

## 分科会 審議事項（食品添加物関係）

- ・亜セレン酸ナトリウム . . . . . 1-1 ~ 1-65
- ・過酢酸製剤（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸  
及びオクタン酸） . . . . . 2-1 ~ 2-283
- ・次亜臭素酸水 . . . . . 3-1 ~ 3-115

### 各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

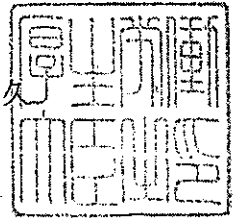
と2文書がございます。



厚生労働省発生食1210第2号  
平成27年12月10日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 亜セレン酸ナトリウムの添加物としての指定の可否について
2. 亜セレン酸ナトリウムの添加物としての規格基準の設定について

平成 28 年 2 月 22 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会

会長 岸 玲 子 殿

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会添加物部会

会長 若 林 敬 二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 27 年 12 月 10 日付け厚生労働省発生食 1210 第 2 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 亜セレン酸ナトリウムの添加物としての指定の可否について
2. 亜セレン酸ナトリウムの添加物としての規格基準の設定について

## 亜セレン酸ナトリウムの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定及び規格基準の設定の検討については、事業者より指定等の要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 品目名

和名：亜セレン酸ナトリウム（亜セレン酸ナトリウム・5水和物）

英名：Sodium selenite (Sodium selenite pentahydrate)

CAS 番号：26970-82-1（亜セレン酸ナトリウム・5水和物として）

INS 番号：なし

### 2. 構造式、分子式及び分子量

分子式及び分子量：

$\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  263.01

### 3. 用途

栄養強化剤

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

#### (1) 概要

セレンは、セレン含有たんぱく質（グ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、チオレドキシシンレダクターゼ等）等の構成成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。また、セレンは魚介類、肉類、穀物、卵などに含まれていることから、通常の食生活においては欠乏や過剰になることはないとされている。

我が国では、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（以下「乳児用調製粉乳等」という。）<sup>1</sup>へのセレンの添加は認められていないため、乳児用調製粉乳等におけるセレンの含有量は、コーデックス基準（推奨含有量：1 µg/100kcal以上）と比較して著しく低いものであるとされている。このため、潜在的なセレン欠乏の可能性があり、特にセレンの含有量が著しく低い特殊医療用調製粉乳を摂取する一部の乳幼児で体重増加不良、脱毛、心電図異常、心疾患、爪の変化といったセレン欠乏症が報告されている。

<sup>1</sup> コーデックス委員会の乳児用調製粉乳等の分類は別紙1のとおり。

## (2) 諸外国での使用状況等<sup>2</sup>

コーデックス委員会では、栄養素は食品添加物に分類されないため、コーデックス食品添加物部会 (CCFA) が作成する添加物の使用基準 (食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA<sup>3</sup>)) に規格は設定されていない。コーデックス委員会栄養・特殊用途食品部会 (CCNFSDU) が作成した「乳幼児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳規格」では、セレンの乳児用調製乳の推奨含有量の下限値は、1 µg/100kcalであり、上限値は設定されていない。また、当該規格では、セレンの上限値は定められていないが、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量) は9 µg/100kcalとされている。

米国では、乳幼児調製乳に対して、セレンを2~7 µg/100 kcalの範囲で含有することが義務付けられている。

欧州連合 (EU) では、乳児用調製乳及びフォローアップミルクに対して、セレンを1~9 µg/100kcalの範囲で含有することが義務づけられている。

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

## 5. 食品添加物としての有効性

### (1) 栄養素としての機能

セレンは、セレン含有たんぱく質 (グ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、チオレドキシシンレダクターゼ等) の構成成分として、酸化システムや甲状腺ホルモン代謝において重要な栄養素であるとされている。また、セレンが不足すると、爪の白色変色、不整脈、下肢の筋肉痛、心肥大、心筋症、易感染性等の欠乏症が生ずるとされている。

セレンは、「日本人の食事摂取基準」(2015年版) 策定検討会報告書により、目安量<sup>4</sup>等が設定されている。目安量については、0~11 か月児で15 µg/日とされている。また、成人に対する推奨量は男性で30 µg/日、女性で25 µg/日とされており、妊婦及び授乳婦に対する推奨量は、それぞれ成人 (女性) に付加量として5 µg/日、20 µg/

<sup>2</sup> 本報告書では、乳児用調製粉乳等を中心に使用状況をまとめた。

<sup>3</sup> コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則 (食品添加物の安全性、使用の妥当性及び適正製造規範 (GMP) の考え方等)、食品へのキャリーオーバー (食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること) の考え方等の他、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

<sup>4</sup> 特定の集団における、ある一定の栄養状態を維持するのに十分な量。実際には、特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量として算出される。日本人の食事摂取基準では、推奨量 (ある対象集団において測定された必要量の分布に基づき、母集団に属するほとんどの人 (97~98%) が充足している量) が算定できない場合に限り算定されている。

日とされている。

(2) 乳児用調製粉乳等への添加の必要性

我が国では、乳児用調製粉乳等へのセレンの添加が認められておらず、要請者によれば、乳児用調製粉乳のセレンの含有量は 1.0~1.5  $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$  であり、日本人の母乳中のセレンの平均値 (2.6  $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ ) の 1/2~1/3 程度であるとされている。さらに、特殊医療用調製粉乳のセレン含有量はほとんど検出限界値以下 (最も高いもので 1.7  $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ ) であることから、コーデックス基準 (推奨含有量: 下限値として 1  $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ ) と比較して著しく低いものであるとされている。セレンをほとんど含まない特殊医療用調製粉乳・経腸栄養剤を使用した乳幼児で体重増加不良、脱毛、心電図異常、心疾患、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状が改善したとされている。

以上のことから、乳児用調製粉乳等にセレンを添加する必要性があると考えられる。

(3) 食品添加物の安定性

亜セレン酸ナトリウムは、無色の結晶性粉末又は粉末で、無水物と 5 水和物がある。5 水和物は空気中で少し風解するが比較的安定であることが知られている。

(4) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の栄養素に影響を及ぼすとの報告はない。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定及び規格基準設定のため、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 26 年 11 月 18 日付け厚生労働省発食安 1118 第 2 号により、食品安全委員会に対して意見を求めた亜セレン酸ナトリウムに係る食品健康影響評価については、添加物専門調査会の議論を踏まえ、平成 27 年 9 月 15 日付け府食第 729 号で通知された。その結果、「提出された推定一日摂取量は、『0 か月児~2 歳児までの摂取量の上限值』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、亜セレン酸ナトリウムの新規指定に当たり、使用基準 (案) を含むリスク管理措置についてあらためて検討する必要がある。」とされたことから、使用基準 (案) を一部変更し、平成 27 年 11 月 5 日付け厚生労働省発生食 1105 第 3 号により、改めて食品安全委員会に対して意見を求めたところ、以下の結果が平成 27 年 11 月 17 日付け府食第 869 号で通知されている。

#### 【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

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が提出されている。

本委員会としては、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歳児までの摂取量の上限値」という。）の設定の要否について検討した。

本委員会としては、添加物「亜セレン酸ナトリウム」の毒性を評価するに当たっては、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評価することが適切と考えた。

本委員会としては、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のと判断した。

本委員会としては、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）及びそれ以降に認められた新たな動物試験成績を基に評価することはできないと考えた。

本委員会としては、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、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、セレンに関する「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36  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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れを支持するものと考えた。

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」を使用基準（案）の上限である5.5  $\mu\text{g}/100\text{ kcal}$ （セレンとして）まで添加した場合を想定して算出している。本委員会としては、指定等要請者の推計を踏まえ、セレンの推定一日摂取量を0～5か月児では29.6  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、6～11か月児では49.2  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、1～2歳児では61.3  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と判断した。本委員会としては、それらを勘案すると、セレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限値」を設定することが必要と判断した。

本委員会としては、Brätter (1991) の知見から得られたセレンに関する「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」は、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で除した36  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  から5.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日（セレンとして）を算出し、セレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限値」として設定した。（参照4）

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（0～11か月児）及び推定平均必要量（1～2歳児）がそれぞれ15  $\mu\text{g}/\text{日}$ 及び10  $\mu\text{g}/\text{日}$ と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、欠乏の回避にも留意する必要がある。

## 7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

### 【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

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、我が国における摂取量データはない。

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5.5  $\mu\text{g}$  を超える量を含有しないように使用しなければならない。」に基づき使用されることから、調製粉乳等に、添加物「亜セレン酸ナトリウム」を添加し、セレンの含有量が1.0～5.5  $\mu\text{g}/100\text{ kcal}$  である場合の一日当たりのセレン摂取量を推計している。

指定等要請者は、別紙2のとおり調製粉乳等以外のセレンの摂取源としては、母乳、離乳食及び水も考えられ、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及び調製粉乳等のみの場合が想定されるとし、当該摂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、0～5か月児では6.01～29.6  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、6～11か月児では33.4～49.2  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、1～2歳児では53.1～61.3  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と推計している。（参照2、4、23、33、79、80、81、82、83、84）



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	2.09～11.5		0.31	10.4～19.8
	調製粉乳等のみ		5.23～28.8		0.78	6.01～29.6
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	1.39～7.66	28.7	1.01	36.5～42.8
	調製粉乳等のみ		3.48～19.2	28.7	1.27	33.4～49.2
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	0.73～4.01	49.6	1.35	54.5～57.8
	調製粉乳等のみ		1.82～10.0	49.6	1.69	53.1～61.3

本委員会としては、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、セレンの推定一日摂取量を0～5か月児では29.6 μg/人/日、6～11か月児では49.2 μg/人/日、1～2歳児では61.3 μg/人/日と判断した。

#### 8. 新規指定について

亜セレン酸ナトリウムについては、食品安全委員会における食品健康影響評価を踏まえ、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

#### 9. 規格基準の設定について

同法第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

(1) 使用基準について

食品安全委員会の評価結果<sup>5</sup>、基準値に基づく摂取量の推計結果、コーデックス基準及び他の栄養素における使用基準の前例<sup>6</sup>を踏まえ、以下のとおり使用基準を定めることが適当である。

(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5.5  $\mu\text{g}$ を超える量を含有しないように使用しなければならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙2のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙3、諸外国の規格との対比表は別紙4のとおり。）。

<sup>5</sup> 食品安全委員会では、「亜セレン酸ナトリウムのセレンに関する『0 か月児～2 歳児までの摂取量の上限値』を5.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日（セレンとして）と設定する。」としており、「0 か月児～2 歳児までの摂取量の上限値」は、参照体重を用いて、0～5 か月児：36.0  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、6～11 か月児：49.9  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、1～2 歳児：66.4  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ とした。なお、参照体重の値は「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男女の平均値（0～5 か月児：6.10 kg、6～11 か月児：8.45 kg、1～2 歳児：11.25kg）を用いている。

<sup>6</sup> ビオチンの使用基準では、『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（昭和26年厚生省令第52号）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て調製粉乳に使用する場合を除く。以下この目において同じ。）並びに特定保健用食品及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。ビオチンを母乳代替食品に使用する場合は、その100kcalにつき、ビオチンとして10  $\mu\text{g}$ を超える量を含有しないように使用しなければならない』とされている。

コーデックス委員会における乳幼児用調製乳の分類等<sup>7</sup>

	乳児用調製乳	フォローアップミルク	特殊医療用調製乳
GSFAの食品分類 (抜粋)	13.1.1 乳児用調製乳 乳児(12ヶ月未満)用の母乳代用品で、生後数カ月間から適切な補完食を開始するまでの唯一の栄養源として特別に調製されたもの。液状の製品で、そのまま飲めるものと粉末からもどすものがある。食品分類13.1.3に属するもの以外の製品には、加水分解タンパク質及び/又はアミノ酸を主原料とするものや、乳を主原料とするものがある。	13.1.2 フォローアップミルク 乳児(6ヶ月以上)及び幼児(1~3歳)の補完食の液体部分として使用するための食品。そのまま飲めるものもあれば、水でもどして使用する粉末状のものもある。食品分類13.1.3に属するもの以外の製品には、大豆の加水分解タンパク質及び/又はアミノ酸を主原料とするものや、乳を主原料とするものがある。	13.1.3 乳児を対象とした特殊医療用調製乳 乳児の食事管理のために特別に加工又は調製及び提供される特殊用途食品で、医師の管理下でのみ使用されるものもある。これらは、通常の乳児用調製乳又はそれに含まれる特定の栄養素を摂取、消化、吸収、又は代謝する能力が限定又は損なわれ、あるいは医学的に決定されたその他の特別な栄養所要量を持ち、正常食の部分的変更、他の特殊用途食品、又はこれら2つの組み合わせだけでは食事管理を達成できない乳児の単独又は部分的な食事として使用される。
使用基準案	「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」に基づく厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品にセレンとして5.5 $\mu\text{g}/100\text{kcal}$ を超える量を含むように使用しなければならない。		

<sup>7</sup> 食品衛生法及びその他法令において明確な定義がないため、本報告書では、GSFAの食品分類上の定義を用いた。

## 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]

**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 2.5ml 及び希塩酸 2.5ml 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、数分間放置するとき、沈殿は赤褐~黒色に変わる。

(2) 本品 0.05 g に水 5ml 及び希塩酸 1ml を加えて溶かし、塩化バリウム溶液 (3→50) 1ml 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 (2.0g, 二酸化炭素を含まない水 20ml)

(2) 液性 pH9.8~10.8 (2.0g, 二酸化炭素を含まない水 20ml)

(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 30ml を加えて溶かし、硝酸 4ml を加えて混合し、試料液とする。比較液には、0.01mol/L 塩酸 0.30ml を用いる。

(4) 硫酸塩  $\text{SO}_4$  として 0.03%以下 (0.8g, 比較液 0.005mol/L 硫酸 0.50ml)(5) 鉛 Pb として 2.0 $\mu\text{g/g}$  以下鉛標準原液 2ml, 鉄標準原液 5ml 及びヒ素標準原液 (誘導結合プラズマ発光強度測定法用) 3ml を正確に量り、硝酸 (1→200) を加えて正確に 100ml 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 10ml 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 0.5ml, 別の1本に標準液 1ml, 残りの1本に標準液 2ml を正確に加え、硝酸 (1→200) を加えて溶かして 10ml 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 ( $\mu\text{g}$ ) 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 $\mu\text{g/g}$  以下

純度試験 (5) により試験を行う。

(7) ヒ素  $\text{As}_2\text{O}_3$  として 4.0 $\mu\text{g/g}$  以下

純度試験 (5) により試験を行う。

**定量法** 本品約 0.1g を精密に量り、共栓フラスコに入れ、水 100ml を加えて溶かし、ヨウ化カリウム 3 g 及び塩酸 (2→3) 5ml 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 0.1mol/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。

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

**試薬・試液**

**鉄標準原液** 硫酸アンモニウム鉄(III) 12水和物8.63gを正確に量り、硝酸(1→3) 25ml及び水を加えて溶かし、水で正確に1,000mlとする。本液1mlは、鉄(Fe) 1mg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)** 三酸化ヒ素を微細な粉末とし、105℃で4時間乾燥し、その0.10gを正確に量り、水酸化ナトリウム溶液(1→10) 6mlを加えて溶かす。水500mlを加え、塩酸(1→4)でpH3~5に調整し、水を加えて正確に1,000mlとする。本液1mlは、三酸化ヒ素( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) 0.1mgを含む。

## 亜セレン酸ナトリウム 規格設定の根拠

亜セレン酸ナトリウムは、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。

**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。

**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。

**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及び一般試験法 2.3.1 ナトリウムの試験 反応 (a)）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 ナトリウム塩（(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）を採用しており、本品は、これに適合したことから、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試験法を確認試験として採用した。

**純度試験**

## (1) 溶状

EPでは、本品5.0gを二酸化炭素を除去した水に溶かして50.0ml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（2.0g、二酸化炭素を含まない水20ml）」とした。なお、検液量は、基準液の量に合わせ、20ml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（2.0g、二酸化炭素を含まない水20ml）」とした。

## (3) 塩化物

EPでは、50ppm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。

試験法：EPでは、溶液S（10w/v%溶液）10mlに硝酸2mlを加え、水を加えて15ml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0.01mol/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2.0gに対して硝酸4ml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、0.01mol/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 300ppm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  $\text{SO}_4$ として0.03%以下（0.8g、比較液0.005mol/L硫酸0.50ml）」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、 $\text{SO}_4$  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 $\mu\text{g/g}$ 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 $\mu\text{g/g}$ 以下) 及びヒ素 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ として4.0 $\mu\text{g/g}$ 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。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。

### 定量法

EPでは、試料に酢酸7ml及び0.1mol/Lチオ硫酸ナトリウム溶液25ml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0.05mol/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0.1mol/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、0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液による滴定を採用した。



亜セレン酸ナトリウムの規格対比表

	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・5水和物 (Sodium Selenite pentahydrate)	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 (2.0g, 二酸化炭素を含まない水20ml)	無色 澄明 (5.0g, 二酸化炭素を除いた水50ml)
液性	pH9.8~10.8 (2.0g, 二酸化炭素を含まない水20ml)	pH9.8~10.8 (5.0g, 二酸化炭素を除いた水50ml)
塩化物	Clとして0.005%以下	50ppm以下
硫酸塩	0.03%以下 (硫酸塩, SO <sub>4</sub> として)	300ppm以下 (硫酸塩及びセレン酸塩, SO <sub>4</sub> として)
鉛	Pbとして2.0µg/g以下	—
鉄	Feとして50µg/g以下	50ppm以下
ヒ素	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として4.0µg/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)

## これまでの経緯

- 平成26年11月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに  
食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
- 平成26年11月25日 第539回食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成27年 1月19日 第1回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
- 平成27年 2月27日 第2回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
- 平成27年 4月13日 第141回添加物専門調査会
- 平成27年 6月12日 第142回添加物専門調査会
- 平成27年 8月 4日 第572回食品安全委員会（報告）
- 平成27年 8月 5日 食品安全委員会における国民からの意見募集  
（～平成27年9月3日）
- 平成27年 9月15日 第577回食品安全委員会（報告）
- 平成27年 9月15日 食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
- 平成27年11月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の使用  
基準の設定に係る食品健康影響評価を依頼
- 平成27年11月10日 第583回食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成27年11月17日 第584回食品安全委員会（審議）
- 平成27年11月17日 食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
- 平成27年12月10日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年12月25日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

## ●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

## [委員]

氏 名	所 属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石見 佳子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

※部会長



府 食 第 8 6 9 号

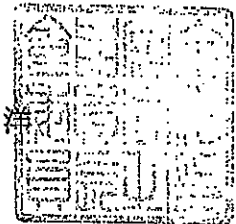
平成27年11月17日

厚生労働大臣

塩崎 恭久 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年11月5日付け厚生労働省発生食1105第3号をもって貴省から当委員会に意見を求められた亜セレン酸ナトリウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

亜セレン酸ナトリウムのセレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限值」を5.9 $\mu$ g/kg 体重/日（セレンとして）と設定する。

# 添加物評価書

## 亜セレン酸ナトリウム (第2版)

2015年11月

食品安全委員会

## 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.....	4
○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.....	6
I. 評価対象品目の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 主成分の名称.....	8
3. 分子式.....	8
4. 分子量.....	8
5. 性状等.....	8
6. 起源又は発見の経緯.....	8
(1) 栄養成分としての機能.....	8
(2) 乳幼児における必要性.....	9
(3) 乳児の目安量等の設定.....	9
7. 我が国及び諸外国における使用状況等.....	10
(1) 我が国における使用状況.....	10
(2) 諸外国における使用状況.....	10
8. 国際機関等における評価.....	11
(1) 添加物としての評価.....	11
(2) 栄養成分としての評価.....	11
(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.....	13
II. 安全性に係る知見の概要.....	13
1. 体内動態.....	14
(1) 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)における評価.....	14
(2) セレンの吸収形態.....	16
(3) セレン化合物の代謝経路.....	16
(4) 母乳中のセレンの形態.....	17
(5) 体内動態まとめ.....	17
2. 毒性.....	18
(1) 遺伝毒性.....	18
(2) 乳児に関連する動物試験(参考資料).....	27

3. ヒトにおける知見 .....	28
(1) 我が国における母乳中のセレン濃度について .....	29
(2) 海外における母乳中のセレン濃度について .....	30
(3) ヒトにおける知見まとめ .....	31
III. 一日摂取量の推計等 .....	32
IV. 食品健康影響評価 .....	33
別紙1：略称 .....	35
別紙2：一日摂取量の推計方法 .....	36
参照 .....	40

＜審議の経緯＞

第1版（添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

- 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食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1118第2号）、関係書類の接受
- 2014年 11月 25日 第539回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 1月 19日 第1回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
- 2015年 2月 27日 第2回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
- 2015年 4月 13日 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座長から添加物専門調査会座長へ報告
- 2015年 4月 13日 第141回添加物専門調査会
- 2015年 4月 21日 補足資料の提出依頼
- 2015年 5月 21日 補足資料の接受
- 2015年 6月 12日 第142回添加物専門調査会
- 2015年 8月 4日 第572回食品安全委員会（報告）
- 2015年 8月5日から9月3日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 9月 9日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 9月 15日 第577回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第2版（添加物の使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2015年 11月 6日 厚生労働大臣から添加物の使用基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1105第3号）、関係書類の接受
- 2015年 11月 10日 第583回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 11月 17日 第584回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洸子	堀口 逸子

村田 容常

村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2015年9月30日まで)

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

<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>

(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

## 要 約

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、亜セレン酸ナトリウムを含むセレン化合物を被験物質とした遺伝毒性試験、ヒトにおける知見等に関するものである。

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が提出されている。

本委員会としては、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歳児までの摂取量の上限値」という。)の設定の要否について検討した。

本委員会としては、添加物「亜セレン酸ナトリウム」の毒性を評価するに当たっては、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評価することが適切と考えた。

本委員会としては、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のと判断した。

本委員会としては、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)及びそれ以降に認められた新たな動物試験成績を基に評価することはできないと考えた。

本委員会としては、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、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、セレンに関する「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36 µg/人/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れを支持するものと考えた。

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」を使用基準(案)の上限である5.5 µg/100 kcal(セレンとして)まで添加した場合を想定して算出している。本委員会としては、指定等要請者の推計を踏まえ、セレンの推定一日摂取量を0～5か月児では29.6 µg/人/日、6～11か月児では49.2 µg/人/日、

1～2歳児では61.3 µg/人/日と判断した。本委員会としては、それらを勘案すると、セレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限値」を設定することが必要と判断した。

本委員会としては、Brätter (1991) の知見から得られたセレンに関する「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」は、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で除した36 µg/人/日から5.9 µg/kg 体重/日 (セレンとして) を算出し、セレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限値」として設定した。

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 (0～11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、欠乏の回避にも留意する必要がある。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

栄養強化剤（参照 1、2）

### 2. 主成分の名称

和名：亜セレン酸ナトリウム・5水和物

英名：Sodium selenite pentahydrate

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 1、2、3）

### 3. 分子式

$\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （参照 1、2）

### 4. 分子量

263.01（参照 2）

### 5. 性状等

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び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「亜セレン酸ナトリウム」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、白色の結晶性の粉末である。」とされている。（参照 2）

### 6. 起源又は発見の経緯

#### (1) 栄養成分としての機能

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、チオレドキシニンレダクターゼ等）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謝において重要な栄養素であるとされている。（参照 4）

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、易感染性等の欠乏症が生ずるとされている。（参照 5）

「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）

また、同報告書によれば、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<sup>(1)</sup>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）

<sup>1</sup> 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。

## (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になることはないとされている（参照5）ものの、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関が認められたとされている。（参照6）

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7）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。（参照8）

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状が改善したとされている。（参照5、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19）

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、後述（p10）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とされている。（参照20、21）

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、セレン含有量は1.0～1.5 µg/100 kcalとの報告（参照6、22、20、23、24、25）があり、後述（p29）のYamawakiら（2005）において報告された日本人の母乳中のセレンの平均値（17 µg/L（2.6 µg/100 kcal<sup>(2)</sup>））の1/2～1/3程度であるとされている。（参照23）

## (3) 乳児の目安量等の設定

「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。（参照4）なお、乳児の目安量については、後述（p29）のYamawakiら（2005）による日本人の母乳中セレン濃度に関する報告を基に設定されている。

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		
	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
年齢等						

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

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	-

## 7. 我が国及び諸外国における使用状況等

### (1) 我が国における使用状況

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。その他のセレンを含む添加物も使用は認められていない。

### (2) 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栄養素は添加物の定義に該当しないため、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。

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乳への推奨含有量の下限值は1 µg/100 kcal であり、上限値は定められていない。なお、Guidance Upper Level (十分に科学的根拠が確立され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 2 1)

#### ② 米国における使用状況

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られなかった。

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の範囲で含有することが義務付けられている。(参照 2 6)

### ③ EUにおける使用状況

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ォ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義務付けられている。

(参照 27)

## 8. 国際機関等における評価

### (1) 添加物としての評価

#### ① 食品安全委員会における評価

2015年9月、食品安全委員会は、添加物「亜セレン酸ナトリウム」の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価の結果、「亜セレン酸ナトリウムのセレンに関する「0か月児~2歳児までの摂取量の上限値」を5.9 µg/kg 体重/日 (セレンとして) と設定する。また、提出された推定一日摂取量は「0か月児~2歳児までの摂取量の上限値」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、亜セレン酸ナトリウムの新規指定に当たり、使用基準 (案) を含むリスク管理措置についてあらためて検討する必要がある。」と評価している。(参照 28)

#### ② その他

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、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、欧州食品安全機関 (EFSA) 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評価は実施されていないとされている。

### (2) 栄養成分としての評価

#### ① 我が国における評価 (厚生労働省)

2014年、「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告書は、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。

##### a. 成人と小児について

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 (1994) による疫学研究から、総セレン摂取量の LOAEL を 913 µg/人/日、NOAEL を 800 µg/人/日と判断し、この NOAEL を被験者の平均体重 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 (70~400 µg/人/日、体重、性別によって異なる) としている。また、Longnecker ら (1991) の結果もこの UL を支持するものとしている。(参照 4)

##### b. 乳児について

IOM (2000) による UL 47  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  の検討を行った結果、情報が不足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)

## ② IOM/FNB における評価

2000 年、米国医学研究所/食品栄養委員会 (IOM/FNB) は、Yang ら (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 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 を支持するものとしている。

0~6 か月の乳児については、Shearer ら (1975) 及び Brätter (1991) 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/日<sup>3)</sup>) と判断し、不確実係数 1 で除して、セレンの UL を 45  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  としている。

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、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  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、9~13 歳で 280  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、14~18 歳で 400  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  と設定している。(参照 2 9)

## ③ SCF における評価

2000 年、SCF は、Yang ら (1989b) による疫学研究におけるセレンの 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。また、Longnecker ら (1991) の結果等もこの UL を支持するものとしている。

1 歳児~成人、妊婦及び授乳婦については、セレン感受性が増加するとの報告はないため、成人と同様の考え方で体重増加に応じて UL を設定するとしている。(参照 3 0)

## ④ EVM における評価

2003 年、英国 Expert Group on Vitamins and Minerals (UK EVM) は、Yang ら (1989a,b) による疫学研究におけるセレンの LOAEL を 910  $\mu\text{g}/\text{日}$  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  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  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ている。(参照 3 1)

## (3) 化学物質・汚染物質としての評価

### ① 食品安全委員会における評価

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、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なされた。2012

<sup>3</sup> 2~6 か月の乳児の体重で換算



年10月、食品安全委員会は、「セレンの耐容一日摂取量を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ている。

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) については、Longnecker ら (1991) による疫学研究から NOAEL を 240 µg/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いる。また、Yang ら (1989a,b,1994) による疫学研究等の結果もこの TDI を支持するものとしている。(参照 3 2)

## 9. 評価要請の経緯、指定の概要

2014年11月、添加物「亜セレン酸ナトリウム」について、厚生労働省から指定及び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、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、2015年9月、上述（p11）のとおり、食品健康影響評価結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに通知された。

今般、当該食品健康影響評価結果を踏まえ、あらためて厚生労働省から使用基準の改正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、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。

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、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5.5 µg を超える量を含むないよ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で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、3 3)

## II. 安全性に係る知見の概要

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セレン化合物の安全性について評価されている。(参照 3 2)

本委員会は、清涼飲料水評価書「セレン」(2012)及びそれ以降に認められた新たな知見について評価した。

なお、上述（p13）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を踏まえ、本委員会は、乳児に

関連する知見を中心に評価した。

## 1. 体内動態

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 (p13) 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ものの、本委員会としては、成人も含めた体内動態に関する知見を基に評価した。

### (1) 清涼飲料水評価書「セレン」(2012)における評価<sup>(4)</sup>

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32)

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いないとされている。

#### ① 吸収(清涼飲料水評価書「セレン」(2012)より引用)

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(清涼飲料水評価書「セレン」(2012)より引用)

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)

<sup>4</sup> 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。

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 (清涼飲料水評価書「セレン」(2012) より引用)

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)。セレノシステイニル残基は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イニル転移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)。

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 (清涼飲料水評価書「セレン」(2012) より引用)

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)。

## (2) セレンの吸収形態

Vendeland ら (1992) の報告によれば、腸管ループ法により、SD ラット腸 (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 3 4) また、Raghib ら (1986) の報告によれば、哺乳期ラットにおいて、<sup>75</sup>Se 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、セレノメチオニンの方が吸収率が高かったとされている。(参照 3 5) さらに、Pick ら (2013)、Zeng ら (2011) 及び Leblondel ら (2001) 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、亜セレン酸は他の形態のセレン化合物に比べ、細胞透過性が低かったとされている。(参照 3 6、3 7、3 8)

## (3) セレン化合物の代謝経路

吉田 (2008) の報告によれば、酵素活性をはじめとする機能を有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 3 9)

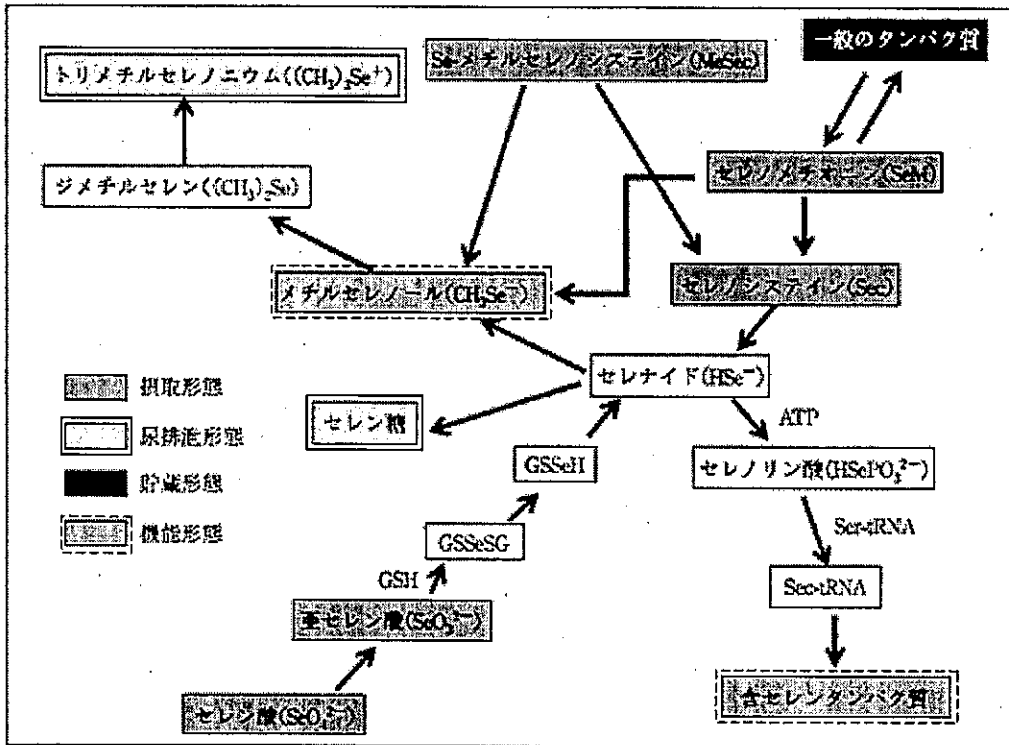


図 動物におけるセレン代謝（一部修正）

(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ないことから、有機セレン<sup>6)</sup>として存在する可能性が高いとされている。（参照40）

(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、亜セレン酸ナトリウム及びセレノメチオニンはどちらも吸収が良好であるものの、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いことも考えられる。また、体内に吸収された無機セレンは、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、大部分が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、半減期はセレノメチオニンに比べて短く、蓄積性も低いと考えられる。

本委員会としては、亜セレン酸の吸収率は、有機セレンを上回ることはないと考えた。また、母乳中のセレンは有機セレンとして存在する可能性が高いと考えた。

<sup>6)</sup> 多くはセレノアミノ酸であると考えられる。

## 2. 毒性

添加物「亜セレン酸ナトリウム」の毒性を評価するに当たっては、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評価することが適切と考えた。

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、神経毒性試験、免疫毒性試験、生殖・発生毒性試験並びに遺伝毒性試験の結果を基に評価されている。(参照32)

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

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、それ以降に新たな乳児に関連する知見が認められたとされている。

したがって、上述(p13)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を踏まえ、本委員会は、遺伝毒性試験及び清涼飲料水評価書「セレン」(2012)以降に認められた新たな乳児に関連する知見を基に評価した。

### (1) 遺伝毒性

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。

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32)

#### ① 各種試験成績

セレン又は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。

表 2-1 亜セレン酸ナトリウム又は亜セレン酸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	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	亜セレン酸ナトリウム	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 4 I)
		rec assay <i>B.</i>	亜セレン酸	最高用量 57.8	陰性	

		<i>subtilis</i> 17A/45T	ナトリウム	$\mu\text{mol}^{(6)}$ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)		Nakamuro ら (1976) (参照 4 2)
		rec assay <i>B. subtilis</i> 17A/45T	亜セレン酸 (H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> )	最高用量 77.5 $\mu\text{mol}^{(7)}$ (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		Sprague-Dawley ラット由来肝細胞	亜セレン酸 ナトリウム	10、20、30、50 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Garberg ら (1988) (参照 4 3)
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	亜セレン酸 ナトリウム	0.1、1、10、100、1000、10000 $\mu\text{M}$ (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 4)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537)	亜セレン酸 ナトリウム	0.173~2.42 mg <sup>(6)</sup> (1~14 $\mu\text{mol}$ ) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性 (TA98、TA1537) 陽性 (TA100)	Noda ら (1979) (参照 4 1)
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA104)	亜セレン酸 ナトリウム	0.5~4.0 mg/plate (代謝活性化系非存在下)	陽性	Kramer and Ames (1988) (参照 4 5)
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA1535)	亜セレン酸 ナトリウム	最高用量 5.02 mg <sup>(6)</sup> (29 $\mu\text{mol}$ ) /plate (代謝活性化系非存在下)	陰性	Balansky (1991) (参照 4 6)
	遺伝子突然変異試験	酵母 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> SJR751)	亜セレン酸 ナトリウム	0.1~10 mM (代謝活性化系非存在下)	陽性	Letavayová ら (2008) (参照 4 7)
染色体異常	染色体異常試験	ヒト末梢血由来白血球	亜セレン酸 ナトリウム	130、260 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Nakamuro ら (1976) (参照 4 2)
		ヒト末梢血由来白血球	亜セレン酸 (H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> )	65、130、260 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	
		ヒト末梢血由来リンパ球	亜セレン酸 ナトリウム	0.08、0.8、8、80 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Khalil (1989) (参照 4 8)
		ヒト末梢血由来リンパ球	亜セレン酸 ナトリウム	0.232、1.16、2.9 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Biswas ら (2000) (参照 4 9)
		ヒト線維芽細胞	亜セレン酸 ナトリウム	20、40、80、100、200、	陽性	Lo ら (1978) (参照 5 0)

6 亜セレン酸ナトリウムの分子量 (172.94) を用いて換算。

7 亜セレン酸の分子量 (128.98) を用いて換算。

				400、800、1000、3000 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下) 20、40、80 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系存在下)	陽性	
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	亜セレン酸ナトリウム	1、2、5、10、20、50、100、200 $\mu\text{M}$ (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 4)
		ラット全血由来リンパ球	亜セレン酸ナトリウム	1、5、7.5、10、25 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Newton and Lilly (1986) (参照 5 1)
SCE 試験		ヒト全血由来リンパ球	亜セレン酸ナトリウム	1.19、1.58、3.95、7.90、11.9、15.8、39.5 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray and Altenburg (1980) (参照 5 2)
		ヒト全血由来細胞	亜セレン酸ナトリウム	1.58、7.90、11.9、15.8 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray and Altenburg (1978) (参照 5 3)
		ヒト全血由来リンパ球	亜セレン酸ナトリウム	最高用量 15.8 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		ヒト全血由来細胞	亜セレン酸ナトリウム	3.81、7.95 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray (1984) (参照 5 4)
		ヒト全血由来リンパ球	亜セレン酸ナトリウム	1.58、3.95、7.90、11.9 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Ray ら (1978) (参照 5 5)
		チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79	亜セレン酸ナトリウム	1.45、2.89、5.78、11.6、23.1、46.3、92.5、185、370 $\mu\text{M}$ <sup>(6)</sup> (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 6)

表 2-2 セレン又はセレン化合物 (亜セレン酸ナトリウム及び亜セレン酸を除く) 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	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 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	31.25、62.5、125、250 $\text{mM}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Noda ら (1979) (参照 4 1)
		rec assay <i>B.</i>	セレン酸ナ	最高用量 52.9	陰性	



		<i>subtilis</i> 17A/45T	トリウム (Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	μmol <sup>(8)</sup> (10 mg) /plate (代謝活性化系非存在下)		Nakamuro ら (1976) (参照 4 2)	
		rec assay <i>B. subtilis</i> 17A/45T	セレン酸 (H <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	最高用量 69.0 μmol <sup>(9)</sup> (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 <sub>2</sub> )	最高用量 90.4 μmol <sup>(10)</sup> (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 <sub>2</sub> )	10 mM (代謝活性化系非存在下)	陽性		Kanematsu ら (1980) (参照 5 7)
		Sprague-Dawley ラット由来肝細胞	セレン化ナトリウム (Na <sub>2</sub> Se)	50 μM (代謝活性化系非存在下)	陽性		Garberg ら (1988) (参照 4 3)
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	セレン酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	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 4)	
		ヒト線維芽細胞	セレン化ナトリウム (Na <sub>2</sub> Se)	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 <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	0.189~2.27 mg <sup>(8)</sup> (1~12 μmol) /plate (代謝活性化系非存在下)	弱い陽性 (TA100)	Noda ら (1979) (参照 4 1)	
	遺伝子突然変異試験	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> SJR751)	セレノメチオニン	最高用量 10 mM (代謝活性化系非存在下)	陰性	Letavayová ら (2008) (参照 4 7)	
		酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> SJR751)	Se-メチルセレノシステイン	最高用量 10 mM (代謝活性化系非存在下)	陰性		

<sup>8</sup> セレン酸ナトリウムの分子量 (188.94) を用いて換算。

<sup>9</sup> セレン酸の分子量 (144.98) を用いて換算。

<sup>10</sup> 二酸化セレンの分子量 (110.96) を用いて換算。

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 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	下) 最高用量 530 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陰性	Nakamuro ら (1976) (参照 4 2)
		ヒト末梢血由来白血球	セレン酸 ( $\text{H}_2\text{SeO}_4$ )	130、260、530 $\mu\text{M}$ (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	二酸化セレン ( $\text{SeO}_2$ )	65、130、260 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	
		ヒト末梢血由来リンパ球	セレノメチオニン	0.08、0.8、8、80 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Khalil (1989) (参照 4 8)
		ヒト末梢血由来リンパ球	セレン酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	1.06、2.65、5.3 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Biswas ら (2000) (参照 4 9)
		ヒト全血由来リンパ球	セレノプリジン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Khalil (1994) (参照 5 8)
		ヒト全血由来リンパ球	セレノシスチン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 $\mu\text{M}$ (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 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	1.06、5.29 $\mu\text{M}$ (0.2、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (代謝活性化系非存在下)	陽性	Biswas (1997) (参照 5 9)
		ヒト線維芽細胞	セレン酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	20、40、80、100、200、400、800、1000、3000 $\mu\text{M}$	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Lo ら (1978) (参照 5 0)
		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 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	1、2、5、10、20、50、100、200 $\mu\text{M}$ (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 4)
		SCE 試験	ヒト全血由来リンパ球	セレン化ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{Se}$ )	1.12、1.60、4.00、8.00、11.2、16.0、40.0 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性
ヒト全血由来リンパ球	二酸化セレン ( $\text{SeO}_2$ )		1.12、1.60、4.00、8.00、11.2、16.0、40.0 $\mu\text{M}$ (代謝	陽性		

				活性化系非存在下)		
		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 $\mu\text{M}$ (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 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	最高用量 79.9 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陰性	
		ヒト全血由来リンパ球	セレノプリジン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 $\mu\text{M}$ (代謝活性化系非存在下)	陽性	Khalil (1994) (参照 5 8)
		ヒト全血由来リンパ球	セレノシチン	0.0105、0.105、1.05、10.5、105 $\mu\text{M}$ (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 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )	最高用量 339 $\mu\text{M}^{(8)}$ (64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Sirianni and Huang (1983) (参照 5 6)
		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 ( $\text{Na}_2\text{Se}$ )	2.00、4.00、8.01、16.0、32.0、64.1、128、256、512 $\mu\text{M}^{(11)}$ (0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	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)	

表 2-3 亜セレン酸ナトリウム又は亜セレン酸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	チャイニーズハムスター (雄雌、各群 1~2 匹、骨髓)	亜セレン酸ナトリウム	0.3、0.6、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重 (セレンとして) 腹腔内投与、単回	陽性 (3.0、4.0 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重 (セレンとして))	Norppa ら (1980a) (参照 6 0)
		マウス (Swiss、雄 (6-8 週齢) 各群 6 匹、骨髓)	亜セレン酸ナトリウム	7、14、21、28 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重 強制経口投与、単回	陽性	Biswas ら (1999) (参照 6 1)
		マウス (Swiss、雄)	亜セレン酸ナトリウム	7、14、21、28 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重	陽性	Biswas ら (1997)

11 セレン化ナトリウムの分子量 (124.9) を用いて換算。

	(8-10週齢) 各群6匹、骨髄)		強制経口投与、 単回		(参照62)
	マウス (NMRI、雄 (3ヶ月 齢)、各群12 匹、骨髄)	亜セレン酸 ナトリウム	0.8 mg/kg 体重 (セレンとし て) 腹腔内投与、単 回	陰性	Norppa ら (1980b) (参照63)
	マウス (NMRI、雄 (3ヶ月 齢)、各群12 匹、一次精母 細胞)	亜セレン酸 ナトリウム	0.8 mg/kg 体重 (セレンとし て) 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)	亜セレン酸 ナトリウム	0.3、0.6、 1.0、2.0、 3.0、4.0、6.0 mg/kg 体重 (セレンとし て) 腹腔内投与、単 回	陽性	Norppa ら (1980a) (参照60)
小核試験	マウス (BDF1、雄 (2~3週齢) 10匹、骨髄)	亜セレン酸 ナトリウム	2 mg/kg 体 重 <sup>(12)</sup> (0.9 mg/kg 体重 <sup>(6)</sup> (セレンとし て)) 飲水投与、7日 間	陰性	Balansky (1991) (参照46)
	マウス (BALB/c、 雌各群5匹、 骨髄)	亜セレン酸 ナトリウム	0.2、2.0、10 mg/kg 体重 (0.06、0.6、3 mg/kg 体重 <sup>(13)</sup> (セレンとし て)) 筋肉内注射、 24時間間隔2 回	陽性 <sup>(14)</sup>	Rusov ら (1996) (参照64)
	マウス (Slc:ddY、 雄(8週齢) 各5匹、骨 髄)	亜セレン酸 (H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> )	0.625、1.25、 2.5、5 mg/kg 体重 (0.38、 0.77、1.5、3.1 mg/kg 体重 <sup>(7)</sup> (セレンとし て)) 腹腔内投与、1 日1回投与2	陽性 (5 mg/kg 体重 (3.1 mg/kg 体重 (セレン として)))	Itoh and Shimada (1996) (参照65)

<sup>12</sup> 原著では 10 ppm とされていたが、マウス1個体(体重約 30 g)の飲水量を1日 6 g 程度であるとして換算した。

<sup>13</sup> 被験物質が無水物であるか水和物であるかの記載が原著になかったため、より分子量の大きい亜セレン酸ナトリウム5水和物の分子量(263.01)を用いて換算。

<sup>14</sup> Rusov らによれば、本試験とは別に実施した、BALB/c マウスに亜セレン酸ナトリウムを筋肉内注射により投与した遺伝毒性試験(Stanimirović ら(1995)) (未公表)の結果、骨髄において、0.2 mg/kg 体重投与群では有糸分裂及び染色体異常は認められず、2 mg/kg 体重投与群では染色体ギャップ頻度について有意差あり(P<0.05)、10 mg/kg 体重投与群では分裂指数に有意差あり(P<0.01)とされている。Rusov らは、この結果を踏まえ、非経口投与による高用量のセレンが高頻度の小核出現及び染色体異常を引き起こすとしている。

				日間		
--	--	--	--	----	--	--

表 2-4 セレン化合物（亜セレン酸ナトリウム及び亜セレン酸を除く）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	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 <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	7、14、21、28 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陽性	Biswas ら (1999) (参照 6 1)
		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 <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	7、14、21、28 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陽性	Biswas ら (1997) (参照 6 2)
	小核試験	マウス (Slc:ddY、雄 (8 週齢) 各 5 匹、骨髄)	セレン酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	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	Itoh and Shimada (1996) (参照 6 5)
		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 (120 µg/kg 体重 <sup>(15)</sup> (セレンとして)) 経鼻胃投与、1 日 1 回投与 19 日間	陰性	Choy ら (1989) (参照 6 6)
		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 (240 µg/kg 体重 <sup>(15)</sup> (セレンとして)) 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 (10、60、120 µg/kg 体重 <sup>(15)</sup> (セレンとして)) 経鼻胃投与、1 日 1 回投与 30 日間	陰性	Choy ら (1993) (参照 6 7)

## ② 変異原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 8)

Kramer and Ames (1988) によれば、*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験において亜セレン酸ナトリウムが陽性を示した変異原性のメカニズムは、亜

<sup>15</sup> セレンメチオニンの分子量 (196.11) を用いて換算。

セレン酸ナトリウムと細胞内チオールの反応により過酸化水素及び superoxide anion ( $O_2^-$ ) が産生されること並びに TA104 株が酸化剤に対して感受性の高い株であることを挙げ、酸化性ストレスに基づくものであるとしている。(参照 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るとする唆されている。(参照 6 9) さらに、SCF の評価書 (2000) 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 3 0)

### ③ 遺伝毒性のまとめ

#### a. 変異原性メカニズム

表 2-1 の亜セレン酸ナトリウム又は亜セレン酸を用いた *in vitro* の試験については、Noda ら (1979) による *S. typhimurium* TA100 を用いた復帰突然変異試験及び Kramer and Ames (1988) による *S. typhimurium* TA104 を用いた復帰突然変異試験で陽性であり、TA104 における結果の方が強い陽性であった。また、染色体異常試験で複数の種類の細胞に対していずれも陽性であり、rec assay、SCE 試験で概ね陽性であった。また、表 2-2 の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。

一方、上述 (p25) のとおり、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メカニズムについては、酸化性ストレスに基づくものであるとされており、Alexander (2015) 及び SCF (2000) では、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する唆されている。

本委員会としては、Kramer and Ames (1988) によるメカニズムの考察を妥当と考え、*S. typhimurium* TA100 又は TA104 を用いた復帰突然変異試験において認められた陽性結果については、亜セレン酸ナトリウムの変異原性は、酸化性ストレスに基づくものであり、直接的な DNA 傷害性によるものではないものと判断した。

#### b. 閾値の設定

表 2-3 の亜セレン酸ナトリウム又は亜セレン酸を用いた *in vivo* 試験においては、染色体異常試験と小核試験が複数報告されている。

チャイニーズハムスターに亜セレン酸ナトリウムを腹腔内投与した染色体異常試験 (Norppa ら (1980a)) では、3.0 mg/kg 体重 (セレンとして) 以上の用量で陽性であるものの、2.0 mg/kg 体重 (セレンとして) 以下の用量では陰性であり、マウスに亜セレン酸を腹腔内投与した小核試験 (Itoh and Shimada (1996)) では、3.1 mg/kg 体重 (セレンとして) において陽性であるものの、1.5 mg/kg 体

重（セレンとして）以下の用量では陰性であった。なお、これらの用量は、後述（p34）の摂取量の上限値の数百倍相当の高用量である。

以上を踏まえ、本委員会としては、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できないものの、閾値の設定が可能であると判断した。

さらに、表 2-3 のマウスに亜セレン酸ナトリウムを飲水投与した小核試験（Balansky (1991)）では、0.9 mg/kg 体重（セレンとして）で陰性であり、上述の腹腔内投与の陰性結果と矛盾しないことから、本委員会としては、本試験は一用量ではあるものの、経口摂取での安全性を裏付けるものと考えた。表 2-4 のその他のセレン化合物でも、陽性・陰性が混在しているものの、カニクイザルに、亜セレン酸ナトリウムの代謝産物と考えられるセレノメチオニンを経鼻投与した小核試験（Choy ら (1989) 及び Choy ら (1993)）では、240 µg/kg 体重（セレンとして）以下の低用量で概ね陰性であった。

一方、表 2-3 のマウスに亜セレン酸ナトリウムを筋肉内注射した小核試験（Rusov ら (1996)）では、最低用量である 0.06 mg/kg 体重（セレンとして）以上の全ての用量で陽性であるものの、Rusov らの考察では、本試験において 0.6 mg/kg 体重（セレンとして）以下で強い陽性を示していることは、非経口投与による高用量のセレンが高頻度の小核出現及び染色体異常を引き起こすためとされている<sup>(14)</sup>。加えて、飲水投与の結果（0.9 mg/kg 体重（セレンとして）で陰性）及び腹腔内投与の結果（1.5 mg/kg 体重（セレンとして）で陰性）とも整合性がとれない。以上のことから、本委員会としては、本試験の結果を遺伝毒性の判断に用いることは適切でないと判断した。

#### c. まとめ

したがって、本委員会としては、添加物「亜セレン酸ナトリウム」の遺伝毒性については、少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、明らかな懸念はないものと判断した。

### (2) 乳児に関連する動物試験（参考資料）

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る。

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、毒性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、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、参考資料として記載する。

#### ① 児ラットに対する高濃度セレンの影響（Zeng ら (2012)）

67 日齢の Wistar ラット（雌、各群 15 匹）に、交配する 5 週間前から出産後

14日まで、セレン欠乏飼料（0.012 mg/kg diet（セレンとして））に0、0.3、3.0 mg/kg diet（セレンとして）の濃度で高濃度セレン含有酵母（1,000 mg/kg 酵母（セレンとして））を添加したセレン含有飼料を給餌する試験において、生まれた児動物にも雌親動物と同様のセレン含有飼料を112日齢まで給餌する試験が実施されている。

その結果、生後112日齢の児動物において、3.0 mg/kg diet（セレンとして）添加群では0.3 mg/kg diet（セレンとして）添加群に比べ、空腹時血漿インスリンが11%高く、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、3.0 mg/kg diet（セレンとして）添加群では、0.3 mg/kg diet（セレンとして）添加群に比べて、肝臓中のセレノプロテイン関連遺伝子 *Selh*、*Sepp1*、*Sepp1* の mRNA 発現が減少し、*Sels* の mRNA 発現が増加したとされている。（参照 70）

② 児ラットに対する高濃度セレンの影響（Ošťádalová（2012）で引用（Ošťádalováら（1979）））

生後5、10、15、20、30、40及び60日のラット（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 µmol/kg 体重（亜セレン酸ナトリウム20 µmol/kg 体重は、1.58 mg/kg 体重<sup>16</sup>（セレンとして）））して、70日に観察する試験が実施されている。

その結果、20 µmol/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 µmol/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 µmol/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 71）

③ 乳児に関連する動物試験のまとめ

本委員会としては、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）及びそれ以降に認められた新たな動物試験成績を基に評価することはできないと考えた。

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。

<sup>16</sup> 指定等要請者による換算



指定等要請者によれば、上述 (p13) 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、本委員会としては、乳児に関連する知見を基に評価した。

(1) 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 2 3)

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)) 中のセレン濃度を測定する調査が実施されている。

その結果、母乳中のセレン濃度は  $34.2 \pm 12.8 \text{ ng/mL}$  ( $34.2 \pm 12.8 \mu\text{g}/\text{L}$ ) (初乳 ( $n = 5$ ))、 $24.0 \pm 4.2 \text{ ng/mL}$  ( $24.0 \pm 4.2 \mu\text{g}/\text{L}$ ) (移行乳 ( $n = 4$ ))、 $22.5 \pm 4.2 \text{ ng/mL}$  ( $22.5 \pm 4.2 \mu\text{g}/\text{L}$ ) (成乳 ( $n = 13$ )) であったとされている。(参照 7 2)

③ セレン濃度調査 (Li ら (1989))

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調査が実施されている。

その結果、母乳中のセレン濃度は  $29.2 \pm 6.51 \text{ ng/mL}$  ( $29.2 \pm 6.51 \mu\text{g}/\text{L}$ ) ( $13.7 \sim 42.2 \text{ ng/mL}$  ( $13.7 \sim 42.2 \mu\text{g}/\text{L}$ )) であったとされている。(参照 7 3)

④ セレン濃度調査 (Yoshinaga ら (1991))

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調査が実施されている。

その結果、母乳中のセレン濃度は  $0.029 \pm 0.006 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $29 \pm 6 \mu\text{g}/\text{L}$ ) であったとされている。(参照 7 4)

⑤ セレン濃度調査 (Higashi ら (1983))

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 (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。

その結果、母乳中のセレン濃度は 80 ng/mL (35~152 ng/mL) (80 µg/L (35~152 µg/L)) (初乳 (n = 7))、29 ng/mL (15~79 ng/mL) (29 µg/L (15~79 µg/L)) (1 週間 (n = 10))、18 ng/mL (9~39 ng/mL) (18 µg/L (9~39 µg/L)) (1 か月 (n = 9))、17 ng/mL (6~28 ng/mL) (17 µg/L (6~28 µg/L)) (3 か月 (n = 8))、18 ng/mL (9~33 ng/mL) (18 µg/L (9~33 µg/L)) (5 か月 (n = 7)) であったとされている。(参照 7 5)

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

### ① セレン濃度調査 (Shearer ら (1975))

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度を測定する調査が実施されている。

その結果、母乳中のセレン濃度は大半が 0.007~0.033 ppm<sup>(17)</sup> (7~33 µg/L<sup>(18)</sup>) (平均 0.018 ppm (18 µg/L)) であったとされている。(参照 7 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 か月の乳児の NOAEL を最高濃度である 60 µg (0.8 µmol) /L<sup>(17)</sup> と判断している。また、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。(参照 2 9)

本委員会としては、本報告において、乳児の健康状態に関する直接的な記述がないことから、セレンに関する「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」の検討の対象としないこととした。

### ② セレン濃度調査 (Brätter (1991))

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 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。

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、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 100~1,200 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②450 µg/人/日) とされている。

僅かな症例において、毛髪と爪の病理的変化が認められたとされている。(参照 7 7)

本委員会としては、本報告で示されたセレンの摂取量の数値は乳児以外の小児

<sup>17</sup> 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されている。

<sup>18</sup> 本評価書中の母乳中のセレン濃度は µg/L で表記した。

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）を用いて検討することとした。

また、本報告において、毛髪と爪の病理的変化が認められたとされている僅かな症例について、症例が認められた地域及び年齢等の詳細は不明である。Brätterは、セレン濃度の高い2地域においてもセレン暴露に起因する病理的変化がほとんど認められていないことを示唆している可能性もあるが、本委員会としては、Brätterの調査したセレン濃度の高い2地域のうちのいずれかで毛髪と爪の病理的変化が認められたものと推定することが可能と考え、少なくとも、母乳中のセレン濃度が平均値として46 µg/L（2~3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認められないと推定することが可能と考えた。

### (3) ヒトにおける知見まとめ

これまでに得られた我が国及び海外における母乳中のセレン濃度から、セレンに関する「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」を検討した。

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（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±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、日本人の母乳中のセレン濃度はおおよそ30 µg/L以下となるものと考えられるが、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た。

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（1-5日、n=10）、36 µg/L（6-10日、n=10）、43 µg/L（11-20日、n=10）、26 µg/L（21-89日、n=129）、27 µg/L（90-180日、n=134）となる。さらに、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）の知見では、60 µg/L（4日、n=5）、32 µg/L（7-8日、n=4）、31 µg/L（36-86日、n=13）、Liら（1989）の知見では、42 µg/L（約7日、n=27）、Yoshinagaら（1991）の知見では、41 µg/L（5-9日、n=51）となる。さらに、平均値として、Higashiら（1983）の知見から、80 µg/L（初乳（n=7））等が得られている。

本委員会としては、我が国における母乳中のセレン濃度の平均値は80 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、我が国における母乳中のセレン

濃度に関する報告を基にセレンに関する「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」を判断することはできないと考えた。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参照することとした。

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

Brätter (1991) の知見については、上述 (p31) のとおり、母乳中のセレン濃度が平均値として  $46 \mu\text{g/L}$  (2~3 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認められないと推定することが可能と考えた。

以上より、本委員会としては、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、毛髪と爪の病理的変化が認められていないと推定される  $46 \mu\text{g/L}$  (1~5 か月児の哺乳量を  $780 \text{ mL/日}$  (参照 7 8) として換算し、 $36 \mu\text{g/人/日}$ ) をセレンに関する「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」と判断した。

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

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、我が国における摂取量データはない。

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  $100 \text{ kcal}$  につき、セレンとして  $5.5 \mu\text{g}$  を超える量を含むしないように使用しなければならない。」に基づき使用されることから、調製粉乳等に、添加物「亜セレン酸ナトリウム」を添加し、セレンの含有量が  $1.0\sim 5.5 \mu\text{g}/100 \text{ kcal}$  である場合の一日当たりのセレン摂取量を推計している。

指定等要請者は、別紙2のとおり調製粉乳等以外のセレンの摂取源としては、母乳、離乳食及び水も考えられ、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及び調製粉乳等のみの場合が想定されるとし、当該摂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、0~5か月児では $6.01\sim 29.6 \mu\text{g/人/日}$ 、6~11か月児では $33.4\sim 49.2 \mu\text{g/人/日}$ 、1~2歳児では $53.1\sim 61.3 \mu\text{g/人/日}$ と推計している。(参照2、4、23、33、79、80、81、82、83、84)

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	2.09～11.5	/	0.31	10.4～19.8
	調製粉乳等のみ	/	5.23～28.8	/	0.78	6.01～29.6
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	1.39～7.66	28.7	1.01	36.5～42.8
	調製粉乳等のみ	/	3.48～19.2	28.7	1.27	33.4～49.2
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	0.73～4.01	49.6	1.35	54.5～57.8
	調製粉乳等のみ	/	1.82～10.0	49.6	1.69	53.1～61.3

本委員会としては、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、セレンの推定一日摂取量を0～5か月児では29.6 µg/人/日、6～11か月児では49.2 µg/人/日、1～2歳児では61.3 µg/人/日と判断した。

#### IV. 食品健康影響評価

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が提出されている。

本委員会としては、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歳児までの健康障害が発現しないと考えられる摂取量の上限值」（以下「0か月児～2歳児までの摂取量の上限值」という。）の設定の要否について検討した。

本委員会としては、添加物「亜セレン酸ナトリウム」の毒性を評価するに当たっては、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評価することが適切と考えた。

本委員会としては、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のと判断した。

本委員会としては、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)及びそれ以降に認められた新たな動物試験成績を基に評価することはできないと考えた。

本委員会としては、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、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歳児までの摂取量の上限值」を判断することが可能と考えた。さらに、Brätter (1991)の知見から、セレンに関する「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36 µg/人/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れを支持するものと考えた。

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」を使用基準(案)の上限である5.5 µg/100 kcal(セレンとして)まで添加した場合を想定して算出している。本委員会としては、指定等要請者の推計を踏まえ、セレンの推定一日摂取量を0～5か月児では29.6 µg/人/日、6～11か月児では49.2 µg/人/日、1～2歳児では61.3 µg/人/日と判断した。本委員会としては、それらを勘案すると、セレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限值」を設定することが必要と判断した。

本委員会としては、Brätter (1991)の知見から得られたセレンに関する「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」は、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限值」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で除した36 µg/人/日から5.9 µg/kg 体重/日<sup>19)</sup>(セレンとして)を算出し、セレンに関する「0か月児～2歳児までの摂取量の上限值」として設定した。(参照4)

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(0～11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值」のみならず、欠乏の回避にも留意する必要がある。

<sup>19)</sup> 0か月児～5か月児の参照体重で除して算出した。なお、参照体重の値は、「日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会」報告書(2014)において、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とされていることから、それらの平均値である6.1 kgを用いた。

<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
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
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
SCE	Sister Chromatid Exchange：姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
UDS	Unscheduled DNA Synthesis：不定期 DNA 合成
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限量

<別紙2：一日摂取量の推計方法>

(1) 母乳及び調製粉乳等

① 母乳及び調製粉乳等の哺乳量

(ア) 母乳のみ

0～5か月児：780 mL/日 (参照4)

6～11か月児：530 mL/日 (参照4)

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/日 (参照81) 及び母乳の平均カロリー66.3 kcal/100 mLより換算 (参照23))

(イ) 母乳及び調製粉乳等

算出に当たっては、哺乳量の比率を母乳：調製粉乳等=6：4とした。(参照79) 1～2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。

0～5か月児：母乳468 mL/日、調製粉乳等312 mL/日

6～11か月児：母乳318 mL/日、調製粉乳等212 mL/日

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

(ウ) 調製粉乳等のみ

0～5か月児：780 mL/日 (参照4)

6～11か月児：530 mL/日 (参照4)

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/日 (参照81) 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 (参照80))

② 母乳及び調製粉乳等中のセレン含量

(ア) 母乳中

17 µg/L (参照4)

(イ) 調製粉乳等中

1.0～5.5 µg/100 kcal

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ク：65.7 kcal/100mL (6～11か月児及び1～2歳児)) を用いた。(参照80)

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。

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～ 36.9	13.3	
	母乳及び調製粉乳等	0.468	0.312		7.96	2.09～11.5
	調製粉乳等のみ		0.78			5.23～28.8
6 ～ 11 か 月 児	母乳のみ	0.53		母乳：17 調製粉乳等：6.57～ 36.1	9.01	
	母乳及び調製粉乳等	0.318	0.212		5.41	1.39～7.66
	調製粉乳等のみ		0.53			3.48～19.2
1 ～ 2 歳 児	母乳のみ	0.275		母乳：17 調製粉乳等：6.57～ 36.1	4.67	
	母乳及び調製粉乳等	0.165	0.111		2.80	0.73～4.01
	調製粉乳等のみ		0.277			1.82～10.0

(2) 離乳食 (6～11か月児及び1～2歳児)

① 離乳食由来の摂取エネルギー

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8 1)

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8 1)

② 離乳食中のセレン含量

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) (参照8 4)

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8 4)

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 μg/人/日と推計した。

(3) 水 (水道水由来)

① 水の摂取量

(ア) 母乳のみ

0～5か月児：-

6～11か月児：850 mL/日 (小児の水の摂取量 (1 L/10 kg体重) (参照8 3) と6～11か

月の乳幼児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照 4) から算出)

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

(イ) 母乳及び調製粉乳等

算出に当たっては、哺乳量の比率を母乳 : 調製粉乳等 = 6 : 4とした。(参照 7 9)

0~5か月児 : 312 mL/日 (調製粉乳等の哺乳量と同様)

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 3) と6~11か月の乳幼児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照 4) から算出、調製粉乳等由来 : 人工栄養児の水の摂取量 (0.75 L/5 kg体重) (参照 8 3) と6~11か月の乳幼児の参照体重の平均値 (8.45 kg) (参照 4) から算出)

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 3) と1~2歳の乳幼児の参照体重の平均値 (11.25 kg) (参照 4) から算出、調製粉乳等由来 : 人工栄養児の水の摂取量 (0.75 L/5 kg体重) (参照 8 3) と1~2歳の乳幼児の参照体重の平均値 (11.25 kg) (参照 4) から算出)

(ウ) 調製粉乳等のみ

0~5か月児 : 780 mL/日 (調製粉乳等の哺乳量と同様)

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

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

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れば、水道水でのセレン検出状況において、水道水中のセレンの基準値である 0.01 mg/L の 10%以下の地点が 99%以上であったとされている。したがって、算出に当たっては、水中のセレン含量として、基準値の 10%にあたる 0.001 mg/L を用いた。(参照 8 2)

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。

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 か月児	母乳のみ		0.001	
	母乳及び調製粉乳等	0.31		0.31
	調製粉乳等のみ	0.78		0.78
6 ～ 11 か月児	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

## <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).
- 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
- 3 American Chemical Society. SciFinder. Substance Identifier “CAS Registry Number 26970-82-1”. 2015-04-10
- 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).
- 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.
- 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 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.
- 8 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 Paediatr*. (1994) 83: 367-73
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.

- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Codex Alimentarius Commission. STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS (CODEX STAN 72-1981). (1981).
- 22 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2010年版). (2009).
- 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.
- 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.
- 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.

- 
- <sup>26</sup> Food and Drug Administration: Infant Formula: The Addition of Minimum and Maximum Levels of Selenium to Infant Formula and Related Labeling Requirements.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> 食品安全委員会. 添加物評価書 亜セレン酸ナトリウム. (2015)
- <sup>29</sup> Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. (2000): 284-324.
- <sup>30</sup> 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
- <sup>31</sup> Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals May 2003
- <sup>32</sup> 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書 セレン. (2012)
- <sup>33</sup> 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 583 回食品安全委員会 (平成 27 年 11 月 10 日).
- <sup>34</sup> Vendeland SC, Butler JA, Whanger PD. Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat. *J. Nutr. Biochem.* (1992) 3: 359-365
- <sup>35</sup> Raghiv 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
- <sup>36</sup> 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
- <sup>37</sup> 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
- <sup>38</sup> 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

- 
- 3<sup>9</sup> 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
- 4<sup>0</sup> 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
- 4<sup>1</sup> Noda K, Takano T and Sakurai H. Mutagenic Activity of Selenium compounds. *Mutation Reseach.* (1979) 66: 175-9
- 4<sup>2</sup> 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
- 4<sup>3</sup> 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
- 4<sup>4</sup> 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
- 4<sup>5</sup> Kramer GF, Ames BN. Mechanisms of mutagenicity and toxicity of sodium selenite ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research.* (1988) 201: 169-80.
- 4<sup>6</sup> Balansky RM. Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo. *Mutation Research.* (1991) 263: 231-6
- 4<sup>7</sup> 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
- 4<sup>8</sup> 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
- 4<sup>9</sup> Biswas S, Talukder G and Sharma A. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. *Toxicology in Vitro.* (2000) 14: 405-8
- 5<sup>0</sup> 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

- 
- <sup>51</sup> Newton MF and Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. *Mutation Research*. (1986) 169: 61-9
- <sup>52</sup> 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
- <sup>53</sup> 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
- <sup>54</sup> Ray JH. Sister-chromatid exchange induction by sodium selenite: reduced glutathione converts Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> to its SCE-inducing form. *Mutation Research*. (1984) 141: 49-53
- <sup>55</sup> Ray JH, Altenburg JL and Jacobs MM. Effects of sodium selenite and methyl methanesulphonate or N-hydroxy-2-acetyl-amino-fluorescence co-exposure on sister chromatid exchange production in human blood cultures. *Mutation Research*. (1978) 57: 359-68
- <sup>56</sup> 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
- <sup>57</sup> Kanematsu N, Hara M, KADA T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research* (1980) 77: 109-16
- <sup>58</sup> Khalil AM. Genotoxicity of Two Pharmacologically Important Selenium Compounds (Selenocystine and Selenopuridine) in Cultured Human Blood Lymphocytes. *Toxicological & Environmental Chemistry*. (1994) 41: 147-5
- <sup>59</sup> Biswas S. Clastogenic effects of an inorganic selenium salt in human peripheral lymphocytes in vitro. *Cell Chromosome Research*. (1997) 20(2): 67-72
- <sup>60</sup> 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*. (1980a) 91: 101-5
- <sup>61</sup> 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
- <sup>62</sup> Biswas S, Talukder G and Sharma A. Selenium salts and chromosome damage. *Mutation Research*. (1997) 390: 201-5



- 
- <sup>63</sup> 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*. (1980b) 93: 97-9
- <sup>64</sup> Rusov Č, Živković R, Soldatović B, Maličević LJ, Stanimirović Z. A study of selenium genotoxicity in the micronucleus test on mice. *Acta Veterinaria (Beograd)*. (1996) 45(2-3): 161-6
- <sup>65</sup> Itoh S and Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. *Mutation Research*. (1996) 367(4): 233-6
- <sup>66</sup> Choy WN, Willhite CC, Cukierski MJ and Book SA. Primate micronucleus study of L-selenomethionine. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. (1989) 14: 123-5
- <sup>67</sup> 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
- <sup>68</sup> 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.
- <sup>69</sup> Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals Fourth Edition Volume II: Specific Metals. (2015): 1175-1208.
- <sup>70</sup> 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.
- <sup>71</sup> Ošťádalová I. Biological effects of selenium compounds with a particular attention to the ontogenetic development. *Physiological Research*. (2012) 61(Suppl. 1): S19-S34.
- <sup>72</sup> Hojo Y. Sequential study on glutathione peroxidase and selenium contents of human milk. *The Science of the Total Environment*. (1986) 52: 83-91
- <sup>73</sup> 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
- <sup>74</sup> 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

- 
- 7<sup>5</sup> Higashi A, Tamari H, Kuroki Y, Matsuda I. Longitudinal Changes in Selenium Content of Breast Milk. (1983)72: 433-436
- 7<sup>6</sup> Shearer TR, Hadjimarkos DM. Geographic distribution of selenium in human milk. Archives of Environmental Health. (1975) 30(5): 230-233.
- 7<sup>7</sup> 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.
- 7<sup>8</sup> 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
- 7<sup>9</sup> 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.
- 8<sup>0</sup> 食品安全委員会. 添加物評価書 ビオチン. (2014).
- 8<sup>1</sup> 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.
- 8<sup>2</sup> 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).
- 8<sup>3</sup> 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.
- 8<sup>4</sup> 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.

