2.4　非臨床試験の概括評価

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験成績の妥当性 3
2.4.1.1　公表文献引用 3
2.4.1.2　薬理試験 3
2.4.1.3　薬物動態試験 4
2.4.1.4　毒性試験 4
2.4.2　薬理試験 6
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2　副次的薬理試験 7
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用 8
2.4.2.5　薬理試験に関する考察 8
2.4.3　薬物動態試験 10
2.4.3.1　吸収 10
2.4.3.2　分布 10
2.4.3.3　代謝 12
2.4.3.4　排泄 13
2.4.3.5　薬物動態学的相互作用 13
2.4.3.6　薬物動態試験に関する考察 14
2.4.4　毒性試験 17
2.4.4.1　単回投与毒性試験 17
2.4.4.2　反復投与毒性試験 17
2.4.4.3　遺伝毒性試験 19
2.4.4.4　がん原性試験 20
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 20
2.4.4.6　その他の毒性試験 21
2.4.4.7　毒性試験に関する考察 22
2.4.5　総括及び結論 25
2.4.6　引用文献 26

略語・専門用語一覧表

略語/専門用語	定義
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノ基転移酵素）
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry （米国有害物質・疾病登録局）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P-450）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
DNA	Deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
GLP	Good Laboratory Practice（優良試験所規範）
GSH	Glutathione（グルタチオン）
GSH-Px	Glutathione peroxidase（グルタチオンペルオキシダーゼ）
HPLC/ICP-MS	High performance liquid chromatography/inductively coupled plasma mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／誘導結合プラズマ質量分析法）
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
H_2Se	Hydrogen selenide（セレン化水素）
I-D	Type I iodothyronine deiodinase（チロキシン-5'-デヨージナーゼ）
IL	Interleukin（インターロイキン）
LD_{50}	50% lethal dose（半数致死量）
Na	Natrium（ナトリウム）
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide （ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate （還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
NCL	Neuronal ceroid lipofuscinosis（ニューロンセロイド脂褐素症）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
SCE	Sister chromatid exchange（姉妹染色分体交換）
Se	Selenium（セレン）
SeP	Selenoprotein P（セレノプロテイン P）
T3	Triiodothyronine（トリヨードサイロニン）
Th	T helper (cells)（ヘルパーT（細胞））
TMSe	Trimethylselenonium ion（トリメチルセレノニウムイオン）
TNF-α	Tumor necrosis factor-α（腫瘍壊死因子-α）
Trsp	Selenocysteine-tRNA 遺伝子
UDS	Unscheduled DNA Synthesis（不定期 DNA 合成）
US EPA	United States Environmental Protection Aency（米国環境保護庁）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験成績の妥当性

2.4.1.1　公表文献引用

亜セレン酸ナトリウム（Na）の非臨床試験成績は、全て公表論文などから引用し評価した。亜セレン酸 Na 注射剤は、セレン（Se）欠乏症における Se 補充を目的として、既に英国、独国、仏国、韓国などで承認され使用経験が蓄積されている。また、本邦においては一部の病院で、院内で調製した Se 製剤を Se 欠乏症患者に投与している。Se 欠乏症に対する Se 補充療法の有効性及び安全性、また、必須微量元素としての Se の有用性と安全性は、既に総説や多くの公表論文に記述されている。これらのことから、新たに非臨床薬理試験及び薬物動態試験を実施することなく、信頼性の高い公表論文を精査することにより、申請資料に利用できると判断した。

毒性及び安全性薬理試験については、Good Laboratory Practice（GLP）及び毒性試験ガイドラインに準拠せずに実施された試験結果を示した公表論文が大部分である。試験方法（用量、投与経路、測定法など）及び試験結果（数値データの記載の有無、用量反応性など）を考慮して公表論文を精査したが、試験方法などに不備があるものの、他に評価に供する公表論文がない試験に関しては、安全性に関する情報提示を優先して採択した。亜セレン酸 Na 注射剤は既に海外で承認されており、ヒトでの使用経験が蓄積されていること、本邦においても院内製剤として使用されており、その症例の一部が報告されていること、また、ヒトでの亜セレン酸 Na の安全性情報が海外の添付文書や総説、化合物の初期リスク評価書、米国有害物質・疾病登録局（ATSDR）の報告書などに記載されていることから、新たに GLP 適用試験を実施することなく、公表論文などを精査することにより申請資料に利用できると判断した。

2.4.1.2　薬理試験

Se はセレノシステインの構成成分であり、セレノシステインを含有する機能性タンパク質はセレノプロテインと称され、ヒトでは 25 種類が同定されている。セレノプロテインには、抗酸化システムを担うグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）、甲状腺ホルモン代謝を担うヨードチロニン脱ヨウ素化酵素などがあり、様々な生理的機能を保持しており、これらのセレノプロテインの生合成及び活性発現には Se が必須である [1]。Se は生合成できないため、生体外から補充しなければ徐々に Se 欠乏状態となるが、食物中に含有されていることから、消化管での吸収障害や食物からの Se 摂取が困難である場合などを除き、健康人が Se 欠乏症になることはほとんどない。Se 欠乏に関連する臨床症状の発症機序の詳細は充分に明らかになっていないが、生体 Se 栄養状態の低下に伴う GSH-Px などのセレノプロテインの発現量及び生理活性の低下の関与が考えられる。

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験には、Se 欠乏食給餌動物への亜セレン酸 Na 投与による効果、Se 補充量の違いが生体機能に及ぼす影響、及び Se 欠乏症状を呈する組織におけるセレノプロテインの生理的機能を調査した公表論文を評価対象とした。これらの公表論文を評価することにより、亜セレン酸 Na 注射剤を低 Se 血症の治療薬とすることの科学的合理性が担保できると考え、非臨床薬理試験における効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないと判断した。

また、亜セレン酸 Na の安全性薬理試験及び一般薬理試験として実施された試験結果の公表論文がないことから、一般薬理試験項目に相当する薬理試験が実施された公表論文を評価対象とした。GLP 不適用の試験が大部分であり、論文選定にあたっては、試験方法（用量、投与経路、測定法など）及び試験結果（数値データの記載の有無、用量反応性など）を考慮して採択した。なお、ヒトでの安全性情報を類推させる作用が記載されている論文は、試験方法や試験結果に不備があっても代替論文がない場合、安全性に関する情報の提示を優先して採択した。

2.4.1.3　薬物動態試験

薬物動態試験では、薬理及び毒性試験で主に使用した動物（マウス、ラット及びイヌ）に、亜セレン酸、亜セレン酸 Na 及びそれらの標識体を用いた吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態学的相互作用の文献を採択し、一部サルを用いた文献を加えた。*In vitro* 試験ではヒト試料を使用した文献も採択した。吸収、排泄の評価には主に標識体を用いてシンチレーションカウンターで分析した文献を、代謝の評価には主に液体クロマトグラフィー／誘導結合プラズマ質量分析法（HPLC/ICP-MS）を用いた文献を採択した。分布の評価には、非標識体を投与して採取した試料を中性子放射化分析法により測定した文献も採択した。

非臨床薬物動態試験の多くは、総 Se 濃度あるいは総放射活性を測定対象とした。亜セレン酸 Na は体内で速やかに代謝されること、血中 Se 濃度と GSH-Px 活性には相関があることから、上記測定対象による評価は妥当と判断した。

Se の栄養状態は、その薬物動態、薬理作用、毒性発現に影響することから、正常、欠乏又は過剰な Se 栄養状態における薬物動態を試験成績に含めた。純カゼインやトルラ酵母のみの食餌は Se 欠乏食とし、0.1～0.6 ppm の Se を含む食餌は通常食、0.6 ppm より多い Se を含む食餌を Se 過剰食とした。これらの食餌を与えた動物をそれぞれ、Se 欠乏食、通常食及び Se 過剰食動物とした。

臨床投与経路である静脈内投与の文献を優先して採用し、データが不足している場合は、その他の投与経路を採用した。また、ラットを用いた試験において、(1) 経口投与時の生物学的利用率は約 50%であり、投与量の半分が全身循環血中へ移行していたこと、(2) 経口投与時の終末相における血中濃度推移及び尿中排泄は、静脈内投与時と類似していたこと、(3) 糞中排泄率から算出した経口吸収率は約 73%と推察され、全身循環血中に到達後の Se 挙動は類似していると考えられたことから、経口投与の結果より静脈内投与時の薬物動態を類推できると判断した。

なお、試験方法に不備があるものの、評価に供する公表論文が他にない場合はその旨を記載した上で採択した。

2.4.1.4　毒性試験

亜セレン酸 Na の毒性に関する非臨床試験は、その大部分が GLP 及び毒性試験ガイドラインに準拠していなかった。Se 及び亜セレン酸 Na を含む Se 化合物の毒性に関しては、国内外でまとめられており、国内では化学物質の初期リスク評価書（2008）、清涼飲料水評価書（2012）及び添加物評価書（2015）、国際的には ATSDR（2003）の報告書が存在する。このことから、亜セレン酸 Na の毒性に関する資料の採用には、これら評価書で引用され

た文献並びにその他に公表された科学・医学論文を調査・精査し、安全性に関する情報提示を優先して申請資料に採択した。採択した文献には投与量が記載されていない文献及び投与経路が臨床投与経路（静脈内投与）以外の投与経路で実施された文献が含まれている。投与量が記載されていない文献は投与濃度が記載されており、ATSDR（2003）、初期リスク評価書（2008）、清涼飲料水評価書（2012）及び添加物評価書（2015）ではこれら文献の投与濃度から投与量を換算している。申請資料にもこれら評価書等に記載されている換算投与量を利用した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

Se 欠乏食給餌動物への亜セレン酸 Na 投与による効果、Se 補充量の違いが生体機能に及ぼす影響、及び Se 欠乏症状を呈する組織におけるセレノプロテインの生理的機能を調査した公表論文を評価した結果、Se 欠乏症における亜セレン酸 Na 投与は、以下に示す薬理作用に基づき効果を発現すると考えられる。

1）Se 欠乏食給餌による生体内 Se 含有量の低下、セレノプロテイン発現量又は生理活性の低下に対する Se 補充効果

Se 欠乏食給餌動物への亜セレン酸 Na 投与（単回[2)]及び反復腹腔内投与[3,4)]、混餌投与[5)]）又はその他の Se 化合物投与（飲水[6)]又は混餌投与[7)]）による Se 補充は、生体内 Se 含有量の低下、セレノプロテインの発現量又は生理活性の低下を軽減させ、その Se 補充効果は用量依存的かつ経時的であった。

2）Se 欠乏に関連する症状に対する Se 補充による改善及び予防効果

Se 欠乏に伴う臨床症状には、毛髪や爪の変化、筋肉痛、筋力低下、不整脈や頻脈、心筋症、神経障害などが報告されている[8-12)]。Se 欠乏食給餌動物では、上記の Se 欠乏症状に関連する組織において、Se 含有量、セレノプロテイン発現量又は生理活性が低下しており、これらの低下に対して、亜セレン酸 Na を含む Se 化合物投与による Se 補充効果が認められた[2,4-7)]。

Se 欠乏に伴う筋肉痛、筋力低下などの筋症状は可逆的であるのに対し、心筋症は重篤化すると不可逆的で死に至ることが報告されている[13-16)]。Se 欠乏食給餌動物の摘出心房ではβ-アゴニストによる陽性変力作用が低下していたが、その機能低下は Se 補充により回復した[17)]。さらに、Se 欠乏食給餌ラットへの亜セレン酸 Na の反復腹腔内投与では、Se 欠乏により惹起された心機能障害及び GSH-Px 活性の低下が軽減された[4)]。これらの結果から、Se 欠乏による心機能障害が重篤化し不可逆的になる前段階での亜セレン酸 Na 投与は、Se 補充による GSH-Px などのセレノプロテイン活性の回復を介して、心機能障害を軽減させる可能性が示唆される。また、Se 欠乏食を給餌した自然発症高血圧ラットでは、Se 補充食及び Se 過剰食給餌群と比較して、高血圧誘発性心不全の進行による生存率の低下が認められた[18)]。また、非病原性コクサッキーウイルス B3 接種 10 日後の Se 欠乏食給餌マウス心臓から単離したウイルスを Se 補充食給餌マウスに接種したところ、心筋障害が誘発された（病原性獲得）のに対し、同ウイルス接種 10 日後の Se 補充食給餌マウス心臓から単離したウイルスは、Se 補充食給餌マウスにおいて病原性を示さなかった[19)]。また、GSH-Px-1 欠損マウスでは、非病原性コクサッキーウイルス B3 の病原性獲得が認められることから[20)]、Se 欠乏時の非病原性コクサッキーウイルスの病原性獲得には、GSH-Px-1 の発現又は生理活性の低下の関与が示唆される。

Se 欠乏症で認められる毛髪の成長への影響などの臨床症状と類似して、Se 欠乏食給餌ラット及びマウスにおいても体毛 Se 含有量の低下[7)]並びに体毛変化や皮膚組織の形成異常[21)]が認められ、Se 補充はこれらに対する改善又は予防効果を示した。また、Se 欠乏食給餌マウスで認められた体毛及び皮膚組織の変化は、ケラチノサイト特異的セレノシステイン-tRNA（*Trsp*）遺伝子欠損（セレノプロテイン欠損）マウスにおいても観察されたことから[22)]、セレノプロテインがケラチノサイトの増殖や生存に重要な役割を担っていること、

また、毛髪変化などの Se 欠乏症の発症機序には、ケラチノサイトにおけるセレノプロテイン発現又は活性低下の関与が示唆された。

Se 欠乏に関連した神経学的障害に関する臨床報告は、毛髪の成長への影響、爪の白色化や変形、筋肉痛、筋力低下などと比較して少ないが、長期の中心静脈・経腸栄養施行症例における血中 Se 濃度の低下と構音障害並びに感覚障害などの神経学的障害[10,12,23]について、また、血中 Se 濃度とてんかん又はけいれんとの関連性について[24,25]の報告がなされている。Se 欠乏食給餌ラットでは、カイニン酸惹起けいれん発作の感受性が亢進していた[26]。また、Se の運搬及び貯蔵に関わるセレノプロテイン P（SeP）の欠損マウスでは、Se 欠乏食給餌により、けいれん発作及び失調歩行のような重度の神経学的障害が短期間で認められ、その障害発現は、肝臓特異的ヒト SeP 強制発現及び Se 補充により抑制された[27]。この結果は、肝臓で生合成された SeP が脳への Se 運搬に重要な役割を担っていることを示すと共に、Se 欠乏に伴う神経学的障害に対する Se 補充による予防の可能性を示唆している。

2.4.2.2　副次的薬理試験

異なる Se 含有量の補充食を給餌したマウス[28]及び T 細胞特異的 *Trsp* 遺伝子欠損（セレノプロテイン欠損）マウス[29]の T 細胞を用いた試験の結果から、Se 及びセレノプロテインが T 細胞受容体刺激後の T 細胞の活性化及び type 1 T helper（Th1）エフェクター細胞への分化促進に寄与する可能性が示唆された。また、Se 欠乏食給餌雄性マウスにおいて、リポ多糖により誘導される血清中炎症性サイトカイン［インターロイキン（IL）-6）、単球走化性タンパク質-1（MCP-1）及び腫瘍壊死因子-α（TNF-α）］量の増加は、Se 補充により抑制される傾向を示した[30]。

2.4.2.3　安全性薬理試験

亜セレン酸 Na の安全性薬理試験及び一般薬理試験として実施された試験結果の公表論文がないことから、一般薬理試験項目に相当する薬理試験が実施された公表論文を評価し、亜セレン酸 Na の一般薬理作用を以下にまとめる。

マウス及びラットへの亜セレン酸 Na の投与（静脈内、腹腔内及び皮下投与）は、自発運動量の増加[31]、徐波及び急速眼球運動（REM）睡眠期の短縮と覚醒期の延長[32]、ペントバルビタール誘発催眠時間の延長作用（雄性のみ）[33]、ペンチレンテトラゾール誘発けいれんに対する抗けいれん作用[34,35]、一過性の体温低下作用[36]など、中枢神経系への刺激及び抑制作用を示した。その他の一般症状及び行動として、マウス、ラット及びイヌへの亜セレン酸 Na の投与（静脈内、腹腔内、皮下及び経口投与）により、不安行動、体重増加抑制、一過性の摂食行動増加、嘔吐、下痢、感覚麻痺、けいれん、横隔膜のけいれん性収縮、筋麻痺、呼吸困難、チアノーゼ、流涙、ニンニク臭、死亡が観察され[37-43]、これらは海外の添付文書に記載されている副作用情報及び急性過量投与による症状の一部と類似していた。

麻酔イヌへの亜セレン酸 Na 静脈内投与により、心拍数及び血圧の変化[44,45]、及び T 波異常や QT 間隔延長（2.2 mg/kg 以上：1.0 mg Se/kg 以上）などの心電図（ECG）変化が認められた[44]。また、モルモット及びウサギ摘出心臓では陰性変力作用[46,47]が、イヌ心室で

は陽性変力作用[48]が誘発された。麻酔下のイヌへの静脈内投与では、呼吸数及び分時換気量の増加、一回換気量の減少、一過性の酸素消費量の増加とその後の減少が認められた[49]。

ラット摘出回腸への亜セレン酸 Na 処置は、自発性収縮のピーク張力の一過性の上昇（10^{-5} 及び 10^{-4} M）、自発性収縮張力の低下、自発性収縮数の増加及び拘縮（10^{-3} M）を示した[50]。マウス横隔膜神経標本では電気刺激による単収縮幅の抑制と拘縮を誘発した[51]。

水及び電解質に及ぼす影響として、ラットへの反復経口投与により、一過性の尿 pH の上昇、用量依存的な尿量の減少が認められた[52]。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用

ラットへの亜セレン酸 Na の 3 日間腹腔内投与により、ペントバルビタール誘発催眠時間の延長が認められた（雄性のみ）[33]。

2.4.2.5　薬理試験に関する考察

Se 欠乏食給餌動物への亜セレン酸 Na 投与は、組織及び血中 Se 含有量の低下、セレノプロテインの発現量又は生理活性の低下を、用量依存的並びに経時的に増加させた[2-5]。亜セレン酸はセレン化水素へと還元され、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれることから[53,54]、Se 欠乏症への亜セレン酸 Na 投与は、生体内 Se 含有量の低下を回復させ、Se 欠乏により低下した一部のセレノプロテインの発現量又は生理活性の正常化を介して、臨床症状の改善効果をもたらすと考えられる。

Se 欠乏に伴う臨床症状として、毛髪の変化、筋肉痛、筋力低下、不整脈や頻脈、心筋症、神経障害などが報告されている[8-12]。Se 欠乏食給餌動物では、これらの Se 欠乏症状に関連する組織における Se 含有量、セレノプロテイン発現量又は生理活性の低下が認められ、それらに対する亜セレン酸 Na を含む Se 含有化合物による Se 補充効果が認められた[2,4-7]。また、Se 欠乏食給餌動物及びセレノプロテイン欠損動物において、Se 欠乏症に類似した表現型（心機能低下[4,17-19]、体毛や皮膚組織の形成異常[21,22]、神経学的障害[26,27]）が観察され、Se 補充による改善効果及び予防効果が示された。これらの結果から、Se 欠乏症状の関連組織での Se 含有量の低下が、GSH-Px などのセレノプロテインの発現量又は生理活性の低下を引き起し、Se 欠乏症状を発現させると考えられた。また、亜セレン酸 Na は、Se 補充剤として、生体内 Se 含有量の低下、セレノプロテイン発現量又は生理活性の低下を軽減し、Se 欠乏症に対する改善作用及び症状発現に対する予防効果を示すことが明らかとなった。以上の薬理試験による知見から、低 Se 血症の患者への亜セレン酸 Na の点滴静脈内注射及び静脈内注射による Se 補充は、Se 欠乏により低下した一部のセレノプロテインの発現量及び生理活性を正常化することができるため、Se 欠乏症状を呈する患者及び臨床症状発現前の血清 Se 濃度低値の患者に対する有効性が期待される。また、Se 欠乏症の一部の症状は不可逆的であることから[13-16]、長期にわたる栄養管理療法施行時など Se 欠乏症に至るリスクが想定される場合には、血清 Se 濃度のモニタリングの必要性、並びに亜セレン酸 Na の点滴静脈内注射及び静脈内注射による Se 補充の必要性を考慮すべきであると考える。

副次的薬理作用として、Se 栄養状態が免疫系に影響を及ぼすことが推察され、食餌性及び敗血症などの疾患による低 Se 栄養状態への亜セレン酸 Na 投与では、免疫調節作用[28,29]

や炎症性サイトカイン産生抑制作用[30]を示す可能性が期待される。

治療域に関しては、以下のように考えられる。18 週間の Se 欠乏食給餌マウスに 0.025～0.25 mg Se/kg 餌重量（マウスの体重を 25 g、1 日摂餌量を 5 g として換算すると、5～50 μg Se/kg と推定）の Se 補充食を 8 週間摂取させたところ、用量依存的な組織 Se 補充効果が認められており[5]、組織 Se 補充効果の飽和付近の用量は 0.05～0.10 mg Se/kg 餌重量（推定 10～20 μg Se/kg）であった。また、げっ歯類の通常食には 0.2～0.3 mg Se/kg 餌重量（ラット体重 500 g、1 日摂餌量 20 g として換算すると、8～12 μg Se/kg と推定）[2,4,6]の Se が含まれている。これらより、げっ歯類での Se 欠乏症に対する推定有効用量は、8～20 μg Se/kg と考えられ、海外添付文書に記載の承認用量（体重 60 kg として換算すると、約 2～8 μg Se/kg と推定）及びヒトでの一日推奨摂取量（1～2 μg Se/kg）と比較すると、若干高用量であった。非臨床薬理試験での亜セレン酸 Na の推定有効用量が、海外での承認用量と比較して高い理由の一つとして、18 週間の Se 欠乏食給餌マウスでは、比較的 Se 保持能の高い組織である脳及び精巣においても Se 含有量が低下しており[5]、重度の Se 欠乏状態であったこと、また、ヒトとげっ歯類での一日摂取量の相違が考えられる。

安全性薬理試験から、亜セレン酸 Na は、心血管系、中枢神経系、呼吸器系に影響を及ぼすと考えられる。心血管系への影響を評価した薬理試験のうち、濃度反応性の評価が可能な *in vitro* の 2 試験における最小影響濃度は、モルモット摘出心臓では 10^{-7} M（論文に統計結果が未記載のため、平均値、標準誤差及び例数を基に、*t*-test を行い、有意な変化が認められた濃度）[46]と推定され、ウサギ摘出心臓では 1.9×10^{-5} M であった[47]。海外添付文書では循環器系に関する副作用の記載はないが、過量投与による循環器系を含む症状が記載されている。また、単回投与毒性試験でのマウス、ラット及びイヌへの静脈内投与による半数致死量（LD_{50}）又は使用動物半数死亡誘導量は、それぞれ 2.3 mg Se/kg[41]、3 mg Se/kg[56]、0.875～1 mg Se/kg[43]であったが、ラットの反復経口投与毒性試験で心血管系に影響を及ぼした用量は 0.025 mg Se/kg/day 以上、また、最も低い無毒性量（NOAEL）は 0.002 mg Se/kg/day であった（2.6.6　毒性試験の概要文を参照）。したがって、非臨床試験成績から、亜セレン酸 Na の点滴静脈内注射及び静脈内注射時の安全域を見出すことができなかった。しかしながら、本剤は Se 欠乏症における Se 補充を目的として使用され、また使用経験が蓄積されている諸外国における添付文書には、副作用情報がほとんど記載されていない。また、ヒトでの NOAEL（800 μg Se/day）[57]及び過剰用量による重篤な副作用の発現が既に明らかになっている。これら非臨床安全性試験成績及び既に蓄積されたヒトにおける安全性情報を総合的に考えると、低 Se 血症患者への亜セレン酸 Na の使用にあたっては、用法・用量を遵守し、血清 Se 濃度が基準値内にコントロールされるように、定期的なモニタリングの実施が望ましいと考えられる。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収

通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与したとき、血液中 ^{75}Se 濃度は投与 30 分後まで急激に低下し、その後は緩やかに低下した。終末相における血液中 ^{75}Se 濃度の半減期は 190 時間であった [1)]。

通常食ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回経口投与したときの生物学的利用率は約 50%であった [2)]。

マウス、ラット、イヌ及びサルに ^{75}Se 標識亜セレン酸（投与量不明）を単回静脈内投与又は単回経口投与（イヌ及びサルは混餌投与）したとき、いずれの動物種及び投与経路でも終末相の体内からの ^{75}Se 消失は緩やかであり、その消失半減期は大動物ほど長くなる傾向を示した [3)]。

Se 欠乏食、通常食又は Se 過剰食ラットに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 0.025 mg Se/kg を単回静脈内投与したとき、食餌中 Se 含量が低いほど投与後 6 時間以降の血漿中 ^{82}Se 濃度は高かった [4)]。

Se 欠乏食又は通常食ラットの十二指腸、空腸及び回腸における ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na（50 μmol/L）の吸収率を *in situ* ループ法で比較したとき、回腸の吸収率が最も高かった。また、異なる食餌間における小腸各部位の吸収率を比較したとき、有意差はなかった [5)]。

通常食サルに亜セレン酸を 11 ヵ月間飲水投与（開始 1 ヵ月の飲料水中 Se 濃度は 0.5 mg Se/L、残りの 10 ヵ月は 0.25 mg Se/L）した。血漿中 Se 濃度は投与 1 ヵ月後に最高となり、投与量の減量に伴い低下した後、一定値を維持した [6)]。

2.4.3.2　分布

通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与したとき、主に肝臓、肺及び腎臓へ移行した [1)]。

Se 欠乏食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.25～10 μg Se/kg を単回腹腔内投与したとき、^{75}Se は肝臓、腎臓、血液及び精巣へ移行し、その移行率は投与量の影響を受けなかった [7)]。同試験で ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na の投与前に通常食（0.1 ppm Se）又は Se 過剰食（1, 5 ppm Se）を与えると、食餌中 Se 含量の増加に伴い腎臓及び血液への ^{75}Se 移行率は低下したが、肝臓への ^{75}Se 移行率はほぼ一定であった [7)]。

ラットに亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回皮下投与したとき、投与後 15 分では Se が主に血液に、30 分以降では主に肝臓に分布した [8)]。

通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.14～1.4 mg Se/kg を 35 日間経口投与し、最終投与 24 時間後の体内分布を調べたとき、いずれの投与量でも腎臓の ^{75}Se 濃度が最も高く、肝臓、脾臓、精巣上体及び血液も高濃度であった。血液及び毛では用量比に応じた ^{75}Se 移行を示したが、その他の組織では ^{75}Se 移行が用量比よりも低下する傾向を示した [9)]。

通常食サルに亜セレン酸を 11 ヵ月間飲水投与（開始 1 ヵ月の飲料水中 Se 濃度は 0.5 mg Se/L、残りの 10 ヵ月は 0.25 mg Se/L）したとき、投与期間終了後の筋肉及び肝臓中 Se 濃度は、投与前よりもそれぞれ 3 倍及び 2 倍に増加した [6)]。

通常食妊娠マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 1, 4, 24 時間における肝臓の ^{75}Se 濃度は血球及び血漿に比べ高かった。また、投与

後 24 時間までの組織中 ^{75}Se の消失は緩やかであった [10]。

通常食妊娠マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回皮下投与したとき、投与後 24 時間までは肝臓に多く分布した [10]。また、マウス [10]及びラット [8]のいずれも肝臓及び腎臓に多く分布し、大きな種差はなかった。

通常食妊娠マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回静脈内投与又は単回皮下投与 [10]したとき、並びに通常食妊娠ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.041 mg Se/kg を単回静脈内投与 [11]したとき、いずれも胎児へ ^{75}Se が移行した。

In vitro でラット血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na（最終濃度 0.046 mg Se/L）を添加し、37°C で 30 分間インキュベーション後に透析したとき、24 時間で 48%の ^{75}Se が透析された。また、ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 4.6 μg Se/kg を単回静脈内投与し、投与後 30 分の血液を透析したとき、24 時間で 25%の ^{75}Se が透析された [12]。

In vitro でヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na（最終濃度 0.4 μg Se/L）を添加し、25°C で 15 分間インキュベーション後に透析したとき、24 時間で 53%の ^{75}Se が透析された [13]。

In vitro でラット血球-血漿等量混合液に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na（最終濃度 0.4 μmol/L～5 mmol/L）を添加したとき、添加直後には ^{75}Se が 100%血漿中に存在したが、1 分後には大部分が血球へ移行し、血漿中 ^{75}Se は 18%未満となった。添加 30 分以内に、^{75}Se は血球から血漿へと経時的に再移行し、低濃度ほど血漿へ再移行する割合が増加した [14]。ヒト血液でも同様に ^{75}Se の血球移行及び血漿への再移行が認められた [15]。

マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 13.7 ng Se/body を単回静脈内投与したとき、投与後 1 分で 50%以上の ^{75}Se が血球内へ取り込まれた [16]。ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 4.6 μg Se/kg を単回静脈内投与したとき、30 分後の血清及び血球への ^{75}Se 移行率は、それぞれ 81.9 及び 18.1%であった [12]。また、ラットに亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回皮下投与したときの投与後 15 分, 30 分, 1 時間における血球移行率は、それぞれ 58.7, 40.5, 34.7%であり、経時的に減少した [8]。

In vitro でラット血液に ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na（最終濃度 0.03 mg Se/L）を添加し、37°C で 10 分間インキュベーションしたとき、血漿中 ^{82}Se の大部分はアルブミンと結合していた [17]。

In vitro でヒト血球を添加した等張リン酸塩緩衝液に亜セレン酸（最終濃度 8 μmol/L）を添加し、37°C で 10 分間反応させた。その血球をヒト血清アルブミン（HSA）溶液中で 1 時間インキュベーションしたとき、Se は血球外へ移行し、HSA と結合した [18]。血球を除いたこの反応溶液を肝細胞へ添加し、インキュベーションしたとき、HSA から肝細胞へ Se が移行した。一方、HSA 非存在下では血球外へ Se は移行しなかった [18]。

^{75}Se 標識亜セレン酸（濃度不明）をラット肝スライスに添加しインキュベーションしたとき、^{75}Se はセレノプロテインへ取り込まれたが、タンパク合成阻害剤であるシクロヘキシミド処置により、その取り込みは阻害された [19]。

通常食マウスに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 2.25 μg Se/body を単回静脈内投与したとき、投与後 6 時間以降では血漿中 ^{82}Se の大部分が SeP として存在した [20]。

Se 欠乏食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸（投与量不明）を単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間以降では血漿中 ^{75}Se の大部分が SeP として存在した [21]。

Se 欠乏食又は通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 1.8 μg Se/body を単回腹腔内投与

したとき、血漿中 ^{75}Se は投与後 3 時間で最大に達した。投与後 1～72 時間において、通常食ラットに比べ Se 欠乏食ラットではより多くの血漿中 ^{75}Se が SeP として存在した [19]。

2.4.3.3　代謝

亜セレン酸 Na の推定代謝経路を図 2.4.3.3-1 に示す [22,23]。

亜セレン酸 Na は、速やかに血球へ取り込まれた後に還元される。その後、血球から血漿へ再移行した Se はアルブミンと結合し、肝臓へ移行する（分布の項参照）。肝臓へ移行した Se はセレノプロテインの生合成に利用され、過剰な Se はメチル化体及びセレノシュガーとして排泄される [22]。また、セレノプロテインはセレノシステインを経由してセレン化水素（H_2Se）へ分解され [23,24]、その一部は再びセレノプロテインとして再利用される。

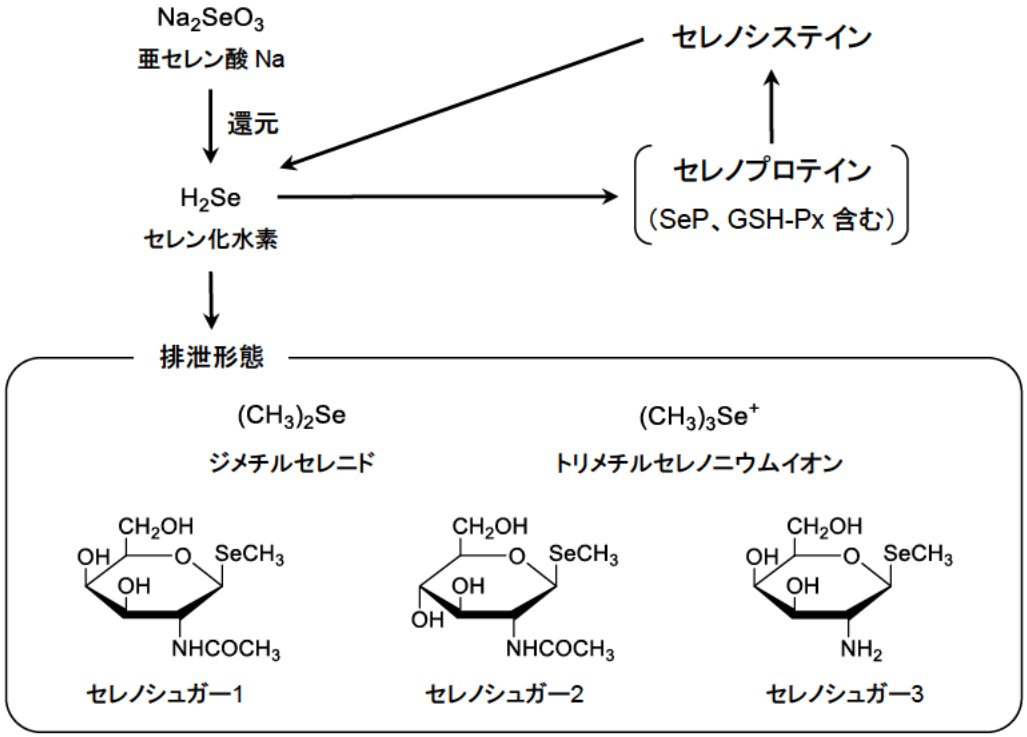


図 2.4.3.3-1　亜セレン酸 Na の推定代謝経路（引用文献 22、図 4 及び文献 23、図 1 改編）

Se 欠乏食又は通常食マウスに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 2.25 μg Se/body を単回静脈内投与したとき、Se の栄養状態にかかわらず、大部分の ^{82}Se はセレノシュガー1 として尿中に排泄され、一部は亜セレン酸塩及びトリメチルセレノニウムイオン（TMSe）として排泄された [25]。

通常食ラットに亜セレン酸 Na を 2 日間飲水投与（飲料水中 Se 濃度は 1.5 mg Se/L）したとき、セレノシュガー1 及び TMSe の尿中排泄率はそれぞれ総 Se 排泄量の 55%及び 21%であった [22]。

ラット肝臓ホモジネートに DL-セレノシステインを添加し、37°C でインキュベーションしたとき、アラニン及び H_2Se が生成された。この反応にはセレノシステインリアーゼが

関与しており、この酵素はマウス、ラット及びイヌの肝臓で高い活性を示した[26]。

マウス由来のチオエーテル*S*-メチルトランスフェラーゼ存在下でジメチルセレニド及び^{3}H 標識 *S*-アデノシル-L-メチオニンをインキュベーションすると、^{3}H 標識 TMSe が生成された[27]。

2.4.3.4　排泄

Se 欠乏食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.25～10 μg Se/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 24 時間の屍体中残存率は、投与量にかかわらず 60～70%であった。一方、24 時間までの尿中排泄率は投与量により異なり、0.25 及び 2.5 μg Se/kg では約 5%、10 μg Se/kg では約 16%であった。糞及び消化管内容物への排泄率は、投与量にかかわらず 5%未満であった[7]。

通常食（0.1 ppm Se）又は Se 過剰食（1, 5 ppm Se）ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 10 μg Se/kg を単回腹腔内投与したとき、食餌中 Se 含量の増加に伴い屍体中残存率は低下し、尿中排泄率は増加した。糞及び消化管内容物への排泄率は、投与量にかかわらず 10%未満であった[7]。

Se 欠乏食ラットにトレーサーとして ^{75}Se 標識亜セレン酸 0.005 μg Se/body とともに、亜セレン酸 Na 0, 20, 50, 200 μg Se/body を単回腹腔内投与したとき、^{75}Se の体内残存率は高用量ほど低下したが、投与後 10 日までの ^{75}Se の糞中排泄率は、投与量にかかわらず約 10%であった。一方、^{75}Se の尿中排泄率は投与量 0 μg Se では 6%であったのに対し、50 μg Se では 49.5%まで増加したが、200 μg Se では 41.9%に減少した[28]。

Se 欠乏食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を 1～260 μg Se/body で皮下投与したとき、高用量ほど ^{75}Se の体内残存率は低下した[29]。

通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 44.8%及び 8.0%、屍体中残存率は 41.1%であった[1]。

通常食ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与及び単回経口投与したとき、10 日間の尿中排泄率はそれぞれ 22%及び 21%と同程度であった。一方、糞中排泄率は静脈内投与で 8%、経口投与では 35%であり、両者で異なった[2]。

通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 1.4 mg Se/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 24 時間までの排泄率は、尿中に 37.2%、呼気中に 22.3%及び糞中に 1.9%であり、屍体中残存率は 37.0%であった[30]。

Se 欠乏食ラットに亜セレン酸 Na（0.1～0.5 ppm Se）を混餌投与したとき、乳汁へ Se が排泄された[31]。また、通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回静脈内投与したとき、胆汁へ ^{75}Se が排泄された[32]。

2.4.3.5　薬物動態学的相互作用

マウス肝ミクロソームを用いて、亜セレン酸 Na（10^{-9}～10^{-4} mol/L）のチトクロム P-450（CYP）に及ぼす影響を検討したとき、アミノピリン *N*-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性及び 7-エトキシクマリン *O*-脱エチル化活性は有意に低下した。しかし、10^{-4} mol/L で 50%以上の低下を示したものは、アミノピリン *N*-脱メチル化活性のみであった。また、CYP

含量及びNADPHチトクロムcレダクターゼ活性は変化しなかった[33]。ラット肝ミクロソームを用いて、亜セレン酸Na（10^{-6}～10^{-3} mol/L）のCYPに及ぼす影響を検討したとき、エチルモルヒネ*N*-脱メチル化活性及びアニリン水酸化活性は10^{-4} mol/L以上で有意に低下したが、その程度は50%未満であった。また、CYP含量は低下しなかった[34]。ヒト肝ミクロソームを用いて、亜セレン酸Na（2.5×10^{-7}～10^{-6} mol/L）の各CYP分子種（CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4）の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、全濃度でCYP1A2、2C9、2E1及び3A4が阻害され、これらのCYP酵素活性の阻害は10^{-6} mol/Lで50%以上であった[35]。

マウスに亜セレン酸Na 3.4 mg Se/kgを単回腹腔内投与したとき、投与後72時間のアミノピリン*N*-脱メチル化活性、エチルモルヒネ*N*-脱メチル化活性及びCYP含量が有意に低下した。アニリン水酸化活性、7-エトキシクマリン*O*-脱エチル化活性、NADPHチトクロムcレダクターゼ活性、NADHフェリシアン化物レダクターゼ活性及びチトクロムb_5含量は有意に変化しなかった。マウスに亜セレン酸Naを12週間飲水投与（飲料水中Se濃度は0.46～3.65 ppm Se）したとき、高用量（1.83～3.65 ppm Se）では、アミノピリン*N*-脱メチル化活性、エチルモルヒネ*N*-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性及びCYP含量は有意に低下したが、低用量（0.46～0.91 ppm Se）では有意に変化しなかった[33]。ラットに亜セレン酸Na 2.4 mg Se/kgを単回腹腔内投与し、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討したとき、72時間後のエチルモルヒネ*N*-脱メチル化活性及びCYP含量は有意に低下した。一方、アニリン水酸化活性及びNADPHチトクロムcレダクターゼ活性は有意に変化しなかった。ラットに亜セレン酸Naを30日間飲水投与（飲料水中Se濃度は1～4 ppm Se）したとき、エチルモルヒネ*N*-脱メチル化活性、CYP含量、アニリン水酸化活性及びNADPHチトクロムcレダクターゼ活性のいずれも有意に変化しなかった[34]。

2.4.3.6　薬物動態試験に関する考察

ラットに亜セレン酸Naを単回経口投与及び単回静脈内投与したとき、投与24時間以降の血中Se濃度推移は両者で類似していた[2]。また、同試験で糞中排泄率から算出した経口吸収率は約73%と推察された[2]。ヒトの経口吸収率は44～70%[36]又は90%[37]と報告されており、ラット及びヒトのいずれの種でも亜セレン酸Naの経口吸収率は比較的良好であると考えられた。マウス、ラット、イヌ及びサルに亜セレン酸を単回経口投与（イヌ及びサルは混餌投与）又は単回静脈内投与したとき、いずれの動物種及び投与経路でも体内Seは緩やかに消失した[3]。ヒトでは^{75}Se標識亜セレン酸Naを静脈内投与したときの消失半減期は115日であり[38]、大動物（イヌ71日、サル95日）よりも長かった。異なるSe栄養状態のラットに亜セレン酸Naを投与したとき、Se栄養状態が低いほど亜セレン酸Naに由来するSeの血中濃度は高かった[4]。これは、食餌からのSe摂取量の低下に伴い尿中排泄率が低くなることに起因すると考えられた[7]。サルに亜セレン酸を反復飲水投与したとき、血漿中Se濃度は顕著に上昇せず、蓄積は認められなかった[6]。ヒトでも同様の結果であった[39]。

ラットに亜セレン酸Naを単回静脈内投与したとき、主に肝臓、肺及び腎臓へ移行した[1]。ラットで認められた肝臓への高いSe移行は、マウス[10]及びヒト[38]への単回静脈内投与でも認められた。また、肝臓への移行率は食餌中のSe含量に依存せず、ほぼ一定であった

が、腎臓及び血液への Se 移行率は食餌中の Se 含量の増加に伴い低下した[7]。ラット反復経口投与における Se の組織移行率は、投与量の増加に伴い低下する傾向がみられた[9]。また、高用量の反復投与では尿中排泄だけでなく呼気中へも Se が排泄されるため[28,30]、過剰な蓄積状態にはなりにくいと考えられた。

マウス及びラットに亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したとき、胎児へ Se が移行したことから[10,11]、母体に投与された Se の一部は胎盤を通過することが示唆された。また、ラットに亜セレン酸 Na を投与したとき、乳汁へ Se が排泄された[31]。

In vitro で、ラット及びヒト血液に添加した Se は 5 分以内に大部分が血球へ取り込まれて還元された後、血漿へ再移行した[14,15]。*In vitro* で、亜セレン酸をヒト血球と反応させた後、HSA と反応させると Se はアルブミンと結合した[18]。マウス及びラットにそれぞれ亜セレン酸 Na 及び亜セレン酸を単回静脈内投与したとき、それぞれ投与 6 時間及び 2 時間以降で血漿中の Se は主に SeP として存在した[20,21]。

亜セレン酸 Na 投与時の Se の代謝は、(1) 血球への取り込み及び還元、(2) 血球から血漿への再移行及び血漿アルブミンとの結合、(3) 肝臓への移行及び肝臓におけるセレノプロテインの生合成、(4) メチル化及び配糖体化による排泄又はセレノプロテインの分解による再利用に分けられる[18,22-24]。マウス、ラット及びヒトにおける尿中の亜セレン酸 Na の代謝物は、主にセレノシュガーであった[22,25,40]。マウス、ラット及びヒトで主代謝物が同じであったことから、亜セレン酸 Na の代謝経路に大きな種差はないと考えられた。

ラットに亜セレン酸 Na を投与したとき、Se の主排泄経路は尿中排泄であり、投与量の増加に伴い尿中排泄率は増加した[7]。また、健康人に亜セレン酸 Na を 16 週間反復経口投与したとき、血漿中 Se、SeP 含量及び GSH-Px 活性は一定であったが、用量増加に伴い尿中排泄量が増加したことから[41]、体内 Se 濃度は腎排泄により調節されていると考えられた。Se 栄養状態が異なるラットに亜セレン酸 Na を投与したとき、Se の糞中排泄率（消化管内容物を含む）は栄養状態にかかわらず類似したが、尿中排泄率は Se 摂取量が多いほど増加した[7]。ヒトでも食事からの Se 摂取量が多いほど亜セレン酸 Na 由来の尿中 Se 排泄率は増加した[42]。このことから、生体からの Se 排泄量は、亜セレン酸 Na の投与量及び Se 栄養状態により決定され、Se を過剰摂取した場合には、尿中及び呼気中排泄量が増加し、Se 恒常性を維持していると考えられる。

肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、マウス、ラット及びヒトのいずれの種でも CYP が阻害された[33-35]。これらの *in vitro* 試験は亜セレン酸 Na を直接試料に添加しており、*in vivo* で肝臓に曝露される Se 形態とは異なるため、生体での反応を正確に反映していないと考えられた。*In vivo* 試験では、亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与したとき、マウス（3.4 mg Se/kg）[33]及びラット（2.4 mg Se/kg）[34]で CYP が阻害された。一方、亜セレン酸 Na を反復飲水投与した試験において、ラットではいずれの用量（飲料水濃度 1～4 ppm Se、推定 Se 投与量 0.11～0.44 mg Se/kg/day）でも CYP が阻害されなかった[34]。マウスを用いた同様の試験において、低用量（飲料水濃度 0.46 又は 0.91 ppm Se、推定 Se 投与量 0.09～0.18 mg Se/kg/day）では CYP が阻害されなかったのに対し、高用量（飲料水濃度 1.83 又は 3.65 ppm Se、推定 Se 投与量 0.35～0.71 mg Se/kg/day）では CYP が阻害された[33]。*In vivo* 試験で CYP 阻害が確認されたのは、高用量（0.35 mg Se/kg/day 以上）を投与した場合に限られた。臨床試験での本剤の最大用量（200 μg Se/day）は 0.0033 mg Se/kg/day（体重 60 kg

の場合）と約 100 倍の差があることから、臨床使用時に薬物代謝酵素が阻害される可能性は低いと考えられる。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

マウスにおける LD_{50} は、静脈内投与で 2.3 mg Se/kg [1]、皮下投与で 6 mg Se/kg [2]であった。

ラットの静脈内投与では、3 mg Se/kg で 16 匹中 8 匹が死亡した [3]。経口投与の LD_{50} は、3.2 並びに 12.5 mg Se/kg の結果があり [4,5]、経口投与後の症状はニンニク臭、肛門周囲の汚れ、流涙、鼻からの出血、極度の嗜眠であった [5]。

イヌの LD_{50} は、静脈内投与で 0.875～1.0 mg Se/kg の間であった [6]。また、0.1～2.0 mg Se/kg の静脈内投与でみられた症状は、嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸、不整脈のような心血管系の変化であり、1.0 mg Se/kg で 11 匹中 2 匹が、2.0 mg Se/kg で 9 匹中 9 匹が死亡した [6]。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

亜セレン酸 Na を反復投与した時の臓器や組織の影響は、反復投与毒性試験以外のがん原性試験（生涯投与）及びその他の毒性試験（免疫系や甲状腺への影響を評価した試験）でも得られていることから、これら試験を含めて臓器や組織に対する影響を以下に示す。

1）死亡

死亡は、離乳後ラット 6 週間混餌投与試験の 0.8 mg Se/kg/day で 8 匹中 1 匹、0.96 mg Se/kg/day で 10 匹中 1 匹 [7]、ラット 13 週間飲水投与試験の 0.9 mg Se/kg/day で 10 匹中 2 匹 [8]、ビーグル犬 90 日間反復投与試験の 0.6 mg Se/kg/day で 4 匹中 1 匹 [9]でみられた。がん原性試験のラット生涯飲水投与試験では、0.2 mg Se/kg/day で投与後約 1 ヵ月間に雄性ラット 52 匹中半数が死亡した [10]。

2）神経系

マウス 14 日間飲水投与試験では、線条体のドパミン代謝物［3,4-dihydroxyphenylacetic acid（DOPAC）と homovanillic acid（HVA）］量の増加が 0.58 mg Se/kg/day 以上でみられたが、0.24 mg Se/kg/day でこれらの変化はみられなかった [11]。ブタ 8 週間混餌投与試験では、0.59 mg Se/kg/day 以上で腰部対称性灰白脊髄軟化が原因と考えられる後肢の失調、後肢運動麻痺及び疼痛反応消失の一般状態異常が観察されたが、0.33 mg Se/kg/day でこれらの一般状態の異常は認められなかった [12]。

3）心臓

離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験では、0.324 mg Se/kg/day で心筋細胞のびまん性変化、心内膜下結合組織と血管周囲の線維間の浮腫及び筋原線維の腫大 [13]、ラット生涯混餌投与試験では 0.025 mg Se/kg/day 以上で心筋障害がみられた [14,15]。

4）肝臓

肝臓への影響は、ラット 3 ヵ月間混餌投与試験の 0.004 mg Se/kg/day で肝細胞壊死とクッパー細胞腫脹がみられた [16]。この試験において、0.002 mg Se/kg/day でクッパー細胞の弱

い活性化と門脈内の単核細胞浸潤のみであったことからこれを NOAEL と判断した。

その他の試験にも肝臓への影響がみられており、離乳後ラット 8 週間混餌投与試験の 0.45 mg Se/kg/day で被膜表面の微小結節、胆管増生及び肝細胞壊死等[17]、ラット 13 週間飲水投与試験の 0.2 mg Se/kg/day 以上で alkaline phosphatase（ALP）、alanine aminotransferase（ALT）、5'-ヌクレオチダーゼ及び胆汁酸等の上昇[8]、ラット 13 週間混餌投与試験の 0.22 mg Se/kg/day 以上で肝細胞の空胞変性、ALT の上昇及び肝臓相対重量の増加[18]、離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験の 0.324 mg Se/kg/day で肝洞様毛細血管拡張[13]、ラット生涯混餌投与試験の 0.025 mg Se/kg/day 以上で過形成、細胞変性及び二核化[14,15]、雌性ラット 10 週間飲水投与試験の 0.07 mg Se/kg/day で肝臓相対重量の増加[19]がみられた。ブタでは、ブタ 8 週間混餌投与試験の 0.59 mg Se/kg/day で肝臓の縮小、肝表面に結節及び壊死後萎縮性肝硬変がみられた[12]。

5）腎臓

腎臓への影響として、マウス 13 週間飲水投与試験の 0.9 mg Se/kg/day で腎臓相対重量の増加[8]、ラット 13 週間飲水投与試験の 0.2 mg Se/kg/day で腎乳頭変性の重症化[8]、ラット 13 週間混餌投与試験の 0.40 mg Se/kg/day 以上で腎髄質上皮細胞の斑状壊死[18]、ラット生涯混餌投与試験の 0.025 mg Se/kg/day 以上で腎障害[14,15]、雌性ラット 10 週間飲水投与試験の 0.07 mg Se/kg/day 以上で腎皮質静脈部の軽度なうっ血[19]がみられた。

6）生殖器

雄への影響は、ラット 5 週間混餌投与試験の 0.1 mg Se/kg/day で精巣及び精巣上体の相対重量減少、精子生存率の低下及び精子の中片領域の異常[20]、ラット 13 週間飲水投与試験の 0.13 mg Se/kg/day で精子濃度の低下[8]、離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験の 0.324 mg Se/kg/day で精巣肥大[13]がみられた。

雌への影響として、性周期延長がマウス 13 週間飲水投与試験の 1.6 mg Se/kg/day でみられたが 0.5 mg Se/kg/day でこの変化はなく[8]、また、ラット 13 週間飲水投与試験の 0.4 mg Se/kg/day で発情間期の延長、発情期と発情前期が短縮したが、0.2 mg Se/kg/day でそのような影響は観察されなかった[8]。

7）血球系と外表

血球系への影響は、ラット 13 週間混餌投与試験の 0.31 mg Se/kg/day 以上で赤血球数、ヘモグロビン量及び血小板数の減少[18]、ラット生涯混餌投与試験の 0.025 mg Se/kg/day 以上で赤血球数及びヘモグロビン量の減少[14,15]がみられた。

外表への影響は、離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験の 0.324 mg Se/kg/day で背部及び四肢部の脱毛[13]、ブタ 35 日間混餌投与試験の 0.47 mg Se/kg/day 以上で蹄のひび割れと蹄冠帯の剥離がみられた[21]。ブタ 8 週間混餌投与試験では 0.59 mg Se/kg/day 以上で脱毛、皮膚の紅斑及び一部壊死、蹄冠帯の剥離、裂蹄などがみられたが 0.33 mg Se/kg/day で脱毛や皮膚紅斑は観察されなかった[12]。

8）体重

各動物での体重への影響を以下に示す。

マウス 13 週間飲水投与試験では対照群と比較して 0.9 mg Se/kg/day 以上で最終体重値が低かったが、0.5 mg Se/kg/day では体重への影響はみられなかった [8]。

ラットでは、ラット 5 週間混餌投与試験の 0.1 mg Se/kg/day 以上で体重増加抑制がみられた [20]。一方、ラット 13 週間飲水投与試験では 0.4 mg Se/kg/day 以上で体重増加抑制がみられたが 0.2 mg Se/kg/day で体重への影響は認められなかった [8]。また、ラット 13 週間混餌投与試験の 0.33 mg Se/kg/day 以上で体重増加抑制がみられたが 0.20 mg Se/kg/day で体重増加に影響しなかった [18]。

ブタ 35 日間混餌投与試験の 0.47 mg Se/kg/day で体重増加量の低下がみられたが、0.25 mg Se/kg/day ではみられなかった [21]。

離乳後ラットのような若齢ラットに亜セレン酸 Na を投与した場合の体重への影響として、離乳後ラット 3 又は 6 週間飲水投与試験では、0.64 mg Se/kg/day で体重増加抑制がみられ、血清中ソマトメジン C 濃度及び成長ホルモン放出濃度の低下がみられた [22]。一方、3 週間飲水投与終了後の体重は、終了後の 4 日間で急激な増加がみられ、投与終了後 21 日目の検査で成長ホルモン放出濃度は対照群と比較して差はなかった [22]。離乳後ラット 6 週間混餌投与試験では 0.48 mg Se/kg/day 以上で体重増加抑制がみられたが 0.32 mg Se/kg/day で体重への影響は認められなかった [7]。また、離乳後ラット 8 週間混餌投与試験の 0.25 mg Se/kg/day 以上で体重増加抑制が認められ [17]、離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験では対照群と比較して 0.324 mg Se/kg/day の最終体重値が低かった [13]。

9）その他

膵臓への影響では、ラット生涯混餌投与試験の 0.025 mg Se/kg/day 以上で間質性膵炎及び膵管細胞の過形成 [14,15]がみられた。

マウス生涯飲水投与試験では亜セレン酸 Na 又はセレン酸 Na を各群にそれぞれ飲水投与し、この両方の群を合わせて薬物添加群として評価した。対照群及び薬物添加群ともにアミロイドーシスが腎臓、心臓、副腎、肝臓、脾臓及び肺で観察され、発生頻度は対照群で 30%に対し薬物添加群で 58%であった [23]。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

In vitro 試験において、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験及び枯草菌を用いたデオキシリボ核酸（DNA）損傷試験は、それぞれ陰性と陽性の結果が得られた [24-26]。哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験 [26-31]、不定期 DNA 合成（UDS）試験 [31]及び姉妹染色分体交換（SCE）試験 [32]の結果はすべて陽性であった。

In vivo 試験において、マウス小核試験では 0.06 mg Se/kg/day（2 日間筋肉内投与）以上で陽性 [33]、0.9 mg Se/kg/day（7 日間飲水投与）で陰性 [25]であった。亜セレン酸を用いたマウス小核試験（2 日間腹腔内投与）では 1.5 mg Se/kg/day 以下で陰性、3.1 mg Se/kg/day で陽性であった [34]。マウスに 0.8 mg Se/kg を単回腹腔内投与後に得た骨髄細胞及び一次精母細胞の染色体異常試験の結果は陰性であった [35]。ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験では 2.7 mg Se/kg（単回静脈内投与）で陰性、2.3～2.7 mg Se/kg/day（2 回静脈内投与）で陽性であったが、ラットリンパ球では 0.68～2.7 mg Se/kg/day（2 回静脈内投与）で陰性であっ

た[27]。チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験及び SCE 試験では、2 mg Se/kg 以下（単回腹腔内投与）で陰性であったが、3 mg Se/kg で陽性であった[36]。

2.4.4.4　がん原性試験

がん原性試験として、試験方法の不備（1 用量のみの試験、検査動物数、発生臓器及び評価時期が不明、セレン酸 Na への投与物質の変更等）はあるが、マウス及びラットを用いた生涯飲水投与又は生涯混餌投与した結果がある。

マウス生涯飲水投与試験の腫瘍発生率は、対照群で 19%、0.3 mg Se/kg/day 投与群で 15%、悪性腫瘍発生率は、対照群で 8%、0.3 mg Se/kg/day 投与群で 15%であり、対照群と比較して腫瘍発生に有意差は認められなかった[23]。ラット生涯飲水投与試験では、亜セレン酸 Na の生涯投与は雌性ラットのみであり、雄性ラットへの亜セレン酸 Na 投与では 58 日齢で死亡率が 50%になったため、それ以降はセレン酸 Na 投与に切り替えた。腫瘍発生率は、対照群で 30.8%、0.2 mg Se/kg/day 投与群で 12.5%、悪性腫瘍発生率は、対照群で 16.9%、0.2 mg Se/kg/day 投与群で 12.5%であった[10]。ラット生涯混餌投与試験の腫瘍発生率は、対照群で 4.0%、亜セレン酸 Na 投与群では 0.025 mg Se/kg/day 投与で 24.5%、0.1 mg Se/kg/day 投与で 2.1%であり、腫瘍発生率に用量依存的な増加はみられなかった[14,15]。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌性マウスに亜セレン酸 Na を飲水投与（投与期間 ： 交配前 30 日から妊娠 18 日目）し、無処置の雄性マウスと交配した試験では、0.34 mg Se/kg/day で交配前の性周期延長の頻度が増加したが、受胎率、着床数及び生存胎児数に影響はみられなかった。胎児の検査では、口蓋裂及び小顎の外表異常がみられ、骨化した腰椎、仙椎及び尾椎の数が減少した。これらの異常は 0.17 mg Se/kg/day でみられなかった[37]。

交配前の雌性ラットに亜セレン酸 Na を腹腔内投与した後、無処置の雄性ラットと交配した試験では、発情前期に 0.91 mg Se/kg を単回投与した結果、受胎率、黄体数、着床数及び生存胚数への影響はみられなかったが、発情期中の単回投与で受胎率が低下した。また、1 性周期中に 0.91 mg Se/kg/回を 4 回投与すると、受胎率、黄体数、着床数及び生存胚数が減少した[38]。

交配前の雄性マウスに亜セレン酸 Na を 8 週間混餌投与し、無処置の雌性マウスと交配した試験では、0.15 mg Se/kg/day で精子濃度及び精子運動率の低下、雌性マウスの受胎率が低下し、交配が成立した妊娠マウスの出生児数が減少した[39]。

2）胚及び胎児発生に関する試験

妊娠ラットに妊娠 7 日目から 16 日目まで亜セレン酸 Na を経口投与した試験では、1.5 mg Se/kg/day 以上で母動物に体重増加抑制と摂餌量減少がみられ、胎児には胸骨分節の部分的な骨化及び過剰肋骨が増加した[40]。また、妊娠ラットに妊娠 7 日目から 19 日目まで亜セレン酸 Na を経口投与した試験では、0.005 mg Se/kg/day の投与期間中に母動物に嗜眠、脱力及び下痢がみられ、胎盤重量、胎児体重、胎児頭殿長及び胎児数が減少し、前肢の骨化遅延がみられた。0.01 mg Se/kg/day では、投与期間中に母動物 10 匹中 3 匹が死亡し、死

亡胎児を含めた胎児検査では頭頂骨、肋骨、椎体及び前肢の骨化遅延、後肢の未骨化がみられた[41]。

妊娠 8 日目のシリアンハムスターに亜セレン酸 Na を単回静脈内又は経口投与した試験では、母動物で体重増加抑制及び死亡が、胎児で体重の低値、頭殿長の減少、外脳症及び脳ヘルニアがみられた。母動物の死亡は、1.82 mg Se/kg の静脈内投与及び 6.32 mg Se/kg 以上の経口投与でみられた[42]。

妊娠 9 日目のウサギに 0.8 mg Se/kg を単回静脈内投与した試験では、亜セレン酸 Na 投与群で投与後 2 日以内に母動物 14 匹中 2 匹が死亡し、生存した母動物の子宮内を検査した結果、対照群に比べ亜セレン酸 Na 投与群で着床後損失率が増加した[43]。

3）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠 7 日目から 16 日目まで 1.5 mg Se/kg/day を経口投与した妊娠ラットから得られた出生児ラットは、出産直後の体重が低値を示したが、耳介開展、眼瞼開裂や歯萌出の時期、正向反射の有無、自発行動･探索行動及び水迷路に影響はみられなかった[40]。

出生児ラットに亜セレン酸 Na を出生後から 80 日齢まで与えた試験では、0.96 mg Se/kg/day で体重増加抑制がみられた。投与期間中の検査では、血漿中ソマトメジン C 濃度及び成長ホルモン放出濃度の低下がみられた。また、病理組織学的検査では下垂体の成長ホルモン分泌細胞に沈着物が観察された[44]。

4）出生児を用いた試験

乳児ラット（10 日齢）に亜セレン酸 Na を単回皮下投与した試験では、0.79～3.16 mg Se/kg で白内障が発症し、1.58 mg Se/kg で死亡は 31 例中 1 例であった。これに対し、2 ヵ月齢のラットに 1.58 mg Se/kg の単回皮下投与試験では 15 例中 11 例が死亡し、生存した動物に白内障発症はみられなかった[45]。

5～60 日齢のラットに 1.58 mg Se/kg を単回皮下投与した試験では、15 日齢までの動物に白内障発症がみられたが、死亡した動物はいなかった。一方、20 日齢以上の動物で白内障の発症はなく、50～60 日齢のラットでは半数以上が死亡した[46]。

乳児ラット（13 日齢）に隔日皮下投与を 5 回実施した試験では、総投与量が 3.16～3.95 mg Se/kg で白内障発症率は 100%であった[47]。

2.4.4.6　その他の毒性試験

1）局所刺激性及び抗原性試験

局所刺激性及び抗原性試験を評価した資料はないが、本薬を用いた製剤は海外で承認され、静脈内投与で使用されている。海外の添付文書には、静脈内投与後の局所刺激についての記載はないが、アレルギー反応を起こすことが記載されている。

2）免疫毒性

雄性マウス 14 日間飲水投与試験では、0.38 mg Se/kg/day 以上で胸腺及び脾臓重量の減少、LPS 刺激による脾臓マクロファージの TNF-α と IL-1β の産生量増加がみられたが、0.17 mg Se/kg/day ではこれらの変化は認められなかった[48]。

雌性ラット 10 週間飲水投与試験では、0.07 mg Se/kg/day で遅延型過敏反応が低下した[19]。

反復投与試験において、免疫系への影響が示唆される結果を下記に示す。

ラット 13 週間飲水投与試験の 0.8 mg Se/kg/day で胸腺重量が減少したが 0.4 mg Se/kg/day で胸腺の影響はみられなかった[8]。

ビーグル犬 90 日間反復投与試験の 0.6 mg Se/kg/day で胸腺重量と胸腺リンパ球が減少した[9]。

3）甲状腺への影響

ラット 40 日間混餌投与試験では、0.055 mg Se/kg/day 以上で血清中のトリヨードサイロニン（T3）濃度が低下し、0.27 mg Se/kg/day で肝臓中の type I iodothyronine deiodinase（I-D）活性は抑制された[49]。

ラット 110 日間混餌投与試験では、0.105 mg Se/kg/day で肝臓中の I-D 活性が抑制されたが、甲状腺中の T3 とサイロキシン（T4）濃度に影響はみられなかった[50]。

4）ヒトへの影響

亜セレン酸 Na を単回摂取及び反復摂取した報告を下記に示す。

亜セレン酸 Na を過量（約 400 mg～10 g）に単回摂取した場合、悪心及び嘔吐、下痢、腹痛、腐食性の胃炎、ニンニク臭、吐血、口腔粘膜の紅斑、洞性頻脈（ST と T 波異常なし）、ECG の陰性 T 波、QT 間隔延長、低血圧、低カリウム血症、低酸素血症、高ビリルビン血症、血清クレアチニン増加、急性腎不全、乏尿性無尿症がみられた[51-53]。10 g を摂取した 1 例では 6 時間後に死亡した[52]。腎生検を実施した 1 例では、腎尿細管壊死（近位尿細管）が認められた[53]。

製造ミスを起因とする亜セレン酸 Na 過量のサプリメントを反復摂取した報告では、脱毛、爪の変色・脆弱、悪心・嘔吐、酸乳臭の息、下痢、倦怠感、関節痛、筋肉痛、記憶障害、頭痛及び皮膚発疹がみられた[54,55]。摂取量及び摂取期間が判明した 98 人における、摂取量中央値は 12.8 mg Se/kg（範囲 : 0.5～115.4 mg Se/kg）、摂取期間中央値は 29 日（範囲 : 1～109 日）であった[55]。

ニューロンセロイド脂褐素症（NCL）患者への 1 年間経口（0.025～0.05 mg Se/kg）又は筋肉内投与（0.015～0.045 mg Se/kg）では、舌苔、ニンニク臭及び胃腸障害は観察されなかった[56]。また、健康人への経口投与（0.025 mg Se/kg）及び NCL 患者への筋肉内（0.004, 0.015 mg Se/kg）又は経口投与（0.025, 0.05 mg Se/kg）では、末梢血リンパ球に染色体異常と SCE の増加はみられなかった[57]。不妊症の可能性のある 17 人の男性への亜セレン酸 Na（200 μg Se/day）の 12 週間経口投与では、精子の数、運動性、前進性及び形態に影響はみられなかった[58]。

2.4.4.7　毒性試験に関する考察

亜セレン酸 Na を単回静脈内投与した急性毒性試験の結果は、マウスの LD_{50} が 2.3 mg Se/kg であった。ラットでは 16 匹中 8 匹が 3.0 mg Se/kg で死亡し、イヌの LD_{50} は 0.875～1.0 mg Se/kg の間であった。5～60 日齢のラットに 1.58 mg Se/kg を単回皮下投与した試験

では、50～60 日齢のラットで半数以上が死亡したが、10 日齢出生児ラットで死亡する動物はみられず全例に白内障が発症し、同じ動物種でも週齢により毒性反応に違いがみられた。

亜セレン酸 Na の反復投与では、0.004 mg Se/kg/day 以上で肝臓（肝細胞死等）、0.025 mg Se/kg day 以上で心臓（心筋障害等）、腎臓（腎障害等）、膵臓（間質性膵炎等）及び血球（赤血球数の減少等）、0.055 mg Se/kg/day 以上で甲状腺（T3 濃度低下）に影響がみられた。それ以外では、免疫系（0.07 mg Se/kg/day 以上）、精子を含む精巣及び精巣上体（0.1 mg Se/kg/day 以上）、体重増加抑制（0.1 mg Se/kg/day 以上）、性周期（0.4 mg Se/kg/day 以上）、外表異常（0.324 mg Se/kg/day 以上）及び神経系（0.58 mg Se/kg/day 以上）に影響がみられた。

ヒトでは、亜セレン酸 Na を過量反復摂取した場合の有害事象として脱毛、爪の異常、皮膚異常、ニンニク臭、嘔吐、下痢、倦怠感、関節痛、頭痛及び記憶障害等の報告[54,55]があり、セレンの過量摂取ではセレン中毒（呼気や尿のニンニク臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、中枢神経系の異常等）との関連が示されている[59]。ヒトでみられた外表異常（脱毛、爪の異常）、中枢神経系異常及び低ヘモグロビン値は、実験動物でも外表、中枢神経系及び血球系への影響として同様に認められた。

Se 及び亜セレン酸 Na を含む Se 化合物の毒性機序については、glutathione（GSH）枯渇、タンパク合成阻害、セレニドのメチル化の cofactor である *S*-アデノシルメチオニンの枯渇、タンパクや cofactor 上のチオール基への反応による不活性化、チオール基をもつタンパク質（GSH 等）との反応による活性酸素等の産生、タンパク中の硫黄分子の Se への置換によるケラチンの 3 次元構造構築の阻害が挙げられている[60-63]。このように多様な機序が示されているが、亜セレン酸 Na を含む Se 化合物の毒性機序の詳細は明確にわかっていない。複合的な作用による可能性があると考えられる。

遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の結果は、ほとんどが陽性であった[24-32]。*In vivo* 試験の結果は、マウスに筋肉内投与した小核試験の結果を除き、投与量により異なった。小核試験で小核含有の多染性赤血球が増加しなかった投与量は、マウスに 7 日間飲水投与した小核試験の 0.9 mg Se/kg/day[25]、マウスに亜セレン酸を 2 日間腹腔内投与の 1.5 mg Se/kg/day 以下[34]であった。逆に、小核が増加した投与量はマウスに亜セレン酸を 2 日間腹腔内投与の 3.1 mg Se/kg/day であった[34]。同様に、染色体異常試験及び SCE 試験でも投与量により異なった結果がみられた[27,35,36]。*In vivo* 試験の結果は陰性と陽性があり、投与量により異なっていることに加え、ヒトでも 0.05 mg Se/kg/day の経口投与で末梢血リンパ球に染色体異常及び姉妹染色分体交換頻度の増加は観察されておらず[57]、亜セレン酸 Na がチオール基をもつタンパク質と反応し活性酸素が生成するという報告もあることから、亜セレン酸 Na による直接的な影響とは考えにくい。添加物評価書では、直接的な DNA 傷害性によるものではなく、適切な量を摂取する限り亜セレン酸 Na の遺伝毒性の懸念はないと判断されている[64]。

がん原性試験では、0.025～0.3 mg Se/kg/day で種々の臓器や組織に異常が認められたが、腫瘍発生数の増加は認められなかった[10,14,15,23]。United States Environmental Protection Agency（US EPA）及び International Agency for Research on Cancer（IARC）は、遺伝毒性とがん原性試験の結果が一致しなかったため、ヒトの発がん性に関して分類できない物質及びグループに分類している[65,66]。遺伝毒性とがん原性試験の結果が一致しなかった原因として、亜セレン酸 Na の遺伝毒性に閾値があると考えられることから、がん原性試験の投

与量が閾値以内であった可能性もある。

0.17 mg Se/kg/day を飲水投与した雌性マウスと無処置の雄性マウスを交配した結果、雌性マウスの性周期及び受胎率に影響はみられなかった[37]。0.15 mg Se/kg/day を 8 週間混餌投与した雄性マウスと無処置の雌性マウスを交配した結果、雄性マウスの精子濃度及び精子運動率が低下し、雌性マウスの受胎率は低下した[39]。ヒトでは、亜セレン酸 Na（200 μg Se/day）を 12 週間経口摂取した結果、精子の数、運動性及び形態に影響は認められなかったとの報告[56]もある。実験動物では亜セレン酸 Na の過量投与で精子への影響が示された。

胚・胎児毒性に対する亜セレン酸 Na の影響として、胎児体重の低値、胎児死亡率の増加、骨化遅延、過剰肋骨、脳ヘルニア及び外脳症がみられた[40-43]。これらの胎児毒性・胎児奇形のほとんどは、母動物にも体重増加抑制又は死亡がみられた投与量であった。なお、雌性マウスに交配前 30 日から妊娠 18 日目まで 0.17 mg Se/kg/day を飲水投与した結果、胎児への影響はみられなかった[37]。

出生後ラット及び離乳後ラット（21 日齢）への亜セレン酸 Na の投与で体重増加抑制がみられ、成長への影響が示唆された。この成長への影響には、成長ホルモン放出濃度の低下、下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞への沈着物が確認されていることから、下垂体への作用が考えられる。また、亜セレン酸 Na の投与終了後の観察では体重の急激な増加がみられ、成長ホルモン放出濃度も回復したことから下垂体への影響は可逆的な作用と考えられる。

Se は必須微量元素であり、生体内におけるセレノプロテインの構成要素である。セレノプロテインは、ゲノム解析によりヒトでは 25 種類存在し、生体の抗酸化システムとしても重要な役割を担っている。生体内の Se が欠乏すると、下肢の筋肉痛、皮膚の乾燥、心筋障害を起こし、死亡する場合もある。Se が欠乏している患者には、Se の補充が必要であるが、国内ではセレン製剤は承認されておらず、院内製剤で治療が行われているのが現状である。一方、海外ではすでに医薬品として承認されており、Se 欠乏症患者に使用されている。

毒性試験の結果は、亜セレン酸 Na の過量投与により外表、中枢神経系及び血球系を含む様々な組織や臓器に影響がみられた。亜セレン酸 Na の遺伝毒性は直接的な影響ではなく活性酸素等を介している可能性が考えられた。また、亜セレン酸 Na の過量投与では、雄生殖系、胚・胎児への影響が示された。反復投与毒性試験で最も低い NOAEL はラット 3 ヵ月混餌投与試験の 0.002 mg Se/kg/day であった。

Se の摂取量に関しては、US EPA では慢性経口暴露の参照用量（RfD）を 0.005 mg Se/kg/day[65]、日本では 2015 年の食事摂取基準で耐容上限量を 0.0044 mg Se/kg/day[67]また、清涼飲料水評価書では耐容一日摂取量を 0.004 mg Se/kg/day と設定している[59]。これらの値はいずれもヒトのデータからの NOAEL を用いている。

Se 欠乏症患者への Se の補充は必要である。その一方で、動物実験の結果から、亜セレン酸 Na の過量投与により、遺伝毒性、雄生殖系及び妊娠時に影響を及ぼす可能性が示され、過量投与時の影響として注意喚起が必要と考える。したがって、亜セレン酸 Na の使用には、用法・用量を遵守し、血清 Se 濃度を定期的にモニタリングすることが必要と考える。

2.4.5　総括及び結論

Se 欠乏症における亜セレン酸 Na 投与による Se 補充は、Se 欠乏により低下した一部のセレノプロテイン発現量及び生理活性を回復させることで、Se 欠乏症状の改善及び Se 欠乏症状の発現に対する予防効果を発揮すると考えられる。したがって、Se 欠乏症状を呈する患者及び臨床症状発現前の血清 Se 濃度低値の患者に対する有効性が期待される。また、Se 欠乏症の一部の症状は不可逆的であることから[13-16]、長期にわたる栄養管理療法施行時など Se 欠乏症に至るリスクが想定される場合には、血清 Se 濃度のモニタリングの必要性、並びに亜セレン酸 Na の点滴静脈内注射及び静脈内注射による Se 補充の必要性を考慮すべきであると考える。

副次的薬理作用として、亜セレン酸 Na 投与による免疫調節作用及び炎症性サイトカイン産生抑制作用が示唆されるため、食餌性疾患及び敗血症などの疾患における低 Se 栄養状態への亜セレン酸 Na 投与による Se 補充は免疫系機能の正常化に寄与する可能性が期待される。

安全性薬理試験として、亜セレン酸 Na は、心血管系、中枢神経系、呼吸器系に影響を及ぼすと考えられる。一方で、使用経験データが蓄積されている諸外国の添付文書には副作用情報がほとんど記載されていない。非臨床安全性試験成績及び既に蓄積されたヒトにおける安全性情報を総合的に考えると、低 Se 血症患者への亜セレン酸 Na の使用にあたっては、用法・用量を遵守し、血清 Se 濃度が基準値内にコントロールされるように、定期的なモニタリングの実施が望ましいと考えられる。

生体 Se 濃度は、腎排泄を介して一定値を維持するように調節されている。したがって、用法・用量を遵守することで血清 Se 濃度は基準値から大きく外れないと考えるが、代謝・排泄系に異常をきたしている場合には、その調節が正常に機能しないことも懸念されるため、定期的なモニタリングが望ましいと考える。また、亜セレン酸 Na の投与により胎児への Se 移行が認められたことから、妊婦へ投与する際には注意が必要である。高用量の亜セレン酸 Na は *in vivo* で CYP 阻害作用を示したが、臨床用量は低いことから相互作用が生じる可能性は低いと考える。

国内及び国外で使用経験データが蓄積されていることや Se 欠乏症による障害を考慮すると、低 Se 血症患者への亜セレン酸 Na による Se の補充は必要であると考える。しかし、ヒト及び実験動物への亜セレン酸 Na の過量投与時の報告から、脱毛や爪の変形などといった外表異常、中枢神経系、血球など各臓器への影響も認められているため、適切な使用量が求められる。また、亜セレン酸 Na の過量投与時には遺伝毒性、精子への影響並びに胎児への影響が実験動物でみられていることから、過量投与時の影響として注意喚起が必要と考える。また、治療中の血清 Se 濃度等を定期的にモニタリングすること及び用法・用量を遵守することにより、安全に使用できると考える。

2.4.6　引用文献

薬理試験

1) Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. Antioxid Redox Signal. 2007;9(7):775-806.
2) Agay D, Sandre C, Ducros V, Faure H, Cruz C, Alonso A, et al. Optimization of selenium status by a single intraperitoneal injection of Se in Se-deficient rat: possible application to burned patient treatment. Free Radic Biol Med. 2005;39(6):762-8.（参考資料 4.2.1.1.1-2）
3) Peng D, Zhang J, Liu Q. Effect of sodium selenosulfate on restoring activities of selenium-dependent enzymes and selenium retention compared with sodium selenite in vitro and in vivo. Biol Trace Elem Res. 2007;117(1-3):77-88.（参考資料 4.2.1.1.1-3）
4) Xing Y, Liu Z, Yang G, Gao D, Niu X. MicroRNA expression profiles in rats with selenium deficiency and the possible role of the Wnt/β-catenin signaling pathway in cardiac dysfunction. Int J Mol Med. 2015;35(1):143-52.（参考資料 4.2.1.1.2-3）
5) Nakayama A, Hill KE, Austin LM, Motley AK, Burk RF. All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium. J Nutr. 2007;137(3):690-3.（参考資料 4.2.1.1.1-1）
6) Wu Q, Huang K. Effect of long-term Se deficiency on the antioxidant capacities of rat vascular tissue. Biol Trace Elem Res. 2004;98(1):73-84.（参考資料 4.2.1.1.2-1）
7) Shiobara Y, Yoshida T, Suzuki KT. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. Toxicol Appl Pharmacol. 1998;152(2):309-14.（参考資料 4.2.1.1.2-6）
8) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1979;32(10):2076-85.
9) 姫野 誠一郎. セレン. In: 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査, ーその数値をどう読むかー［第 7 版］. 大阪: 日本臨牀社; 2010. 日本臨牀. 68 増刊号, p. 329-32.
10) 伊東 正道, 武山 直治, 山田 勝己, 毛利 喜洋, 大沼 俊和. セレン欠乏症の 1 例. 岐阜県厚生連医学雑誌. 1997;18:10-5.
11) 高木 洋治. 微量元素. In: 岩佐 正人, 竹山 廣光, 田中 芳明, 編集者. 静脈経腸栄養ハンドブック. 東京: 南江堂, 2011. p.62-9.
12) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011; 26(3):991-5.
13) Saito Y, Hashimoto T, Sasaki M, Hanaoka S, Sugai K. Effect of selenium deficiency on cardiac function of individuals with severe disabilities under long-term tube feeding. Dev Med Child Neurol. 1998;40(11):743-8.
14) Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Maynard EP 3rd, Ruskin JN, Wen Z, et al. An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. N Engl J Med. 1981;304(20):1210-2.
15) Quercia RA, Korn S, O'Neill D, Dougherty JE, Ludwig M, Schweizer R, et al. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient receiving long-term home parenteral nutrition. Clin Pharm. 1984;3(5):531-5.
16) 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):827-31.

17) Gomez RM, Levander OA, Sterin-Borda L. Reduced inotropic heart response in selenium-deficient mice relates with inducible nitric oxide synthase. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284(2):H442-8.（参考資料 4.2.1.1.2-2）

18) Lymbury RS, Marino MJ, Perkins AV. Effect of dietary selenium on the progression of heart failure in the ageing spontaneously hypertensive rat. Mol Nutr Food Res. 2010;54(10):1436-44.（参考資料 4.2.1.1.2-4）

19) Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. Nat Med. 1995;1(5):433-6.（参考資料 4.2.1.1.2-5）

20) Beck MA, Esworthy RS, Ho YS, Chu FF. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. FASEB J. 1998;12(12):1143-9.

21) Hwang SW, Lee HJ, Suh KS, Kim ST, Park SW, Hur DY, et al. Changes in murine hair with dietary selenium excess or deficiency. Exp Dermatol. 2011;20(4):367-9.（参考資料 4.2.1.1.2-7）

22) Sengupta A, Lichti UF, Carlson BA, Ryscavage AO, Gladyshev VN, Yuspa SH, et al. Selenoproteins are essential for proper keratinocyte function and skin development. PLoS One. 2010;5(8):e12249.（参考資料 4.2.1.1.2-8）

23) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, et al. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.

24) Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, Javadi A. Correlation between serum selenium level and febrile seizures. Pediatr Neurol. 2010;43(5):331-4.

25) Ashrafi MR, Shams S, Nouri M, Mohseni M, Shabanian R, Yekaninejad MS, et al. A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. Epilepsia. 2007;48(9):1750-5.

26) Savaskan NE, Bräuer AU, Kühbacher M, Eyüpoglu IY, Kyriakopoulos A, Ninnemann O, et al. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. FASEB J. 2003;17(1):112-4.（参考資料 4.2.1.1.2-9）

27) Renko K, Werner M, Renner-Müller I, Cooper TG, Yeung CH, Hollenbach B, et al. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor-incoordination in Sepp-knockout mice. Biochem J. 2008;409(3):741-9.（参考資料 4.2.1.1.2-10）

28) Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. Dietary selenium modulates activation and differentiation of $CD4^+$ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. J Nutr. 2010;140(6):1155-61.（参考資料 4.2.1.2.1-1）

29) Shrimali RK, Irons RD, Carlson BA, Sano Y, Gladyshev VN, Park JM, et al. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. J Biol Chem. 2008;283(29):20181-5.（参考資料 4.2.1.2.1-2）

30) Stoedter M, Renko K, Hög A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune

response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. Biochem J. 2010;429(1):43-51.（参考資料 4.2.1.2.2-1）

31) Ahmad AS, Zia S, Sayeed I, Ansari MA, Ahmad M, Salim S, et al. Sodium selenite stimulates neurobehavior and neurochemical activities in rats. Biol Trace Elem Res. 2005;103(1):59-68.（参考資料 4.2.1.3.1-8）
32) Takahata R, Matsumura H, Kantha SS, Kubo E, Kawase K, Sakai T, et al. Intravenous administration of inorganic selenium compounds, inhibitors of prostaglandin D synthase, inhibits sleep in freely moving rats. Brain Res. 1993;623(1):65-71.（参考資料 4.2.1.3.1-13）
33) Schnell RC, Early JL. Sex-related differences in selenium-induced alterations in drug action in the rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1981;32(3):561-4.（参考資料 4.2.1.3.1-9; 4.2.1.4.1-1）
34) Rehni AK, Singh TG. Selenium induced anticonvulsant effect: a potential role of prostaglandin E(1) receptor activation linked mechanism. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(1):31-9.（参考資料 4.2.1.3.1-10）
35) Naziroğlu M, Kutluhan S, Yilmaz M. Selenium and topiramate modulates brain microsomal oxidative stress values, Ca^{2+}-ATPase activity, and EEG records in pentylentetrazol-induced seizures in rats. J Membr Biol. 2008;225(1-3):39-49.（参考資料 4.2.1.3.1-11）
36) Watanabe C, Suzuki T. Sodium selenite-induced hypothermia in mice: indirect evidence for a neural effect. Toxicol Appl Pharmacol. 1986;86(3):372-9.（参考資料 4.2.1.3.1-12）
37) Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. Life Sci. 2005;76(10):1099-109.（参考資料 4.2.1.3.1-3）
38) 清水 美帆, 立屋敷 哲, 川村 堅, 増田 佳史, 藤田 剛. 有機セレンと無機セレンのラットに対する過剰投与毒性と酸化ストレス度. Biomed Res Trace Elements. 2009;20(1):69-73.（参考資料 4.2.1.3.1-6）
39) Morss SG, Olcott HS. Absence of effect of tocopherol on acute oral toxicity of sodium selenite in the rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1967;124(2):483-5.（参考資料 4.2.1.3.1-5）
40) Ohba T, Suzuki T, Watanabe C, Himeno S. Transient hyperphagia after sodium selenite injection in mice. Toxicol Lett. 1987;39(2-3):275-81.（参考資料 4.2.1.3.1-2）
41) Ammar EM, Couri D. Acute toxicity of sodium selenite and selenomethionine in mice after ICV or IV administration. Neurotoxicology. 1981;2(2):383-6.（参考資料 4.2.1.3.1-1）
42) Franke KW, Moxon AL. A Comparison of the minimum fatal doses of selenium, tellurium, arsenic and vanadium. J Pharmacol Exp Ther. 1936;58(4):454-9.（参考資料 4.2.1.3.1-4）
43) Heinrich M, MacCanon DM. Some observations on the toxicity of intravenous sodium selenite in dogs. Proc S D Acad Sci. 1957;36:173-7.（参考資料 4.2.1.3.1-7）
44) Heinrich MA Jr, MacCanon DM. Some effects of sodium selenite on the cardiovascular system. Toxicol Appl Pharmacol. 1960;2:33-43.（参考資料 4.2.1.3.1-16）
45) Guo JA, Li GM, Zhao WG, Tang FZ, Zhang X, Zhang CY. [Cardiovascular effects of sodium selenite (author's transl)]. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1981;2(2):93-7.（参考資料 4.2.1.3.1-18）
46) Franconi F, Manghi N, Giotti A, Martini F, Dini G. Effect of selenium on the contractile force of isolated and perfused guinea-pig heart. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1980;46(2):98-

104.（参考資料 4.2.1.3.1-20）
47) Guo JA, Tang FZ, Li GM, Zhao WG. [Influence of sodium selenite on cardiac myodynamic effects (author's transl)]. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1982;3(1):25-9.（参考資料 4.2.1.3.1-21）
48) Aviado DM, Drimal J, Watanabe T, Lish PM. Cardiac effects of sodium selenite. Cardiology. 1975;60(2):113-20.（参考資料 4.2.1.3.1-17）
49) Heinrich MA Jr, MacCanon DM. Respiratory responses to sodium selenite. Toxicol Appl Pharmacol. 1961;3:174-81.（参考資料 4.2.1.3.1-19）
50) Turan B, Koç E, Hotomaroglu O, Kiziltan E, Yildirim S, Demirel E. Tissue and concentration-dependent effects of sodium selenite on muscle contraction. Biol Trace Elem Res. 1998;62(3):265-80.（参考資料 4.2.1.3.1-14）
51) Lin-Shiau SY, Liu SH, Fu WM. Studies on the contracture of the mouse diaphragm induced by sodium selenite. Eur J Pharmacol. 1989;167(1):137-46.（参考資料 4.2.1.3.1-15）
52) NTP toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite (CAS Nos. 13410-01-0 and 10102-18-8) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxic Rep Ser. 1994;38:1-E5.（参考資料 4.2.1.3.1-23）
53) Lu J, Berndt C, Holmgren A. Metabolism of selenium compounds catalyzed by the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase. Biochim Biophys Acta. 2009;1790(11):1513-9.
54) Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011;14(7):1337-83.
55) 高橋 章, 杉浦 正彦. 血清中セレンの測定法. Biomed Res Trace Elements. 1991;2(2):267-8.
56) Smith MI, Stohlman EF, Lillie RD. The toxicity and pathology of selenium. J Pharmacol Exp Ther. 1937;60(4):449-71.
57) 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. p.311-4. Available from: http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf

薬物動態試験

1) 増元 浩, 中岡 稔, 堤 修一郎, 西山 真一郎, 市毛 一美, 唐澤 良夫ほか. ラットにおける Ebselen の体内動態（第 3 報）：^{75}Se 標識体投与後の吸収，分布及び排泄. 薬物動態. 1997;12(6):619-29.（参考資料 4.2.2.2-1, 4.2.2.3-1, 4.2.2.5-4）
2) Natsuhori M, Nagaoka T, Ito N, Sera K, Futatsugawa S. Pharmacokinetics of selenium after sodium selenite administration to rats. Int J PIXE. 1998;8(2&3):89-97.（参考資料 4.2.2.2-2, 4.2.2.5-5）
3) Furchner JE, London JE, Wilson JS. Comparative metabolism of radionuclides in mammals-IX. Retention of ^{75}Se in the mouse, rat, monkey and dog. Health Phys. 1975;29(5):641-8.（参考資料 4.2.2.2-3）
4) Suzuki KT, Itoh M. Metabolism of selenite labelled with enriched stable isotope in the bloodstream. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997;692(1):15-22.（参考資料 4.2.2.2-4）
5) Vendeland SC, Butler JA, Whanger PD. Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat. J Nutr Biochem. 1992;3(7):359-65.（参考資料 4.2.2.2-5）
6) Butler JA, Whanger PD, Kaneps AJ, Patton NM. Metabolism of selenite and selenomethionine in the rhesus monkey. J Nutr. 1990;120(7):751-9.（参考資料 4.2.2.2-6, 4.2.2.3-5）
7) Hopkins LL Jr, Pope AL, Baumann CA. Distribution of microgram quantities of selenium in the tissues of the rat, and effects of previous selenium intake. J Nutr. 1966;88(1):61-5.（参考資料 4.2.2.3-2, 4.2.2.5-1）
8) 小宮 和英, 小池 いずみ, 河内 佐十. セレンによる水銀の減毒作用に関する研究（第 2 報）水銀及びセレン同時投与群における水銀とセレンの反応. 衛生化学. 1977;23(4):244-52.（参考資料 4.2.2.3-3）
9) 長谷川 明, 鈴木 康雄, 浦久保 五郎. セレン化合物の衛生化学的研究（第 2 報）亜セレン酸ナトリウムの連続経口投与における投与用量と体内残留，分布，排泄の関係について. 衛生化学. 1974;20(5):273-81.（参考資料 4.2.2.3-4）
10) Nishikido N, Suzuki T. Effects of gestational stage and injection route on the corporeal distribution and placental transfer of selenium in pregnant mice. Ind Health. 1985;23(2):95-106.（参考資料 4.2.2.3-6）
11) 長谷川 明, 浦久保 五郎. セレン化合物の衛生化学的研究（第 3 報）亜セレン酸ナトリウムの母体内分布と胎仔への移行，分布について. 衛生化学. 1974;20(6):341-3.（参考資料 4.2.2.3-7）
12) 長谷川 明. セレン化合物の衛生化学的研究（第 4 報）血液分画中のセレンの分布について. 衛生化学. 1975;21(6):356-60.（参考資料 4.2.2.3-8）
13) Sandholm M. Function of erythrocytes in attaching selenite-se onto specific plasma proteins. Acta Pharmacol Toxicol(Copenh). 1975;36(4):321-7.（参考資料 4.2.2.3-9）
14) Gasiewicz TA, Smith JC. The metabolism of selenite by intact rat erythrocytes in vitro. Chem Biol Interact. 1978;21(2-3):299-313.（参考資料 4.2.2.3-10）
15) Mas A, Jiang JY, Sarkar B. Selenite metabolism in rat and human blood. Biol Trace Elem Res. 1988;15(1):97-110.（参考資料 4.2.2.3-11）
16) Sandholm M. The initial fate of a trace amount of intravenously administered selenite. Acta

Pharmacol Toxicol(Copenh). 1973;33(1):1-5.（参考資料 4.2.2.3-12）

17) Suzuki KT, Shiobara Y, Itoh M, Ohmichi M. Selective uptake of selenite by red blood cells. Analyst. 1998;123(1):63-7.（参考資料 4.2.2.3-13）
18) Haratake M, Hongoh M, Miyauchi M, Hirakawa R, Ono M, Nakayama M. Albumin-mediated selenium transfer by a selenotrisulfide relay mechanism. Inorg Chem. 2008;47(14):6273-80.（参考資料 4.2.2.3-14）
19) Motsenbocker MA, Tappel AL. A selenocysteine-containing selenium-transport protein in rat plasma. Biochim Biophys Acta. 1982;719(1):147-53.（参考資料 4.2.2.3-15）
20) Shigeta K, Matsumura K, Suzuki Y, Shinohara A, Furuta N. Distribution and dynamic pathway of selenium species in selenium-deficient mice injected with ^{82}Se-enriched selenite. Anal Sci. 2008;24(9):1117-22.（参考資料 4.2.2.3-16）
21) Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. J Nutr. 2003;133(5 Suppl 1):1517S-20S.（参考資料 4.2.2.3-17）
22) Juresa D, Blanusa M, Francesconi KA, Kienzl N, Kuehnelt D. Biological availability of selenosugars in rats. Chem Biol Interact. 2007;168(3):203-10.（参考資料 4.2.2.4-2）
23) Lobinski R. Edmonds JS, Suzuki KT, Uden PC. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. Pure Appl. Chem. 2000;72(3):447-61.
24) Suzuki KT, Ogra Y. Metabolic pathway for selenium in the body: speciation by HPLC-ICP MS with enriched Se. Food Addit Contam. 2002;19(10):974-83.
25) Suzuki Y, Hashiura Y, Matsumura K, Matsukawa T, Shinohara A, Furuta N. Dynamic pathways of selenium metabolism and excretion in mice under different selenium nutritional statuses. Metallomics. 2010;2(2):126-32.（参考資料 4.2.2.4-1）
26) Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Soda K. Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. J Biol Chem. 1982;257(8):4386-91.（参考資料 4.2.2.4-3）
27) Mozier NM, McConnell KP, Hoffman JL. S-adenosyl-L-methionine: thioether S-methyltransferase, a new enzyme in sulfur and selenium metabolism. J Biol Chem. 1988;263(10):4527-31.（参考資料 4.2.2.4-5）
28) Burk RF, Brown DG, Seely RJ, Scaief CC 3rd. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of $^{75}SeO_3^{2-}$ in the rat. J Nutr. 1972;102(8):1049-55.（参考資料 4.2.2.5-2）
29) Ewan RC, Pope AL, Baumann CA. Elimination of fixed selenium by the rat. J Nutr. 1967;91(4):547-54.（参考資料 4.2.2.5-3）
30) Hirooka T, Galambos JT. Selenium metabolism. I. Respiratory excretion. Biochim Biophys Acta. 1966;130(2):313-20.（参考資料 4.2.2.5-6）
31) Smith AM, Picciano MF. Relative bioavailability of seleno-compounds in the lactating rat. J Nutr. 1987;117(4):725-31.（参考資料 4.2.2.5-7）
32) Gregus Z, Gyurasics A, Csanaky I. Effects of arsenic-, platinum-, and gold-containing drugs on the disposition of exogenous selenium in rats. Toxicol Sci. 2000;57(1):22-31.（参考資料

4.2.2.5-8）

33) Ishikawa M, Sasaki M, Koiwai K, Ozaki M, Takayanagi Y, Sasaki K. Inhibition of hepatic mixed-function oxidase enzymes in mice by acute and chronic treatment with selenium. J Pharmacobiodyn. 1992;15(8):377-85.（参考資料 4.2.2.6-1）

34) Schnell RC, Early JL, Deimling MJ, Merrick BA, Davies MH. Effect of acute and repeated selenium treatment on hepatic monooxygenase enzyme activity in male rats. Toxicol Lett. 1983;17(1-2):193-200.（参考資料 4.2.2.6-2）

35) Shimada T, El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Sutter TR, Guengerich FP, Yamazaki H. Inhibition of human cytochrome P450-catalyzed oxidations of xenobiotics and procarcinogens by synthetic organoselenium compounds. Cancer Res. 1997;57(21):4757-64.（参考資料 4.2.2.6-3）

36) Thomson CD, Stewart RD. The metabolism of (^{75}Se)selenite in young women. Br J Nutr. 1974;32(1):47-57.

37) Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Kinetics of a single administration of 74Se-selenite by oral and intravenous routes in adult humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12(4):351-5.

38) Jereb M, Falk R, Jereb B, Lindhe C. Radiation dose to the human body from intravenously administered ^{75}Se-sodium selenite. J Nucl Med. 1975;16(9):846-50.

39) Robinson MF, Rea HM, Friend GM, Stewart RD, Snow PC, Thomson CD. On supplementing the selenium intake of New Zealanders. 2. Prolonged metabolic experiments with daily supplements of selenomethionine, selenite and fish. Br J Nutr. 1978;39(3):589-600.

40) Kuehnelt D, Juresa D, Kienzl N, Francesconi KA. Marked individual variability in the levels of trimethylselenonium ion in human urine determined by HPLC/ICPMS and HPLC/vapor generation/ICPMS. Anal Bioanal Chem. 2006;386(7-8): 2207-12.

41) Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, Motley AK, Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(4):804-10.

42) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, et al. Metabolism of selenite in men with widely varying selenium status. J Am Coll Nutr. 1999;18(5):462-9.

毒性試験

1) Ammar EM, Couri D. Acute toxicity of sodium selenite and selenomethionine in mice after ICV or IV administration. Neurotoxicology. 1981;2(2):383-6.（参考資料 4.2.3.1-1）
2) 遠山千春. 塩化メチル水銀および亜セレン酸ナトリウム投与マウスにおける水銀とセレンの生体内分布. 産業医学. 1975;17(6):491-7.（参考資料 4.2.3.1-2）
3) Smith MI, Stohlman EF, Lillie RD. The toxicity and pathology of selenium. J Pharmacol Exp Ther. 1937;60(4):449-71.（参考資料 4.2.3.1-3）
4) Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;20(1):89-96.（参考資料 4.2.3.1-4）
5) Morss SG, Olcott HS. Absence of effect of tocopherol on acute oral toxicity of sodium selenite in the rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1967;124(2):483-5.（参考資料 4.2.3.1-5）
6) Heinrich M, MacCanon DM. Some observations on the toxicity of intravenous sodium selenite in dogs. Proc S D Acad Sci. 1957;36:173–7.（参考資料 4.2.3.1-6）
7) Halverson AW, Palmer IS, Guss PL. Toxicity of selenium to post-weanling rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1966;9(3):477-84.（参考資料 4.2.3.2-5）
8) NTP toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite (CAS Nos. 13410-01-0 and 10102-18-8) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxic Rep Ser. 1994;38:1-E5.（参考資料 4.2.3.2-2）
9) Griffiths JC, Matulka RA, Power R. Acute and subchronic toxicity studies on Sel-Plex®, a standardized, registered high-selenium yeast. Int J Toxicol. 2006;25(6):465-76.（参考資料 4.2.3.2-10）
10) Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: Effect on growth, survival, and tumors. J Nutr. 1971;101:1531-40.（参考資料 4.2.3.4.1-2）
11) Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. Arch Environ Contam Toxicol. 2000;39(1):32-7.（参考資料 4.2.3.2-1）
12) Mihailović M, Matić G, Lindberg P, Žigić B. Accidental selenium poisoning of growing pigs. Biol Trace Elem Res. 1992;33:63-9.（参考資料 4.2.3.2-12）
13) Turan B, Hotomaroglu Ö, Kiliç M, Demirel-Yilmaz E. Cardiac dysfunction induced by low and high diet antioxidant levels comparing selenium and vitamin E in rats. Regul Toxicol Pharmacol. 1999;29:142-50.（参考資料 4.2.3.2-9）
14) Tinsley IJ, Harr JR, Bone JF, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity. In: Muth OH, Odfield JE, Weswig PH, editors. Selenium in biomedicine. Proceedings of the first international symposium; 1966; Oregon State University. AVI publishing Co.;1967.p.141-52.（参考資料 4.2.3.4.1-3）
15) Harr JR, Bone JF, Tinsley IJ, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Muth OH, Oldfield JE, Weswig PH, editors. Selenium in biomedicine. Proceedings of the first international symposium; 1966; Oregon State University. AVI publishing Co.;1967.p.153-78.（参考資料 4.2.3.4.1-4）
16) Kołodziejczyk L, Put A, Grzela P. Liver morphology and histochemistry in rats resulting from

ingestion of sodium selenite and sodium fluoride. Fluoride. 2000;33(1):6-16.（参考資料 4.2.3.2-8）

17) Chen C, Hedstrom O, Whanger PD. Effect of vitamin B_{12} on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite. Toxicology. 1993;85(2-3):101-15.（参考資料 4.2.3.2-6）
18) Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats. Life Sci. 2005;76(17):1989-2003.（参考資料 4.2.3.2-7）
19) Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA, Henningsen GM. Immune responses in rats supplemented with selenium. Clin Exp Immunol. 1986;63(3):570-6.（参考資料 4.2.3.7.2-2）
20) Kaur R, Parshad VR. Effects of dietary selenium on differentiation, morphology and functions of spermatozoa of the house rat, *Rattus rattus* L. Mutat Res. 1994;309(1):29-35.（参考資料 4.2.3.2-3）
21) Mahan DC, Magee PL. Efficacy of dietary sodium selenite and calcium selenite provided in the diet at approved, marginally toxic, and toxic levels to growing swine. J Anim Sci. 1991;69(12):4722-5.（参考資料 4.2.3.2-11）
22) Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Orskov H. Growth in young rats after termination of sodium selenite exposure: Studies of growth hormone and somatomedin C. Toxicology. 1988;48(2):167-76.（参考資料 4.2.3.2-4）
23) Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival, and tumors. Arch Environ Health. 1972;24(1):66-71.（参考資料 4.2.3.4.1-1）
24) Noda M, Takano T, Sakurai H. Mutagenic activity of selenium compounds. Mutat Res. 1979;66(2):175-9.（参考資料 4.2.3.3.1-1）
25) Balansky RM. Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo. Mutat Res. 1991;263(4):231-6. （参考資料 4.2.3.3.1-2, 4.2.3.3.2-2）
26) Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y, Kurata H, Tonomura M, Tonomura A. Studies on selenium-related compounds. V. Cytogenetic effect and reactivity with DNA. Mutat Res. 1976;40(3):177-84. （参考資料 4.2.3.3.1-3）
27) Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. Mutat Res. 1986;169:61-9.（参考資料 4.2.3.3.1-4, 4.2.3.3.2-5）
28) Khalil AM. The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium. Mutat Res. 1989;224(4):503-6.（参考資料 4.2.3.3.1-5）
29) Biswas S, Talukder G, Sharma A. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. Toxicol In Vitro. 2000;14(5): 405-8.（参考資料 4.2.3.3.1-6）
30) Lo LW, Koropatnick J, Stich HF. The mutagenicity and cytotoxicity of selenite, "activated" selenite and selenate for normal and DNA repair-deficient human fibroblasts. Mutat Res. 1978;49(3):305-12.（参考資料 4.2.3.3.1-7）
31) Whiting RF, Wei L, Stich HF. Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione. Mutat Res. 1980;78(2):159-69.（参考資料 4.2.3.3.1-8）

32) Ray JH, Altenburg LC. Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium. Mutat Res. 1980;78:261-6.（参考資料 4.2.3.3.1-9）
33) Rusov Č, Živković R, Soldatović B, Jojić-Maličević L, Stanimirović Z. A study of selenium genotoxicity in the micronucleus test on mice. Acta Veterinaria. 1996;45(2-3):161-6.（参考資料 4.2.3.3.2-1）
34) Itoh S, Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. Mutat Res. 1996;367(4):233-6.（参考資料 4.2.3.3.2-3）
35) Norppa H, Westermarck T, Oksanen A, Rimaila-Pärnänen E, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. II. Aberrations in mouse bone marrow and primary spermatocytes. Hereditas. 1980;93(1):97-9.（参考資料 4.2.3.3.2-4）
36) Norppa H, Westermarck T, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow. Hereditas. 1980;93(1):101-5.（参考資料 4.2.3.3.2-6）
37) Nobunaga T, Satoh H, Suzuki T. Effects of sodium selenite on methylmercury embryotoxicity and teratogenicity in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1979;47(1):79-88.（参考資料 4.2.3.5.1-1）
38) Parshad RK. Effects of selenium toxicity on oestrous cyclicity, ovarian follicles, ovulation and foetal survival in rats. Indian J Exp Biol. 1999;37(6):615-7.（参考資料 4.2.3.5.1-2）
39) Kaushal N, Bansal MP. Diminished reproductive potential of male mice in response to selenium-induced oxidative stress: Involvement of HSP70, HSP70-2, and MSJ-1. J Biochem Mol Toxicol. 2009;23(2): 125-36.（参考資料 4.2.3.5.1-3）
40) Danielson M, Teiling AKY, Danielsson BRG. Developmental toxicity of selenite: Teratological and behavioral studies in rats and effects on embryonic cells in vitro. Int J Feto- Matern Med. 1988;1(2):31-41.（参考資料 4.2.3.5.2-1, 4.2.3.5.3-1）
41) Helal MA. Toxicological study of sodium selenite on fetal development and DNA fragmentation in liver cells of pregnant rats. Biol Trace Elem Res. 2011;140(1):114-26.（参考資料 4.2.3.5.2-2）
42) Ferm VH, Hanlon DP, Willhite CC, Choy WN, Book SA. Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters. Reprod Toxicol. 1990;4(3):183-90.（参考資料 4.2.3.5.2-3）
43) Berschneider VF, Willer S, Hess M, Neuffer K. Fetale und maternale schadwirkungen bei kaninchen nach der applikation von natriumselenit, Ursoselevit pro inj.® und Ursoselevit-Prämix®. Monatsh Veterinarmed 1977;32(8):299-304.（参考資料 4.2.3.5.2-4）
44) Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Esmann J. Evidence that selenium induces growth retardation through reduced growth hormone and somatomedin C production. Endocrinology. 1987;120(2):659-63.（参考資料 4.2.3.5.3-2）
45) Ošťádalová I, Babický A, Obenberger J. Cataract induced by administration of a single dose of sodium selenite to suckling rats. Experientia. 1978;34(2):222-3.（参考資料 4.2.3.5.4-1）
46) Ošťádalová I, Babický A, Obenberger J. Cataractogenic and lethal effect of selenite in rats

during postnatal ontogenesis. Physiol Bohemoslov. 1979;28(5):393-7.（参考資料 4.2.3.5.4-2）

47) Huang LL, Zhang CY, Hess JL, Bunce GE. Biochemical changes and cataract formation in lenses from rats receiving multiple, low doses of sodium selenite. Exp Eye Res. 1992;55(5):671-8.（参考資料 4.2.3.5.4-3）

48) Johnson VJ, Tsunoda M, Sharma RP. Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. Arch Environ Contam Toxicol. 2000;39(2):243-50.（参考資料 4.2.3.7.2-1）

49) Eder K, Kralik A, Kirchgeßner M. Beeinflussung des stoffwechsels der schilddrüsenhormone bei defizitärer bis subtoxischer Selenversorgung. Z Ernahrungswiss. 1995;34(4):277-83.（参考資料 4.2.3.7.7-1）

50) Behne D, Kyriakopoulos A, Gessner H, Walzog B, Meinhold H. Type I iodothyronine deiodinase activity after high selenium intake, and relations between selenium and iodine metabolism in rats. J Nutr. 1992;122(7):1542-6.（参考資料 4.2.3.7.7-2）

51) Gasmi A, Garnier R, Galliot-Guilley M, Gaudillat C, Quartenoud B, Buisine A, Djebbar D. Acute selenium poisoning. Vet Hum Toxicol. 1997;39(5):304-8.

52) See KA, Lavercombe PS, Dillon J, Ginsberg R. Accidental death from acute selenium poisoning. Med J Aust. 2006;185(7):388-9.

53) Kamble P, Mohsin N, Jha A, Date A, Upadhaya A, Mohammad E, Khalil M, Pakkyara A, Budruddin M. Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20(1):106-11.

54) Centers for Disease control (CDC). Selenium intoxication--New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1984;33(12):157-8.

55) MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al.　Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. Arch Intern Med. 2010;170(3):256-61.

56) Westermarck T. Selenium content of tissues in finnish infants and adults with various diseases, and studies on the effects of selenium supplementation in neuronal ceroid lipofuscinosis patients. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1977;41(2):121-8.

57) Norppa H, Westermarck T, Laasonen M, Knuutila L, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. I. Aberrations and sister chromatid exchanges in human lymphocytes. Hereditas. 1980;93(1):93-6.

58) Iwanier K, Zachara BA. Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. J Androl. 1995;16(5):441-7.

59) 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書. セレン. 2012. Available from: http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20030703117

60) Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of selenium (expressed on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 Final. 28 Novenber 2000.

61) Spallholz JE. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. Free Radic Biol Med. 1994;17(1):45-64.

62) Seko Y, Imura N. Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity. Biomed Environ Sci. 1997;10(2-3):333-9.
63) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, September 2003.
64) 食品安全委員会. 添加物評価書. 亜セレン酸ナトリウム（第 2 版）. 2015. Available from: http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20151106466
65) US EPA (Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS). Selenium and compounds; CASRN 7782-49-2. Available from: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0472_summary.pdf
66) IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall evaluation of carcinogenicity. An updating of IARC monographs vol 1-42. Supplement 7. 1987.
67) 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. p.311-4. Available from: http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf