. *日本小児アレルギー学会誌* (2005) 19(4): 694.
- 9) 古川央樹, 野田恭代, 丸尾良浩, 竹内義博, 藤野英俊, 中川雅生. 早期からの補充にて心機能の改善を得たセレン欠乏による二次性心筋症の一例. *日本小児科学会雑誌* (2007) 111(2): 334.
- 10) 畑沢千秋, 加藤哲夫, 蛇口達造, 小山研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. *日本小児外科学会雑誌* (1991) 27(2): 261-265.
- 11) 北野良博, 横森欣司, 大倉充久. 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の 1 例. *小児外科*. (1992) 24(7): 827-831.
- 12) 祐野彰治, 橋都浩平, 仲西博子, 土屋恵司, 大川澄男. 長期静脈栄養における合併症 セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. *小児外科*. (1996) 28(10): 1236-1242.
- 13) 五味明, 岡松孝男, 八塚正四, 村松光芳, 鈴木淳一, 渡井有, 椛沢由博, 鈴木孝明, 平井慶徳. 長期静脈栄養における合併症 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. *小児外科*. (1996) 28(10): 1230-1235.
- 14) 嶋田恵子, 植田紀美子, 梶本吉孝, 松木裕子, 吉川真紀子, 山岡完次, 馬場美子, 納谷保子, 松尾吉庸. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. *日本小児科学会雑誌* (2000) 104(3): 361-364.
- 15) 増本幸二, 永田公二, 中辻隆徳, 上杉達, 田口智章, 北島順子, 曳野俊治, 原寿郎, 中島和博, 中嶋一恵, 大石了三. 乳児および幼児期早期のセレン欠乏症 3 例の検討. *日本小児外科学会雑誌* (2007) 43(1): 100-101.
- 16) 米田哲, 熊本崇, 大久保一宏, 山村健一郎, 高橋保彦, 城尾邦隆. 経管栄養中の児に発症し, カルニチン欠乏症ならびにセレン欠乏症が原因と思われた拡張型心筋症の 1 例. *日本小児循環器学会雑誌*. (2008) 24(3): 417.
- 17) 熊本崇, 岩永直樹, 米田哲, 岸本小百合, 山本順子, 高橋保彦, 城尾邦隆, 高柳正樹. 経腸栄養剤単独投与により拡張型心筋症を呈した 1 歳男児例. *日本小児科学会雑誌* (2008) 112(1): 88.
- 18) 千葉正博, 眞田裕, 川野晋也, 中神智和, 鈴木孝明, 鈴木淳一, 小池能宣, 土岐彰. セレン欠乏が腸蠕動

- に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の1例(多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義). *外科と代謝・栄養*. (2010) 44(3): 75.
- 19) 日本小児科学会栄養委員会. 注意喚起: 特殊ミルク・経腸栄養剤等の使用中に起きるビタミン, 微量元素の欠乏に注意を!. *日本小児科学会誌* (2012) 116(4): 巻頭ページ.
  - 20) Codex Alimentarius Commission. STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS (CODEX STAN 72-1981). (1981).
  - 21) Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, Kojima T, Kaneko T, Yonekubo A. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. (2005) 19(2-3): 171-181.
  - 22) 中村 吉孝, 金子 哲夫. 微量元素 - 母乳および調製粉乳の比率. *産婦人科の実際*. (2007) 56(3): 421-426.
  - 23) 清水暢子. 母乳成分の科学 - ミネラル, 微量元素 -. *周産期医学*. (2008) 38(10): 1235-1239.
  - 24) Food and Drug Administration, HHS. Federal Register Volume 78, Number 73. (2013): 22442-22451.
  - 25) The European Parliament and of the Council of the European Union. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union: L401/1-33.
  - 26) Sodium Selenite. THE MERCK INDEX, Thirteenth Edition. (2001): 8756.
  - 27) 大山聖一, 阿部圭子, 大隅仁. 排水中微量元素の吸着処理プロセスの開発(その 2) - 多孔質ジルコニウム吸着剤の吸脱着特性評価 -. 電力中央研究所環境科学研究所研究報告. (2005).
  - 28) Michael C Allwood, Melanie C.J Kearney. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition*. (1998) 14(9): 697-706.
  - 29) Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. (2000): 284-324.
  - 30) 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書 セレン. (2012).
  - 31) 富田製薬株式会社社内資料 「亜セレン酸ナトリウム (セレン)」 の安全性評価に係る再調査 - 2012年以降 -. (2013).
  - 32) Ošťádalová I. Biological effects of selenium compounds with a particular attention to the ontogenetic development. *Physiological Research*. (2012) 61(Suppl. 1): S19-S34.
  - 33) Zeng MS, Li X, Liu Y, Zhao H, Zhou JC, Li K, Huang JQ, Sun LH, Tang JY, Xia XJ, Wang KN, Lei XG. A high-selenium diet induces insulin resistance in gestating rats and their offspring. *Free Radical Biology & Medicine*. (2012) 52(8): 1335-1342.
  - 34) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for selenium. (2003).
  - 35) Keshan Disease Research Group of Chinese Academy of Medical Sciences. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chinese Medical Journal*. (1979) 92(7): 471-476.

- 36) Keshan Disease Research Group of Chinese Academy of Medical Sciences. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chinese Medical Journal*. (1979) 92(7): 477-482.
- 37) FAO/WHO. Human Vitamin and Mineral Requirements. (2001): 235-256.
- 38) Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. (2006) 36(4): 409-420.
- 39) Kamble P, Mohsin N, Jha A, Date A, Upadhaya A, Mohammad E, Khalil M, Pakkyara A, Budruddin M. Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. (2009) 20(1): 106-111.
- 40) Sutter ME, Thomas JD, Brown J, Morgan B. Selenium toxicity: a case of selenosis caused by a nutritional supplement. *Annals of Internal Medicine*. (2008) 148(12): 970-971.
- 41) Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, Patterson KY, Holden JM, Stampfer MJ, Morris JS. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *The American Journal of Clinical Nutrition*. (1991) 53(5): 1288-1294.
- 42) WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Selenium in Drinking-water. (2003).
- 43) 独立行政法人製品評価技術基盤機構, 財団法人化学物質評価研究機構. 化学物質の初期リスク評価書 Ver1.0 No.128, セレン及びその化合物. (2008).
- 44) Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y, Liu Y. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*. (1989) 3(3): 123-130.
- 45) Yang G, Zhou R, Yin S, Gu L, Yan B, Liu Y, Liu Y, Li X. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*. (1989) 3(2): 77-87.
- 46) Yang G, Zhou R. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*. (1994) 8(3-4): 159-165.
- 47) Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*. (2007) 30(4): 829-834.
- 48) Shamberger RJ, Willis CE. Selenium distribution and human cancer mortality. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. (1971) 2: 211-221.
- 49) Combs GF Jr, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, Taylor PR, Moler JE, Patterson BH. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. (2009) 89(6): 1808-1814.
- 50) Alissa EM, Ahmed WH, Al-ama N, Ferns GA. Selenium status and cardiovascular risk profile in

- healthy adult Saudi males. *Molecules*. (2009) 14(1): 141-159.
- 51) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. (2007) 147(4): 217-223.
- 52) Shearer TR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. *Archives of Environmental Health*. (1975) 30(5): 230-233.
- 53) Brätter P, Negretti de Brätter VE, Jaffé WG, Mendez Castellano H. Selenium status of children living in seleniferous areas of Venezuela. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*. (1991) 5(4): 269-270.
- 54) Isomura H, Takimoto H, Miura F, Kitazawa S, Takeuchi T, Itabashi K, Kato N. Type of milk feeding affects hematological parameters and serum lipid profile in Japanese infants. *Pediatrics International*. (2011) 53(6): 807-813.
- 55) 食品安全委員会. 添加物評価書 ビオチン. (2014).
- 56) 中埜拓, 加藤健, 小林直道, 島谷雅治, 石井恵子, 瀧本秀美, 戸谷誠之. 乳幼児の食生活に関する全国実態調査－離乳食および乳汁からの栄養素等の摂取状況について－. *小児保健研究* (2003) 62(6): 630-639.
- 57) 国立健康・栄養研究所. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業), 日本人の食事摂取基準の改定と活用に資する総合的研究, III. 研究協力者の報告書, 1. 母親手作りの離乳食からのミネラル摂取量の推定と評価.
- 58) 国立健康・栄養研究所. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業), 日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－, III. 分担研究者の報告書, 1. 市販離乳食からの微量ミネラルの摂取.
- 59) 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 セレン. (2003).
- 60) 国立保健医療科学院. 飲料水水質ガイドライン 第4版 (日本語版). (2012): 170-171.
- 61) 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).