

(案)

添加物評価書

亜セレン酸ナトリウム

2015年6月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>.....	3
<食品安全委員会委員名簿>.....	3
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>.....	3
<食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>.....	4
要 約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 分子式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 起源又は発見の経緯.....	6
(1) 栄養成分としての機能.....	6
(2) 乳幼児における必要性.....	8
(3) 乳児の目安量等の設定.....	8
7. 我が国及び諸外国における使用状況等.....	9
(1) 我が国における使用状況.....	9
(2) 諸外国における使用状況.....	9
8. 国際機関等における評価.....	10
(1) 添加物としての評価.....	10
(2) 栄養成分としての評価.....	10
(3) 化学物質・汚染物質としての評価.....	12
9. 評価要請の経緯、指定の概要.....	12
II. 安全性に係る知見の概要.....	13
1. 体内動態.....	13
(1) 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)における評価.....	13
(2) セレンの吸収形態.....	15
(3) セレン化合物の代謝経路.....	17
(4) 母乳中のセレンの形態.....	18
(5) 体内動態まとめ.....	18
2. 毒性.....	19
(1) 遺伝毒性.....	20
(2) 乳児に関連する動物試験.....	31
3. ヒトにおける知見.....	34
(1) 我が国における母乳中のセレン濃度について.....	34

(2) 海外における母乳中のセレン濃度について	35
(3) ヒトにおける知見まとめ	37
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	39
Ⅳ. 食品健康影響評価	40
<別紙1：略称>	43
<別紙2：一日摂取量の推計方法>	44
<参照>	48

1 <審議の経緯>

- 2 2014年 11月 19日 厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定に係る
3 食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1118 第
4 2号）、関係書類の接受
5 2014年 11月 25日 第539回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2015年 1月 19日 第1回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
7 2015年 2月 27日 第2回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
8 2015年 4月 13日 栄養成分関連添加物ワーキンググループ座長から添加物専
9 門調査会座長へ報告
10 2015年 4月 13日 第141回添加物専門調査会
11 2015年 4月 21日 補足資料の提出依頼
12 2015年 5月 21日 補足資料の接受
13 2015年 6月 12日 第142回添加物専門調査会

14

15 <食品安全委員会委員名簿>

(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)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

16

17 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穠山 浩
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
今井田 克己
宇佐見 誠
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二
松井 徹
吉田 宗弘

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委
3 員名簿>

(2015年1月19日から)

頭金 正博 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
祖父江 友孝
森田 明美

<参考人>

石見 佳子
合田 幸広
柴田 克己
瀧本 秀美
松井 徹
吉田 宗弘

4

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8

栄養強化剤として使用される添加物「亜セレン酸ナトリウム」(CAS登録番号：
26970-82-1 (亜セレン酸ナトリウム・5水和物として)) について、各種試験成績等
を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、・・・。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 栄養強化剤（参照 1、2）【委員会資料、本体】

5 2. 主成分の名称

6 和名：亜セレン酸ナトリウム・5水和物

7 英名：Sodium selenite pentahydrate

8 CAS 登録番号：26970-82-1（亜セレン酸ナトリウム・5水和物として）（参照
9 1、2、3）【委員会資料、本体、追加18】

11 3. 分子式

12 $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （参照 1、2）【委員会資料、本体】

14 4. 分子量

15 263.01（参照 2）【本体】

17 5. 性状等

18 今般、厚生労働省に添加物「亜セレン酸ナトリウム」の添加物としての指定及
19 び規格基準の設定を要請した者（以下、「指定等要請者」）による添加物「亜セ
20 レン酸ナトリウム」の成分規格案では、含量として、「本品は、亜セレン酸ナト
21 リウム（ $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ）98.5～101.5%を含む。」、性状として、「本品は、
22 白色の結晶性の粉末である。」とされている。（参照 2）【本体】

24 6. 起源又は発見の経緯

25 (1) 栄養成分としての機能

26 添加物「亜セレン酸ナトリウム」に含まれるセレンは、含セレンたんぱく質（グ
27 ルタチオンペルオキシダーゼ、ヨードチロニン脱ヨウ素酵素、チオレドキシシ
28 ダクターゼ等）の形態で生理機能を発現し、抗酸化システムや甲状腺ホルモン代
29 謝において重要な栄養素であるとされている。（参照 4）【61】

31 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、
32 易がん性や易感染性等の欠乏症が生ずるとされている。また、低セレン摂取状態
33 が何種類かのがんの発症にとって危険因子であるとする疫学研究も存在する。

34 （参照 5、6）【4、5】

35 事務局より：

第 141 回調査会の審議を踏まえ、文献【5】（2010 年版食事摂取基準）を追加し、記載を修正しました。

なお、2015年版食事摂取基準では、セレンの発がんに対する影響に関する記載がございません。上記の2010年版からの引用について、このまま記載していいものかどうかのご判断をお願いいたします。

久保田専門委員：

日本人の食事摂取基準2010年版からの引用につきまして、疫学研究の結果が否定された報告がないのであれば、2015年版の方に記載がなくても引用は問題ないと思います。

森田専門委員：

食事摂取基準の2010年版をわざわざ参照に出すのは、やや奇異な印象です。2010年版にもはっきりとは書いていません。また、2010年版は耐容上限量の考え方も違うので、混乱を招き、参照すべきではありません。したがって、この部分は書かなくても良いと思います。

吉田専門参考人：

2010年版から2015年版に改訂された際に、記載は削除されておりますが、本記載を否定する根拠が新たに生じたわけではありません。よって、本記載を残すことについては問題ないと思います。

1
2
3
4
5
6
7
8

「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）によれば、セレンは、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましい栄養素として推定平均必要量等の基準が策定されている。（参照4）【61】

また、「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）によれば、食品中のセレンの多くは、セレノメチオニン、セレノシスチン⁽¹⁾等の含セレノアミノ酸の形態で存在するとされている。（参照4）【61】

事務局より：

第141回調査会の審議を踏まえ、原著の記載に合わせ、「セレノシスチン」とした上で、脚注を修正しました。

【第141回と同様です。】

久保田専門委員：

原著【61】では、「セレノシステイン」ではなく「セレノシスチン」と記載されております。「セレノシステイン」の方が正しいと思いますが、原著と違う表現をする場合、何らかの断り書きが必要ではないかと思えます。

¹ 実際には、セレノシステイン、セレノシスチン及びこれらの酸化物であると考えられる。原著では、「セレノシスチン」と記載されている。

1
2 (2) 乳幼児における必要性

3 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
4 る日本人では欠乏や過剰になることはないとされている（参照 5）【4】ものの、
5 出生直後は血中セレン濃度が低く、Smith ら（1982）の報告によれば、乳幼児に
6 おいて、母乳や乳児用ミルクからのセレンの摂取量と血清中セレン濃度に正の相
7 関が認められたとされている。（参照 7）【6】

8
9 McGuire ら（1993）の報告によれば、乳児の血漿中のグルタチオンペルオキ
10 シダーゼ活性は、調製乳や母乳を摂取した時に比べ、亜セレン酸ナトリウムを補
11 給した調製乳を摂取した時の方が高くなることから、調製乳への亜セレン酸ナト
12 リウムの添加は、乳児の抗酸化能を改善するとされている。（参照 8）【追加 9】
13 また、Lönnerdal ら（1994）の報告も、この結果を支持するものとなっている。
14 （参照 9）【追加 16】

15
16 また、児玉ら（2012）の報告によれば、セレンをほとんど含まない特殊医療用
17 調製乳・経腸栄養剤を使用した乳幼児等で体重増加不良、脱毛、心電図異常、心
18 疾患、爪の変化といったセレン欠乏症が認められており、セレンの補充により症
19 状が改善したとされている。

20 （参照 5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20）
21 【4、8-18】

22
23 指定等要請者によれば、これらの特殊医療用調製乳のセレン含有量はほとんど
24 検出限界値以下であり、もっとも高いものでも 1.7 µg/100 kcal であることから、
25 後述（p9）のコーデックス委員会が定める基準と比較して著しく低いものである
26 とされている。（参照 21、22）【19、20】

27
28 さらに、指定等要請者によれば、一般の乳児用調製乳においても、セレン含有
29 量は 1.0~1.5 µg/100 kcal との報告（参照 6、7、21、23、24、25）【5、
30 6、19、21-23】があり、後述（p34）の Yamawaki ら（2005）において報告され
31 た日本人の母乳中のセレンの平均値（17 µg/L（2.6 µg/100 kcal⁽²⁾））の 1/2~1/3
32 程度であるとされている。（参照 23）【21】

33
34 (3) 乳児の目安量等の設定

35 「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書によれば、セレンの推
36 定平均必要量、推奨量及び目安量については、表 1 のとおりとされている。（参
37 照 4）【61】なお、乳児の目安量については、後述（p34）の Yamawaki ら（2005）

² 母乳のエネルギーの平均値（66.3 kcal/100 mL）（参照 23）【21】を用いて換算した。

1 による日本人の母乳中セレン濃度に関する報告をもとに設定されている。

2
3 表 1 セレンの推定平均必要量、推奨量、目安量 (µg/日)

性別	男性			女性		
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
0～5 (月)	-	-	15	-	-	15
6～11 (月)	-	-	15	-	-	15
1～2 (歳)	10	10	-	10	10	-
3～5 (歳)	10	15	-	10	10	-
6～7 (歳)	15	15	-	15	15	-
8～9 (歳)	15	20	-	15	20	-
10～11 (歳)	20	25	-	20	25	-
12～14 (歳)	25	30	-	25	30	-
15～17 (歳)	30	35	-	20	25	-
18～29 (歳)	25	30	-	20	25	-
30～49 (歳)	25	30	-	20	25	-
50～69 (歳)	25	30	-	20	25	-
70 以上 (歳)	25	30	-	20	25	-
妊婦 (付加量)				+5	+5	-
授乳婦 (付加量)				+15	+20	-

4
5 7. 我が国及び諸外国における使用状況等

6 (1) 我が国における使用状況

7 我が国では、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は未指定である。その他の
8 セレンを含む添加物も使用は認められていない。

9
10 (2) 諸外国における使用状況

11 ① コーデックス委員会

12 コーデックス委員会において栄養素は添加物の定義に該当しないた
13 め、食品添加物に関する一般規格 (GSFA) において亜セレン酸ナトリ
14 ウムを含むセレンを含有する添加物に関する基準は認められていない。

15
16 コーデックス委員会栄養・特殊用途食品部会が定める「乳幼児用調製
17 乳及び乳児用特殊医療用調製乳規格」によれば、セレンの乳幼児用調製
18 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
19 ていない。なお、Guidance Upper Level (十分に科学的根拠が確立され
20 ていない栄養素についての上限の目安) は9 µg/100 kcal である。(参照

1 2 2) 【20】

2
3 ② 米国における使用状況

4 米国における亜セレン酸ナトリウムの添加物としての使用状況は認め
5 られなかった。

6 なお、米国では、乳幼児用調製乳はセレンを2.0～7.0 µg/100 kcalの範
7 囲で含有することが義務付けられている。(参照1) 【1】

8
9 ③ EUにおける使用状況

10 欧州連合(EU)では、亜セレン酸ナトリウムはセレン補給のために添
11 加するセレン塩として使用が許可されており、乳児用調製粉乳及びフロ
12 ローアップミルクはセレンを1～9 µg/100 kcalの範囲で含有することが
13 義務付けられている。(参照26) 【25】

14
15 8. 国際機関等における評価

16 (1) 添加物としての評価

17 指定等要請者によれば、亜セレン酸ナトリウム又はセレン化合物について、
18 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)、欧州食品安全機関(EFSA)
19 又は欧州食品科学委員会(SCF)、FDA等の国際機関等による添加物としての
20 評価は実施されていないとされている。

21
22 (2) 栄養成分としての評価

23 ① 我が国における評価(厚生労働省)

24 2014年、「日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会」報告書は、
25 セレンの耐容上限量(UL)について、以下のとおりとしている。

26
27 a. 成人と小児について

28 セレン中毒の毛髪と爪の脆弱化・脱落をエンドポイントにしたYangら
29 (1994)による疫学研究から、総セレン摂取量のLOAELを913 µg/人/
30 日、NOAELを800 µg/人/日と判断し、このNOAELを被験者の平均体重
31 60 kg、不確実性因子2で除し、セレンのULを6.7 µg/kg体重/日(70～
32 400 µg/人/日、体重、性別によって異なる)としている。また、
33 Longneckerら(1991)の結果もこのULを支持するものとしている。(参
34 照4) 【61】

35
36 b. 乳児について

37 IOM(2000)によるUL 47 µg/人/日の検討を行なった結果、情報が不足
38 しているとしてそれを踏襲せず、ULの設定を見合わせている。(参照4)

1 **【61】**

2
3 **② IOM/FNB における評価**

4 2000 年、米国医学研究所/食品栄養委員会 (IOM/FNB) は、Yang ら
5 (1994) による疫学研究におけるセレンの NOAEL を 800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と判断
6 し、不確実性因子 2 で除して、成人 (19 歳以上) におけるセレンの UL を
7 400 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている。また、Longnecker ら (1991) の結果もこの UL
8 を支持するものとしている。

9
10 0~6 か月の乳児については、Shearer ら (1975) 及び Brätter (1991)
11 の報告に基づき、本報告における NOAEL を 47 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/
12 日³⁾) と判断し、不確実係数 1 で除して、セレンの UL を 45 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ とし
13 ている。

14
15 7 か月児~18 歳の人については、セレン感受性が増加するとの報告はな
16 いため、NOAEL (7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 及び各年代の体重データを用いて、
17 UL を 7~12 か月で 60 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、1~3 歳で 90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、4~8 歳で 150
18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、9~13 歳で 280 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、14~18 歳で 400 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と設定して
19 いる (参照 2 7) **【29】**

20
21 **③ SCF における評価**

22 2000 年、SCF は、Yang ら (1989b) による疫学研究におけるセレンの
23 NOAEL を 850 $\mu\text{g}/\text{日}$ と判断し、不確実係数 3 で除して、成人におけるセレ
24 ンの UL を 300 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (サプリメントを含む全ての食品由来) としている。
25 また、Longnecker ら (1991) の結果等もこの UL を支持するものとしてい
26 る。

27
28 1 歳児~成人、妊婦、授乳婦については、セレン感受性が増加するとの報
29 告はないため、成人と同様の考え方で体重増加に応じて UL を設定するとし
30 ている。(参照 2 8) **【追加 1】**

31
32 事務局より :

 EFSA は、2014 年に、セレンの DRV (Dietary Reference Value) に関する
 科学的意見書を公表しており、乳児等に対する AI (Adequate Intake) を設定
 しておりますが、セレンの過剰摂取等に関する記載はありませんでしたので、
 本評価書では引用していません。

³ 2~6 か月の乳児の体重で換算

1 ④ EVMにおける評価

2 2003年、英国 Expert Group on Vitamins and Minerals (UK EVM) は、
3 Yang ら (1989a,b) による疫学研究におけるセレンの LOAEL を 910 µg/日
4 と判断し、不確実係数 2 で除して、成人におけるセレンの UL を 450 µg/人/
5 日としている。また、その他の疫学試験結果もこの UL を支持するものとし
6 ている。(参照 29) 【追加 2】

7
8 (3) 化学物質・汚染物質としての評価

9 ① 食品安全委員会における評価

10 2003年7月、セレンについて、食品衛生法第7条第1項の規定に基づき、
11 同項の食品の基準又は規格として、清涼飲料水の規格基準を改正すること
12 について、厚生労働省から、食品安全委員会に食品健康影響評価の依頼が
13 なされた。2012年10月、食品安全委員会は、「セレンの耐容一日摂取量を
14 4.0 µg/kg 体重/日とする。」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣宛通知し
15 ている。

16
17 食品安全委員会は、上記の耐容一日摂取量 (TDI : 4.0 µg/kg 体重/日) に
18 ついては、Longnecker ら (1991) による疫学研究から NOAEL を 240 µg/
19 人/日 (4.0 µg/kg 体重/日) とし、不確実係数を適用しないことで算出して
20 いる。また、Yang ら (1989a,b,1994) による疫学研究等の結果もこの TDI
21 を支持するものとしている。(参照 30) 【30】

22
23 9. 評価要請の経緯、指定の概要

24 今般、添加物「亜セレン酸ナトリウム」について、厚生労働省より指定及び
25 使用基準の設定について要請がなされ、関係資料が取りまとめられたことから、
26 食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づ
27 き、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。
28 (参照 1、2) 【委員会資料、本体】

29
30 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
31 添加物「亜セレン酸ナトリウム」について、「亜セレン酸ナトリウムは、調製粉
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 場合は、その 100 kcal につき、セレンとして 7 µg を超える量を含むしないよ
38 うに使用しなければならない。」旨の使用基準を設定し、成分規格を定めた上

1 新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。(参照 1、2)
2 【委員会資料、本体】

5 II. 安全性に係る知見の概要

6 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)において、亜セレン酸ナトリウムを含む
7 セレン化合物の安全性について評価されている。(参照 30)【30】

8 本専門調査会としては、清涼飲料水評価書「セレン」(2012)及び清涼飲料水
9 評価書「セレン」(2012)以降に認められた新たな知見について評価参照した。

10 なお、上述 (p12) のとおり、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、調製粉乳
11 及び母乳代替食品に限り使用されるものであることを踏まえ、本専門調査会と
12 しては、乳児に関連する知見を中心に評価した。

14 1. 体内動態

15 体内動態に関して、乳児に関連する知見は認められなかったことから、上述
16 (p12) のとおり、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、調製粉乳及び母乳代替食
17 品に限り使用されるものであるものの、本専門調査会としては、成人も含めた体
18 内動態に関する知見をもとに評価した。

事務局より：

第 141 回調査会の審議を踏まえ、体内動態に関して、乳児に関連する知見が
認められなかったため、成人の知見を評価した旨、追記しました。

20 (1) 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)における評価⁴⁾

21 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)において、亜セレン酸ナトリウムを含
22 むセレン化合物の体内動態については、以下のとおり評価されている。(参照
23 30)【30】

24 なお、指定等要請者によれば、上記評価書以降に新たな知見は認められて
25 いないとされている。

26 ① 吸収 (清涼飲料水評価書「セレン」(2012)より引用)

27 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
28 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
29 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
30 機化合物) によって異なる (ATSDR 2003)。

31 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によく
32

4 本項目においては、セレン化合物の代謝経路に係る図を除き、清涼飲料水評価書「セレン」(2012) から転記した。

1 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.
2 1976、Thomson and Stewart 1974、Thomson et al. 1977)。しかし、亜セ
3 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
4 るという報告もある (ATSDR 2003)。

5 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
6 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
7 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
8 の化合物の吸収率は80~100%と報告されている (ATSDR 2003、Thomson
9 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、
10 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
11 めに吸収されやすくなる (ATSDR 2003)。

12 13 ② 分布 (清涼飲料水評価書「セレン」(2012) より引用)

14 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
15 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
16 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
17 (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
18 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
19 いる (ATSDR 2003、Yang et al. 1989b)。セレンは甲状腺ホルモンの代謝に
20 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
21 (Dickson and Tomlinson 1967、Murillo et al. 2005)。

22 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
23 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
24 のは肝臓及び腎臓である (ATSDR 2003、Thomson and Stewart 1973)。セ
25 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、
26 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
27 て3~10倍の高濃度でかつ長期間、組織中に留まる (ATSDR 2003)。

28 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
29 2003、Yang et al. 1989b)、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ウシ及びサル
30 の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
31 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
32 2003、Mahan and Kim 1996)。

33 34 ③ 代謝 (清涼飲料水評価書「セレン」(2012) より引用)

35 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
36 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
37 代謝産物として尿中に排泄される (Lobinski et al. 2000)。セレノシステイ
38 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イ

1 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
2 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
3 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
4 中にC-Se共有結合の形で存在する (ATSDR 2003、Lobinski et al. 2000)。

5
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 つの経路が考えられている (ATSDR 2003)。

15 16 ④ 排泄 (清涼飲料水評価書「セレン」(2012)より引用)

17 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、
18 一部は糞便中や呼気中にも排泄される (ATSDR 2003)。

19 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
20 24時間以内に最も迅速に尿中に排泄される (ATSDR 2003、Thomson and
21 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
22 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
23 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)
24 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
25 である (Thomson and Stewart 1974)。セレノメチオニンの排泄にも3相あ
26 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
27 と報告されている (Griffiths et al. 1976)。

28 29 (2) セレンの吸収形態

30 Vendelandら(1992)の報告によれば、腸管ループ灌流法により、SDラッ
31 ト腸(十二指腸、空腸、回腸)における3種のセレン形態(亜セレン酸ナトリ
32 ウム、セレン酸ナトリウム、セレノメチオニン)の吸収を比較した結果、どの
33 部位においても、セレノメチオニンが最も多く吸収され、亜セレン酸及びセレ
34 ン酸においては、回腸からの吸収が最も多かったとされている。(参照31)

35 【追加15】また、Raghibら(1986)の報告によれば、哺乳期ラットにおい
36 て、⁷⁵Seで標識した亜セレン酸とセレノメチオニンの吸収を比較した結果、セ
37 レノメチオニンの方が吸収の方が多量であったとされている。(参照32)【追
38 加17】さらに、Pickら(2013)、Zengら(2011)及びLeblondelら(2001)

1 の報告によれば、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* の実験系において、亜セレン酸
2 は他の形態のセレン化合物に比べ、吸収が少なかったとされている。(参
3 照 3 3、3 4、3 5) 【追加 14、追加 19、追加 20】

4 事務局より：

第 141 回調査会の審議を踏まえ、Pick ら (2013) 【追加 14】、Zeng ら (2011) 【追加 19】、Leblondel ら (2001) 【追加 20】の報告の内容について、記載いたしました。

5 【第 141 回と同様です。】

事務局より：

セレンの吸収に対するセレン形態の影響に関して、【Vendeland ら (1992)】に関して記載いたしました。なお、【Pick ら (2013)】及び【Olm ら (2009)】の文献も入手しましたが、評価書には記載しておりません。

【Vendeland ら (1992) について】

松井専門参考人：

Vendeland ら (1992) の報告の内容は、基本的に「清涼飲料水評価書「セレン」 (2012)」で記述されている内容と同じです。

【Pick ら (2013) について】

松井専門参考人：

Pick ら (2013) の Caco-2 を用いた論文では、亜セレン酸の吸収 (頂端膜側から側底膜側への輸送) は生じないことが示されています。しかし、Pick らが記載していますように、同様に Caco-2 を用いた Zeng ら (2011) と Leblondel ら (2001) の報告では、亜セレン酸の吸収が認められています。ただし、Zeng ら (2011) や Leblondel ら (2001) でも亜セレン酸の吸収率が他の形態のセレンより低いことは同じです。

Caco-2 を用いた試験では、細胞同士が接着しているかが問題となります。Zeng ら (2011) の報告では、染料の透過でこの点を検証していますが、不十分な気がします。一方、Pick ら (2013) や Leblondel ら (2001) は、電気抵抗を調べており、細胞間接着の問題は無いことを確認しています。特に、Leblondel ら (2001) の報告は、Caco-2 試験では標準的な放射性の標識 (この試験では ^{75}Se) を用いており、(亜セレン酸吸収に関しては) 精度は高いと考えられます。

以上より、Pick ら (2013) を記す必要はないと思いますが、もし記述するならば、上記 3 つの論文をまとめて示したほうが良いかもしれません。

【Olm ら (2009) について】

頭金専門委員：

Olm らの報告は、セレン塩の取り込みに関するメカニズムの情報を含んでいます。「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)。」の部分で補強する可能性があると思いますが、がん細胞での事象であるので、記載は不要と思います。

松井専門参考人：

実験動物では、亜セレン酸の過剰摂取と発がん性の関連が報告されています。しかし、近年では、セレン含量の高いブロッコリーやOlmら(2009)の報告などを含め高セレン摂取の抗がん作用を示唆する報告が相当多いと思います。Vincetiら(2014)の最近の総説では、ヒトにおける高セレン摂取とがんの発生活予防の関係は、明瞭ではないとの結論となっています。なお、この総説の中で、亜セレン酸補給は肝臓がんのリスクを減らすこと(Li(2000))が引用されていますが、バイアスの可能性が指摘されています。よって、Olmら(2009)を記載する必要はないと思います。

【その他】

松井専門参考人：

動物試験ですが、Raghibら(1986)は、哺乳ラットにおいて、⁷⁵Seで標識した亜セレン酸とセレノメチオニンの吸収を比較し、セレノメチオニンの吸収が良いことを報告していますので、追加いたしました。Raghib(1986)らの論文では、投与3時間で蓄積されていた⁷⁵Seにより、吸収が評価されています。

1

2

(3) セレン化合物の代謝経路

3

4

5

6

7

8

9

10

吉田(2008)の報告によれば、酵素活性をはじめとする機能を発現する含セレンタンパク質の生成機構について、下図に示すような代謝過程に従って、①摂取された種々のセレン化合物からセレナイドが生成し、これとATPが反応してセレノリン酸が形成されること、②セレノリン酸とSer-tRNAが反応してSerの水酸基がセレノール基に変化し、Sec-tRNAが生成すること、③タンパク質合成中にSec-tRNAからSecをタンパク質のアミノ酸配列中に取り込むために、含セレンタンパク質のmRNAはその構造中に特異な塩基配列を含むこと、が明らかにされている。(参照36)【追加12】

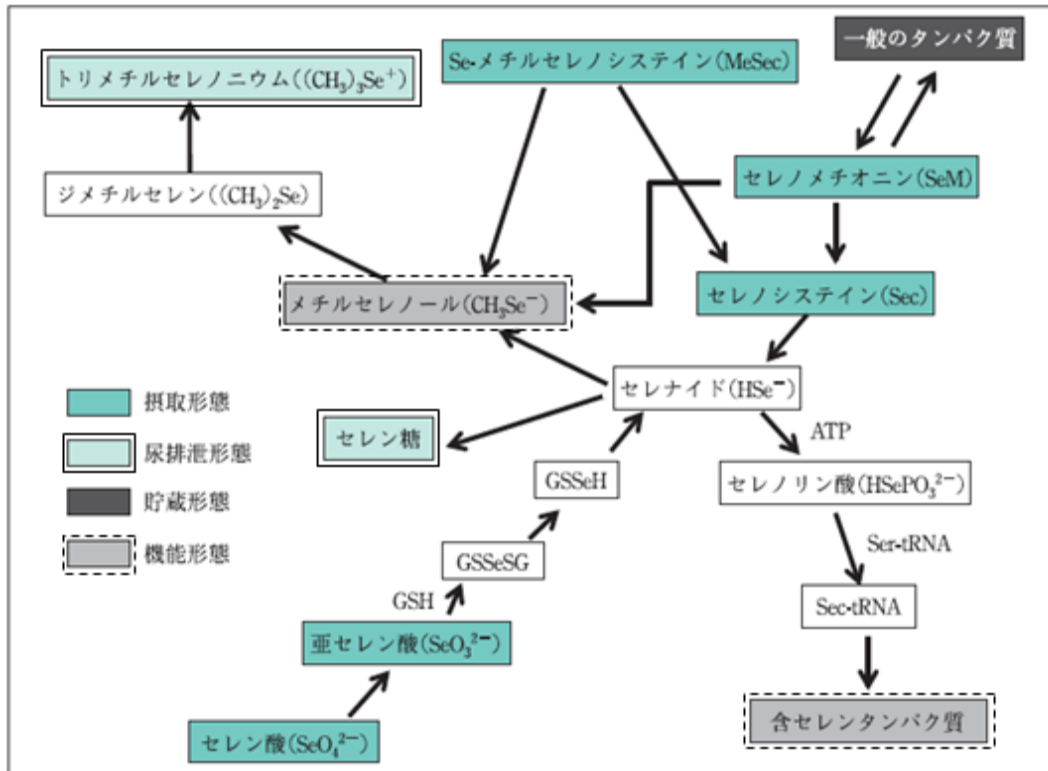


図 動物におけるセレン代謝（一部修正）

(4) 母乳中のセレンの形態

Michalkeら（1998）の報告によれば、母乳の遠心上清画分におけるセレンの形態別濃度をキャピラリーゾーン電気泳動により検討した結果、母乳中には、セレン酸及び亜セレン酸は検出されず、有機セレン⁵⁾として存在する可能性が高いとされている。（参照 3 7）【追加10】

(5) 体内動態まとめ

清涼飲料水評価書の知見によれば、ヒトにおける経口摂取の場合~~は~~、亜セレン酸ナトリウム及びセレンメチオニンはどちらもよく吸収が良好であされるものの、亜セレン酸ナトリウムの吸収率は、セレンメチオニンよりも少ないこと低い場合もあると考えられる。また、体内に吸収された無機セレンは、セレンシステインの形でセレンプロテインに取り込まれるものもあるが、その多くはメチル化代謝産物として尿中に排泄され、一部は糞便中や呼気中にも排泄される。ヒトでは、経口摂取された亜セレン酸ナトリウムは、3相を経て排泄されるが、最初の24時間以内に迅速に尿中に排泄されると考えられる。また、いずれの相でも、半減期は、セレンメチオニンに比べて、短く、蓄積性も低いと考えられる。

⁵⁾ 多くはセレンオアミノ酸であると考えられる。

1 また、本専門調査会としては、亜セレン酸の形態での吸収速度率は、有機セ
2 レンの形態での吸収速度に比べて遅低いと考えられるが、亜セレン酸と有機セ
3 レンとの間に吸収率の差はないと考えた。また、母乳中のセレンは有機セレン
4 として存在する可能性が高いと考えた。

5
6
7
8
9
10
11
12
伊藤専門委員、石井専門委員：
この案で問題ありません。

6 7 2. 毒性

8 添加物「亜セレン酸ナトリウム」の毒性を評価するにあたっては、体内動態の
9 知見から、体内に吸収された無機セレンは、有機セレンの形態での挙動を示すこ
10 とが多いことを踏まえ、各種セレン化合物の知見を総合的に参照して評価する
11 ことが適切と考えた。

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
事務局より：
亜セレン酸ナトリウムの評価に際し「セレン化合物」の知見を参照すること
とした理由を記載いたしました。ご確認をお願いいたします。

13
14 清涼飲料水評価書「セレン」（2012）において、実験動物等への影響について
15 は、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性
16 試験、免疫毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験の結果をもとに評価さ
17 れている。（参照30）【30】

18
19 清涼飲料水評価書「セレン」（2012）では、遺伝毒性については、現時点にお
20 いて明確な判断はできない、とされている。

21
22 また、清涼飲料水評価書「セレン」（2012）では、乳児に関連する評価~~可能で~~
23 ~~きるよう~~な知見は検討されていないものの、指定等要請者によれば、それ以降に
24 新たな乳児に関連する知見が認められたとされている。

25
26 したがって、上述（p12）のとおり、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、調
27 製粉乳及び母乳代替食品に限り使用されるものであることを踏まえ、本専門調査
28 会としては、遺伝毒性試験及び清涼飲料水評価書「セレン」（2012）以降に認め
29 られた新たな乳児に関連する知見~~をもとに評価について検討~~した。

30
31
事務局より：
第141回調査会の審議を踏まえ、修正しました。

【第 141 回と同様です。】

事務局より：

清涼飲料水評価書「セレン」(2012)【30】の“食品健康影響評価”では、実験動物等への影響について、以下のとおり評価され、最終的にはヒト疫学研究から TDI を判断されています。

「実験動物では、セレンの過剰経口投与による神経系への影響、腎臓、肝臓の組織変化等が報告されている。

発がん性については、有意な影響は報告されていない。ラットにセレン酸ナトリウム又は亜セレン酸ナトリウムを飲水投与した発がん性試験において、悪性腫瘍発生率の有意な増加が認められているが、本試験は 1 用量のみの試験であり、また、検査した器官や各腫瘍の発生頻度についての詳細が不明である。また、IARC はセレンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類しているが、セレンのヒト発がん性を示唆する知見は得られていない。したがって、発がん性についてはその可能性を否定することはできないが、現時点では発がん性を有すると判断することはできない。

遺伝毒性については、亜セレン酸ナトリウムが種々の *in vitro* 試験において陽性を示し、*in vivo* 染色体異常試験においても単回の腹腔内投与では陰性であったが 2 回投与で陽性の報告もあり、現時点において明確な判断はできない。」

1

【第 141 回と同様です。】

事務局より：

遺伝毒性の知見を含め、清涼飲料水評価書で参照された動物試験に係る知見については、申請者からは、清涼飲料水評価書の引用として提出されており、原著は提出されておられません。

2

3

(1) 遺伝毒性

4

清涼飲料水評価書「セレン」(2012)において、遺伝毒性については、以下のとおり評価されている。

5

6

7

遺伝毒性については、亜セレン酸ナトリウムが種々の *in vitro* 試験において陽性を示し、*in vivo* 染色体異常試験においても単回の腹腔内投与では陰性であったが 2 回投与で陽性の報告もあり、現時点において明確な判断はできない。(参照 30)【30】

10

11

12

① 各種試験成績

13

~~また、Alexander (2015) のレビューによれば、セレンに関する遺伝毒性は、セレン濃度に依存し、閾値が存在する可能性がある」と示唆されている。(参~~

14

照 38) 【追加 13】

セレン及びセレン化合物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 2-1～表 2-4 のとおりである。

事務局より：

遺伝毒性の試験成績の表は、今回の調査会で追加させて頂いたものですが、反映版で記載しております。

表 2-1 亜セレン酸ナトリウムに関する遺伝毒性の試験成績 (in vitro)

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 損傷試験	rec assay <i>B. subtilis</i> H17/M45	7.82、15.63、31.25、62.5 mM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Noda ら (1979) (参照 39) 【補足 1】
		rec assay <i>B. subtilis</i> 17A/45T	最高用量 57.8 μmol ⁽⁶⁾ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性	Nakamuro ら (1976) (参照 40) 【補足 6】
		Sprague-Dawley ラット由来肝細胞	10、20、30、50 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Garberg ら (1988) (参照 41) 【補足 26】
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	0.1、1、10、100、1000、10000 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性 (GSH 存在下で増進)	Whiting ら (1980) (参照 42) 【補足 10】
	遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537)	0.173～2.42 mg ⁽⁶⁾ (1～14 μmol) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性 (TA98、TA1537) 陽性 (TA100)
遺伝子突然変異試験		酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> SJR751)	0.1～10 mM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Letavayová ら (2008) (参照 43) 【補足 28】
染色体異常	染色体異常試験	ヒト末梢血由来白血球	130、260 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Nakamuro ら (1976) (参照 40) 【補足 6】
		ヒト末梢血由来リンパ球	0.08、0.8、8、80 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Khalil (1989) (参照 44) 【補足 4】
		ヒト末梢血由来リンパ球	0.232、1.16、2.9 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Biswas ら (2000) (参照 45) 【補足 3】
		ヒト線維芽細胞	20、40、80、100、200、400、	陽性	Lo ら (1978) (参照 46)

⁶ 亜セレン酸ナトリウムの分子量 (172.94) を用いて換算。

			800、1000、3000 μM (代謝活性化系非存在下) 20、40、80 μM (代謝活性化系存在下)	陽性	【補足 7】
		チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79 (4 倍性試験)	1、2.5、5、10、25 μM (代謝活性化系存在下)	陽性	Ueda ら (1997) (参照 4 7) 【補足 32】
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	1、2、5、10、20、50、100、200 μM (代謝活性化系非存在下及び GSH 存在下)	弱い陽性 (GSH 存在下で陽性)	Whiting ら (1980) (参照 4 2) 【補足 10】
		ラット全血由来リンパ球	1、5、7.5、10、25 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Newton and Lilly (1986) (参照 4 8) 【補足 12】
	SCE 試験	ヒト全血由来リンパ球	1.19、1.58、3.95、7.90、11.9、15.8、39.5 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray and Altenburg (1980) (参照 4 9) 【補足 29】
		ヒト全血由来細胞	1.58、7.90、11.9、15.8 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray and Altenburg (1978) (参照 5 0) 【補足 8】
		ヒト全血由来リンパ球	最高用量 15.8 μM (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		ヒト全血由来細胞	3.81、7.95 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray (1984) (参照 5 1) 【補足 20】
		ヒト全血由来リンパ球	1.58、3.95、7.90、11.9 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray ら (1978) (参照 5 2) 【補足 30】
		チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79	1.45、2.89、5.78、11.6、23.1、46.3、92.5、185、370 $\mu\text{M}^{(6)}$ (0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64 $\mu\text{g/mL}$)	弱い陽性 (代謝活性化系非存在下) 陽性 (代謝活性化系存在下)	Sirianni and Huang (1983) (参照 5 3) 【補足 31】

1
2 表 2-2 セレン及びセレン化合物（亜セレン酸ナトリウムを除く）に関する遺伝毒性
3 の試験成績 (*in vitro*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 損傷試験	rec assay <i>B. subtilis</i> H17/M45	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	31.25、62.5、125、250 mM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Noda ら (1979) (参照 3 9) 【補足 1】
		rec assay <i>B. subtilis</i>	セレン酸ナトリウム	最高用量 52.9	陰性	Nakamuro ら (1976)

		17A/45T	(Na_2SeO_4)	$\mu\text{mol}^{(7)}$ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)		(参照 4 0) 【補足 6】
		rec assay <i>B. subtilis</i> 17A/45T	セレン酸 (H_2SeO_4)	最高用量 69.0 $\mu\text{mol}^{(8)}$ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		rec assay <i>B. subtilis</i> 17A/45T	亜セレン酸 (H_2SeO_3)	最高用量 77.5 $\mu\text{mol}^{(9)}$ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		rec assay <i>B. subtilis</i> 17A/45T	二酸化セレン (SeO_2)	最高用量 90.4 $\mu\text{mol}^{(10)}$ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		rec assay <i>B. subtilis</i> H17/M45	二酸化セレン (SeO_2)	10 mM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Kanematsu ら (1980) (参照 5 4) 【補足 9】
		Sprague-Dawley ラット由来肝細胞	セレン化ナトリウム (Na_2Se)	50 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Garberg ら (1988) (参照 4 1) 【補足 26】
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	1、10、100、1000 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性 (GSH 存在下で増進)	Whiting ら (1980) (参照 4 2) 【補足 10】
		ヒト線維芽細胞	セレン化ナトリウム (Na_2Se)	1、10、100、1000 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性 (GSH 存在下で増進)	
		ヒト線維芽細胞	セレノシスチン	1、10、100、1000 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性 (GSH 存在下で増進)	
		ヒト線維芽細胞	セレノシスタミン	最高用量 1000 μM (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		ヒト線維芽細胞	セレノメチオニン	最高用量 1000 μM (代謝活性化系非存在下)	陰性	
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537)	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	0.189~2.27 $\text{mg}^{(7)}$ (1~12 μmol) /plate (代謝活性化系非存在下)	弱い陽性 (TA100)	Noda ら (1979) (参照 3 9) 【補足 1】

⁷ セレン酸ナトリウムの分子量 (188.94) を用いて換算。

⁸ セレン酸の分子量 (144.98) を用いて換算。

⁹ 亜セレン酸の分子量 (128.98) を用いて換算。

¹⁰ 二酸化セレンの分子量 (110.96) を用いて換算。

	遺伝子突然変異試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> SJR751)	セレンメチオニン	最高用量 10 mM (代謝活性化系非存在下)	陰性	Letavayová ら (2008) (参照 4 3) 【補足 28】	
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i> SJR751)	Se-メチルセレンシステイン	最高用量 10 mM (代謝活性化系非存在下)	陰性		
染色体異常	染色体異常試験	ヒト末梢血由来白血球	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	最高用量 530 μM (代謝活性化系非存在下)	陰性	Nakamuro ら (1976) (参照 4 0) 【補足 6】	
		ヒト末梢血由来白血球	セレン酸 (H_2SeO_4)	130、260、530 μM (代謝活性化系非存在下)	弱い陽性 (最高用量のみ)		
		ヒト末梢血由来白血球	亜セレン酸 (H_2SeO_3)	65、130、260 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		
		ヒト末梢血由来白血球	二酸化セレン (SeO_2)	65、130、260 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		
		ヒト末梢血由来リンパ球	セレンメチオニン	0.08、0.8、8、80 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		Khalil (1989) (参照 4 4) 【補足 4】
		ヒト末梢血由来リンパ球	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	1.06、2.65、5.3 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		Biswas ら (2000) (参照 4 5) 【補足 3】
		ヒト全血由来リンパ球	セレンプリジン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		Khalil (1994) (参照 5 5) 【補足 5】
		ヒト全血由来リンパ球	セレンシスチン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		
		ヒト末梢血由来リンパ球	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	1.06、5.29 μM ⁽⁷⁾ (0.2、1 $\mu\text{g/mL}$) (代謝活性化系非存在下)	陽性		Biswas (1997) (参照 5 6) 【補足 34】
		ヒト線維芽細胞	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	20、40、80、100、200、400、800、1000、3000 μM	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)		Lo ら (1978) (参照 4 6) 【補足 7】
染色体異常	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_4)	1、2、5、10、20、50、100、200 μM (代謝活性化系非存在下及び GSH	弱い陽性 (GSH 存在下で陽性)	Whiting ら (1980) (参照 4 2) 【補足 10】	

SCE 試験	ヒト全血由来リンパ球	セレン化ナトリウム (Na ₂ Se)	存在下) 1.12、1.60、4.00、8.00、11.2、16.0、40.0 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray and Altenburg (1980) (参照 4 9) 【補足 29】
	ヒト全血由来リンパ球	二酸化セレン (SeO ₂)	1.12、1.60、4.00、8.00、11.2、16.0、40.0 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	
	ヒト全血由来リンパ球	セレン (Se)	1.60、4.81、8.02、11.2、16.0、48.1 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	
	ヒト全血由来リンパ球	セレン酸ナトリウム (Na ₂ SeO ₄)	最高用量 79.9 μM (代謝活性化系非存在下)	陰性	
	ヒト全血由来リンパ球	セレンオプrijin	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Khalil (1994) (参照 5 5) 【補足 5】
	ヒト全血由来リンパ球	セレンオシチン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性	
	チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79	セレン酸ナトリウム (Na ₂ SeO ₄)	最高用量 339 μM ⁽⁷⁾ (64 μg/mL)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Sirianni and Huang (1983) (参照 5 3) 【補足 31】
	チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79	セレン化ナトリウム (Na ₂ Se)	2.00、4.00、8.01、16.0、32.0、64.1、128、256、	弱い陽性 (代謝活性化系非存在下) 陽性 (代謝活性化系存在下)	

				512 $\mu\text{M}^{(11)}$ (0.25、0.5、 1、2、4、8、 16、32、64 $\mu\text{g/mL}$)	
--	--	--	--	--	--

1

2 表 2-3 亜セレン酸ナトリウムに関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
染色体異常	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (雄雌、各群 1~2 匹、骨髄)	0.3、0.6、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0 mg Se/kg 体重 腹腔内投与、単回	陽性	Norppa ら (1980) (参照 57) 【補足 13】
		マウス (Swiss、雄 (6-8 週齢) 各群 6 匹、骨髄)	7、14、21、28 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陽性 ⁽¹²⁾	Biswas ら (1999) (参照 58) 【補足 11】
		マウス (Swiss、雄 (8-10 週齢) 各群 6 匹、骨髄)	7、14、21、28 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陽性 ⁽¹³⁾	Biswas ら (1997) (参照 59) 【補足 36】
		マウス (NMRI、雄 (3ヶ月齢)、各群 12 匹、骨髄)	0.8 mg Se/kg 体重 腹腔内投与、単回	陰性	Norppa ら (1980) (参照 60) 【補足 22】
		マウス (NMRI、雄 (3ヶ月齢)、各群 12 匹、一次精母細胞)	0.8 mg Se/kg 体重 腹腔内投与、単回	陰性	
	SCE 試験	チャイニーズハムスター (雄雌、各群 1~2 匹、骨髄)	0.3、0.6、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0 mg Se/kg 体重 腹腔内投与、単回	陽性	Norppa ら (1980) (参照 57) 【補足 13】
小核試験	マウス (BALB/c、雌各群 5 匹、骨髄)	0.2、2.0、10 mg/kg 体重 筋肉内注射、24 時間間隔 2 回	陽性	Rusov ら (1996) (参照 61) 【補足 15】	

3

4 表 2-4 セレン化合物 (亜セレン酸ナトリウムを除く) に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
染色体異常	染色体異常試験	ラット (Wistar、雄 (5 週齢) 各群 5 匹、骨髄)	硫化セレン (SeS)	12.5、25、50 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陰性	Moore ら (1996b) (参照 62) 【補足 16】
		ラット (Wistar、雄 (5 週齢) 各群 5 匹、骨髄)	硫化セレン (SeS)	12.5、25、50 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陰性	

¹¹ セレン化ナトリウムの分子量 (124.9) を用いて換算。

¹² 6、12、18、24 時間後に観察されており、7 mg/kg 体重では、24 時間後のみ陽性。

¹³ 24 時間後のみ観察されており、7 mg/kg 体重以上で全て陽性。

	群 5 匹、脾臓)		与、単回		
	マウス (Swiss、雄 (6-8 週齢) 各群 6 匹、骨髄)	セレン酸ナトリウム (Na ₂ SeO ₄)	7、14、21、28 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陽性	Biswas ら (1999) (参照 5 8) 【補足 11】
	マウス (Swiss、雄 (8-10 週齢) 各群 6 匹、骨髄)	セレン酸ナトリウム (Na ₂ SeO ₄)	7、14、21、28 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陽性	Biswas ら (1997) (参照 5 9) 【補足 36】
小核試験	ラット (Wistar、雄 (5 週齢) 各群 5 匹、骨髄)	硫化セレン (SeS)	12.5、25、50 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陰性	Moore ら (1996b) (参照 6 2) 【補足 16】
	ラット (Wistar、雄 (5 週齢) 各群 5 匹、脾臓)	硫化セレン (SeS)	12.5、25、50 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陰性	
	マウス (Slc:ddY、雄 (8 週齢) 各群 5 匹、骨髄)	亜セレン酸 (H ₂ SeO ₃)	0.625、1.25、2.5、5mg/kg 体重 腹腔内投与、1 日 1 回投与 2 日間	陽性	Itoh and Shimada (1996) (参照 6 3) 【補足 14】
	マウス (Slc:ddY、雄 (8 週齢) 各群 5 匹、骨髄)	セレン酸ナトリウム (Na ₂ SeO ₄)	3.75、7.5、15 mg/kg 体重 腹腔内投与、1 日 1 回投与 2 日間	陰性	
	カニクイザル (雌 (成体) 各群 3 匹、骨髄)	L-セレンメチオニン	300 µg/kg 体重 経鼻胃投与、1 日 1 回投与 19 日間	陰性	Choy ら (1989) (参照 6 4) 【補足 23】
	カニクイザル (雌 (成体) 各群 3 匹、骨髄)	L-セレンメチオニン	600 µg/kg 体重 経鼻胃投与、1 日 1 回投与 15 日間	陽性 (1 個体のみ)	
	カニクイザル (雌 (妊娠個体) 各群 2~4 匹、胎児の骨髄)	L-セレンメチオニン	25、150、300 µg/kg 体重 経鼻胃投与、1 日 1 回投与 30 日間	陰性	Choy ら (1993) (参照 6 5) 【補足 24】

1
2
3
4
5
6

② 遺伝毒性のメカニズムについて

Tetteh ら (2014) によれば、大腸菌を用いて亜セレン酸ナトリウムの毒性軽減メカニズムを調べたところ、亜セレン酸ナトリウムは、菌体内でセレン原子に還元されるとしている。(参照 6 6)【追加 21】また、Kramer and Ames (1988) によれば、サルモネラにおける亜セレン酸ナトリウムの変異原性の

1 背景メカニズムについて、亜セレン酸ナトリウムと細胞内チオールの反応に
2 より産生される過酸化水素及び superoxide anion (O_2^-) によって誘導される
3 酸化性ストレスに基づくものであるとしている。(参照 6 7) 【補足 18】

4
5 Alexander (2015) のレビューによれば、セレンに関する遺伝毒性は、活性
6 酸素の産生によって誘導される酸化性ストレスに基づくメカニズムで発生す
7 る可能性があることから、セレン濃度に依存し、閾値が存在する可能性があ
8 ると示唆されている。(参照 6 8) 【追加 13】 さらに、SCF の評価書 (2000)
9 では、セレン化合物の変異原性は活性酸素の産生と関係しており、遺伝毒性
10 はセレンの濃度に依存しているのではないかとしている。(参照 2 8) 【追加
11 1】

山田専門委員、戸塚専門委員：

【知見の整理について】

要請者から提出された補足資料（遺伝毒性に係る文献）を確認し、遺伝毒性の表を整理いたしました。

基本的な方針は、以下の3つです。

①要請者から提出された知見が多数ありましたので、条件（被験物質、匹数（in vivo）、用量）が不明な試験の結果については、わざわざ記載する必要はないと考え、記載しておりません。

- ・ van der Lelie ら (1997) 【補足 2】 復帰突然変異試験（二酸化セレン）
- ・ Lofroth and Ames (1978) 【補足 19】 復帰突然変異試験（セレン酸化合物（不明）及び亜セレン酸化合物（不明））
- ・ Newton and Lilly (1986) 【補足 12】 染色体異常試験及び SCE 試験（亜セレン酸ナトリウム）

②要請者から提出された知見が多数ありましたので、特殊な株を使用した試験の結果についても、同様に記載しておりません。

- ・ Kramer and Ames (1988) 【補足 18】 復帰突然変異試験（亜セレン酸ナトリウム）：S.typhimurium TA104
- ・ Ray and Altenburg (1978) 【補足 8】 SCE 試験（亜セレン酸ナトリウム）：ヒト線維芽細胞 XP12RO 及びリンパ芽球様細胞
- ・ Peyroche ら (2012) 【補足 27】 DNA 損傷試験（セレン化ナトリウム）：S.cerevisiae BY4742 野生株
- ・ Lu ら (1995) 【補足 33】 DNA 損傷試験（亜セレン酸ナトリウム、メチルセレノシアネート及び Se-メチルセレノシステイン）：マウス乳癌 MOD 細胞

③同じ種類の試験の結果については、各結果間の比較が必要ですので、用量の単位（質量又は濃度）を統一しました。

※Ray（1984）【補足 20】のヒト全血由来リンパ球を用いた SCE 試験について、要請者により提出されましたが、赤血球存在下であるかどうかという細かい試験条件の違いで異なる結果が出ており、全体を考察する上では特段意味がないと考え、記載しておりません。（表 2 - 1）

※Nakamuro ら（1976）【補足 6】の枯草菌（*B. subtilis*）を用いた形質転換阻害試験について、要請者により提出されましたが、1976 年当時、このような方法で少しでも化学物質の性質を調べようとしていたものだと考えられますが、他に多数の知見がある中で、このマイナーな試験を記載する必要はないと考え、記載しておりません。（表 2 - 1 及び 2 - 2）

※Ueda ら（1997）【補足 32】のトリメチルセレンニウム・ヨージドを被験物質とした 4 倍性試験については、目的が DMA（Dimethylarsinic Acid）の 4 倍性誘発をトリメチルセレンニウム・ヨージドで抑える効果をみているものです。要請者は、DMA がいないときの結果（グラフ）から読み取った結果を記載しておりましたが、陽性といっても強いものではなく、亜セレン酸ナトリウムが被験物質になっているわけでもないため、他に多数の知見がある中で、このマイナーな試験を記載する必要はないと考え、記載しておりません。（表 2 - 2）

※Moore ら（1996b）【補足 16】を引用し、要請者は SCE 試験として記載しておりましたが、本知見の中で SCE 試験は実施されておりませんので、記載しておりません。（表 2 - 4）

※標準的でない試験を記載する場合、原理の説明も記載しなければ読む人が判断できませんので、そこまでの理由がない限りは記載しないという方針が良いと思います。

【遺伝毒性の考え方について】

○遺伝毒性の判断には Ames 試験が重要と考えるが、*in vitro* の試験の用量と摂取量との比較は適切ではない。

○*in vivo* の試験の中では、ガイドライン化されている小核試験が望ましいが、今回亜セレン酸ナトリウムを対象とした小核試験は筋肉中注射のものしかない。

○添加物としての摂取量と用量との比較には、経口投与のものが望ましいだろう。

(用量換算について)

①小核試験（筋肉中注射）【補足 15】（亜セレン酸ナトリウム、in vivo）
0.2mg/kg 体重で陽性。セレン（原子量：79）に換算（被験物質が無水物か水
和物かの記載がなかったため、安全側に立って5水和物（分子量：263）であ
ったと仮定）すると、60µg/kg 体重。

②染色体異常試験（強制経口投与）【補足 36】（亜セレン酸ナトリウム、in
vivo）
7mg/kg 体重で陽性。セレン（原子量：79）に換算（被験物質は無水物（分子
量：173））すると、3.2mg/kg 体重。

中江専門委員：

Kramer and Ames（1988）によれば、過酸化水素のみならず、sueroxide
anion も発生させています（Table 3）。この論文を引用し、遺伝毒性試験
（in vitro and in vivo）の陽性・陰性結果を用量で整理し、閾値を検討でき
ると考えます。

以上を踏まえ、下記のとおり遺伝毒性のまとめを記載いたしました。

③ 遺伝毒性のまとめ

亜セレン酸ナトリウムは、in vitro の試験において、細菌を用いた復
帰突然変異試験で陽性、染色体異常試験では複数の種類の細胞でいずれも陽
性、Rec assay、SCE 試験でも概ね陽性であった。その他のセレン化合物で
も、同様の結果が報告されている。

亜セレン酸ナトリウムの in vivo の試験においては、染色体異常試験と小核
試験の報告が複数あり、系統・週齢・対象臓器が異なると判定が矛盾する。マ
ウスに単回強制経口投与した染色体異常試験では、kg 体重当たり 3.2 mg 相
当のセレン（換算）で陽性、マウスに2回筋肉中注射した小核試験では、kg
体重当たり 60 µg 相当のセレン（換算）で陽性となっている。中でも、染色
体異常試験で陽性となっている用量は、短い観察時間では陰性であることか
ら、これより低い用量で試験が実施されたとしても陽性となる可能性は低い
と考えられる。なお、これらの用量は、後述（p○）の摂取量の上限値の 10-
500 倍相当の高用量である。In vivo 染色体異常試験の結果は、その他のセレ
ン化合物については、陽性・陰性が混在している。

また、Kramer and Ames（1988）によれば、サルモネラにおける亜セレン
酸ナトリウムの変異原性の背景メカニズムについて、活性酸素の産生によっ

1 て誘導される酸化性ストレスに基づくものとされており、Alexander (2015)
2 及び SCF (2000) では、亜セレン酸ナトリウムの遺伝毒性に閾値があると示
3 唆されている。

4 以上より、本専門調査会としては、亜セレン酸ナトリウムの遺伝毒性につい
5 ての明確な判断はできないものの、閾値の設定が可能であり、添加物「亜セ
6 レン酸ナトリウム」は、少なくとも添加物としての適切な量を摂取する限り
7 においては、明らかな懸念がないものと判断した。……。

8
【第 141 回と同様です。】

山田専門委員：

清涼飲料水評価書「セレン」(2012) 及び Alexander (2015) のレビューの引用だけでは、どのような用量で遺伝毒性試験を行ったか等の詳細が分かりません。仮に、遺伝毒性試験の結果、陽性であったとしても、用いられている用量が添加物として摂取する用量よりも高用量であれば、栄養成分であることも考慮し、添加物としての摂取に関しては問題ないと考えられると思います。よって、遺伝毒性試験に関する原著(清涼飲料水評価書「セレン」(2012)【30】、Alexander (2015) のレビュー【追加 13】、化学物質の初期リスク評価書 セレン及びその化合物(2008)【43】で引用されている文献)を確認する必要があります。

9
10 (2) 乳児に関連する動物試験知見(参考資料)

11 指定等要請者によれば、動物を対象とした試験成績については、清涼飲料水
12 評価書「セレン」(2012) 以降に、以下の 2 つの知見が認められたとされてい
13 る。

14 Zeng ら (2012) の知見については、適切な対照群が設定されておらず、毒
15 性学的意義が明確でないと思われる項目を調査した知見であることから、セ
16 レンの毒性を検討するには適当でないが、参考資料として記載する。また、
17 Ošťádalová ら (1979) の知見については、皮下投与による知見であることか
18 ら、経口投与によるセレンの毒性を検討するには適当でないが、参考資料と
19 して記載する。

20
21 ① 妊娠中ラット及び児新生ラットに対する高濃度セレンの影響 (Zeng ら
22 (2012))

23 生後 67 日齢の Wistar ラット (雌、各群 15 匹) に、交配する妊娠 5 週間前
24 から出産後 14 日まで、セレン欠乏飼料 (0.012 mg Se/kg diet) に 0、0.3、3.0
25 mg Se/kg diet の濃度で高濃度セレン含有酵母 (1,000 mg Se/kg 酵母) を添加
26 したセレン含有飼料を給餌混餌投与する試験においてが実施されている。また、
27 生まれた児動物新生ラットにも雌親動物ラットと同様のセレン含有飼料を

1 ~~112 日齢まで給餌混餌投与する試験が実施されている。~~

2 ~~その結果、生後 112 日齢の児動物において、3.0 mg Se/kg diet を投与した~~
3 ~~親ラットは、0、0.3 mg Se/kg diet を投与した親ラットに比べ、空腹時血漿イ~~
4 ~~ンスリンが妊娠後 19 日で 60 %高く、空腹時血糖値が出産後 14 日で 24%高~~
5 ~~く、HOMA-IR (インスリン抵抗性の指標) は妊娠後 19 日、出産後 14 日でそ~~
6 ~~れぞれ 37%、59%高かったとされている。また、セレン投与群の親ラットは、~~
7 ~~対照群の親ラットに比べ、肝臓中のセレノプロテインに関与する遺伝子である~~
8 ~~Gpx1、Selh、Sepw1 の発現が増加したとされている。~~

9 ~~さらに、3.0 mg Se/kg diet を添加群では投与した新生ラットは、0.3 mg Se/kg~~
10 ~~diet を添加群投与した新生ラットに比べ、空腹時血漿インスリンが 11%高く、~~
11 ~~HOMA-IR (インスリン抵抗性の指標) が 12%高かったとされている。また、~~
12 ~~3.0 mg Se/kg diet を添加群では投与した新生ラットは、0.3 mg Se/kg diet を~~
13 ~~添加群投与した新生ラットに比べて、肝臓中のセレノプロテイン関連遺伝子~~
14 ~~Selh、Sepp1、Sepw1 の mRNA 発現が減少し、Sels の mRNA 発現が増加し~~
15 ~~たとされている。~~

16 ~~高濃度セレンは、妊娠糖尿病及びインスリン抵抗性を誘導する傾向が認めら~~
17 ~~れ、6 種のセレノプロテインに関与する遺伝子、とりわけ Gpx1 の発現が、こ~~
18 ~~れらの代謝障害と関連しているとされている。(参照 6 9)【33】~~

19
20 ~~本専門調査会としては、対照群の親ラットから生まれた新生ラットに関する~~
21 ~~記載がみられていないことから、セレン投与群の親ラットから生まれた新生ラ~~
22 ~~ットにみられたセレノプロテイン遺伝子の変動が毒性影響であるかどうかを~~
23 ~~判断することはできないと考えた。~~

24
北條専門委員、宇佐見専門委員：

~~毒性学的意義が明確ではないと思われる項目を調査した実験なので、参考資~~
~~料として取り扱った方が適切ではないかと思えます。~~

高橋専門委員、高須専門参考人：

~~Zeng らの報告も参考資料とした形にしても問題はないと思えます。~~

~~【第 141 回と同様です。】~~

高須専門参考人：

~~本試験は、高濃度セレンの糖尿病に対するリスクとその機序を検討した試験~~
~~であり、それらに関わる項目のみを検討していることから、通常の反復投与毒~~
~~性試験とは異なる試験だと思えます。~~

新生ラットの実験には、0 mg Se/kg diet 群の結果がなく、親ラットと比較してマイルドな変化ではあると思いますが、高濃度セレンの影響ということであれば、新生ラットの結果も記載する方がいいと思います。

②—参考資料

~~以下の知見については、皮下投与による知見であることから、セレンの毒性を検討するには適当でないが、参考資料として記載する。~~

~~a. 児新生ラットに対する高濃度セレンの影響に関するレビュー~~ (Ošt'ádalová (2012) で引用 (Ošt'ádalová ら (1979)))

生後 5、10、15、20、30、40、~~月~~から生後 60 日までのラット（雌雄不明、各群 20 匹以上）に、亜セレン酸ナトリウムを単回皮下投与（20 又は 40 $\mu\text{mol/kg}$ 体重（亜セレン酸ナトリウム 20 $\mu\text{mol/kg}$ 体重は、セレンとして 1.58 mg/kg 体重⁽¹⁴⁾）して、70 日に観察する試験が実施されている。

その結果、20 $\mu\text{mol/kg}$ 体重投与群では、投与日齢が生後 20 日までのラットでは、白内障を生じたが、死亡率は低く、投与日齢が生後 50 日以降のラットでは、白内障を生じなかったが、死亡率は高いという結果が得られたとされている。また、投与日齢が生後 20 日から 40 日までのラットでは、白内障の発症率及び死亡率は著しく低い傾向が認められたとされている。また、40 $\mu\text{mol/kg}$ 体重投与群では、死亡率が高くなる投与日齢が早くなったが、白内障の発症傾向は 20 $\mu\text{mol/kg}$ 体重投与群と比べて変化はなかったとされている。（参照 7 0）【32】

③—(3)—乳児に関連する動物試験毒性のまとめ

~~したがって、本専門調査会としては、乳児に関連する毒性については、清涼飲料水評価書「セレン」(2012) 及び清涼飲料水評価書「セレン」(2012) 以降に認められた新たな動物試験成績をもとに評価することはできないと考えた。~~

【第 141 回と同様です。】

高橋専門委員：

本評価書では、乳児を対象とした評価をすることから、毒性の項目においても乳児に相当する動物を対象とした試験を評価するのがいいと思います。清涼飲料水評価書中には、乳児に相当する動物を対象とした試験はなく、今回新たに追加された試験 2 つから判断することが妥当だと思います。

【第 141 回と同様です。】

¹⁴ 指定等要請者による換算

北條専門委員、宇佐見専門委員：

清涼飲料水評価書「セレン」（2012）p21に記載のある、マウス三世代生殖発生毒性試験については、母乳を介してセレンを摂取している可能性があり、乳児に関連する知見である可能性がありますが、詳細は不明であることから、清涼飲料水評価書中には、乳児に関連する評価可能な知見は認められないと思います。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

3. ヒトにおける知見

清涼飲料水評価書「セレン」（2012）においては、Longneckerら（1991）等の成人の疫学研究の結果が記載されている。

指定等要請者によれば、上記評価書以降に成人に関する新たな知見は認められていない。

指定等要請者によれば、上述（p12）のとおり、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、調製粉乳及び母乳代替食品に限り使用されるものであることから、本専門調査会としてここでは、乳児に関連する知見をもとに評価しについてまとめた。

事務局より：

【海外における母乳中のセレン濃度について】の項目と【我が国における母乳中のセレン濃度について】の項目の順番を入れ替えました。

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

(1-2) 我が国における母乳中のセレン濃度について (Yamawakiら (2005)、Hojo (1986)、Liら (1989)、Yoshinagaら (1991)、Higashiら (1983))

① セレン濃度調査 (Yamawakiら (2005))

日本において、日本人の母親の母乳中に存在する栄養成分の濃度の調査が実施されている。

その結果、母乳中のセレン濃度は $1.7 \pm 0.6 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($17 \pm 6 \mu\text{g}/\text{L}$) ($n = 303$) であったとされている。なお、分泌時期で分類すると、 $2.5 \pm 0.7 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($25 \pm 7 \mu\text{g}/\text{L}$) (1-5日、 $n = 10$)、 $2.4 \pm 0.6 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($24 \pm 6 \mu\text{g}/\text{L}$) (6-10日、 $n = 10$)、 $2.7 \pm 0.8 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($27 \pm 8 \mu\text{g}/\text{L}$) (11-20日、 $n = 10$)、 $1.8 \pm 0.4 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($18 \pm 4 \mu\text{g}/\text{L}$) (21-89日、 $n = 129$)、 $1.5 \pm 0.6 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($15 \pm 6 \mu\text{g}/\text{L}$) (90-180日、 $n = 134$)、 $1.3 \pm 0.4 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ($13 \pm 4 \mu\text{g}/\text{L}$) (181-365日、 $n = 10$) であったとされている。(参照23) 【21】

② セレン濃度調査 (Hojo (1986))

5人の日本人の母親の母乳(初乳(4日)、移行乳(7-8日)、成乳(36-86日))

1 中のセレン濃度を測定する調査が実施されている。

2
3 その結果、母乳中のセレン濃度は 34.2 ± 12.8 ng/mL (34.2 ± 12.8 μ g/L) (初
4 乳 (n = 5))、 24.0 ± 4.2 ng/mL (24.0 ± 4.2 μ g/L) (移行乳 (n = 4))、 $22.5 \pm$
5 4.2 ng/mL (22.5 ± 4.2 μ g/L) (成乳 (n = 13)) であったとされている。(参
6 照 7 1) 【追加 4】

7 8 ③ セレン濃度調査 (Li ら (1989))

9 27 人の日本人の母親の産後約 1 週間時点の母乳中のセレン濃度を測定する
10 調査が実施されている。

11
12 その結果、母乳中のセレン濃度は 29.2 ± 6.51 ng/mL (29.2 ± 6.51 μ g/L) (13.7
13 ~ 42.2 ng/mL ($13.7 \sim 42.2$ μ g/L)) であったとされている。(参照 7 2) 【追
14 加 5】

15 16 ④ セレン濃度調査 (Yoshinaga ら (1991))

17 51 人の日本人の母親の母乳 (移行乳 (5-9 日)) 中のセレン濃度を測定する
18 調査が実施されている。

19
20 その結果、母乳中のセレン濃度は 0.029 ± 0.006 μ g/mL (29 ± 6 μ g/L) であ
21 ったとされている。(参照 7 3) 【追加 6】

22 23 ⑤ セレン濃度調査 (Higashi ら (1983))

24 10 人の日本人の母親の母乳 (初乳、移行乳 (1 週間)、1 か月、3 か月、成乳
25 (5 か月)) 中のセレン濃度を測定する調査が実施されている。

26
27 その結果、母乳中のセレン濃度は 80 ng/mL ($35 \sim 152$ ng/mL) (80 μ g/L (35
28 ~ 152 μ g/L)) (初乳 (n = 7))、 29 ng/mL ($15 \sim 79$ ng/mL) (29 μ g/L ($15 \sim 79$
29 μ g/L)) (1 週間 (n = 10))、 18 ng/mL ($9 \sim 39$ ng/mL) (18 μ g/L ($9 \sim 39$ μ g/L))
30 (1 か月 (n = 9))、 17 ng/mL ($6 \sim 28$ ng/mL) (17 μ g/L ($6 \sim 28$ μ g/L)) (3 か
31 月 (n = 8))、 18 ng/mL ($9 \sim 33$ ng/mL) (18 μ g/L ($9 \sim 33$ μ g/L)) (5 か月 (n
32 = 7)) であったとされている。(参照 7 4) 【追加 7】

33 34 (2-4) 海外における母乳中のセレン濃度について (Shearer ら (1975)、Brätter 35 (1991))

36 ① セレン濃度調査 (Shearer ら (1975))

37 米国 17 州の都市内及び、近郊に在住する 241 人の母親の母乳中のセレン濃
38 度を測定する調査が実施されている。

1
2 その結果、母乳中のセレン濃度は大半が 0.007～0.033 ppm⁽¹⁵⁾ (7～33
3 μg/L⁽¹⁶⁾) (平均 0.018 ppm (18 μg/L)) であったとされている。(参照 7 5)

4 【52】

5
6 以上を踏まえ、IOM/FNB (2000) は、調査した対象の母乳を摂取している
7 乳児において、関連する有害事象が認められなかったことから、0～6 か月の乳
8 児の NOAEL を最高濃度である 60 μg (0.8 μmol) /L⁽¹⁵⁾と判断している。また、
9 0～6 か月の乳児の平均哺乳量 (0.78 L/日) を乗じて、47 μg/人/日 (7 μg/kg 体
10 重/日) のセレン暴露で、乳児にセレン中毒は認められなかったとしている。(参
11 照 2 7) 【29】

12
13 本専門調査会としては、本報告において、乳児の健康状態に関する直接的な
14 記述がないことから、NOAEL⁽¹⁷⁾の検討の対象としないこととした。

15
16 事務局より：

17 第 141 回調査会の審議を踏まえ、本専門調査会としての判断を追記しました。
18 また、NOAEL の脚注を最新の用語集 (第 5 版) の記載を基に修文いたしました。

19 ② セレン濃度調査 (Brätter (1991))

20 環境中セレン濃度に関する対照地域に在住する母親 38 例の母乳中セレン濃
21 度、環境中セレン濃度が高い 2 地域に在住する小児 52 例 (生後 3 か月から 14
22 歳) の血中及び毛髪内セレン濃度並びに母親 57 例の母乳中セレン濃度を測定
23 する調査が実施されている。なお、授乳時期の経過とともにセレン濃度が減少
24 することを考慮し、分娩後 2～3 週間の母親の母乳を採取したとされている。

25 その結果、母乳中セレン濃度は 25 ～250 μg/L (平均値として対照地域 46、
26 高濃度地域①60、高濃度地域②90 μg/L) で、母乳によるセレンの摂取量は 100
27 ～1,200 μg/人/日 (平均値として対照地域 220、高濃度地域①300、高濃度地域
28 ②450 μg/人/日) とされている。

29 わずかな症例において、毛髪と爪の病理的変化が認められたとされている。
30 (参照 7 6) 【53】

15 Shearer らの文献中には 0.052～0.060 ppm の濃度を示した検体もあったと結果も記載されている。

16 本評価書中の母乳中のセレン濃度は μg/L で表記した。

17 食品の安全性に関する用語集 (第 5 版、平成 27 年、食品安全委員会) では、NOAEL は「ある物質について
何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、有害影響
が認められなかった最大投与量」とされているが、ここでの NOAEL は、「健康障害が発現しないことが知ら
れている習慣的な摂取量の最大値」を指す。

1 本専門調査会としては、本報告で示されたセレンの摂取量の数値は乳児以外
2 の小児も含めた平均値であり、乳児の哺乳量を考慮すれば母乳からのセレン摂
3 取量が 100~1,200 µg/人/日になることは想定されないことから、母乳中のセ
4 レン濃度の平均値（対照地域 46、高濃度地域①60、高濃度地域②90 µg/L）を
5 用いて検討することとした。

6
7 また、本報告において、~~わずかな症例において、~~毛髪と爪の病理的変化が認
8 められたとされているわずかな症例についてものの、症例が認められた地域及
9 び年齢等の詳細は不明である。本専門調査会としては、Brätter は、セレン濃
10 度の高い 2 地域でほとんど病理的変化が認められていないことを示唆してい
11 る可能性もあるものことから、本知見のセレン濃度の高い 2 地域のうちい
12 らか毛髪と爪の病理的変化が認められたものと考え、た。

13 以上より、少なくとも、母乳中のセレン濃度が平均値として 46 µg/L (2 ~
14 3 週間、n = 38)とされている対照地域においては、毛髪と爪の病理的変化が
15 は認められていないと考えた。

16 (3) ヒトにおける知見まとめ

17 事務局より：

18 ヒトにおける知見の考え方につきましては、中江専門委員・祖父江専門委員・
吉田専門参考人・頭金専門委員・松井専門参考人・森田専門委員・梅村座長よ
りご意見をいただいておりますので、資料 1 - 3 にまとめさせていただきました。

19
20 これまでに得られた海外及び我が国及び海外における母乳中のセレン濃度
21 から、NOAEL を検討した。

22 我が国における母乳中のセレン濃度に関する知見については、Yamawaki ら
23 (2005) の論文の検体数 (n) が 303 と多く、得られたセレン濃度の平均値 17
24 ±6 µg/L から、95%タイル値としての平均値+2SD の値は 29 µg/L となり、日
25 本人の母乳中のセレン濃度はおおよそ 30µg/L 以下となるものと考えられるが、
26 本知見は、出産後 1 ~365 日に分泌された母乳を検体としたものであり、セレ
27 ン濃度が低くなる後半の検体が多いことに留意すべきであり、特に、出産 1 か
28 月程度までの母乳中のセレン濃度は、この値を上回る場合も少なくない
29 と。

30 また、Yamawaki ら (2005) の論文のうち、分泌時期の早い時期の母乳中の
31 セレン濃度から 95%タイル値としての平均値+2SD の値を算出すると、39 µg/L
32 (1-5 日、n = 10)、36 µg/L (6-10 日、n = 10)、43 µg/L (11-20 日、n = 10)、
33 26 µg/L (21-89 日、n = 129)、27 µg/L (90-180 日、n = 134) となる。さら

1 に、その他の我が国における母乳の知見については、それぞれ、Hojo (1986)
2 の知見では、60 µg/L (4日、n=5)、32 µg/L (7-8日、n=4)、31 µg/L (36-
3 86日、n=13)、Liら(1989)の知見では、42 µg/L (約7日、n=27)、Yoshinaga
4 ら(1991)の知見では、41 µg/L (5-9日、n=51)となる。さらに、平均値と
5 して、Higashiら(1983)の知見から、80 µg/L (初乳(n=7))等が得られて
6 いる。

7 本専門調査会としては、我が国における母乳中のセレン濃度の平均値は、80
8 µg/L までの範囲であり、我が国において母乳中のセレンに由来したセレン中
9 毒に関する報告が認められていないものの、母乳中のセレン濃度は、分泌時期
10 により変化していること、各知見によって値がさまざまであったこと、セレン
11 濃度の高い初乳を摂取し続けることは現実的でないこと等から、我が国におけ
12 る母乳中のセレン濃度に関する報告をもとに NOAEL を判断することはでき
13 ないと考えた。したがって、海外における母乳中のセレン濃度に関する知見も
14 参照することとした。

15
16 IOM (2000) において UL の根拠とされた Shearer ら (1975) の知見につ
17 いては、乳児の健康状態に関する直接的な記述がないことから、NOAEL の検
18 討の対象としないこととした。

19 Brätter (1991) の知見については、上述 (p37) のとおり詳細が不明な部分
20 はあるものの、対照地域と母乳中のセレン濃度が高い2地域における知見であ
21 ることに留意する必要があると考えた。本知見のセレン濃度が高い2地域のう
22 ちいずれかで毛髪と爪の病理的変化が認められたとすることが合理的であり、
23 母乳中のセレン濃度が平均値として 46 µg/L (2~3週間、n=38) とされて
24 いる対照地域においては、毛髪と爪の病理的変化が認められないと考えた。

25
事務局より：

Brätter の知見に関する判断については、既に個別の項目で記載しておりますので、「まとめ」からは削除いたしました。

26
27 られる対照地域の母乳中のセレン濃度 46 µg/L から、以上より、本専門調査
28 会としては、乳児の健康状態に関する直接的な記述のある Brätter の知見から、
29 毛髪と爪の病理的変化が認められていないと考えられる 46 µg/L (1~5か月
30 児の哺乳量を 780 mL/日として (参照 77) 【追加 8】として換算し、36 µg/
31 日) をセレンに関する NOAEL⁽¹⁸⁾ と判断した。

18 食品の安全性に関する用語集 (第4版、平成20年、食品安全委員会) では、NOAELは「ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量」とされているが、ここでの NOAEL は、「健康障害が発現しないことが知られている習慣的な摂取量の最大値」を指す。

1 我が国における母乳中のセレン濃度に関する知見については、~~Yamawaki~~ら
2 ~~(2005)~~の論文の検体数(n)が303と多く、得られたセレン濃度の平均値 17
3 $\pm 6 \mu\text{g/L}$ から、95%タイル値としての平均値+2SDの値は $29 \mu\text{g/L}$ となり、日
4 本人の母乳中のセレン濃度はおおよそ $30 \mu\text{g/L}$ 以下となるものと考えられるが、
5 本知見は、出産後1~365日に分泌された母乳を検体としたものであり、セレ
6 ン濃度が低くなる後半の検体が多いことに留意すべきであり、特に、出産1か
7 月程度までの母乳中のセレン濃度は、この値を上回る場合も少なくないと考え
8 た。

9 なお、~~Yamawaki~~ら(2005)の論文のうち、分泌時期の早い時期の母乳中の
10 セレン濃度から95%タイル値としての平均値+2SDの値を算出すると、 $39 \mu\text{g/L}$
11 ~~(1-5日、n=10)~~、 $36 \mu\text{g/L}$ (6-10日、n=10)、 $43 \mu\text{g/L}$ (11-20日、n=10)、
12 $26 \mu\text{g/L}$ (21-89日、n=129)、 $27 \mu\text{g/L}$ (90-180日、n=134)となる。さら
13 に、その他の我が国における母乳の知見については、それぞれ、~~Hojo~~ (1986)
14 の知見では、 $60 \mu\text{g/L}$ (4日、n=5)、 $32 \mu\text{g/L}$ (7-8日、n=4)、 $31 \mu\text{g/L}$ (36-
15 86日、n=13)、~~Li~~ら(1989)の知見では、 $42 \mu\text{g/L}$ (約7日、n=27)、~~Yoshinaga~~
16 ら(1991)の知見では、 $41 \mu\text{g/L}$ (5-9日、n=51)となる。さらに、平均値と
17 して、~~Higashi~~ら(1983)の知見から、 $80 \mu\text{g/L}$ (初乳(n=7))等が得られて
18 いる。我が国において、母乳中のセレンに由来したセレン中毒に関する報告は
19 認められていないことも考慮すると、これらの値は、~~Brätter~~ (1991)の知見
20 から得られたNOAELである $46 \mu\text{g/L}$ ($36 \mu\text{g/日}$)を支持するものと考えられ
21 る。

24 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

25 添加物「亜セレン酸ナトリウム」は我が国では未指定であるため、我が国における
26 摂取量データはない。

27 指定等要請者は、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、使用基準(案)「亜セレン
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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、
33 その100 kcalにつき、セレンとして $7 \mu\text{g}$ を超える量を含むしないように使用しなけ
34 ればならない。」に基づき使用されることから、調製粉乳等に、添加物「亜セレン酸ナ
35 トリウム」を添加し、セレンの含有量が $1.0 \sim 7.0 \mu\text{g/100 kcal}$ である場合の一日当た
36 りのセレン摂取量を推計している。

37 指定等要請者は、別紙2のとおり調製粉乳以外のセレンの摂取源としては、母乳、
38 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

1 えて調製粉乳等を併用する場合及び調製粉乳等のみの場合が想定されるとし、当該撰
 2 取量はこれらも踏まえて推計している。その結果、セレンの摂取量は表 3のとおり、
 3 0～5か月児では6.01～37.4 µg/人/日、6～11か月児では33.4～54.3 µg/人/日、1～2歳
 4 児では53.1～64.0 µg/人/日と推計している。

5 (参照2、4、23、78、79、80、81、82、83) 【本体、61、21、54、
 6 55、56、59、60、追加3】

7
 8

表 3 2歳児までのセレンの一日摂取量の推計

		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 か 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 か 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

9

10 本専門調査会としては、指定等要請者による推計は、調製粉乳の哺乳量においても
 11 母乳の哺乳量と同様の値を用いて推計したものであることに留意する必要があるが、
 12 セレンの推定一日摂取量を0～5か月児では37.4 µg/人/日、6～11か月児では54.3 µg/
 13 人/日、1～2歳児では64.0 µg/人/日と判断した。

14
 15

16 IV. 食品健康影響評価

17 添加物「亜セレン酸ナトリウム」は調製粉乳及び母乳代替食品に使用されるもので
 18 あり、指定等要請者からは、0か月児～2歳児までの一日摂取量の推計に関する資料
 19 が提出されている。

20 本専門調査会としては、添加物「亜セレン酸ナトリウム」については、セレンとし

1 ての摂取を評価することが適当であると考え、セレンに関する“0 か月児～2 歳児ま
2 での健康障害が発現しないと考えられる摂取量の上限値”（以下、“0 か月児～2 歳児
3 までの摂取量の上限値”）の設定の要否について検討した。

4
5 本専門調査会としては、添加物「亜セレン酸ナトリウム」の毒性を評価するにあた
6 っては、体内動態の知見から、体内に吸収された無機セレンは、有機セレンの形態で
7 の挙動を示すことが多いことを踏まえ、各種セレン化合物の知見を総合的に参照して
8 評価することが適切と考えた。

9
10 本専門調査会としては、亜セレン酸ナトリウムの遺伝毒性についての明確な判断は
11 できないものの、閾値の設定が可能であり、添加物「亜セレン酸ナトリウム」は、少
12 なくとも添加物としての適切な量を摂取する限りにおいては、明らかな懸念がないも
13 のと判断した。

14
15 本専門調査会としては、乳児に関連する毒性については、清涼飲料水評価書「セレ
16 ン」(2012) 及び清涼飲料水評価書「セレン」(2012) 以降に認められた新たな動物試
17 験成績をもとに評価することはできないと考えた。

18
19 本専門調査会としては、調製粉乳及び母乳代替食品には添加物「亜セレン酸ナトリ
20 ウム」として添加されるものの、母乳中のセレンは有機セレンとして存在する可能性
21 が高いと考えた。体内動態の知見から、亜セレン酸ナトリウムは有機セレンに比べ、
22 吸収率が低い場合もあり、また、排泄されるまでの半減期が短く蓄積性が低いことか
23 ら、保守的に考え、母乳中のセレン濃度の知見から“0 か月児～2 歳児までの摂取量
24 の上限値”を判断することが可能と考えた。さらに、Brätter (1991) の知見から、
25 NOAEL⁽¹⁸⁾を 36 µg/日と判断し、我が国における母乳中のセレン濃度に係る知見もこ
26 れを支持するものと考えた。

27
28 本専門調査会としては、この Brätter (1991) の知見から得られた NOAEL⁽¹⁸⁾は、
29 乳児に関連する知見から得られたものであり、“0 か月児～2 歳児までの摂取量の上
30 限値”を設定する根拠として用いることが適当であると判断し、不確実係数 1 で除し
31 た 36 µg/日 (5.9 µg/kg 体重/日⁽¹⁹⁾、セレンとして) をセレンに関する“0 か月児～2
32 歳児までの摂取量の上限値”として設定した。(参照 4) 【61】

33
34 一方、我が国において、セレンは、摂取が望ましい栄養素とされており、目安量 (0
35 ～11 か月児) 及び推定平均必要量 (1～2 歳児) がそれぞれ 15 µg/日及び 10 µg/日と
36 定められていることから、“0 か月児～2 歳児までの摂取量の上限値”のみならず、欠

¹⁹ 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書 (2014) によれば、我が国の 0 か月～5 か月の男
性の参照体重は 6.3 kg、女性の参照体重は 5.9 kg とされている。ここでは、それらの平均値である、6.1 kg を
換算に用いた。

1 乏の回避にも留意する必要がある。

2 指定等要請者は、一日摂取量の推計等において、添加物「亜セレン酸ナトリウム」
3 を使用基準（案）の上限である $7.0 \mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ （セレンとして）まで添加した場合を
4 想定して算出している。本専門調査会としては、指定等要請者の推計を踏まえ、セレ
5 ンの推定一日摂取量を 0～5 か月児では $37.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、6～11 か月児では $54.3 \mu\text{g}/\text{人}/$
6 日、1～2 歳児では $64.0 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と判断した。

7 しかし、指定等要請者から提出された推定一日摂取量は“0 か月児～2 歳児までの
8 摂取量の上限値”を超過する可能性があることから、リスク管理機関においては、添
9 加物「亜セレン酸ナトリウム」の新規指定にあたり、使用基準（案）を含むリスク管
10 理措置についてあらためて検討する必要がある。

11

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals : ビタミンとミネラルに関する英国専門家グループ
GSFA	General Standard for Food Additives : 食品添加物に関する一般規格
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
SCF	Scinetific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限量

2

1 <別紙2：一日摂取量の推計方法>

2 (1) 母乳及び調製粉乳等

3 ① 母乳及び調製粉乳等の哺乳量

4 (ア) 母乳のみ

5 0～5か月児：780 mL/日（参照4）【61】

6 6～11か月児：530 mL/日（参照4）【61】

7 1～2歳児：275 mL/日（12～18か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/

8 日（参照80）【56】及び母乳の平均カロリー66.3 kcal/100 mLより換算（参照23）【21】）

9
10 (イ) 母乳及び調製粉乳等

11 算出にあたっては、哺乳量の比率を母乳：調製粉乳等=6：4とした。（参照78）【54】1～2

12 歳児においては、乳汁由来のエネルギーの平均値を用いた。

13 0～5か月児：母乳468 mL/日、調製粉乳等312 mL/日

14 6～11か月児：母乳318 mL/日、調製粉乳等212 mL/日

15 1～2歳児：母乳165 mL/日（109 kcal/日）、調製粉乳等111mL/日（73 kcal/日）

16
17 (ウ) 調製粉乳等のみ

18 0～5か月児：780 mL/日（参照4）【61】

19 6～11か月児：530 mL/日（参照4）【61】

20 1～2歳児：277 mL/日（12～18か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/

21 日（参照80）【56】及び市販フォローアップミルクのカロリー65.7 kcal/100 mLより換算

22 （参照79）【55】）
23
24 ② 母乳及び調製粉乳等中のセレン含量

25 (ア) 母乳中

26 17 µg/L（参照4）【61】

27

28 (イ) 調製粉乳等中

29 1.0～7.0 µg/100 kcal

30 なお、調製粉乳等の100 mL当たりのカロリーは、市販乳児用調製乳及びフォローアップミル

31 クの100 mL当たりのカロリー（調製乳：67.1 kcal/100ml（0～5か月児）、フォローアップミル

32 ク：65.7 kcal/100mL（6～11か月児及び1～2歳児））を用いた。（参照79）【55】

33

34 以上より、母乳及び調製粉乳等由来のセレンの一日摂取量は、以下の表のように推計した。

35

36 母乳及び調製粉乳等由来のセレンの一日摂取量

	哺乳量		セレン含量	セレンの一日摂取量	
	母乳	調製粉乳等		母乳	調製粉乳等

		L/日		μg/L	μg/日	
0 ～ 5 か 月 児	母乳のみ	0.78		母乳：17 調製粉乳等：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 か 月 児	母乳のみ	0.53		母乳：17 調製粉乳等：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		母乳：17 調製粉乳等：6.57～ 45.99	4.67	
	母乳及び調製粉乳 等	0.165	0.111		2.80	0.73～5.10
	調製粉乳等のみ		0.277			1.82～12.7

1

2 (2) 離乳食 (6～11か月児及び1～2歳児)

3 ① 離乳食由来の摂取エネルギー

4 6～11か月児：312 kcal/日 (中埜らの報告による、6～11か月の各月齢の乳幼児における離乳
5 食由来の摂取エネルギーの平均値 (87～531 kcal/日) からの平均値) (参照80) 【56】

6 1～2歳児：730 kcal/日 (中埜らの報告による、12～18か月の各月齢の乳幼児における離乳食
7 由来の摂取エネルギーの平均値 (630～809 kcal/日) からの平均値) (参照80) 【56】

8

9 ② 離乳食中のセレン含量

10 6～11か月児：9.2 μg/100 kcal (8～11か月児の手作りの離乳食のセレン含量の平均値) (参
11 照83) 【追加3】

12 1～2歳児：6.8 μg/100 kcal (12～16か月児の手作りの離乳食のセレン含量の平均値) (参照
13 83) 【追加3】

14

15 以上より、離乳食由来のセレンの一日摂取量は、6～11か月児で28.7 μg/人/日、1～2歳児で49.6
16 μg/人/日と推計した。

17

18 (3) 水 (水道水由来)

19 ① 水の摂取量

20 (ア) 母乳のみ

21 0～5か月児：-

22 6～11か月児：850 mL/日 (小児の水の摂取量 (1 L/10 kg体重) (参照82) 【60】 と6～11

1 か月の乳幼児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照4) 【61】) から算出)
 2 1～2歳児：1130 mL/日 (小児の水の摂取量 (1 L/10 kg体重) (参照8 2) 【60】と1～2歳の
 3 乳幼児の参照体重の平均値 (11.25 kg) (参照4) 【61】) から算出)

4

5 (イ) 母乳及び調製粉乳等

6 算出にあたっては、哺乳量の比率を母乳：調製粉乳等=6：4とした。(参照7 8) 【54】

7 0～5か月児：312 mL/日 (調製粉乳等の哺乳量と同様)

8 6～11か月児：1010 mL/日 (母乳由来：小児の水の摂取量 (1 L/10 kg体重) (参照8 2) 【60】

9 と6～11か月の乳幼児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照4) 【61】) から算出、調製粉乳
 10 等由来：人工栄養児の水の摂取量 (0.75 L/5 kg体重) (参照8 2) 【60】と6～11か月の乳幼
 11 児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照4) 【61】) から算出)

12 1～2歳児：1350 mL/日 (母乳由来：小児の水の摂取量 (1 L/10 kg体重) (参照8 2) 【60】

13 と1～2歳の乳幼児の参照体重の平均値 (11.25 kg) (参照4) 【61】) から算出、調製粉乳等
 14 由来：人工栄養児の水の摂取量 (0.75 L/5 kg体重) (参照8 2) 【60】と1～2歳の乳幼児の
 15 参照体重の平均値 (11.25 kg) (参照4) 【61】) から算出)

16

17 (ウ) 調製粉乳等のみ

18 0～5か月児：780 mL/日 (調製粉乳等の哺乳量と同様)

19 6～11か月児：1270 mL/日 (人工栄養児の水の摂取量 (0.75 L/5 kg体重) (参照8 2) 【60】

20 と6～11か月の乳幼児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照4) 【61】) から算出)

21 1～2歳児：1690 mL/日 (人工栄養児の水の摂取量 (0.75 L/5 kg体重) (参照8 2) 【60】と

22 1～2歳の乳幼児の参照体重の平均値 (11.25 kg) (参照4) 【61】) から算出)

23

24 ② 水中のセレン含量

25 水質基準の見直しにおける検討概要によれば、水道水でのセレン検出状況において、水道水中
 26 のセレンの基準値である 0.01 mg/L の 10%以下の地点が 99%であったとされている。したがっ
 27 て、算出にあたっては、水中のセレン含量として、基準値の 10%にあたる 0.001 mg/L を用い
 28 た。(参照8 1) 【59】

29

30 以上より、水由来のセレンの一日摂取量は、以下の表のように推計した。

31

32 水由来のセレンの一日摂取量

		水の摂取量	水中のセレン含量	水由来のセレンの一日摂取量
		L/日	mg/L	μg/日
0 ～ 5 か 月	母乳のみ		0.001	
	母乳及び調製粉乳等	0.31		0.31

6 〜 1 1 か 月 児	調製粉乳等のみ	0.78		0.78
	母乳のみ	0.85		0.85
	母乳及び調製粉乳等	1.01		1.01
	調製粉乳等のみ	1.27		1.27
1 〜 2 歳 児	母乳のみ	1.13		1.13
	母乳及び調製粉乳等	1.35		1.35
	調製粉乳等のみ	1.69		1.69

1
2

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「亜セレン酸ナトリウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 539 回食品安全委員会 (平成 26 年 11 月 25 日). 【委員会資料】
- 2 富田製薬株式会社, 亜セレン酸ナトリウム 規格基準概要書, 2014 年 11 月【本体】
- 3 American Chemical Society. SciFinder. Substance Identifier “CAS Registry Number 26970-82-1”. 2015-04-10 【追加 18】
- 4 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).【61】
- 5 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. 【4】
- 6 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2010 年版) . (2009). 【5】
- 7 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. 【6】
- 8 McGuire MK, Burgert SL, Milner JA, Glass L, Kummer R, Deering R, Boucek R, Picciano MF. Selenium status of infants is influenced by supplementation of formula or maternal diets. The American Journal of Clinical Nutrition. (1993) 58: 643-8. 【追加 9】
- 9 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 Pædiatr. (1994) 83: 367-73 【追加 16】
- 10 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. 【8】
- 11 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. 【9】
- 12 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. 【10】
- 13 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. 【11】

- 14 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. 【12】
- 15 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. 【13】
- 16 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. 【14】
- 17 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. 【15】
- 18 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. 【16】
- 19 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. 【17】
- 20 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. 【18】
- 21 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. 【19】
- 22 Codex Alimentarius Commission. STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS (CODEX STAN 72-1981). (1981). 【20】
- 23 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. 【21】
- 24 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. 【22】
- ²⁵ 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. 【23】
- ²⁶ 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. 【25】
- ²⁷ Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. (2000): 284-324. 【29】
- ²⁸ The Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium, Brussel, Belgium. 19 October 2000 【追加 1】
- ²⁹ Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals May 2003 【追加 2】
- ³⁰ 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書 セレン. (2012) 【30】
- ³¹ Vendeland SC, Butler JA, Whanger PD. Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat. J. Nutr. Biochem. (1992) 3: 359-365 【追加 15】
- ³² Raghieb MH, Chan WY, Rennert OM. Comparative Studies of Selenium-75 (Selenite and Selenomethionine) Absorption from Various Milk Diets in Suckling Rats. J. Nutr. (1986) 116: 1456-1463 【追加 17】
- ³³ Pick D, Degen C, Leiterer M, Jahreis G, Einax JW. Transport of selenium species in Caco-2 cells: Analytical approach employing the Ussing chamber technique and HPLC-ICP-MS. Microchemical Journal. (2013) 110: 8-14 【追加 14】
- ³⁴ Zeng H, Jackson MI, Cheng WH, Combs Jr GF. Chemical Form of Selenium Affects Its Uptake, Transport, and Glutathione Peroxidase Activity in the Human Intestinal Caco-2 Cell Model. Biol Trace Elem Res. (2011) 143: 1209-18 【追加 19】
- ³⁵ Leblondel G, Mauras Y, Cailleux A, Allain P. Transport Measurements Across Caco-2 Monolayers of Different Organic and Inorganic Selenium. Biological Trace Element Research. (2001) 83: 191-206 【追加 20】
- ³⁶ 吉田宗弘. 植物に存在する含セレンアミノ酸の同定と生理機能. 化学と生物 (2008)46(8): 564-570 【追加 12】

-
- ^{3 7} Michalke B, Schramel P. Application of capillary zone electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry and capillary isoelectric focusing-inductively coupled plasma mass spectrometry for selenium speciation. *Journal of Chromatographu A.* (1998) 807: 71-80 【追加 10】
- ~~^{3 8} Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. *Handbook on the Toxicology of Metals-Fourth Edition Volume II: Specific Metals.*(2015): 1175-1208. 【追加 13】~~
- ^{3 9} Noda K, Takano T and Sakurai H. Mutagenic Activity of Selenium compounds. *Mutation Reseach.* (1979) 66: 175-9 【補足 1】
- ^{4 0} Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y, Kurata H, Tonomura M and Tonomura A. Studies on Seleniumu-related compounds.V.Cytogenetic effect and reactivity with DNA. *Mutation Reseach.* (1976) 40: 177-184 【補足 6】
- ^{4 1} Garberg P, Ståhl A, Warholm M and Högberg J. Studies of the role of DNA fragmentation in selenium toxicity. *Biochemical Pharmacology.* (1988) 37: 3401-6 【補足 26】
- ^{4 2} Whiting RF, Wei L and Stich HF. Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione. *Mutation Reseach.* (1980) 78: 159-69 【補足 10】
- ^{4 3} Letavayová L, Vlasáková D, Spallholz JE, Brozmanová J and Chovanec M. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Reseach.* (2008) 638(1-2): 1-10 【補足 28】
- ^{4 4} Khalil AM. The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium. *Mutation Reseach.* (1989) 224: 503-6 【補足 4】
- ^{4 5} Biswas S, Talukder G and Sharma A. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. *Toxicology in Vitro.* (2000) 14: 405-8 【補足 3】
- ^{4 6} Lo LW, Koropatnick J and Stich HF. The Mutagenicity and Cytotoxicity of Selenite, “Activated” Selenite and Selenate for Normal and DNA Repair-Deficient Human Fibroblasts. *Mutation Reseach.* (1978) 49: 305-12 【補足 7】
- ^{4 7} Ueda H, Kuroda K and Endo G. The inhibitory effect f selenium on induction of tetraploidy by dimethylarsinic acid in Chinese hamster cells. *Anticancer Research.* (1997) 17: 1939-44 【補足 32】
- ^{4 8} Newton MF and Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. *Mutation Reseach.* (1986) 169: 61-9 【補足 12】

-
- ^{4 9} Ray JH and Altenburg LC. Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium. *Mutation Research*. (1980) 78: 261-6 【補足 29】
- ^{5 0} Ray JH and Altenburg LC. Sister-Chromatid Exchange Induction by Sodium Selenite: Dependence on the Presence of Red Blood Cells or Red Blood Cell Lysate. *Mutation Research*. (1978) 54: 343-54 【補足 8】
- ^{5 1} Ray JH. Sister-chromatid exchange induction by sodium selenite: reduced glutathione converts Na₂SeO₃ to its SCE-inducing form. *Mutation Research*. (1984) 141: 49-53 【補足 20】
- ^{5 2} Ray JH, Altenburg JL and Jacobs MM. Effects of sodium selenite and methyl methanesulphonate or N-hydroxy-2-acetylaminofluorescence co-exposure on sister chromatid exchange production in human blood cultures. *Mutation Research*. (1978) 57: 359-68 【補足 30】
- ^{5 3} Sirianni SR and Huang CC. Induction of sister chromatid exchange by various selenium compounds in Chinese hamster cells in the presence and absence of S9 mixture. *Cancer Letters*. (1983) 18: 109-16 【補足 31】
- ^{5 4} Kanematsu N, Hara M and Kada T. Rec Assay and Mutagenicity Studies on Metal Compounds. *Mutation Research*. (1980) 77: 109-16 【補足 9】
- ^{5 5} Khalil AM. Genotoxicity of Two Pharmacologically Important Selenium Compounds (Selenocystine and Selenopuridine) in Cultured Human Blood Lymphocytes. *Toxicological & Environmental Chemistry*. (1994) 41: 147-5 【補足 5】
- ^{5 6} Biswas S. Clastogenic effects of an inorganic selenium salt in human peripheral lymphocytes in vitro. *Cell Chromosome Research*. (1997) 20(2): 67-72 【補足 34】
- ^{5 7} Norppa H, Westermarck T and Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow. *Hereditas*. (1980) 91: 101-5 【補足 13】
- ^{5 8} Biswas S, Talukder G and Sharma A. Comparison of clastogenic effects of inorganic selenium salts in mice in vivo as related to concentrations and duration of exposure. *Biotechnology Techniques*. (1999) 12: 361-8 【補足 11】
- ^{5 9} Biswas S, Talukder G and Sharma A. Selenium salts and chromosome damage. *Mutation Research*. (1997) 390: 201-5 【補足 36】

-
- ^{6 0} Norppa H, Westermarck T, Oksanen A, Rimaila-Pärnänen E and Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo II. Aberrations in mouse bone marrow and primary spermatocytes. *Hereditas*. (1980) 93: 97-9 【補足 22】
- ^{6 1} Rusov C, Zivkovic R Soldatovic B, Jojic-Malicevic L and Stanimirovic Z. A study of selenium genotoxicity in the micronucleus test on mice. *Acta Veterinaria*. (1996) 45: 161-6 【補足 15】
- ^{6 2} Moore FR, Urda GA, Krishna G and Theiss JC. Genotoxicity evaluation of selenium sulfide in in vivo and in vivo/in vitro micronucleus and chromosome aberration assays. *Mutation Research*. (1996) 367(1): 33-41 【補足 16】
- ^{6 3} Itoh S and Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. *Mutation Research*. (1996) 367(4): 233-6 【補足 14】
- ^{6 4} Choy WN, Willhite CC, Cukierski MJ and Book SA. Primate micronucleus study of L-selenomethionine. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. (1989) 14: 123-5 【補足 23】
- ^{6 5} Choy WN, Henika PR, Willhite CC and Tarantal AF. Incorporation of a micronucleus study into a developmental toxicology and pharmacokinetic study of L-selenomethionine in nonhuman primates. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. (1993) 21: 73-80 【補足 24】
- ^{6 6} Tetteh AY, Sun KH, Hung C-Y, Kittur FS, Ibeanu GC, Williams D, Xie J. Transcriptional Response of Selenopolypeptide Genes and Selenocysteine Biosynthesis Machinery Genes in Escherichia coli during Selenite Reduction. International Journal of Microbiology. (2014): 1-11. 【追加 21】
- ^{6 7} Kramer GF, Ames BN. Mechanisms of mutagenicity and toxicity of sodium selenite (Na₂SeO₃) in Salmonella typhimurium. Mutation Research. (1988) 201: 169-80. 【補足 18】
- ^{6 8} Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals Fourth Edition Volume II: Specific Metals.(2015): 1175-1208. 【追加 13】
- ^{6 9} 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. 【33】
- ^{7 0} Ošťádalová I. Biological effects of selenium compounds with a particular attention to the ontogenetic development. *Physiological Research*. (2012) 61(Suppl. 1): S19-S34. 【32】
- ^{7 1} Hojo Y. Sequential study on glutathione peroxidase and selenium contents of

-
- human milk. *The Science of the Total Environment*.(1986)52: 83-91 【追加 4】
- 7² 李家珍, 安部正雄, 鈴木継美. 母乳中の亜鉛およびセレン濃度の個人間変動に関連する要因. *日本栄養・食糧学会誌*(1989)42(5): 365-368 【追加 5】
- 7³ Yoshinaga J, Li J-Z, Suzuki T, Karita K, Abe M, Fuji H, Mishina J, Morita M. Trace Elements in Human Transitory Milk. *Biological Trace Element Research*.(1991)31: 159-170 【追加 6】
- 7⁴ Higashi A, Tamari H, Kuroki Y, Matsuda I. Longitudinal Changes in Selenium Content of Breast Milk. (1983)72: 433-436 【追加 7】
- 7⁵ Shearer TR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. *Archives of Environmental Health*. (1975) 30(5): 230-233. 【52】
- 7⁶ 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. 【53】
- 7⁷ 鈴木久美子, 佐々木晶子, 新澤佳代, 戸谷誠之. 離乳前乳児の哺乳量に関する研究. *栄養学雑誌*(2004)62(6): 369-372 【追加 8】
- 7⁸ 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. 【54】
- 7⁹ 食品安全委員会. 添加物評価書 ビオチン. (2014). 【55】
- 8⁰ 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. 【56】
- 8¹ 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). 【59】
- 8² 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. 【60】
- 8³ 吉田宗弘, 増田卓也, 高橋健哉, 福永健治. 兵庫県の都市部在住の乳幼児に対する自家製離乳食のミネラル含有量の評価. *微量栄養素研究*. (2012) 29: 67-71. 【追加 3】