

2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文	4
2.6.4.1 まとめ	4
2.6.4.2 分析法	8
2.6.4.2.1 標識 Se 化合物	8
2.6.4.2.2 非標識 Se 化合物	9
2.6.4.3 吸収	10
2.6.4.3.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血液中 ^{75}Se 濃度推移	10
2.6.4.3.2 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中 Se 濃度推移	10
2.6.4.3.3 吸収の種差	12
2.6.4.3.4 異なる Se 栄養状態のラットに単回静脈内投与したときの血漿中 ^{82}Se 濃度推移	14
2.6.4.3.5 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットにおける ^{75}Se の腸管吸収	15
2.6.4.3.6 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの血漿中 Se 濃度推移	16
2.6.4.4 分布	17
2.6.4.4.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー ..	17
2.6.4.4.2 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの ^{75}Se 組織分布	17
2.6.4.4.3 ラットに単回皮下投与したときの Se 組織分布	18
2.6.4.4.4 通常食給餌ラットに反復経口投与したときの ^{75}Se 組織分布	19
2.6.4.4.5 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの Se 組織分布	20
2.6.4.4.6 妊娠マウスに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの ^{75}Se 組織分布	20
2.6.4.4.7 妊娠ラットに単回静脈内投与したときの ^{75}Se 組織分布	22
2.6.4.4.8 <i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ラット血液におけるタンパク結合	22
2.6.4.4.9 <i>In vitro</i> ヒト血漿中におけるタンパク結合	23
2.6.4.4.10 <i>In vitro</i> ラット血球移行	23
2.6.4.4.11 <i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ラット血液における ^{75}Se の血球移行	24
2.6.4.4.12 <i>In vitro</i> ヒト血球移行	25
2.6.4.4.13 マウスに単回静脈内投与したときの血球移行	25
2.6.4.4.14 <i>In vitro</i> ラット血液中における ^{82}Se とアルブミンとの結合	26
2.6.4.4.15 <i>In vitro</i> ヒト血液中における Se とアルブミンとの結合	27
2.6.4.4.16 アルブミンと結合した Se の肝細胞への移行	28
2.6.4.4.17 ラット肝スライスにおける ^{75}Se 標識亜セレン酸からセレノプロテインへの ^{75}Se の取り込み	28
2.6.4.4.18 通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの血漿中セレノプロテイン量の推移	29
2.6.4.4.19 Se 欠乏食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血漿中及び組織中セレノプロテイン量の推移	30
2.6.4.4.20 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの血漿中セレ	

ノプロテインへの取り込み	30
2.6.4.5 代謝	31
2.6.4.5.1 Se 欠乏食又は通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの尿中代謝物	31
2.6.4.5.2 通常食給餌ラットに飲水投与したときの尿中代謝物	32
2.6.4.5.3 マウス、ラット及びイヌ組織におけるセレノシスティンリーゼ活性	33
2.6.4.5.4 ヒト組織におけるセレノシスティンリーゼ活性	34
2.6.4.5.5 チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによる TMSe の生成	35
2.6.4.5.6 マウス組織におけるチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性	35
2.6.4.6 排泄	36
2.6.4.6.1 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの排泄	36
2.6.4.6.2 Se 欠乏食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄	37
2.6.4.6.3 Se 欠乏食給餌ラットに単回皮下投与したときの ⁷⁵ Se 体内残存率	38
2.6.4.6.4 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの排泄	39
2.6.4.6.5 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は経口投与したときの排泄	40
2.6.4.6.6 通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄	41
2.6.4.6.7 ラットに反復混餌投与したときの乳汁中排泄	42
2.6.4.6.8 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの胆汁中排泄	42
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用	42
2.6.4.7.1 <i>In vitro</i> マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響	42
2.6.4.7.2 <i>In vitro</i> ラット肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響	43
2.6.4.7.3 <i>In vitro</i> ヒト CYP 活性に対する阻害作用	44
2.6.4.7.4 マウスに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性	44
2.6.4.7.5 ラットに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性	45
2.6.4.7.6 マウスに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性	46
2.6.4.7.7 ラットに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性	47
2.6.4.8 その他の薬物動態試験	48
2.6.4.9 考察及び結論	48
2.6.4.10 図表	53
2.6.4.11 文献	53

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AdoHey	S-Adenosyl-homocysteine (S-アデノシルホモシステイン)
AdoMet	S-Adenosyl-L-methionine (S-アデノシル-L-メチオニン)
AUC	Area under the concentration-time curve (濃度－時間曲線下面積)
CYP	Cytochrome P450 (チトクロム P-450)
DMSe	Dimethyl selenide (ジメチルセレン化水素)
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 ₂ Se	Hydrogen selenide (セレン化水素)
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration (50%阻害濃度)
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)
Se	Selenium (セレン)
SeP	Selenoprotein P (セレノプロテイン P)
Tmax	Time to reach maximum concentration (最高血漿中濃度到達時間)
TMSe	Trimethylselenonium ion (トリメチルセレノニウムイオン)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

亜セレン酸 Na 及び亜セレン酸の薬物動態は、薬理及び毒性試験で主に使用した動物種であるマウス、ラット及びイヌの文献を採択した。投与経路は、臨床投与経路の静脈内投与に加えて一部、経口（飲水、混餌投与を含む）、腹腔内及び皮下投与の文献を採択した。吸収及び分布では、サルを用いた文献も採択した。分布、代謝及び薬物相互作用の検討は、目的に応じて動物又はヒト由来の *in vitro* 試験系を用いた文献を採択した。試験は、亜セレン酸 Na、亜セレン酸及びそれらの標識体 (^{75}Se 又は ^{82}Se) を用いた文献を採択した。非標識体は、粒子線励起 X 線分光分析法又は原子吸光法などで、 ^{75}Se 標識体は主にシンチレーションカウンターで、 ^{82}Se 標識体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) で測定した文献を採択した。

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 $\mu\text{mol/L}$) 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、有意な差はなかった⁵⁾。

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

2) 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つた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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 移行を示したが、その他の組織では ⁷⁵Se 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 カ月間飲水投与（開始 1 カ月の飲料水中 Se 濃度は 0.5 mg Se/L、残りの 10 カ月は 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 ⁷⁵Se 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 時間ににおける肝臓の ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se の消失は緩やかであった¹⁰⁾。

通常食妊娠マウスに ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se が移行した。

In vitro でラット血液に ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se が透析された。また、ラットに ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se が透析された¹²⁾。

In vitro でヒト血液に ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se が透析された¹³⁾。

In vitro でラット血球-血漿等量混合液に ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se は 18% 未満となった。添加 30 分以内に、⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se が血球内へ取り込まれた¹⁶⁾。ラットに ⁷⁵Se 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 ⁷⁵Se 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 ⁸²Se 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 ⁸²Se 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⁾。

⁷⁵Se 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、⁷⁵Se 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⁸²Se 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⁸²Se の大部分がセレノプロテイン P (SeP) として存在した²⁰⁾。

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

3) 代謝

亜セレン酸 Na の推定代謝経路を図 2.6.4.1-1 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 (H₂Se) 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。

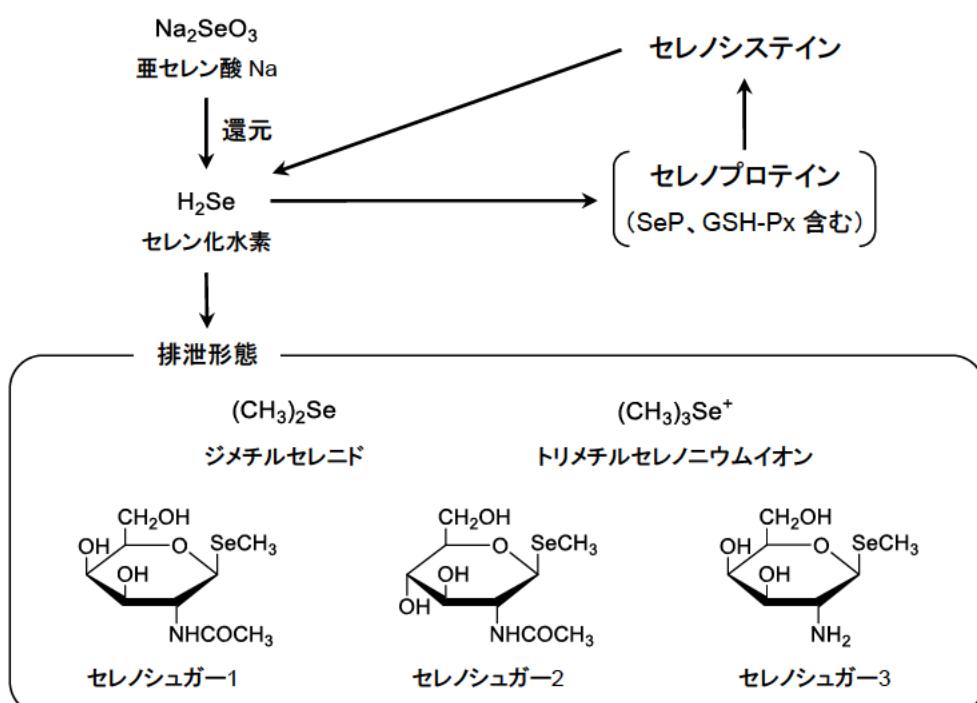


図 2.6.4.1-1 亜セレン酸 Na の推定代謝経路 (引用文献 22、図 4 及び文献 23、図 1 改編)

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 $\mu\text{g Se}/\text{body}$ 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 H₂Se が生成された。この反応にはセレノシステインリニ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 (DMSe) 及び ^3H 標識 S-アデノシル-L-メチオニン (AdoMet) をインキュベーションすると、 ^3H 標識 TMSe が生成された²⁷⁾。

4) 排泄

Se 欠乏食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.25～10 $\mu\text{g Se/kg}$ 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 $\mu\text{g Se/kg}$ では約 5%、10 $\mu\text{g Se/kg}$ 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 $\mu\text{g Se/kg}$ 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 $\mu\text{g Se}/\text{body}$ とともに、亜セレン酸 Na 0, 20, 50, 200 $\mu\text{g Se}/\text{body}$ 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 $\mu\text{g Se}$ では 6% であったのに対し、50 $\mu\text{g Se}$ では 49.5%まで増加したが、200 $\mu\text{g Se}$ 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 $\mu\text{g Se}/\text{body}$ 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⁷⁵Se 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⁷⁵Se が排泄された³²⁾。

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 b₅ 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⁾。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識 Se 化合物

⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 及び⁷⁵Se 標識亜セレン酸を用いた試験では、 γ -カウンター、液体シンチレーションカウンター及びオートラジオグラフィーにより放射能を測定した。また、⁸²Se 標識亜セレン酸 Na を用いた試験では、HPLC/ICP-MS 及びフローインジェクション／誘導結合プラズマ質量分析法 (FI/ICP-MS) により Se の同位体濃度を測定した（表 2.6.4.2-1）。

⁸²Se 標識亜セレン酸 Na を用いた試験では、採取した血液を遠心分離し、得た血漿、血清

又は尿を酸混合液により前処理した後、⁸²Se を測定した。

血漿中セレノプロテイン (⁷⁵Se) は、SDS (sodium dodecyl sulfate) -ポリアクリルアミド電気泳動により分離し、γ-カウンターにより放射能を測定した。

表 2.6.4.2-1 標識 Se 化合物の化学構造

⁷⁵ Se 標識亜セレン酸 Na 又は ⁸² Se 標識亜セレン酸 Na	$\text{Na}^+ \text{---} \overset{\text{*}}{\text{Se}}=\text{O} \text{---} \text{O}^- \text{---} \text{Na}^+$
⁷⁵ Se 標識亜セレン酸	$\text{H}^+ \text{---} \overset{\text{*}}{\text{Se}}=\text{O} \text{---} \text{O}^- \text{---} \text{H}^+$

* : 標識部位

2.6.4.2.2 非標識 Se 化合物

1. サル血漿、組織中の Se 濃度測定法

サルから得た血漿を酢酸アンモニウム緩衝液で 4 倍希釈した。この試料を、ゲル浸透クロマトグラフィーにより分離し、それぞれの溶出画分をグラファイト炉原子吸光分析法で測定した⁹⁾。血球及び組織は酸による湿式分解後、2,3-ジアミノナフタレンを用いて Se 濃度を蛍光検出で測定した⁹⁾。

2. ラット乳汁中の Se 濃度測定法

ラットから得た乳汁を硝酸マグネシウムを添加した濃硝酸により前処理した後³⁰⁾、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー (ECD-GC) で測定した³¹⁾。

3. ラット血漿、尿、糞中の Se 濃度測定法

ラットから採取した血液を遠心分離して血漿を得た。ラットから得た血漿及び尿に内部標準としてインジウム溶液を加えた。凍結乾燥し粉末化した糞に硝酸を混ぜ合わせマイクロ波で処理し、内部標準としてインジウム溶液を加えた。これらの試料液をポリプロピレン膜上に滴下して室温で乾燥させたものを分析試料とし、粒子線励起 X 線分光分析法により測定した²⁾。

4. ラット組織中の Se 濃度測定法

組織を凍結乾燥後、原子炉の圧気輸送管で 1 時間中性子照射し、約 3 週間放置した後、ゲルマニウム半導体検出器と波高分析器を用いて放射能を測定した⁸⁾。

5. *In vitro* 反応溶液中の Se 濃度測定法

測定対象の溶液を酸混合液で処理した後、2,3-ジアミノナフタレンを用いて Se 濃度を蛍光検出で測定した¹⁸⁾。

6. ラット尿中のセレン種分類分析

ラットから得た尿を凍結乾燥し、水に再溶解した。溶液は水で5倍希釈後、 $0.20\text{ }\mu\text{m}$ のフィルターでろ過し、HPLC/ICP-MSにより測定した²²⁾。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血液中 ^{75}Se 濃度推移

雄性の通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸Na 1 mg/kg (0.46 mg Se/kg)を単回静脈内投与したときの血液中放射能を測定した。投与後5分で $9.99\text{ }\mu\text{g eq/mL}$ (57.75 nmol eq/mL)、30分で $2.13\text{ }\mu\text{g eq/mL}$ (12.34 nmol eq/mL)を示した。それ以降の消失は緩徐であり、投与後168時間においても $0.48\text{ }\mu\text{g eq/mL}$ (2.75 nmol eq/mL)を示した。終末相の血液中半減期($t_{1/2(24\sim168\text{h})}$)は190時間であり、血中濃度一時間曲線下面積($AUC_{(0\sim168\text{h})}$)は $116\text{ }\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ ($672\text{ nmol eq}\cdot\text{h/mL}$)であった(図2.6.4.3-1)。

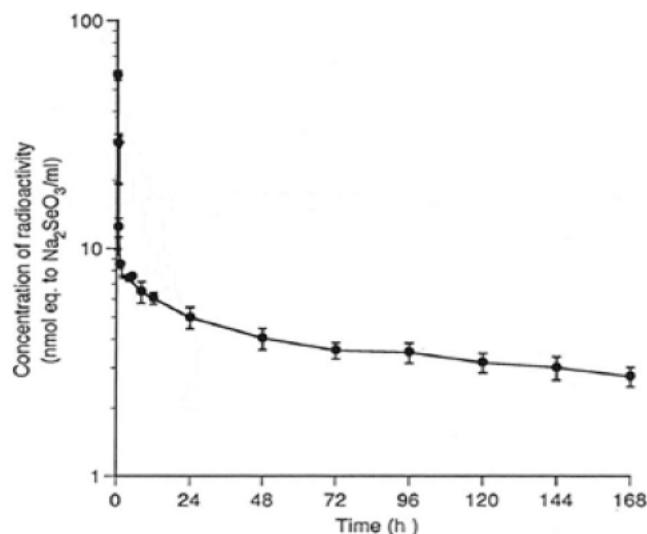


図2.6.4.3-1 通常食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与したときの血液中 ^{75}Se 濃度推移

平均値 \pm 標準偏差 ($n = 3$)

(引用文献1、参考資料4.2.2.2-1、Fig. 2 改編)

2.6.4.3.2 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中Se濃度推移

通常食ラットに亜セレン酸Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与した。

静脈内投与後の血漿中Se濃度推移は、血漿から速やかに他の組織に分布することから、二相性を示した。経口投与における吸収は緩やかであり、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)は18.7時間と算出された(図2.6.4.3-2及び表2.6.4.3-1)。240時間までのAUCより算出した生物学的利用率は約50%であった(内因性Seを補正した値に基づいて算出)。

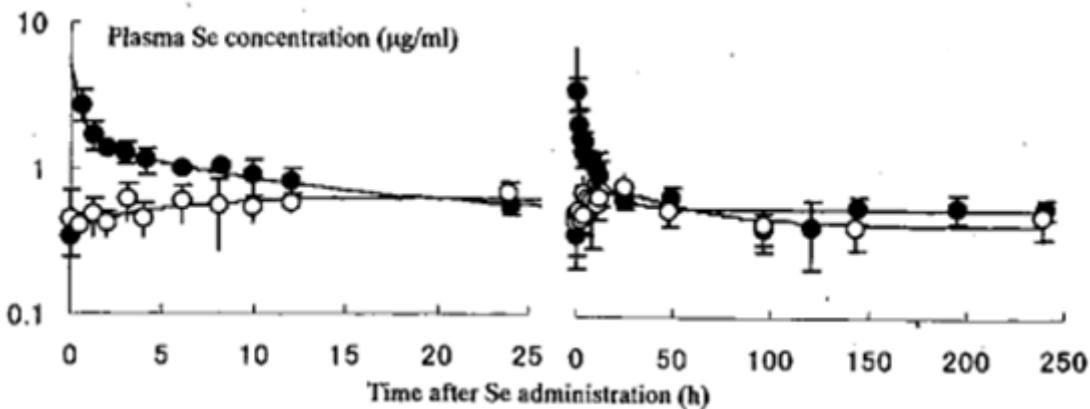


図 2.6.4.3-2 通常食給餌ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中 Se 濃度推移

●：静脈内投与群、○：経口投与群、平均値 ± 標準偏差 (n = 5)

(引用文献 2、参考資料 4.2.2.2-2、Fig. 2 改編)

表 2.6.4.3-1 通常食給餌ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与したときの Se の薬物動態学的パラメータ

PK パラメータ	静脈内投与	経口投与
A (μg/mL)	3.7 ± 1.7	—
B (μg/mL)	1.0 ± 0.2	—
α (h ⁻¹)	2.1 ± 0.8	—
β (h ⁻¹)	0.10 ± 0.03	—
C (μg/mL)	0.48 ± 0.04	0.39 ± 0.03
K12 (h ⁻¹)	1.24	—
K21 (h ⁻¹)	0.54	—
Ka (h ⁻¹)	—	0.03 ± 0.08
Kel (h ⁻¹)	0.40	0.08 ± 0.16
AUCnet (μg · h/mL)	21.3 ± 2.3	10.4 ± 2.4
Cl _{tot} (mL/min/kg)	1.6 ± 0.2	—
Vd (L/kg)	—	0.92
Vdc (L/kg)	0.4 ± 0.2	—
Vdss (L/kg)	1.4 ± 0.8	—
T _{max} (h)	—	18.7
F	—	0.49 ± 0.12

各値は平均値又は平均値 ± 標準偏差 (n = 5)、—：該当データなし

A, α, B, β : コンパートメント間の複合濃度定数及び速度定数、C : ベースライン濃度、K12 : 中心から末梢コンパートメントへの速度定数、K21 : 末梢から中心コンパートメントへの速度定数、Ka : 吸収速度定数、Kel : 消失速度定数、AUCnet : ベースライン濃度を差し引いた AUC、Cl_{tot} : 全身クリアランス、Vd : 見かけの分布容積、Vdc : 中心コンパートメントの分布容積、Vdss : 定常状態の分布容積、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、F : 生物学的利用率

(引用文献 2、参考資料 4.2.2.2-2、Table 1 改編)

2.6.4.3.3 吸収の種差

マウス、ラット、イヌ及びサルに ^{75}Se 標識亜セレン酸を種々の投与経路で単回投与し ^{75}Se の全身放射能を経時的に測定した。イヌ及びサルへの経口投与では、必要量を混餌投与したとき、いずれの動物種及び投与経路においても緩やかな消失を示した（図 2.6.4.3-3、図 2.6.4.3-4、図 2.6.4.3-5 及び図 2.6.4.3-6）。また、大動物ほど消失半減期は長くなる傾向を示した（表 2.6.4.3-2）。

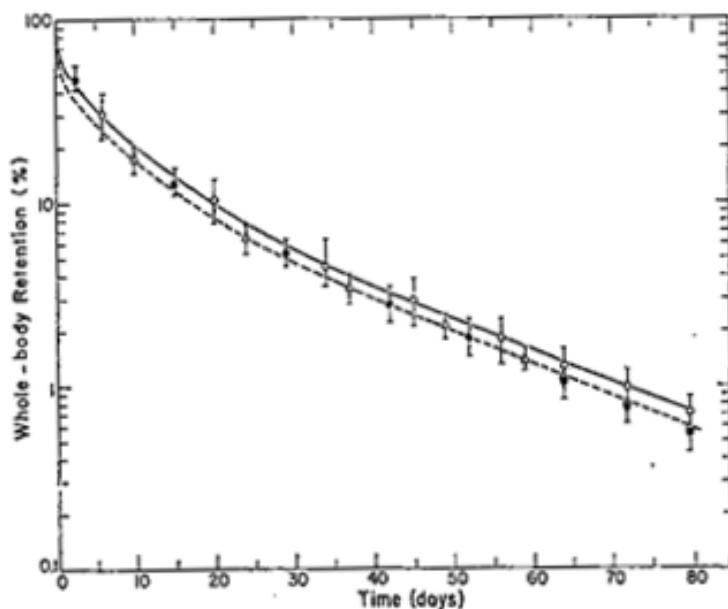


図 2.6.4.3-3 マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸を各投与経路で投与したときの ^{75}Se 全身放射能推移

●：経口投与群 ($0.6 \mu\text{Ci}$)、○：静脈内投与群 ($0.4 \mu\text{Ci}$)、△：腹腔内投与群 ($0.5 \mu\text{Ci}$)
平均値（各ポイントの縦線は実測値の範囲、 $n = 12$ ）経口投与群の近似曲線は省略
(引用文献 3、参考資料 4.2.2.2-3、Fig. 1 改編)

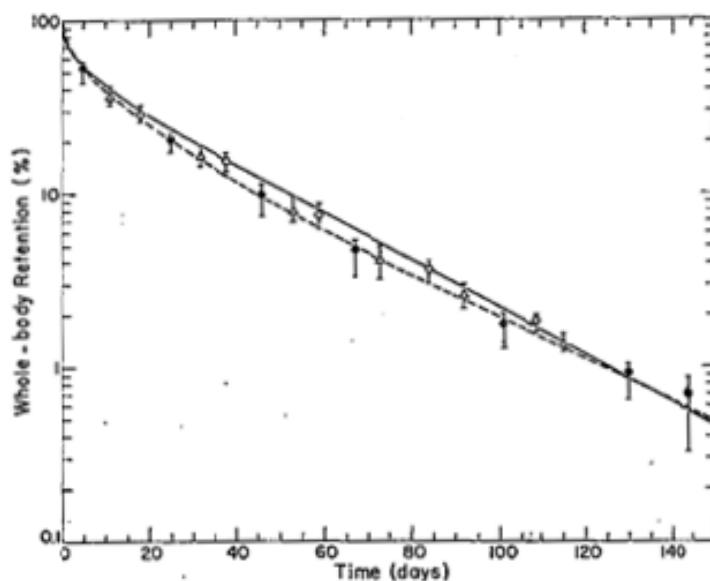


図 2.6.4.3-4 ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸を各投与経路で投与したときの ^{75}Se 全身放射能推移

● : 経口投与群 ($0.6 \mu\text{Ci}$)、○ : 静脈内投与群 ($0.5 \mu\text{Ci}$)、△ : 腹腔内投与群 ($0.5 \mu\text{Ci}$)
平均値 (各ポイントの縦線は実測値の範囲、 $n = 6$) 腹腔内投与群の近似曲線は省略
(引用文献 3、参考資料 4.2.2.2-3、Fig. 2 改編)

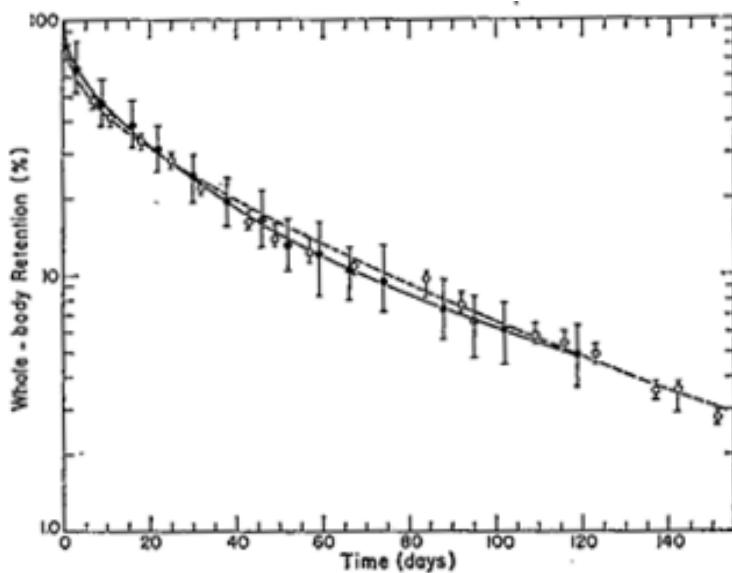


図 2.6.4.3-5 イヌに ^{75}Se 標識亜セレン酸を各投与経路で投与したときの ^{75}Se 全身放射能推移

● : 経口投与群 ($1.1 \mu\text{Ci}$)、○ : 静脈内投与群 ($2.2 \mu\text{Ci}$)
平均値 (各ポイントの縦線は実測値の範囲、 $n = 4$)
(引用文献 3、参考資料 4.2.2.2-3、Fig. 4 改編)

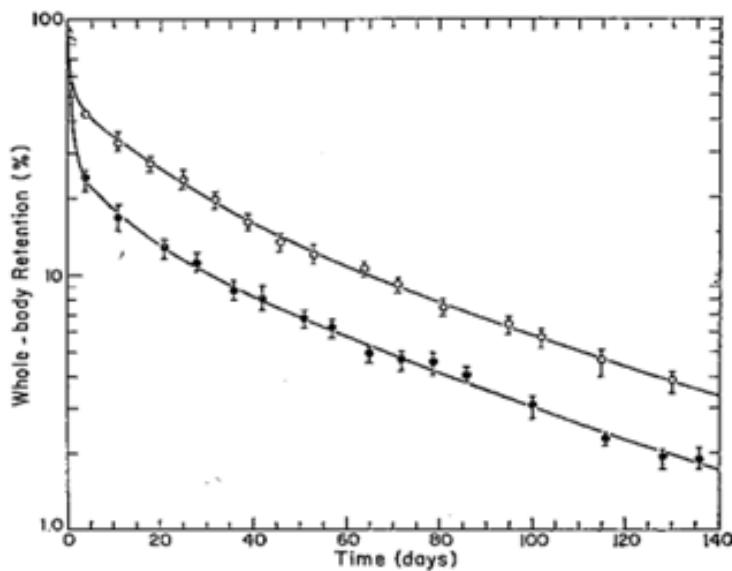


図 2.6.4.3-6 サルに ^{75}Se 標識亜セレン酸を各投与経路で投与したときの ^{75}Se 全身放射能推移

●：経口投与群 ($2.2 \mu\text{Ci}$)、○：静脈内投与群 ($2.2 \mu\text{Ci}$)

平均値（各ポイントの縦線は実測値の範囲、 $n = 3$ ）

（引用文献 3、参考資料 4.2.2.2-3、Fig. 3 改編）

表 2.6.4.3-2 各投与経路で単回投与したときの放射能濃度の生物学的半減期

	生物学的半減期 ^a (日)			
	マウス	ラット	イヌ	サル
静脈内投与	20.9	26.9	71.3	95.1
腹腔内投与	20.2	29.7	—	—
経口投与	19.4	32.1	118.6	75.5

平均値（マウス $n = 12$ 、ラット $n = 6$ 、サル $n = 3$ 、イヌ $n = 4$ ）、—：該当データなし、コンパートメントモデル解析により算出

a: 生物学的半減期 (T_b) は、実効半減期 (T_e) 及び物理学的半減期 (T_p : 119.8 日) を用いて次式より算出 $1/T_b = 1/T_e - 1/T_p$

（引用文献 3、参考資料 4.2.2.2-3、Table 2 改編）

2.6.4.3.4 異なる Se 栄養状態のラットに単回静脈内投与したときの血漿中 ^{82}Se 濃度推移
雄性ラットに Se 欠乏食、通常食又は Se 過剰食を 3 週間給餌した。 ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 投与開始前の血漿中 Se 濃度（内因性 Se）は、Se 欠乏食群で 118 ng Se/mL 、通常食群で 362 ng Se/mL 、Se 過剰食群で 419 ng Se/mL であった（表 2.6.4.3-3）。

これらのラットに ^{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、いずれの群も投与後 30 分以内に血漿中の標識体は消失した。その後、再び血漿中の標識体濃度が上昇し、投与後約 6 時間に最大値へ達した後は緩やかに減少した。食餌の影響は再上昇以降に明らかとなり、投与後 6~48 時間の血漿中標識体濃度は、食餌中の Se 含量が

低いほど高かった（図 2.6.4.3-7）。

表 2.6.4.3-3 異なる Se 食を 3 週間給餌したラットの血漿中内因性 Se 濃度

群	血漿中内因性 Se 濃度 (ng Se/mL)	例数 (n)
Se 欠乏食	118 ± 3*	13
通常食	362 ± 9	12
Se 過剰食	419 ± 15*	13

平均値 ± 標準誤差

* : $P < 0.05$ vs 通常食群 (Student's *t*-test)

(引用文献 4、参考資料 4.2.2.2-4、Table 1 改編)

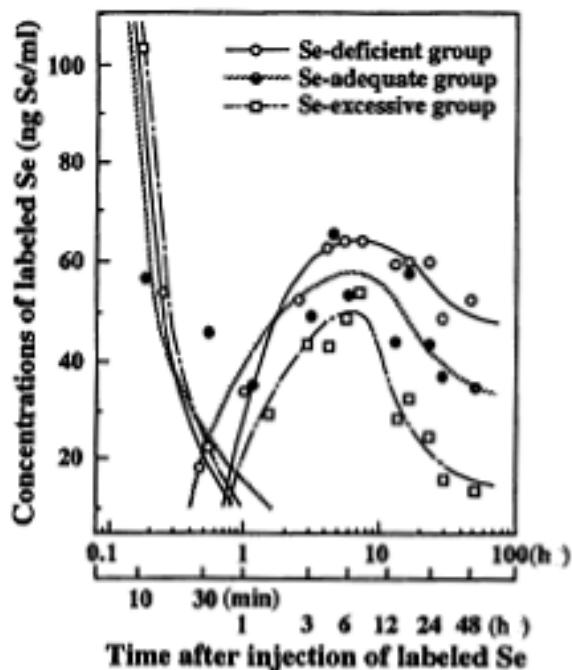


図 2.6.4.3-7 異なる Se 栄養状態のラットに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 0.025 mg Se/kg を単回静脈内投与したときの血漿中 ^{82}Se 濃度推移

○ : Se 欠乏食群、● : 通常食群、□ : Se 過剰食群 (n = 12~13)

(引用文献 4、参考資料 4.2.2.2-4、Fig. 1 改編)

2.6.4.3.5 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットにおける ^{75}Se の腸管吸収

Se 欠乏食又は通常食を 9~12 週間給餌した雄性ラットの十二指腸、空腸及び回腸における ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na (50 $\mu\text{mol/L}$) の吸収率を *in situ* ループ法により比較したとき、回腸が最も高かった（図 2.6.4.3-8）。また、Se 欠乏食群及び通常食群で小腸各部位における吸収率に有意な差はなかった。

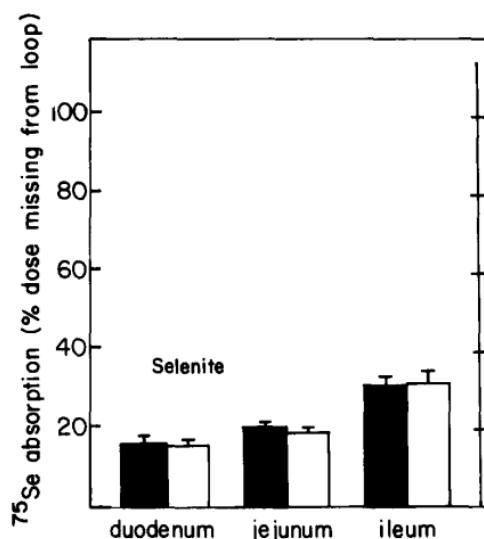


図 2.6.4.3-8 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットの消化管ループに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を投与したときの十二指腸、空腸及び回腸における ^{75}Se の吸収率
closed bar : Se 欠乏食群、open bar : 通常食群
平均値 \pm 標準誤差 ($n = 6\sim 8$)
(引用文献 5、参考資料 4.2.2.2-5、Fig. 1 改編)

2.6.4.3.6 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの血漿中 Se 濃度推移

雌性の通常食サルに亜セレン酸を反復飲水投与した。飲料水中の Se 濃度は、開始 1 カ月間は 0.5 mg Se/L、以後 10 カ月間は 0.25 mg Se/L とした。

平均摂水量 (645 mL/day) から算出した投与量は、約 0.03~0.05 mg Se/kg/day であった。血漿中 Se 濃度は投与開始 1 カ月後に最高となったが、投与量の減量に伴い低下した後、一定値を維持した（図 2.6.4.3-9）。

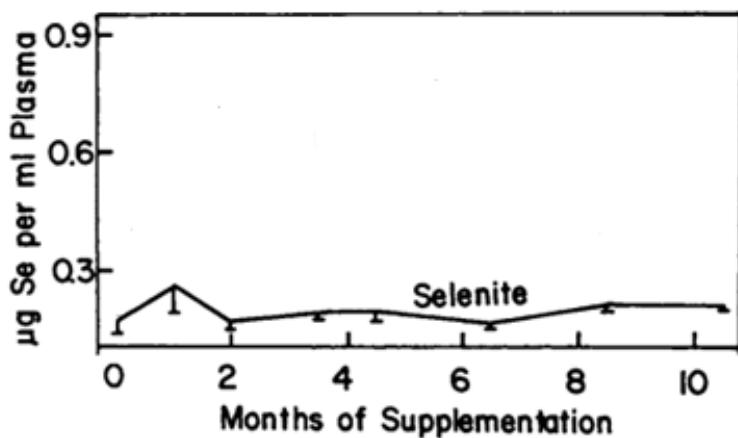


図 2.6.4.3-9 通常食給餌サルに亜セレン酸を飲水投与したときの血漿中 Se 濃度推移
平均値 \pm 標準偏差 ($n = 3$)
(引用文献 6、参考資料 4.2.2.2-6、Fig. 1 改編)

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー

雄性の通常食ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与し、投与後 5 分、1、24、168 時間の生体内分布を全身オートラジオグラフィーにより検討した。投与 5 分後では血液、ついで肝臓、肺及び腎臓に高い放射能が認められた。心臓、下頸腺、胃、腸、皮膚、骨格筋及び褐色脂肪には血液より低い放射能が認められた。精巣、脳及び白色脂肪の放射能は最も低かった。投与後 1 時間では、肝臓及び腸内容物に血液より高い放射能が認められ、腎臓の放射能は血液とほぼ同程度であった。肺、心臓、胃、ハーダー腺、腸、褐色脂肪、下頸腺、皮膚、骨格筋及び精巣には血液より低い放射能が認められた（図 2.6.4.4-1）。また、投与後 24 及び 168 時間では全体の放射能は低下する傾向にあったが、血液、肝臓、腎臓、肺及び精巣に依然として高い放射能が認められた。

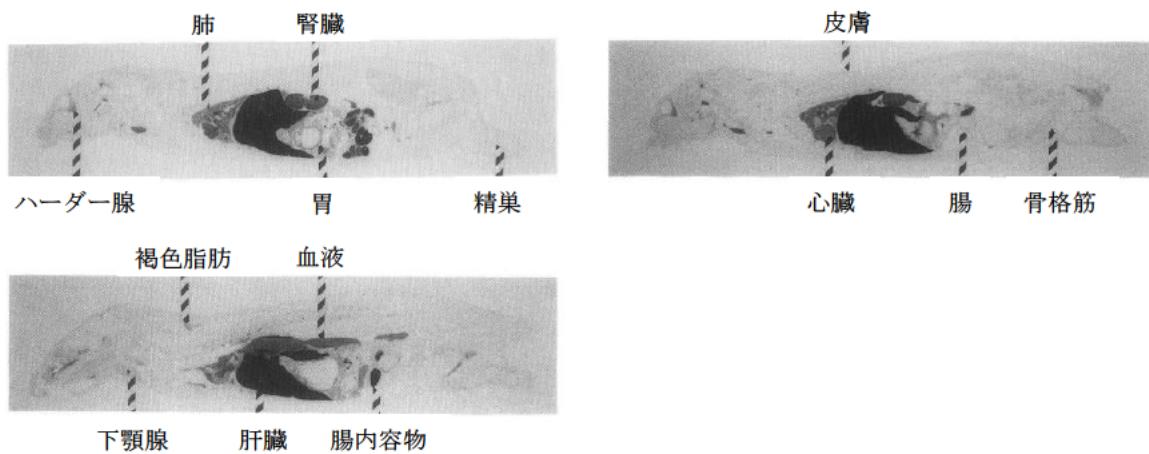


図 2.6.4.4-1 通常食給餌ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラム（1 時間後）（n=1）
(引用文献 1、参考資料 4.2.2.3-1、Fig. 4 改編)

2.6.4.4.2 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの⁷⁵Se 組織分布

雄性の Se 欠乏食ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 0.25, 2.5, 10 µg Se/kg を単回腹腔内投与し、投与後 24 時間の組織内分布を調べた。

⁷⁵Se は肝臓、腎臓、血液及び精巣で認められ、投与量に対する⁷⁵Se の割合は、全ての用量において一定になる傾向を示した（表 2.6.4.4-1）。

表 2.6.4.4-1 Se 欠乏食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与したときの ^{75}Se 組織分布

試料	投与量に対する割合 (%)		
	0.25 $\mu\text{g Se/kg}$	2.5 $\mu\text{g Se/kg}$	10 $\mu\text{g Se/kg}$
肝臓	6.5 ± 0.62	7.9 ± 0.24	7.0 ± 0.29
腎臓	6.6 ± 0.28	7.5 ± 0.40	6.3 ± 0.40
血液	1.6 ± 0.10	1.8 ± 0.11	1.6 ± 0.12
精巢	6.3 ± 0.53	5.9 ± 0.33	3.7 ± 0.35

投与後 24 時間、平均値 ± 標準誤差 ($n = 4 \sim 5$)

(引用文献 7、参考資料 4.2.2.3-2、Table 1 改編)

Se 欠乏食、通常食 (0.1 ppm Se) 又は Se 過剰食 (1, 5 ppm Se) を給餌した雄性ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 10 $\mu\text{g Se/kg}$ を単回腹腔内投与し、24 時間後の組織分布を調べた。

食餌中 Se 含量の増加に伴い血液及び腎臓の ^{75}Se の割合は低下したが、肝臓での ^{75}Se の割合はほぼ一定であり、食餌中の Se 含量に依存しなかった（表 2.6.4.4-2）。

表 2.6.4.4-2 異なる Se 栄養状態のラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与したときの ^{75}Se 組織分布

Se 栄養状態 試料	投与量に対する割合 (%)			
	Se 欠乏食	通常食 (0.1 ppm Se)	Se 過剰食 (1 ppm Se)	Se 過剰食 (5 ppm Se)
肝臓	6.4 ± 0.16	7.9 ± 0.50	6.8 ± 0.15	5.5 ± 0.23
腎臓	5.4 ± 0.20	4.1 ± 0.21	3.0 ± 0.07	2.1 ± 0.11
血液	1.3 ± 0.11	1.1 ± 0.12	0.79 ± 0.07	0.42 ± 0.03

投与後 24 時間、平均値 ± 標準誤差 ($n = 4 \sim 5$)

(引用文献 7、参考資料 4.2.2.3-2、Table 2 改編)

2.6.4.4.3 ラットに単回皮下投与したときの Se 組織分布

雄性ラットに亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg を単回皮下投与し、投与後 15, 30 分, 1, 4 時間に摘出した各組織を、圧気輸送管で中性子照射し、 ^{75}Se を定量することにより組織分布を調べた。また、亜セレン酸 Na 1.58 mg Se/kg を単回皮下投与後 24 時間の組織分布を同様に調べた。皮下投与後の Se は速やかに血液へ移行し、投与後 15 分の Se 量は投与量の 36.8% に達し、以後経時的に減少した。また、血球移行率は、投与後 15 分, 30 分, 1 時間ににおいてそれぞれ 58.7, 40.5, 34.7% と経時的に減少した。肝臓の Se 量は投与後次第に増加し、投与 1 時間後で投与量の 44.7% に達し、以後経時的に減少した。腎臓の Se 量は肝臓に比べると著しく低いが、経時的变化は肝臓と同様な傾向を示した。脾臓では Se 量が非常に低く、経時的に減少した。肝臓、腎臓、脾臓及び血液中の Se 量の総和は投与後 15 分で投与量の 60.5% に達し、投与後 15 分から 1 時間にかけてわずかに増加した後、急激に減少した（表 2.6.4.4-3）。

表 2.6.4.4-3 ラットに亜セレン酸 Na を単回皮下投与したときの Se 組織分布
(投与量に対する割合 (%))

投与後時間	15 分	30 分	1 時間	4 時間	24 時間 ^a
肝臓	21.0 ± 7.5	31.3 ± 4.1	44.7 ± 7.8	22.1 ± 1.8	9.1 ± 1.6
腎臓	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.5	4.4 ± 1.4	3.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5
脾臓	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.1
血液	36.8 ± 8.7	26.9 ± 4.7	14.7 ± 3.5	10.7 ± 1.6	6.1 ± 1.2
血球	21.6 ± 6.6	10.9 ± 3.9	5.1 ± 3.1	6.9 ± 0.6	—
血漿	15.2 ± 2.2	16.0 ± 0.9	9.6 ± 0.5	3.7 ± 1.5	—
血球移行率 ^b	58.7	40.5	34.7	64.5	—
Total % of dose	60.5	60.8	64.2	36.8	16.8

全血液量は体重 100 gあたり 8.0 mL の割合で算出、—：該当データなし

平均値又は平均値 ± 標準誤差 (n = 3)

Total % of dose : 肝臓、腎臓、脾臓及び血液中に分布した ⁷⁵Se の投与量に対する割合 (%) の総和

a : 投与量 1.58 mg Se/kg (その他は 0.79 mg Se/kg)

b : 血球 (投与量に対する割合 (%)) / 血液 (投与量に対する割合 (%)) × 100

(引用文献 8、参考資料 4.2.2.3-3、Table 2 改編)

2.6.4.4.4 通常食給餌ラットに反復経口投与したときの ⁷⁵Se 組織分布

雄性の通常食ラットに ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 0.14, 0.46, 1.4 mg Se/kg を 35 日間反復経口投与し、最終投与後 24 時間の組織分布を調べた。

0.14 mg Se/kg 群では腎臓が最も高い値を示し、精巣上体、肝臓、精巣、脾臓と続いた。0.46 mg Se/kg 群では腎臓、肝臓、血液、精巣上体、脾臓、1.4 mg Se/kg 群では腎臓、血液、脾臓、毛、爪、肝臓の順で高い値を示し、各群とも腎臓に最も高濃度に分布した (表 2.6.4.4-4)。

血液及び脾臓の ⁷⁵Se 濃度は、他の組織と比べ投与量の増加に伴い顕著に上昇した。一方、精巣及び精巣上体では濃度上昇が比較的軽度であった。

また、0.14 mg Se/kg 群と比べ 1.4 mg Se/kg 群の毛及び血液では、10 倍以上の ⁷⁵Se 濃度を示したが、脾臓、爪、下垂体、副腎及び甲状腺においては 4~7 倍、精巣、精巣上体及び筋肉では約 2 倍の濃度であった。

表 2.6.4.4-4 通常食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を 35 日間反復経口投与したときの ^{75}Se 組織分布

組織	投与量 (mg Se/kg/day)		
	0.14	0.46	1.4
血液	152 ± 10	523 ± 27	1720 ± 266
脳	26 ± 1	53 ± 3	93 ± 8
脳下垂体	92 ± 42	364 ± 76	596 ± 179
甲状腺	78 ± 12	158 ± 39	362 ± 87
心臓	76 ± 6	130 ± 2	214 ± 33
肺	86 ± 4	240 ± 27	410 ± 74
肝臓	233 ± 31	535 ± 55	344 ± 77
脾臓	160 ± 1	415 ± 16	1135 ± 199
膵臓	74 ± 2	134 ± 15	203 ± 14
腎臓	501 ± 34	999 ± 93	1826 ± 345
副腎	111 ± 24	208 ± 21	386 ± 81
精巢	203 ± 2	284 ± 16	324 ± 13
精巢上体	316 ± 49	445 ± 39	605 ± 270
精嚢	50 ± 2	108 ± 11	174 ± 19
筋肉	24 ± 1	37 ± 3	45 ± 4
骨	37 ± 1	78 ± 9	132 ± 24
脂肪組織	10 ± 1	17 ± 8	61 ± 38
爪	142 ± 9	382 ± 27	897 ± 458
毛	91 ± 48	315 ± 42	1074 ± 98

最終投与後 24 時間、平均値 ± 標準偏差 (n = 4)

各値は組織 1 gあたりの ^{75}Se 濃度 ($\times 10^{-5} \text{ mg/g}$) を示す。

(引用文献 9、参考資料 4.2.2.3-4、Table 1 改編)

2.6.4.4.5 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの Se 組織分布

雌性の通常食サルに亜セレン酸を反復飲水投与した。開始 1 カ月間は 0.5 mg Se/L、以後 10 カ月間は 0.25 mg Se/L とした。

平均摂水量 (645 mL/day) から算出した投与量は約 0.03~0.05 mg Se/kg/day であった。

試験開始時の組織中 Se 濃度は、それぞれ筋肉 $0.02 \pm 0.01 \mu\text{g Se/g}$ 及び肝臓 $0.13 \pm 0.06 \mu\text{g Se/g}$ であったが、終了時にはそれぞれ $0.06 \pm 0.02 \mu\text{g Se/g}$ 及び $0.24 \mu\text{g Se/g}$ であった。

(引用文献 6、参考資料 4.2.2.3-5)

2.6.4.4.6 妊娠マウスに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの ^{75}Se 組織分布

妊娠 12 日目の通常食マウスに ^{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し、母体組織及び胎児の ^{75}Se 濃度を測定した。

肝臓の ^{75}Se 濃度は血球及び血漿に比べ高く、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（表 2.6.4.4-5）。投与後 24 時間までは肝臓に多く分布していた。

いずれの投与経路においても胎児への ^{75}Se 移行が認められた。

表 2.6.4.4-5 妊娠マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg (10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) を単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの ^{75}Se 組織分布

組織	^{75}Se 濃度 (nmol/g tissue)					
	静脈内投与			皮下投与		
	1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	24 時間
肝臓	65.31 ± 16.27	40.70 ± 6.05	14.87 ± 1.63	64.89 ± 12.74	39.89 ± 3.59	13.98 ± 3.50
腎臓	32.47 ± 6.42	20.16 ± 2.91	14.20 ± 1.79	25.28 ± 4.44	18.75 ± 1.57	11.37 ± 1.67
脾臓	8.34 ± 3.28	6.13 ± 0.65	5.08 ± 0.44	5.69 ± 1.07	5.06 ± 1.27	4.21 ± 0.72
心臓	15.26 ± 4.58	16.82 ± 2.19	6.75 ± 0.64	11.90 ± 1.92	13.71 ± 1.56	4.70 ± 0.69
肺	37.84 ± 8.21	30.28 ± 6.33	10.14 ± 2.97	29.54 ± 9.32	24.40 ± 2.77	7.62 ± 2.40
脳	1.69 ± 0.66	1.51 ± 0.27	0.84 ± 0.12	0.92 ± 0.13	0.98 ± 0.10	0.66 ± 0.06
子宮	3.94 ± 0.84	3.38 ± 0.61	2.75 ± 0.48	3.70 ± 1.33	4.04 ± 1.15	2.87 ± 0.53
血球	5.96 ± 0.19	5.92 ± 0.42	5.44 ± 0.78	3.37 ± 0.51	3.25 ± 0.41	2.67 ± 0.39
血漿	7.65 ± 0.84	6.65 ± 0.94	4.34 ± 0.23	8.05 ± 1.23	7.50 ± 1.30	4.13 ± 0.65
胎盤	3.59 ± 0.79	4.56 ± 1.09	3.92 ± 0.47	3.91 ± 0.84	4.52 ± 0.58	3.87 ± 0.64
胎児	1.12 ± 0.18	1.17 ± 0.07	0.94 ± 0.20	0.86 ± 0.31	0.94 ± 0.30	1.01 ± 0.25

平均値 ± 標準偏差 ($n = 5 \sim 7$)、妊娠 12 日目のマウスに静脈内投与又は皮下投与

(引用文献 10、参考資料 4.2.2.3-6、Table 5 改編)

2.6.4.4.7 妊娠ラットに単回静脈内投与したときの⁷⁵Se組織分布

妊娠 20 日目の母体股静脈に⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 0.041 mg Se/kg を単回投与し、投与後 1 時間の組織中⁷⁵Se 濃度を測定した。

母体各組織中⁷⁵Se 濃度は、肝臓が最も高く、血液中濃度の 12 倍であった。腎臓、胰臓、肺及び副腎においても、血液の 2~7 倍の⁷⁵Se 濃度が認められた。一方、子宮、筋肉、骨及び脳は、血液よりも低い濃度を示した。胎児の全生体中⁷⁵Se 濃度は母体の約 1/3 であり、母体内に摂取された⁷⁵Se の一部は胎盤を通じて胎児へ移行することが示された(表 2.6.4.4-6)。

表 2.6.4.4-6 妊娠ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 0.041 mg Se/kg を単回静脈内投与したときの⁷⁵Se 組織分布

試料	比活性 ^a	R.C. ^b
全身	64386	0.71
血液	90620	1.00
脳	16253	0.18
心臓	172956	1.91
肺	200800	2.22
肝臓	1086138	11.99
脾臓	127796	1.41
胰臓	203377	2.24
腎臓	666683	7.36
副腎	171839	1.90
卵巣	123472	1.36
子宮	60671	0.67
筋肉	22576	0.25
骨	63449	0.70
胎児	21914	0.24
屍体	22051	0.24

投与後 1 時間、平均値 (n = 6)

a : 比活性 (臓器中活性 (cpm) / 臓器重量 (g))

b : 相対的な濃度比 (R.C.)

臓器中活性 (cpm) / 臓器重量 (g)

血液中活性 (cpm) / 血液重量 (g)

(引用文献 11、参考資料 4.2.2.3-7、Table 1 改編)

2.6.4.4.8 *In vitro* 及び *in vivo* ラット血液におけるタンパク結合

雄性の通常食ラットに⁷⁵Se 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の投与後 30 分の血液 (*in vivo*) 又は未処置ラットの血液 10 mL に⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na (最終濃度 0.046 mg Se/L) を添加後、37°C で 30 分間インキュベーションした血液 (*in vitro*) の血清画分を透析した。

*In vivo*においては透析後 24 時間で 25%、96 時間で 50%、240 時間で 85% と徐々に透析

された。一方、*in vitro*においては透析後 24 時間で 48%が透析されたが、それ以降はほとんど透析されなかった（図 2.6.4.4-2）。

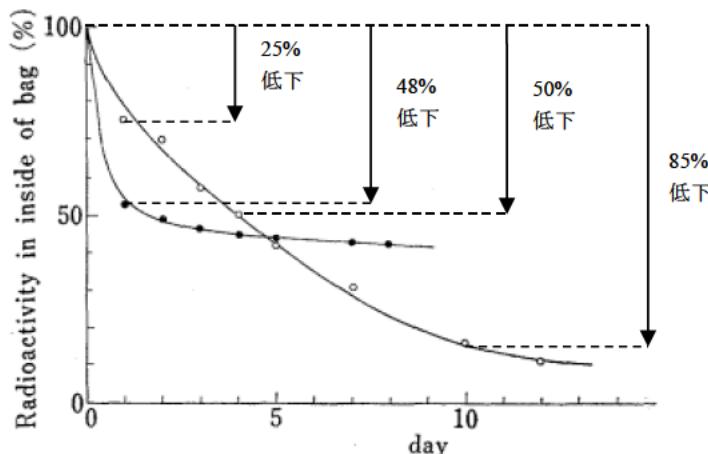


図 2.6.4.4-2 透析膜内のラット血清中 ^{75}Se 残存率の変化 (○ : *in vivo* ● : *in vitro*)
透析前の ^{75}Se 放射能濃度に対する割合
透析用セロファンチューブを用いて 5°C の蒸留水中で 12 日間透析
(*in vivo* は n = 2、*in vitro* は例数不明)
(引用文献 12、参考資料 4.2.2.3-8、Fig. 3 改編)

2.6.4.4.9 *In vitro* ヒト血漿中におけるタンパク結合

等量の抗凝固剤を添加したヒト血液 10 mL に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na（最終濃度 0.4 $\mu\text{g Se/L}$ ）を添加し、25°C で 15 分間インキュベーションした血漿サンプルを透析したとき、53%の ^{75}Se が透析除去された。一方、血漿（血球非存在下）に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を添加し、同様に透析したとき、99.5%の ^{75}Se が除去された。

（引用文献 13、参考資料 4.2.2.3-9）

2.6.4.4.10 *In vitro* ラット血球移行

雄性ラットの血球-血漿等量混合液に、 ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を添加し (0.4 $\mu\text{mol/L} \sim 5.0 \text{ mmol/L}$)、37°C でインキュベーション後の血漿中 ^{75}Se を定量した。添加直後では ^{75}Se は 100% 血漿に存在したが、1 分後には大部分が血球へ移行することにより血漿中 ^{75}Se は 18%未満となり、添加 30 分以内に血漿へ経時的に再移行した。低濃度では血球から血漿への再移行は速く、高濃度 ($> 0.25 \text{ mmol/L}$) では大部分が血球内に残留した。添加 15～60 分後では低濃度ほど血漿への再移行率が増加した（図 2.6.4.4-3）。

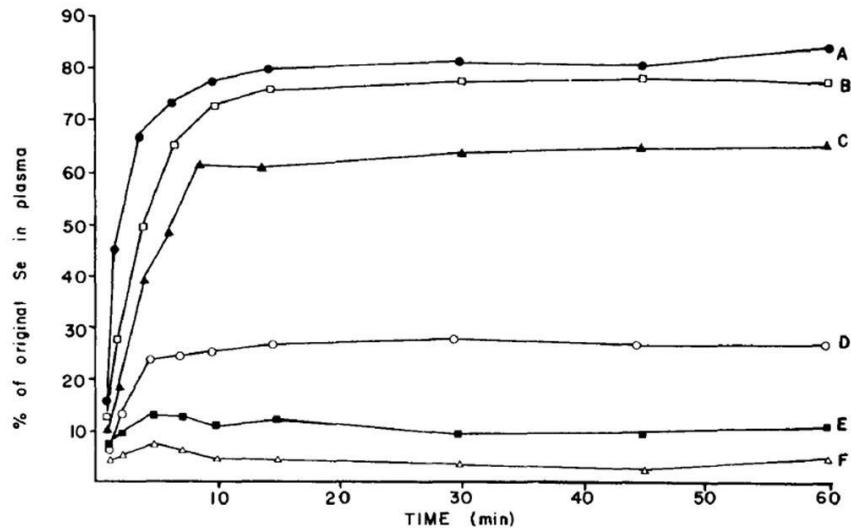


図 2.6.4.4-3 ラット血球-血漿等量混合液に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 添加後の血漿中 ^{75}Se 残存率の経時的変化
 亜セレン酸 Na 濃度 A : 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 、B : 5.0 $\mu\text{mol/L}$ 、C : 50.0 $\mu\text{mol/L}$ 、
 D : 0.25 mmol/L、E : 0.5 mmol/L、F : 5.0 mmol/L (例数不明)
 (引用文献 14、参考資料 4.2.2.3-10、Fig. 1 改編)

2.6.4.4.11 *In vitro* 及び *in vivo* ラット血液における ^{75}Se の血球移行

雄性の通常食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 4.6 $\mu\text{g Se/kg}$ を単回静脈内投与したときの投与後 30 分の血液 (*in vivo*) 又は未処置ラットの血液 10 mL に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na (最終濃度 0.046 mg Se/L) を添加後 37°C で 30 分インキュベーションした血液 (*in vitro*) を各々遠心分離し、血球と血清に分画した。

In vivo での血清及び血球 ^{75}Se 移行率は、それぞれ 81.9 及び 18.1%、また *in vitro* ではそれぞれ 93.2 及び 6.8%であった (表 2.6.4.4-7)。

表 2.6.4.4-7 *In vivo* 及び *in vitro* におけるラット血液中 ^{75}Se 分布

画分	^{75}Se 放射能 (%)	
	<i>In vivo</i> ^a	<i>In vitro</i> ^b
全血液		
[血清 血球	100.00	100.00
血清	81.90	93.22
血球	18.10	6.75

a : ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 静脈内投与後 30 分のラット血液画分中 ^{75}Se 分布

b : ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 添加後、37°C、30 分間インキュベーションしたラット血液画分中 ^{75}Se 分布

(*in vivo* は n = 2、*in vitro* は例数不明)

(引用文献 12、参考資料 4.2.2.3-8、Table 2 改編)

2.6.4.4.12 *In vitro* ヒト血球移行

ヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を最終濃度で $2.5 \mu\text{mol/L}$ になるように添加し、 37°C でインキュベーションした後、血球及び血漿中の ^{75}Se 放射能を経時的に測定した。 ^{75}Se は血球及び血漿間で速やかに分配され、インキュベーション 15 分後には定常状態に到達した（図 2.6.4.4-4）。

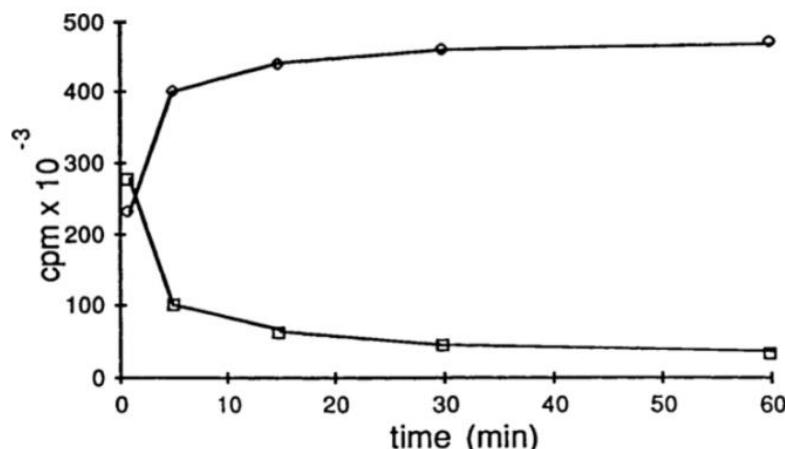


図 2.6.4.4-4 *In vitro* でヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を添加後の血球及び血漿 ^{75}Se 経時的推移
 □：血球、◇：血漿 （例数不明）
 (引用文献 15、参考資料 4.2.2.3-11、Fig. 5 改編)

2.6.4.4.13 マウスに単回静脈内投与したときの血球移行

雄性マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 13.7 ng Se/body を単回静脈内投与し、投与後 60 分までの各時点の血球及び血漿の放射能 (^{75}Se) を測定した。

投与後 1 分には、50%以上の ^{75}Se が血球へ移行し、その後、血球中 ^{75}Se は緩やかに排泄された（図 2.6.4.4-5）。

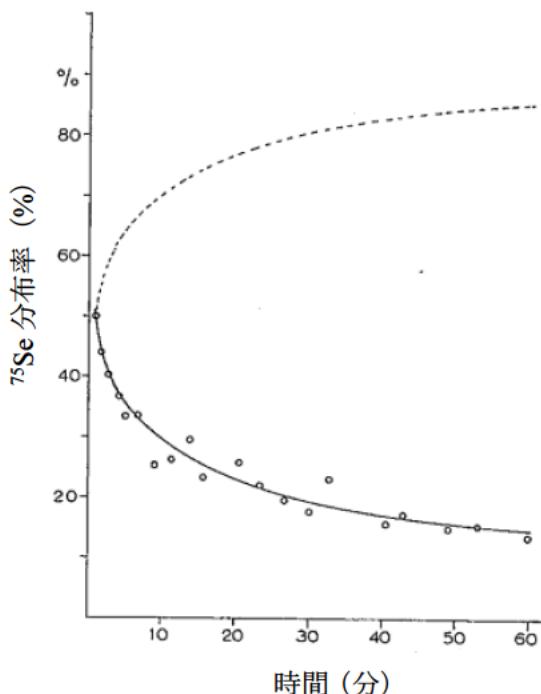


図 2.6.4.4-5 マウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 13.7 ng Se/body を単回静脈内投与したときの血球及び血漿の ^{75}Se 分布推移
 実線：血球、破線：血漿（例数不明）
 (引用文献 16、参考資料 4.2.2.3-12、Fig. 2 改編)

2.6.4.4.14 *In vitro* ラット血液中における ^{82}Se とアルブミンとの結合

雄性の通常食ラットから採取した血液と ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na (最終濃度 0.03 mg Se/L) を 37°C で 1 分間又は 10 分間インキュベーションしたときの血漿中 ^{82}Se を測定し、血液中の Se の存在形態について検討した。

インキュベーション前、血漿中 ^{82}Se は 1 本の Se ピーク (亜セレン酸 Na 由来) として検出された。1 分間インキュベーションすると血漿中には微量の ^{82}Se しか存在しなかつたが、10 分間インキュベーションすると ^{82}Se は再び血漿中に検出され、その大部分はアルブミンと結合していた (図 2.6.4.4-6)。

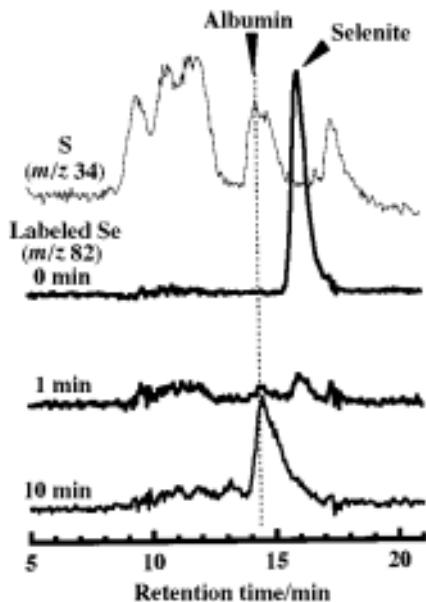


図 2.6.4.6 *In vitro* ラット血液中で ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na をインキュベーションしたときの血漿中 ^{82}Se 分布の変化
(引用文献 17、参考資料 4.2.2.3-13、Fig. 2 改編)

2.6.4.4.15 *In vitro* ヒト血液中における Se とアルブミンとの結合

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 $8 \mu\text{mol/L}$ ）を添加し、 37°C で 10 分間反応させた後、HSA 溶液（ 45 mg/mL ）を添加し、1 時間インキュベーションした。この溶液をゲル浸透クロマトグラフィーにより分離し、各画分中の Se 含量を測定した。Se 含有のピーク画分（画分 2）は、HSA 画分と一致した（図 2.6.4.7）。

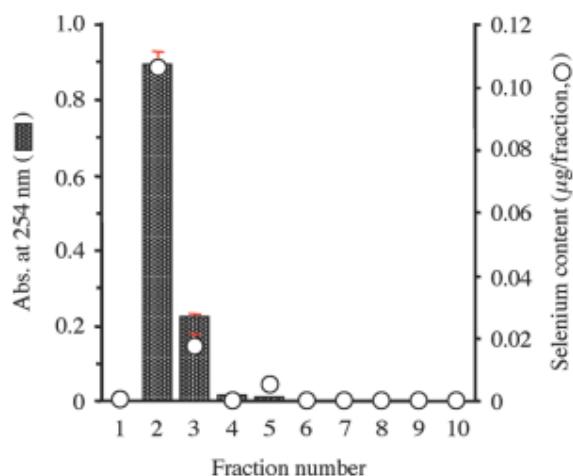


図 2.6.4.7 ヒト血球と亜セレン酸、HSA の反応溶液のゲル浸透クロマトグラフィー分析
平均値 \pm 標準誤差 ($n \geq 5$)
(引用文献 18、参考資料 4.2.2.3-14、Fig. 2 改編)

2.6.4.4.16 アルブミンと結合した Se の肝細胞への移行

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 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、37°C で 10 分間反応させた後、その血球を HSA 溶液 (45 mg/mL) 中で 1 時間インキュベーションした。ヒト血球を除いた溶液をラット肝細胞に添加し、30 分間インキュベーションしたとき、HSA に結合していた Se は肝細胞へ移行した（図 2.6.4.4-8）。HSA 非存在下では血球から肝細胞への Se 移行は認められなかった。また、血球から HSA を含有しないリン酸塩緩衝液中への Se 移行も認められなかった。

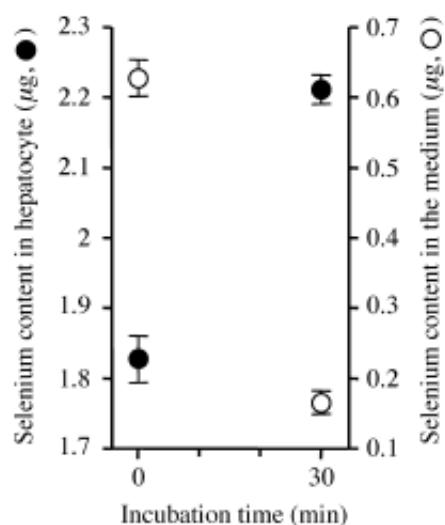


図 2.6.4.4-8 亜セレン酸処置したヒト血球と HSA の反応後の溶液をラット肝細胞に添加したときの肝細胞中及び培地中 Se 含有量

平均値 \pm 標準誤差 ($n \geq 5$)

(引用文献 18、参考資料 4.2.2.3-14、Fig. 9 改編)

2.6.4.4.17 ラット肝スライスにおける ^{75}Se 標識亜セレン酸からセレノプロテインへの ^{75}Se の取り込み

^{75}Se 標識亜セレン酸（濃度不明）をラット肝スライスとインキュベーション後、組織中 SeP 及びグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) タンパク画分での放射能を測定することにより、 ^{75}Se 標識亜セレン酸から SeP 及び GSH-Px への ^{75}Se の取り込みを検討した。

2 つのセレノプロテインへの ^{75}Se 取り込み量はほぼ同じであり、2 mmol/L シクロヘキシドによりいずれも同程度阻害された（表 2.6.4.4-8）。

表 2.6.4.4-8 ラット肝スライスにおける ^{75}Se 標識亜セレン酸からセレノプロテインへの ^{75}Se の取り込み

ポリペプチド	分子量 (kDa)	シクロヘキシミド (-) (cpm/g)	シクロヘキシミド (+) (cpm/g)	阻害 (%)
SeP	45	43500 ± 6000	12800 ± 3500	71
GSH-Px	22	46500 ± 20000	11500 ± 3400	75

平均値 \pm 標準偏差 (n = 3)

(引用文献 19、参考資料 4.2.2.3-15、Table 1 改編)

2.6.4.4.18 通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの血漿中セレノプロテイン量の推移

雄性の通常食マウスに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 2.25 $\mu\text{g Se/body}$ を単回静脈内投与し、経時的に血漿中セレノプロテイン量を分析した。

^{82}Se 結合アルブミン及び ^{82}Se 含有 GSH-Px は投与後 1 時間でピークに達し、投与後 6 時間で急激に減少したが、 ^{82}Se 含有 SeP は投与後 6 時間でピークに達し、投与後 72 時間まで徐々に減少した（図 2.6.4.4-9）。

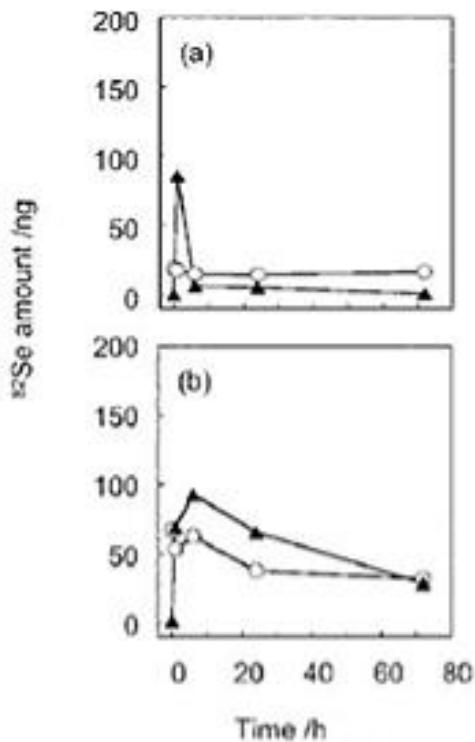


図 2.6.4.4-9 通常食給餌マウスに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したときの血漿中セレノプロテイン量の推移

(a) Se 結合アルブミン及び GSH-Px (b) SeP

○：内因性 ^{82}Se 、▲：外因性 ^{82}Se (例数不明)

(引用文献 20、参考資料 4.2.2.3-16、Fig. 8 改編)

2.6.4.4.19 Se 欠乏食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血漿中及び組織中セレノプロテイン量の推移

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、投与後 6 時間までの血漿中及び組織中（肝臓及び脳）における ^{75}Se 量を経時的に測定した。

^{75}Se 標識亜セレン酸投与後、血漿中の ^{75}Se は速やかに減少し、投与後 1 時間より ^{75}Se 含有 SeP が出現した（図 2.6.4.4-10）。投与後 2 時間以降において、大部分の ^{75}Se は血漿中で SeP として存在していた。肝臓への ^{75}Se の移行は血漿中 ^{75}Se 量の減少と相関していた。血漿中 ^{75}Se 含有 SeP の出現後、脳内に ^{75}Se が検出された。

肝臓への ^{75}Se 移行は投与後速やかであったのに対して、脳への移行は投与後 2 時間以降であった。

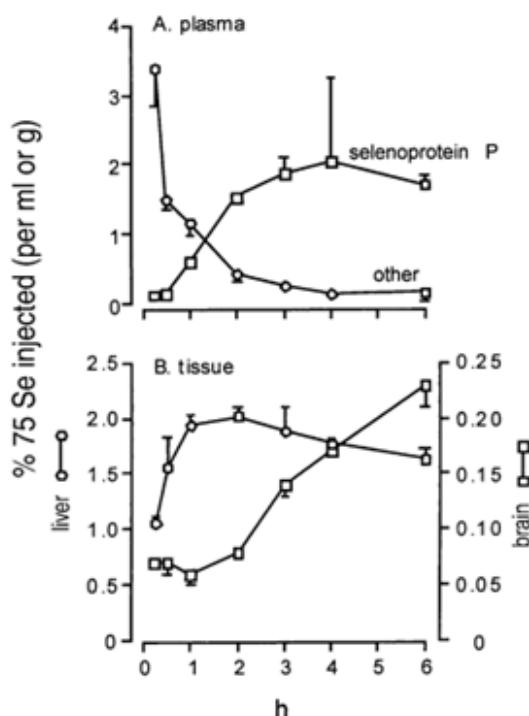


図 2.6.4.4-10 Se 欠乏食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸を単回静脈内投与したときの血漿及び組織中の ^{75}Se 分布
A: 血漿、B: 組織（肝臓及び脳）、平均値 \pm 標準偏差 ($n = 3$)
(引用文献 21、参考資料 4.2.2.3-17、Fig. 2 改編)

2.6.4.4.20 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの血漿中セレノプロテインへの取り込み

21～28 日間 Se 欠乏食又は通常食を給餌した雄性ラットに、 ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na (1.8 $\mu\text{g Se/body}$) を単回腹腔内投与し、経時的に血漿 SeP 及び GSH-Px への ^{75}Se の取り込み（投与量に対する%）を検討した。

投与した ^{75}Se の血漿セレノプロテインへの取り込みは、Se 欠乏食及び通常食ラットのいずれにおいても、投与後 3 時間で最大に達した（図 2.6.4.4-11）。投与後 1, 3, 9, 72 時間に

において、通常食群と比べ、Se 欠乏食群で有意に多くの⁷⁵Se が SeP として存在した（それぞれ $P = 0.01, 0.004, 0.04, 0.04$ ）。投与後 3 時間において、Se 欠乏食群の血漿セレノプロテイン中⁷⁵Se は通常食群の 2 倍以上存在した。

また、投与後 3 時間から 9 時間における血漿中⁷⁵Se 含有 SeP の変化率を比較すると、Se 欠乏食群では約 50% 低下したのに対して、通常食群では 10% しか低下しなかった。

投与した⁷⁵Se の血漿 GSH-Px への取り込みは、通常食群で投与後 72 時間まで増加したが、投与量の 3% 以上にはならなかった。

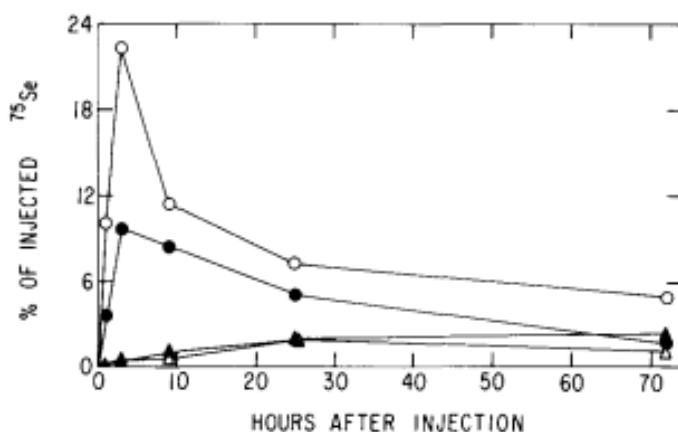


図 2.6.4.4-11 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与したときの血漿セレノプロテインへの⁷⁵Se 取り込み（投与量に対する%）の経時的变化（n = 3）

○ : Se 欠乏食ラットの SeP、● : 通常食ラットの SeP、

△ : Se 欠乏食ラットの血漿 GSH-Px、▲ : 通常食ラットの血漿 GSH-Px

（引用文献 19、参考資料 4.2.2.3-15、Fig. 2 改編）

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 Se 欠乏食又は通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの尿中代謝物

Se 欠乏食又は通常食を給餌した雄性マウスに⁸²Se 標識亜セレン酸 Na 2.25 µg Se/body を単回静脈内投与し、尿中における内因性又は外因性⁸²Se 代謝物の排泄量を測定した。

Se 栄養状態に関係なく、外因性⁸²Se の大部分が 24 時間以内にセレノシュガー 1 として排泄され、一部は亜セレン酸塩及び TMSe として排泄された。また、Se 欠乏食群よりも通常食群の方がセレノシュガー 1 として排泄される外因性⁸²Se 量は多かった（図 2.6.4.5-1）。

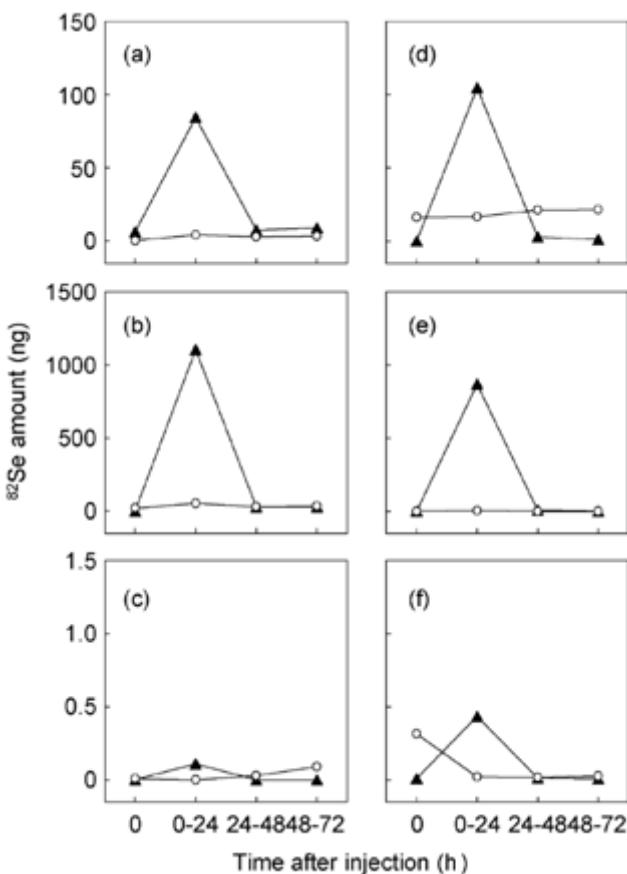


図 2.6.4.5-1 Se 欠乏食又は通常食給餌マウスに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したときの尿中における亜セレン酸塩、セレノシュガー1 及び TMSe 量の経時的変化

○：内因性 ^{82}Se 、▲：外因性 ^{82}Se （例数不明）

a, b, c はそれぞれ通常食マウスにおける亜セレン酸塩、セレノシュガー1 及び TMSe 量

d, e, f はそれぞれ Se 欠乏食マウスにおける亜セレン酸塩、セレノシュガー1 及び TMSe 量

（引用文献 25、参考資料 4.2.2.4-1、Fig. 5 改編）

2.6.4.5.2 通常食給餌ラットに飲水投与したときの尿中代謝物

雄性の通常食ラットに亜セレン酸 Na (1.5 mg Se/L)、TMSe (2.0 mg Se/L)、セレノシュガー1 (0.8 mg Se/L) 又はセレノシュガー2 (1.5 mg Se/L) を 2 日間飲水投与し、尿中 Se 代謝物の累積排泄率（総 Se 排泄量を 100%としたときの各代謝物の割合）を算出した。Se 非投与の対照群における尿中 Se 代謝物の累積排泄率は、セレノシュガー1 が 67%、TMSe が 13%であり、セレノシュガー1 が主要な代謝物であった。亜セレン酸 Na 投与群では、セレノシュガー1 が 55%、TMSe が 21%、セレノシュガー3 が 1%未満尿中へ排泄された。TMSe 投与群では、98%以上が TMSe として尿中へ排泄された。一方、セレノシュガー1 投与群では、80%がセレノシュガー1 として排泄されたが、一部 (7%) は TMSe と

して尿中へ排泄された。同様にセレノシュガー2投与群では、75%がセレノシュガー2として排泄されたが、6%はセレノシュガー1として、3%はTMSeとして尿中へ排泄された（表2.6.4.5-1及び図2.6.4.5-2）。

表2.6.4.5-1 通常食給餌ラットに亜セレン酸Na（1.5 mg Se/L）、TMSe（2.0 mg Se/L）、セレノシュガー1（0.8 mg Se/L）又はセレノシュガー2（1.5 mg Se/L）を2日間飲水投与したときの尿中Se代謝物の累積排泄量及び排泄率*

投与物質 代謝物	亜セレン酸Na 単位：μg Se	TMSe 単位：μg Se	セレノ シュガー1 単位：μg Se	セレノ シュガー2 単位：μg Se
Total Se	39.4 ± 2.1	98.3 ± 16.3	16.0 ± 2.3	40.2 ± 0.7
TMSe	7.88 ± 2.43 (21%)	98.6 ± 10.2 <td>1.17 ± 0.29 (7%)</td> <td>1.09 ± 0.19 (3%)</td>	1.17 ± 0.29 (7%)	1.09 ± 0.19 (3%)
セレノシュガー1	21.9 ± 3.9 (55%)	0.38 ± 0.15	12.7 ± 1.7 (80%)	2.79 ± 0.83 (6%)
セレノシュガー2	—	—	—	29.8 ± 1.5 (75%)
セレノシュガー3	0.27 ± 0.031 <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td>	—	—	—

平均値 ± 標準偏差 (n = 3)、—：定量下限未満のため算出不可

*：総Se排泄量を100%としたときの各代謝物の割合

（引用文献22、参考資料4.2.2.4-2、Table 1改編）

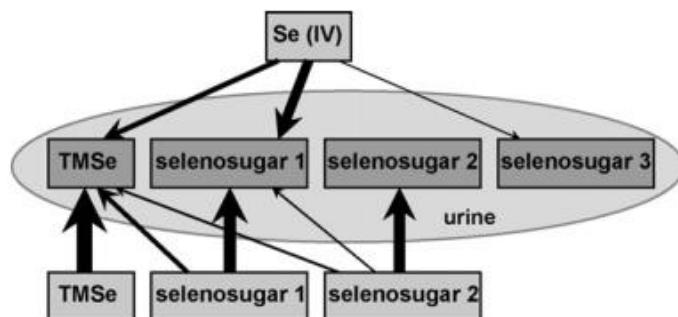


図2.6.4.5-2 ラットにSe（亜セレン酸Na、TMSe、セレノシュガー1、2）を投与したときの尿中Se代謝物の概略図（矢印幅は代謝物量の割合を示す）

（引用文献22、参考資料4.2.2.4-2、Fig. 4改編）

2.6.4.5.3 マウス、ラット及びイヌ組織におけるセレノシステインリアーゼ活性

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H₂Seが生成された。

また、マウス、ラット及びイヌの各組織におけるセレノシステインリアーゼ活性を評価したとき、いずれの動物においても肝臓で高い活性を示した（表2.6.4.5-2）。

表 2.6.4.5-2 各哺乳動物組織におけるセレノシステインリニアーゼ活性

組織	比活性 ($\times 10^3$)		
	マウス	ラット	イヌ
肝臓	9.70	5.50	10.00
腎臓	8.90	4.90	4.50
膵臓	0.21	8.00	3.00
副腎	—	3.50	—
心臓	—	0.90	0.81
肺	—	2.00	1.20
精巣	—	0.83	—
脳	—	0.93	0.96
胸腺	—	1.70	6.00
脾臓	—	1.40	1.80
筋肉	—	0.57	—
脂肪	—	0	—
血液 ^a	—	0	—

ラットは $n = 2$ (平均値)、マウス及びイヌは $n = 1$

a : 各動物の全血は 0.01 mol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) で透析し、遠心分離後の上清を測定

— : 該当データなし

(引用文献 26、参考資料 4.2.2.4-3、Table 1 改編)

2.6.4.5.4 ヒト組織におけるセレノシステインリニアーゼ活性

ヒトの各組織のセレノシステインリニアーゼ活性を測定したとき、肝臓で高い活性を示した。また、ヒトでは膵臓、脳、白血球、赤血球で活性は認められなかった (表 2.6.4.5-3)。

表 2.6.4.5-3 ヒト組織におけるセレノシステインリニアーゼ活性

組織	比活性 ($\times 10^{-3}$ U/mg protein)
肝臓	12.90 ± 0.87
腎臓	6.63 ± 0.76
心臓	2.40 ± 0.15
副腎	1.96 ± 0.15
筋肉	1.64 ± 0.28
膵臓	ND
脳	ND
白血球	ND
赤血球	ND

平均値 ± 標準偏差 ($n = 3$)

ND : 未検出

(引用文献 37、参考資料 4.2.2.4-4、Table 2 改編)

2.6.4.5.5 チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによる TMSe の生成

マウス由来チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ存在下、DMSe とメチル-³H 標識 AdoMet を緩衝液中で反応させ、生成する ³H 標識 TMSe を測定することにより、メチル化反応に酵素が関与するか検討した ($\text{AdoMet} + \text{DMSe} \rightarrow \text{S-アデノシルホモシスティン (AdoHcy)} + \text{TMSe}$)。チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ存在下で DMSe 及びメチル-³H 標識 AdoMet をインキュベーションしたとき、チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ量の増加に伴い TMSe と AdoHcy の生成量は増加し、その生成比は 1:1 であった（図 2.6.4.5-3）。チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ反応における DMSe の K_m 値は 0.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、DMSe を基質としてチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性を評価したとき、90 pmol AdoHcy/ $\mu\text{g protein/min}$ であった。これらのことから、DMSe はチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによってメチル化されることが示された。また、sinefungin (AdoMet 誘導体) 及び反応生成物である AdoHcy によって DMSe のメチル化は阻害され、チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼに対する 50% 阻害濃度 (IC_{50}) 値はそれぞれ 25 $\mu\text{mol/L}$ 及び 40 $\mu\text{mol/L}$ であった。

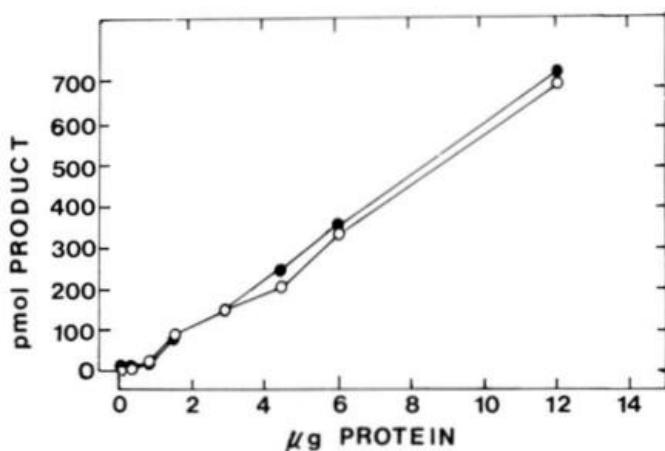


図 2.6.4.5-3 メチル-³H 標識 AdoMet と DMSe のチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによる反応生成物の化学量論的関係

●：生成物 TMSe、○：生成物 AdoHcy（例数不明）

（引用文献 27、参考資料 4.2.2.4-5、Fig. 6 改編）

2.6.4.5.6 マウス組織におけるチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性

チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性の組織分布を調べるために、マウスの各組織のサイトゾル上清に DMSe 及びメチル-³H 標識 AdoMet を添加し、酵素反応により生成された ³H 標識 TMSe を測定した。

チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性は肺で最も高く、次いで肝臓で高かった。他組織の活性は、わずかであった（表 2.6.4.5-4）。

表 2.6.4.5-4 マウス組織におけるチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性

組織	チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性 (pmol TMSe/mg protein/min)
肺	29.8
肝臓	6.9
筋肉	0.8
腎臓	0.8
心臓	0.7
血球	0.4
脾臓	0.1
脳	< 0.1

マウスの各組織をホモジナイズし、 $100,000 \times g$ で遠心分離後、上清中のチオ

エーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性を測定 ($n = 5$)

(引用文献 27、参考資料 4.2.2.4-5、Table 2 改編)

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの排泄

雄性の Se 欠乏食ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.25, 2.5, 10 $\mu\text{g Se/kg}$ を単回腹腔内投与し、投与後 24 時間の屍体中 ^{75}Se 残存率及び尿中、消化管内容物を含む糞中 ^{75}Se 累積排泄率を調べた。屍体中残存率は投与量にかかわらず 60~70%であった。尿中 ^{75}Se 累積排泄率は、0.25 及び 2.5 $\mu\text{g Se/kg}$ ではわずか 5%であるのに対して、10 $\mu\text{g Se/kg}$ では 16%であった。消化管内容物を含む糞中 ^{75}Se 累積排泄率は、全ての用量で 5%未満を示した(表 2.6.4.6-1)。

表 2.6.4.6-1 Se 欠乏食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与後 24 時間までの屍体中残存率及び尿中、消化管内容物を含む糞中 ^{75}Se 累積排泄率

^{75}Se 試料	残存率又は累積排泄率 (投与量に対する割合%)		
	0.25 $\mu\text{g Se/kg}$	2.5 $\mu\text{g Se/kg}$	10 $\mu\text{g Se/kg}$
屍体	68 ± 2.2	70 ± 0.34	60.7 ± 1.2
尿	5.0 ± 0.80	5.3 ± 0.59	16.4 ± 0.68
糞 (消化管内容物を含む)	4.2 ± 0.74	3.4 ± 0.51	4.8 ± 0.32

平均値 ± 標準誤差 ($n = 4 \sim 5$)

(引用文献 7、参考資料 4.2.2.5-1、Table 1 改編)

Se 欠乏食、通常食 (0.1 ppm Se) 又は Se 過剰食 (1, 5 ppm Se) を給餌した雄性ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 10 $\mu\text{g Se/kg}$ を単回腹腔内投与し、投与後 24 時間までの ^{75}Se 累積排泄率を調べた。屍体中 ^{75}Se 残存率は、Se 欠乏食群では投与量の 50%以上であったが、食餌中 Se 含量の増加に伴い低下し、5 ppm Se では 16%であった。また、尿中排泄率は Se 欠乏食群では投与量の 15%であり、食餌中 Se 含量の増加に伴い増加し、5 ppm Se では 49%であった。消化管内容物を含む糞中 ^{75}Se 排泄率は、全ての食餌条件において 10%未満を示した(表 2.6.4.6-2)。

表 2.6.4.6-2 異なる Se 栄養状態のラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 10 $\mu\text{g Se/kg}$ を単回腹腔内投与後 24 時間までの屍体中残存率及び尿中、消化管内容物を含む糞中 ^{75}Se 累積排泄率

Se 栄養状態 試料	残存率又は累積排泄率（投与量に対する割合 (%)）			
	Se 欠乏食	通常食 (0.1 ppm Se)	Se 過剰食 (1 ppm Se)	Se 過剰食 (5 ppm Se)
屍体	52 ± 2.3	37 ± 1.5	27 ± 0.55	16 ± 0.66
尿	15 ± 1.6	22 ± 1.5	39 ± 1.0	49 ± 0.86
糞 (消化管内容物を含む)	7.7 ± 0.78	9.3 ± 1.1	8.0 ± 0.39	9.4 ± 0.71

平均値 ± 標準誤差 (n = 4~5)

(引用文献 7、参考資料 4.2.2.5-1、Table 2 改編)

2.6.4.6.2 Se 欠乏食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄

雄性の 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 $\mu\text{g Se}$ とともに、亜セレン酸 Na 0, 20, 50, 200 $\mu\text{g Se/body}$ を単回腹腔内投与し、全身、尿及び糞中の放射線量を経時的に測定した。

投与後 35 日までの ^{75}Se の体内残存率は、投与量が多いほど低下した（図 2.6.4.6-1）。

また、投与後 10 日までの糞中 ^{75}Se 累積排泄率は、投与量に関係なく全ての投与量で約 10% であった。また ^{75}Se の尿中排泄率は、投与量 0 $\mu\text{g Se}$ では 6% であったのに対し、50 $\mu\text{g Se}$ では 49.5% まで増加したが、200 $\mu\text{g Se}$ では 41.9% に減少した（図 2.6.4.6-2）。

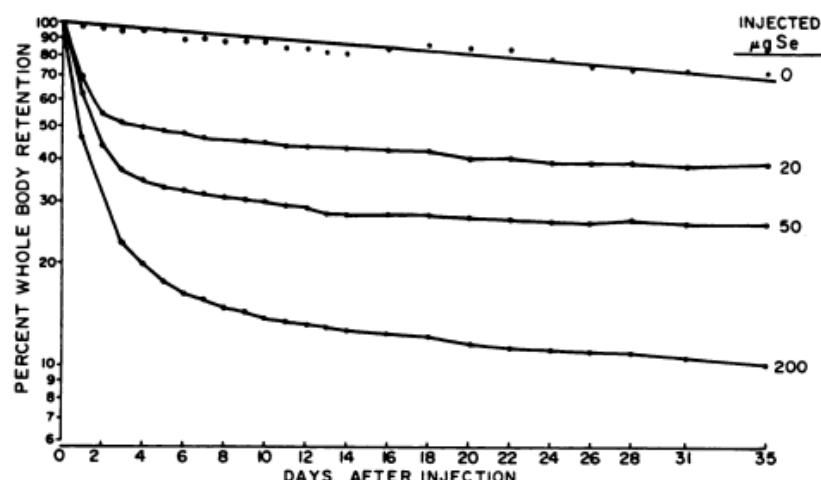


図 2.6.4.6-1 Se 欠乏食給餌ラットに亜セレン酸 Na 0, 20, 50, 200 $\mu\text{g Se/body}$ を単回腹腔内投与 (+ トレーサーとして ^{75}Se 標識亜セレン酸 0.005 $\mu\text{g Se}$ を投与) したときの ^{75}Se 体内残存率 (n = 2~3)

(引用文献 28、参考資料 4.2.2.5-2、Fig. 2 改編)

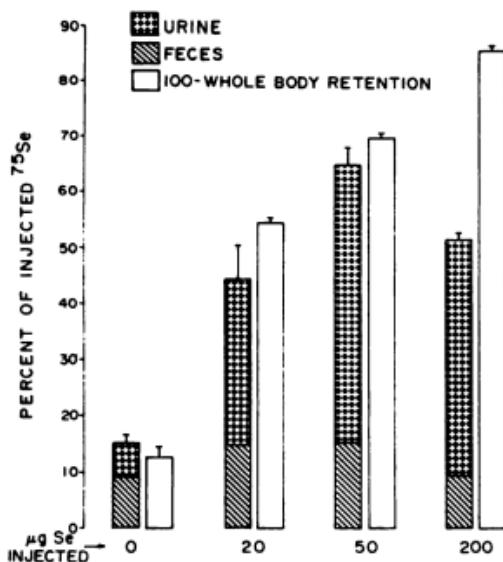


図 2.6.4.6-2 Se 欠乏食給餌ラットに亜セレン酸 Na 0, 20, 50, 200 μg Se/body を単回腹腔内投与 (+ トレーサーとして⁷⁵Se 標識亜セレン酸 0.005 μg Se を投与) 後 10 日までの糞中及び尿中累積排泄率 (投与量に対する割合 (%))
平均値 ± 標準偏差 (n = 2~3)
(引用文献 28、参考資料 4.2.2.5-2、Fig. 4 改編)

2.6.4.6.3 Se 欠乏食給餌ラットに単回皮下投与したときの⁷⁵Se 体内残存率

投与 2 週間前から Se 欠乏食を給餌した雄性ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 1, 65, 130, 195, 260 μg Se/body を単回皮下投与し、118 日間にわたり生体内に残存する⁷⁵Se 量を測定した。⁷⁵Se 残存率は、⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 投与直後の急速な消失相とその後の緩徐な消失相を持つ二相性を示した (図 2.6.4.6-3)。緩徐な消失相はいずれの投与量においても類似した傾きであり、⁷⁵Se の消失は投与量に影響されなかった。一方、急速な消失相は投与量の増加に伴い、速やかに消失する傾向を示した。また、最大⁷⁵Se 残存率は、低用量からそれぞれ 86.1, 31.2, 22.7, 21.2, 19.5% であり、高用量であるほど残存率は低かった (表 2.6.4.6-3)。

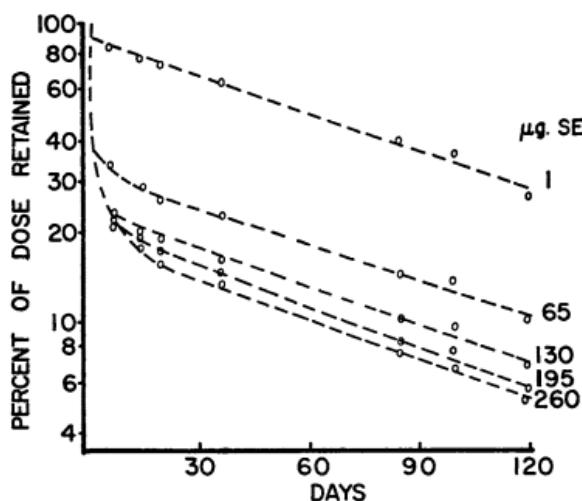


図 2.6.4.6-3 Se 欠乏食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 1, 65, 130, 195, 260 $\mu\text{g Se}/\text{body}$ を単回皮下投与したときの ^{75}Se 残存率
平均値 ($n = 5$)
(引用文献 29、参考資料 4.2.2.5-3、Fig. 2 改編)

表 2.6.4.6-3 Se 欠乏食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 1, 65, 130, 195, 260 $\mu\text{g Se}/\text{body}$ を単回皮下投与したときの最大残存率、残存量及び生物学的半減期

投与量 ($\mu\text{g Se}/\text{body}$)	最大残存率 ^a (%)	最大残存量 ($\mu\text{g Se}$)	生物学的半減期 ^b (日)
1	86.1	0.9	71.7 ± 3.5
65	31.2	20.3	74.7 ± 1.4
130	22.7	29.5	71.2 ± 1.5
195	21.2	41.3	65.1 ± 2.2
260	19.5	50.4	63.6 ± 0.7

平均値又は平均値 \pm 標準誤差 ($n = 5$)

a : 終末相の傾きを投与時へ外挿したときの値

b : 260 μg 投与時のみ $n = 2 \sim 3$ で算出

(引用文献 29、参考資料 4.2.2.5-3、Table 1 改編)

2.6.4.6.4 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの排泄

雄性の通常食ラットに ^{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の尿中累積排泄率は、24 時間で 29.4%、168 時間で 44.8% であり、糞中累積排泄率は 24 時間で 2.0%、168 時間で 8.0% であった（表 2.6.4.6-4 及び図 2.6.4.6-4）。また、投与後 168 時間ににおける屍体中残存率は 41.1% であった。

表 2.6.4.6-4 通常食給餌ラットに ^{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の ^{75}Se 累積排泄率

投与後時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する割合 (%))		
	尿	糞	総排泄率 (尿 + 糞)
8	13.6	—	—
24	29.4	2.0	—
72	40.4	—	—
96	—	6.8	—
168	44.8	8.0	52.8

平均値 (n = 3) — : 該当データなし (引用文献 1、参考資料 4.2.2.5-4、本文より抜粋)

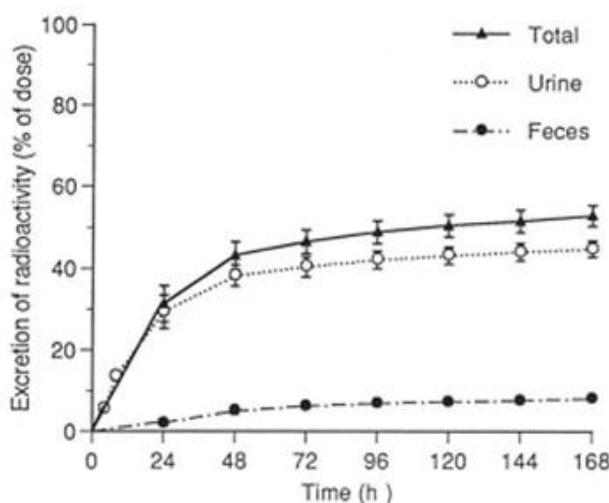


図 2.6.4.6-4 通常食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.46 mg Se/kg を単回静脈内投与したときの ^{75}Se 累積排泄率の推移
平均値 ± 標準偏差 (n = 3)
(引用文献 1、参考資料 4.2.2.5-4、Fig. 6 改編)

2.6.4.6.5 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は経口投与したときの排泄

通常食ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与し、尿中及び糞中排泄量を経時的に調べた。

尿中排泄量の経時的推移は、静脈内投与及び経口投与で類似していた (図 2.6.4.6-5)。投与後 10 日間の投与量に対する尿中累積排泄率は、静脈内投与で $22 \pm 9.6\%$ 、経口投与で $21 \pm 4.0\%$ であった (内因性 Se を補正した値に基づいて算出)。

糞中排泄の経時的推移は、静脈内投与と経口投与で顕著に異なった (図 2.6.4.6-6)。投与後 10 日間の投与量に対する糞中累積排泄率は、静脈内投与で $8 \pm 2\%$ 、経口投与で $35 \pm 16\%$ であったことから、尿中及び糞中への総排泄率はそれぞれ $30 \pm 10\%$ 及び $56 \pm 15\%$ であった (内因性 Se を補正した値に基づいて算出)。

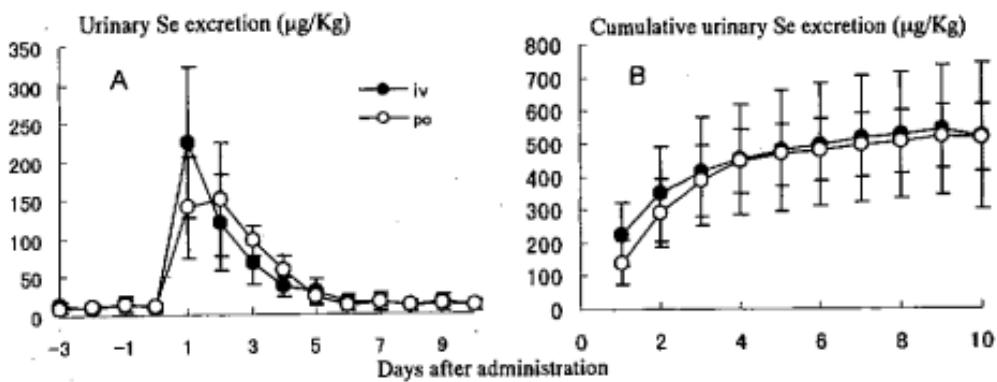


図 2.6.4.6-5 通常食給餌ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与又は経口投与したときの Se 尿中排泄量 (A : 1 日ごとの排泄量、B : 累積排泄量)
平均値 ± 標準偏差 ($n = 5$) (引用文献 2、参考資料 4.2.2.5-5、Fig. 3 改編)

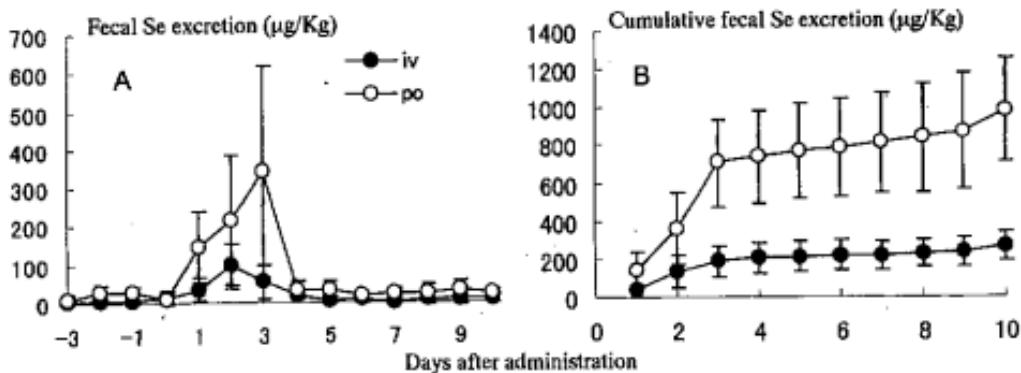


図 2.6.4.6-6 通常食給餌ラットに亜セレン酸 Na 2 mg Se/kg を単回静脈内投与又は経口投与したときの Se 粪中排泄量 (A : 1 日ごとの排泄量、B : 累積排泄量)
平均値 ± 標準偏差 ($n = 5$) (引用文献 2、参考資料 4.2.2.5-5、Fig. 4 改編)

2.6.4.6.6 通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄

雄性の通常食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 1.4 mg Se/kg を単回腹腔内投与し、投与後 24 時間までの尿、呼気、糞中排泄率及び屍体中残存率を調べた。投与量に対する排泄率は、尿中 37.2%、呼気中 22.3%、糞中 1.9%であり、屍体中残存率は 37.0%であった（表 2.6.4.6-5）。

表 2.6.4.6-5 通常食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 1.4 mg Se/kg を単回腹腔内投与後 24 時間までの ^{75}Se 排泄率及び残存率

投与物質	投与量に対する割合 (%)			
	尿	呼気	糞	屍体
^{75}Se 標識亜セレン酸 Na (1.4 mg Se/kg)	37.2 ± 2.7	22.3 ± 1.2	1.9 ± 0.6	37.0 ± 2.6

平均値 ± 標準誤差 ($n = 8 \sim 14$) (引用文献 30、参考資料 4.2.2.5-6、Table 1 改編)

2.6.4.6.7 ラットに反復混餌投与したときの乳汁中排泄

妊娠期間中 Se 欠乏食を給餌した雌性ラットに、授乳期間中（1～18日目）は亜セレン酸 Na を混餌投与（0.1, 0.25, 0.5 ppm Se）し、授乳 18 日目の乳汁中 Se 濃度を調べた。

乳汁中 Se 濃度は、それぞれ 53, 61, 85 ng/mL であった（表 2.6.4.6-6）。

表 2.6.4.6-6 ラットに亜セレン酸 Na を混餌投与（0.1, 0.25, 0.5 ppm Se）したときの乳汁中 Se 濃度

	Se 含有量		
	0.1 ppm	0.25 ppm	0.5 ppm
乳汁中 Se 濃度 (ng/mL)	53 ± 3	61 ± 4	85 ± 6

平均値 ± 標準誤差 (n = 8)

(引用文献 31、参考資料 4.2.2.5-7、Table 2 改編)

2.6.4.6.8 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの胆汁中排泄

雄性ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg (10 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) を単回静脈内投与し、投与 100 分後（20 分ごと）までの胆汁中への Se 排泄速度を調べた。 ^{75}Se は一定速度（約 3.5 nmol/kg/min）で胆汁中へ排泄された（図 2.6.4.6-7）。

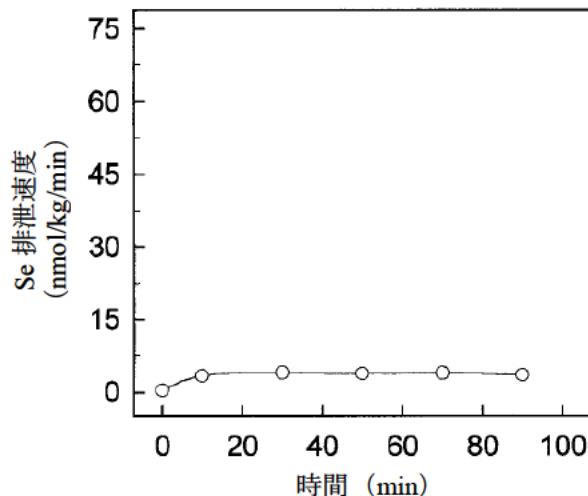


図 2.6.4.6-7 通常食給餌ラットに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 0.79 mg Se/kg (10 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)

を単回静脈内投与したときの胆汁中への Se 排泄速度の経時的推移

平均値 ± 標準誤差 (n = 5~9)

(引用文献 32、参考資料 4.2.2.5-8、Fig. 2 改編)

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

2.6.4.7.1 *In vitro* マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響

マウス肝ミクロソームに亜セレン酸 Na (10^{-9} ～ 10^{-4} mol/L) を添加し、アミノピリン N-脱メチル化活性、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 レダクターゼ活性及び CYP 含量を測定した。

10^{-6} mol/L 以上の濃度でアミノピリンの代謝活性は有意に低下し、 10^{-5} mol/L 以上でアニリン及び 7-エトキシクマリンの代謝活性が有意に低下した。一方、CYP 含量と NADPH チトクロム c レダクターゼ活性は Se 添加によって変化しなかった（表 2.6.4.7-1）。

表 2.6.4.7-1 マウス肝ミクロソームに亜セレン酸 Na (10^{-9} ~ 10^{-4} mol/L) を添加したときの肝薬物代謝酵素活性及び CYP 含量

測定項目	Se 濃度 (mol/L)						
	0	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
アミノピリン N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	154	151	152	146	121*	93*	53*
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	61	56	54	58	53	45*	43*
7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	1.20	1.16	1.08	1.09	1.09	0.90*	0.86*
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (units/mg protein)	0.072	0.071	0.076	0.072	0.070	0.075	0.075
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.74	0.68	0.72	0.69	0.70	0.71	0.70

平均値 (n = 4、標準誤差は各平均値の 3%未満)

* : $P < 0.05$ vs Se 濃度 0 mol/L (Student's *t*-test)

(引用文献 33、参考資料 4.2.2.6-1、Table 3 改編)

2.6.4.7.2 *In vitro* ラット肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響

ラット肝ミクロソームに亜セレン酸 Na (10^{-6} ~ 10^{-3} mol/L) を添加したときのアニリン水酸化活性、エチルモルヒネ N-脱メチル化活性及び CYP 含量を測定した。

亜セレン酸 Na 10^{-4} mol/L でアニリン水酸化活性及びエチルモルヒネ N-脱メチル化活性は有意に低下したが、最大添加時 (10^{-3} mol/L) の阻害率はそれぞれ 35% 及び 40% であった。一方、CYP 含量には変化が認められなかった（表 2.6.4.7-2）。

表 2.6.4.7-2 ラット肝ミクロソームに亜セレン酸 Na (10^{-6} ~ 10^{-3} mol/L) を添加したときの肝薬物代謝酵素活性及び CYP 含量

測定項目	Se 濃度 (mol/L)				
	0	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	42 ± 2	43 ± 2	40 ± 2	32 ± 1*	28 ± 1*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	230 ± 16	210 ± 15	196 ± 20	170 ± 13*	140 ± 10*
CYP 含量 (nmol/mg protein)	1.20 ± 0.04	1.10 ± 0.06	1.10 ± 0.05	1.10 ± 0.08	1.20 ± 0.06

平均値 ± 標準誤差 (n = 6)、* : $P < 0.05$ vs Se 濃度 0 mol/L (ANOVA; Dunnett's test)

(引用文献 34、参考資料 4.2.2.6-2、Table 3 改編)

2.6.4.7.3 *In vitro* ヒト CYP 活性に対する阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いて亜セレン酸 Na ($2.5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L) の CYP 分子種 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) に対する阻害作用を検討した。

亜セレン酸 Na は 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性 (CYP1A2) 及びクマリン 7-水酸化活性 (CYP2A6) には影響しなかった。ブフラロール 1'-水酸化活性 (CYP2D6) に対しては弱い阻害作用 (1 μ mol/L で約 25% 阻害) を示した。この他の活性に対する IC₅₀ は、S-ワルファリン 7-水酸化活性 (CYP2C9) で約 0.75 μ mol/L、ブフラロール 6-水酸化活性 (CYP1A2)、7-エトキシクマリン *O*-脱エチル化活性 (CYP2E1, CYP1A2) 及びクロルゾキサゾン 6-水酸化活性 (CYP2E1) で約 0.5 μ mol/L、テストステロン 6 β -水酸化活性 (CYP3A4) で約 0.25 μ mol/L であった (図 2.6.4.7-1)。

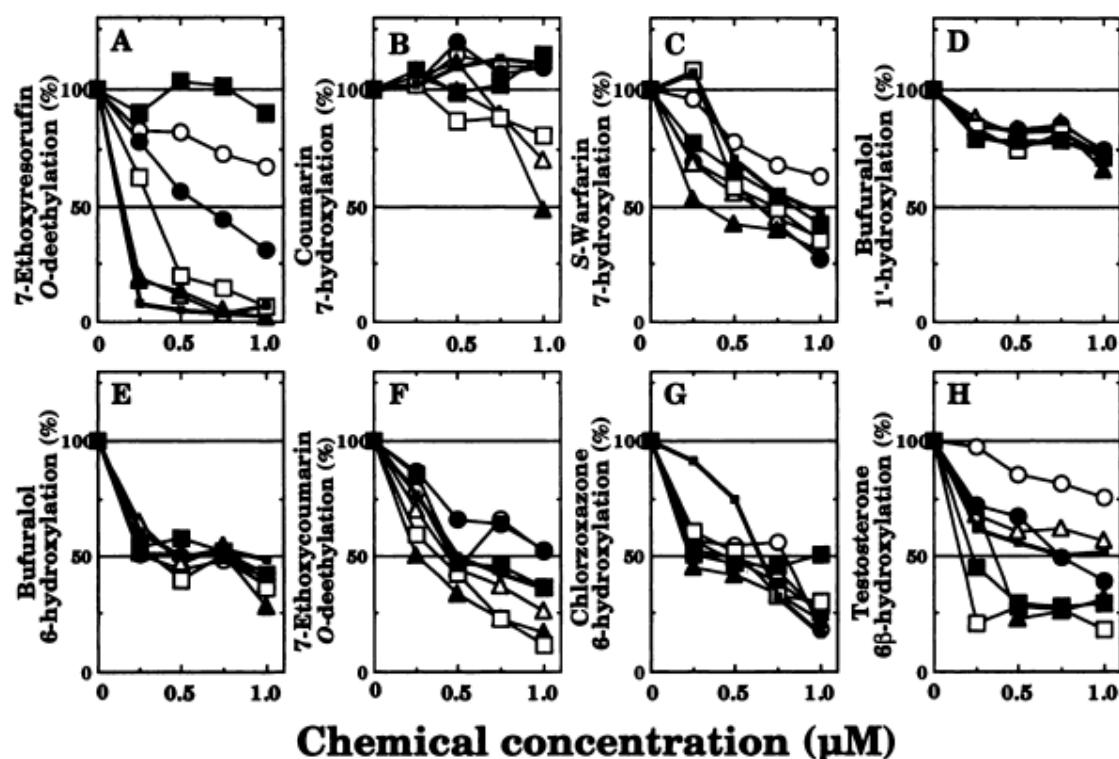


図 2.6.4.7-1 ヒト肝ミクロソームの薬物代謝酵素活性に及ぼす亜セレン酸 Na の影響

■ : 亜セレン酸 Na、小さい■ : α-ナフトフラボン、○ : ベンジルセレノシアン酸 (BSC)、● : ジベンジルジセレニド (DDS)、△ : 1,2-フェニレンビス (メチレン) セレノ・シアノ酸 (*o*-XSC)、▲ : 1,3-フェニレンビス (メチレン) セレノ・シアノ酸 (*m*-XSC)、□ : 1,4-フェニレンビス (メチレン) セレノ・シアノ酸 (*p*-XSC) (例数不明)

(引用文献 35、参考資料 4.2.2.6-3、Fig. 3 改編)

2.6.4.7.4 マウスに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性

雄性マウスに亜セレン酸 Na 3.4 mg Se/kg を単回腹腔内投与し、投与後 72 時間に肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。体重、肝重量、肝ミクロソームのタンパク量、CYP 含

量、チトクロム b₅含量、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、7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性、NADPH チトクロム c レダクターゼ活性及び NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。

亜セレン酸 Na 投与により、アミノピリン N-脱メチル化活性及びエチルモルヒネ N-脱メチル化活性は有意に低下したが、アニリン及び 7-エトキシクマリンの代謝への影響は認められず、体重、肝重量及び肝ミクロソームのタンパク量も有意な差はなかった。また、CYP 含量は有意に減少したが、NADPH チトクロム c レダクターゼ及び NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性への影響は認められなかった（表 2.6.4.7-3）。

表 2.6.4.7-3 マウスに亜セレン酸 Na (3.4 mg Se/kg) を単回腹腔内投与後 72 時間の体重、肝重量、肝ミクロソームのタンパク量、CYP 含量及び肝薬物代謝酵素活性

測定項目	対照群	亜セレン酸 Na 投与群
体重 (g)	27.6 ± 0.76	25.6 ± 0.64
肝重量 (mg)	167.5 ± 8.75	157.5 ± 7.74
タンパク量 (mg/g liver)	17.6 ± 0.57	16.6 ± 0.55
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.78 ± 0.04	0.50 ± 0.03*
チトクロム b ₅ 含量 (nmol/mg protein)	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.02
アミノピリン N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	142.4 ± 9.43	99.4 ± 5.21*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	163.3 ± 7.21	114.2 ± 6.21*
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	67.2 ± 3.13	65.3 ± 3.47
7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	1.51 ± 0.069	1.26 ± 0.076
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (units/mg protein)	0.073 ± 0.043	0.064 ± 0.033
NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性 (units/mg protein)	2.282 ± 0.199	2.221 ± 0.132

平均値 ± 標準誤差 (n = 6~8)

* : P < 0.05 vs 対照群 (Student's t-test)

(引用文献 33、参考資料 4.2.2.6-1、Table 1 改編)

2.6.4.7.5 ラットに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性

雄性ラットに亜セレン酸 Na 2.4 mg Se/kg を単回腹腔内投与し、投与後 72 時間に肝臓を摘出しミクロソームを調製した。肝ミクロソームのアニリン水酸化活性、エチルモルヒネ N-脱メチル化活性、CYP 含量及び NADPH チトクロム c レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。

亜セレン酸 Na 投与によりエチルモルヒネ N-脱メチル化活性は有意に低下 (28%) した

が、アニリン水酸化活性には影響しなかった。また、CYP 含量は有意に減少（18%）したが、NADPH チトクロム c レダクターゼ活性には変化が認められなかった（表 2.6.4.7-4）。

表 2.6.4.7-4 ラットに亜セレン酸 Na（2.4 mg Se/kg）を単回腹腔内投与後の肝薬物代謝酵素活性及び CYP 含量

測定項目	対照群	亜セレン酸 Na 投与群
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	53 ± 4	50 ± 5
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	338 ± 29	244 ± 13*
CYP 含量 (nmol/mg protein)	1.10 ± 0.06	0.89 ± 0.03*
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (nmol/mg protein/min)	400 ± 37	359 ± 12

平均値 ± 標準誤差 (n = 5~6)

* : P < 0.05 vs 対照群 (ANOVA)

(引用文献 34、参考資料 4.2.2.6-2、Table 1 改編)

2.6.4.7.6 マウスに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性

亜セレン酸 Na を 12 週間飲水投与（飲料水中 Se 濃度は 0.46, 0.91, 1.83, 3.65 ppm Se）した雄性マウスの肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。体重、肝重量、肝ミクロソームのタンパク量、CYP 含量、チトクロム b₅ 含量、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、7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性、NADPH チトクロム c レダクターゼ活性及び NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。

0.46 ppm 又は 0.91 ppm Se 投与群では変化は認められなかつたが、1.83 ppm 又は 3.65 ppm Se 投与群ではアミノピリン 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が有意に低下し、また CYP 含量も有意に減少した（表 2.6.4.7-5）。

表 2.6.4.7-5 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）したマウスの体重、肝重量、肝ミクロソームのタンパク量、CYP 含量及び肝薬物代謝酵素活性

測定項目	対照群	Se 投与群			
		0.46 ppm Se	0.91 ppm Se	1.83 ppm Se	3.65 ppm Se
推定 Se 投与量 (mg Se/kg/day) ^a	—	0.09	0.18	0.35	0.71
体重 (g)	38.6 ± 0.87	35.7 ± 0.64	40.8 ± 0.82	39.6 ± 0.76	39.8 ± 0.78
肝重量 (mg)	247.5 ± 8.45	237.7 ± 8.65	243.5 ± 8.54	257.5 ± 6.64	259.5 ± 8.68
タンパク量 (mg/g liver)	16.9 ± 0.63	17.8 ± 0.62	18.2 ± 0.74	17.5 ± 0.75	16.9 ± 0.82
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.63 ± 0.04	0.59 ± 0.04	0.58 ± 0.03	0.47 ± 0.03*	0.44 ± 0.04*
チトクロム b ₅ 含量 (nmol/mg protein)	0.38 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.37 ± 0.03
アミノピリン N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	160.2 ± 10.4	146.9 ± 6.42	151.8 ± 6.44	112.6 ± 8.43*	99.2 ± 4.64*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	153.4 ± 11.4	114.8 ± 5.44	112.2 ± 5.54	104.3 ± 5.77*	101.2 ± 5.09*
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	73.6 ± 5.22	65.8 ± 3.53	65.9 ± 4.24	53.4 ± 3.43*	49.9 ± 3.22*
7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	1.43 ± 0.078	1.53 ± 0.095	1.29 ± 0.097	1.51 ± 0.101	1.52 ± 0.076
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (units/mg protein)	0.06 ± 0.039	0.07 ± 0.032	0.05 ± 0.025	0.07 ± 0.026	0.06 ± 0.038
NADH フェリシアン 化物レダクターゼ活性 (units/mg protein)	2.26 ± 0.137	2.21 ± 0.222	2.28 ± 0.331	2.23 ± 0.139	2.25 ± 0.189

平均値 ± 標準誤差 (n = 10～12)、— : 該当データなし

* : P < 0.05 vs 対照群 (Student's t-test)

a: 体重 31 g (開始時体重と Se 投与群終了時体重の平均) 及び 1 日摂水量を 6 mL として算出

(引用文献 33、参考資料 4.2.2.6-1、Table 2 改編)

2.6.4.7.7 ラットに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性

亜セレン酸 Na を 30 日間飲水投与（飲料水中 Se 濃度は 1, 2, 4 ppm Se）した雄性ラットの肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。肝ミクロソームのアニリン水酸化活性、エチルモルヒネ N-脱メチル化活性、CYP 含量及び NADPH チトクロム c レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。

いずれの測定項目においても Se 投与による影響は認められなかった（表 2.6.4.7-6）。

表 2.6.4.7-6 亜セレン酸 Na を 30 日間飲水投与（飲料水中 Se 濃度は 1, 2, 4 ppm Se）したラットの肝薬物代謝酵素活性及び CYP 含量

測定項目	対照群	Se 投与群		
		1 ppm Se	2 ppm Se	4 ppm Se
推定 Se 投与量 (mg Se/kg/day) ^a	—	0.11	0.22	0.44
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	26.4 ± 1.0	27.2 ± 1.4	26.2 ± 1.1	29.2 ± 1.4
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	219 ± 12	220 ± 10	213 ± 6	246 ± 14
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.89 ± 0.03	0.94 ± 0.06	0.93 ± 0.04	1.02 ± 0.05
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (nmol/mg protein/min)	319 ± 33	312 ± 16	320 ± 12	361 ± 30

平均値 ± 標準誤差 (n = 6)、— : 該当データなし

a: 体重 317 g (開始時体重と終了時の推定体重の平均) 及び 1 日摂水量を 35 mL として算出

(引用文献 34、参考資料 4.2.2.6-2、Table 2 改編)

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

亜セレン酸 Na をラットに静脈内投与したとき、血漿中 Se 濃度推移は、投与後 24 時間までは速やかに消失したのに対して、経口投与時では投与後 24 時間まで緩やかに増加した²⁾。投与後 24 時間以降の血漿中 Se 濃度推移は、両投与経路で類似していた。また、尿中排泄率及び尿中排泄量の推移は両投与経路で類似していたが、糞中排泄率及び糞中排泄量の推移は投与経路により異なった。静脈内及び経口投与後の 10 日間の総 Se 排泄率はそれぞれ投与量の 30%及び 56%であり、投与された Se の多くが体内に残存していると考えられた。両投与経路の Se 糞中排泄率から推察した経口吸収率は、約 73%であった。また、生物学的利用率は約 50%であり²⁾、投与量の半分は全身循環血中へ移行した。

以上より、経口投与のデータを引用し、本剤の薬物動態を説明することは妥当と考えられた。

1) 吸收

ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したとき、終末相における血液中 Se 濃度の半減期は 7.9 日 (190 時間) であり、血液からの消失は非常に緩やかであった¹⁾。

通常食ラットに亜セレン酸 Na を単回静脈内投与又は単回経口投与したとき、投与後 24 時間以降の血漿中濃度推移は両投与経路で類似していた²⁾。

マウス、ラット、イヌ及びサルに⁷⁵Se 標識亜セレン酸を種々の投与経路で投与し、全身の放射能濃度を経時的に調べたとき、いずれの動物種及び投与経路でも Se の消失は緩やかであり、大動物ほど体内からの消失半減期は長くなる傾向を示した³⁾。ヒトでは⁷⁵Se 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。Se 吸收率は適切な該当文献がなく、通常食ラットに亜セレン酸 Na を単回静脈内投与又は経口投与したときの糞中排泄率²⁾から推察すると約 73% であった。ヒトの経口吸收率は 44~70%³⁹⁾又は 90%⁴⁰⁾と報告されており、いずれの種でも亜セレン酸 Na の経口吸收率は比較的良好であると考えられた。

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 の血漿中濃度は高かった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⁾。

Se 欠乏食又は通常食ラットの十二指腸、空腸、回腸を結紮し、⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を *in situ* で添加したとき、⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na は、回腸、空腸、十二指腸の順で良く吸収され、Se 欠乏食群と通常食群で吸収率に有意な差はなかった⁵⁾。

また、通常食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⁴¹⁾。

2) 分布

ラットに ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したとき、主に肝臓、肺及び腎臓への ⁷⁵Se 移行が認められ、また各組織からの Se 消失は非常に緩やかであった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、組織からの Se 消失は、ラット¹⁾と同様に、マウス¹⁰⁾及びヒト^{38,39)}でも緩やかであった。Se はセレノプロテインとして利用された後も、一部は排泄されずにセレノプロテインとして再利用⁴²⁾されるため、消失は緩やかであると考えられた。⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を Se 欠乏食ラットに単回腹腔内投与したとき、肝臓、腎臓、血液及び精巣への Se の移行が認められ、その移行率は投与量 (0.25~10 µg Se/kg) にかかわらず一定となる傾向を示した。同試験において投与前の食餌中 Se 含量を増加させると、腎臓及び血液への Se 移行率が低下したことから⁷⁾、Se 栄養状態は亜セレン酸 Na 投与後の組織 Se 分布に影響を及ぼすと考えられた。⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 由来のラット精巣中 ⁷⁵Se は高濃度¹⁾を維持しており、また、食餌由来のラット精巣中 Se も高濃度であったことから⁴³⁾、亜セレン酸 Na 投与による精巣への Se 分布は正常と考えられた。

亜セレン酸 Na をラットに単回皮下投与したとき、投与後 15 分では Se は主に血液中に、30 分以降は肝臓に多く分布しており、投与後 Se の主要な分布組織は時間経過に伴い変化した⁸⁾。これは亜セレン酸 Na が血球に速やかに取り込まれた後、セレノプロテイン合成の場である肝臓へ移行するためと考えられた。マウス¹⁰⁾の単回皮下投与後 1~24 時間においても、肝臓に多く分布しており、ラットの組織分布⁸⁾と類似していた。

マウス及びラットの単回静脈内投与並びにマウスの単回皮下投与において、胎児への Se 移行が確認されたことから^{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、ヒト妊娠末期での摘出胎盤葉の灌流モデルにおいて、亜セレン酸 Na 由来の Se の一部は胎児側へ移行した⁵⁴⁾ことから、ヒトにおいてもマウス及びラットと同様に胎盤を通過すると考えられた。

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 Se の尿中及び呼気への排泄率が高くなるため

^{28,30}、過剰な蓄積状態にはなりにくいと考えられた。

亜セレン酸 Na 由来の Se の血球移行率は経時的に変化し、特に投与数分以内の変化は著しかった。In vitro でラット血球-血漿等量混合液に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を添加したとき、添加直後では ⁷⁵Se は 100% 血漿中に存在したが、1 分後には血球へ移行するため、血漿中 ⁷⁵Se は 18% 未満となった。その後、添加 30 分以内に血球から血漿へ経時的に再移行した。また、添加した亜セレン酸 Na が低濃度ほど血漿への再移行率は高かった¹⁴⁾。In vitro ラット血中への亜セレン酸 Na 添加 30 分後における血球への移行率は 6.8% であった¹²⁾。In vitro ヒト血中においてもラットと同様に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na は速やかに血球に取り込まれた後に血漿へ経時的に再移行した¹⁵⁾。

マウスに ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したとき、1 分後の血球移行率は 50% 以上であった¹⁶⁾。ラットに亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したとき、投与後 30 分の血球移行率は 18.1% であった¹²⁾。ラットに亜セレン酸 Na を単回皮下投与したとき、投与後 15, 30, 60 分の血球移行率はそれぞれ 58.7, 40.5, 34.7% と経時的に低下した⁸⁾。

これらの結果から、in vitro 及び in vivo における血球移行の経時的な変化は、亜セレン酸 Na の血球内への取り込みと還元、血漿への再移行と血漿アルブミンとの結合¹⁷⁾によると考えられた。

In vitro ラット血液で、0.046 mg Se/L の ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を透析したとき、48% の ⁷⁵Se が透析された。また、in vivo で ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 4.6 µg Se/kg を単回静脈内投与後 30 分のラット血液を 24 時間透析したとき、25% の ⁷⁵Se が透析された¹²⁾ことから、少なくとも 50% 以上の Se が不可逆的にタンパク質に結合していると考えられた。In vitro ヒト血液においても 53% が透析され、ヒト血漿（血球非存在下）では 99.5% が透析された¹³⁾。これらのことから、亜セレン酸 Na 由来 Se の血漿タンパク結合には、血球への取り込みと還元過程が必須であると考えられた¹³⁾。

In vitro でラット血液に ⁸²Se 標識亜セレン酸 Na を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、Se の大部分はアルブミンと結合した¹⁷⁾。ヒトにおいても亜セレン酸を in vitro で血球と反応させた後に HSA とインキュベーションしたとき、Se はアルブミンと結合した¹⁸⁾。In vivo でマウス²⁰⁾に ⁸²Se 標識亜セレン酸 Na 及びラット²¹⁾に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸を単回静脈内投与したとき、大部分の血漿中 Se は SeP として存在していた。ヒトに ⁷⁴Se 標識亜セレン酸を単回静脈内投与したとき、24 時間後の血漿ではラット同様に大部分の Se が SeP として存在していた⁴⁴⁾。Se 欠乏症患者に亜セレン酸を 52 週間反復静脈内投与したとき、血漿中の GSH-Px、アルブミン及び SeP の中で SeP への Se 分布が最も高かった⁴⁵⁾。In vitro と in vivo で Se の存在形態が異なる理由は、in vivo では Se がアルブミンに結合した後に食餌由来の Se と同様にセレノリシン酸、セレノシステイン-tRNA^{[Ser]Sec} などの中間体を経て、SeP などのセレノプロテインに利用されるが⁴²⁾、in vitro では Se がアルブミンに結合した後の反応が進まないためと考えられた。⁷⁵Se 標識亜セレン酸をラット肝スライスとともにインキュベーションしたとき SeP 及び GSH-Px への Se の取り込みが認められ、タンパク合成阻害剤によりセレノプロテインへの取り込みが阻害されたこと¹⁹⁾、ラットに亜セレン酸 Na を単回皮下投与したとき、Se は主に肝臓に分布していること⁸⁾から、セレノプロテインは主に肝臓で生合成されると考えられた。SeP はセレノシステイン残基を含むセレノプロテインであり⁴²⁾、Se のタンパクとの結合様式は共有結合¹⁴⁾である。そのため、併

用薬によるセレノプロテインからの Se 遊離が起こる可能性は低く、併用薬とのタンパク結合に起因する薬物相互作用の懸念は低いと考えられる。

SeP ノックアウトマウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を腹腔内投与したとき、投与後 24 時間の血漿中 SeP 濃度は野生型マウスと比べて著しく低下した⁴⁶。また、SeP ノックアウトマウスに ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を経口投与したとき、野生型マウスと比べて脳、精巣中の Se 濃度は低く⁴⁶、尿中 Se 排泄が多くなった⁴⁷。

これらのことから、SeP は摂取した Se の貯留と各組織に必要な Se を運搬する役割を担っていると考えられた⁴²。

3) 代謝

亜セレン酸 Na の推定代謝経路を図 2.6.4.9-1 に示す^{22,23}。亜セレン酸 Na は、速やかに血球に取り込まれた後に還元される。その後、血球から血漿へと再移行した 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。また、セレノプロテインはセレノシステインを経由して 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。

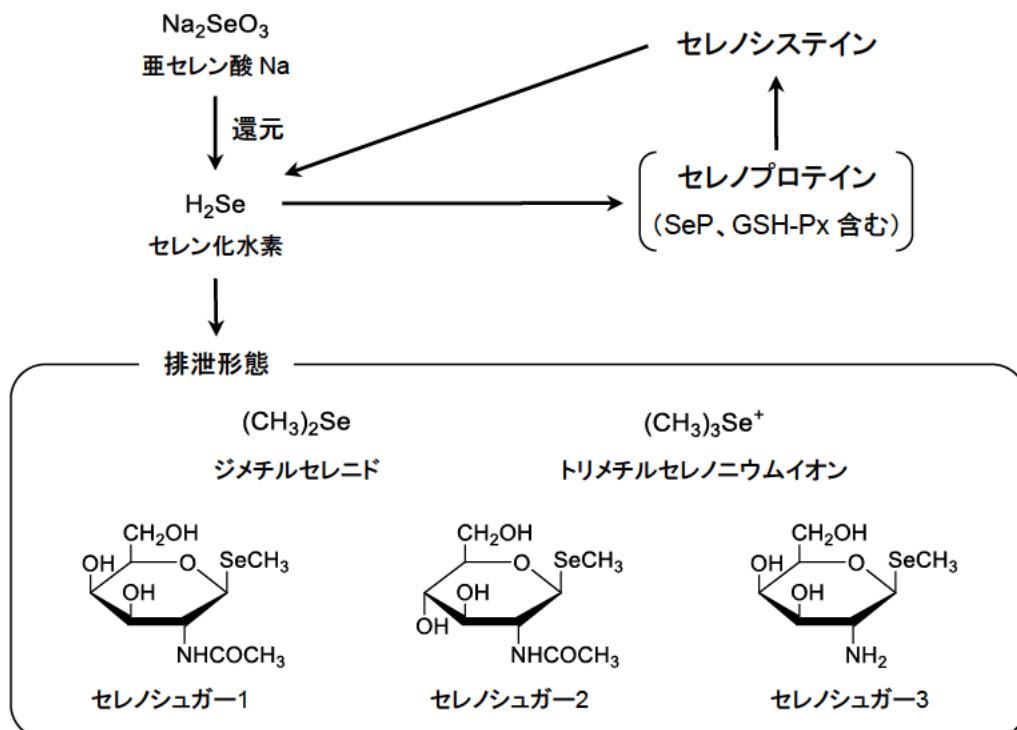


図 2.6.4.9-1 亜セレン酸 Na の推定代謝経路 (引用文献 22、図 4 及び文献 23、図 1 改編)

ラットに亜セレン酸 Na を飲水投与²²したとき、尿中代謝物として TMSe 及び主代謝物であるセレノシュガーが認められた。マウスに ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na を単回静脈内投与したとき、尿中主代謝物としてセレノシュガーが認められた²⁵。ヒトに亜セレン酸 Na を

単回経口投与したとき、ラット同様に尿中代謝物としてセレノシュガー及び TMSe が認められた⁴⁸⁾。

Se 欠乏食ラットにセレノシュガー又は TMSe を経口投与したとき、血清中の SeP は、セレノシュガー投与群で非投与群より有意に増加したが、TMSe 投与群では非投与群と比べ有意な差はなかった⁴⁹⁾。また、TMSe をラットに飲水投与しても大部分が代謝を受けずにそのまま排泄された²²⁾。これらのことから、セレノシュガー由来の Se は生体でセレノプロテインの合成に利用されるが、TMSe 由来の Se は利用されないと考えられた。

マウスに亜セレン酸 Na を 5 日間反復経口投与したとき呼気中に DMSe がわずかに認められ⁵⁰⁾、ヒトに⁷⁷Se 標識亜セレン酸 Na (0.3 mg Se/body) を単回経口投与したときにも呼気中に DMSe が認められたことから⁵¹⁾、一部の Se は DMSe として、呼気中に排泄されると考えられた。

以上より、ラット、マウスと同様にヒトでも尿中主代謝物はセレノシュガーであり、代謝プロファイルに大きな種差はないと考えられた。

亜セレン酸 Na の還元には、グルタチオン、グルタチオニレダクターゼなどのチオール基^{14,17)}が関与していると考えられた。セレノプロテインの分解過程におけるセレノシステインから H₂Se への変換にはセレノシステインリニアーゼ^{26,37)}が関与し、H₂Se からジメチル体へのメチル化は非酵素的代謝であり、ジメチル体からトリメチル体へのメチル化過程にはチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼの関与が示唆されている²⁷⁾。

4) 排泄

ラットに亜セレン酸 Na を静脈内投与又は腹腔内投与したとき、いずれも尿中への Se 排泄率が最も高く^{1,2,7,28,30)}、胆汁排泄率は低かったこと³²⁾、静脈内投与後 168 時間までの糞中排泄率は 8%¹⁾であったことから Se の主排泄経路は腎排泄と考えられた。また、ラットに亜セレン酸 Na を経口投与したとき、乳汁排泄が認められた³¹⁾。授乳中の健康人女性に⁷⁶Se 標識亜セレン酸 Na を経口投与したときの乳汁中⁷⁶Se 移行率は、投与量の 0.5% とわずかであった⁵⁵⁾。ヒトにおいてもラット³¹⁾と同様に Se の乳汁排泄が認められた。

ラットに亜セレン酸 Na を単回静脈内投与又は単回経口投与したとき、尿中の Se 排泄量の推移は両投与経路で類似していた²⁾。ヒトにおいても静脈内投与量の 18%、経口投与量の 12% が 24 時間以内に腎臓を介して尿中排泄され⁴⁰⁾、投与 24 時間以後の尿中排泄推移は両投与経路でほぼ同様であったことから、尿中の Se 排泄は両投与経路で差はないと考えられた。

Se 欠乏食ラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na 20~200 µg Se/body を単回腹腔内投与したとき、高用量ほど体内残存率は低下した²⁸⁾。0.25~10 µg Se/kg 単回腹腔内投与後 24 時間までの糞中（消化管内容物を含む）への排泄は、用量にかかわらず 10%未満と低いものの、尿中の Se 排泄率は用量が高くなるほど増加した⁷⁾。また、健康人に亜セレン酸 Na 200, 380, 600 µg Se 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⁵²⁾、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 欠乏食ラットに 0, 20, 50, 200 µg Se/body の亜セレン酸 Na (+トレーサーとして⁷⁵Se 標識亜セレン酸 0.005 µg Se) を単回腹腔内投与したとき、投与後 10 日までの⁷⁵Se の糞中

排泄率はいずれの用量においても約 10%であった。また、⁷⁵Se の尿中排泄率は 0～50 µg Se/body までは増加したが、200 µg Se/body では 50 µg Se/body に比べて低下した²⁸⁾。ラットに過量の⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na (1.4 mg Se/kg) を単回腹腔内投与することにより呼気中排泄が認められたことから³⁰⁾、過量の Se 投与により尿中排泄の寄与率がわずかに低下したと推察される。

異なる Se 栄養状態 (0.1～5 ppm Se) のラットに⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与したとき、食餌からの Se 摂取量が多いほど投与後 24 時間の尿中排泄率は増加し、Se 栄養状態による影響が認められた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 排泄率は増加したことから、Se 栄養状態による影響が認められた⁵³⁾。

以上から、亜セレン酸 Na 由来の Se 排泄に影響を及ぼす因子として、亜セレン酸 Na 投与量及び Se 栄養状態が挙げられ、Se を過剰摂取した場合は、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た。

5) 薬物動態学的相互作用

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⁾。しかし、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* において肝臓で曝露される Se 形態と異なるため、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 を用いた飲水投与試験において、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⁾。また、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。ラットで高用量 (飲料水濃度 4 ppm Se、0.44 mg Se/kg/day) において、CYP 阻害が認められなかつた理由として種差が考えられたが詳細は不明である。

非臨床試験の *in vivo* 試験では、高用量 (0.35 mg Se/kg/day 以上) の Se 投与により CYP が阻害されたことから、ヒトでの CYP 阻害も懸念されたが、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た。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 文献

- 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) : ⁷⁵Se 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 $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ 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) McCarthy TP, Brodie B, Milner JA, Bevill RF. Improved method for selenium determination in biological samples by gas chromatography. *J Chromatogr.* 1981;225(1):9-16.
- 37) Daher R, Van Lente F. Characterization of selenocysteine lyase in human tissues and its relationship to tissue selenium concentrations. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1992;6(3):189-94. (参考資料 4.2.2.4-4)
- 38) Jereb M, Falk R, Jereb B, Lindhe C. Radiation dose to the human body from intravenously administered ⁷⁵Se-sodium selenite. *J Nucl Med.* 1975;16(9):846-50.
- 39) Thomson CD, Stewart RD. The metabolism of (⁷⁵Se)selenite in young women. *Br J Nutr.* 1974;32(1):47-57.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 江崎 信芳, 三原 久明. セレンタンパク質の機能と生合成. *Biomed Res Trace Elel.* 2008;19(4):308-16.
- 43) Giachetti C, Assandri A, Testa B, Lombardini E, Zanol G. Determination of selenium in plasma, urine and tissues, of standard diet-fed rats and dogs by ETA-atomic absorption spectroscopy with Zeeman background correction. *Boll Chim Farm.* 1996;135(8):494-501.
- 44) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, et al. Grunwald E. Effect of dietary selenium restriction on selected parameters of selenium status in men with high life-long intake. *J Nutr Biochem.* 1999;10(10):564-72.
- 45) 寺田 淳, 吉田 稔, 小山 洋, 佐藤 洋, 中田 雅弘, 中田 幸之介, ほか. 小児 TPN 施行患者におけるセレン含有蛋白質の動態—セレノプロテイン P 及びグルタチオンペルオキシダーゼについて— 静脈・経腸栄養. 1999;14(1):228-31.
- 46) Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, Motley AK, Atkins JF, Gesteland RF, et al. Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J Biol Chem.* 2003;278(16):13640-6.
- 47) Burk RF, Hill KE, Motley AK, Austin LM, Norsworthy BK. Deletion of selenoprotein P upregulates urinary selenium excretion and depresses whole-body selenium content. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(12):1789-93.
- 48) 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.

- 49) Takahashi K, Suzuki N, Ogra Y. Bioavailability Comparison of Nine Bioselenocompounds In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2017 Feb [cited 2017 Mar 16]; 18(3) [about 11p]. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/506/htm>.
- 50) Oyamada N, Kikuchi M, Ishizaki M. Determination of dimethyl selenide in breath air of mice by gas chromatography. *Anal Sci*. 1987;3(4):373-76.
- 51) Kremer D, Ilgen G, Feldmann J. GC-ICP-MS determination of dimethylselenide in human breath after ingestion of ⁷⁷Se-enriched selenite: monitoring of in-vivo methylation of selenium. *Anal Bioanal Chem*. 2005;383(3):509-15.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) Eisenmann CJ, Miller RK. The placental transfer and toxicity of selenite relative to cadmium in the human term perfused placenta. *Placenta*. 1994;15(8):883-95.
- 55) Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. *Analyst*. 1992;117(3):559-62.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表	3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表	3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験	7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与	11
2.6.5.3.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血液中 ^{75}Se 濃度推移	11
2.6.5.3.2 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中 Se 濃度推移	12
2.6.5.3.3 吸収の種差	14
2.6.5.3.4 異なる Se 栄養状態のラットに単回静脈内投与したときの血漿中 ^{82}Se 濃度推移	16
2.6.5.3.5 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットにおける ^{75}Se の腸管吸収	17
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与	18
2.6.5.4.1 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの血漿中 Se 濃度推移	18
2.6.5.5 薬物動態試験：分布	19
2.6.5.5.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー ..	19
2.6.5.5.2 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの ^{75}Se 組織分布	20
2.6.5.5.3 ラットに単回皮下投与したときの Se 組織分布	22
2.6.5.5.4 通常食給餌ラットに反復経口投与したときの ^{75}Se 組織分布	24
2.6.5.5.5 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの Se 組織分布	26
2.6.5.6 薬物動態試験：分布：妊娠動物における試験	27
2.6.5.6.1 妊娠マウスに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの ^{75}Se 組織分布	27
2.6.5.6.2 妊娠ラットに単回静脈内投与したときの ^{75}Se 組織分布	29
2.6.5.7 薬物動態試験：分布：タンパク結合	30
2.6.5.7.1 <i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ラット血液におけるタンパク結合	30
2.6.5.7.2 <i>In vitro</i> ヒト血漿中におけるタンパク結合	31
2.6.5.8 薬物動態試験：分布：その他の分布試験	32
2.6.5.8.1 <i>In vitro</i> ラット血球移行	32
2.6.5.8.2 <i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> ラット血液における ^{75}Se の血球移行	33
2.6.5.8.3 <i>In vitro</i> ヒト血球移行	34
2.6.5.8.4 マウスに単回静脈内投与したときの血球移行	35
2.6.5.8.5 <i>In vitro</i> ラット血液中における ^{82}Se とアルブミンとの結合	36
2.6.5.8.6 <i>In vitro</i> ヒト血液中における Se とアルブミンとの結合	37
2.6.5.8.7 アルブミンと結合した Se の肝細胞への移行	38
2.6.5.8.8 ラット肝スライスにおける ^{75}Se 標識亜セレン酸からセレノプロテインへの ^{75}Se の取り込み	39
2.6.5.8.9 通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの血漿中セレノプロテイン量の推移	40
2.6.5.8.10 Se 欠乏食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血漿中及び組織中セレ	

ノプロテイン量の推移	41
2.6.5.8.11 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの血漿中セレノプロテインへの取り込み	42
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝： <i>In vivo</i>	43
2.6.5.9.1 Se 欠乏食又は通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの尿中代謝物	43
2.6.5.9.2 通常食給餌ラットに飲水投与したときの尿中代謝物	44
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝： <i>In vitro</i>	46
2.6.5.10.1 マウス、ラット及びイヌ組織におけるセレノシスティンリアーゼ活性	46
2.6.5.10.2 ヒト組織におけるセレノシスティンリアーゼ活性	49
2.6.5.10.3 チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによる TMSe の生成	50
2.6.5.10.4 マウス組織におけるチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性	52
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路	53
2.6.5.12 薬物動態試験：排泄	54
2.6.5.12.1 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの排泄	54
2.6.5.12.2 Se 欠乏食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄	56
2.6.5.12.3 Se 欠乏食給餌ラットに単回皮下投与したときの ⁷⁵ Se 体内残存率	57
2.6.5.12.4 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの排泄	58
2.6.5.12.5 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は経口投与したときの排泄	59
2.6.5.12.6 通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄	60
2.6.5.12.7 ラットに反復混餌投与したときの乳汁中排泄	61
2.6.5.13 排泄：胆汁中	62
2.6.5.13.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの胆汁中排泄	62
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用	63
2.6.5.14.1 <i>In vitro</i> マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響	63
2.6.5.14.2 <i>In vitro</i> ラット肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響	64
2.6.5.14.3 <i>In vitro</i> ヒト CYP 活性に対する阻害作用	65
2.6.5.14.4 マウスに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性	66
2.6.5.14.5 ラットに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性	68
2.6.5.14.6 マウスに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性	69
2.6.5.14.7 ラットに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性	71
2.6.5.15 薬物動態試験：その他	73

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	Se 栄養状態	報告年	参考資料
吸収							
血液中濃度（単回）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.v.	0.46 mg Se/kg (925 kBq/kg)	通常食	1997	4.2.2.2-1
血漿中濃度（単回）	ラット	Na ₂ SeO ₃	p.o. i.v.	2 mg Se/kg	通常食	1998	4.2.2.2-2
種差	マウス ラット イヌ サル	H ₂ ⁷⁵ SeO ₃	p.o. (イヌ及びサルは 混餌投与) i.v. i.p.	マウス i.v. 0.4 µCi, i.p. 0.5 µCi, p.o. 0.6 µCi ラット i.v. 0.5 µCi, i.p. 0.5 µCi, p.o. 0.6 µCi イヌ i.v. 2.2 µCi, p.o. 1.1 µCi サル i.v. 2.2 µCi, p.o. 2.2 µCi	通常食	1975	4.2.2.2-3
血漿中濃度（単回）	ラット	Na ₂ ⁸² SeO ₃	i.v.	0.025 mg Se/kg	Se 欠乏食 通常食 Se 過剰食	1997	4.2.2.2-4
腸管吸收（灌流試験）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	in situ	50 µmol/L	Se 欠乏食 Se 通常食	1992	4.2.2.2-5
血漿中濃度（反復）	サル	H ₂ SeO ₃	p.o. (飲水)	0.5 mg Se/L (開始 1 カ月 間) 0.25 mg Se/L (以後 10 カ月 間)	通常食	1990	4.2.2.2-6
分布							
全身オート ラジオグラフィー (単回)	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.v.	0.46 mg Se/kg (1.40 MBq/kg)	通常食	1997	4.2.2.3-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	Se 栄養状態	報告年	参考資料
組織分布（単回）	ラット	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	i.p.	0.25, 2.5, 10 $\mu\text{g Se/kg}$	Se 欠乏食	1966	4.2.2.3-2
				10 $\mu\text{g Se/kg}$	Se 欠乏食 通常食 Se 過剰食		
組織分布（単回）	ラット	Na_2SeO_3	s.c.	0.79 mg Se/kg 1.58 mg Se/kg (24 時間後のサンプル)	記載なし	1977	4.2.2.3-3
組織分布（反復）	ラット	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	p.o.	0.14, 0.46, 1.4 mg Se/kg/day	記載なし	1974	4.2.2.3-4
組織分布（反復）	サル	H_2SeO_3	p.o. (飲水)	0.5 mg Se/L (開始 1 カ月間) 0.25 mg Se/L (以後 10 カ月間)	通常食	1990	4.2.2.3-5
組織分布（単回）	マウス	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	i.v. s.c.	0.79 mg Se/kg	通常食	1985	4.2.2.3-6
組織分布（単回）	ラット	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	i.v.	0.041 mg Se/kg (28 $\mu\text{Ci/kg}$)	通常食	1974	4.2.2.3-7
タンパク結合（単回）	ラット	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	i.v.	4.6 $\mu\text{g Se/kg}$	通常食	1975	4.2.2.3-8
			in vitro	0.046 mg Se/L (最終濃度)			
タンパク結合	ヒト血液	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	in vitro	0.4 $\mu\text{g Se/L}$ (最終濃度)	記載なし	1975	4.2.2.3-9
血球移行	ラット	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	in vitro	0.4, 5, 50 $\mu\text{mol/L}$, 0.25, 0.5, 5 mmol/L	通常食	1978	4.2.2.3-10
		$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	in vitro	0.01~100 mmol/L			
		$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	in vitro	5 $\mu\text{mol/L}$, 1.25 mmol/L			
血球移行（単回）	ラット	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	i.v.	4.6 $\mu\text{g Se/kg}$	通常食	1975	4.2.2.3-8
血球移行			in vitro	0.046 mg Se/L (最終濃度)			
血球移行	ヒト	$\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$	in vitro	2.5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)	記載なし	1988	4.2.2.3-11

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	Se栄養状態	報告年	参考資料
血球移行（単回）	マウス	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.v.	13.7 ng Se/body (50 nCi/body)	記載なし	1973	4.2.2.3-12
セレノプロテイン	ラット	Na ₂ ⁸² SeO ₃	<i>in vitro</i>	0.03 mg Se/L (最終濃度)	通常食	1998	4.2.2.3-13
セレノプロテイン	ヒト血球	H ₂ SeO ₃	<i>in vitro</i>	8 μmol/L	記載なし	2008	4.2.2.3-14
肝移行	ヒト血球 ラット肝細胞	H ₂ SeO ₃	<i>in vitro</i>	8 μmol/L	記載なし	2008	4.2.2.3-14
肝移行	ラット肝スライス	H ₂ ⁷⁵ SeO ₃	<i>in vitro</i>	記載なし	通常食	1982	4.2.2.3-15
セレノプロテイン（単回）	マウス	Na ₂ ⁸² SeO ₃	i.v.	2.25 μg Se	通常食	2008	4.2.2.3-16
セレノプロテイン（単回）	ラット	H ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.v.	記載なし	Se欠乏食	2003	4.2.2.3-17
セレノプロテイン（単回）	ラット	H ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.p.	1.8 μg Se/body	Se欠乏食 通常食	1982	4.2.2.3-15
代謝							
尿中代謝物	マウス	Na ₂ ⁸² SeO ₃	i.v.	2.25 μg ⁸² Se/body	通常食 Se欠乏食	2010	4.2.2.4-1
尿中代謝物	ラット	Na ₂ SeO ₃ TMSe セレノシュガー1 セレノシュガー2	p.o.(飲水)	Na ₂ SeO ₃ : 1.5 mg Se/L TMSe : 2.0 mg Se/L セレノシュガー1 : 0.8 mg Se/L セレノシュガー2 : 1.5 mg Se/L	通常食	2007	4.2.2.4-2
酵素学的検討	マウス ラット イヌ	なし	<i>in vitro</i>	記載なし	記載なし	1982	4.2.2.4-3

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	Se 栄養状態	報告年	参考資料
酵素学的検討	ヒト	なし	<i>in vitro</i>	記載なし	記載なし	1992	4.2.2.4-4
酵素学的検討	マウス	DMSe	<i>in vitro</i>	100 µmol/L, 1 mmol/L	記載なし	1988	4.2.2.4-5
排泄							
尿糞中排泄及び 屍体中残存率（単回）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.p.	0.25, 2.5, 10 µg Se/kg	Se 欠乏食	1966	4.2.2.5-1
				10 µg Se/kg	Se 欠乏食 通常食 Se 過剰食		
尿糞中排泄及び 体内残存率（単回）	ラット	H ₂ ⁷⁵ SeO ₃ Na ₂ SeO ₃	i.p.	トレーサーSe : H ₂ ⁷⁵ SeO ₃ 0.005 µg Se (1 µCi) /body キャリア Se : Na ₂ SeO ₃ 0, 20, 50, 200 µg Se/body	Se 欠乏食	1972	4.2.2.5-2
体内残存率（単回）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	s.c.	1~260 µg Se/body	Se 欠乏食	1967	4.2.2.5-3
尿糞中排泄（単回）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.v.	0.46 mg Se/kg (925 kBq/kg)	通常食	1997	4.2.2.5-4
尿糞中排泄（単回）	ラット	Na ₂ SeO ₃	p.o. i.v.	2 mg Se/kg	通常食	1998	4.2.2.5-5
排泄率、屍体中残存率（単回）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.p.	1.4 mg Se/kg (20 µCi/kg)	通常食	1966	4.2.2.5-6
乳汁移行（反復）	ラット	Na ₂ SeO ₃	p.o. (混餌)	0.1, 0.25, 0.5 ppm Se	通常食	1987	4.2.2.5-7
胆汁中排泄（単回）	ラット	Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃	i.v.	0.79 mg Se/kg	通常食	2000	4.2.2.5-8
薬物動態学的相互作用							
酵素学的検討	マウス	Na ₂ SeO ₃	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ mol/L	通常食	1992	4.2.2.6-1
酵素学的検討	ラット	Na ₂ SeO ₃	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ mol/L	記載なし	1983	4.2.2.6-2
酵素学的検討	ヒト	Na ₂ SeO ₃	<i>in vitro</i>	2.5 × 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁶ mol/L	記載なし	1997	4.2.2.6-3
酵素学的検討（単回）	マウス	Na ₂ SeO ₃	i.p.	3.4 mg Se/kg	通常食	1992	4.2.2.6-1
酵素学的検討（単回）	ラット	Na ₂ SeO ₃	i.p.	2.4 mg Se/kg	記載なし	1983	4.2.2.6-2
酵素学的検討（反復）	マウス	Na ₂ SeO ₃	p.o. (飲水)	0.46, 0.91, 1.83, 3.65 ppm Se	通常食	1992	4.2.2.6-1
酵素学的検討（反復）	ラット	Na ₂ SeO ₃	p.o. (飲水)	1, 2, 4 ppm Se	記載なし	1983	4.2.2.6-2

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

動物種	試料	測定方法	抽出法	検量線範囲	参考資料
吸收					
ラット	血液	γ-カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.2-1
ラット	血漿	粒子線励起 X 線分光分析法	記載なし	記載なし	4.2.2.2-2
マウス、ラット、イヌ、サル	全身	液体シンチレーションカウンター	なし	記載なし	4.2.2.2-3
ラット	血漿	HPLC/ICP-MS	湿式分解	記載なし	4.2.2.2-4
ラット	小腸(十二指腸、空腸、回腸)	γ-カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.2-5
サル	血漿	原子吸光光度計	記載なし	記載なし	4.2.2.2-6
分布					
ラット	全身切片	全身オートラジオグラフィー	記載なし	記載なし	4.2.2.3-1
ラット	血液、肝臓、腎臓、精巣	γ-カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-2
	肝臓、腎臓、血液				
ラット	肝臓、腎臓、脾臓、血液	ゲルマニウム半導体検出器、波高分析器	記載なし	記載なし	4.2.2.3-3
ラット	血液、脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、筋肉、骨、脂肪組織、爪、毛	γ-カウンター	なし	記載なし	4.2.2.3-4
サル	肝臓、筋肉	蛍光検出法	記載なし	記載なし	4.2.2.3-5
マウス	肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、子宮、血球、血漿、胎盤、胎児	γ-カウンター	なし	記載なし	4.2.2.3-6

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

動物種	試料	測定方法	抽出法	検量線範囲	参考資料
ラット	全身、血液、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、胰臓、腎臓、副腎、卵巢、子宮、筋肉、骨、胎児、屍体	液体シンチレーションカウンター、 γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-7
ラット	血液、血球、血清	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-8
ヒト	血液	オートラジオグラフィー	記載なし	記載なし	4.2.2.3-9
ラット	血漿、血球	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-10
ヒト	血漿、血球	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-11
マウス	血漿、血球	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-12
ラット	血漿	HPLC/ICP-MS	湿式分解	記載なし	4.2.2.3-13
ヒト	血球	ゲル浸透クロマトグラフィー(UV検出)、蛍光検出法	湿式分解	記載なし	4.2.2.3-14
ラット	肝細胞	蛍光検出法	湿式分解	記載なし	4.2.2.3-14
ラット	肝スライス	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-15
マウス	血漿	マイクロアフィニティクロマトグラフィー、FI/ICP-MS	記載なし	記載なし	4.2.2.3-16
ラット	血漿、肝臓、脳	記載なし	記載なし	記載なし	4.2.2.3-17
ラット	血漿	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.3-15
代謝					
マウス	尿	HPLC/ICP-MS	湿式分解	記載なし	4.2.2.4-1

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

動物種	試料	測定方法	抽出法	検量線範囲	参考資料
ラット	尿	HPLC/ICP-MS	なし（フィルター処理）	記載なし 定量下限 約 1 µg Se/L	4.2.2.4-2
マウス、ラット、イヌ	肝臓、腎臓、脾臓、副腎、心臓、肺、精巣、脳、胸腺、脾臓、筋肉、脂肪、血液	アミノ酸分析、ガスクロマトグラフィー、DTNB 呈色反応	記載なし	記載なし	4.2.2.4-3
ヒト	肝臓、腎臓、心臓、副腎、筋肉、脾臓、脳、白血球、赤血球	原子吸光光度計	記載なし	記載なし	4.2.2.4-4
マウス	肺	HPLC、液体シンチレーションカウンター	除タンパク法	記載なし	4.2.2.4-5
マウス	肝臓、肺、筋肉、腎臓、心臓、血球、脾臓、脳	液体シンチレーションカウンター	除タンパク法	記載なし	4.2.2.4-5
排泄					
ラット	尿、糞及び消化管内容物、屍体	γ-カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.5-1
ラット	全身、尿、糞	γ-カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.5-2
ラット	全身	全身液体シンチレーションカウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.5-3
ラット	尿、糞、屍体	γ-カウンター	なし	記載なし	4.2.2.5-4
ラット	尿、糞	粒子線励起 X 線分光分析法	記載なし	記載なし	4.2.2.5-5
ラット	尿、呼気、糞、屍体	γ-カウンター	なし (呼気のみ HgCl ₂ 処理)	記載なし	4.2.2.5-6
ラット	乳汁	ECD-GC	湿式分解	記載なし	4.2.2.5-7

DTNB : 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

動物種	試料	測定方法	抽出法	検量線範囲	参考資料
ラット	胆汁	γ -カウンター	記載なし	記載なし	4.2.2.5-8
薬物動態学的相互作用					
マウス	肝臓	比色法、Lowry 法、分光光度計（酵素活性）	記載なし	記載なし	4.2.2.6-1
ラット	肝ミクロソーム	比色法、Lowry 法、分光光度計（酵素活性）	記載なし	記載なし	4.2.2.6-2
ヒト	肝ミクロソーム	HPLC (UV 検出)	記載なし	記載なし	4.2.2.6-3

標識セレン化合物

^{75}Se 標識亜セレン酸 Na	^{82}Se 標識亜セレン酸 Na	^{75}Se 標識亜セレン酸
$\text{Na}^+ \text{O}^- \overset{*}{\text{Se}} \text{O}^- \text{Na}^+$	$\text{Na}^+ \text{O}^- \overset{*}{\text{Se}} \text{O}^- \text{Na}^+$	$\text{H}^+ \text{O}^- \overset{*}{\text{Se}} \text{O}^- \text{H}^+$

*: 標識部位

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血液中 ^{75}Se 濃度推移被験物質： ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.2-1
報告年	1997
動物種	SD 系ラット
性別／動物数	雄／3
週齢／体重	8 週齢／289～335 g
給餌	通常食
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与（単回）
投与量	1 mg $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3/\text{kg}$ (0.46 mg Se/kg, 925 kBq/kg)
比活性	2.34 MBq/mg
試料	血液
サンプリング時点	投与後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間
定量（対象）物質	放射能 (^{75}Se)
測定方法	γ -カウンター
結果	
投与後 5 分の放射能濃度	9.99 $\mu\text{g eq/mL}$ (57.75 nmol eq/mL) (投与量の 3.297%/mL)
投与後 30 分の放射能濃度	2.13 $\mu\text{g eq/mL}$ (12.34 nmol eq/mL)
投与後 168 時間の放射能濃度	0.48 $\mu\text{g eq/mL}$ (2.75 nmol eq/mL) (投与量の 0.157%/mL)
$t_{1/2}$ (24～168 h)	190 時間
AUC (0～168 h)	116 $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ (672 nmol eq · h/mL)

(続く)

2.6.5.3.2 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中 Se 濃度推移

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.2-2
報告年	1998
動物種	Wistar 系ラット
性別／動物数	記載なし／10 (n = 5)
週齢／体重	8 週齢／171 ± 7 g
給餌	通常食 (0.44 ± 0.03 µg Se/g diet)
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与（単回）、経口投与（単回）
投与量	2 mg Se/kg
試料	血漿
サンプリング時点	投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, 120, 144, 196, 240 時間
定量（対象）物質	Se
測定方法	粒子線励起 X 線分光分析法

結果

静脈内投与後の血漿中 Se 濃度推移は血漿から速やかに他の組織に分布することから、二相性を示した。一方、経口投与における吸収速度はその排泄速度に比べて極めて緩徐であった。実測値では投与後 24 時間に最高血漿中濃度を示したが、算出パラメータからは 18.7 時間と推測された。投与後 240 時間までの AUC より算出した生物学的利用率は約 50% であった（内因性 Se を補正した値に基づいて算出）。

Se の PK パラメータ	静脈内投与	経口投与
A (µg/mL)	3.7 ± 1.7	—
B (µg/mL)	1.0 ± 0.2	—
α (h ⁻¹)	2.1 ± 0.8	—
β (h ⁻¹)	0.10 ± 0.03	—
C (µg/mL)	0.48 ± 0.04	0.39 ± 0.03

2.6.5.3.2 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中 Se 濃度推移（続き）

Se の PK パラメータ	静脈内投与	経口投与
K12 (h ⁻¹)	1.24	—
K21 (h ⁻¹)	0.54	—
Ka (h ⁻¹)	—	0.03 ± 0.08
Kel (h ⁻¹)	0.40	0.08 ± 0.16
AUCnet (μg · h/mL)	21.3 ± 2.3	10.4 ± 2.4
Cltot (mL/min/kg)	1.6 ± 0.2	—
Vd (L/kg)	—	0.92
Vdc (L/kg)	0.4 ± 0.2	—
Vdss (L/kg)	1.4 ± 0.8	—
Tmax (h)	—	18.7
F	—	0.49 ± 0.12

A , α , B , β : コンパートメント間の複合濃度定数及び速度定数、C : ベースライン濃度、K12 : 中心から末梢コンパートメントへの速度定数、K21 : 末梢から中心コンパートメントへの速度定数、Ka : 吸収速度定数、Kel : 消失速度定数、AUCnet : ベースライン濃度を差し引いた AUC、Cltot : 全身クリアランス、Vd : 見かけの分布容積、Vdc : 中心コンパートメントの分布容積、Vdss : 定常状態の分布容積、F : 生物学的利用率、Tmax : 最高血漿中濃度到達時間

各値は平均値又は平均値 ± 標準偏差、— : 該当データなし

(続く)

2.6.5.3.3 吸収の種差

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸

参考資料	4.2.2.2-3			
報告年	1975			
動物種	RFマウス	ラット	ビーグル犬	アカゲザル
性別／動物数	雌／12	雄／6	雄／4	雄／3
週齢／体重	記載なし／0.025～0.026 kg	記載なし／0.130～0.138 kg	記載なし／15.6～15.9 kg	記載なし／5.4～5.6 kg
給餌	通常食 (0.1 ppm Se 未満)	通常食 (0.1 ppm Se 未満)	通常食 (0.6 ppm Se)	通常食
投与量	静脈内投与 0.4 μCi 腹腔内投与 0.5 μCi 経口投与 0.6 μCi	静脈内投与 0.5 μCi 腹腔内投与 0.5 μCi 経口投与 0.6 μCi	静脈内投与 2.2 μCi 経口投与 1.1 μCi	静脈内投与 2.2 μCi 経口投与 2.2 μCi
比活性	10 Ci/g Se 以下			
溶媒	静脈内及び腹腔内投与時 : 0.01 mol/L HNO ₃ 経口投与時 : 不明 ただし、イヌ及びサルの経口投与は固形飼料に ⁷⁵ Se 標識亜セレン酸を混和し、必要量投与した。			
投与方法	静脈内投与、経口投与 (イヌ及びサルは混餌)、腹腔内投与 (全て単回投与)			
試料	全身			
サンプリング時点	経時的に下記の最終測定日まで測定 マウス : 80 日 ラット : 静脈内投与 115 日 腹腔内及び経口投与 144 日 イヌ : 静脈内投与 151 日 経口投与 119 日 サル : 静脈内投与 130 日 経口投与 136 日			
定量(対象)物質	放射能 (⁷⁵ Se)			
測定方法	液体シンチレーションカウンター			

2.6.5.3.3 吸収の種差（続き）

結果				
	生物学的半減期 ^a （日）			
	マウス	ラット	イヌ	サル
静脈内投与	20.9	26.9	71.3	95.1
腹腔内投与	20.2	29.7	—	—
経口投与	19.4	32.1	118.6	75.5

a: 生物学的半減期 (Tb) は、実効半減期 (Te) 及び物理学的半減期 (Tp : 119.8 日) を用いて下記式より算出

$$1/Tb = 1/Te - 1/Tp$$

— : 該当データなし

2.6.5.3.4 異なる Se 栄養状態のラットに単回静脈内投与したときの血漿中 ^{82}Se 濃度推移被験物質： ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.2-4
報告年	1997
動物種	Wistar 系ラット
性別／動物数	雄／38 (n = 12~13)
週齢／体重	静脈内投与時 8 週齢／記載なし
給餌	Se 欠乏食 (< 0.03 mg Se/kg diet) 通常食 (0.2 mg Se/kg diet) Se 過剰食 (2.0 mg Se/kg diet)
溶媒	記載なし
投与方法	静脈内投与 (単回)
投与量	0.025 mg Se/kg
比活性	記載なし
試料	血漿
サンプリング時点	不明
定量(対象) 物質	^{82}Se (内因性 Se として ^{78}Se)
測定方法	HPLC/ICP-MS
結果	
雄性ラットに Se 欠乏食、通常食、Se 過剰食を 3 週間給餌した。 ^{82}Se 標識亜セレン酸 Na 投与開始前の血漿中 Se 濃度 (内因性 Se) は、Se 欠乏食群で 118 ng Se/mL、通常食群で 362 ng Se/mL、Se 過剰食群で 419 ng Se/mL であった。	
これらのラットに ^{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、いずれの群も投与後 30 分以内に血漿中の標識体は消失した。その後、再び血漿中の標識体濃度が上昇し、投与約 6 時間後に最大値へ達した後は緩やかに減少した。食餌の影響は再上昇以降に明らかとなり、投与 6~48 時間後の血漿中標識体濃度は、食餌中の Se 濃度が低いほど高かった。	

2.6.5.3.5 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットにおける⁷⁵Se の腸管吸收被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.2-5
報告年	1992
動物種	SD 系ラット
性別／動物数	雄／48 (n = 6~8)
週齢／体重	記載なし
給餌	Se 欠乏食 (0.009 mg Se/kg diet) 通常食 (0.2 mg Se/kg diet)
溶媒	記載なし
投与方法	<i>in situ</i> (単回)
試験濃度	50 μmol/L
比活性	記載なし
試料	小腸 (十二指腸、空腸、回腸)
サンプリング時点	添加後 20 分
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	Se 欠乏食群と通常食群で有意な吸収率の差はなかった。小腸の各部位を比較すると、吸収率は回腸が最も高かった。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの血漿中 Se 濃度推移

被験物質：亜セレン酸

参考資料	4.2.2.2-6
報告年	1990
動物種	アカゲサル
性別／動物数	雌／3
年齢／体重	3 年齢以上／平均 6 kg
給餌	通常食 (0.12 µg Se/g diet)
溶媒	水
投与方法	飲水投与 (反復、11 カ月間)
投与量	飲料水中 Se 濃度 : 0.5 mg Se/L (開始 1 カ月間、約 0.05 mg Se/kg/day ^a) 飲料水中 Se 濃度 : 0.25 mg Se/L (以後 10 カ月間、約 0.03 mg Se/kg/day ^a)
試料	血漿
サンプリング時点	投与前、投与開始後 1, 2, 3.5, 4.5, 6.5, 8.5, 10.5 カ月
定量 (対象) 物質	Se
測定方法	原子吸光光度計
結果	摂水量 (平均値 ± 標準偏差) は 645 ± 117 mL/day であった。 投与開始 1 カ月後に血漿中 Se 濃度は最高となったが、その後の投与量の減量により、血漿中 Se 濃度は徐々に低下した。

a: 平均摂水量 645 mL/day から算出

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-1
報告年	1997
動物種	SD 系ラット
性別／動物数	雄／1
週齢／体重	8 週齢／289～335 g
給餌	通常食
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与（単回）
投与量	0.46 mg Se/kg (1.40 MBq/kg)
比活性	2.34 MBq/mg
試料	全身切片
サンプリング時点	投与後 5 分, 1, 24, 168 時間
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	全身オートラジオグラフィー
結果	
(投与後 5 分) 血液について肝臓、肺及び腎臓に高い放射能が認められた。心臓、下頸腺、胃、腸、皮膚、骨格筋及び褐色脂肪には血液より低い放射能が認められた。精巣、脳及び白色脂肪の放射能は最も低かった。	
(投与後 1 時間) 肝臓及び腸内容物に血液より高い放射能が認められ、腎臓の放射能は血液とほぼ同程度であった。肺、心臓、胃、ハーダー腺、腸、褐色脂肪、下頸腺、皮膚、骨格筋及び精巣には血液より低い放射能が認められた。	
(投与後 24 及び 168 時間) 全体の放射能は低下する傾向にあったが、血液、肝臓、腎臓、肺及び精巣に依然として高い放射能が認められた。	

(続く)

2.6.5.5.2 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの ^{75}Se 組織分布被験物質： ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-2		
報告年	1966		
動物種	Holtzman 系ラット		
性別／動物数	雄／記載なし ($n = 4 \sim 5$)		
週齢／体重	記載なし		
給餌	Se 欠乏食		
溶媒	記載なし		
投与方法	腹腔内投与 (単回)		
投与量	$0.25, 2.5, 10 \mu\text{g Se/kg}$		
比活性	記載なし		
試料	血液、肝臓、腎臓、精巣		
サンプリング時点	投与後 24 時間		
定量 (対象) 物質	放射能 (^{75}Se)		
測定方法	γ -カウンター		
結果			
^{75}Se	投与量に対する割合 (%)		
	$0.25 \mu\text{g Se/kg}$	$2.5 \mu\text{g Se/kg}$	$10 \mu\text{g Se/kg}$
肝臓	6.5 ± 0.62	7.9 ± 0.24	7.0 ± 0.29
腎臓	6.6 ± 0.28	7.5 ± 0.40	6.3 ± 0.40
血液	1.6 ± 0.10	1.8 ± 0.11	1.6 ± 0.12
精巣	6.3 ± 0.53	5.9 ± 0.33	3.7 ± 0.35

血液は 1 mL、それ以外の試料は 2 mL の放射能を測定

平均値 \pm 標準誤差

2.6.5.5.2 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの ^{75}Se 組織分布（続き）被験物質： ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-2			
報告年	1966			
動物種	Holtzman 系ラット			
性別／動物数	雄／記載なし ($n = 4 \sim 5$)			
週齢／体重	記載なし			
給餌	Se 欠乏食、通常食 (0.1 ppm Se)、Se 過剰食 (1 又は 5 ppm Se)			
溶媒	記載なし			
投与方法	腹腔内投与 (単回)			
投与量	10 μg Se/kg			
比活性	記載なし			
試料	肝臓、腎臓、血液			
サンプリング時点	投与後 24 時間			
定量（対象）物質	放射能 (^{75}Se)			
測定方法	γ -カウンター			
結果				
Se 栄養状態 試料	投与量に対する割合 (%)			
	Se 欠乏食	通常食 (0.1 ppm Se)	Se 過剰食 (1 ppm Se)	Se 過剰食 (5 ppm Se)
肝臓	6.4 ± 0.16	7.9 ± 0.50	6.8 ± 0.15	5.5 ± 0.23
腎臓	5.4 ± 0.20	4.1 ± 0.21	3.0 ± 0.07	2.1 ± 0.11
血液	1.3 ± 0.11	1.1 ± 0.12	0.79 ± 0.07	0.42 ± 0.03

血液 1 mL 以外、各試料 2 mL の放射能を測定

平均値 ± 標準誤差

2.6.5.3 ラットに単回皮下投与したときの Se 組織分布

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-3									
報告年	1977									
動物種	Wistar 系ラット									
性別／動物数	雄／15 (各時点 n = 3)									
週齢／体重	記載なし／平均 236 g									
給餌	記載なし									
溶媒	生理食塩液									
投与方法	皮下投与 (単回)									
投与量	0.79 mg Se/kg 1.58 mg Se/kg (24 時間後のサンプル)									
比活性	記載なし									
試料	肝臓、腎臓、脾臓、血液 (試料に中性子照射し ⁷⁵ Se 標識)									
サンプリング時点	投与後 15, 30 分, 1, 4, 24 時間									
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)									
測定方法	ゲルマニウム半導体検出器、波高分析器									
結果										
投与量に対する割合 (%)										
投与後時間	15 分	30 分	1 時間	4 時間	24 時間 ^a					
肝臓	21.0 ± 7.5	31.3 ± 4.1	44.7 ± 7.8	22.1 ± 1.8	9.1 ± 1.6					
腎臓	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.5	4.4 ± 1.4	3.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5					
脾臓	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.1					
血液	36.8 ± 8.7	26.9 ± 4.7	14.7 ± 3.5	10.7 ± 1.6	6.1 ± 1.2					
血球	21.6 ± 6.6	10.9 ± 3.9	5.1 ± 3.1	6.9 ± 0.6	—					

(続く)

2.6.5.5.3 ラットに単回皮下投与したときの Se 組織分布（続き）

投与後時間	投与量に対する割合 (%)				
	15 分	30 分	1 時間	4 時間	24 時間 ^a
血漿	15.2 ± 2.2	16.0 ± 0.9	9.6 ± 0.5	3.7 ± 1.5	—
血球移行率 ^b	58.7	40.5	34.7	64.5	—
Total % of dose	60.5	60.8	64.2	36.8	16.8

全血液量は体重 100 gあたり 8.0 mL の割合で算出

平均値又は平均値 ± 標準誤差

Total % of dose : 肝臓、腎臓、脾臓及び血液中に分布した ⁷⁵Se の投与量に対する割合 (%) の総和

a : 投与量 1.58 mg Se/kg (その他は 0.79 mg Se/kg)

b : 血球移行率 = 血球 (投与量に対する割合 (%)) / 血液 (投与量に対する割合 (%)) × 100

— : 該当データなし

2.6.5.4 通常食給餌ラットに反復経口投与したときの⁷⁵Se組織分布被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸Na

参考資料	4.2.2.3-4		
報告年	1974		
動物種	Wistar系ラット		
性別／動物数	雄／12 (n = 4)		
週齢／体重	11週齢／160 ± 9.2 g		
給餌	通常食		
溶媒	記載なし		
投与方法	経口投与(反復、1日1回35日間)		
投与量	0.14, 0.46, 1.4 mg Se/kg (0.1 µCi/kg)		
比活性	記載なし		
試料	血液、脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、胰臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、筋肉、骨、脂肪組織、爪、毛		
サンプリング時点	最終投与後24時間		
定量(対象)物質	放射能(⁷⁵ Se)		
測定方法	γ-カウンター		
結果			
組織	投与量 (mg Se/kg/day)		
	0.14	0.46	1.4
血液	152 ± 10	523 ± 27	1720 ± 266
脳	26 ± 1	53 ± 3	93 ± 8
脳下垂体	92 ± 42	364 ± 76	596 ± 179
甲状腺	78 ± 12	158 ± 39	362 ± 87
心臓	76 ± 6	130 ± 2	214 ± 33
肺	86 ± 4	240 ± 27	410 ± 74
肝臓	233 ± 31	535 ± 55	344 ± 77

(続く)

2.6.5.4 通常食給餌ラットに反復経口投与したときの⁷⁵Se組織分布（続き）

組織	投与量 (mg Se/kg/day)		
	0.14	0.46	1.4
脾臓	160 ± 1	415 ± 16	1135 ± 199
臍臓	74 ± 2	134 ± 15	203 ± 14
腎臓	501 ± 34	999 ± 93	1826 ± 345
副腎	111 ± 24	208 ± 21	386 ± 81
精巣	203 ± 2	284 ± 16	324 ± 13
精巣上体	316 ± 49	445 ± 39	605 ± 270
精嚢	50 ± 2	108 ± 11	174 ± 19
筋肉	24 ± 1	37 ± 3	45 ± 4
骨	37 ± 1	78 ± 9	132 ± 24
脂肪組織	10 ± 1	17 ± 8	61 ± 38
爪	142 ± 9	382 ± 27	897 ± 458
毛	91 ± 48	315 ± 42	1074 ± 98

組織 1 gあたりの⁷⁵Se 濃度 ($\times 10^{-5}$ mg/g)

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.5 通常食給餌サルに反復飲水投与したときの Se 組織分布

被験物質：亜セレン酸

参考資料	4.2.2.3-5	
報告年	1990	
動物種	アカゲサル	
性別／動物数	雌／3	
年齢／体重	3 年齢以上／平均 6 kg	
給餌	通常食 (0.12 µg Se/g diet)	
溶媒	水	
投与方法	飲水投与 (反復、11 カ月間)	
投与量	飲料水中 Se 濃度 : 0.5 mg Se/L (開始 1 カ月間、約 0.05 mg Se/kg/day ^a) 飲料水中 Se 濃度 : 0.25 mg Se/L (以後 10 カ月間、約 0.03 mg Se/kg/day ^a)	
試料	肝臓、筋肉	
サンプリング時点	投与前、投与終了時 (投与開始から 11 カ月後)	
定量 (対象) 物質	Se	
測定方法	蛍光検出法	
結果		
組織	Se 濃度 (µg Se/g)	
	試験開始時	試験終了時
肝臓	0.13 ± 0.06	0.24^b
筋肉	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.02

平均値 ± 標準偏差

a: 平均摂水量 645 mL/day から算出

b: サンプル採取量が不十分なため、3 匹分のサンプルをプール

2.6.5.6 薬物動態試験：分布：妊娠動物における試験

2.6.5.6.1 妊娠マウスに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの⁷⁵Se組織分布

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-6
報告年	1985
動物種	IVCS 系マウス
性別／動物数	雌／記載なし ($n = 5 \sim 7$)
週齢／体重	70～90 日齢 (受胎時) / 記載なし
給餌	通常食 (0.4 ppm Se)
溶媒	生理食塩液
投与方法	妊娠 12 日目 静脈内投与 (単回)、皮下投与 (単回)
投与量	0.79 mg Se/kg (10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$)
比活性	6 $\mu\text{Ci}/2 \mu\text{mol}/\text{mL}$
試料	肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、子宮、血球、血漿、胎盤、胎児
サンプリング時点	投与後 1, 4, 24 時間
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ -カウンター

(続く)

2.6.5.6.1 妊娠マウスに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの⁷⁵Se組織分布（続き）

組織	結果					
	静脈内投与			皮下投与		
	1 時間	4 時間	24 時間	1 時間	4 時間	24 時間
肝臓	65.31 ± 16.27	40.70 ± 6.05	14.87 ± 1.63	64.89 ± 12.74	39.89 ± 3.59	13.98 ± 3.50
腎臓	32.47 ± 6.42	20.16 ± 2.91	14.20 ± 1.79	25.28 ± 4.44	18.75 ± 1.57	11.37 ± 1.67
脾臓	8.34 ± 3.28	6.13 ± 0.65	5.08 ± 0.44	5.69 ± 1.07	5.06 ± 1.27	4.21 ± 0.72
心臓	15.26 ± 4.58	16.82 ± 2.19	6.75 ± 0.64	11.90 ± 1.92	13.71 ± 1.56	4.70 ± 0.69
肺	37.84 ± 8.21	30.28 ± 6.33	10.14 ± 2.97	29.54 ± 9.32	24.40 ± 2.77	7.62 ± 2.40
脳	1.69 ± 0.66	1.51 ± 0.27	0.84 ± 0.12	0.92 ± 0.13	0.98 ± 0.10	0.66 ± 0.06
子宮	3.94 ± 0.84	3.38 ± 0.61	2.75 ± 0.48	3.70 ± 1.33	4.04 ± 1.15	2.87 ± 0.53
血球	5.96 ± 0.19	5.92 ± 0.42	5.44 ± 0.78	3.37 ± 0.51	3.25 ± 0.41	2.67 ± 0.39
血漿	7.65 ± 0.84	6.65 ± 0.94	4.34 ± 0.23	8.05 ± 1.23	7.50 ± 1.30	4.13 ± 0.65
胎盤	3.59 ± 0.79	4.56 ± 1.09	3.92 ± 0.47	3.91 ± 0.84	4.52 ± 0.58	3.87 ± 0.64
胎児	1.12 ± 0.18	1.17 ± 0.07	0.94 ± 0.20	0.86 ± 0.31	0.94 ± 0.30	1.01 ± 0.25

平均値 ± 標準偏差 (nmol/g tissue)

妊娠 12 日目のマウスに静脈内投与又は皮下投与

2.6.5.6.2 妊娠ラットに単回静脈内投与したときの⁷⁵Se組織分布被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-7				
報告年	1974				
動物種	Wistar 系ラット				
性別／動物数	雌／6				
週齢／体重	記載なし／記載なし				
給餌	通常食				
溶媒	記載なし				
投与方法	妊娠 20 日目 静脈内投与（単回）				
投与量	0.041 mg Se/kg (28 µCi/kg)				
比活性	記載なし				
試料	全身、血液、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、胰臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮、筋肉、骨、胎児、屍体				
サンプリング時点	投与後 1 時間				
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)				
測定方法	液体シンチレーションカウンター、γ-カウンター				
結果					
試料	比活性 ^a	R.C. ^b	試料	比活性 ^a	R.C. ^b
全身	64386	0.71	腎臓	666683	7.36
血液	90620	1.00	副腎	171839	1.90
脳	16253	0.18	卵巣	123472	1.36
心臓	172956	1.91	子宮	60671	0.67
肺	200800	2.22	筋肉	22576	0.25
肝臓	1086138	11.99	骨	63449	0.70
脾臓	127796	1.41	胎児	21914	0.24
胰臓	203377	2.24	屍体	22051	0.24

平均値、a：比活性 = 臓器中活性 (cpm) / 臓器重量 (g)、b：相対的な濃度比 = (臓器中活性 (cpm) / 臓器重量 (g)) / (血液中活性 (cpm) / 血液重量 (g))

2.6.5.7 薬物動態試験：分布：タンパク結合

2.6.5.7.1 *In vitro* 及び *in vivo* ラット血液におけるタンパク結合被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-8	
報告年	1975	
動物種	Wistar 系ラット	
性別／動物数	雄／2 (<i>in vivo</i>)、 <i>in vitro</i> は例数不明	
週齢／体重	記載なし／226 ± 46 g	
給餌	通常食	
溶媒	記載なし	
	<i>In vivo</i> サンプル	<i>In vitro</i> サンプル
投与／添加方法	静脈内投与（単回）	ヘパリン処理した血液に Na ₂ ⁷⁵ SeO ₃ を添加し 37°C でインキュベート
投与量／試験濃度	4.6 µg Se/kg	0.046 mg Se/L (最終濃度)
試験方法	<p><i>In vivo</i> サンプル及び <i>in vitro</i> サンプルは共に、投与又は添加後 30 分に血球と血清に分画した。血清画分については、<i>in vivo</i>、<i>in vitro</i> 両方の血清 1 mL に対し、200 倍容量の蒸留水を用いて、セロファンチューブを使用し、5°C で 12 日間透析を行った。</p> <p>透析期間中、外液を 24 時間ごとに交換し、外液の ⁷⁵Se の放射能を測定した。結果は、透析前の ⁷⁵Se 放射能濃度に対する割合で表示した。</p>	
比活性	25 µCi/4.6 µg Se/mL	
試料	血清	
サンプリング時点	投与又は添加後 30 分	
定量(対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)	
測定方法	γ -カウンター	
結果	<i>In vivo</i> においては透析後 24 時間で 25%、96 時間で 50%、240 時間で 85% と徐々に透析された。一方、 <i>in vitro</i> においては透析後 24 時間で 48% が透析されたが、それ以後はほとんど透析されなかつた。	

2.6.5.7.2 *In vitro* ヒト血漿中におけるタンパク結合

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-9
報告年	1975
動物種	ヒト
性別／動物数	記載なし
年齢／体重	記載なし
給餌	記載なし
溶媒	生理食塩液
試験濃度	0.4 µg Se/L (最終濃度)
比活性	2.5 mCi/mg Se
試料	血液
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	オートラジオグラフィー
試験方法	等量の抗凝固剤を加えたヒト血液 10 mL に ⁷⁵ Se 標識亜セレン酸 Na を添加し、25°C で 15 分間インキュベーションした。血液サンプル 1 mL に 0.5 mL の生理食塩液を添加して遠心分離し、血漿サンプルを得た。得られた血漿サンプル 1 mL を生理食塩液 500 mL を外液として 24 時間透析した。同様に、血球非存在下の血漿でも検討し、血球の有無による違いを検討した。
結果	血球存在下では、24 時間の透析により 53% の ⁷⁵ Se が除去された。一方、血球非存在下では、99.5% の ⁷⁵ Se が除去された。

2.6.5.8 薬物動態試験：分布：その他の分布試験

2.6.5.8.1 *In vitro* ラット血球移行被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-10
報告年	1978
動物種	SD 系ラット
性別／動物数	雄／記載なし
週齢／体重	記載なし／350 g (平均値)
給餌	通常食
溶媒	記載なし
試験方法	0.2 mL の血球に 0.2 mL の血漿（最終濃度 14 mmol/L グルコース含有）を加え、37°C で 15 分間プレインキュベーションした。その後、各濃度の被験物質を添加し、各時点での反応を停止し、遠心分離後の血漿中の ⁷⁵ Se を測定した。
試験濃度	0.4, 5, 50 μmol/L, 0.25, 0.5, 5 mmol/L
比活性	5.86 μCi/mL 以上
試料	血漿
サンプリング時点	記載なし
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	添加直後では ⁷⁵ Se は 100% 血漿に存在するが、1 分後には大部分が血球へ移行することにより血漿中 ⁷⁵ Se は 18% 未満となり、添加 30 分以内に血漿へ経時的に再移行した。低濃度では血球から血漿への再移行は速く、高濃度 (> 0.25 mmol/L) では大部分が血球内に残留した。添加 15~60 分後では低濃度ほど血漿への再移行率は増加した。

2.6.5.8.2 *In vitro* 及び *in vivo* ラット血液における ^{75}Se の血球移行被験物質： ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-8	
報告年	1975	
動物種	Wistar 系ラット	
性別／動物数	雄／2 (<i>in vivo</i>)、 <i>in vitro</i> は例数不明	
週齢／体重	記載なし／226 ± 46 g	
給餌	通常食	
溶媒	記載なし	
投与／添加方法	<i>In vivo</i> サンプル	<i>In vitro</i> サンプル
	静脈内投与（単回）	ヘパリン処理した血液に $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ を添加し 37°C でインキュベート
投与量／試験濃度	4.6 µg Se/kg	0.046 mg Se/L (最終濃度)
試験方法	<i>In vivo</i> サンプル及び <i>in vitro</i> サンプルは共に、投与又は添加後 30 分に血球と血清に分画した。	
比活性	25 µCi/4.6 µg Se/mL	
試料	血液、血球、血清	
サンプリング時点	投与又は添加後 30 分	
定量（対象）物質	放射能 (^{75}Se)	
測定方法	γ -カウンター	
結果		
画分	^{75}Se 放射能 (%)	
	<i>In vivo</i> ^a	<i>In vitro</i> ^b
全血液	100.00	100.00
血清	81.90	93.22
血球	18.10	6.75

平均値 ± 標準偏差の記載なし、a : ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na 静脈内投与後 30 分のラット血液画分中 ^{75}Se 分布b : ^{75}Se 標識亜セレン酸 Na を加えて 37°C、30 分間インキュベーションしたラット血液画分中 ^{75}Se 分布

2.6.5.8.3 *In vitro* ヒト血球移行

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-11
報告年	1988
動物種	ヒト
溶媒	記載なし
試験方法	ヒト血液に ⁷⁵ Se 標識亜セレン酸 Na を加え、37°C でインキュベーションし、血球及び血漿中の ⁷⁵ Se を測定した。
試験濃度	2.5 μmol/L (最終濃度)
比活性	2.8 mCi/mg Se
試料	血球、血漿
サンプリング時点	インキュベーション後 1, 5, 15, 30, 60 分
定量(対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	⁷⁵ Se は血球及び血漿間で速やかに分配され、インキュベーション後 15 分には定常状態に到達した。

2.6.5.8.4 マウスに単回静脈内投与したときの血球移行

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-12
報告年	1973
動物種	マウス
性別／動物数	雄／40 (例数不明)
週齢／体重	記載なし／25 g
給餌	記載なし
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与 (単回)
投与量	13.7 ng Se/body (50 nCi/body)
比活性	記載なし
試料	血漿、血球
サンプリング時点	60 分まで経時的に採取
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	投与された ⁷⁵ Se は、投与後 1 分には 50%以上が血球内に取り込まれた。その後、血球中 ⁷⁵ Se は緩やかに排泄された。

2.6.5.8.5 *In vitro* ラット血液中における⁸²Se とアルブミンとの結合

被験物質：⁸²Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-13
報告年	1998
動物種	Wistar 系ラット
性別／動物数	雄／記載なし
週齢／体重	8 週齢／記載なし
給餌	通常食
溶媒	記載なし
試験濃度	0.03 mg Se/L (最終濃度)
試料	血漿
定量(対象)物質	⁸² Se
測定方法	HPLC/ICP-MS
試験方法	ラットから採取した血液に ⁸² Se 標識亜セレン酸 Na を添加し、インキュベーション前及び 37°C で 1 分間又は 10 分間インキュベーションしたときの血漿中 ⁸² Se を測定した。
結果	インキュベーション前、血漿中 ⁸² Se は 1 本のピーク (亜セレン酸 Na 由来) として検出された。1 分間インキュベーションすると血漿中には微量の ⁸² Se しか存在しなかった。しかし、10 分間インキュベーションすると、 ⁸² Se は再び血漿中で検出され、その大部分はアルブミンと結合していた。

2.6.5.8.6 *In vitro* ヒト血液中における Se とアルブミンとの結合

被験物質：亜セレン酸

参考資料	4.2.2.3-14
報告年	2008
動物種	ヒト
試料	血球
溶媒	等張リン酸塩緩衝液 (pH7.4)
試験方法	亜セレン酸とヒト血球をヘマトクリット 20% (v/v)、等張リン酸塩緩衝液 (pH7.4) 中で 37°C、10 分間プレインキュベーションした。その後、ヒト血清アルブミン (45 mg/mL) を添加し 1 時間インキュベーションした。この溶液をゲル浸透クロマトグラフィーで分離し、各画分の Se 含有量を分析した。
試験濃度	8 μmol/L
測定方法	ゲル浸透クロマトグラフィー (UV 検出)、蛍光検出法
結果	Se 含有のピーク画分 (画分 2) は、254 nm の吸光度で評価したヒト血清アルブミン画分と一致したことから、血球から移行した Se はヒト血清アルブミンに結合していることが示された。

2.6.5.8.7 アルブミンと結合した Se の肝細胞への移行

被験物質：亜セレン酸

参考資料	4.2.2.3-14
報告年	2008
動物種	ヒト及び Wistar 系ラット（雄性、3~4 週齢）
試料	血球（ヒト）及び肝細胞（ラット）
溶媒	等張リン酸塩緩衝液（pH7.4）
試験方法	亜セレン酸とヒト血球をヘマトクリット 20% (v/v)、等張リン酸塩緩衝液 (pH7.4) 中で 37°C、10 分間プレインキュベーションした。 その血球を、ヒト血清アルブミン溶液 (45 mg/mL) 中で 1 時間インキュベーションした。 ヒト血球を除いた溶液をラット肝細胞懸濁液と 30 分間インキュベーションし、肝細胞及びインキュベーション培地中の Se 含有量を測定した。
試験濃度	8 μmol/L
測定方法	蛍光検出法
結果	ヒト血清アルブミンに結合していた Se は、肝細胞へ移行した。

2.6.5.8.8 ラット肝スライスにおける⁷⁵Se 標識亜セレン酸からセレノプロテインへの⁷⁵Se の取り込み被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸

参考資料	4.2.2.3-15			
報告年	1982			
動物種	SD 系ラット			
性別／動物数	雄／記載なし (n = 3)			
週齢／体重	離乳直後／記載なし			
給餌	通常食			
溶媒	記載なし			
試験方法	⁷⁵ Se 標識亜セレン酸を肝スライス (0.25~0.5 g) とともにハンクス平衡塩類溶液中で 1 時間インキュベーション (温度不明) した。組織をホモジナイズして遠心分離後に上清を透析し、SeP 及び GSH-Px をゲルろ過クロマトグラフィーにより分離することで、 ⁷⁵ Se 標識亜セレン酸から SeP 及び GSH-Px への ⁷⁵ Se の取り込みを検討した。また、タンパク合成阻害剤として 2 mmol/L シクロヘキシミドを加え、セレノプロテイン生合成への阻害の影響を検討した。			
試験濃度	記載なし			
比活性	記載なし			
試料	肝スライス			
サンプリング時点	インキュベーション後 1 時間			
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)			
測定方法	γ-カウンター			
結果				
SeP 及び GSH-Px への ⁷⁵ Se 取り込み量はほぼ同じであった。また、シクロヘキシミドによりいずれも同程度取り込みが阻害された。				
ポリペプチド	分子量 (kDa)	シクロヘキシミド (-) (cpm/g)	シクロヘキシミド (+) (cpm/g)	阻害 (%)
SeP	45	43500 ± 6000	12800 ± 3500	71
GSH-Px	22	46500 ± 20000	11500 ± 3400	75

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.8.9 通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの血漿中セレノプロテイン量の推移

被験物質：⁸²Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.3-16
報告年	2008
動物種	ICR 系マウス
性別／動物数	雄/30 (例数不明)
週齢／体重	4 週齢/記載なし
給餌	通常食
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与 (単回)
投与量	2.25 µg Se/body
比活性	記載なし
試料	血漿
サンプリング時点	投与前、投与後 1, 6, 24, 72 時間
定量 (対象) 物質	⁸² Se
測定方法	マイクロアフィニティクロマトグラフィー、FI/ICP-MS
結果	外因性 ⁸² Se 結合アルブミン量及び ⁸² Se 含有 GSH-Px 量は投与後 1 時間でピークに達し、投与後 6 時間で急激に減少したが、 ⁸² Se 含有 SeP は投与後 6 時間でピークに達し、その後 72 時間まで徐々に減少した。

2.6.5.8.10 Se 欠乏食給餌ラットに単回静脈内投与したときの血漿中及び組織中セレノプロテイン量の推移

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸

参考資料	4.2.2.3-17
報告年	2003
動物種	ラット
性別／動物数	記載なし／3
週齢／体重	記載なし／記載なし
給餌	Se 欠乏食
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与（単回）
投与量	記載なし
比活性	記載なし
試料	血液、組織（肝臓及び脳）
サンプリング時点	投与後 15, 30 分, 1, 2, 3, 4, 6 時間
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	記載なし
結果	⁷⁵ Se 標識亜セレン酸投与後、血漿中の ⁷⁵ Se は速やかに減少し、1 時間後より ⁷⁵ Se 含有 SeP が出現した。投与後 2 時間以降において、大部分の ⁷⁵ Se は血漿中で SeP として存在していた。肝臓への ⁷⁵ Se の移行は血漿中 ⁷⁵ Se 量の減少と相関していた。血漿中 ⁷⁵ Se 含有 SeP の出現後、脳内に ⁷⁵ Se が検出された。肝臓への ⁷⁵ Se 移行は投与後速やかであったのに対して、脳への移行は投与後 2 時間以降であった。

2.6.5.8.11 Se 欠乏食又は通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの血漿中セレノプロテインへの取り込み

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸

参考資料	4.2.2.3-15
報告年	1982
動物種	SD 系ラット
性別／動物数	雄／記載なし (n = 3)
日齢／体重	給餌開始時：22～23 日齢／50～100 g
給餌	Se 欠乏食、通常食
溶媒	25 mmol/L リン酸カリウム／0.8% 塩化 Na (pH7.2)
投与方法	腹腔内投与（単回）
投与量	1.8 µg Se/body
試験方法	22～23 日齢のラットに、21～28 日間 Se 欠乏食又は通常食を給餌し、 ⁷⁵ Se 標識亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与した。経時に血液をクエン酸 Na 処置したシリソジで採取し、得られた血漿をゲル電気泳動で分離後、 ⁷⁵ Se を測定し、SeP 及び GSH-Px への ⁷⁵ Se の取り込み（投与量に対する%）を求めた。
比活性	記載なし
試料	血漿
サンプリング時点	投与後 1, 3, 9, 24, 72 時間
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	<p>投与した ⁷⁵Se の血漿中セレノプロテインへの取り込みは、Se 欠乏食及び通常食ラットのいずれにおいても ⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na の腹腔内投与後 3 時間に最大に達した。投与後 1, 3, 9, 72 時間において、通常食群と比べ、Se 欠乏食群で有意に多くの ⁷⁵Se が SeP に存在した（それぞれ P = 0.01, 0.004, 0.04, 0.04）。投与後 3 時間において、Se 欠乏食群の血漿のセレノプロテイン中 ⁷⁵Se は通常食群の 2 倍以上存在した。</p> <p>また、投与後 3 時間から 9 時間ににおける血漿中 ⁷⁵Se 含有 SeP の変化率を比較すると、Se 欠乏食群では約 50% 低下したのに対して、通常食群では 10% しか低下しなかった。</p> <p>投与した ⁷⁵Se の血漿 GSH-Px への取り込みは 72 時間まで増加したが、3% 以上にはならなかった。</p>

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9.1 Se 欠乏食又は通常食給餌マウスに単回静脈内投与したときの尿中代謝物

被験物質：⁸²Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.4-1
報告年	2010
動物種	ICR 系マウス
性別／動物数	雄／30 (例数不明)
週齢／体重	5 週齢／記載なし
給餌	Se 欠乏食 (< 0.25 µg Se/day)、通常食 (2.25 µg Se/day)
溶媒	記載なし
投与方法	静脈内投与 (単回)
投与量	2.25 µg ⁸² Se/body
試料	尿
サンプリング時点	投与前、投与後 0~24, 24~48, 48~72 時間
定量 (対象) 物質	TMSe、セレノシュガー-1 (methyl-2-acetamido-2-deoxy-1-seleno-β-D-galactopyranoside)、亜セレン酸塩
測定方法	HPLC/ICP-MS
結果	Se の栄養状態に関係なく、外因性 ⁸² Se の大部分は投与後 24 時間以内にセレノシュガー-1 として排泄され、一部は亜セレン酸塩及び TMSe として排泄された。 また、Se 欠乏食群より Se 通常食群の方がセレノシュガー-1 として排泄される外因性 ⁸² Se の量は多かった。

2.6.5.9.2 通常食給餌ラットに飲水投与したときの尿中代謝物

被験物質：ア. 亜セレン酸 Na

イ. TMSe

ウ. セレノシュガー1

エ. セレノシュガー2 (methyl-2-acetamido-2-deoxy-1-seleno- β -D-glucopyranoside)

参考資料	4.2.2.4-2
報告年	2007
動物種	Wistar 系ラット
性別／動物数	雄／15 (n = 3)
週齢／体重	8 週齢／204～228 g
給餌	通常食 (0.1 mg Se/kg diet)
溶媒	水道水 (< 1 μ g Se/L)
投与方法	飲水投与 (被験物質含有の飲料水を 48 時間)
投与量	ア. 1.5 mg Se/L、イ. 2.0 mg Se/L、ウ. 0.8 mg Se/L、エ. 1.5 mg Se/L
試料	尿
サンプリング時点	投与期間中 24 時間ごと
定量 (対象) 物質	TMSe、セレノシュガー1、セレノシュガー2、セレノシュガー3 ^a
測定方法	HPLC/ICP-MS
結果	Se 非投与の対照群における Se 代謝物の尿中排泄率は、セレノシュガー1 が 67%、TMSe が 13% であり、セレノシュガー1 が主要な代謝物であった。

a: セレノシュガー3 (methyl-2-amino-2-deoxy-1-seleno- β -D-galactopyranoside)

(続く)

2.6.5.9.2 通常食給餌ラットに飲水投与したときの尿中代謝物（続き）

尿中 Se 代謝物の累積排泄量及び排泄率*				
投与物質 代謝物	亜セレン酸 Na 単位 : µg Se	TMSe 単位 : µg Se	セレノシュガー1 単位 : µg Se	セレノシュガー2 単位 : µg Se
Total Se	39.4 ± 2.1	98.3 ± 16.3	16.0 ± 2.3	40.2 ± 0.7
TMSe	7.88 ± 2.43 (21%)	98.6 ± 10.2 <td>1.17 ± 0.29 (7%)</td> <td>1.09 ± 0.19 (3%)</td>	1.17 ± 0.29 (7%)	1.09 ± 0.19 (3%)
セレノシュガー1	21.9 ± 3.9 (55%)	0.38 ± 0.15	12.7 ± 1.7 (80%)	2.79 ± 0.83 (6%)
セレノシュガー2	—	—	—	29.8 ± 1.5 (75%)
セレノシュガー3	0.27 ± 0.031 <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td>	—	—	—

平均値 ± 標準偏差、－：定量下限未満のため算出不可

*：総 Se 排泄量を 100%としたときの各代謝物の割合

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10.1 マウス、ラット及びイヌ組織におけるセレノシステインリアーゼ活性

被験物質：なし

参考資料	4.2.2.4-3
報告年	1982
動物種	ラット
性別／動物数	記載なし
週齢／体重	記載なし
給餌	記載なし
溶媒	記載なし
投与方法	<i>in vitro</i>
試験方法	肝臓ホモジネート（8.4 mg タンパク質）と DL-セレノシステイン（2 μmol）を反応溶液中 37°C で 1 時間インキュベーションした。
試料	肝臓
定量（対象）物質	アラニン、H ₂ Se
測定方法	アミノ酸分析、ガスクロマトグラフィー、DTNB 呈色反応
結果	ラット肝臓ホモジネートと DL-セレノシステインの酵素反応により、アラニン（0.93 μmol）及び H ₂ Se（1.04 μmol）の生成が確認された。

(続く)

2.6.5.10.1 マウス、ラット及びイヌ組織におけるセレノシステインリアーゼ活性（続き）

被験物質：なし

参考資料	4.2.2.4-3
報告年	1982
動物種	ラット、イヌ、マウス
性別／動物数	記載なし／ラットは n = 2、マウス及びイヌは n = 1
週齢／体重	記載なし
給餌	記載なし
溶媒	記載なし
投与方法	<i>in vitro</i>
試験方法	DL-セレノシステイン及び組織ホモジネートを含む反応溶液を 37°C で 20 分反応させ、遠心分離後の上清を分析した。酵素活性はセレノシステインから生成されるアラニンの量を測定することで評価した。
試料	肝臓、腎臓、脾臓、副腎、心臓、肺、精巣、脳、胸腺、脾臓、筋肉、脂肪、血液
定量（対象）物質	アラニン
測定方法	アミノ酸分析

結果

組織	比活性 ($\times 10^3$)		
	マウス	ラット	イヌ
肝臓	9.70	5.50	10.00
腎臓	8.90	4.90	4.50
脾臓	0.21	8.00	3.00
副腎	—	3.50	—
心臓	—	0.90	0.81
肺	—	2.00	1.20

(続く)

2.6.5.10.1 マウス、ラット及びイヌ組織におけるセレノシステインリアーゼ活性（続き）

組織	比活性 ($\times 10^3$)		
	マウス	ラット	イヌ
精巣	—	0.83	—
脳	—	0.93	0.96
胸腺	—	1.70	6.00
脾臓	—	1.40	1.80
筋肉	—	0.57	—
脂肪	—	0	—
血液 ^a	—	0	—

ラットは n = 2 (平均値)、マウス及びイヌは n = 1

48

a: 各動物の血液は 0.01 mol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) で透析し、遠心分離後の上清を測定

— : 該当データなし

2.6.5.10.2 ヒト組織におけるセレノシステインリニアーゼ活性

被験物質：なし

参考資料	4.2.2.4-4
報告年	1992
動物種	ヒト
性別／動物数	記載なし／記載なし (n = 3)
年齢／体重	記載なし
溶媒	記載なし
試料	剖検ヒト組織
サンプリング時点	記載なし
定量(対象)物質	セレノシステインリニアーゼ活性
試験方法	DL-セレノシステインと組織抽出物を反応させて生成される H ₂ Se を酢酸鉛とコロイド形成させ、セレン化鉛による濁度を測定した。
測定方法	原子吸光光度計
結果	臓器中のセレノシステインリニアーゼ活性 肝臓 > 腎臓 > 心臓 > 副腎 > 筋肉
ヒト組織におけるセレノシステインリニアーゼ活性	
組織	比活性 ($\times 10^{-3}$ U/mg protein)
肝臓	12.90 ± 0.87
腎臓	6.63 ± 0.76
心臓	2.40 ± 0.15
副腎	1.96 ± 0.15
筋肉	1.64 ± 0.28
膵臓	ND
脳	ND
白血球	ND
赤血球	ND

平均値 ± 標準偏差、ND：未検出

2.6.5.10.3 チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによる TMSe の生成

DMSe を基質としたときのチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性

被験物質 : DMSe

参考資料	4.2.2.4-5
報告年	1988
動物種	Swiss-Webster 系マウス
性別／動物数	雌／記載なし
週齢／体重	記載なし
給餌	記載なし
溶媒	1 mmol/L EDTA、2 mmol/L dithiothreitol、25 mmol/L 4-morpholineethanesulfonic acid (pH6.3)
投与方法	<i>in vitro</i>
試験濃度	1 mmol/L
試料	肺
試験方法	肺から調製したチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ (3 µg) 存在下、DMSe 及び AdoMet を 37°C の緩衝液中 (pH6.3) で 15 分間反応させ、生成した S-アデノシルホモシステイン (AdoHcy) を測定した。
定量 (対象) 物質	AdoHcy
測定方法	HPLC
結果	DMSe を基質としたチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性は、90 pmol AdoHcy/µg protein/min であった。

(続く)

2.6.5.10.3 チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼによる TMSe の生成（続き）

チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼとの反応性

被験物質 : DMSe

参考資料	4.2.2.4-5
報告年	1988
動物種	Swiss-Webster 系マウス
性別／動物数	雌／記載なし
週齢／体重	記載なし
給餌	記載なし
溶媒	1 mmol/L EDTA、2 mmol/L dithiothreitol、25 mmol/L 4-morpholineethanesulfonic acid (pH6.3)
投与方法	<i>in vitro</i>
試験濃度	100 μmol/L
比活性	メチル- ³ H 標識 AdoMet : 200 Ci/mol
試料	肺
試験方法	肺から調製したチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ存在下、DMSe 及びメチル- ³ H 標識 AdoMet を 37°C の緩衝液中で 10 分間反応させた。遠心分離した上清を陽イオン交換カラムで分離し、 ³ H 標識 TMSe を液体シンチレーションカウンターで測定した。 同様の方法で、上記の緩衝液中に sinefungin 及び AdoHcy を添加し、反応させた時の ³ H 標識 TMSe を測定した。
定量（対象）物質	放射能 (³ H)
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼに対する DMSe の Km 値は 0.4 μmol/L であった。 Sinefungin 及び AdoHcy によって DMSe のメチル化は阻害され、チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼに対する IC ₅₀ 値はそれぞれ 25 μmol/L と 40 μmol/L であった。

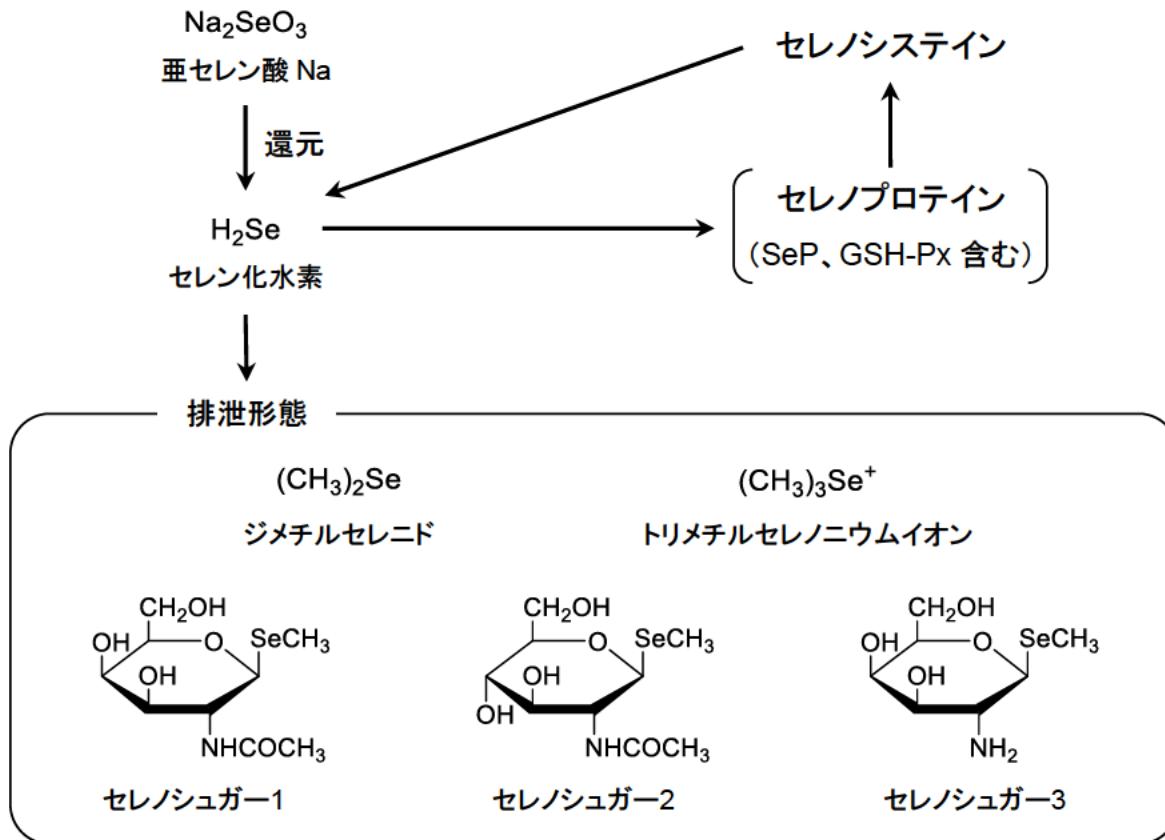
2.6.5.10.4 マウス組織におけるチオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性

被験物質 : DMSe

参考資料	4.2.2.4-5		
報告年	1988		
動物種	Swiss-Webster 系マウス		
性別／動物数	雌／5		
週齢／体重	記載なし		
給餌	記載なし		
溶媒	サイトゾル上清 : 250 mmol/L sucrose、5 mmol/L HEPES、1 mmol/L dithiothreitol、0.5 mmol/L EDTA (pH6.8) 反応緩衝液 : 1 mmol/L EDTA、2 mmol/L dithiothreitol、25 mmol/L 4-morpholineethanesulfonic acid (pH6.3)		
投与方法	<i>in vitro</i>		
試験濃度	100 μmol/L		
比活性	³ H 標識 AdoMet : 200 Ci/mol		
試料	肺、肝臓、筋肉、腎臓、心臓、血球、脾臓、脳		
試験方法	各組織をホモジナイズし、100,000 × g で遠心分離後のサイトゾル上清を回収した。サイトゾル上清と DMSe 及びメチル- ³ H 標識 AdoMet を 37°C の緩衝液中で 10 分間反応させた。遠心分離した上清を陽イオン交換カラムで分離し、 ³ H 標識 TMSe を液体シンチレーションカウンターで測定した。		
定量 (対象) 物質	放射能 (³ H)		
測定方法	液体シンチレーションカウンター		
結果			
組織	チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性 (pmol TMSe/mg protein/min)	組織	チオエーテル S-メチルトランスフェラーゼ活性 (pmol TMSe/mg protein/min)
肺	29.8	心臓	0.7
肝臓	6.9	血球	0.4
筋肉	0.8	脾臓	0.1
腎臓	0.8	脳	< 0.1

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路

53



2.6.5.12 薬物動態試験：排泄

2.6.5.12.1 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの排泄

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-1
報告年	1966
動物種	Holtzman 系ラット
性別／動物数	雄／記載なし ($n = 4 \sim 5$)
週齢／体重	記載なし
給餌	Se 欠乏食
溶媒	記載なし
投与方法	腹腔内投与 (単回)
投与量	0.25, 2.5, 10 µg Se/kg
比活性	記載なし
試料	屍体、尿、糞 (消化管内容物を含む)
サンプリング時点	投与後 24 時間
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター

結果

⁷⁵ Se 試料	残存率又は排泄率 (投与量に対する割合 (%))		
	0.25 µg Se/kg	2.5 µg Se/kg	10 µg Se/kg
屍体	68 ± 2.2	70 ± 0.34	60.7 ± 1.2
尿	5.0 ± 0.80	5.3 ± 0.59	16.4 ± 0.68
糞 (消化管内容物を含む)	4.2 ± 0.74	3.4 ± 0.51	4.8 ± 0.32

平均値 ± 標準誤差

(続く)

2.6.5.12.1 異なる Se 栄養状態のラットに単回腹腔内投与したときの排泄（続き）

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-1			
報告年	1966			
動物種	Holtzman 系ラット			
性別／動物数	雄／記載なし ($n = 4 \sim 5$)			
週齢／体重	記載なし			
給餌	Se 欠乏食、通常食 (0.1 ppm Se)、Se 過剰食 (1 又は 5 ppm Se)			
溶媒	記載なし			
投与方法	腹腔内投与 (単回)			
投与量	10 µg Se/kg			
比活性	記載なし			
試料	屍体、尿、糞 (消化管内容物を含む)			
サンプリング時点	投与後 24 時間			
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)			
測定方法	γ-カウンター			
結果				
Se 栄養状態 試料	残存率又は排泄率 (投与量に対する割合 (%))			
	Se 欠乏食	通常食 (0.1 ppm Se)	Se 過剰食 (1 ppm Se)	Se 過剰食 (5 ppm Se)
屍体	52 ± 2.3	37 ± 1.5	27 ± 0.55	16 ± 0.66
尿	15 ± 1.6	22 ± 1.5	39 ± 1.0	49 ± 0.86
糞 (消化管内容物を含む)	7.7 ± 0.78	9.3 ± 1.1	8.0 ± 0.39	9.4 ± 0.71

平均値 ± 標準誤差

2.6.5.12.2 Se 欠乏食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄

被験物質：亜セレン酸 Na、⁷⁵Se 標識亜セレン酸

参考資料	4.2.2.5-2
報告年	1972
動物種	Holtzman 系ラット
性別／動物数	雄／記載なし (n = 2~3)
週齢／体重	記載なし／平均 145 g
給餌	Se 欠乏食 (トルラ酵母食)
溶媒	生理食塩液
投与方法	腹腔内投与 (単回)
投与量	トレーサーSe : H ₂ ⁷⁵ SeO ₃ : 0.005 µg Se (1 µCi) /body キャリア Se : Na ₂ SeO ₃ : 0, 20, 50, 200 µg Se/body
比活性	206 Ci/g
試料	全身、尿、糞
サンプリング時点	(全身) 投与後 35 日目まで経時的、(尿、糞中) 投与後 10 日間
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	<p>キャリア Se 投与の影響</p> <ul style="list-style-type: none"> キャリア Se 投与量が高用量であるほど、トレーサーSe の全身からの消失は速かった。 糞中への ⁷⁵Se の排泄率は、キャリア Se 投与量に関係なく 10%程度であった。 尿中への ⁷⁵Se の排泄率は、キャリア Se 投与なしの 6%から、キャリア Se 投与 20 µg で 29.7%、50 µg で 49.5%まで増加し、200 µg では 41.9%と減少した。

2.6.5.12.3 Se 欠乏食給餌ラットに単回皮下投与したときの⁷⁵Se 体内残存率被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-3		
報告年	1967		
動物種	Holtzman 系ラット		
性別／動物数	雄／25 (n = 5)		
週齢／体重	記載なし／114～122 g		
給餌	Se 欠乏食 (投与 2 週間前から)		
溶媒	記載なし		
投与方法	皮下投与 (単回)		
投与量	1, 65, 130, 195, 260 µg Se/body (0.4～0.7 µCi/body)		
比活性	記載なし		
サンプリング時点	投与後 118 日間		
試料	全身		
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)		
測定方法	全身液体シンチレーションカウンター		
結果	⁷⁵ Se 残存率は、 ⁷⁵ Se 亜セレン酸 Na 投与直後の急速な消失相とその後の緩徐な消失相を持つ二相性を示した。緩徐な消失相はいずれの投与量においても類似した傾きであり、 ⁷⁵ Se の消失は投与量に影響されなかった。一方、急速な消失相は投与量の増加に伴い、速やかに消失する傾向を示した。また、最大 ⁷⁵ Se 残存率は、高用量であるほど残存率は低かった。		
Se 投与量 (µg)	最大残存率 ^a (%)	最大残存量 (µg Se)	生物学的半減期 ^b (日)
1	86.1	0.9	71.7 ± 3.5
65	31.2	20.3	74.7 ± 1.4
130	22.7	29.5	71.2 ± 1.5
195	21.2	41.3	65.1 ± 2.2
260	19.5	50.4	63.6 ± 0.7

平均値又は平均値 ± 標準誤差、a：終末相の傾きを投与時へ外挿したときの値、b：260 µg 投与時のみ n = 2～3 で算出

2.6.5.12.4 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの排泄

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-4			
報告年	1997			
動物種	SD 系ラット			
性別／動物数	雄／3			
週齢／体重	8 週齢／289～335 g			
給餌	通常食			
溶媒	生理食塩液			
投与方法	静脈内投与（単回）			
投与量	0.46 mg Se/kg (925 kBq/kg)			
比活性	2.34 MBq/mg			
試料	尿、糞、屍体			
サンプリング時点	尿：投与後 8, 24, 72, 168 時間 糞：投与後 24, 96, 168 時間 屍体：投与後 168 時間			
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)			
測定方法	γ-カウンター			
結果				
累積排泄率又は屍体中残存率（投与量に対する割合（%））				
投与後時間 (h)	尿	糞	総排泄率 (尿 + 糞)	屍体中残存率
8	13.6	—	—	—
24	29.4	2.0	—	—
72	40.4	—	—	—
96	—	6.8	—	—
168	44.8	8.0	52.8	41.1

—：該当データなし

2.6.5.12.5 通常食給餌ラットに単回静脈内投与又は経口投与したときの排泄

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-5		
報告年	1998		
動物種	Wistar 系ラット		
性別／動物数	記載なし／10 (n = 5)		
週齢／体重	8 週齢／171 ± 7 g		
給餌	通常食 (0.44 ± 0.03 µg Se/g)		
溶媒	生理食塩液		
投与方法	静脈内投与 (単回)、経口投与 (単回)		
投与量	2 mg Se/kg		
試料	尿、糞		
サンプリング時点	投与 3 日前から投与後 10 日間 (1 回/day)		
定量 (対象) 物質	Se		
測定方法	粒子線励起 X 線分光分析法 結果		
Se	投与後 10 日間の累積排泄率 (%) (内因性 Se を補正した値に基づいて算出)		
	静脈内投与	経口投与	
尿	22 ± 9.6	21 ± 4.0	
糞	8 ± 2	35 ± 16	
総排泄率 (尿 + 糞)	30 ± 10	56 ± 15	

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.12.6 通常食給餌ラットに単回腹腔内投与したときの排泄

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-6			
報告年	1966			
動物種	SD 系ラット			
性別／動物数	雄／116 (n = 8~14)			
週齢／体重	記載なし／220~250 g			
給餌	通常食			
溶媒	生理食塩液			
投与方法	腹腔内投与（単回）			
投与量	1.4 mg Se/kg (20 µCi/kg)			
比活性	記載なし			
試料	尿、呼気、糞、屍体			
サンプリング時点	投与後 24 時間			
定量（対象）物質	放射能 (⁷⁵ Se)			
測定方法	γ-カウンター			
結果				
排泄率及び屍体中残存率				
投与物質	投与量に対する割合 (%)			
	尿	呼気	糞	屍体
⁷⁵ Se 標識亜セレン酸 Na (1.4 mg Se/kg)	37.2 ± 2.7	22.3 ± 1.2	1.9 ± 0.6	37.0 ± 2.6

平均値 ± 標準誤差

2.6.5.12.7 ラットに反復混餌投与したときの乳汁中排泄

被験物質：亜セレン酸Na

参考資料	4.2.2.5-7
報告年	1987
動物種	SD 系ラット
性別／動物数	雌／24 (n = 8)
週齢／体重	記載なし／試験時 286 ± 1.5 g
給餌	妊娠期間 : Se 欠乏食 (0.025 ppm Se 含有) 授乳期間 (1~18 日目) : 通常食 (0.1, 0.25, 0.5 ppm Se 含有)
溶媒	記載なし
投与方法	混餌投与 (反復)
投与量	給餌の項参照
試料	乳汁
サンプリング時点	授乳 18 日目
定量(対象)物質	Se
測定方法	ECD-GC

平均值 \pm 標準誤差

2.6.5.13 排泄：胆汁中

2.6.5.13.1 通常食給餌ラットに単回静脈内投与したときの胆汁中排泄

被験物質：⁷⁵Se 標識亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.5-8
報告年	2000
動物種	Wistar 系ラット
性別／動物数	雄／記載なし (n = 5~9)
週齢／体重	記載なし／260~320 g
給餌	通常食
溶媒	生理食塩液
投与方法	静脈内投与 (単回)
投与量	0.79 mg Se/kg (10 µCi/kg)
比活性	1 Ci/mol
試料	胆汁
サンプリング時点	投与後 100 分まで 20 分ごと
定量 (対象) 物質	放射能 (⁷⁵ Se)
測定方法	γ-カウンター
結果	投与後 100 分間、 ⁷⁵ Se は一定速度 (約 3.5 nmol/kg/min) で胆汁中に排泄された。

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.14.1 *In vitro* マウス肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-1						
報告年	1992						
動物種	ddY 系マウス						
性別／動物数	雄／4						
週齢／体重	5 週齢／22～24 g						
給餌	通常食						
溶媒	水						
試験濃度	10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ mol/L						
試験方法	無処置のマウスから肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。種々の濃度の亜セレン酸 Na を添加し、肝ミクロソームのアミノピリン N-脱メチル化活性、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 レダクターゼ活性及び CYP 含量を測定した。						
測定方法	比色法、Lowry 法、分光光度計（酵素活性）						
結果							
測定項目	Se 濃度 (mol/L)						
	0	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
アミノピリン N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	154	151	152	146	121*	93*	53*
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	61	56	54	58	53	45*	43*
7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	1.20	1.16	1.08	1.09	1.09	0.90*	0.86*
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (units/mg protein)	0.072	0.071	0.076	0.072	0.070	0.075	0.075
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.74	0.68	0.72	0.69	0.70	0.71	0.70

平均値（標準誤差は各平均値の 3%未満）、*: P < 0.05 vs Se 濃度 0 mol/L (Student's t-test)

2.6.5.14.2 *In vitro* ラット肝薬物代謝酵素活性に及ぼす Se の影響

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-2				
報告年	1983				
動物種	SD 系ラット				
性別／動物数	雄／6				
週齢／体重	記載なし／225～265 g				
給餌	記載なし				
溶媒	水				
投与方法	<i>in vitro</i>				
試験濃度	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ mol/L				
試験方法	無処置のラットから肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。種々の Se 濃度における肝ミクロソームのアニリン水酸化活性、エチルモルヒネ N-脱メチル化活性及び CYP 含量を測定した。				
試料	肝ミクロソーム				
サンプリング時点	記載なし				
測定方法	比色法、Lowry 法、分光光度計（酵素活性）				
結果					
測定項目	Se 濃度 (mol/L)				
	0	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	42 ± 2	43 ± 2	40 ± 2	32 ± 1*	28 ± 1*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	230 ± 16	210 ± 15	196 ± 20	170 ± 13*	140 ± 10*
CYP 含量 (nmol/mg protein)	1.20 ± 0.04	1.10 ± 0.06	1.10 ± 0.05	1.10 ± 0.08	1.20 ± 0.06

平均値 ± 標準誤差

* : $P < 0.05$ vs Se 濃度 0 mol/L (ANOVA; Dunnett's test)

2.6.5.14.3 *In vitro* ヒト CYP 活性に対する阻害作用

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-3
報告年	1997
動物種	ヒト（個人ドナー：HL-11、HL-16 又は HL-18）
試料	肝ミクロソーム
試験方法	ヒト肝ミクロソームと 7 種類のチトクロム P450 アイソザイムの基質とのインキュベーション実験 基質、酵素反応及び対応酵素 7-エトキシレゾルフィン <i>O</i> -脱エチル化 : CYP1A2 クマリン 7-水酸化 : CYP2A6 <i>S</i> -ワルファリン 7-水酸化 : CYP2C9 ブフラロール 1'-水酸化 : CYP2D6 ブフラロール 6-水酸化 : CYP1A2 7-エトキシクマリン <i>O</i> -脱エチル化 : CYP1A2 及び 2E1 クロルゾキサゾン 6-水酸化 : CYP2E1 テストステロン 6 β -水酸化 : CYP3A4
試験濃度	$2.5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L
測定方法	HPLC (UV 検出)
結果	亜セレン酸 Na は 7-エトキシレゾルフィン <i>O</i> -脱エチル化活性 (CYP1A2) 及びクマリン 7-水酸化活性 (CYP2A6) には影響しなかった。ブフラロール 1'-水酸化活性 (CYP2D6) に対しては弱い阻害作用 (1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で約 25% 阻害) を示した。この他の活性に対する IC ₅₀ は、 <i>S</i> -ワルファリン 7-水酸化活性 (CYP2C9) で約 0.75 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、ブフラロール 6-水酸化活性 (CYP1A2)、7-エトキシクマリン <i>O</i> -脱エチル化活性 (CYP2E1、CYP1A2) 及びクロルゾキサゾン 6-水酸化活性 (CYP2E1) で約 0.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、テストステロン 6 β -水酸化活性 (CYP3A4) で約 0.25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。

(続く)

2.6.5.14.4 マウスに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-1	
報告年	1992	
動物種	ddY 系マウス	
性別／動物数	雄／記載なし (n = 6~8)	
週齢／体重	5 週齢／22~24 g	
給餌	通常食	
溶媒	水	
投与方法	腹腔内投与 (単回)	
投与量	3.4 mg Se/kg	
試験方法	単回腹腔内投与後 72 時間に肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。体重、肝重量、肝ミクロソームのタンパク量、CYP 含量、チトクロム b ₅ 含量、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、7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性、NADPH チトクロム c レダクターゼ活性及び NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。	
試料	肝臓	
サンプリング時点	投与後 72 時間	
測定方法	比色法、Lowry 法、分光光度計 (酵素活性)	
結果		
測定項目	対照群	亜セレン酸 Na 投与群
体重 (g)	27.6 ± 0.76	25.6 ± 0.64
肝重量 (mg)	167.5 ± 8.75	157.5 ± 7.74
タンパク量 (mg/g liver)	17.6 ± 0.57	16.6 ± 0.55
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.78 ± 0.04	0.50 ± 0.03*
チトクロム b ₅ 含量 (nmol/mg protein)	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.02

2.6.5.14.4 マウスに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性（続き）

測定項目	対照群	亜セレン酸Na 投与群
アミノピリン <i>N</i> -脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	142.4 ± 9.43	99.4 ± 5.21*
エチルモルヒネ <i>N</i> -脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	163.3 ± 7.21	114.2 ± 6.21*
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	67.2 ± 3.13	65.3 ± 3.47
7-エトキシクマリン <i>O</i> -脱エチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	1.51 ± 0.069	1.26 ± 0.076
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (units/mg protein)	0.073 ± 0.043	0.064 ± 0.033
NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性 (units/mg protein)	2.282 ± 0.199	2.221 ± 0.132

平均値 ± 標準誤差、*: $P < 0.05$ vs 対照群 (Student's *t*-test)

2.6.5.14.5 ラットに単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素活性

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-2	
報告年	1983	
動物種	SD 系ラット	
性別／動物数	雄／記載なし (n = 5~6)	
週齢／体重	記載なし／225~265 g	
給餌	記載なし	
溶媒	水	
投与方法	腹腔内投与 (単回)	
投与量	2.4 mg Se/kg	
試験方法	単回腹腔内投与後 72 時間に肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。肝ミクロソームのアニリン水酸化活性、エチルモルヒネ N-脱メチル化活性、CYP 含量及び NADPH チトクロム c レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。	
試料	肝ミクロソーム	
サンプリング時点	投与後 72 時間	
測定方法	比色法、Lowry 法、分光光度計 (酵素活性)	
結果		
測定項目	対照群	亜セレン酸 Na 投与群
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	53 ± 4	50 ± 5
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	338 ± 29	244 ± 13*
CYP 含量 (nmol/mg protein)	1.10 ± 0.06	0.89 ± 0.03*
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (nmol/mg protein/min)	400 ± 37	359 ± 12

平均値 ± 標準誤差、*: P < 0.05 vs Se 濃度 0 mol/L (ANOVA)

2.6.5.14.6 マウスに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-1				
報告年	1992				
動物種	ddY 系マウス				
性別／動物数	雄／記載なし (n = 10~12)				
週齢／体重	5 週齢／22~24 g				
給餌	通常食				
溶媒	水				
投与方法	飲水投与 (反復)				
試験濃度	0.46, 0.91, 1.83, 3.65 ppm Se				
試験方法	亜セレン酸 Na 含有飲料水を 12 週間与えた後、肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。体重、肝重量、肝ミクロソームのタンパク量、CYP 含量、チトクロム b ₅ 含量、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、7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性、NADPH チトクロム c レダクターゼ活性及び NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。				
試料	肝臓				
サンプリング時点	投与開始後 12 週間				
測定方法	比色法、Lowry 法、分光光度計 (酵素活性)				
結果					
測定項目	対照群	Se 投与群			
		0.46 ppm Se	0.91 ppm Se	1.83 ppm Se	3.65 ppm Se
推定 Se 投与量 (mg Se/kg/day) ^a	—	0.09	0.18	0.35	0.71
体重 (g)	38.6 ± 0.87	35.7 ± 0.64	40.8 ± 0.82	39.6 ± 0.76	39.8 ± 0.78
肝重量 (mg)	247.5 ± 8.45	237.7 ± 8.65	243.5 ± 8.54	257.5 ± 6.64	259.5 ± 8.68
タンパク量 (mg/g liver)	16.9 ± 0.63	17.8 ± 0.62	18.2 ± 0.74	17.5 ± 0.75	16.9 ± 0.82

(続く)

2.6.5.14.6 マウスに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性（続き）

被験物質：亜セレン酸 Na

測定項目	対照群	Se 投与群			
		0.46 ppm Se	0.91 ppm Se	1.83 ppm Se	3.65 ppm Se
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.63 ± 0.04	0.59 ± 0.04	0.58 ± 0.03	0.47 ± 0.03*	0.44 ± 0.04*
チトクロム b ₅ (nmol/mg protein)	0.38 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.37 ± 0.03
アミノピリン N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	160.2 ± 10.4	146.9 ± 6.42	151.8 ± 6.44	112.6 ± 8.43*	99.2 ± 4.64*
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/20 min)	153.4 ± 11.4	114.8 ± 5.44	112.2 ± 5.54	104.3 ± 5.77*	101.2 ± 5.09*
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	73.6 ± 5.22	65.8 ± 3.53	65.9 ± 4.24	53.4 ± 3.43*	49.9 ± 3.22*
7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	1.43 ± 0.078	1.53 ± 0.095	1.29 ± 0.097	1.51 ± 0.101	1.52 ± 0.076
NADPH チトクロム c レダクターゼ活性 (units/mg protein)	0.06 ± 0.039	0.07 ± 0.032	0.05 ± 0.025	0.07 ± 0.026	0.06 ± 0.038
NADH フェリシアン化物レダクターゼ活性 (units/mg protein)	2.26 ± 0.137	2.21 ± 0.222	2.28 ± 0.331	2.23 ± 0.139	2.25 ± 0.189

平均値 ± 標準誤差、- : 該当データなし

a : 体重 31 g (開始時体重と Se 投与群終了時体重の平均) 及び 1 日摂水量を 6 mL として算出

* : P < 0.05 vs 対照群 (Student's t-test)

2.6.5.14.7 ラットに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性

被験物質：亜セレン酸 Na

参考資料	4.2.2.6-2			
報告年	1983			
動物種	SD 系ラット			
性別／動物数	雄／24 (n = 6)			
週齢／体重	記載なし／225～265 g			
給餌	記載なし			
溶媒	水			
投与方法	飲水投与（反復）			
投与量	1, 2, 4 ppm Se			
試験方法	亜セレン酸 Na 含有の飲料水を 30 日間与えた後、肝臓を摘出し、ミクロソームを調製した。肝ミクロソームのアニリン水酸化活性、エチルモルヒネ N-脱メチル化活性、CYP 含量及び NADPH チトクロム c レダクターゼ活性を測定し、対照群と比較した。			
試料	肝ミクロソーム			
サンプリング時点	投与開始後 30 日			
測定方法	比色法、Lowry 法、分光光度計（酵素活性）			
結果				
測定項目	対照群	Se 投与群		
		1 ppm Se	2 ppm Se	4 ppm Se
推定 Se 投与量 (mg Se/kg/day) ^a	—	0.11	0.22	0.44
アニリン水酸化活性 (nmol/mg protein/20 min)	26.4 ± 1.0	27.2 ± 1.4	26.2 ± 1.1	29.2 ± 1.4
エチルモルヒネ N-脱メチル化活性 (nmol/mg protein/15 min)	219 ± 12	220 ± 10	213 ± 6	246 ± 14
CYP 含量 (nmol/mg protein)	0.89 ± 0.03	0.94 ± 0.06	0.93 ± 0.04	1.02 ± 0.05

(続く)

2.6.5.14.7 ラットに反復飲水投与したときの肝薬物代謝酵素活性（続き）

被験物質：亜セレン酸Na

測定項目	対照群	Se 投与群		
		1 ppm Se	2 ppm Se	4 ppm Se
NADPH チトクロムc レダクターゼ活性 (nmol/mg protein/min)	319 ± 33	312 ± 16	320 ± 12	361 ± 30

平均値 ± 標準誤差、－：該当データなし

a: 体重317 g（開始時体重と終了時の推定体重の平均）及び1日摂水量を35 mLとして算出

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

該当なし