2.6.6　毒性試験の概要文

目次

2.6.6　毒性試験の概要文.....4
2.6.6.1　まとめ.....4
2.6.6.2　単回投与毒性試験.....7
2.6.6.3　反復投与毒性試験.....8
2.6.6.4　遺伝毒性試験.....23
2.6.6.5　がん原性試験.....26
2.6.6.6　生殖発生毒性試験.....30
2.6.6.7　局所刺激性試験.....44
2.6.6.8　その他の毒性試験.....44
2.6.6.9　考察及び結論.....52
2.6.6.10　図表.....55
2.6.6.11　引用文献.....56

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALB	Albumin（アルブミン）
ALP	Alkaline phospatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノ基転移酵素）
AST	Aspartate aminotransferase （アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry （米国有害物質・疾病登録局）
BSA	Bovine serum albumin（ウシ血清アルブミン）
Cr	Chromium（クロム）
DA	Dopamine（ドパミン）
DCF	Dichlorofluorescein（ジクロロフルオレセイン）
DNA	Deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid（3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸）
DPM	Disintegration per minute（壊変毎分）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
GLP	Good Laboratory Practice（優良試験所規範）
GSH-Px	Glutathione peroxidase（グルタチオンペルオキシダーゼ）
5-HIAA	5-Hydroxyindole acetic acid（5-ヒドロキシインドール酢酸）
HPLC	High performance liquid chromatography （液体クロマトグラフィー）
5-HT	5-Hydroxytryptamine（セロトニン）
HVA	Homovanillic acid（ホモバニリン酸）
IL-1	Interleukin-1（インターロイキン-1）
I-D	Type I iodothyronine deiodinase（チロキシン-5’-デヨージナーゼ）
IgG	Immunoglobulin G（イムノグロブリン G）
LD_{50}	50% lethal dose（半数致死量）
LPS	Lipopolysaccharide（リポ多糖）
MDA	Malondialdehyde（マロンジアルデヒド）
MCH	Mean corpuscular hemoglobin（平均赤血球血色素量）
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration （平均赤血球血色素濃度）
MCV	Mean corpuscular volume（平均赤血球容積）
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase （β-D-N アセチルグルコサミニダーゼ）
NCL	Neuronal ceroid lipofuscinosis（神経セロイドリポフスチン症）
NE	Norepinephrine（ノルエピネフリン）

略語一覧表（つづき）

NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
5’-NT	5’-Nucleotidase（5’-ヌクレオチダーゼ）
SCE	Sister chromatid exchange（姉妹染色分体交換）
SDH	Sorbitol dehydrogenase（ソルビトールデヒドロゲナーゼ）
Se	Selenium（セレン）
3,3’-T2	3,3’-Diiodothyronine（3,3’-ジヨードサイロニン）
T3	3,3’,5-Triiodothyronine（3,3’,5-トリヨードサイロニン）
T4	Thyroxine（サイロキシン）
TNF-α	Tumor necrosis factor-α（腫瘍壊死因子-α）
TP	Total protein（総タンパク）
UDS	Unscheduled DNA synthesis（不定期 DNA 合成）
US EPA	United States Environmental Protection Agency（米国環境保護庁）
Vit.E	Vitamin E（ビタミン E）

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

表 2.6.6.1-1　単回・反復投与毒性試験

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
単回投与毒性試験	マウス／Swiss	静脈内	単回	不適
	マウス／ICR-JCL	皮下		不適
	ラット／不明	静脈内		不適
	ラット／SD	経口		不適
	ラット／Long-Evans	経口		不適
	イヌ／雑種	静脈内		不適
反復投与毒性試験	マウス／BALB/c	飲水	14 日間	不適
	マウス／$B6C3F_1$	飲水	13 週間	適
	ラット／不明	混餌	5 週間	不適
	ラット／不明	飲水	3 週間、6 週間	不適
	ラット／SD	混餌	6 週間	不適
	ラット／SD	混餌	8 週間	不適
	ラット／F344/N	飲水	13 週間	適
	ラット／SD	混餌	13 週間	不適
	ラット／Wistar	混餌	3 ヵ月間	不適
	ラット／Wistar	混餌	12～14 週間	不適
	イヌ／Beagle	経口	90 日間	適
	ブタ／不明	混餌	35 日間	不適
	ブタ／Landrace × Yorkshire	混餌	8 週間	不適

表 2.6.6.1-2　遺伝毒性試験

試験の種類	試験対象又は動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	*In vitro*、- S9	－	不適
	ネズミチフス菌	*In vitro*、- S9	－	不適
DNA 損傷試験	枯草菌	*In vitro*、- S9	－	不適
	枯草菌	*In vitro*、- S9	－	不適
染色体異常試験	ラットリンパ球	*In vitro*、- S9	－	不適
	ヒトリンパ球	*In vitro*、- S9	－	不適
	ヒトリンパ球	*In vitro*、- S9	－	不適
	ヒトリンパ球	*In vitro*、- S9	－	不適
	ヒト線維芽細胞	*In vitro*、± S9	－	不適
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	*In vitro*、- S9	－	不適
UDS 試験	ヒト線維芽細胞	*In vitro*、- S9	－	不適

表 2.6.6.1-2　遺伝毒性試験（つづき）

試験の種類	試験対象又は 動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
SCE 試験	ヒトリンパ球	*In vitro*、- S9	－	不適
小核試験	マウス／BALB/c	筋肉内	2 日間	不適
	マウス／BDF_1	飲水	7 日間	不適
	マウス／ddY	腹腔内 a)	2 日間	不適
染色体異常試験	マウス／NMRI	腹腔内	単回	不適
	ラット／Wistar	静脈内	単回又は 2 日間	不適
	チャイニーズハムスター	腹腔内	単回	不適
SCE 試験	チャイニーズハムスター	腹腔内	単回	不適

a）：投与物質は亜セレン酸（H_2SeO_3）を使用した。

表 2.6.6.1-3　がん原性試験

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
がん原性試験	マウス／Swiss	飲水	生涯	不適
	ラット／Long-Evans	飲水	生涯	不適
	ラット／Wistar	混餌	最長で 32 ヵ月間	不適

表 2.6.6.1-4　生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
受胎能及び着床までの初期胚発生	マウス／IVCS	飲水	交配前 30 日～妊娠 18 日目	不適
	ラット／Wistar	腹腔内	単回（交配前の発情期又は発情前期に 1 回）又は 4 回（交配前の 1 性周期中の各期に 1 回）	不適
	マウス／BALB/c	混餌	交配前 8 週間	不適
胚・胎児発生	ラット／SD	経口	妊娠 7 日目～16 日目	不適
	ラット／Wistar	経口	妊娠 7 日目～19 日目	不適
	シリアンハムスター／LKY	経口、 静脈内	妊娠 8 日目	不適
	ウサギ／NZW	静脈内	妊娠 9 日目	不適

表 2.6.6.1-4　生殖発生毒性試験（つづき）

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット／SD	経口	妊娠 7 日目～16 日目	不適
	ラット／Wistar	飲水	出生～80 日齢	不適
新生児を用いた試験	ラット／Wistar	皮下	単回	不適
	ラット／Wistar	皮下	単回	不適
	ラット／Wistar	皮下	5 回（隔日）	不適

表 2.6.6.1-5　その他の毒性試験

試験の種類	動物種／系統	投与経路	投与期間	GLP 適用
免疫毒性試験	マウス／BALB/c	飲水	14 日間	不適
	ラット／SD	飲水	10 週間	不適
甲状腺への影響	ラット／SD	混餌	40 日間	不適
	ラット／Wistar	混餌	110 日間	不適

2.6.6.2　単回投与毒性試験

亜セレン酸 Na の単回投与毒性試験の結果一覧を表 2.6.6.2-1 に示す。

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

ラットにおける静脈内投与では、3.0 mg Se/kg で 16 匹中 8 匹が死亡した [3)]。経口投与の LD_{50} は、SD 系雄性ラットで 3.2 mg Se/kg [4)]、Long-Evans 系ラットで 12.5 mg Se/kg [5)]であった。Long-Evans 系ラットへの経口投与後の症状として、ニンニク臭、肛門周囲の汚れ、流涙、鼻からの出血、極度の嗜眠などがみられた [5)]。

イヌにおける静脈内投与での LD_{50} は 0.875～1.0 mg Se/kg の間であった [6)]。また、0.1, 0.25, 0.5, 1.0 及び 2.0 mg Se/kg を静脈内投与した漸増試験では、嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸、不整脈のような心血管系の変化がみられ、1.0 mg Se/kg では 11 匹中 2 匹が、2.0 mg Se/kg では 9 匹中 9 匹が死亡した [6)]。

表 2.6.6.2-1　単回投与毒性試験の結果一覧

動物種／系統／性	投与方法	LD_{50}（mg Se/kg）	特記事項
マウス／Swiss／♂/♀	静脈内投与	2.3 [a)]	主に筋肉の麻痺、呼吸停止及び心停止がみられた。
マウス／ICR-JCL／♂	皮下投与	6	4.8 mg Se/kg : 7 例中 1 例が死亡。 7.7 mg Se/kg 以上 ： 全例死亡。
ラット／不明／不明	静脈内投与	記載なし	3.0 mg Se/kg で 16 匹中 8 匹が死亡した。
ラット／SD／♂	経口投与	3.2 [a)]	立毛、活動性減少、呼吸困難、下痢、摂食障害と悪液質がみられた。
ラット／Long-Evans／♂/♀	経口投与	12.5	ニンニク臭、体重減少、下痢、流涙、鼻からの出血、肛門周囲の汚れ、極度の嗜眠、肝損傷、小腸と脾臓からの出血及び胃内液体貯留がみられた。
イヌ／雑種／不明	静脈内投与	0.875～1.0	LD_{50} を求めた試験以外に、11 匹の動物を用いて 0.1～2.0 mg Se/kg を静脈内投与した漸増試験で、嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸、不整脈のような心血管系変化及び死亡がみられた。

a）: Se 原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

（1）マウス 14 日間飲水投与試験 [7)]

雄性マウスに亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 14 日間飲水投与した。結果を表 2.6.6.3-1 に示す。

0 ppm 投与群（対照群）と比べて、3 ppm（0.58 mg Se/kg/day）投与群では線条体の 3,4-dihydroxyphenylacetic acid（DOPAC）及び homovanillic acid（HVA）量が増加し、摂水量が低下した。また、線条体の dopamine（DA）量はわずかな増加がみられたが、有意差はみられなかった。9 ppm（1.34 mg Se/kg/day）投与群では、対照群と比較して DOPAC 量の増加、最終体重、摂餌量及び摂水量の低下がみられた。

原著論文に no observed adverse effect level（NOAEL）は記載されていなかった。3 ppm（0.58 mg Se/kg/day）投与群で線条体の神経伝達物質量の変化がみられたことから、NOAEL を 0.24 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.3-1　マウス 14 日間飲水投与試験

投与方法	6～7 週齢の BALB/c 系雄性マウスに、亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 14 日間飲水投与した。			
飲水中 Se 濃度（ppm）	0	1	3	9
餌中 Se 濃度（ppm）	0.2			
餌と飲水での Se 投与量（mg Se/kg/day）	0.03	0.24	0.58	1.34
動物数	5	5	5	5
体重	—	—	—	最終体重↓
摂餌量	—	—	—	↓
摂水量	—	—	↓	↓
線条体の神経伝達物質量	—	—	DOPAC と HVA↑、DA わずかに↑	DOPAC↑、HVA と DA わずかに↑

—：特記すべき事項なし。

（2）マウス 13 週間飲水投与試験 [8)]

雌雄マウスに亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 13 週間飲水投与した。結果を表 2.6.6.3-2 に示す。

0 ppm 投与群（対照群）と比較して、8 ppm（0.5 mg Se/kg/day）以上の投与群では摂水量が減少し、16 ppm（0.9 mg Se/kg/day）投与群の雌雄で最終体重の低下、雌で体重増加抑制、雄で右腎相対重量増加がみられた。また、32 ppm（1.6 mg Se/kg/day）投与群では、雌雄で最終体重の低下、体重増加抑制、右腎相対重量増加、性周期の延長がみられた。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査、精子の数及び運動性において投与に関連した変化はみられなかった。

原著論文では NOAEL を 0.9 mg Se/kg/day としていたが、雌の体重増加抑制と雄の右腎相対重量増加が認められたことから、NOAEL を 0.5 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.3-2　マウス 13 週間飲水投与試験

投与方法	6 週齢の B6C3F$_1$ 系雌雄マウスに、亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 13 週間飲水投与した					
飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0	0.14	0.3	0.5	0.9	1.6
動物数（♂/♀）	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
死亡数	0	0	0	0	0	0
摂水量	—	—	—	↓	↓	↓
一般状態	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	♀増加抑制、最終体重↓	増加抑制、最終体重↓
血液学的検査	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—
剖検所見	—	—	—	—	—	—
臓器重量	—	—	—	—	♂右腎相対重量↑	右腎相対重量↑
病理所見	—	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—
精子検査	—	—	N.D.	—	N.D.	—
性周期	—	—	N.D.	—	N.D.	延長

—：特記すべき事項なし。

a）：亜セレン酸 Na の濃度を示す。

N.D.：未実施。

（3）ラット 5 週間混餌投与試験 [9)]

雄性ラットに亜セレン酸 Na を添加した餌を 5 週間給餌した。結果を表 2.6.6.3-3 に示す。

2 ppm 投与群は、0 ppm 投与群（対照群）に比べて体重増加抑制、精巣と精巣上体尾部の相対重量減少及び精子生存率が低下し、4 ppm 投与群では、2 ppm 投与群でみられた異常に加えて精子濃度と精子運動能が低下した。精子の形態異常観察では、2 及び 4 ppm 投与群で精子の中片領域の鞭毛に異常がみられたが、頭部及び頸部に異常はみられなかった。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。2 ppm 投与群で体重増加抑制等の異常が認められたこと、Agency for Toxic Substances and Disease Registry（ATSDR）（2003）[10)]では 2 及び 4 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.1 及び 0.2 mg Se/kg/day に換算していることから、NOAEL を 0.1 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.3-3　ラット 5 週間混餌投与試験

投与方法	鶏舎にて捕獲した健康で成熟した雄性ハウスラットに、亜セレン酸 Na を添加した餌を 5 週間給餌した。		
添加濃度　（ppm）[a)]	0	2	4
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.1	0.2
動物数	6	6	6
体重増加	—	↓	↓
相対重量			
精巣	—	↓	↓
精巣上体尾部	—	↓	↓
精子濃度	—	—	↓
精子運動能	—	—	↓
精子生存率	—	↓	↓
精子検査数	2000 [b)]	2005 [b)]	1484 [c)]
全異常精子（%）	—	↑	↑
頭部異常（%）	—	—	—
頸部異常（%）	—	—	—
中片異常（%）	—	↑	↑
主部及び終片部異常（%）	—	—	—
多発性異常（%）	—	—	↑

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。

—：特記すべき事項なし。

a）：亜セレン酸 Na の添加濃度を示す。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

b）：各ラットについて 300 以上の精子を検査した。

c）：無精子症の 1 匹を除く 5 匹の結果を示す。この 5 匹のうち 1 匹は精子数 200 以下であった。

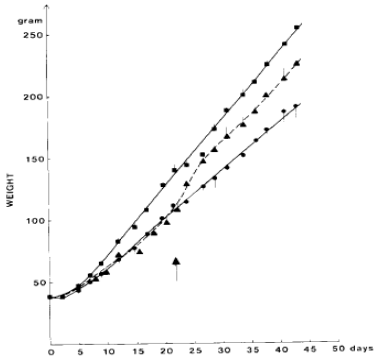
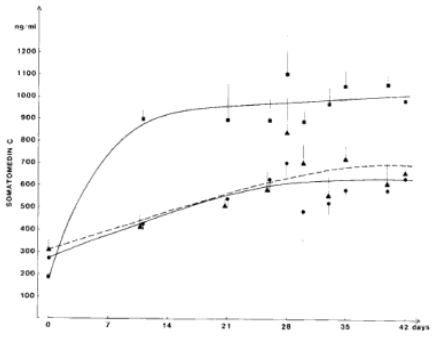
（4）離乳後ラット 3 又は 6 週間飲水投与試験 [11)]

離乳後の雌雄ラットに亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した水を 3 又は 6 週間飲水投与した。3 週間飲水投与群は、投与終了後に 3 週間の回復期間を設けた。試験期間中（投与開始から 6 週間）、体重測定及び血清中のソマトメジン C 濃度測定を実施した。また、試験開始 21 日目（42 日齢）と 42 日目（63 日齢）に、合成成長ホルモン放出因子を投与し、投与後の血清中成長ホルモン放出濃度を測定した。結果を表 2.6.6.3-4 に示す。

6 週間飲水投与群（A 群）では、対照群（C 群）と比較して体重増加抑制、血清中ソマトメジン C 濃度及び成長ホルモン放出濃度の低下がみられた。3 週間飲水投与群（B 群）の投与終了時（42 日齢）までの体重推移は、A 群と同様に、対照群と比較して体重増加抑制がみられた。3 週間飲水投与群（B 群）は、投与終了後の 4 日間で体重の急激な増加がみられたが、対照群の体重まで回復しなかった。ソマトメジン C 濃度は、飲水投与期間中及び投与終了後に関係なく、対照群と比較して有意に低かった。一方、3 週間飲水投与群（B 群）の投与終了時の成長ホルモン放出濃度は低下していたが、投与終了後 21 日目（63 日齢）の成長ホルモン放出濃度は対照群と比較して差はなかった。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。3 ppm より体重増加抑制等の異常がみられていること、ATSDR（2003）[10)]では 3 ppm の投与量を 0.64 mg Se/kg/day と換算しているため、NOAEL を 0.64 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.3-4　離乳後ラット 3 又は 6 週間飲水投与試験

投与方法	離乳後（21 日齢）の雄性ラットに、亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した水を 3 又は 6 週間飲水投与した。3 週間の飲水投与群は、投与終了後から 3 週間の回復期間を設けた。		
群	C （対照）	A （6 週間飲水投与）	B （3 週間飲水投与）
添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	3	3
Se 投与量 （mg Se/kg/day）†	対照	0.64	0.64
動物数	12	12	12
投与期間（週間）	6	6	3
回復期間（週間）	0	0	3
成長ホルモン 放出濃度 [b)]	—	3 週目 ： ↓ 6 週目 ： ↓	3 週目 ： ↓ 6 週目 ： —
血清アルブミン	—	3 週目 ： ↓、　6 週目 ： —	
ALT	—	3 週目 ： ↑、　6 週目 ： —	
体重		■ : C 群（対照） ● : A 群（6 週間飲水投与） ▲ : B 群（3 週間飲水投与） ↑ : B 群の投与終了 縦軸 ： 体重（g） 横軸 ： 投与日（日）[c)]	
血清ソマトメジン C		■ : C 群（対照） ● : A 群（6 週間飲水投与） ▲ : B 群（3 週間飲水投与） 縦軸 ： 濃度（ng/mL） 横軸 ： 投与日（日）[c)]	

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。

—: 特記すべき事項なし。

a）: 亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した。添加前の飲水中 Se 濃度は 0.1 ppm 未満である。

b）: 頸静脈から合成成長ホルモン放出因子 1 μg を投与し、投与 5 分後の結果を示す。

c）: 0 日目は投与初日の 21 日齢にあたる。

（5）離乳後ラット 6 週間混餌投与試験 [12)]

離乳後の雄性ラットに亜セレン酸 Na を添加した餌を 6 週間給餌した。結果を表 2.6.6.3-5 に示す。

投与 4 週目以降に、8.0 と 9.6 ppm 投与群で各 1 匹が死亡した。対照群と比較して、投与 4 週目までの体重増加量は、4.8 ppm 投与群でわずかに低く、6.4 ppm 以上の投与群で有意に低かった。餌に添加した亜セレン酸 Na 量の増加に伴い、肝臓と毛中の selenium （Se）濃度は増加した。一方、筋肉中の Se 濃度も 6.4 ppm 投与群まで増加したが、8.0 ppm 以上の投与群で低下した。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。4.8 ppm 投与群で体重増加抑制がみられたこと、化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.128（初期リスク評価書（2008））[13)]では 1.6, 3.2, 4.8, 6.4, 8.0 及び 9.6 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.16, 0.32, 0.48, 0.64, 0.8 及び 0.96 mg Se/kg/day に換算していることから、NOAEL を 0.32 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.3-5　離乳後ラット 6 週間混餌投与試験

投与方法	離乳後（体重 60～70 g）の SD 系雄性ラットに亜セレン酸 Na を添加した餌を 6 週間給餌した。						
添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	1.6	3.2	4.8	6.4	8.0	9.6
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.16	0.32	0.48	0.64	0.8	0.96
動物数	7	8	8	8	8	8	10
死亡数	0	0	0	0	0	1	1
体重増加量 [b)]	—	—	—	わずかに↓	↓	↓	↓
組織中 Se 濃度（ppm）[c)]							
肝臓	0.8	1.1	1.2	1.8	2.5	3.0	3.6
筋肉	0.26	0.26	0.33	0.40	0.45	0.33	0.38
毛	0.6	0.7	2.8	3.5	7.1	7.3	8.2

†：初期リスク評価書（2008）による換算投与量を示す。

—：特記すべき事項なし。

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.7 ppm である。

b）：試験開始から 4 週間後の体重増加量を示す。

c）：湿重量あたりの Se 量を示す。測定方法は不明であり、死亡個体の組織も含まれている。

（6）離乳後ラット 8 週間混餌投与試験 [14)]

離乳後の雄性ラットに、亜セレン酸 Na を添加した餌を 8 週間給餌した。この 8 週間給餌した動物以外に、別個体の離乳後雄性ラット 5 匹に亜セレン酸 Na を添加した餌（9.2 mg Se/kg diet）を 6 週間給餌し、組織学的検査を実施した。結果を表 2.6.6.3-6 に示す。

対照群と比較して、5.2 mg Se/kg diet 以上の投与群で体重増加抑制を示した。9.2 mg Se/kg diet を 6 週間混餌投与した組織学的検査では肝臓の被膜表面の微小結節、門脈部の胆管増生、線維芽細胞又はヘモジデリンを貪食したマクロファージの局在、肝細胞の結節性再生、肝細胞壊死等がみられた。心臓、肺、胸腺、脾臓、腎臓及び精巣に異常はみられなかった。

原著論文に NOAEL 及び投与量が記載されていなかった。5.2 mg Se/kg diet 投与群で体重増加抑制がみられたこと、ATSDR（2003）[10)]では 5.2, 7.2 及び 9.2 mg Se/kg diet 投与群の投与量をそれぞれ 0.25, 0.35 及び 0.45 mg Se/kg/day に換算していることから、NOAEL を 0.25 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.3-6　離乳後ラット 8 週間混餌投与試験

投与方法	離乳後（体重及び週齢不明）の SD 系雄性ラットに、亜セレン酸 Na を添加した餌を 8 週間給餌した。添加量は、餌 1 kg あたり 5, 7 又は 9 mg Se であった。			
餌中 Se 量（mg Se/kg diet）[a)]	0.2	5.2	7.2	9.2
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.25	0.35	0.45
動物数	5	5	5	5
体重増加	—	↓	↓	↓
組織中 Se 濃度（mg/kg）[b)]				
肝臓	0.80	4.65	10.27	20.35
腎臓	1.56	5.08	10.55	25.28
心臓	0.37	0.60	0.75	0.70
脾臓	0.53	1.71	2.21	2.20
血液	0.53	1.37	2.00	2.10
組織学的検査 [c)]	N.D.	N.D.	N.D.	被膜表面の微小結節、門脈部の胆管増生、線維芽細胞又はヘモジデリンを貪食したマクロファージの局在、肝細胞の結節性再生、肝細胞壊死、肝細胞空胞変性及び肥大、類洞拡張、うっ血

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。　—：特記すべき事項なし。N.D.：未実施。

a）：亜セレン酸 Na 添加後の餌中 Se 量を示す。添加前の Se 量は 0.2 mg Se/kg diet である。

b）：蛍光分析法で測定し、値は平均値を示す。9.2 mg Se/kg diet 投与群は 4 匹の結果である。

c）：別個体の離乳ラット 5 匹に 9.2 mg Se/kg diet を 6 週間混餌投与後の組織学的検査の結果を示す。

（7）ラット 13 週間飲水投与試験 [8)]

雌雄ラットに亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 13 週間飲水投与した（基本試験）。この試験とは別に補足試験として、雄性ラットに亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 13 週間飲水投与した。補足試験では、尿検査（投与開始 14, 42, 70, 90 日目）、血液学検査と血液生化学検査（投与開始 3, 14, 42, 70, 90 日目）を実施した。基本試験では、尿検査を実施しなかった。結果を表 2.6.6.3-7 に示す。

基本試験 : 0 ppm 投与群（対照群）と比較して、雌では 16 ppm（0.4 mg Se/kg/day）以上の投与群で体重増加抑制、32 ppm（0.9 mg Se/kg/day）投与群で主に衰弱や立毛の一般状態異常が観察され、試験期間中に 2 匹が死亡もしくは瀕死の為に屠殺された。雄では 16 ppm（0.4 mg Se/kg/day）以上の投与群で体重増加抑制、32 ppm（0.8 mg Se/kg/day）投与群で姿勢異常がみられた。また、雌雄とも 4 ppm（0.13 mg Se/kg/day）から投与量増加に伴い摂水量の減少がみられた。血液生化学検査では、雌の 8 ppm（0.2 mg Se/kg/day）以上の投与群で alkaline phosphatase（ALP）の上昇、雌の 16 ppm（0.4 mg Se/kg/day）以上の投与群で alanine aminotransferase（ALT）の上昇、32 ppm（雄 0.8 mg Se/kg/day、雌 0.9 mg Se/kg/day）投与群の雌雄で 5’-ヌクレオチダーゼ（5’-NT）の上昇、雌で胆汁酸の増加、雄で ALT の上昇がみられた。剖検時の臓器観察において、32 ppm（雄 0.8 mg Se/kg/day、雌 0.9 mg Se/kg/day）投与群の雌雄で胸腺の萎縮、雄で精嚢の萎縮、雌で子宮の萎縮がみられた。臓器重量は、16 ppm（0.4 mg Se/kg/day）以上の投与群で腎臓の相対重量が増加し、32 ppm（雄 0.8 mg Se/kg/day、雌 0.9 mg Se/kg/day）投与群の雌雄では胸腺の相対重量及び絶対重量が減少した。腎臓の病理学的所見は、雌の 8 ppm（0.2 mg Se/kg/day）以上の投与群で用量依存的に腎乳頭変性が重症化し、雄では 32 ppm（0.8 mg Se/kg/day）投与群で腎乳頭変性の重症化がみられた。精巣上体の精子濃度は、4 ppm（0.13mg Se/kg/day）以上の投与群で有意な低下がみられた。性周期検査は、4～16 ppm（0.13～0.4 mg Se/kg/day）投与群で実施され、16 ppm（0.4 mg Se/kg/day）投与群で発情間期の延長、発情期と発情前期の短縮がみられた。

補足試験 : 投与 42, 70 及び 90 日目において、対照群と比較して 2 ppm（0.08 mg Se/kg/day）以上の投与群で尿量の減少、4 ppm（0.13 mg Se/kg/day）以上の投与群で尿比重の上昇、32 ppm（雄 0.8 mg Se/kg/day、雌 0.9 mg Se/kg/day）投与群で 5’-NT と胆汁酸の増加がみられた。

原著論文では、NOAEL を 0.4 mg Se/kg/day としているが、雄の精子濃度の低下と雌の腎臓の乳頭変性の重症化がみられたことから、NOAEL を雄が 0.13 mg Se/kg/day 未満、雌が 0.13 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.3-7　ラット 13 週間飲水投与試験

投与方法		基本試験 ： 6 週齢の F344/N 系雌雄ラットに、亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 13 週間飲水投与した。 補足試験 ： 基本試験とは別の雄性ラット（6 週齢、F344/N 系）に亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 13 週間飲水投与した。					
飲水中濃度（ppm）[a]		0	2	4	8	16	32
Se 投与量 (mg Se/kg/day)		0	0.08	0.13	0.2	0.4	♂0.8 ♀0.9
動物数（♂/♀）、［♂］[b]		10/10 ［10］	10/10 ［10］	10/10 ［10］	10/10 ［10］	10/10 ［10］	10/10 ［10］
死亡数		—	—	—	—	—	♀2（死亡、屠殺）
摂水量		—	—	↓			
一般状態		—	—	—	—	—	姿勢異常、♀衰弱、♀立毛、♀尿着色
体重		—	—	—	—	増加抑制、最終平均体重↓	
［尿検査］[b]		—	［尿量↓］[c]				
		—	—	［尿比重↑］[c]			
血液学的検査		—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	♀ALP↑	♀ALP↑、♀ALT↑	ALT↑、♀ALP↑、5’-NT↑［↑］[b]、胆汁酸↑［↑］[b]
剖検所見		—	—	—	—	—	萎縮：胸腺、精嚢、子宮
臓器重量		—	—	—	—	右腎の相対重量↑	胸腺の重量↓、右腎の相対重量↑
病理所見	腎乳頭変性[d]	♂1/10（1.0） ♀0/10	♂0/10 ♀1/9（1.0）	♂1/10（1.0） ♀3/10（1.0）	♂2/8（1.0） ♀6/7（1.3）	♂5/10（1.0） ♀8/8（1.8）	♂7/8（2.3） ♀9/10（2.0）
精子濃度		—	N.D.	↓			N.D.
性周期		—	N.D.	—	—	発情間期↑、発情期↓、発情前期↓	N.D.

—：特記すべき事項なし。　　N.D.：未実施。

a）：亜セレン酸 Na の濃度を示す。　　b）：カッコ内は、補足試験を示す。

c）：カッコ内は、補足試験の投与 42, 70 及び 90 日目の結果を示す。

d）：乳頭変性が観察された匹数／腎乳頭の所見匹数、カッコ内は平均重症度を示す（重症度　1：微小、2：軽度、3：中程度、4：重度）。

（8）ラット 13 週間混餌投与試験 [15)]

雌雄ラットに亜セレン酸 Na を添加した餌を 13 週間給餌した。結果を表 2.6.6.3-8 に示す。

雄の 4 ppm（0.31 mg Se/kg/day）以上の投与群で体重増加抑制、肝臓、脾臓及び心臓の相対重量増加、赤血球数及び血小板数の減少、ALT の上昇がみられた。さらに、5 ppm（0.40 mg Se/kg/day）投与群では、脳の相対重量増加、ヘモグロビン量の減少がみられた。雌では、3 ppm（0.33 mg Se/kg/day）以上の投与群で体重増加抑制、4 ppm（0.42 mg Se/kg/day）以上の投与群で肝臓及び脾臓の相対重量増加、ヘモグロビン量、血小板数、total protein（TP）及び albumin（ALB）の減少、5 ppm（0.48 mg Se/kg/day）投与群で心臓及び腎臓の相対重量増加、赤血球数減少、ALT 活性の上昇がみられた。病理組織学的検査では、3 ppm（雄 0.22 mg Se/kg/day、雌 0.33 mg Se/kg/day）投与群に軽度な肝細胞の空胞変性がみられた。また、5 ppm（雄 0.4 mg Se/kg/day、雌 0.48 mg Se/kg/day）投与群に腎臓髄質上皮細胞の斑状壊死が観察された。NOAEL は、雄で 0.14 mg Se/kg/day、雌で 0.20 mg Se/kg/day であった。

表 2.6.6.3-8　ラット 13 週間混餌投与試験

投与方法	SD 系雌雄ラット（体重 50～70 g）に、亜セレン酸 Na を添加した餌を 13 週間給餌した。				
添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	2	3	4	5
Se 投与量 (mg Se/kg/day)	対照	♂0.14 ♀0.20	♂0.22 ♀0.33	♂0.31 ♀0.42	♂0.40 ♀0.48
動物数（♂/♀）	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
死亡数	0	0	0	0	0
摂餌量	—	—	—	—	—
一般状態	—	—	—	—	—
体重増加	—	—	♀↓	↓	↓
血液学検査	—	—	—	♂赤血球数↓、 ♀ヘモグロビン量↓、血小板数↓	赤血球数↓、 ヘモグロビン量↓、 血小板数↓
血液生化学検査 [b)]	—	—	—	♂ALT↑、♀TP↓、 ♀ALB↓	ALT↑、♀TP↓、 ♀ALB↓
剖検所見	—	—	—	斑状の肝表面	
相対臓器重量 [c)]	—	—	—	肝臓↑、脾臓↑、 ♂心臓↑	肝臓↑、脾臓↑、♂心臓↑、♀腎臓↑、脳↑、
病理組織学的検査	—	—	肝細胞の空胞変性		肝細胞の空胞変性、腎臓髄質上皮細胞の斑状壊死

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

b）: TP 及び ALB は雌のみ測定している。

c）：心臓の測定は雄のみ測定している。　　—：特記すべき事項なし。

（9）ラット 3 ヵ月間混餌投与試験 [16)]

雄性ラットに 3 ヵ月間、亜セレン酸 Na を添加した餌を毎日空腹時に一定量与えた。試験開始 3 ヵ月後に肝臓の病理組織学的検査を実施した。結果を表 2.6.6.3-9 に示す。

0.005 mg/kg/day 投与群は、クッパー細胞の弱い活性化と門脈内の単核細胞の浸潤がみられた。0.01 mg/kg/day 投与群では肝小葉辺縁部の肝細胞壊死と拡張した類洞中のクッパー細胞腫張がみられた。

原著論文に NOAEL は記載されていなかった。0.01 mg/kg/day 投与群で肝細胞壊死がみられたこと、初期リスク評価書（2008）[13)]では 0.005 及び 0.01 mg/kg/day 投与群の Se 投与量を 0.002 及び 0.004 mg Se/kg/day に換算していることから、NOAEL を 0.002 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.3-9　ラット 3 ヵ月間混餌投与試験

投与方法	8 週齢の Wistar 系雄性ラットに 3 ヵ月間、亜セレン酸 Na を添加した餌を毎日空腹時に一定量与えた。		
投与量（mg/kg/day）	0	0.005	0.01
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.002	0.004
動物数	11	11	11
肝臓の病理組織学的検査	―	クッパー細胞の弱い活性化、門脈内の単核細胞の浸潤	肝細胞壊死、拡張した類洞中のクッパー細胞の腫張

†：初期リスク評価書（2008）による換算投与量を示す。
―：特記すべき事項なし。

（10）離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験 [17)]

離乳後の雌雄ラットに Se 含有量が異なる餌を 12～14 週間給餌した。結果を表 2.6.6.3-10 に示す。

Selenium - vitamin E （Se - Vit.E）欠乏食及び Se 過剰食群では投与 2 週目から背部及び四肢の脱毛が観察され、通常食群（対照群）と比較して最終体重値は低かった。また、Se 過剰食群で精巣肥大が雄の全例にみられた。Se - Vit.E 欠乏食群は、肝臓で肝細胞の水腫性腫大、巨大核及び洞様毛細血管のうっ血などが、心臓で心筋細胞のびまん性変性、線維芽細胞増殖及びうっ血などがみられた。一方、Se 過剰食群では肝臓で洞様毛細血管の拡張が、心臓で心筋細胞のびまん性変性、心内膜下結合組織と血管周囲の線維間の浮腫及び筋原線維の変性などがみられた。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。ATSDR（2003）[10)]では、Se 過剰食群の投与量を 0.324 mg Se/kg/day と換算しており、この換算に準じて通常食の投与量を 0.017 mg Se/kg/day と換算した。NOAEL は 0.324 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.3-10　離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験

投与方法	離乳後（週齢及び体重不明）の Wistar 系雌雄ラットに Se 含有量が異なる餌を 12～14 週間給餌した。Se - Vit.E 欠乏食に、亜セレン酸 Na と α-トコフェノールを添加し、通常食（Se と Vit.E の充分量）及び Se 過剰食（Se 過剰、Vit.E 充分量）とした。

群	Se - Vit.E 欠乏食	通常食	Se 過剰食
餌中 Se 量（mg Se/kg diet）	0.0098	0.225	4.2
Se 投与量（mg Se/kg/day）	未算出	0.017 ‡	0.324 †
動物数	20	21	18
一般状態	脱毛（背部、四肢）、頸部リンパ節腫張	―	脱毛（背部、四肢）、♂精巣肥大
体重	↓	―	↓
剖検所見	―	―	―
相対重量　心臓	わずかに↑	―	―
組織学的検査 肝臓	肝細胞の水腫性腫大、巨大核、顆粒状細胞質、細胞質の融解、肥満細胞増加、局部壊死、洞様毛細血管のうっ血	―	洞様毛細血管の拡張
心臓	心筋細胞のびまん性変性、うっ血、線維芽細胞増殖、心筋細胞の腫大、横紋の消失、筋形質の筋原線維の変性、筋細胞辺縁の不整	―	心筋細胞のびまん性変性、心内膜下結合組織及び心血管周囲の線維間の浮腫、細胞間浮腫を伴った筋原線維腫大、筋細胞辺縁の不整、筋形質の筋原線維の変性、横紋の消失
Se 濃度 a)			
血漿（nmol/mL）	2.16	4.21	11.91
赤血球（nmol/g）	4.11	11.06	17.5
心臓（nmol/g）	1.90	4.83	16.03
肝臓（nmol/g）	3.08	13.05	41.18

†：ATSDR（2003）による換算投与量を示す。

‡：ATSDR（2003）の換算投与量を参考にした推定投与量を示す。

―：特記すべき事項なし。

a）：黒鉛炉原子吸光法で測定し、値を平均値で示す（各群 5 匹）。

（11）ビーグル犬 90 日間反復投与試験 [18)]

雌雄のビーグル犬に亜セレン酸 Na（1.3 mg/kg/day）を 90 日間反復経口投与した。結果を表 2.6.6.3-11 に示す。

投与期間中に過度の流涎、悪心、嘔吐がみられ、雌の 1 匹が投与 29 日目に死亡した。対照群と比較して、亜セレン酸 Na 投与群の雌で体重増加抑制がみられ、雌雄で胸腺の絶対重量及び相対重量が減少した。組織学的検査では、胸腺リンパ球数に減少が観察された。NOAEL を 0.6 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.3-11　ビーグル犬 90 日間反復投与試験

投与方法	6～7 ヵ月齢の雌雄のビーグル犬に、亜セレン酸 Na を 90 日間経口投与した。	
投与量（mg/kg/day）	0	1.3
Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	0.6
動物数（♂/♀）	4/4	4/4
死亡数	―	♀1（投与 29 日目）
摂餌量	―	―
一般状態	―	過度の流涎、悪心、嘔吐
体重増加	―	♀↓
眼科的検査	―	―
血液学検査	―	―
血液生化学検査	―	―
尿検査	―	―
剖検所見	―	―
臓器重量	―	胸腺↓
組織学的検査	―	胸腺リンパ球数↓

―：特記すべき事項なし。

（12）ブタ 35 日間混餌投与試験 [19)]

ブタを生後 23 日前後で離乳し、通常食を 2～3 週間与えた。その後、亜セレン酸 Na を添加した餌を 35 日間給餌した。結果を表 2.6.6.3-12 に示す。

0.3 ppm 群（対照群）と比べて、15 ppm 投与群で体重増加量、摂餌量及び摂餌量に対する体重増加量の低下が認められた。5 ppm 投与群では蹄にわずかな影響がみられ、15 ppm 投与群では著しい蹄壁のひび割れと蹄冠帯の剥離が認められた。血清中 glutathione peroxidase（GSH-Px）活性は 15 ppm 投与群の 35 日目において有意な亢進がみられた。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。5 ppm 投与群で蹄にわずかな影響がみられたこと、ATSDR（2003）[10)]では 0.3, 5 及び 15 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.014, 0.25 及び 0.47 mg Se/kg/day に換算していることから、NOAEL を 0.25 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.3-12　ブタ 35 日間混餌投与試験

投与方法	ブタ（系統不明）に亜セレン酸 Na を添加した餌を 35 日間給餌した。		
添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0.3	5	15
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	0.014	0.25	0.47
動物数	15	15	15
最終体重	—	—	↓
体重増加量	—	—	↓
摂餌量	—	—	↓
摂食比（体重増加量／摂餌量）	—	—	↓
Feet lesion score [b)]	—	わずかに↑	↑
血清中 GSH-Px 活性			
14 日目	—	—	—
35 日目	—	—	↑
Se 濃度（ppm）[c)]			
血清中			
14 日目	0.110	0.428	1.075
35 日目	0.175	0.646	1.518
肝臓	0.623	4.275	8.587
腎臓	1.653	3.144	7.409
最長筋	0.285	0.443	0.420

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。　　—: 特記すべき事項なし。

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.06～0.09 ppm である。

b）: 観察数 3 匹のスコアを示す（0: 異常なし、3: 重度な病変又は蹄壁のひび割れ、5: 著しい蹄の剥離、スコア 1, 2 及び 4 は不明）。

c）: 蛍光分析法で測定し、値は平均値を示す（血清中 : n =15、組織 : n = 9）。

（13）ブタ 8 週間混餌投与試験 [20)]

9 週齢ブタに亜セレン酸 Na を添加した餌又は無添加の餌を 8 週間給餌した。結果を表 2.6.6.3-13 に示す。

投与 4 週目に、1.95 μg Se/g diet 投与群（対照群）と比較して、14.75 μg Se/g diet 以上の投与群で摂餌量の低下、疎毛、脱毛、掻痒を伴った紅斑、点状出血及び後肢の失調がみられた。投与 8 週目では、14.75 μg Se/g diet 以上の投与群で後肢運動麻痺、疼痛反応の消失及び立ち上がり不能がみられた。投与 56 日目に亜セレン酸 Na を添加していない餌と交換した結果､著しく影響を受けた 13 例を除くすべてのブタは交換後 8 週間以内に回復がみられた。一方で、1.95 及び 8.2 μg Se/g diet 投与群では毒性徴候は認められなかった。

また、14.75 及び 26.65 μg Se/g diet 投与群で著しい影響がみられた各 1 匹を剖検した結果、肝臓の萎縮とその表面の結節、脱毛、皮膚の壊死、蹄冠帯の充血と剥離、蹄の軟化、亀裂、蹄底の潰瘍がみられた。さらに、皮膚の錯角化を伴った角化亢進、蹄冠帯の錯角化及び角質化不全、壊死後萎縮性肝硬変及び対称性灰白脊髄軟化症も認められた。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。ATSDR（2003）[10)]では 8.2 及び 14.75 μg Se/g diet 投与群の投与量をそれぞれ 0.33 及び 0.59 mg Se/kg/day に換算している。この ATSDR（2003）の換算に準じて 1.95 及び 26.65 μg Se/g diet 投与群の投与量を 0.08 及び 1.07 mg Se/kg/day と換算した。NOAEL は、14.75 μg Se/g diet 投与群で皮膚の壊死や蹄冠帯の充血と剥離などの異常がみられたことから、0.33 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.3-13　ブタ 8 週間混餌投与試験

投与方法	9 週齢 Landrace×Yorkshire 交雑種の雌雄不明のブタに亜セレン酸 Na を添加した餌を 8 週間給餌した。			
餌中 Se 量（μg Se/g diet）[a)]	1.95	8.2	14.75	26.65
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0.08 ‡	0.33 †	0.59 †	1.07 ‡
動物数	40	40	40	40
死亡動物数	0	0	0	0
一般所見	—		摂餌量↓、脱毛、掻痒を伴った紅斑、点状出血、後肢の失調、後肢運動麻痺、疼痛反応消失	
剖検動物数	0	0	1	1
肉眼所見			肝臓の萎縮と結節、脱毛、皮膚の壊死、蹄冠帯の充血と剥離、蹄の軟化、裂蹄、蹄底潰瘍など	
病理組織学的検査			錯角化を伴った角化亢進（皮膚）、錯角化及び角質化不全（蹄冠帯）、壊死後萎縮性肝硬変、腰部対称性灰白脊髄軟化症	

†：ATSDR（2003）による換算投与量を示す。

‡：ATSDR（2003）の換算投与量を参考にした推定投与量を示す。

—：特記すべき事項なし。　　／：未実施。

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 量は不明である。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の結果を表 2.6.6.4-1 及び表 2.6.6.4-2 に示す。

亜セレン酸 Na を用いた *in vitro* 試験の結果は、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で陽性[21]と陰性[22]、枯草菌を用いた deoxyribonucleic acid（DNA）損傷試験で陽性[21]と陰性[23]、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験[23-28]、unscheduled DNA synthesis（UDS）試験[28]及び sister chromatid exchange（SCE）試験[29]は、すべて陽性であった。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験では、亜セレン酸 Na 単独時に染色体異常がみられた濃度に比べて、glutathione（GSH）共存下で亜セレン酸 Na の低濃度で染色体異常がみられた[28]。同様に、UDS 試験でも、亜セレン酸 Na 単独に比べて GSH 共存下では亜セレン酸 Na の低濃度で核内グレイン数が増加した[28]。

In vivo 試験において、マウスを用いた小核試験では、0.06～3 mg Se/kg/day の筋肉内投与で陽性[30]、0.9 mg Se/kg/day の 7 日間飲水投与では陰性であった[22]。マウスに亜セレン酸を腹腔内投与した小核試験では、対照群と比較して 1.5 mg Se/kg/day 以下で小核の発生率に差はみられなかったが、3.1 mg Se/kg/day で小核発生率が増加した[31]。これら小核試験の投与量は添加物評価書の換算投与量を使用した[32]。マウスに亜セレン酸 Na を単回腹腔内投与した骨髄細胞及び一次精母細胞の染色体異常試験は 0.8 mg Se/kg で陰性であった[33]。ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験は、2.7 mg Se/kg の単回静脈内投与で陰性、2.3～2.7 mg Se/kg/day の 2 回投与で陽性であったが、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験では 0.68～2.7 mg Se/kg/day の静脈内投与（2 回投与）で陰性であった[24]。チャイニーズハムスター骨髄細胞の染色体異常試験及び SCE 試験は、2 mg Se/kg 以下の単回腹腔内投与で陰性であったが、3 mg Se/kg 以上で陽性であった[34]。

表 2.6.6.4-1　*In vitro* 遺伝毒性試験の結果一覧

試験系	用量	結果（+：陽性、-：陰性）	
		S9 添加	S9 未添加
（1）復帰突然変異試験			
ネズミチフス菌 [21)]（TA98, TA100, TA1537）	1～14 μmoles	未実施	TA100 : + TA98, TA1537 : -
ネズミチフス菌 [22)]（TA1535）	1.16×10^{-5}、2.9×10^{-5} M	未実施	TA1535 : -
（2）DNA 損傷試験			
枯草菌 [21)]（H17、M45）	7.82, 15.63, 31.25, 62.5 mM	未実施	+
枯草菌 [23)]（17A、45T）	0.1～10 mg	未実施	-
（3）染色体異常試験			
ラットリンパ球 [24)]	1×10^{-6}～2.5×10^{-5} M	未実施	+
ヒトリンパ球 [23, 25-26)]	13×10^{-5}～26×10^{-5} M	未実施	+
	8.0×10^{-8}～8.0×10^{-5} M	未実施	+
	2.32×10^{-7}～2.9×10^{-5} M	未実施	+
ヒト線維芽細胞 [27)]	2×10^{-5}～3×10^{-3} M	+	+
チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 [28)]	1×10^{-6}～5×10^{-4} M、GSH と共存	未実施	+ [a)]
（4）UDS 試験			
ヒト線維芽細胞 [28)]	1×10^{-7}～1×10^{-2} M、GSH と共存	未実施	+ [b)]
（5）SCE 試験			
ヒトリンパ球 [29)]	1.19×10^{-6}～3.95×10^{-5} M	未実施	+

a）：亜セレン酸 Na 単独でも陽性であったが、単独時の濃度に比べ、GSH 共存下では亜セレン酸 Na の低濃度で染色体異常がみられた。

b）：亜セレン酸 Na 単独でも陽性であったが、単独時の濃度に比べ、GSH 共存下では亜セレン酸 Na の低濃度で核内グレイン数が増加した。

表 2.6.6.4-2　*In vivo* 遺伝毒性試験の結果一覧

試験の種類	使用動物、検査細胞（投与経路、動物数/群）	投与量（投与回数）	結果（+：陽性、-：陰性）
小核試験	BALB/c 系雌性マウス [30]、多染性赤血球（筋肉内投与、n = 5）	0.06～3 mg Se/kg/day [a]（2 日間、1 日 1 回）	+
	BDF_1 系雄性マウス [22]、多染性赤血球（飲水投与、n = 10）	0.9 mg Se/kg/day [a]（7 日間飲水投与）	-
	ddY 系雄性マウス [31]、多染性赤血球（腹腔内投与、n = 5 [b]）	0.38～3.1 mg Se/kg/day [c]（2 日間、1 日 1 回）	1.5 mg Se/kg/day 以下: - 3.1 mg Se/kg/day : +
染色体異常試験	NMRI 系雄性マウス [33]、骨髄細胞及び一次精母細胞（腹腔内投与、n = 12 [d]）	0.8 mg Se/kg（単回）	-
	Wistar 系ラット [24]、骨髄細胞（静脈内投与、n = 2 [e]）	2.7 mg Se/kg [f]（単回）	-
		2.3, 2.7 mg Se/kg/day [f]（2 日間、1 日 1 回）	+
	Wistar 系ラット [24]、リンパ球（静脈内投与、n = 2 [g]）	0.68～2.7 mg Se/kg/day [f]（2 日間、1 日 1 回）	-
	チャイニーズハムスター[34]、骨髄細胞（腹腔内投与、n = 1～5 [h]）	0.3～6 mg Se/kg（単回）	2 mg Se/kg 以下 : - 3 mg Se/kg 以上 : +
SCE 試験	チャイニーズハムスター[34]、骨髄細胞（腹腔内投与、n = 1～5 [i]）	0.3～6 mg Se/kg（単回）	2 mg Se/kg 以下 : - 3 mg Se/kg 以上 : +

a）：添加物評価書による換算投与量を示す。

b）：対照群は 20 匹を使用した。

c)：投与物質は亜セレン酸（H_2SeO_3）を使用した。添加物評価書による換算投与量を示す。

d）：対照群は 6 匹を使用した。

e）：対照群は 6 匹を使用し、単回及び 2 日間投与の対照群として評価した。

f）：Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した投与量を示す。

g）：対照群は 10 匹を使用した。

h）：対照群は 7 匹を使用した。

i）：対照群は 6 匹を使用した。

2.6.6.5　がん原性試験

（1）マウス生涯飲水投与試験 [35)]

雌雄マウスに、亜セレン酸 Na 又はセレン酸 Na を添加した脱イオン水を飲水投与した。腫瘍発生は、亜セレン酸 Na 添加群とセレン酸 Na 添加群の結果を合わせて評価した。結果を表 2.6.6.5-1 に示す。

初期リスク評価書（2008）[13)]では、3 ppm の投与量を 0.3 mg Se/kg/day に換算している。

観察された腫瘍数は、対照群で 119 例中 23 例（19%）、Se 投与群で 88 例中 13 例（15%）であった。悪性腫瘍数は、対照群で 119 例中 10 例（8%）、Se 投与群で 88 例中 13 例（15%）であり、対照群と比較して Se 投与群で腫瘍数の増加がみられたが、有意差は認められなかった。Se 投与群でみられた悪性腫瘍は、主にリンパ腫と白血病であった。アミロイドーシスは、腎臓、心臓、副腎、肝臓、脾臓及び肺で観察され、その発生頻度は対照群では 30%で、Se 投与群では 58%であった。

表 2.6.6.5-1　マウス生涯飲水投与試験

投与方法	離乳後（3 週齢）の Swiss 系雌雄マウスに、亜セレン酸 Na 又はセレン酸 Na を添加した脱イオン水を生涯飲水投与した。		
投与物質	溶媒	亜セレン酸 Na	セレン酸 Na
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	3	3
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.3	
動物数（♂/♀）a)	51/56、54/48	51/56	54/50
体重増加	―	♂90～540 日齢で↑ ♀30～120 日齢で↓	♂360 日齢↑
腫瘍発生匹数／観察数［%］	23/119［19］	13/88［15］	
悪性腫瘍発生数／観察数［%］	10/119［8］	13/88［15］	
悪性腫瘍（匹数）	リンパ腫と白血病（2）、肺乳頭又は肺胞腺癌（7）、不明（1）	骨肉腫（1）、リンパ腫と白血病（8）、肺乳頭又は肺胞腺癌（4）	
その他	アミロイドーシス 30%	アミロイドーシス 58%、 気管支周辺組織のリンパ球浸潤	

†：初期リスク評価書（2008）による換算投与量を示す。

―：特記すべき事項なし。

a）：対照は、亜セレン酸投与群及びセレン酸 Na 投与群の各対照群の動物数を示す。

（2）ラット生涯飲水投与試験 [36)]

雌雄ラットに亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を生涯飲水投与した。雄は、58 日齢で 50%の死亡率を示したため、セレン酸 Na を添加した脱イオン水に切り替え、596 日齢で屠殺した。また、ラットが 21 ヵ月齢（約 630 日齢）の時に肺炎感染により多数の死亡例がみられたため、ペニシリンを投与し試験は生存動物で続行した。結果を表 2.6.6.5-2 に示す。

初期リスク評価書（2008）[13)]では、投与量（2～3 ppm）を 0.2 mg Se/kg/day に換算している。雌の体重は 6 ヵ月齢で有意に減少し、12 ヵ月齢で有意な増加を示した。雌は、662～691 日齢で剖検し、腫瘍を観察した。腫瘍数は、対照群で 65 例中 20 例（30.8%）、亜セレン酸 Na 投与群で 32 例中 4 例（12.5%）であった。悪性腫瘍数は、対照群で 65 例中 11 例（16.9%）、亜セレン酸 Na 投与群で 32 例中 4 例（12.5%）であり、対照群と比較して有意な差はなかった。亜セレン酸 Na 投与群でみられた悪性腫瘍は、主に紡錘肉腫であったが、対照群にもみられた。693 日齢で屠殺した雌 1 匹に限局性肝硬変を示すものがあった。対照群に比べて、亜セレン酸 Na 投与群の雌の血糖値及び血清コレステロール値は高値を示し、血清尿酸濃度は低かった。

表 2.6.6.5-2　ラット生涯飲水投与試験

投与方法	離乳後（3 週齢）の Long-Evans 系雌雄ラットに、亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を生涯飲水投与した（58 日齢時、雄のみセレン酸 Na に変更）。ラットが 21 ヵ月齢（約 630 日齢）の時に、肺炎感染により多数の死亡例がみられたため、ペニシリンが投与された。	
投与物質	溶媒	亜セレン酸 Na
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	2～3 [a)]
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.2
動物数（♂/♀）	55/50	52 [b)] /52
体重	―	♀6 ヵ月齢↓、♀12 ヵ月齢↑
腫瘍発生匹数／検査数［%］[c)]	20/65［30.8］	4/32［12.5］
悪性腫瘍発生匹数／検査数［%］[c)]	11/65［16.9］	4/32［12.5］
悪性腫瘍（数）[c)]	線維腫（5）、 紡錘肉腫（2）、 リンパ腫と白血病（2）、平滑筋肉腫（1）、多形細胞癌（1）	紡錘肉腫（3）、細網肉腫（1）
その他	―	肝臓の限局性肝硬変（♀1：693 日齢）、血糖値↑、血清コレステロール値↑、血清尿酸値↓

†：初期リスク評価書（2008）による換算投与量を示す。　―：特記すべき事項なし。

a）：1 年齢以降、飲料水中の Se 濃度を 3 ppm に増量した。

b）：亜セレン酸 Na 投与により 58 日齢で 50%が死亡したため、セレン酸 Na に変更した。

c）：亜セレン酸 Na 投与群は雌のみの結果を示す。

（3）ラット生涯混餌投与試験 [37, 38)]

雌雄ラットに亜セレン酸 Na 又はセレン酸 Na を添加した餌を最長で 32 ヵ月間給餌した。餌中の Se 濃度は、亜セレン酸 Na で 0.5, 2.0, 6.0, 8.0 及び 16.0 ppm、セレン酸 Na で 0.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 及び 16.0 ppm であった。ATSDR（2003）[10)] では、0.5, 2.0, 8.0 及び 16.0 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.025, 0.1, 0.4 及び 0.8 mg Se/kg/day に換算している。この換算に準じて 4.0 及び 6.0 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.2 及び 0.3 mg Se/kg/day と推定した。結果を表 2.6.6.5-3 に示す。

Se 濃度が 6.0 ppm 以上の投与群で 2 年間生存した個体はなく、生存日数は 100 日以下であった。4.0 ppm 投与群では、セレン酸 Na の 1 匹が 2 年間生存した。対照群では 308 匹中 76 匹(24.7%)が 2 年間生存した。亜セレン酸 Na は、0.5 ppm 投与群で 55 匹中 17 匹(30.4%)、2.0 ppm 投与群で 54 匹中 14 匹（25.9%）が 2 年間生存した。一方、セレン酸 Na 投与では、0.5 ppm 投与群で 111 匹中 23 匹（20.7%）、2.0 ppm 投与群で 109 匹中 17 匹（15.6%）であった。

腫瘍発生匹数は、対照群で 276 匹中 11 匹（4.0%）、亜セレン酸 Na の 0.5 ppm 投与群で 49 匹中 12 匹（24.5%）、2.0 ppm 投与群で 47 匹中 1 匹（2.1%）であった。セレン酸 Na では、0.5 ppm 投与群で 91 匹中 3 匹（3.3%）、2.0 ppm 以上の投与群で 301 匹中 3 匹（1.0%）であった。観察された腫瘍は、乳癌、リンパ腫、脂肪腫、線維腫、気管支癌、子宮癌、膀胱癌及び子宮ポリープであった。亜セレン酸 Na の 0.5 ppm 投与群で腫瘍の発生数が増加していたが、ほとんど脂肪腫であり、また 2.0 ppm 以上の投与群では脂肪腫が観察されなかったため、Se 投与に関連した腫瘍ではないと考えられた。非腫瘍性の病理所見としては、肝臓における肝細胞の過形成、充血、細胞変性及び二核化が、腎臓で腎炎が、心臓で心筋障害がみられた。また、膵臓では間質性膵炎及び膵管細胞の過形成がみられ、その発生頻度及び重症度の増加は Se 投与量に関連していた。

表 2.6.6.5-3　ラット生涯混餌投与試験

投与方法	Wistar 系雌雄ラット（週齢及び体重不明）に亜セレン酸 Na 又はセレン酸 Na を添加した餌を最長で 32 ヵ月間給餌した。						
投与物質	対照 a)	亜セレン酸 Na b)			セレン酸 Na c)		
添加 Se 濃度（ppm）	0	0.5	2.0	6.0～16.0	0.5	2.0	4.0～16.0
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.025	0.1	0.3～0.8	0.025	0.1	0.2～0.8
動物数 d)	308	55	54	90	111	109	330
2 年生存数	76	17	14	0	23	17	1
剖検数	276	49	47	65	91	301	
腫瘍数	11	12	1	—	3	3	
乳癌 e)	3（548）、3（678）	—	1（174）	—	1（722）	—	
リンパ腫 e)	1（356）、1（578）	—	—	—	1（730）	1（563）	
脂肪腫 e)	1（731）	11（450）	—	—	—	—	
線維腫 e)	1（458）	—	—	—	—	1（500）	
気管支癌 e)	1（434）	—	—	—	—	—	
子宮癌 e)	—	—	—	—	1（380）	—	
膀胱癌 e)	—	—	—	—	—	1（43）	
子宮ポリープ e)	—	1（752）	—	—	—	—	
非腫瘍性病理所見	—	肝臓：過形成、二核化、肝重量の増加抑制 心臓：心筋障害、心重量の増加抑制 腎臓：腎障害、腎嚢胞形成増加、腎重量の増加抑制 膵臓：間質性膵炎、膵管細胞の過形成における発生頻度及び重症度の増加 血液：赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、形質細胞増加 肺：肺重量の増加抑制 その他：骨障害、腹水、胸水					

†：ATSDR（2003）による換算投与量。　　—：記載なし。

a）：12%カゼイン、22%カゼイン、12%カゼイン+メチオニンを含む餌、又は市販の餌を使用した。

b）：22%カゼインを含む餌に亜セレン酸 Na を添加した。

c）：12%カゼイン、22%カゼイン又は 12%カゼイン+メチオニンを含む餌にセレン酸 Na を添加した。

d）：雌雄の全数を示す。雌雄別の匹数は不明である。

e）：カッコ内は、発現日齢の中央値を示す。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（1）マウス飲水投与試験 [39)]

雌性マウスに交配前 30 日から妊娠 18 日目まで亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した蒸留水を飲水投与した。交配は投与群の雌と無処置の雄で行い、交配期間は投与開始 30 日目から 56 日目までとした。妊娠マウスの検査は妊娠 18 日目に行った。結果を表 2.6.6.6.1-1 に示す。

交配前 30 日間中、3 ppm 以上の投与群では摂水量が減少し、6 ppm 投与群では性周期延長の頻度が増加した。妊娠 18 日目の検査では、6 ppm 投与群の胎児で体重が低値を示し、骨化した腰椎、仙椎及び尾椎の数が減少した。胎児の外表異常は、6 ppm 投与群で口蓋裂及び小顎がみられ、外表異常の胎児数は 88 匹中 2 匹（2.3%）であった。対照群と Se 投与群との間で着床数及び生存胎児数に差はみられなかった。

初期リスク評価書（2008）[13)]では、3 及び 6 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.17 及び 0.34 mg Se/kg/day に換算している。6 ppm 投与群で性周期の延長及び胎児体重の低値がみられたことから、NOAEL を 0.17 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.6.1-1　マウス飲水投与試験

投与方法	IVCS 系雌性マウスに、交配前 30 日から妊娠 18 日目まで亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した蒸留水を飲水投与した。交配成立日を妊娠 0 日目とした。		
飲水中 Se 濃度（ppm）[a)]	0	3	6
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.17	0.34
動物数	14	14	10
摂水量	—	↓（交配前 30 日間）	
摂餌量	—	—	—
性周期	—	—	期間延長の頻度↑
体重増加率	—	—	—
受胎率（%）	90	86	100
妊娠マウスの検査数	9	12	10
着床数	—	—	—
死亡胎児数	—	—	—
死亡胚数	—	—	—
吸収胚数	—	—	—
着床痕数	—	—	—
生存胎児数	—	—	—
生存胎児体重	—	—	↓
外表異常	—	—	口蓋裂（2 匹）、小顎（1 匹）
骨格異常	—	—	骨化した腰椎、仙椎及び尾椎の数が減少

†：初期リスク評価書（2008）による換算投与量を示す。　—：特記すべき事項なし。

a）：亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した。

（2）ラット腹腔内投与試験 [40)]

雌性ラットに亜セレン酸 Na 溶液を腹腔内投与後、無処置の雄と交配した。腹腔内投与は、交配前の発情期又は発情前期に単回、又は交配前の 4 日間の 1 性周期中の各期に 1 回で計4回を行った。妊娠ラットは、妊娠14日目に検査した。単回投与の結果を表2.6.6.6.1-2、4 回投与の結果を表 2.6.6.6.1-3 に示す。

単回腹腔内投与では、対照群に比べて発情期に 0.91 mg Se/kg を投与した群で受胎率が低下した。1.83 mg Se/kg を発情前期あるいは発情期に投与した各群では、受胎率が低下し、生存胚数及び着床数が減少した。また、発情期に 1.83 mg Se/kg を投与した群では胚吸収数が増加した。

4 回腹腔内投与した試験では、Se 投与量増加に伴い、交配の翌日に雌性ラットの死亡数が増加した。受胎率は、0.91 mg Se/kg/回の投与群で 72.8%、1.83 mg Se/kg/回の投与群で 50%であり、対照群に比較して Se 投与群で受胎率が低下した。妊娠 14 日目の検査では、対照群と比較して 0.91 mg Se/kg/回以上の投与群で黄体数、着床数及び生存胚数の減少、1.83 mg Se/kg/回の投与群で胚吸収数の増加がみられた。

4 回投与の結果から、NOAEL を 0.91 mg Se/kg/回未満であると推定した。

表 2.6.6.6.1-2　ラット腹腔内投与試験 ： 単回投与

投与方法	Wistar 系雌性ラットに亜セレン酸 Na を交配前の発情前期又は発情期に単回腹腔内投与した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。				
投与量（mg/kg）	0	2.0		4.0	
Se 投与量（mg Se/kg）†	対照	0.91		1.83	
動物数	12	12	12	12	12
投与時の性周期	不明	発情前期	発情期	発情前期	発情期
受胎率（%）	91.6	91.6	75.0	83.3	75.0
妊娠 14 日目に検査した母動物数	9	9	9	9	9
黄体数	—	—	—	—	—
生存胚数	—	—	—	↓	↓
着床数	—	—	—	↓	↓
胚吸収数	—	—	—	—	↑

†: Se 原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した。

—: 特記すべき事項なし。

表 2.6.6.6.1-3　ラット腹腔内投与試験 : 4 回投与

投与方法	Wistar 系雌性ラットに亜セレン酸 Na を交配前 4 日間の 1 性周期中（発情後期、発情間期、発情前期、発情期）の各期に 1 回投与し、計 4 回腹腔内投与した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。		
投与量（mg/kg/回）	0	2.0	4.0
Se 投与量（mg Se/kg/回）†	対照	0.91	1.83
動物数	25	25	25
交配後の死亡率（%）	0	12.0	28.0
受胎率（%）	92.0	72.8	50.0
妊娠 14 日目に検査した母動物数	9	9	9
黄体数	—	↓	↓
生存胚数	—	↓	↓
着床数	—	↓	↓
胚吸収数	—	—	↑

†: Se 原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した。

—: 特記すべき事項なし。

（3）マウス混餌投与試験 [41)]

BALB/c 系雄性マウスに亜セレン酸 Na を添加した餌又は無添加の餌を 8 週間給餌した。8 週間後、各群の雄 1 匹に対し無処置の雌 2～3 匹で交配した。交配後の雄性マウスは生殖器の検査を、妊娠マウスは出生児数を確認した。結果を表 2.6.6.6.1-4 に示す。

通常食群（対照群）と比較して、Se 欠乏食群（0.02 ppm）及び Se 過剰食群（1 ppm）は、精巣上体の精子濃度及び輸精管の精子運動率が低下した。また、Se 欠乏食群又は Se 過剰食群の雄と交配したそれぞれの雌の受胎率は低下し、一腹あたりの出生児数が減少した。

Se 欠乏食群は、精巣中 Se 濃度、GSH-Px 活性及び還元型 GSH が減少し、過酸化脂質と酸化型 GSH が増加した。一方、Se 過剰食群は、精巣中 Se 濃度、GSH-Px 活性、過酸化脂質及び酸化型 GSH が増加し、還元型 GSH が減少した。また、精巣中の活性酸素種量は Se 欠乏食群及び Se 過剰食群ともに増加した。

Se 過剰食群（1 ppm）で精子への影響及び受胎率低下がみられたこと、清涼飲料水評価書（2012）[42)]では 0.02, 0.2 及び 1 ppm の投与量をそれぞれ 0.003, 0.03 及び 0.15 mg Se/kg/day に換算していることから、NOAEL を 0.15 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.6.1-4　マウス混餌投与試験

投与方法	BALB/c 系雄性マウスに Se 含有量が異なる餌を 8 週間給餌した。Se 欠乏食に亜セレン酸 Na を添加し、通常食（対照）及び Se 過剰食とした。8 週間投与後の雄マウス 1 匹に対して無処置の雌マウス 2～3 匹と 7 日間交配させた。		
群	Se 欠乏食	通常食（対照）	Se 過剰食
餌中 Se 濃度（ppm）[a)]	0.02	0.2	1
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	0.003	0.03	0.15
動物数	6	6	6
精子濃度（精巣上体）	↓	—	↓
精子運動率（輸精管）	↓	—	↓
受胎率	↓	—	↓
妊娠雌の検査数	5	10	6
一腹あたりの出生児数	↓	—	↓
精巣の生化学的検査			
Se 濃度	↓	—	↑
GSH-Px 活性	↓	—	↑
過酸化脂質量	↑	—	↑
還元型 GSH 量	↓	—	↓
酸化型 GSH 量	↑	—	↑
還元型 GSH 量／酸化型 GSH 量	↓	—	↓
活性酸素種量	↑	—	↑

†：清涼飲料水評価書（2012）による換算投与量を示す。　—：特記すべき事項なし。

a）：Se 欠乏食に亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.02 ppm である。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

（1）ラット経口投与試験（A）[43)]

各群 22 匹の SD 系妊娠ラットに、妊娠 7 日目から 16 日目まで亜セレン酸 Na・5 水和物の水溶液を 1 日 1 回経口投与した。妊娠 22 日目に妊娠ラット 22 匹中の半数を胎児検査に使用し、その結果を表 2.6.6.6.2-1 に示す。残りの半数は出生児試験に使用した（2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験に記載）。

投与期間中、妊娠ラットの一般状態に異常はみられなかったが、1.5 mg Se/kg/day 以上の投与群で摂餌量低下及び体重増加抑制がみられた。また、妊娠 22 日目の胎児検査では、対照群に比べて胎児体重は低かった。生存胎児数はわずかに減少したが、対照群と比較して有意な差は認められなかった。1.5 mg Se/kg/day 投与群の 1 例で停留精巣、3 mg Se/kg/day 投与群の 1 例で頭部の皮下出血が認められたが、その他の外表異常や内臓異常は観察されなかった。骨格検査では、1.5 mg Se/kg/day 投与群で胸骨分節の部分的な骨化が、3 mg Se/kg/day 投与群で頭蓋骨の部分的な骨化、胸骨分節の分離と過剰肋骨（14 肋骨）が増加した。NOAEL を 1.5 mg Se/kg/day 未満であると推定した。

表 2.6.6.6.2-1　ラット経口投与試験（A）

投与方法	SD 系妊娠ラットの妊娠 7 日目から 16 日目に、亜セレン酸 Na・5 水和物の水溶液を 1 日 1 回経口投与した。投与ラットの半数を用いて胎児への影響を確認するために妊娠 22 日目に剖検し、残りの半数は出生児の影響を確認した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。 出生児への影響は、2.6.6.6.3（1）ラット経口投与試験（A）で示した。		
投与量（mg/kg/day）	0	5	10
Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	1.5	3
検査した母動物数	11	10	10
一般状態	—	—	—
摂餌量	—	↓	↓
体重増加（母動物）	—	↓	↓
着床後損失率	—	わずかに↑	わずかに↑
生存胎児総数	—	わずかに↓	わずかに↓
胎児の平均体重	—	↓	↓
外表異常と内臓異常	—	停留精巣（1 匹）	頭部皮下出血（1 匹）
骨格異常	—	胸骨分節の部分的な骨化↑	頭頂間骨と後頭骨の部分的な骨化↑、胸骨分節の部分的な骨化と分離↑、過剰肋骨（14 肋骨）↑

—：特記すべき事項なし。

（2）ラット経口投与試験（B）[44)]

妊娠ラットの妊娠 7 日目から 19 日目に、亜セレン酸 Na 溶液を 1 日 1 回経口投与した。結果を表 2.6.6.6.2-2 に示す。

投与期間中、0.005 mg Se/kg/day 以上の投与群で、妊娠ラットに嗜眠、衰弱及び下痢がみられた。また、対照群と比較して、妊娠 13 日目と 20 日目の体重は低く、体重増加抑制がみられた。0.01 mg Se/kg/day 投与群の妊娠ラットで、妊娠 13 日目に 2 例、妊娠 19 日目に 1 例が死亡した。また、妊娠 19 日目に膣からの出血（流産）がみられた。妊娠 20 日目の検査では、0.005 mg Se/kg/day 以上の投与群で胎盤重量、胎児数、胎児体重及び胎児頭殿長が減少し、吸収数と着床後損失率が増加した。0.01 mg Se/kg/day 投与群で死亡胎児数の増加がみられた。胎児の骨格検査は、生存又は死亡胎児に関係なく実施され、頭頂骨、肋骨、椎体及び前肢の骨化遅延、後肢の未骨化と骨の短縮の発生数が増加した。妊娠ラットの肝臓は、0.005 mg Se/kg/day 以上の投与群で肝臓重量及び肝臓中の DNA 含有量が減少し、電気泳動により、DNA 鎖の不規則な切断が観察された。投与量増加に伴い肝臓の組織学的変化が増大した。組織学的な変化は、肝組織構造の崩壊、空胞変性、血管の膨張とうっ血、核濃縮と核崩壊であった。NOAEL は 0.005 mg Se/kg/day 未満であると推定した。

表 2.6.6.6.2-2　ラット経口投与試験（B）

投与方法	Wistar 系妊娠ラットの妊娠 7 日目から 19 日目に、亜セレン酸 Na 水溶液を経口投与した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。		
Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	0.005	0.01
母動物数	10	10	10
死亡数	—	—	3
一般状態	—	嗜眠、脱力、下痢	嗜眠、脱力、下痢、膣からの出血
体重増加	—	↓	↓
胎盤重量	—	↓	↓
死亡胎児数	—	—	↑
吸収数	—	↑	↑
着床後損失率	—	↑	↑
胎児数	—	↓	↓
胎児体重	—	↓	↓
胎児頭殿長	—	↓	↓
骨格異常	—	前肢の骨化遅延	頭頂骨、肋骨、椎体及び前肢の骨化遅延、後肢の未骨化と短縮
母動物の肝臓検査			
肝臓重量	—	↓	
DNA 含有量	—	↓	
DNA 断片化	—	↑	
組織学的変化	—	肝構造崩壊、空胞変性、血管膨張とうっ血、核濃縮と核崩壊	

—：特記すべき事項なし。

（3）シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験 [45)]

妊娠ハムスターの妊娠 8 日目に、亜セレン酸 Na 溶液を単回静脈内又は経口投与した。

単回静脈内投与の結果を表 2.6.6.6.2-3 に示す。0.87 mg Se/kg 以上の投与群で母動物の体重増加抑制がみられ、1.82 mg Se/kg 投与群で死亡がみられた。母動物の一般状態及び妊娠 13 日目の剖検で異常な所見はみられなかった。胎児は主に脳ヘルニアがみられ、投与量増加に伴い増加した。

単回経口投与の結果を表 2.6.6.6.2-4 に示す。6.32 mg Se/kg 以上の投与群で母動物の死亡がみられ、8.69 mg Se/kg 投与群で嗜眠及び体重増加抑制がみられた。また、妊娠 13 日目の検査では、8.69 mg Se/kg 投与群で母動物の衰弱がみられた。胎児検査では、7.90 mg Se/kg 以上の投与群で、胎児の頭殿長が減少し、異常な一腹数（奇形胎児数が 1 匹以上又は吸収数が 3 つ以上みられた妊娠動物数）が有意に増加した。8.69 mg Se/kg 投与群では胎児体重が減少した。胎児の異常は外脳症と脳ヘルニアがみられ、投与量増加に伴い増加した。

静脈内投与時の NOAEL は母動物及び胎児ともに 0.87 mg Se/kg 未満、経口投与時の NOAEL は母動物で 4.58 mg Se/kg、胎児で 1.82 mg Se/kg 未満と推定した。

表 2.6.6.6.2-3　シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験 ： 静脈内投与試験

投与方法	LKY 系妊娠シリアンハムスターの妊娠 8 日目に、ペントバルビタール麻酔下で、亜セレン酸 Na 水溶液を単回静脈内投与した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。			
投与量（μmol/kg）	0	11	17	23
Se 投与量（mg Se/kg）†	対照	0.87	1.34	1.82
母動物数	6	3	9	8
一般症状	—	—	—	—
死亡数	0	0	0	1
一腹数	6	3	9	7
体重増加	—	↓	↓	↓
剖検所見	—	—	—	—
異常な一腹数	—	—	—	—
胚吸収率（%）	3	5	3	8
検査胎児数	71	43	116	82
胎児の体重	—	—	—	—
胎児の頭殿長	—	—	—	—
異常胎児数［%］	0［0］	2［5］	5［4］	8［10］
脳ヘルニア数	0	2	4	6
腹壁裂数	0	0	0	2
肋骨融合数	0	0	1	0
臍帯ヘルニア数	0	0	0	1

†: Se 原子量を 79 として換算した。　　—: 特記すべき事項なし。

表 2.6.6.6.2-4　シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験 : 経口投与試験

投与方法	LKY 系妊娠シリアンハムスターの妊娠 8 日目に、亜セレン酸 Na 水溶液を単回経口投与した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。							
投与量（μmol/kg）	未処置	対照	23	58	80	90	100	110
Se 投与量（mg Se/kg）†	—	対照	1.82	4.58	6.32	7.11	7.90	8.69
母動物数	7	5	7	5	8	8	10	9
一般症状	—	—	—	—	—	—	—	嗜眠
死亡数	0	0	0	0	1	1	1	4
一腹数	7	5	7	5	7	7	9	5
体重増加	—	—	—	—	—	—	—	↓
剖検所見	—	—	—	—	—	—	—	衰弱
異常な一腹数	—	—	—	—	—	—	↑	↑
胚吸収率（%）	5	6	6	0	2	3	13	13
検査胎児数	74	63	81	61	86	78	105	48
胎児の体重	—	—	—	—	—	—	—	↓
胎児の頭殿長	—	—	—	—	—	—	↓	↓
異常胎児数［%］	0	0	1 ［1］	2 ［3］	2 ［2］	11 ［14］	12 ［11］	15 ［31］
脳ヘルニア数	0	0	1	2	2	8	9	11
外脳症数	N.D.	N.D.	0	0	0	3	2	4
肋骨融合数	0	0	0	0	0	0	2	0
尾の形成不全数	0	0	0	0	0	0	1	0
短肢症数	N.D.	N.D.	0	0	0	0	1	0

†: Se 原子量を 79 として換算した。

—: 特記すべき事項なし。

N.D.: 記載なし。

（4）ウサギ静脈内投与試験 [46)]

妊娠ウサギの妊娠 9 日目に亜セレン酸 Na 溶液を単回静脈内投与した。結果を表 2.6.6.6.2-5 に示す。

投与後 2 日以内に、母動物の 14 匹中 2 匹が死亡した。妊娠 29 日目に、生存した母動物 12 匹の子宮内を検査した結果、着床後損失率が 74.7%であった。

NOAEL を 1.75 mg Se/kg 未満であると推定した。

表 2.6.6.6.2-5　ウサギ静脈内投与試験

投与方法	NZW 系妊娠ウサギ（1 年齢）の妊娠 9 日目に、亜セレン酸 Na 溶液を単回静脈内投与した。交配成立日の記載はなかった。	
投与量（mg/kg）	0	1.75
Se 投与量（mg Se/kg）†	対照	0.8
母動物数	12	14
死亡数	0	2
完全妊娠数 a)	N.D.	3
着床前損失率（%）	11.8	11.6
着床後損失率（%）	3.1	74.7
生存胎児		
体重 b)	—	—
頭殿長 b)	—	—
骨格異常	—	—

†: Se 原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した。

—: 特記すべき事項なし。

a）: 死亡胎児あるいは吸収胎児がみられなかった妊娠ウサギ数を示す。

b）: 死亡胎児あるいは吸収胎児がみられなかった妊娠ウサギ 3 匹の胎児で検査した。

N.D.: 記載なし。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

（1）ラット経口投与試験（A）[43)]

各群 22 匹の SD 系妊娠ラットに、妊娠 7 日目から 16 日目まで亜セレン酸 Na・5 水和物の水溶液を 1 日 1 回経口投与した。妊娠ラット 22 匹中の半数を出生児試験に使用した。その結果を表 2.6.6.6.3-1 に示す。残りの半数は胎児検査に使用した（2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験に記載）。

対照群の出生児と比較して、亜セレン酸 Na 投与群の出生児の体重は低かった。生後 2 日から 3 ヵ月までの亜セレン酸 Na 投与群の出生児の体重増加は、対照群の出生児とほぼ同様の増加を示したが、亜セレン酸 Na 投与群の出生児の雄では、わずかに体重増加抑制がみられた。切歯萌出、眼瞼開裂、耳介開展、正向反射、ホールボード試験及び水迷路試験では、対照群と亜セレン酸 Na 投与群の出生児間で差は認められなかった。

出生児の体重が低値であったことから、NOAEL を 1.5 mg Se/kg/day 未満であると推定した。

表 2.6.6.6.3-1　ラットの経口投与試験（A）

投与方法	SD 系妊娠ラットの妊娠 7 日目から 16 日目に、亜セレン酸 Na・5 水和物の水溶液を 1 日 1 回経口投与した。投与ラットの半数を用いて出生児の影響を確認し、残りの半数は胎児検査のため妊娠 22 日目に剖検した。交配成立日を妊娠 1 日目とした。 胎児への影響は、2.6.6.6.2（1）ラットの経口投与試験（A）で示した。		
投与量（mg/kg/day）	0	5	10
Se 投与量 （mg Se/kg/day）	対照	1.5	3
体重 [a)]	—	出生児の体重（出産時）↓ わずかに体重増加抑制（出生児の雄のみ）	
切歯萌出 [a)]	—	—	—
眼瞼開裂 [a)]	—	—	—
耳介開展 [a)]	—	—	—
正向反射 [a)]	—	—	—
ホールボード試験 [b)]	—	—	—
水迷路試験 [c)]	—	—	—

—：特記すべき事項なし。

a）：検査は雌雄各 40 匹の出生児（一腹あたり雌雄各 4 匹の出生児）を使用した。

b）：検査は雌雄各 10 匹の出生児（一腹あたり雌雄各 1 匹の出生児）を使用し、離乳後に実施した。

c）：検査は雄 10 匹（一腹あたり雄 1 匹の出生児）を使用し、離乳後に実施した。

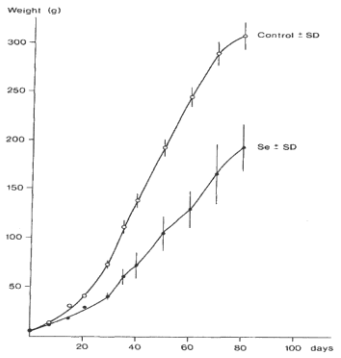
（2）出生ラット飲水投与試験 [47)]

雄性ラットの出生から生後 80 日齢まで亜セレン酸 Na・5 水和物を与えた。亜セレン酸 Na の濃度は 15 mg/L（Se : 約 5 ppm）であり、ATSDR（2003）[10)]ではこの投与量を 0.96 mg Se/kg/day と換算している。病理組織学的検査は 55 日齢に各群 5 匹で実施した。血漿中ソマトメジン C 濃度測定及び合成成長ホルモン放出因子静脈内投与後の成長ホルモン放出濃度の測定は 56 日齢に各群 10 匹で実施した。結果を表 2.6.6.6.3-2 に示す。

投与開始時の出生児の体重は同程度であったが、対照群と比較して、投与 14 日目の 5 ppm 投与群の体重は有意に低値を示し、その後の体重増加も抑制していた。また、血漿中ソマトメジン C 濃度及び成長ホルモン放出濃度の低下がみられた。病理組織学的検査では、肝臓の中心帯で軽微な壊死、下垂体の成長ホルモン分泌細胞で沈着物が観察された。

NOAEL は 0.96 mg Se/kg/day 未満であると推定した。

表 2.6.6.6.3-2　出生ラット飲水投与試験

投与方法	Wistar 系雄性ラットの出生から 80 日齢まで、下記の方法で亜セレン酸 Na・5 水和物を含む水を与えた。出生から離乳時（21 日齢）までは、母動物（授乳ラット）に飲水投与した。21 日齢から 80 日齢までは、出生児ラットに飲水投与した。	
添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	5
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.96
動物数	15	15
体重	 ○：対照 ●：5 ppm （Na_2SeO_3・$5H_2O$） 縦軸：体重（g） 横軸：日齢（日）	
体重増加	—	↓
血漿中ソマトメジン C 濃度	—	↓
成長ホルモン放出濃度 [b)]	—	↓
病理組織学的検査	—	肝臓：軽微な中心帯壊死 下垂体：成長ホルモン分泌細胞に沈着物
血清中 Se 濃度（mg/L）[c)]	321 ± 41	410 ± 54

†：ATSDR（2003）による換算投与量を示す。　　—：特記すべき事項なし。

a）：亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した。添加前の飲水中の Se 濃度は不明である。

b）：合成成長ホルモン放出因子 1 μg を静脈内投与した。投与後 5～60 分まで、血漿中の成長ホルモン濃度を測定した。

c）：値は平均値 ± 標準偏差を示す。

2.6.6.6.4　新生児を用いた試験

（1）乳児ラット皮下投与試験 [48)]

雄性乳児ラット（10 日齢）に亜セレン酸 Na 溶液を単回皮下投与した。比較対照として、2 ヵ月齢の Wistar 系雄性ラットにも同様に単回皮下投与した。結果を表 2.6.6.6.4-1 に示す。

投与後 7 日以内に、1.58 mg Se/kg 投与群で 1 匹、3.16 mg Se/kg 投与群で 8 匹、4.74 mg Se/kg 投与群で全例が死亡した。14 日齢から 16 日齢の間に、水晶体中心部に黄白色の混濁（核性白内障）が 0.790～3.16 mg Se/kg の投与群でみられ、投与量の増加に従い、核性白内障の発症数が増加した。生存動物に白内障以外の異常な症状はみられなかった。白内障の症状は、発症後から持続する場合（持続的）と、発症後に消失し再発する場合（断続的）があった。0.395 mg Se/kg 投与群では、投与後 20 日間の観察期間中に死亡及び白内障はみられなかった。一方、2 ヵ月齢のラットに 1.58 mg Se/kg を投与した群では、投与後 24 時間以内に 15 匹中 11 匹が死亡し、生存動物 4 匹に異常はみられなかった。

表 2.6.6.6.4-1　乳児ラット皮下投与試験

方法	Wistar 系雄性乳児ラット（10 日齢）に、0.02 M 亜セレン酸 Na 溶液を単回皮下投与した。比較対照として、2 ヵ月齢の Wistar 系雄性ラットを使用した。投与後 20 日間観察した。							
投与齢	投与量		動物数	死亡数		白内障発症数		正常数
	（μmol/kg）	（mg Se/kg）†		24 時間	7 日目	持続的	断続的	
10 日齢	無処置	0	16	0	0	0	0	16
	5	0.395	40	0	0	0	0	40
	10	0.790	28	0	0	5	6	17
	20	1.58	31	0	1	20	5	5
	40	3.16	36	0	8	22	6	0
	60	4.74	24	24	0	0	0	0
2 ヵ月齢	20	1.58	15	11	0	0	0	4

†: Se 原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

（2）5 日齢から 60 日齢ラット皮下投与試験 [49)]

5 日齢から 60 日齢の雄性ラットに亜セレン酸 Na 溶液を単回皮下投与した。結果を表 2.6.6.6.4-2 に示す。

3.16 mg Se/kg の皮下投与では 5 日齢以上で死亡がみられた。1.58 mg Se/kg の投与では 50 及び 60 日齢のラットで半数以上が死亡した。40 日齢以下での死亡は 20 及び 30 日齢のラットでそれぞれ 3 及び 5 匹であった。一方、白内障発症は 15 日齢以下のラットにみられ、10 日齢では全例に観察された。20 日齢以上のラットで白内障はみられなかった。白内障は水晶体中心部に黄白色の混濁（核性白内障）として観察され、発症後から持続する場合（持続的）と発症後に消失し再発する場合（断続的）があった。白内障が発症しなかった水晶体は正常であった。

表 2.6.6.6.4-2　5 日齢から 60 日齢ラット皮下投与試験

方法	5 日齢から 60 日齢の Wistar 系雄性ラットに 0.02 M 亜セレン酸 Na 溶液を単回皮下投与し、投与後 2 ヵ月間観察した。					
投与量	20 μmol/kg（1.58 mg Se/kg †）			40 μmol/kg（3.16 mg Se/kg †）		
投与日齢	生存数/使用数	白内障発症率		生存数/使用数	白内障発症率	
		持続的（%）	断続的（%）		持続的（%）	断続的（%）
5	34/34	91	3	27/30	96	0
10	20/20	75	25	26/34	81	19
15	18/18	44	6	21/36	81	14
20	24/29	0	0	4/30	0	25
30	23/26	0	0	8/48	0	0
40	20/20	0	0	11/20	0	0
50	1/25	0	0	5/20	0	0
60	4/23	0	0	3/22	0	0

†: Se 原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

（3）乳児ラット隔日皮下投与試験 [50)]

雄性乳児ラット（13 日齢）に、亜セレン酸 Na 溶液を隔日で 5 回皮下投与した。2 回目以降の投与量は、初回投与量から一定量増加させた。結果を表 2.6.6.6.4-3 に示す。

22 日齢の観察では、5 回投与の総投与量が 2.77 mg Se/kg 以上の投与群で白内障がみられた。総投与量が 3.16～3.95 mg Se/kg では全例に白内障が発症した。

表 2.6.6.6.4-3　乳児ラット隔日皮下投与試験

方法	Wistar 系雄性乳児ラット（13 日齢）に、1 mM の亜セレン酸 Na 溶液を隔日で 5 回皮下投与した。2 回目以降の投与量は、一定量を増加させた（例：4, 5, 6, 7, 8 nmol/g）。			
投与量（nmol/g）			白内障発症率（%）[a)]	水晶体所見
初回量	増加量	総投与量 †		
4	1	30［2.37］	0	—
5		35［2.77］	60	水晶体核の混濁
6		40［3.16］	100	水晶体核の混濁
7		45［3.56］	100	水晶体核の混濁
8		50［3.95］	100	水晶体核及び皮質の混濁
6	0	30［2.37］	0 [b)]	—
6	0.5	35［2.77］	10 [b)]	水晶体核の混濁

†: カッコ内は、Se 原子量を 79 として換算した Se 投与量（mg Se/kg）を示す。

—: 特記すべき事項なし。

a）: 22 日齢時の白内障発症率を示す。各群 10 匹以上で評価した。

b）: 50 日齢まで観察したが、新たな白内障発症はみられなかった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

局所刺激性を評価した資料はなかった。亜セレン酸 Na 製剤は既に海外にて承認されており、海外の添付文書には、静脈内投与後の局所刺激についての記載はない。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　免疫毒性試験

（1）雄性マウス 14 日間飲水投与試験 [51)]

雄性マウスに、亜セレン酸 Na を添加した水を 14 日間飲水投与した。結果を表 2.6.6.8.1-1 に示す。

0 ppm（対照群）と比較して、9 ppm 投与群において、摂餌量、摂水量及び体重増加率が低下した。投与終了後の相対臓器重量は、脾臓、胸腺及び肝臓で減少し、腎臓で増加した。また、脾臓細胞数は減少した。末梢血中の白血球数は変化しなかったが、赤血球数は増加した。さらに、培養した脾臓マクロファージでは、lipopolysaccharide（LPS）添加により tumor necrosis factor-α（TNF-α）及び interleukin-1（IL-1）β 産生量が増加した。3 ppm 投与群では、摂水量及び胸腺相対重量が減少し、腎臓相対重量が増加した。

3 ppm 投与群で胸腺の相対重量が減少しており、ATSDR（2003）[10)]では、0, 1, 3 及び 9 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.024, 0.17, 0.38 及び 0.82 mg Se/kg/day と換算していることから、免疫毒性の NOAEL を 0.17 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.8.1-1　雄性マウス 14 日間飲水投与試験

投与方法	6～7 週齢の BALB/c 系雄性マウスに、亜セレン酸 Na を添加した水を 14 日間飲水投与した。			
添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	1	3	9
餌中 Se 濃度（ppm）	0.2			
Se 投与量（mg Se/kg/day）[†]	0.024	0.17	0.38	0.82
動物数	5	5	5	5
摂餌量	—	—	—	↓
摂水量	—	—	↓	↓
体重増加率	—	—	—	↓
赤血球数 白血球数	— —	— —	— —	↑ —
相対臓器重量	—	—	胸腺↓、腎臓↑	脾臓↓、胸腺↓、肝臓↓、腎臓↑
脾臓細胞数	—	—	—	↓
脾臓リンパ球の増殖率 [b)]	—	—	—	—
脾臓マクロファージ TNF-α 産生量 [c)] IL-1β 産生量 [c)]	 — —	 — —	 — —	 ↑ ↑

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。

—: 特記すべき事項なし。

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。

b）: 脾臓細胞をコンカナバリン A 、フィトヘマグルチニン P 又は LPS で 48 時間刺激した後、[^{3}H]チミジン存在下で 18 時間培養し、[^{3}H]チミジンの取り込み量を液体シンチレーションカウンターで測定した。

c）: LPS で 24 時間刺激し、培養液中の TNF-α 及び IL-1β 産生量を ELISA で測定した。

（2）雌性ラット 10 週間飲水投与試験 [52)]

雌性ラットに、亜セレン酸 Na を添加した水を 10 週間飲水投与した。結果を表 2.6.6.8.1-2 に示す。

0 ppm 群（対照群）と比べて、肝臓相対重量は 0.5 ppm 以上の投与群で増加し、胸腺相対重量は 5 ppm 投与群で増加した。病理組織学的検査では、亜セレン酸 Na 投与群で腎臓皮質静脈部に軽度なうっ血がみられた。抗体産生能は 5 ppm 投与群で低下し、遅延型過敏症反応は 0.5 ppm 以上の投与群で低下した。Natural killer（NK）細胞の細胞傷害性亢進は、0.5 と 2 ppm 投与群で増加したが、5 ppm 投与群では対照群と差はみられなかった。常在腹膜細胞からのプロスタグランジン E_2 産生能は 5 ppm 投与群で低下した。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。ATSDR（2003）[10)]では、0.5, 2 及び 5 ppm 投与群の投与量をそれぞれ 0.07, 0.28 及び 0.7 mg Se/kg/day と換算している。0.5 ppm で遅延型過敏症反応が低下していることから、免疫毒性の NOAEL は 0.07 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.8.1-2　雌性ラット 10 週間飲水投与試験

投与方法	SD 系雌性ラットに、亜セレン酸 Na を添加した脱イオン水を 10 週間飲水投与した。			
添加 Se 濃度（ppm）	0	0.5	2	5
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.07	0.28	0.7
動物数	12	12	12	12
一般状態	—	—	—	—
体重増加	—	—	—	—
臓器相対重量	—	肝臓↑	肝臓↑	肝臓↑、胸腺↑
抗体産生能 a)	—	—	—	↓
遅延型過敏症反応 b)	—	↓	↓	↓
NK 細胞傷害性 c)	—	↑	↑	—
プロスタグランジン E_2 産生能 d)	—	—	—	↓
IL-1 合成能 e)	—	—	—	—
剖検時の肉眼的所見	—	—		
病理組織学的検査	—	腎皮質静脈部に軽度なうっ血		

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。　　—: 特記すべき事項なし。

a）: アオガイヘモシアニン抗原を 2 回皮下投与し、血清 IgG 量を ELISA にて測定した。

b）: 投与ラット尾根部に BSA を皮下投与し、7 日後に BSA を左足蹠に皮下投与した。投与 24 時間後の足蹠の厚みを測定した。

c）: 各群の脾臓中 NK 細胞による、^{51}Cr 標識 YAC-1 細胞株からの ^{51}Cr 放出量を測定した。

d）: 各群の常在腹膜細胞の培養上清液中のプロスタグランジン E_2 量を測定した。

e）: 常在腹膜細胞の培養上清をマウス胸腺細胞培養に添加し、培養上清中の IL-1 による胸腺細胞の増殖能を測定した。

2.6.6.8.2　甲状腺への影響

（1）雄性ラット 40 日間混餌投与試験 [53)]

雄性ラットに、亜セレン酸 Na を添加した餌又は無添加の餌を 40 日間給餌した。結果を表 2.6.6.8.2-1 に示す。

Se 過剰食群（600 及び 3000 μg Se/kg diet）では、投与終了後の血清中 GSH-Px 活性が増加し、3,3',5-triiodothyronine（T3）濃度は低下した。600 μg Se/kg diet 群では type I iodothyronine deiodinase（I-D）活性のわずかな増加が認められたが、3000 μg Se/kg diet 群では、I-D 活性はわずかに低下した。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。ATSDR（2003）[10)] では 100, 300, 600 及び 3000 μg Se/kg diet の投与量をそれぞれ 0.009, 0.026, 0.055 及び 0.27 mg Se/kg/day に換算している。この ATSDR（2003）[10)] での換算に準じて 38 及び 50 μg Se/kg diet の投与量を 0.0034 及び 0.0045 mg Se/kg/day と推定した。600 μg Se/kg diet で血清 T3 濃度の低下がみられていることから、甲状腺に対する NOAEL を 0.026 mg Se/kg/day と推定した。

表 2.6.6.8.2-1　雄性ラット 40 日間混餌投与試験

投与方法	離乳後の SD 系雄性ラットに、亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した餌を 40 日間給餌した。					
群	Se 欠乏食		通常食		Se 過剰食	
餌中 Se 量 [a)]（μg Se/kg diet）	38 ± 3 [b)]	50	100	300	600	3000
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0.0034 †	0.0045 †	0.009 ‡	0.026 ‡	0.055 ‡	0.27 ‡
動物数	12	12	12	12	12	12
摂餌量	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—
血清中 T3 濃度 T4 濃度 遊離 T4 濃度 GSH-Px 活性	 ↓ ↓ — ↓	 ↓ ↓ — —	 — — — —	 — — — —	 ↓ — ↓ ↑	 ↓ ↑ ↑ ↑
肝臓中 I-D 活性	↓	—	—	—	わずかに↑	わずかに↓
血液学的検査	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—
血清中 Se 濃度（ng/mL） [c)]	190 ± 19	351 ± 29	490 ± 37	532 ± 46	608 ± 47	689 ± 47

†：ATSDR（2003）の換算投与量を参考にした推定投与量を示す。

‡：ATSDR（2003）による換算投与量示す。

a）：亜セレン酸 Na・5 水和物を添加した。　　b）：添加前の餌中の Se 濃度を示す。

c）：値は平均値 ± 標準偏差を示す。　　—：特記すべき事項なし。

（2）雄性ラット 110 日間混餌投与試験 [54)]

雄性ラットに亜セレン酸 Na を添加した餌を 110 日間給餌し、甲状腺機能への影響を検討した。結果を表 2.6.6.8.2-2 に示す。

0.3 mg Se/kg diet 投与群（対照群）と比較して、2 mg Se/kg diet 投与群は肝臓の I-D 活性を低下させたが、甲状腺中の T3 及び thyroxine（T4）濃度に変化はみられなかった。体重、肝臓及び甲状腺の相対重量は、対照群と比較して差は認められなかった。また、肝臓の GSH-Px 活性は低下したが、血漿の GSH-Px 活性に変化はみられなかった。

原著論文に NOAEL 及び投与量は記載されていなかった。ATSDR（2003）[10)]では、0.3 及び 2 mg Se/kg diet 投与群の投与量をそれぞれ 0.0015 mg Se/kg/day 及び 0.105 mg Se/kg/day に換算している。甲状腺に対する NOAEL は、2 mg Se/kg diet 投与群で肝臓 GSH-Px 活性及び I-D 活性の低下から、0.105 mg Se/kg/day 未満と推定した。

表 2.6.6.8.2-2　雄性ラット 110 日間混餌投与試験

投与方法	30 日齢の Wistar 系雄性ラットに、亜セレン酸 Na を添加した餌を 110 日間給餌した。	
添加 Se 量（mg Se/kg diet）[a)]	0.3	2
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	0.0015	0.105
動物数	6	6
試験終了時体重	—	—
肝臓相対重量	—	—
甲状腺相対重量	—	—
肝臓 GSH-Px 活性	—	↓
血漿 GSH-Px 活性	—	—
肝臓の I-D 活性		
T4 から T3 代謝活性	—	↓
T4 から 3,3’-T2 代謝活性	—	↓
甲状腺の T3 及び T4 の濃度		
T3 濃度	—	—
T4 濃度	—	—

†: ATSDR（2003）による換算投与量を示す。

—: 特記すべき事項なし。

a）: Se 欠乏食に亜セレン酸 Na を添加した。添加前の Se 欠乏食の Se 濃度は 2 μg Se/kg diet である。

2.6.6.8.3　ヒトへの影響

亜セレン酸 Na を摂取したヒト所見を表 2.6.6.8.3-1 に示す。

自殺企画及び誤飲などで亜セレン酸 Na を過量摂取した報告が 3 報あった。

自殺企画で亜セレン酸 Na を 1.7 g 摂取した 56 歳の男性は、腹痛、嘔吐、下痢、ニンニク臭、口腔粘膜の紅斑、electrocardiogram（ECG）の一過性の陰性 T 波、低酸素血症、血清クレアチニン量の増加及び一過性の高ビリルビン血症を示した。肝臓酵素とハプトグロビンに変化はみられなかった [55)]。

前立腺癌の予防･処置目的で亜セレン酸 Na を 10 g 摂取した 75 歳の男性は､嘔吐､下痢､腹痛、QT 間隔延長、血圧低下、低カリウム血症を示し、摂取 6 時間後に死亡した [56)]。

亜セレン酸 Na を含む培養液を誤飲した 23 歳の女性は、悪心、嘔吐、腹痛、吐血、急性腎不全から乏尿性無尿症を呈し、血清クレアチニン量の増加、腐食性の胃炎、洞頻脈（ST と T 波異常なし）、腎生検にて腎尿細管壊死（主に近位尿細管）を示した [57)]。

製造ミスにより亜セレン酸 Na を過量に含むサプリメントを反復摂取した報告を以下に示す。

57 歳の女性は、亜セレン酸 Na 含有サプリメント（1 日 31 mg Se）を 77 日間摂取した結果、摂取開始後 11 日目に脱毛を呈し、2 週間後に爪の変色・脆弱、悪心・嘔吐、酸乳臭の息及び倦怠感が現れた [58)]。

米国在住の 227 人は､Se 含量が約 200 倍高いサプリメントを摂取した｡227 例中 26 例は、電話確認により Se 中毒の症状（筋肉痛、関節痛、頭痛、不快な息、疲労、衰弱、胃腸障害及び皮膚発疹の 2 つ以上の症状、脱毛又は爪の変色･脆弱）が軽度、又は無症状であった。残り 201 例の主な症状は、下痢、倦怠感、脱毛、関節痛、爪の変色・脆弱、悪心、頭痛、臭い息及び皮膚発疹であり、1 例が入院していた。201 例の摂取期間の中央値は 29 日（範囲 : 1～109 日）であり、156 例の 1 日摂取量の中央値は 41585 μg Se/day であった。104 例に再アンケートした結果､90 日以上持続した症状は、主に爪の変色･脆弱、倦怠感、脱毛、関節痛、記憶障害及び筋肉痛であった｡体重と摂取量から､98 例の摂取量中央値は 12.8 mg Se/kg（範囲 : 0.5～115.4 mg Se/kg）であった [59)]。

ニューロンセロイド脂褐素症（NCL）患者に、亜セレン酸 Na を 1 年間経口投与（0.025～0.05 mg Se/kg）あるいは筋肉内投与（0.015～0.045 mg Se/kg）した結果、舌苔、ニンニク臭及び胃腸障害は観察されなかった。Aspartate aminotransferase（AST）活性がわずかに増加したが、NCL 患者でよくみられる変化としている [60)]。

健康人に亜セレン酸 Na を経口投与（0.025 mg Se/kg）､NCL 患者に筋肉内投与（0.004, 0.015 mg Se/kg）又は経口投与（0.025, 0.05 mg Se/kg）し、末梢血リンパ球の染色体について観察した結果、染色体異常細胞数と姉妹染色分体交換頻度に影響はなかった [61)]。

不妊症の可能性のある男性に、パン酵母と亜セレン酸 Na の混合物を 12 週間経口投与した。投与前、投与 2, 4, 8 及び 12 週後に、精子の数、運動性、前進性及び形態検査が行われた。200 μg Se/day の投与量による影響はみられなかった [62)]。

表 2.6.6.8.3-1　亜セレン酸 Na 摂取時の臨床所見

対象	摂取量、期間及び摂取経路	所見
1 例 [55)] 56 歳男性	1.7 g、単回、経口	腹痛、嘔吐、下痢、ニンニク臭、口腔粘膜の紅斑、ECG の一過性陰性 T 波、低酸素血症、血清クレアチニン量増加、一過性高ビリルビン血症
1 例 [56)] 75 歳男性	10 g、単回、経口	嘔吐、下痢、腹痛、QT 間隔延長、低血圧、低カリウム血症、6 時間後に死亡
1 例 [57)] 23 歳女性	約 400 mg、単回、経口	悪心・嘔吐、腹痛、吐血、急性腎不全（乏尿性無尿症）、腐食性の胃炎、洞頻脈、尿細管壊死（主に近位尿細管）、血清クレアチニン量増加
1 例 [58)] 57 歳女性	総摂取量 : 2387 mg Se、 77 日間、経口	脱毛、爪の変色・脆弱、悪心、嘔吐、酸乳臭の息、倦怠感
201 例 [59)] 中央値 : 54 歳 （4～92 歳） 女性 : 121 例 白人 : 149 例 黒人 : 15 例	総摂取量（156 例） 中央値 : 989 mg Se （41～5875 mg Se） 1 日量（156 例） 中央値 : 41585 µg Se/day （3.4～244.8 mg Se/day） 摂取量（98 例） 中央値 : 12.8 mg Se/kg （0.5～115.4 mg Se/kg） 摂取期間 中央値 : 29 日（1～109 日） 経口	201 例 : Se の中毒定義と一致 227 例中 26 例 : 軽症又は症状なし 1 例入院 主な症状 : 下痢（78%）、倦怠感（72%）、脱毛（70%）、関節痛（67%）、爪の変色・脆弱（61%）、悪心（57%）、頭痛（45%）、臭い息（37%）、皮膚発疹（26%） 90 日間継続した主な症状 : 爪の変色・脆弱 32/62（52%）、倦怠感 22/63（35%）、脱毛 16/56（29%）、関節痛 17/65（26%）、記憶障害 18/83（22%）、筋肉痛 17/77（22%）
9 例 [60)] NCL 患者 （小児 3 例含む）	0.05 mg Se/kg/day （開始 1 ヵ月間は、0.025 mg Se/kg/day）、 1 年間、経口投与	Se 投与で、舌苔、ニンニク臭、胃腸障害などの毒性症状はみられない。 経口投与 5 例と筋肉内投与 4 例 ・AST わずかに増加 （ただし、NCL 患者でよくみられる変化） ・網状赤血球数、血清クレアチニン及び血清リパーゼは正常範囲
5 例 [60)] NCL 患者	0.045 mg Se/kg/day （開始 1 ヵ月間は、0.015 mg Se/kg/隔日）、 1 年間、筋肉内投与	

表 2.6.6.8.3-1　亜セレン酸 Na 摂取時の臨床所見（つづき）

対象	投与量、期間及び摂取経路	所見
11 例 [61)] NCL 患者 （3～29 歳）	経口投与 : 4 例 （2 例 : 0.025 mg Se/kg/day、1 ヵ月間） （2 例 : 0.05 mg Se/kg/day、4.5 ヵ月間） 筋肉内投与 : 5 例、4.5 ヵ月間 （2 例 : 0.004 mg Se/kg/day） （3 例 : 0.015 mg Se/kg/day） 残り 2 例は不明	亜セレン酸 Na 投与の影響はみられなかった。 ・染色体異常 NCL 患者 5 例及び健康人 2 例で、投与前の染色体異常がある末梢血リンパ球数と比較し、投与後の染色体異常細胞数は増加していなかった ・姉妹染色分体交換頻度 NCL 患者 5 例と別の健康人 10 例と比較し、投与後の末梢血リンパ球の姉妹染色分体交換頻度は増加しなかった
5 例 [61)] 健康人 （18～38 歳）	0.025 mg Se/kg/day、2 週間、 経口投与	
17 例 [62)] 平均 31 歳 （19～38 歳）	200 μg Se/day、12 週間、 経口投与	精子の数、運動性、前進性及び形態に影響なし

2.6.6.9　考察及び結論

マウス、ラット及びイヌ単回静脈内投与時の LD_{50} 又は使用動物の半数致死誘導量は、マウスで 2.3 mg Se/kg [1)]、ラットで 3.0 mg Se/kg [3)]、イヌで 0.875～1.0 mg Se/kg であり [6)]、動物種及び試験実施施設が異なるにも関わらずほぼ近い値を示した。単回皮下投与時では、マウス LD_{50} は 6 mg Se/kg [2)]であった。5～60 日齢のラットを用いて 1.58 mg Se/kg を単回皮下投与した場合、50～60 日齢ラットでは投与動物数の半数が死亡したが、10 日齢のラットでは死亡する動物はみられず全例に白内障が発症した [48)]。同じ動物種でも週齢により毒性反応に違いがみられた。経口投与時の LD_{50} は、ラットで 3.2 並びに 12.5 mg Se/kg であった [4,5)]。イヌに 0.1～2.0 mg Se/kg を静脈内投与した症状は、嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸、不整脈のような心血管系の変化であった [6)]。

亜セレン酸 Na を反復投与した時の臓器や組織の影響は、反復投与毒性試験以外のがん原性試験（生涯投与）及びその他の毒性試験（免疫系や甲状腺への影響を評価した試験）でもみられていることから、これら試験を含めて最も低い投与量でみられた影響を以下に示す。

死亡はがん原性のラット生涯飲水投与試験の 0.2 mg Se/kg/day であった [36)]。神経系への影響はマウスの 14 日間飲水投与試験の 0.58 mg Se/kg/day で線条体の DA 代謝物が増加したが、0.24 mg Se/kg/day で影響はみられなかった [7)]。肝臓ではラット 3 ヵ月混餌投与試験の 0.004 mg Se/kg/day で肝細胞壊死及び類洞中のクッパー細胞腫脹がみられた [16)]。この試験の 0.002 mg Se/kg/day ではクッパー細胞の弱い活性化及び単核細胞の浸潤のみであったことから NOAEL とした。甲状腺への影響は、雄性ラット 40 日間混餌投与試験の 0.055 mg Se/kg/day で T3 濃度の低下がみられたが 0.026 mg Se/kg/day でみられなかった [53)]。心臓（心筋障害等）、腎臓（腎障害等）、膵臓（間質性膵炎等）及び血球系（赤血球、ヘモグロビンの減少）の影響は、がん原性試験のラット生涯混餌投与試験の 0.025 mg Se/kg/day でみられているが無毒性量は得られなかった [37,38)]。同様に、離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験の 0.324 mg Se/kg/day で外表の影響（脱毛）[17)]、ラット 5 週間混餌投与試験の 0.1 mg Se/kg/day で精子生存率の低下 [9)]、雌性ラット 10 週間飲水投与試験の 0.07 mg Se/kg/day で免疫系への影響（遅延型過敏症反応）[52)]がみられているが、無毒性量は得られなかった。

ヒトでは、亜セレン酸 Na を過量反復摂取した場合の有害事象として脱毛、爪の異常、皮膚異常、ニンニク臭、嘔吐、下痢、倦怠感、関節痛、頭痛及び記憶障害等の報告 [58,59)]があり、セレンの過量摂取ではセレン中毒（呼気や尿のニンニク臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、中枢神経系の異常等）との関連が示されている [42)]。ヒトでみられた外表異常（脱毛、爪異常）、中枢神経系の異常及び低ヘモグロビン値は、実験動物でも外表、中枢神経系及び血球系への影響として同様に認められた。

Se 及び Se 化合物の毒性機序については、欧州委員会健康・消費者保護総局の欧州食品科学委員会の報告書に、GSH 枯渇、タンパク質合成阻害、セレニドのメチル化の cofactor である *S*-アデノシルメチオニンの枯渇、タンパクや cofactor 上のチオール基への反応による不活性化が挙げられている [63)]。亜セレン酸 Na に関しては、亜セレン酸 Na がチオール基をもつタンパク質（GSH 等）と反応し、活性酸素等を産生するという知見があることから、酸化ストレスに影響を及ぼす可能性が考えられる [64,65)]。ATSDR（2003）の報告書では、組織中の Se 含量が高まることによりタンパク質中の硫黄分子が Se に置換することで、毛及

び蹄中のケラチンの 3 次元構造構築が阻害される可能性が挙げられている [10]。このように多様の機序が示されているが、亜セレン酸 Na を含む Se 化合物の毒性機序の詳細は明確にわかっておらず、複合的な作用による可能性があると考えられる。

遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の結果は、ほとんどが陽性であった [21-29]。*In vivo* 試験の結果は、マウスに 0.06～3 mg Se/kg/day を筋肉内投与した小核試験で小核含有の多染性赤血球数が増加して陽性 [30]であったが、0.9 mg Se/kg/day の 7 日間飲水投与した小核試験で陰性 [22]であり、亜セレン酸を腹腔内投与したマウスの小核試験では 1.5 mg Se/kg/day 以下で陰性、3.1 mg Se/kg/day で陽性 [31]であった。染色体異常試験では、マウスに 0.8 mg Se/kg の単回腹腔内投与後に採取した骨髄細胞及び一次精母細胞で染色体異常を含む細胞数の増加がなく陰性 [33]であり、ラットの骨髄細胞では 2.3 mg Se/kg の単回静脈内投与で陰性、2 回投与で陽性となり、リンパ球では 2.3 mg Se/kg/day の 2 回投与でも陰性であった [24]。チャイニーズハムスター骨髄細胞の染色体異常試験及び SCE 試験も、2 mg Se/kg 以下の単回腹腔内投与で陰性、3 mg Se/kg 以上で陽性であった [34]。マウスに筋肉内投与した小核試験の結果は、他の小核試験と整合性が得られておらず、添加物評価書では遺伝毒性の判断に用いることが適切でないとされている [32]。*In vivo* 試験は陰性と陽性の結果があり、投与量により異なっていることに加え、ヒトでも 0.05 mg Se/kg day を経口摂取で末梢血リンパ球に染色体異常及び姉妹染色分体交換頻度の増加が観察されなかったとの報告 [61]もあり、さらに亜セレン酸 Na がチオール基をもつタンパク質と反応し活性酸素を生成するという報告もあることから、亜セレン酸 Na による直接的な影響とは考えにくい。添加物評価書では、亜セレン酸 Na の変異原性は酸化ストレスに基づくものであり、直接的な DNA 傷害性によるものではなく、閾値の設定は可能であり、適切な量を摂取する限り亜セレン酸 Na の遺伝毒性の懸念はないと判断されている [33]。

がん原性試験では、0.025～0.3 mg Se/kg/day の投与で種々の臓器や組織に異常が認められたが、亜セレン酸 Na の投与に起因する腫瘍発生数の増加はみられなかった [35-38]。遺伝毒性の結果とがん原性の結果が一致しなかったことから、United States Environmental Protection Agency（US EPA）は、Se 及びその化合物について、ヒトにおける発がん性に関して分類できない物質（分類：D）としており [66]、International Agency for Research on Cancer（IARC）もヒトに対する発がん性について分類できない（グループ 3）としている [67]。遺伝毒性とがん原性試験の結果が一致しなかった原因として、亜セレン酸 Na の遺伝毒性に閾値があると考えられることから、がん原性試験の投与量が閾値以内であった可能性も考えられる。

生殖発生毒性試験では、雌性マウスへの 0.34 mg Se/kg/day の飲水投与で性周期の期間延長がみられたが、無処置の雄性マウスと交配した結果、受胎率に影響はみられなかった [39]。性周期の期間の延長は 0.17 mg Se/kg/day でみられなかった [39]。雌性ラットに 0.91 mg Se/kg/day を腹腔内投与して無処置の雄性ラットと交配した結果は着床数減少が認められた [40]。雄性マウスに 0.15 mg Se/kg/day を 8 週間混餌投与した結果、精子濃度及び精子運動率が低下し、投与後の雄性マウスを無処置の雌と交配した結果は受胎率が低下し、妊娠マウスの出生児数が減少した [41]。一方、ヒトでは、亜セレン酸 Na を 200 μg Se/day で 12 週間経口摂取した結果、精子の数、運動性及び形態に影響はみられなかったとの報告もある [62]。実験動物では亜セレン酸 Na の過量投与で精子への影響が示された。

胚・胎児毒性に対する亜セレン酸 Na の影響として、胎児体重の低値、胎児死亡率の増加、骨化遅延、過剰肋骨、脳ヘルニア及び外脳症がみられた[43-46]。これらの胎児毒性・胎児奇形のほとんどは、母動物にも体重増加抑制又は死亡がみられた投与量であった。妊娠ラット（妊娠 7 日目から 19 日目）に 0.005 mg Se/kg/day 以上の経口投与で母動物に嗜眠、脱力、下痢、膣からの出血、体重増加抑制、肝臓の影響及び死亡がみられ、胎児に骨化遅延がみられた[44]。また、妊娠ラット（妊娠 7 日目から 16 日目）に 1.5 mg Se/kg/day 以上の経口投与でみられた着床後損失率増加、胎児体重低値及び過剰肋骨[43]、妊娠ハムスター（妊娠 8 日目）に 0.87 mg Se/kg 以上の単回静脈内投与又は 6.32 mg Se/kg 以上の単回経口投与でみられた胎児体重の低値、胎児の外脳症及び脳ヘルニア[45]、妊娠ウサギ（妊娠 9 日目）への単回静脈内投与でみられた着床後損失率の増加[46]は、いずれも母動物の体重増加抑制又は死亡がみられている。なお、雌性マウスに交配前 30 日から妊娠 18 日目まで 0.17 mg Se/kg/day を飲水投与した結果、胎児への影響はみられなかった[39]。

出生後ラット及び離乳後ラット（21 日齢）への亜セレン酸 Na の投与で体重増加抑制がみられ、成長への影響が示唆された。離乳後ラットでは 0.25 mg Se/kg/day で体重増加抑制がみられた[14]。成長への影響には、成長ホルモン放出濃度の低下、下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞への沈着物が確認されていることから、下垂体への作用が考えられる。また、亜セレン酸 Na の投与終了後の観察では、体重の急激な増加がみられ、成長ホルモン放出濃度も回復したことから下垂体への影響は可逆的な作用と考えられる。

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

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

Se の摂取量に関しては、US EPA では慢性経口曝露の参照用量（RfD）を 0.005 mg Se/kg/day[66]、日本では 2015 年の食事摂取基準で耐容上限量が 0.0044 mg Se/kg/day[68]、また、清涼飲料水評価書では耐容一日摂取量を 0.004 mg Se/kg/day と設定している[42]。これらの値はヒトのデータから得られた NOAEL を使用している。

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

2.6.6.10　図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11　引用文献

1) Ammar EM, Couri D. Acute toxicity of sodium selenite and selenomethionine in mice after ICV or IV administration. Neurotoxicology. 1981;2(2):383-6.（参考資料 4.2.3.1-1）
2) 遠山千春. 塩化メチル水銀および亜セレン酸ナトリウム投与マウスにおける水銀とセレンの生体内分布.　産業医学. 1975;17(6):491-7.（参考資料 4.2.3.1-2）
3) Smith MI, Stohlman EF, Lillie RD. The toxicity and pathology of selenium. J Pharmacol Exp Ther. 1937;60(4):449-71.（参考資料 4.2.3.1-3）
4) Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;20(1):89-96.（参考資料 4.2.3.1-4）
5) Morss SG, Olcott HS. Absence of effect of tocopherol on acute oral toxicity of sodium selenite in the rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1967;124(2):483-5.（参考資料 4.2.3.1-5）
6) Heinrich M, MacCanon DM. Some observations on the toxicity of intravenous sodium selenite in dogs. Proc S D Acad Sci. 1957;36:173-7.（参考資料 4.2.3.1-6）
7) Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. Arch Environ Contam Toxicol. 2000;39(1):32-7.（参考資料 4.2.3.2-1）
8) NTP toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite (CAS Nos. 13410-01-0 and 10102-18-8) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxic Rep Ser. 1994;38:1-E5.（参考資料 4.2.3.2-2）
9) Kaur R, Parshad VR. Effects of dietary selenium on differentiation, morphology and functions of spermatozoa of the house rat, *Rattus rattus* L. Mutat Res. 1994;309(1):29-35.（参考資料 4.2.3.2-3）
10) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, September 2003.
11) Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Orskov H. Growth in young rats after termination of sodium selenite exposure: Studies of growth hormone and somatomedin C. Toxicology. 1988;48(2):167-76.（参考資料 4.2.3.2-4）
12) Halverson AW, Palmer IS, Guss PL. Toxicity of selenium to post-weanling rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1966;9(3):477-84.（参考資料 4.2.3.2-5）
13) 新エネルギー・産業技術総合開発機構. 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 128, セレン及びその化合物. 2008. Available from: http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/178riskdoc.pdf
14) Chen C, Hedstrom O, Whanger PD. Effect of vitamin B_{12} on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite. Toxicology. 1993;85(2-3):101-15.（参考資料 4.2.3.2-6）
15) Jia X, Li N, Chen J. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats. Life Sci. 2005;76(17):1989-2003.（参考資料 4.2.3.2-7）
16) Kołodziejczyk L, Put A, Grzela P. Liver morphology and histochemistry in rats resulting from

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

17) Turan B, Hotomaroglu Ö, Kiliç M, Demirel-Yilmaz E. Cardiac dysfunction induced by low and high diet antioxidant levels comparing selenium and vitamin E in rats. Regul Toxicol Pharmacol. 1999;29:142-50.（参考資料 4.2.3.2-9）
18) Griffiths JC, Matulka RA, Power R. Acute and subchronic toxicity studies on Sel-Plex®, a standardized, registered high-selenium yeast. Int J Toxicol. 2006;25(6):465-76.（参考資料 4.2.3.2-10）
19) Mahan DC, Magee PL. Efficacy of dietary sodium selenite and calcium selenite provided in the diet at approved, marginally toxic, and toxic levels to growing swine. J Anim Sci. 1991;69(12):4722-5.（参考資料 4.2.3.2-11）
20) Mihailović M, Matić G, Lindberg P, Žigić B. Accidental selenium poisoning of growing pigs. Biol Trace Elem Res. 1992;33:63-9.（参考資料 4.2.3.2-12）
21) Noda M, Takano T, Sakurai H. Mutagenic activity of selenium compounds. Mutat Res. 1979;66(2):175-9.（参考資料 4.2.3.3.1-1）
22) Balansky RM. Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo. Mutat Res. 1991;263(4):231-6. （参考資料 4.2.3.3.1-2, 4.2.3.3.2-2）
23) Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y, Kurata H, Tonomura M, Tonomura A. Studies on selenium-related compounds. V. Cytogenetic effect and reactivity with DNA. Mutat Res. 1976;40(3):177-84. （参考資料 4.2.3.3.1-3）
24) Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. Mutat Res. 1986;169:61-9.（参考資料 4.2.3.3.1-4, 4.2.3.3.2-5）
25) Khalil AM. The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium. Mutat Res. 1989;224(4):503-6.（参考資料 4.2.3.3.1-5）
26) Biswas S, Talukder G, Sharma A. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. Toxicol In Vitro. 2000;14(5):405-8.（参考資料 4.2.3.3.1-6）
27) Lo LW, Koropatnick J, Stich HF. The mutagenicity and cytotoxicity of selenite, "activated" selenite and selenate for normal and DNA repair-deficient human fibroblasts. Mutat Res. 1978;49(3):305-12.（参考資料 4.2.3.3.1-7）
28) Whiting RF, Wei L, Stich HF. Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione. Mutat Res. 1980;78(2):159-69.（参考資料 4.2.3.3.1-8）
29) Ray JH, Altenburg LC. Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium. Mutat Res. 1980;78:261-6.（参考資料 4.2.3.3.1-9）
30) Rusov Č, Živković R, Soldatović B, Jojić-Maličević L, Stanimirović Z. A study of selenium genotoxicity in the micronucleus test on mice. Acta Veterinaria. 1996;45(2-3):161-6.（参考資料 4.2.3.3.2-1）
31) Itoh S, Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by

metallothionein inducer. Mutat Res. 1996;367(4):233-6. （参考資料 4.2.3.3.2-3）
32) 食品安全委員会. 添加物評価書. 亜セレン酸ナトリウム（第 2 版）. 2015. Available from: http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20151106466
33) Norppa H, Westermarck T, Oksanen A, Rimaila-Pärnänen E, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. II. Aberrations in mouse bone marrow and primary spermatocytes. Hereditas. 1980;93(1):97-9. （参考資料 4.2.3.3.2-4）
34) Norppa H, Westermarck T, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow. Hereditas. 1980;93(1):101-5.（参考資料 4.2.3.3.2-6）
35) Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival, and tumors. Arch Environ Health. 1972;24(1):66-71.（参考資料 4.2.3.4.1-1）
36) Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: Effect on growth, survival and tumors. J Nutr. 1971;101:1531-40.（参考資料 4.2.3.4.1-2）
37) Tinsley IJ, Harr JR, Bone JF, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity. In: Muth OH, Odfield JE, Weswig PH, editors. Selenium in biomedicine. Proceedings of the first international symposium; 1966; Oregon State University. AVI publishing Co.; 1967. p. 141-52.（参考資料 4.2.3.4.1-3）
38) Harr JR, Bone JF, Tinsley IJ, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Muth OH, Oldfield JE, Weswig PH, editors. Selenium in biomedicine. Proceedings of the first international symposium; 1966; Oregon State University. AVI publishing Co.; 1967. p. 153-78.（参考資料 4.2.3.4.1-4）
39) Nobunaga T, Satoh H, Suzuki T. Effects of sodium selenite on methylmercury embryotoxicity and teratogenicity in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1979;47(1):79-88.（参考資料 4.2.3.5.1-1）
40) Parshad RK. Effects of selenium toxicity on oestrous cyclicity, ovarian follicles, ovulation and foetal survival in rats. Indian J Exp Biol. 1999;37(6):615-7.（参考資料 4.2.3.5.1-2）
41) Kaushal N, Bansal MP. Diminished reproductive potential of male mice in response to selenium-induced oxidative stress: Involvement of HSP70, HSP70-2, and MSJ-1. J Biochem Mol Toxicol. 2009;23(2):125-36. （参考資料 4.2.3.5.1-3）
42) 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書. セレン. 2012. Available from: http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20030703117
43) Danielson M, Teiling AKY, Danielsson BRG. Developmental toxicity of selenite: Teratological and behavioral studies in rats and effects on embryonic cells in vitro. Int J Feto-Matern Med. 1988;1(2):31-41.（参考資料 4.2.3.5.2-1, 4.2.3.5.3-1）
44) Helal MA. Toxicological study of sodium selenite on fetal development and DNA fragmentation in liver cells of pregnant rats. Biol Trace Elem Res. 2011;140(1):114-26.（参考資料 4.2.3.5.2-2）
45) Ferm VH, Hanlon DP, Willhite CC, Choy WN, Book SA. Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters. Reprod Toxicol. 1990;4(3):183-90.（参考資料 4.2.3.5.2-3）
46) Berschneider VF, Willer S, Hess M, Neuffer K. Fetale und maternale schadwirkungen bei

kaninchen nach der applikation von natriumselenit, Ursoselevit pro inj.® und Ursoselevit-Prämix®. Monatsh Veterinarmed 1977;32(8):299-304.（参考資料 4.2.3.5.2-4）

47) Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Esmann J. Evidence that selenium induces growth retardation through reduced growth hormone and somatomedin C production. Endocrinology. 1987;120(2):659-63.（参考資料 4.2.3.5.3-2）

48) Ošťádalová I, Babický A, Obenberger J. Cataract induced by administration of a single dose of sodium selenite to suckling rats. Experientia. 1978;34(2):222-3.（参考資料 4.2.3.5.4-1）

49) Ošťádalová I, Babický A, Obenberger J. Cataractogenic and lethal effect of selenite in rats during postnatal ontogenesis. Physiol Bohemoslov. 1979;28(5):393-7.（参考資料 4.2.3.5.4-2）

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

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

52) Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA, Henningsen GM. Immune responses in rats supplemented with selenium. Clin Exp Immunol. 1986;63(3):570-6.（参考資料 4.2.3.7.2-2）

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

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

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

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

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

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

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

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

61) Norppa H, Westermarck T, Laasonen M, Knuutila L, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. I. Aberrations and sister chromatid exchanges in human lymphocytes.

Hereditas. 1980;93(1):93-6.

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

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

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

65) Seko Y, Imura N. Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity. Biomed Environ Sci. 1997;10(2-3):333-9.

66) US EPA (Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS). Selenium and Selenium compounds; CASRN 7782-49-2. Available from: https://cfpub.epa.gov/neca/iris/iris_documents/documents/subst/0472_summary.pdf

67) IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall evaluation of carcinogenicity. An updating of IARC monographs vol 1-42. Supplement 7. 1987.

68) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書. 2014. p.311-4. Available from: http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf

2.6.7　毒性試験の概要表

目次

2.6.7　毒性試験の概要表 2
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2　トキシコキネティックス：トキシコキネティックス試験の一覧表 9
2.6.7.3　トキシコキネティックス：トキシコキネティックス試験成績の一覧 9
2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 10
2.6.7.5　単回投与毒性試験 13
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 14
2.6.7.7　反復投与毒性試験 14
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 63
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 76
2.6.7.10　がん原性試験 86
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 100
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 101
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 109
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体への機能に関する試験 120
2.6.7.15　新生児を用いた試験 125
2.6.7.16　局所刺激性試験 129
2.6.7.17　その他の毒性試験 129

2.6.7　毒性試験の概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

試験の種類	動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	マウス／Swiss（♂/♀）	静脈内投与	単回	1, 3, 5, 10, 15, 20 mg/kg ［0.46, 1.4, 2.3, 4.6, 6.8, 9.1 mg Se/kg］[a)]	不適	4.2.3.1-1
	マウス／ICR-JCL（♂）	皮下投与	単回	6.6, 10.5, 16.9, 26.9 mg/kg [b)] ［3.0, 4.8, 7.7, 12.3 mg Se/kg］	不適	4.2.3.1-2
	ラット／不明（性別不明）	静脈内投与	単回	4.4, 6.6, 8.8 mg/kg [b)] ［2.0, 3.0, 4.0 mg Se/kg］	不適	4.2.3.1-3
	ラット／SD（♂）	経口投与	単回	記載なし	不適	4.2.3.1-4
	ラット／Long-Evans（♂/♀）	経口投与	単回	21.9, 27.4, 32.8 mg/kg [b)] ［10.0, 12.5, 15.0 mg Se/kg］	不適	4.2.3.1-5
	イヌ／雑種（性別不明）	静脈内投与	単回	1.92, 2.2, 3.3, 4.4 mg/kg [b)] ［0.875, 1.0, 1.5, 2.0 mg Se/kg］	不適	4.2.3.1-6
				0.22→0.55→1.09→2.2→4.4 mg Se/kg [b)] ［0.1→0.25→0.5→1.0→2.0 mg Se/kg］		

a）: Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

b）: Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Na_2SeO_3 投与量を示す。

試験の種類	動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験	マウス／BALB/c（♂）	飲水投与	14 日間	0.24, 0.58, 1.34 mg Se/kg/day	不適	4.2.3.2-1
	マウス／$B6C3F_1$（♂/♀）	飲水投与	13 週間	2, 4, 8, 16, 32 ppm ［0.14, 0.3, 0.5, 0.9, 1.6 mg Se/kg/day］	適	4.2.3.2-2
	ラット／不明（♂）	混餌投与	5 週間	2, 4 ppm ［0.1, 0.2 mg Se/kg/day］ a)	不適	4.2.3.2-3
	ラット／不明（♂）	飲水投与	3 週間、 6 週間	3 ppm ［0.64 mg Se/kg/day］ a)	不適	4.2.3.2-4
	ラット／SD（♂）	混餌投与	6 週間	1.6, 3.2, 4.8, 6.4, 8.0, 9.6 ppm ［0.16, 0.32, 0.48, 0.64, 0.8, 0.96 mg Se/kg/day］ b)	不適	4.2.3.2-5
	ラット／SD（♂）	混餌投与	8 週間	5.2, 7.2, 9.2 mg Se/kg diet ［0.25, 0.35, 0.45 mg Se/kg/day］ a)	不適	4.2.3.2-6
	ラット／F344/N（♂/♀）	飲水投与	13 週間	2, 4, 8, 16, 32 ppm ［♂ : 0.08, 0.13, 0.2, 0.4, 0.8 mg Se/kg/day ♀ : 0.08, 0.13, 0.2, 0.4, 0.9 mg Se/kg/day］	適	4.2.3.2-2
	ラット／SD（♂/♀）	混餌投与	13 週間	2, 3, 4, 5 ppm ［♂ : 0.14, 0.22, 0.31, 0.40 mg Se/kg/day ♀ : 0.20, 0.33, 0.42, 0.48 mg Se/kg/day］	不適	4.2.3.2-7

a）: ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

b）: 初期リスク評価書（2008）による Se 換算投与量を示す。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（つづき）

試験の種類		動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験		ラット／Wistar（♂）	混餌投与	3 ヵ月間	0.005, 0.01 mg/kg/day ［0.002, 0.004 mg Se/kg/day］[a)]	不適	4.2.3.2-8
		ラット／Wistar（♂/♀）	混餌投与	12～14 週間	0.225, 4.2 mg Se/kg diet ［0.017 [b)], 0.324 mg Se/kg [c)]］	不適	4.2.3.2-9
		イヌ／Beagle（♂/♀）	経口投与	90 日間	1.3 mg/kg/day ［0.6 mg Se/kg/day］	適	4.2.3.2-10
		ブタ／不明（性別不明）	混餌投与	35 日間	5, 15 ppm ［0.25, 0.47 mg Se/kg/day］[c)]	不適	4.2.3.2-11
		ブタ／ Landrace×Yorkshire （性別不明）	混餌投与	8 週間	8.2, 14.75, 26.65 µg Se/g diet ［0.33 [c)], 0.59 [c)], 1.07 [b)] mg Se/kg/day］	不適	4.2.3.2-12
遺伝毒性試験	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA100、TA98、TA1537	*In vitro*	—	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 µmoles	不適	4.2.3.3.1-1
		S. typhimurium TA1535	*In vitro*	—	1.16×10^{-5}, 2.9×10^{-5} M	不適	4.2.3.3.1-2
	DNA 損傷試験	*B. subtilis* H17（rec^+）、M45（rec^-）	*In vitro*	—	7.82, 15.63, 31.25, 62.5 mM	不適	4.2.3.3.1-1
		B. subtilis 17A（rec^+）、45T（rec^-）	*In vitro*	—	0.1, 1, 10 mg	不適	4.2.3.3.1-3

a）：初期リスク評価書（2008）による Se 換算投与量を示す。

b）：ATSDR（2003）の Se 換算投与量を参考にした推定 Se 投与量を示す。

c）：ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（つづき）

試験の種類		動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
遺伝毒性試験	染色体異常試験	ラット全血由来リンパ球	*In vitro*	—	1×10^{-6}, 5×10^{-6}, 7.5×10^{-6}, 1×10^{-5}, 2.5×10^{-5} M	不適	4.2.3.3.1-4
		ヒト末梢血リンパ球	*In vitro*	—	13×10^{-5}, 26×10^{-5} M	不適	4.2.3.3.1-3
		ヒト末梢血リンパ球	*In vitro*	—	8×10^{-8}, 8×10^{-7}, 8×10^{-6}, 8×10^{-5} M	不適	4.2.3.3.1-5
		ヒト末梢血リンパ球	*In vitro*	—	2.32×10^{-7}, 1.16×10^{-7}, 2.9×10^{-6}, 5.8×10^{-6}, 2.9×10^{-5} M	不適	4.2.3.3.1-6
		ヒト繊維芽細胞	*In vitro*	—	2×10^{-5}, 4×10^{-5}, 8×10^{-5}, 1×10^{-4}, 2×10^{-4}, 4×10^{-4}, 8×10^{-4}, 1×10^{-3}, 3×10^{-3} M	不適	4.2.3.3.1-7
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	*In vitro*	—	2×10^{-5}, 4×10^{-5}, 8×10^{-5}, 1×10^{-4}, 2×10^{-4}, 4×10^{-4}, 8×10^{-4}, 1×10^{-3}, 3×10^{-3} M	不適	4.2.3.3.1-8
	UDS 試験	ヒト繊維芽細胞	*In vitro*	—	1×10^{-7}～1×10^{-2} M	不適	4.2.3.3.1-8
	SCE 試験	ヒト全血由来リンパ球	*In vitro*	—	1.19×10^{-6}, 1.58×10^{-6}, 3.95×10^{-6}, 7.90×10^{-6}, 1.19×10^{-5}, 1.58×10^{-5}, 3.95×10^{-5} M	不適	4.2.3.3.1-9
	小核試験	マウス／BALB/c（♀）	筋肉内投与	2 日間	0.2, 2.0, 10.0 mg/kg/day［0.06, 0.6, 3 mg Se/kg/day］a)	不適	4.2.3.3.2-1
		マウス／BDF_1（♂）	飲水投与	7 日間	10 ppm［0.9 mg Se/kg/day］a)	不適	4.2.3.3.2-2
		マウス／ddY（♂）	腹腔内投与	2 日間	0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg/day b)［0.38, 0.77, 1.5, 3.1 mg Se/kg/day］a)	不適	4.2.3.3.2-3

a）：添加物評価書による Se 換算投与量を示す。

b）：亜セレン酸（H_2SeO_3）の投与量を示す。

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（つづき）

試験の種類		動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
遺伝毒性試験	染色体異常試験	マウス／NMRI（♂）	腹腔内投与	単回	［0.8 mg Se/kg］	不適	4.2.3.3.2-4
		ラット／Wistar（性別不明）	静脈内投与	単回又は2日間	投与回数2回（リンパ球を用いて評価）：1.5, 2.0, 2.5, 5, 6 mg/kg/day［0.7, 0.9, 1.15, 2.3, 2.7 mg Se/kg/day］[a)]	不適	4.2.3.3.2-5
					投与回数1回（骨髄細胞を用いて評価）：6 mg/kg［2.7 mg Se/kg］[a)]		
					投与回数2回（骨髄細胞を用いて評価）：5, 6 mg/kg/day［2.3, 2.7 mg Se/kg/day］[a)]		
		ハムスター／Chinese（♂/♀）	腹腔内投与	単回	［0.3, 0.6, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 mg Se/kg］	不適	4.2.3.3.2-6
	SCE 試験	ハムスター／Chinese（♂/♀）	腹腔内投与	単回	［0.3, 0.6, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 mg Se/kg］	不適	4.2.3.3.2-6
がん原性試験		マウス／Swiss（♂/♀）	飲水投与	生涯	3 ppm［0.3 mg Se/kg/day］[b)]	不適	4.2.3.4.1-1
		ラット／Long-Evans（♂/♀）	飲水投与	生涯	2～3 ppm［0.2 mg Se/kg/day］[b)]	不適	4.2.3.4.1-2
		ラット／Wistar（♂/♀）	混餌投与	最長で32ヵ月間	0.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 16.0 ppm［0.025, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.8 mg Se/kg/day］[c)]	不適	4.2.3.4.1-3 4.2.3.4.1-4

a）：Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

b）：初期リスク評価書（2008）による Se 換算投与量を示す。

c）：ATSDR（2003）による Se 換算投与量及びこれを参考にした推定 Se 投与量を示す。

試験の種類		動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
生殖発生毒性試験	重要な試験以外の試験：該当なし						
	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	マウス／IVCS（♀）	飲水投与	交配前 30 日～妊娠 18 日目	3, 6 ppm［0.17, 0.34 mg Se/kg/day］[a)]	不適	4.2.3.5.1-1
		ラット／Wistar（♀）	腹腔内投与	単回又は 4 回	2.0, 4.0 mg/kg/回［0.91, 1.83 mg Se/kg/回］[b)]	不適	4.2.3.5.1-2
		マウス／BALB/c（♂）	混餌投与	交配前 8 週間	0.02, 0.2, 1 ppm［0.003, 0.03, 1.5 mg Se/kg/day］[c)]	不適	4.2.3.5.1-3
	胚･胎児発生に関する試験	ラット／SD（妊娠雌）	経口投与	妊娠 7 日目～16 日目	5, 10 mg/kg/day［1.5, 3 mg Se/kg/day］	不適	4.2.3.5.2-1
		ラット／Wistar（妊娠雌）	経口投与	妊娠 7 日目～19 日目	［0.005, 0.01 mg Se/kg/day］	不適	4.2.3.5.2-2
		シリアンハムスター／LKY（妊娠雌）	静脈内投与	妊娠 8 日目	11, 17, 23 μmol/kg［0.87, 1.34, 1.82 mg Se/kg］[b)]	不適	4.2.3.5.2-3
			経口投与		23, 58, 80, 90, 100, 110 μmol/kg［1.82, 4.58, 6.32, 7.11, 7.90, 8.69 mg Se/kg］[b)]		

a）: ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

b）: Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

c）: 清涼飲料水評価書（2012）による Se 換算投与量を示す。

試験の種類		動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
生殖発生毒性試験	胚・胎児発生に関する試験	ウサギ／NZW（妊娠雌）	静脈内投与	妊娠 9 日目	1.75 mg/kg［0.8 mg Se/kg］[a)]	不適	4.2.3.5.2-4
	出生前及び出生後の発生並びに母体への機能に関する試験	ラット／SD（妊娠雌）	経口投与	妊娠 7 日目～16 日目	5, 10 mg/kg/day［1.5, 3 mg Se/kg/day］	不適	4.2.3.5.3-1
		ラット／Wistar（♂）	飲水投与	出生～80 日齢	5 ppm［0.96 mg Se/kg/day］[b)]	不適	4.2.3.5.3-2
新生児を用いた試験		ラット／Wistar（♂）	皮下投与	単回	5, 10, 20, 40, 60 µmol/kg［0.395, 0.790, 1.58, 3.16, 4.74 mg Se/kg］[a)]	不適	4.2.3.5.4-1
		ラット／Wistar（♂）	皮下投与	単回	20, 40 µmol/kg［1.58, 3.16 mg Se/kg］[a)]	不適	4.2.3.5.4-2
		ラット／Wistar（♂）	皮下投与	5 回（隔日）	合計投与量：30, 35, 40, 45, 50 nmol/g［2.37, 2.77, 3.16, 3.56, 3.95 mg Se/kg］[a)]	不適	4.2.3.5.4-3
局所刺激性試験		該当なし					
その他の試験	抗原性試験	該当なし					

a）：Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

b）：ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（つづき）

試験の種類		動物種／系統（性別）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	CTD における記載箇所
その他の試験	免疫毒性試験	マウス／BALB/c（♂）	飲水投与	14 日間	1, 3, 9 ppm ［0.17, 0.38, 0.82 mg Se/kg/day］[a)]	不適	4.2.3.7.2-1
		ラット／SD（♀）	飲水投与	10 週間	0.5, 2.0, 5.0 ppm ［0.07, 0.28, 0.7 mg Se/kg/day］[a)]	不適	4.2.3.7.2-2
	甲状腺ホルモンへの影響	ラット／SD（♂）	混餌投与	40 日間	38 ± 3, 50, 100, 300, 600, 3000 μg Se/kg diet ［0.0034 [b)], 0.0045 [b)], 0.009 [a)], 0.026 [a)], 0.055 [a)], 0.27 [a)] mg Se/kg/day］	不適	4.2.3.7.7-1
		ラット／Wistar（♂）	混餌投与	110 日間	2 mg Se/kg diet ［0.105 mg Se/kg/day］[a)]	不適	4.2.3.7.7-2

a）: ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

b）: ATSDR（2003）による Se 換算投与量を参考にした推定 Se 投与量を示す。

2.6.7.2　トキシコキネティックス：トキシコキネティックス試験の一覧表

該当なし

2.6.7.3　トキシコキネティックス：トキシコキネティックス試験成績の一覧

該当なし

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

試験の種類	ロット番号	純度	被験物質の製造元	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験：マウス静脈内投与	—	—	Pfaltz and Bauer, Inc.	4.2.3.1-1
単回投与毒性試験：マウス皮下投与	—	—	—	4.2.3.1-2
単回投与毒性試験：ラット静脈内投与	—	—	—	4.2.3.1-3
単回投与毒性試験：ラット経口投与	Stock No. SE-103	—	Alfa Inorganic, Inc.	4.2.3.1-4
単回投与毒性試験：ラット経口投与	—	—	—	4.2.3.1-5
単回投与毒性試験：イヌ静脈内投与	—	—	—	4.2.3.1-6
反復投与毒性試験：マウス 14 日間飲水投与試験	—	—	Sigma	4.2.3.2-1
反復投与毒性試験：マウス 13 週間飲水投与試験	Lot 43489	98%	Noah Industrial Co.	4.2.3.2-2
反復投与毒性試験：ラット 5 週間混餌投与試験	—	—	Romali	4.2.3.2-3
反復投与毒性試験：離乳後ラット 3 又は 6 週間飲水投与試験	—	—	—	4.2.3.2-4
反復投与毒性試験：離乳後ラット 6 週間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.2-5
反復投与毒性試験：離乳後ラット 8 週間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.2-6
反復投与毒性試験：ラット 13 週間飲水投与試験	Lot 43489	98%	Noah Industrial Co.	4.2.3.2-2
反復投与毒性試験：ラット 13 週間混餌投与試験	—	—	Beijing Chemical Factory	4.2.3.2-7
反復投与毒性試験：ラット 3 ヵ月間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.2-8
反復投与毒性試験：離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.2-9
反復投与毒性試験：ビーグル犬 90 日間反復投与試験	—	—	Alltech	4.2.3.2-10
反復投与毒性試験：ブタ 35 日間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.2-11
反復投与毒性試験：ブタ 8 週間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.2-12

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（つづき）

試験の種類	ロット番号	純度	被験物質の製造元	CTD における記載箇所
In vitro 遺伝毒性：細菌を用いた復帰突然変異試験（A）	—	—	—	4.2.3.3.1-1
In vitro 遺伝毒性：細菌を用いた復帰突然変異試験（B）	—	—	Merck	4.2.3.3.1-2
In vitro 遺伝毒性：DNA 損傷試験（A）	—	—	—	4.2.3.3.1-1
In vitro 遺伝毒性：DNA 損傷試験（B）	—	—	Wako Pure Chemical Co.	4.2.3.3.1-3
In vitro 遺伝毒性：ラット全血由来リンパ球を用いた染色体異常試験	—	—	—	4.2.3.3.1-4
In vitro 遺伝毒性：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（A）	—	—	Wako Pure Chemical Co.	4.2.3.3.1-3
In vitro 遺伝毒性：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（B）	—	—	Alfa Poducts	4.2.3.3.1-5
In vitro 遺伝毒性：ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（C）	—	—	Sigma Chemical Co.	4.2.3.3.1-6
In vitro 遺伝毒性：ヒト繊維芽細胞を用いた染色体異常試験	—	—	—	4.2.3.3.1-7
In vitro 遺伝毒性：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験	—	—	Terochem Laboratories	4.2.3.3.1-8
In vitro 遺伝毒性：ヒト繊維芽細胞を用いた UDS 試験	—	—	Terochem Laboratories	4.2.3.3.1-8
In vitro 遺伝毒性：ヒト全血由来リンパ球を用いた SCE 試験	—	—	ICN Pharmaceuticals	4.2.3.3.1-9
In vivo 遺伝毒性：マウスを用いた筋肉内投与後の小核試験	—	—	—	4.2.3.3.2-1
In vivo 遺伝毒性：マウスを用いた飲水投与後の小核試験	—	—	Merck	4.2.3.3.2-2
In vivo 遺伝毒性：マウスを用いた腹腔内投与後の小核試験 a)	—	—	Wako Pure Chemical	4.2.3.3.2-3
In vivo 遺伝毒性：マウスを用いた腹腔内投与後の染色体異常試験	—	—	Medica	4.2.3.3.2-4
In vivo 遺伝毒性：ラットを用いた静脈内投与後の染色体異常試験	—	—	—	4.2.3.3.2-5
In vivo 遺伝毒性：ハムスターを用いた腹腔内投与後の染色体異常試験	—	—	Medica	4.2.3.3.2-6
In vivo 遺伝毒性：ハムスターを用いた腹腔内投与後の SCE 試験	—	—	Medica	4.2.3.3.2-6

a）：投与物質は亜セレン酸（H_2SeO_3）を使用した。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（つづき）

試験の種類	ロット番号	純度	製造元	CTD における記載箇所
がん原性試験 ： マウス生涯飲水投与試験	—	—	—	4.2.3.4.1-1
がん原性試験 ： ラット生涯飲水投与試験	—	—	—	4.2.3.4.1-2
がん原性試験 ： ラット生涯混餌投与試験	—	—	Noranda Mines, Ltd.	4.2.3.4.1-3, -4
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ： マウス飲水投与試験	—	—	Nakarai Chemicals	4.2.3.5.1-1
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ： ラット腹腔内投与試験	—	—	—	4.2.3.5.1-2
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ： マウス混餌投与試験	—	—	Sigma-Aldrich	4.2.3.5.1-3
胚・胎児発生に関する試験 ： ラット経口投与試験（A）	—	—	Merck	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関する試験 ： ラット経口投与試験（B）	—	98%	Alpha Aromatic Company	4.2.3.5.2-2
胚･胎児発生に関する試験 ： シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験	—	—	INC-K and K Labs	4.2.3.5.2-3
胚・胎児発生に関する試験 ： ウサギ静脈内投与試験	—	—	—	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ： ラット経口投与試験（A）	—	—	Merck	4.2.3.5.3-1
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ： 出生ラット飲水投与試験	—	—	Merck	4.2.3.5.3-2
新生児を用いた試験 ： 乳児ラット皮下投与試験	—	—	—	4.2.3.5.4-1
新生児を用いた試験 ：5 日齢から 60 日齢ラット皮下投与試験	—	—	—	4.2.3.5.4-2
新生児を用いた試験 ： 乳児ラットの隔日皮下投与試験	—	—	—	4.2.3.5.4-3
免疫毒性試験 ： 雄性マウス 14 日間飲水投与試験	—	—	Sigma Chemical Company	4.2.3.7.2-1
免疫毒性試験 ： 雌性ラット 10 週間飲水投与試験	—	—	ICN Nutritional Biochemicals	4.2.3.7.2-2
甲状腺ホルモンへの影響 ： 雄性ラット 40 日間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.7.7-1
甲状腺ホルモンへの影響 ： 雄性ラット 110 日間混餌投与試験	—	—	—	4.2.3.7.7-2

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質 ： 亜セレン酸 Na　　CTD における記載箇所 ：4.2.3.1-1, 4.2.3.1-2, 4.2.3.1-3, 4.2.3.1-4, 4.2.3.1-5, 4.2.3.1-6

動物種	系統	投与方法	投与量	動物数	LD_{50}	特記事項
マウス	Swiss	静脈内投与	1, 3, 5, 10, 15, 20 mg/kg ［0.46, 1.4, 2.3, 4.6, 6.8, 9.1 mg Se/kg］ a)	雌雄各 4 匹／群	5.0 mg/kg ［2.3 mg Se/kg］ a)	主に筋肉の麻痺、呼吸停止及び心停止がみられた。
	ICR -JCL	皮下投与	6.57, 10.5, 16.9, 26.9 mg/kg b) ［3.0, 4.8, 7.7, 12.3 mg Se/kg］	雄 7 匹／群	［6 mg Se/kg］	4.8 mg Se/kg : 7 匹中 1 匹が死亡。 7.7 mg Se/kg 以上 ： 全例死亡。
ラット	不明	静脈内投与	4.4, 6.6, 8.8 mg/kg b) ［2.0, 3.0, 4.0 mg Se/kg］	10～16 匹／群	記載なし	3.0 mg Se/kg で 16 匹中 8 匹が死亡した。
	SD	経口投与	記載なし	雄 6 匹／群	7 mg/kg ［3.2 mg Se/kg］ a)	立毛、活動性減少、呼吸困難、下痢、摂食障害と悪液質がみられた。
	Long-Evans	経口投与	21.9, 27.4, 32.8 mg/kg b) ［10.0, 12.5, 15.0 mg Se/kg ］	雌雄各 5～19 匹／群	［12.5 mg Se/kg］	ニンニク臭、体重減少、下痢、流涙、鼻からの出血、肛門周囲の汚れ、極度の嗜眠、肝損傷、小腸と脾臓からの出血及び胃内液体貯留がみられた。
イヌ	雑種	静脈内投与	1.92, 2.2, 3.3, 4.4 mg/kg b) ［0.875, 1.0, 1.5, 2.0 mg Se/kg］	5～10 匹／群	［0.875～1 mg Se/kg］	LD_{50} を求めた試験以外に、11 匹の動物を用いて、0.1～2.0 mg Se/kg を静脈内投与した漸増試験で、嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸、不整脈のような心血管系変化がみられ、1.0 mg Se/kg で 11 匹中 2 匹、2.0 mg Se/kg で 9 匹中 9 匹が死亡した。
			0.22→0.55→1.09→2.2→4.4 mg Se/kg b) ［0.1→0.25→0.5→1.0→2.0 mg Se/kg］	9～11 匹		

a）: Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

b）: Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Na_2SeO_3 投与量を示す。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.7　反復投与毒性試験

2.6.7.7-1　反復投与毒性試験 ： マウス 14 日間飲水投与試験

表題 : Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium.

動物種／系統／性別 ： マウス／BALB/c／雄　　投与期間 : 14 日間　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na

週齢／体重 : 6～7 週齢／21.0～24.5 g　　投与方法 ： 飲水投与　　GLP 適用 ： 不適

溶媒 ： 脱イオン水　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-1

無毒性量 : 0.24 mg Se/kg/day §　　文献掲載年 : 2000 年（米国）

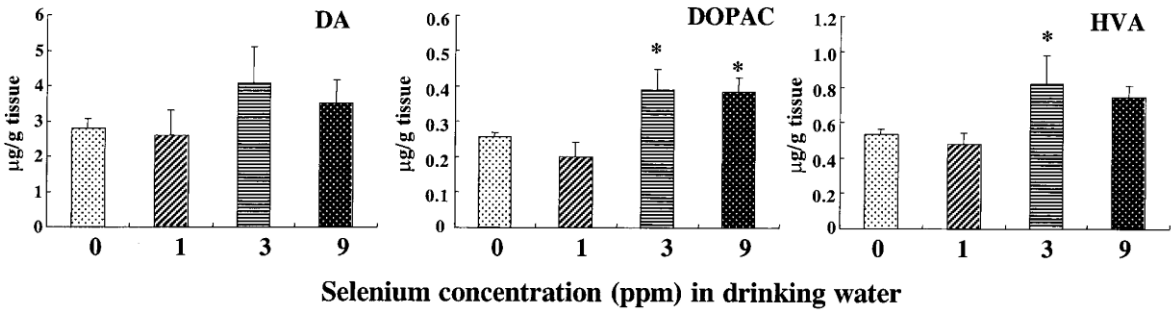
飲水中 Se 濃度（ppm）a)	0	1	3	9
餌中 Se 濃度（ppm）	0.2			
Se 投与量（飲水+餌）（mg Se/kg/day）	0.03	0.24	0.58	1.34
動物数	5	5	5	5
最終体重（g）b)	23.70 ± 0.52	24.00 ± 0.27	23.10 ± 0.43 *	21.20 ± 0.70 *
摂餌量（g/day/group）b)	19.52 ± 1.00	17.91 ± 1.01	17.67 ± 0.78	15.51 ± 0.83 *
摂水量（mL/day/group）b)	27.17 ± 0.85	25.17 ± 1.13	21.00 ± 1.16 **	15.46 ± 1.03 **

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。

b）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。

Fisher's PLSD test : * $P < 0.01$、 ** $P < 0.001$

線条体中のドパミン及びドパミン代謝物濃度	

平均 ± 標準誤差を示す（n = 5）。

Fisher's PLSD test : * $P < 0.05$

飲水中 Se 濃度（ppm）		0	1	3	9
神経伝達物質又はその代謝物濃度（μg/g）					
NE	大脳	0.286 ± 0.019	0.343 ± 0.048	0.342 ± 0.061	0.329 ± 0.075
	小脳	0.292 ± 0.015	0.284 ± 0.025	0.278 ± 0.010	0.296 ± 0.035
	髄質	0.779 ± 0.037	0.868 ± 0.031 *	0.719 ± 0.033	0.773 ± 0.017
	中脳	0.570 ± 0.028	0.538 ± 0.021	0.561 ± 0.008	0.576 ± 0.027
	線条体	0.643 ± 0.069	0.735 ± 0.204	0.553 ± 0.109	0.522 ± 0.103
	視床下部	2.846 ± 0.149	2.820 ± 0.450	2.743 ± 0.406	2.818 ± 0.207
5-HT	大脳	0.398 ± 0.031	0.447 ± 0.056	0.453 ± 0.064	0.442 ± 0.094
	小脳	0.100 ± 0.004	0.115 ± 0.025	0.087 ± 0.014	0.119 ± 0.022
	髄質	0.510 ± 0.019	0.570 ± 0.033	0.496 ± 0.025	0.543 ± 0.010
	中脳	0.356 ± 0.027	0.354 ± 0.018	0.334 ± 0.013	0.413 ± 0.029
	線条体	0.572 ± 0.035	0.605 ± 0.101	0.625 ± 0.066	0.537 ± 0.071
	視床下部	0.735 ± 0.037	0.854 ± 0.149	0.722 ± 0.114	0.874 ± 0.062
5-HIAA	大脳	0.099 ± 0.010	0.096 ± 0.012	0.112 ± 0.013	0.118 ± 0.021
	小脳	0.035 ± 0.008	0.033 ± 0.005	0.029 ± 0.004	0.036 ± 0.006
	髄質	0.123 ± 0.006	0.128 ± 0.007	0.147 ± 0.015	0.162 ± 0.018
	中脳	0.098 ± 0.008	0.082 ± 0.009	0.091 ± 0.009	0.116 ± 0.003 #
	線条体	0.119 ± 0.016	0.110 ± 0.015	0.123 ± 0.017	0.138 ± 0.017
	視床下部	0.128 ± 0.015	0.142 ± 0.024	0.139 ± 0.016	0.169 ± 0.021

値は平均 ± 標準誤差を示す（n = 5）。

Fisher's PLSD test : * $P < 0.01$（vs 3 ppm）又は $P < 0.05$（vs 9 ppm）、# $P < 0.01$（vs 1 ppm）又は $P < 0.05$（vs 3 ppm）

飲水中 Se 濃度（ppm）[a)]		0	1	3	9
神経伝達物質又はその代謝物濃度（μg/g）					
DOPAC/DA	大脳	0.069 ± 0.008	0.054 ± 0.003	0.061 ± 0.003	0.077 ± 0.013
	小脳	1.647 ± 0.572	1.856 ± 0.381	1.396 ± 0.200	1.098 ± 0.416
	髄質	0.380 ± 0.043	0.363 ± 0.059	0.417 ± 0.068	0.500 ± 0.126
	中脳	0.187 ± 0.034	0.124 ± 0.021	0.126 ± 0.008	0.247 ± 0.022 #
	線条体	0.095 ± 0.009	0.087 ± 0.012	0.119 ± 0.028	0.124 ± 0.021
	視床下部	0.163 ± 0.029	0.125 ± 0.009	0.208 ± 0.073	0.208 ± 0.071
HVA/DA	大脳	0.155 ± 0.013	0.144 ± 0.006	0.164 ± 0.009	0.188 ± 0.012 *
	小脳	1.499 ± 0.446	2.172 ± 1.103	1.103 ± 0.386	1.113 ± 0.288
	髄質	1.064 ± 0.075	0.870 ± 0.058	1.020 ± 0.094	1.074 ± 0.144
	中脳	0.461 ± 0.094	0.287 ± 0.054	0.316 ± 0.036	0.617 ± 0.042 ##
	線条体	0.204 ± 0.033	0.228 ± 0.043	0.230 ± 0.034	0.238 ± 0.038
	視床下部	0.302 ± 0.026	0.233 ± 0.042	0.295 ± 0.030	0.372 ± 0.040

値は平均 ± 標準誤差を示す（n = 5）。

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。

Fisher's PLSD test : * $P < 0.05$（vs 0 ppm）又は $P < 0.01$（vs 1 ppm）、# $P < 0.01$（vs 1 ppm、3 ppm）、## $P < 0.01$（vs 1 ppm、3 ppm）

2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：マウス 13 週間飲水投与試験

表題：NTP toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite (CAS Nos. 13410-01-0 and 10102-18-8) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice.

動物種／系統／性別：マウス／$B6C3F_1$／雌雄　　投与期間：13 週間　　被験物質：Na_2SeO_3

週齢／体重：6 週齢／18.6～23.8 g　　投与方法：飲水投与　　GLP 適用：適

溶媒：脱イオン水　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-2

無毒性量：0.5 mg Se/kg/day §　　文献掲載年：1994 年（米国）

飲水中濃度（ppm）a)	0	2	4	8	16	32
飲水中 Se 濃度（ppm）	0	0.9	1.8	3.7	7.3	14.6
投与量（mg/kg/day）	♂0、♀0	♂0.26、♀0.37	♂0.56、♀0.85	♂0.91、♀1.25	♂1.61、♀2.19	♂3.31、♀3.83
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0	0.14	0.3	0.5	0.9	1.6
動物数（♂/♀）	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
死亡数	0	0	0	0	0	0
摂水量（g/day）b)	♂4.6、♀5.7	♂4.5、♀5.1	♂4.7、♀5.7	♂3.8、♀4.2	♂3.2、♀3.5	♂3.1、♀2.8
一般状態	―	―	―	―	―	―
投与最終週の体重（g）b)	♂40.8、♀31.7	♂40.0、♀30.6	♂40.7、♀31.0	♂39.3、♀30.3	♂37.4、♀29.2	♂33.8、♀25.5
体重増加量（g）b)	♂17.0、♀13.0	♂16.5、♀11.4	♂17.6、♀12.1	♂16.1、♀11.0	♂14.9、♀10.0	♂11.0、♀6.5
0 ppm 群に対する体重の相対値（%）c)	―	♂98、♀97	♂100、♀98	♂96、♀96	♂92、♀92	♂83、♀80

§：原著論文には無毒性量を 0.9 mg Se/kg と評価している。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）：値は平均値を示す。

c）：値は（各群の平均体重／0 ppm 投与群の平均体重）× 100 を示す。

―：特記すべき事項なし。

2.6.7.7-2　反復投与毒性試験 : マウス 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a]		0	2	4	8	16	32
臓器重量検査の動物数（♂）		10	10	10	10	10	10
剖検時の雄の体重（g）[b]		40.8 ± 0.7	40.1 ± 0.9	40.8 ± 0.9	39.5 ± 0.9	37.7 ± 1.2 *	34.6 ± 0.6 **
臓器重量（♂）[c]							
脳	絶対重量（g）	0.438 ± 0.003	0.426 ± 0.005	0.436 ± 0.003	0.431 ± 0.006	0.427 ± 0.005	0.433 ± 0.005
	相対重量（mg/g）	10.77 ± 0.20	10.67 ± 0.25	10.76 ± 0.25	10.96 ± 0.21	11.41 ± 0.36	12.55 ± 0.15 **
心臓	絶対重量（g）	0.153 ± 0.005	0.158 ± 0.008	0.155 ± 0.006	0.144 ± 0.003	0.143 ± 0.006	0.155 ± 0.005
	相対重量（mg/g）	3.75 ± 0.13	3.93 ± 0.15	3.79 ± 0.09	3.66 ± 0.09	3.80 ± 0.17	4.48 ± 0.11 **
右腎臓	絶対重量（g）	0.274 ± 0.010	0.289 ± 0.009	0.287 ± 0.006	0.281 ± 0.006	0.299 ± 0.010	0.298 ± 0.006
	相対重量（mg/g）	6.70 ± 0.21	7.23 ± 0.23	7.06 ± 0.13	7.14 ± 0.15	7.94 ± 0.12 **	8.62 ± 0.15 **
肝臓	絶対重量（g）	1.576 ± 0.046	1.616 ± 0.086	1.582 ± 0.059	1.558 ± 0.049	1.465 ± 0.048	1.456 ± 0.053
	相対重量（mg/g）	38.69 ± 1.10	40.15 ± 1.54	38.80 ± 1.10	39.48 ± 0.83	38.95 ± 1.10	42.18 ± 1.52
肺	絶対重量（g）	0.271 ± 0.019	0.248 ± 0.011	0.264 ± 0.017	0.308 ± 0.031	0.280 ± 0.012	0.264 ± 0.019
	相対重量（mg/g）	6.66 ± 0.45	6.21 ± 0.28	6.53 ± 0.49	7.82 ± 0.77	7.42 ± 0.21	7.69 ± 0.66
右精巣	絶対重量（g）	0.122 ± 0.002	0.115 ± 0.003	0.109 ± 0.008	0.121 ± 0.003	0.120 ± 0.003	0.121 ± 0.002
	相対重量（mg/g）	2.99 ± 0.06	2.89 ± 0.08	2.68 ± 0.19	3.06 ± 0.06	3.22 ± 0.12	3.50 ± 0.07 **
胸腺	絶対重量（g）	0.052 ± 0.007	0.053 ± 0.003	0.059 ± 0.004	0.053 ± 0.004	0.052 ± 0.005	0.050 ± 0.004
	相対重量（mg/g）	1.28 ± 0.17	1.32 ± 0.08	1.44 ± 0.08	1.35 ± 0.13	1.35 ± 0.09	1.44 ± 0.10

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）: 値は平均 ± 標準誤差を、相対重量は臓器重量／体重を示す。

Williams' test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

2.6.7.7-2　反復投与毒性試験 : マウス 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a]		0	2	4	8	16	32
臓器重量検査の動物数（♀）		10	10	10	10	10	10
剖検時の雌の体重（g）[b]		31.5 ± 1.4	30.4 ± 1.1	30.9 ± 0.5	29.9 ± 0.5	29.2 ± 1.0	25.3 ± 0.5 **
臓器重量（♀）[c]							
脳	絶対重量（g）	0.442 ± 0.005	0.442 ± 0.005	0.456 ± 0.007	0.431 ± 0.016	0.439 ± 0.005	0.441 ± 0.004
	相対重量（mg/g）	14.25 ± 0.59	14.71 ± 0.60	14.78 ± 0.33	14.44 ± 0.58	15.18 ± 0.41	17.48 ± 0.30 **
心臓	絶対重量（g）	0.120 ± 0.003	0.120 ± 0.005	0.127 ± 0.002	0.118 ± 0.004	0.115 ± 0.002	0.111 ± 0.004
	相対重量（mg/g）	3.85 ± 0.13	3.95 ± 0.08	4.11 ± 0.11	3.97 ± 0.16	3.99 ± 0.12	4.38 ± 0.11 **
右腎臓	絶対重量（g）	0.180 ± 0.005	0.170 ± 0.011	0.196 ± 0.006	0.179 ± 0.006	0.183 ± 0.005	0.185 ± 0.004
	相対重量（mg/g）	5.77 ± 0.15	5.62 ± 0.32	6.34 ± 0.16	6.00 ± 0.21	6.31 ± 0.18	7.31 ± 0.06 **
肝臓	絶対重量（g）	1.229 ± 0.047	1.222 ± 0.057	1.275 ± 0.080	1.190 ± 0.035	1.100 ± 0.056	1.040 ± 0.021 *
	相対重量（mg/g）	39.22 ± 0.80	40.08 ± 0.85	41.03 ± 2.11	40.03 ± 1.73	37.65 ± 1.40	41.17 ± 1.00
肺	絶対重量（g）	0.248 ± 0.012	0.274 ± 0.019	0.257 ± 0.014	0.248 ± 0.016	0.224 ± 0.014	0.222 ± 0.009
	相対重量（mg/g）	8.01 ± 0.55	9.04 ± 0.63	8.27 ± 0.35	8.25 ± 0.43	7.67 ± 0.41	8.74 ± 0.25
胸腺	絶対重量（g）	0.057 ± 0.004	0.053 ± 0.004	0.056 ± 0.004	0.057 ± 0.004	0.060 ± 0.003	0.052 ± 0.004
	相対重量（mg/g）	1.81 ± 0.09	1.74 ± 0.13	1.82 ± 0.13	1.90 ± 0.14	2.06 ± 0.13	2.06 ± 0.18

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）: 値は平均 ± 標準誤差を、相対重量は臓器重量／体重を示す。

Williams' test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

飲水中濃度（ppm）[a]	0	2	4	8	16	32
血液学的検査の動物数（♂）	8	8	10	9	5	10
血液学的検査（♂）[b]						
ヘマトクリット値（%）	52.7 ± 1.1	51.7 ± 0.9	52.8 ± 1.1	53.9 ± 1.9	51.9 ± 1.6	53.4 ± 0.8
ヘモグロビン濃度（g/dL）	17.2 ± 0.2	16.9 ± 0.2	17.3 ± 0.3	17.9 ± 0.5	16.8 ± 0.3	17.3 ± 0.3
赤血球数（10^6 /μL）	10.91 ± 0.21	10.68 ± 0.15	10.78 ± 0.24	11.24 ± 0.33	10.60 ± 0.30	11.00 ± 0.18
網状赤血球数（10^6 /μL）	0.24 ± 0.03	0.29 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.32 ± 0.04	0.28 ± 0.02
MCV（fL）	48.4 ± 0.3	48.5 ± 0.3	49.0 ± 0.3	47.9 ± 0.6	49.0 ± 0.5	48.5 ± 0.2
MCH（pg）	15.9 ± 0.2	15.8 ± 0.1	16.1 ± 0.1	15.9 ± 0.1	15.8 ± 0.2	15.8 ± 0.1
MCHC（g/dL）	32.7 ± 0.4	32.7 ± 0.3	32.8 ± 0.3	33.3 ± 0.7	32.3 ± 0.6	32.5 ± 0.3
白血球数（10^3 /μL）	2.35 ± 0.21	2.23 ± 0.38	2.30 ± 0.25	2.22 ± 0.29	2.44 ± 0.53	2.46 ± 0.34
分葉核好中球数（10^3 /μL）	0.29 ± 0.02	0.33 ± 0.06	0.27 ± 0.04	0.33 ± 0.08	0.37 ± 0.10	0.24 ± 0.03
リンパ球数（10^3 /μL）	1.98 ± 0.19	1.81 ± 0.31	1.95 ± 0.22	1.80 ± 0.19	1.99 ± 0.42	2.11 ± 0.30
単球数（10^3 /μL）	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02
好酸球数（10^3 /μL）	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.01

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）：値は平均 ± 標準誤差を示す。

2.6.7.7-2　反復投与毒性試験 : マウス 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
血液学的検査の動物数（♀）	10	10	9	10	10	10
血液学的検査（♀）[b)]						
ヘマトクリット値（%）	51.2 ± 0.6	52.6 ± 1.2	52.2 ± 2.2	51.9 ± 0.8	51.1 ± 0.8	51.9 ± 0.4
ヘモグロビン濃度（g/dL）	17.0 ± 0.2	17.5 ± 0.3	17.4 ± 0.7	17.2 ± 0.3	16.7 ± 0.2	17.1 ± 0.1
赤血球数（10^6 /μL）	10.39 ± 0.14	10.75 ± 0.25	10.68 ± 0.50	10.57 ± 0.18	10.29 ± 0.17	10.54 ± 0.09
網状赤血球数（10^6 /μL）	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.23 ± 0.02
MCV（fL）	49.3 ± 0.2	49.0 ± 0.2	49.0 ± 0.4	49.0 ± 0.3	49.6 ± 0.2	49.2 ± 0.2
MCH（pg）	16.4 ± 0.1	16.3 ± 0.1	16.3 ± 0.2	16.3 ± 0.1	16.2 ± 0.1	16.2 ± 0.1
MCHC（g/dL）	33.2 ± 0.2	33.2 ± 0.2	33.2 ± 0.3	33.2 ± 0.2	32.7 ± 0.2	32.9 ± 0.2
白血球数（10^3 /μL）	2.26 ± 0.14	2.28 ± 0.18	2.96 ± 0.20	2.58 ± 0.24	2.84 ± 0.27	2.44 ± 0.21
分葉核好中球数（10^3 /μL）	0.25 ± 0.04	0.18 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.28 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.05
リンパ球数（10^3 /μL）	1.94 ± 0.14	2.02 ± 0.16	2.60 ± 0.16 *	2.23 ± 0.20	2.53 ± 0.24	2.13 ± 0.17
単球数（10^3 /μL）	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.03
好酸球数（10^3 /μL）	0.01 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

Dunn’s test : * $P \leq 0.05$

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
血液生化学検査の動物数（♂/♀）	7/10	3/4	7/4	7/3	7/3	7/4
血液生化学検査 [b)]						
尿素窒素（mg/dL）	♂28.1 ± 2.8 ♀25.0 ± 1.4	♂32.3 ± 1.8 [1)] ♀21.8 ± 1.9 [7)]	♂29.4 ± 1.5 [2)] ♀25.9 ± 1.4 [10)]	♂28.4 ± 1.5 ♀22.0 ± 1.0 [6)]	♂29.3 ± 1.3 ♀25.0 ± 2.3 [1)]	♂26.1 ± 1.0 ♀29.0 ± 0.8 [10)]
クレアチニン（mg/dL）	♂0.53 ± 0.03 ♀0.50 ± 0.00 [7)]	♂0.60 ± 0.04 [3)] ♀0.50 ± 0.03 [7)]	♂0.53 ± 0.03 ♀0.51 ± 0.04 [1)]	♂0.44 ± 0.04 ♀0.58 ± 0.08 [3)]	♂0.45 ± 0.05 [4)] ♀0.47 ± 0.07	♂0.50 ± 0.00 [5)] ♀0.43 ± 0.05
ALT（IU/L）	♂50 ± 12 ♀36 ± 1 [5)]	♂51 ± 10 ♀46 ± 14	♂55 ± 11 ♀52 ± 12 [7)]	♂92 ± 25 [6)] ♀22 ± 0 [4)]	♂66 ± 38 [4)] ♀62 ± 17	♂24 ± 2 [4)] ♀49 ± 11
ALP（IU/L）	♂70 ± 2 [3)] ♀115 ± 3 [5)]	♂76 ± 1 ♀121 ± 10	♂74 ± 5 [7)] ♀108 ± 2	♂69 ± 6 [7)] ♀125 ± 4	♂— [8)] ♀104 ± 19 [4)]	♂64 [9)] ♀121 [9)]
SDH（IU/L）	♂17 ± 1 ♀13 ± 4 [4)]	♂11 ± 2 ♀10 ± 3	♂15 ± 2 [7)] ♀13 ± 1	♂15 ± 1 [5)] ♀11 ± 3	♂12 [9)] ♀8 ± 6 [4)]	♂13 [9)] ♀13 [9)]
5’-NT（IU/L）	♂48 ± 2 [5)]	♂58 [9)]	♂57 ± 7 [5)]	♂49 ± 6 [5)]	♂— [11)]	♂— [11)]

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）：値は平均 ± 標準誤差を示す。

1）：n = 7、2）：n = 10、3）：n = 4、4）：n = 2、5）：n = 3、6）：n = 6、7）：n = 5、8）：未測定、9）：n = 1、10）：n = 9、11）：未記載

2.6.7.7-2　反復投与毒性試験 : マウス 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	8	32
雄の生殖器検査の動物数	10	10	10	10
雄の生殖器検査 [b)]				
重量（g）				
左精巣上体	0.051 ± 0.001	0.048 ± 0.002	0.045 ± 0.002	0.047 ± 0.001
左精巣上体尾部	0.017 ± 0.001	0.017 ± 0.001	0.016 ± 0.001	0.016 ± 0.001
左精巣	0.117 ± 0.001	0.110 ± 0.002	0.117 ± 0.003	0.113 ± 0.002
精子細胞検査				
精子細胞頭部（10^7 / g testis）	19.38 ± 1.06	22.88 ± 1.14	19.03 ± 0.44	22.30 ± 1.08
精子細胞頭部（10^7 / testis）	2.26 ± 0.12	2.53 ± 0.14	2.21 ± 0.04	2.50 ± 0.10
精子細胞数（平均 / 10^{-4} mL 懸濁液）	70.60 ± 3.67	78.98 ± 4.44	69.08 ± 1.36	78.15 ± 3.11
精巣上体中精子検査				
運動性（%）	98.21 ± 0.44	98.24 ± 0.41	98.80 ± 0.21	98.00 ± 0.73
濃度（10^6 / g 精巣上体尾部）	1562 ± 59	1612 ± 128	1620 ± 135	1551 ± 65
雌の性周期検査				
性周期検査の雌の動物数	10	10	10	8
1 性周期の長さ（日）[b)]	4.50 ± 0.07	4.55 ± 0.12	5.05 ± 0.45	5.81 ± 0.54 *
各ステージの比率（% of cycle）				
発情休止期	30.8	29.2	30.0	23.3
発情前期	19.2	20.8	19.2	16.7
発情期	33.3	35.8	37.5	51.7
発情後期	16.7	14.2	13.3	8.3

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。　　b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。　　Shirley's test : * $P \leq 0.05$

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
雄の非腫瘍性病変数（病変率）						
検査動物数（♂）	10					10
消化器系						
肝臓（検査匹数）	10					10
造血細胞増殖	1（10%）					1（10%）
内分泌系						
副甲状腺（検査匹数）	8					5
片側性、嚢胞	1（13%）					―
甲状腺（検査匹数）	10					10
局所的亜急性炎症	―					1（10%）
造血系						
骨髄（検査匹数）	10					10
色素沈着、ヘモジデリン	―					1（10%）
呼吸器系						
肺（検査匹数）	10					10
局所的な出血	1（10%）					5（50%）
泌尿器系						
腎臓（検査匹数）	10					10
腎盂の局所的な炎症	―					1（10%）
膀胱（検査匹数）	10					10
内腔結石	1（10%）					―

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

―：特記すべき事項なし。　　／：記載なし。

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
雌の非腫瘍性病変数（病変率）						
検査動物数（♀）	10		2	1		10
消化器系						
肝臓（検査匹数）	10		1			10
造血細胞増殖	5（50%）		1（100%）			4（40%）
肝横隔膜面結節	—		1（100%）			—
唾液腺（検査匹数）	10					10
亜急性炎症	2（20%）					2（20%）
生殖系						
卵巣（検査匹数）	10		1			10
嚢胞	—		1（100%）			—
子宮（検査匹数）	10			1		10
子宮内膜増殖	—			1（100%）		—
内腔拡張	1（10%）			—		—
呼吸器系						
肺（検査匹数）	10					10
局所的な出血	1（10%）					3（30%）

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

—：特記すべき事項なし。

／：記載なし。

2.6.7.7-3　反復投与毒性試験：ラット 5 週間混餌投与試験

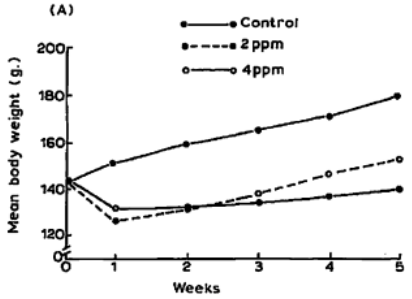
表題 : Effects of dietary selenium on differentiation, morphology and functions of spermatozoa of the house rat, *Rattus rattus* L.

動物種／系統／性別：ラット／不明／雄　　投与期間 : 5 週間　　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重：不明／不明　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量 : < 0.1 mg Se/kg/day §　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-3

文献掲載年 : 1994 年（インド）

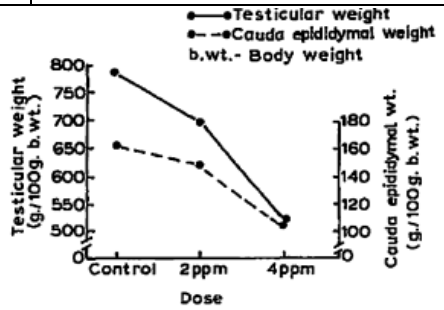
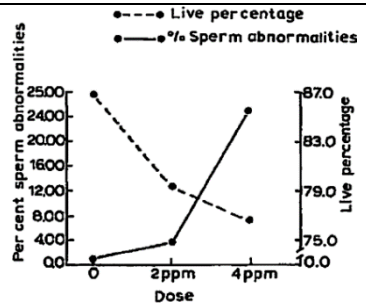
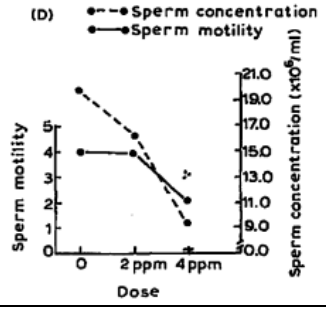
添加濃度（ppm）a)	0	2	4
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.1	0.2
動物数	6	6	6
体重			

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）：亜セレン酸 Na の添加濃度を示す。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

2.6.7.7-3　反復投与毒性試験：ラット 5 週間混餌投与試験（つづき）

添加濃度（ppm）[a)]	0	2	4
相対重量 精巣 精巣上体尾部			
精子生存率及び異常率			
精子濃度及び精子運動能			

a）：亜セレン酸 Na の添加濃度を示す。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

添加濃度（ppm）[a)]	0	2	4
精子検査数	2000 [b)]	2005 [b)]	1484 [c)]
全異常精子（%）	1.39［0.92～1.85］	3.89［3.04～4.79］	24.64［10.85～68.75］
頭部異常（%）	0.67［0.23～0.85］	0.66［0.34～0.95］	0.84［0.62～1.20］
頸部異常（%）	0.02［0.00～0.06］	0.04［0.00～0.06］	0.10［0.00～0.13］
中片異常（%）	0.57［0.34～0.78］	3.06 *［2.12～4.19］	22.51 *［10.00～66.50］
主部及び終片部異常（%）	0.11［0.02～0.21］	0.09［0.04～0.16］	0.07［0.00～0.13］
多発性異常（%）	0.02［0.00～0.06］	0.04［0.00～0.08］	1.12 *［0.35～2.85］

値は平均値を、カッコ内の値は範囲を示す。

a）：亜セレン酸 Na の添加濃度を示す。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

b）：各ラットで 300 以上の精子を検査した。

c）：無精子症の 1 匹を除いた 5 匹の結果を示す。この 5 匹のうち 1 匹は精子数 200 以下であった。

Student’s t-test : * $P < 0.05$

2.6.7.7-4　反復投与毒性試験 : 離乳後ラット 3 又は 6 週間飲水投与試験

表題 : Growth in young rats after termination of sodium selenite exposure: Studies of growth hormone and somatomedin C.

動物種／系統／性別 : ラット／不明／雄　　投与期間 : 3 又は 6 週間　　被験物質 : Na_2SeO_3・$5H_2O$

週齢／体重 : 21 日齢／38.2～39.6 g（平均）　　投与方法 : 飲水投与　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 水道水　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-4

無毒性量 : < 0.64 mg Se/kg/day §　　文献掲載年 : 1988 年（デンマーク）

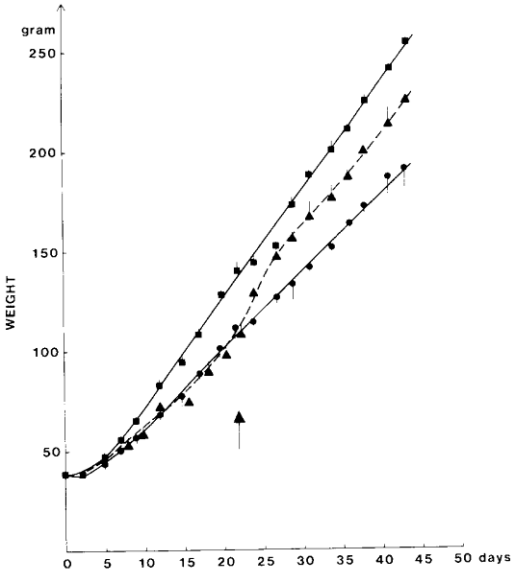
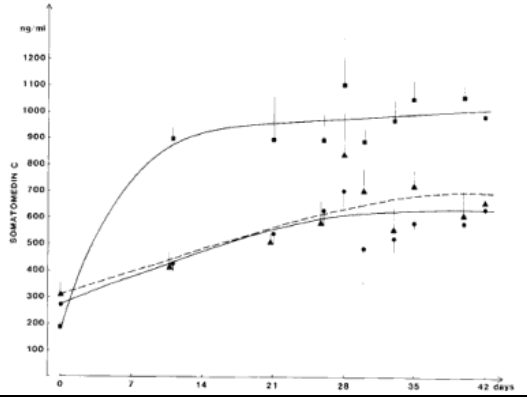
群	C（対照）	A（6 週間飲水投与）	B（3 週間飲水投与）
添加 Se 濃度（ppm）a)	0	3.0	3.0
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.64	0.64
動物数	12	12	12
投与期間	6 週間	6 週間	3 週間
回復期間	0 週間	0 週間	3 週間
6 週間の体重増加量（g）b)	219 ± 3	152 ± 10 **	181 ± 8 *
成長ホルモン放出量（ng/mL）b, c)	3 週目 : 542 ± 133 6 週目 : 657 ± 205	3 週目 : 180 ± 77 ## 6 週目 : 416 ± 112 #	3 週目 : 377 ± 77 # 6 週目 : 709 ± 148
血清アルブミン（g/L）b)	3 週目 : 24.5 ± 0.9 6 週目 : 29.1 ± 0.8	3 週目 : 21.3 ± 0.8 # 6 週目 : 26.4 ± 0.8	
ALT （U/L）b)	3 週目 : 35.2 ± 2 6 週目 : 不明	3 週目 : 48 ± 3 # 6 週目 : C 群と比較して有意差はなかった。	

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。　　† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）: Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。添加前の飲水中 Se 濃度は 0.1 ppm 未満である。　　b）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。

c）: 頸静脈から合成成長ホルモン放出因子 1 μg を投与し、投与 5 分後の血清中成長ホルモン濃度を示す。

Kruskal-Wallis : * $P = 0.02$、** $P = 0.0003$、T-test + Bonferroni method : # $P < 0.05$、## $P < 0.008$

体重		■：C 群（対照） ●：A 群（6 週間飲水投与） ▲：B 群（3 週間飲水投与） ↑：B 群の投与終了 縦軸：体重（g） 横軸：投与日（0 日目は投与初日の 21 日齢にあたる）
血清ソマトメジン C		■：C 群（対照） ●：A 群（6 週間飲水投与） ▲：B 群（3 週間飲水投与） 縦軸：濃度（ng/mL） 横軸：投与日（0 日目は投与初日の 21 日齢にあたる）

2.6.7.7-5　反復投与毒性試験：離乳後ラット 6 週間混餌投与試験

表題 : Toxicity of selenium to post-weanling rats.

動物種／系統／性別：ラット／SD／雄　　投与期間 : 6 週間　　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重：不明／60～70 g　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量 : 0.32 mg Se/kg/day §　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-5

文献掲載年 : 1966 年（米国）

添加 Se 濃度（ppm）a)	0	1.6	3.2	4.8	6.4	8.0	9.6
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.16	0.32	0.48	0.64	0.8	0.96
動物数	7	8	8	8	8	8	10
死亡数 b)	0	0	0	0	0	1	1
体重増加量（g）c)	162 ± 7	167 ± 2	161 ± 4	148 ± 3	128 ± 5 *	121 ± 3 *	101 ± 4 *
組織中 Se 濃度（ppm）d)							
肝臓	0.8	1.1	1.2	1.8	2.5	3.0	3.6
筋肉	0.26	0.26	0.33	0.40	0.45	0.33	0.38
毛	0.6	0.7	2.8	3.5	7.1	7.3	8.2

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : 初期リスク評価書（2008）による Se 換算投与量を示す。

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は約 0.7 ppm である。

b）: 試験開始 4 週間後に死亡がみられている。

c）: 試験開始から 4 週間後の体重増加量（平均値 ± 標準誤差）を示す。

d）: 湿重量あたりの Se 量を示す。測定方法は不明であり、5 週目及び 6 週目に死亡した個体の組織も含まれている。

検定方法不明 : * $P < 0.01$

2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：離乳後ラット 8 週間混餌投与試験

表題：Effect of vitamin B_{12} on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite.

動物種／系統／性別：ラット／SD／雄　　投与期間：8 週間　　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重：離乳直後／不明　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量：< 0.25 mg Se/kg/day §　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

文献掲載年：1993 年（米国）

餌中 Se 量（mg Se/kg diet）a)	0.2	5.2	7.2	9.2
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.25	0.35	0.45
動物数	5	5	5	5
体重増加	―	↓	↓	↓
組織中 Se 量（mg/kg）b)				
肝臓	0.80 ± 0.04	4.65 ± 0.39	10.27 ± 0.45	20.35 ± 1.33
腎臓	1.56 ± 0.04	5.08 ± 0.61	10.55 ± 1.35	25.28 ± 7.35
心臓	0.37 ± 0.02	0.60 ± 0.04	0.75 ± 0.01	0.70 ± 0.02
脾臓	0.53 ± 0.02	1.71 ± 0.13	2.21 ± 0.16	2.20 ± 0.13
血液	0.53 ± 0.01	1.37 ± 0.06	2.00 ± 0.06	2.10 ± 0.14
組織学的検査 c)				肝被膜表面の微小結節、門脈部の胆管の増生、線維芽細胞又はヘモジデリンを貪食したマクロファージの局在、肝細胞の結節性再生、肝細胞壊死、肝細胞空胞変性、類洞拡張、肝細胞肥大、うっ血

§：原著論文に無毒性量の記載はない。　†：ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。　―：特記すべき事項なし。　／：未実施

a）：亜セレン酸 Na 添加後の餌中 Se 量を示す。添加前の餌中 Se 量は 0.2 mg Se/kg diet である。

b）：蛍光分析法で測定し、値は平均値 ± 標準誤差を示す（9.2 mg Se/kg diet 投与群：n = 4）。

c）：別個体の離乳ラット 5 匹に 9.2 mg Se/kg diet を 6 週間混餌投与後の組織学的検査の結果を示す。

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間飲水投与試験

表題：NTP toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite (CAS Nos. 13410-01-0 and 10102-18-8) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice.

動物種／系統／性別：ラット／F344/N／雌雄　　投与期間：13 週間　　被験物質：Na_2SeO_3

週齢／体重：6 週齢／122～144 g　　投与方法：飲水投与　　GLP 適用：適

溶媒：脱イオン水　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-2

無毒性量：< 0.13 mg Se/kg/day（♂）、0.13 mg Se/kg/day（♀）§　　文献掲載年：1994 年（米国）

飲水中濃度（ppm）a)	0	2	4	8	16	32
飲水中 Se 濃度（ppm）	0	0.9	1.8	3.7	7.3	14.6
投与量（mg/kg/day）	0	♂0.17、♀0.17	♂0.29、♀0.28	♂0.54、♀0.50	♂0.98、♀0.86	♂1.59、♀1.67
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0	0.08	0.13	0.2	0.4	♂0.8、♀0.9
動物数（♂/♀）	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
死亡数	0	0	0	0	0	♀2 d)
摂水量（g/day）b)	♂22.2、♀14.6	♂22.0、♀15.6	♂19.7、♀12.7	♂18.1、♀10.9	♂16.1、♀9.2	♂10.2、♀6.1
一般状態	―	―	―	―	―	姿勢異常、♀衰弱、♀立毛、♀尿着色
投与最終週の体重（g）b)	♂348、♀199	♂338、♀207	♂339、♀198	♂332、♀196	♂321、♀188	♂229、♀92 e)
体重増加量（g）b)	♂207、♀78	♂197、♀85	♂199、♀76	♂190、♀75	♂177、♀65	♂87、♀-31 e)
0 ppm 群に対する体重の相対値（%）c)	―	♂97、♀104	♂97、♀99	♂95、♀99	♂92、♀94	♂66、♀46

§：原著論文には無毒性量を雌雄ともに 0.4 mg Se/kg と評価している。　　―：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。　　b）：値は平均値を示す。

c）：値は（各群の平均体重／0 ppm 群の平均体重）× 100 を示す。　　d）：投与 8 週目と 10 週目に各 1 匹が死亡。　　e）：n = 8

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験 : ラット 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a]		0	2	4	8	16	32
臓器重量検査の動物数（♂）		10	10	10	10	10	10
剖検時の雄の体重（g）[b]		355 ± 6	346 ± 5	346 ± 4	337 ± 4	323 ± 8 **	230 ± 15 **
臓器重量（♂）[c]							
脳	絶対重量（g）	1.991 ± 0.016	2.007 ± 0.024	1.942 ± 0.015	1.962 ± 0.013	1.939 ± 0.016	1.843 ± 0.031 **
	相対重量（mg/g）	5.62 ± 0.09	5.80 ± 0.07	5.62 ± 0.10	5.82 ± 0.04	6.03 ± 0.14	8.36 ± 0.58 **
心臓	絶対重量（g）	1.137 ± 0.044	1.115 ± 0.035	1.066 ± 0.028	1.089 ± 0.032	1.069 ± 0.042	0.790 ± 0.037 **
	相対重量（mg/g）	3.20 ± 0.08	3.22 ± 0.08	3.08 ± 0.09	3.23 ± 0.09	3.31 ± 0.09	3.52 ± 0.18
右腎臓	絶対重量（g）	1.245 ± 0.020	1.299 ± 0.030	1.257 ± 0.035	1.221 ± 0.031	1.239 ± 0.047	1.104 ± 0.062 *
	相対重量（mg/g）	3.51 ± 0.05	3.75 ± 0.06	3.63 ± 0.08	3.62 ± 0.06	3.83 ± 0.06 *	4.89 ± 0.21 **
肝臓	絶対重量（g）	13.586 ± 0.432	13.152 ± 0.376	12.761 ± 0.305	13.235 ± 0.394	13.169 ± 0.527	8.365 ± 0.934 **
	相対重量（mg/g）	38.23 ± 0.71	37.95 ± 0.72	36.85 ± 0.73	39.19 ± 0.82	40.65 ± 0.74	35.53 ± 2.13
肺	絶対重量（g）	1.875 ± 0.096	1.839 ± 0.055	1.706 ± 0.135	1.810 ± 0.079	1.910 ± 0.104	1.755 ± 0.201
	相対重量（mg/g）	5.27 ± 0.22	5.32 ± 0.16	4.96 ± 0.43	5.36 ± 0.20	5.91 ± 0.28	7.88 ± 1.02 **
右精巣	絶対重量（g）	1.490 ± 0.022	1.497 ± 0.020	1.480 ± 0.025	1.480 ± 0.013	1.472 ± 0.024	1.354 ± 0.042 **
	相対重量（mg/g）	4.21 ± 0.07	4.33 ± 0.05	4.28 ± 0.07	4.39 ± 0.02	4.57 ± 0.07	6.09 ± 0.35 **
胸腺	絶対重量（g）	0.353 ± 0.028	0.325 ± 0.015	0.345 ± 0.029	0.335 ± 0.024	0.306 ± 0.023	0.180 ± 0.025 **
	相対重量（mg/g）	0.99 ± 0.08	0.94 ± 0.05	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.08	0.95 ± 0.06	0.76 ± 0.08 *

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）: 値は平均 ± 標準誤差を、相対重量は臓器重量／体重を示す。

William’s or Dunnett’s test : * $P \leq 0.05$ 、Williams’ test : ** $P \leq 0.01$

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験 : ラット 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]		0	2	4	8	16	32
臓器重量検査の動物数（♀）		10	10	10	10	10	8
剖検時の雌の体重（g）[b)]		198 ± 3	207 ± 5	198 ± 3	196 ± 3	189 ± 2	92 ± 6 **
臓器重量（♀）[c)]							
脳	絶対重量（g）	1.785 ± 0.014	1.660 ± 0.073	1.695 ± 0.070	1.780 ± 0.009	1.724 ± 0.054	1.553 ± 0.064 **
	相対重量（mg/g）	9.04 ± 0.14	8.06 ± 0.40	8.56 ± 0.33	9.08 ± 0.16	9.15 ± 0.28	17.42 ± 1.32 **
心臓	絶対重量（g）	0.699 ± 0.027	0.721 ± 0.033	0.634 ± 0.029	0.649 ± 0.019	0.628 ± 0.019	0.350 ± 0.015 **
	相対重量（mg/g）	3.53 ± 0.13	3.48 ± 0.12	3.20 ± 0.13	3.30 ± 0.08	3.33 ± 0.08	3.82 ± 0.10
右腎臓	絶対重量（g）	0.633 ± 0.023	0.709 ± 0.022	0.677 ± 0.024	0.695 ± 0.020	0.706 ± 0.018	0.545 ± 0.026 *
	相対重量（mg/g）	3.20 ± 0.10	3.43 ± 0.06	3.41 ± 0.09	3.53 ± 0.08	3.74 ± 0.08 **	6.00 ± 0.30 **
肝臓	絶対重量（g）	5.954 ± 0.145	6.471 ± 0.180	5.901 ± 0.163	5.684 ± 0.275	5.975 ± 0.126	3.058 ± 0.235 **
	相対重量（mg/g）	30.07 ± 0.44	31.28 ± 0.48	29.79 ± 0.49	28.85 ± 1.12	31.68 ± 0.45	33.02 ± 1.13 **
肺	絶対重量（g）	1.116 ± 0.045	1.164 ± 0.049	1.186 ± 0.034	1.091 ± 0.033	1.124 ± 0.051	0.867 ± 0.059 **
	相対重量（mg/g）	5.65 ± 0.24	5.65 ± 0.26	6.01 ± 0.20	5.55 ± 0.15	5.95 ± 0.23	9.47 ± 0.60 **
胸腺	絶対重量（g）	0.239 ± 0.011	0.255 ± 0.013	0.239 ± 0.011	0.249 ± 0.010	0.225 ± 0.011	0.052 ± 0.012 **
	相対重量（mg/g）	1.21 ± 0.06	1.24 ± 0.06	1.21 ± 0.05	1.27 ± 0.05	1.19 ± 0.06	0.54 ± 0.08 **

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）: 値は平均 ± 標準誤差を、相対重量は臓器重量／体重を示す。

William’s or Dunnett’s test : * $P \leq 0.05$ 、Williams’ test : ** $P \leq 0.01$

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
血液学的検査の動物数（♂）	10	10	10	10	10	10
血液学的検査（♂）[b)]						
ヘマトクリット値（%）	46.9 ± 0.4	46.9 ± 0.3	48.1 ± 0.3 *	46.8 ± 0.3	47.9 ± 0.6	49.8 ± 1.6 *
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.3 ± 0.1	15.4 ± 0.2	15.5 ± 0.1	15.4 ± 0.1	15.4 ± 0.1	16.0 ± 0.5
赤血球数（10^6/μL）	9.31 ± 0.08	9.36 ± 0.06	9.44 ± 0.09	9.24 ± 0.07	9.33 ± 0.11	9.66 ± 0.24
網状赤血球数（10^6/μL）	0.22 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.02 *	0.17 ± 0.02 *	0.18 ± 0.02	0.15 ± 0.02 **
有核赤血球数（10^3/μL）	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.08 ± 0.02 **	0.03 ± 0.02
MCV（fL）	50.4 ± 0.2	50.1 ± 0.3	51.1 ± 0.3	50.8 ± 0.2	51.3 ± 0.3 *	51.8 ± 0.5 *
MCH（pg）	16.4 ± 0.1	16.5 ± 0.2	16.4 ± 0.1	16.6 ± 0.1	16.6 ± 0.1	16.5 ± 0.1
MCHC（g/dL）	32.7 ± 0.2	32.9 ± 0.3	32.2 ± 0.2	32.9 ± 0.3	32.2 ± 0.2	32.1 ± 0.2 *
白血球数（10^3/μL）	7.50 ± 0.32	7.15 ± 0.42	7.14 ± 0.35	7.36 ± 0.40	7.30 ± 0.54	6.03 ± 0.43 **
分葉核好中球数（10^3/μL）	1.52 ± 0.18	1.03 ± 0.15	1.19 ± 0.10	1.47 ± 0.16	1.32 ± 0.09	1.43 ± 0.14
リンパ球数（10^3/μL）	5.37 ± 0.24	5.68 ± 0.37	5.47 ± 0.35	5.31 ± 0.39	5.54 ± 0.56	4.20 ± 0.35 *
単球数（10^3/μL）	0.53 ± 0.07	0.35 ± 0.05 *	0.40 ± 0.06	0.44 ± 0.07	0.29 ± 0.04 *	0.34 ± 0.04 *
好酸球数（10^3/μL）	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.05 ± 0.02

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）：値は平均 ± 標準誤差を示す。

Dunn’s or Shirley’s test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
血液学的検査の動物数（♀）	10	10	10	9	10	8
血液学的検査（♀）[b)]						
ヘマトクリット値（%）	46.5 ± 1.1	47.5 ± 0.5	46.9 ± 0.9	47.5 ± 0.8	47.4 ± 1.0	50.4 ± 1.7
ヘモグロビン濃度（g/dL）	15.1 ± 0.1	15.4 ± 0.1	15.3 ± 0.2	15.2 ± 0.1	15.3 ± 0.1	16.2 ± 0.5 *
赤血球数（10^6/μL）	8.54 ± 0.17	8.70 ± 0.07	8.54 ± 0.15	8.64 ± 0.10	8.68 ± 0.15	9.36 ± 0.30 **
網状赤血球数（10^6/μL）	0.12 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.03
有核赤血球数（10^3/μL）	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.03 *
MCV（fL）	54.3 ± 0.4	54.8 ± 0.3	54.9 ± 0.3	55.0 ± 0.4	54.5 ± 0.3	53.9 ± 0.6
MCH（pg）	17.7 ± 0.2	17.7 ± 0.1	17.9 ± 0.2	17.6 ± 0.2	17.6 ± 0.2	17.3 ± 0.2
MCHC（g/dL）	32.5 ± 0.6	32.5 ± 0.3	32.7 ± 0.4	32.0 ± 0.4	32.3 ± 0.5	32.2 ± 0.5
白血球数（10^3/μL）	5.61 ± 0.45	5.90 ± 0.22	7.03 ± 0.40 *	6.48 ± 0.31 *	7.09 ± 0.37 *	6.78 ± 0.52 *
分葉核好中球数（10^3/μL）	1.35 ± 0.22	1.33 ± 0.08	1.35 ± 0.10 [c)]	1.21 ± 0.16	1.56 ± 0.17	1.24 ± 0.19
リンパ球数（10^3/μL）	3.91 ± 0.20	4.21 ± 0.19	4.87 ± 0.23 **	4.85 ± 0.28 *	5.06 ± 0.32 **	5.17 ± 0.48 **
単球数（10^3/μL）	0.29 ± 0.06	0.27 ± 0.04	0.43 ± 0.09	0.33 ± 0.07	0.41 ± 0.07	0.30 ± 0.09
好酸球数（10^3/μL）	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.03

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）：値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）：n = 9

Dunn’s or Shirley’s test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

飲水中濃度（ppm）[a]	0	2	4	8	16	32
血液生化学検査の動物数（♂/♀）	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/8
血液生化学検査 [b]						
尿素窒素（mg/dL）	♂21.8 ± 0.5 ♀20.0 ± 1.0	♂21.1 ± 0.4 ♀22.4 ± 0.6 *	♂21.7 ± 0.8 ♀20.3 ± 0.5	♂22.8 ± 0.6 ♀21.8 ± 0.7	♂22.8 ± 0.6 ♀20.6 ± 0.4	♂24.0 ± 1.7 ♀36.6 ± 2.7 ** [d]
クレアチニン（mg/dL）	♂0.69 ± 0.02 ♀0.60 ± 0.03	♂0.64 ± 0.02 ♀0.63 ± 0.02	♂0.68 ± 0.03 ♀0.59 ± 0.02	♂0.68 ± 0.02 ♀0.60 ± 0.02	♂0.62 ± 0.01 ** ♀0.55 ± 0.02	♂0.59 ± 0.02 ** ♀0.54 ± 0.06
ALT（IU/L）	♂72 ± 9 [c] ♀44 ± 2	♂55 ± 2 ♀47 ± 2	♂61 ± 2 ♀46 ± 2	♂71 ± 7 ♀43 ± 1	♂61 ± 3 ♀56 ± 3 **	♂162 ± 58 * ♀204 ± 36 **
ALP（IU/L）	♂235 ± 9 ♀191 ± 5	♂256 ± 12 ♀190 ± 5	♂226 ± 15 ♀208 ± 8	♂238 ± 6 ♀234 ± 10 **	♂226 ± 10 ♀250 ± 7 **	♂248 ± 16 ♀256 ± 18 **
SDH（IU/L）	♂10 ± 2 ♀5 ± 1	♂7 ± 1 ♀6 ± 1	♂9 ± 1 ♀5 ± 1	♂11 ± 2 ♀4 ± 1	♂8 ± 1 ♀5 ± 0	♂11 ± 2 ♀9 ± 1
5’-NT（IU/L）	♂33 ± 2 ♀30 ± 1	♂32 ± 2 ♀31 ± 1	♂32 ± 2 ♀32 ± 1	♂35 ± 2 ♀32 ± 1	♂35 ± 2 ♀32 ± 1	♂41 ± 3 * ♀36 ± 1 **
胆汁酸（μmol/L）	♂22.5 ± 2.7 ♀23.3 ± 4.5	♂17.4 ± 2.7 ♀26.3 ± 3.7	♂12.9 ± 1.3 * ♀14.6 ± 1.8	♂16.1 ± 1.5 ♀16.4 ± 2.6	♂13.2 ± 1.4 * ♀17.9 ± 1.9	♂27.8 ± 3.1 ♀57.6 ± 8.5 *

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）: n = 9

d）: n = 7

Dunn’s or Shirley’s test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

飲水中濃度（ppm）[a]	0	2	4	8	16	32
尿検査（補足試験）[b]						
検査動物数（♂）						
14 日目	9	10	10	10	10	10
42 日目	10	10	10	10	10	10
70 日目	10	10	10	10	10	10
13 週目	10	10	10	10	10	10
ALP（mU/hr）						
14 日目	2 ± 1	2 ± 0	3 ± 1	2 ± 1	1 ± 0	1 ± 0
42 日目	5 ± 1	4 ± 0	2 ± 0 **	2 ± 0 **	3 ± 0 *	2 ± 1 *
70 日目	4 ± 0	3 ± 0 *	2 ± 0 **	2 ± 0 **	3 ± 0 **	2 ± 0 **
13 週目	3 ± 1	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	1 ± 0 *
NAG（mU/hr）						
14 日目	6 ± 0	6 ± 1	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0 *	3 ± 0 **
42 日目	6 ± 1	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	4 ± 0 *	4 ± 0 *
70 日目	6 ± 0	4 ± 1 *	4 ± 0 **	5 ± 0 **	5 ± 0 *	4 ± 0 ** [c]
13 週目	6 ± 1	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0	3 ± 0 **

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）:別個体の雄ラットに 13 週間飲水投与した（補足試験）。補足試験の尿中検査の結果を平均 ± 標準誤差で示す。

c）: n = 9

Dunn’s or Shirley’s test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

飲水中濃度（ppm）[a]	0	2	4	8	16	32
尿検査（補足試験）[b]（つづき）						
尿量（mL/16 hr）						
14 日目	6.8 ± 0.3	7.0 ± 0.5	4.8 ± 0.4	4.3 ± 0.4 **	5.1 ± 0.4	3.8 ± 0.4 **
42 日目	8.5 ± 0.8	4.7 ± 0.3 **	3.8 ± 0.3 **	3.7 ± 0.3 **	3.2 ± 0.2 **	2.9 ± 0.2 **
70 日目	8.5 ± 0.9	5.0 ± 0.5 **	3.9 ± 0.3 **	3.9 ± 0.3 **	4.0 ± 0.2 **	3.4 ± 0.3 **
13 週目	6.1 ± 0.6	4.3 ± 0.4 *	3.4 ± 0.2 **	3.6 ± 0.2 **	4.0 ± 0.3 **	3.0 ± 0.2 **
比重						
14 日目	1.062 ± 0.003 [c]	1.060 ± 0.002	1.064 ± 0.001	1.066 ± 0.002	1.064 ± 0.002	1.057 ± 0.004
42 日目	1.031 ± 0.003	1.047 ± 0.002 **	1.060 ± 0.003 **	1.067 ± 0.002 **	1.066 ± 0.003 **	1.075 ± 0.004 **
70 日目	1.035 ± 0.004	1.061 ± 0.004 **	1.065 ± 0.003 **	1.066 ± 0.003 **	1.066 ± 0.002 **	1.078 ± 0.005 **
13 週目	1.044 ± 0.005	1.056 ± 0.006	1.065 ± 0.004 **	1.063 ± 0.002 **	1.063 ± 0.003 **	1.073 ± 0.005 **
pH						
14 日目	6.60 ± 0.10 [c]	6.50 ± 0.07	6.50 ± 0.07	6.65 ± 0.08	6.85 ± 0.08	6.90 ± 0.07 *
42 日目	7.00 ± 0.00	6.85 ± 0.08	6.90 ± 0.07	6.90 ± 0.07	6.95 ± 0.05	7.20 ± 0.08
70 日目	6.90 ± 0.07	7.35 ± 0.17	6.50 ± 0.13	6.50 ± 0.07	6.55 ± 0.19	7.10 ± 0.23
13 週目	6.80 ± 0.08	6.80 ± 0.08	6.30 ± 0.11 *	6.45 ± 0.05	6.70 ± 0.08	7.55 ± 0.26

／ : 記載なし。

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）: 別個体の雄ラットに 13 週間飲水投与した（補足試験）。補足試験の尿中検査の結果を平均 ± 標準誤差で示す。

c）: n = 10

Dunn’s or Shirley’s test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	4	8	16
雄生殖器検査の動物数	10	10	10	10
雄生殖器検査 [b)]				
重量（g）				
左精巣上体	0.449 ± 0.006	0.436 ± 0.007	0.439 ± 0.012	0.434 ± 0.008
左精巣上体尾部	0.194 ± 0.003	0.182 ± 0.003	0.184 ± 0.006	0.191 ± 0.005
左精巣	1.53 ± 0.02	1.51 ± 0.04	1.52 ± 0.03	1.51 ± 0.03
精子検査				
精子細胞頭部（10^7 /g testis）	10.22 ± 0.44	11.02 ± 0.27	10.68 ± 0.40	10.57 ± 0.71
精子細胞頭部（10^7 /testis）	15.58 ± 0.64	16.63 ± 0.59	16.23 ± 0.59	16.02 ± 1.15
精子細胞数（平均/10^{-4} mL 懸濁液）	77.88 ± 3.22	83.13 ± 2.93	81.13 ± 2.96	80.08 ± 5.73
精巣上体精子検査				
運動性（%）	98.99 ± 0.15	99.35 ± 0.11	99.30 ± 0.10	99.19 ± 0.11
濃度（10^6/g 精巣上体尾部）	737 ± 21	656 ± 24 *	604 ± 22 **	613 ± 18 **
雌の性周期検査 [b)]				
性周期検査の雌の動物数	8	9	9	7
1 性周期の長さ（日）	5.75 ± 0.30	6.56 ± 0.33	6.22 ± 0.52	7.29 ± 0.75
各ステージの比率（% of cycle）[c)]				
発情休止期	34.2	44.2	46.7	58.3
発情前期	16.7	10.8	15.0	8.3
発情期	38.3	36.7	25.8	20.8
発情後期	10.8	8.3	12.5	12.5

a）: Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。　　b）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

c）: 0 ppm 群と比較して 16 ppm 群に有意差（$P < 0.05$, Wilk's Criterion）がみられた。　　Shirley's test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
雄の非腫瘍性病変数（病変率）						
検査動物数（♂）	10	10	10	10	10	10
消化器系						
大腸、直腸（検査匹数）	10					10
後生動物の寄生	—					1（10%）
肝臓（検査匹数）	10	3	3		2	10
脂肪化	5（50%）	—	3（100%）		—	—
局所的造血細胞増殖	2（20%）	—	—		1（50%）	2（20%）
肝横隔膜面結節	1（10%）	3（100%）	3（100%）		2（100%）	—
心臓血管系						
心臓（検査匹数）	10					10
心筋症	7（70%）					6（60%）
内分泌系						
副腎皮質（検査匹数）	10					10
細胞質空胞変性（束状帯）	10（100%）					4（40%）
下垂体（検査匹数）	10					10
嚢胞	—					1（10%）

／：記載なし。

—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
造血系						
下顎リンパ節（検査匹数）	10		10	10	8	10
うっ血	2（20%）		—	—	—	2（20%）
リンパ球減少	—		—	—	—	1（10%）
腸間膜リンパ節（検査匹数）	10		10	10	10	10
うっ血	—		—	—	—	5（50%）
色素沈着、ヘモジデリン	10（100%）		—	—	10（100%）	10（100%）
脾臓（検査匹数）	10		10	10	10	10
色素沈着、ヘモジデリン	10（100%）		—	—	10（100%）	10（100%）
胸腺（検査匹数）	10		10	10	10	10
うっ血	—		—	—	1（10%）	—
リンパ球減少	—		—	—	—	4（40%）
外皮系						
皮膚（検査匹数）	10	1				10
局所的過形成（耳介）	—	1（100%）				—

／：記載なし。

—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間飲水投与試験（つづき）

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
呼吸器系						
肺（検査動物数）	10					10
局所的出血	2（20%）					1（10%）
局所的炎症（亜急性）	—					1（10%）
局所的間質性炎症（慢性）	1（10%）					—
局所的線維症（胸膜）	1（10%）					—
泌尿器系						
腎臓（検査動物数）	10	10	10	10	10	10
局所的出血	—	—	—	—	—	1（10%）
局所的炎症（亜急性）	—	—	—	—	—	1（10%）
乳頭変性	1（10%）	—	1（10%）	2（20%）	5（50%）	7（70%）
局所的腎尿細管拡張	3（30%）	3（30%）	3（30%）	6（60%）	2（20%）	5（50%）
腎尿細管再生	10（100%）	9（90%）	9（90%）	9（90%）	10（100%）	8（80%）
膀胱（検査動物数）	10	1				10
顕微鏡下でのみ観察可能な結石	—	1（100%）				—

／：記載なし。

—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
雌の非腫瘍性病変数（病変率）						
検査動物数（♀）	10	10	10	10	10	10
消化器系						
肝臓（検査匹数）	10	1	3	10	10	10
萎縮	—	—	—	—	—	10（100%）
局所的造血細胞増殖	6（60%）	—	1（33%）	3（30%）	3（30%）	5（50%）
肝横隔膜面結節	2（20%）	1（100%）	3（100%）	2（20%）	—	—
局所的壊死	—	—	—	—	—	1（10%）
色素沈着、ヘモジデリン（クッパー細胞）	—	—	—	—	—	6（60%）
膵臓（検査匹数）	10				10	10
萎縮	—				—	10（100%）
唾液腺（検査匹数）	10			10	10	10
萎縮	—			—	1（10%）	10（100%）
胃、腺（検査匹数）	10					10
粘膜下組織浮腫	—					1（10%）
心臓血管系						
心臓（検査匹数）	10					10
心筋症	2（20%）					—
内分泌系						
副腎皮質（検査匹数）	10					10
出血	—					1（10%）

／：記載なし。　　—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
生殖系						
陰核腺（検査匹数）	10				10	9
萎縮	—				—	9（100%）
局所的炎症（亜急性）	—				1（10%）	—
卵巣（検査匹数）	9		1	2	1	10
嚢胞	1（11%）		1（100%）	2（100%）	1（100%）	—
子宮（検査匹数）	10		2	10	10	10
子宮内膜萎縮	—		—	—	2（20%）	9（90%）
内腔拡張	1（10%）		2（100%）	4（40%）	2（20%）	—
膣（検査匹数）	10		10	10	10	10
局所的内腔凝固	—		—	1（10%）	—	—
局所的内腔拡張	—		—	1（10%）	—	—
造血系						
骨髄（検査匹数）	10				10	10
色素沈着、ヘモジデリン	—				—	2（20%）
大腿骨細胞減少	—				—	10（100%）
下顎リンパ節（検査匹数）	10	1	1	—	10	10
リンパ球の減少	—	—	—		—	2（20%）
リンパ過形成	—	—	1（100%）		—	—

／：記載なし。

—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
造血系						
腸間膜リンパ節（検査動物数）	10	1	1		10	10
うっ血	—	—	—		—	2（20%）
リンパ球の減少	—	—	—		—	1（10%）
リンパ過形成	—	1（100%）	—		—	—
色素沈着、ヘモジデリン	10（100%）	—	—		10（100%）	10（100%）
脾臓（検査動物数）	10				10	10
リンパ球の減少	—				—	5（50%）
局所的線維症	—				1（10%）	—
色素沈着、ヘモジデリン	10（100%）				10（100%）	10（100%）
胸腺（検査動物数）	10				10	7
リンパ球の減少	—				—	6（86%）
外皮系						
乳腺（検査動物数）	10			8	10	9
萎縮	—			—	4（40%）	8（89%）
筋骨格系						
骨（検査動物数）	10				10	10
末端、大腿骨、骨幹端萎縮	—				—	10（100%）

／：記載なし。

—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
呼吸器系						
肺（検査動物数）	10	1				10
局所的出血	1（10%）	—				1（10%）
局所的炎症（亜急性）	3（30%）	—				—
局所的石灰化	—	1（100%）				—
泌尿器系						
腎臓（検査動物数）	10	10	10	10	10	10
局所的炎症（亜急性）	—	—	—	—	1（10%）	—
局所的石灰化	10（100%）	10（100%）	10（100%）	10（100%）	10（100%）	8（80%）
乳頭変性	—	1（10%）	3（30%）	6（60%）	8（80%）	9（90%）
局所的腎尿細管拡張	—	—	1（10%）	1（10%）	—	4（40%）

／：記載なし。　　—：特記すべき事項なし。　　a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

肝臓中 Se 濃度と腎乳頭変性の重症度

飲水中濃度（ppm）[a)]	0	2	4	8	16	32
雄 肝臓 Se 濃度（ppm）[b)]	定量限界値以下	3.4	4.1	5.8	7.9	12
腎乳頭変性 [c)]	♂1/10（1.0） ♀0/10	♂0/10 ♀1/9（1.0）	♂1/10（1.0） ♀3/10（1.0）	♂2/8（1.0） ♀6/7（1.3）	♂5/10（1.0） ♀8/8（1.8）	♂7/8（2.3） ♀9/10（2.0）

a）：Na_2SeO_3 を添加した。添加後の Na_2SeO_3 濃度を示す。

b）：値は平均値を示す。定量限界値は 0.4686 ppm である。

c）：乳頭変性が観察された匹数／腎乳頭の所見匹数、カッコ内の値は平均重症度を示す（重症度　1：微小、2：軽度、3：中程度、4：重度）。

2.6.7.7-8　反復投与毒性試験 ： ラット 13 週間混餌投与試験

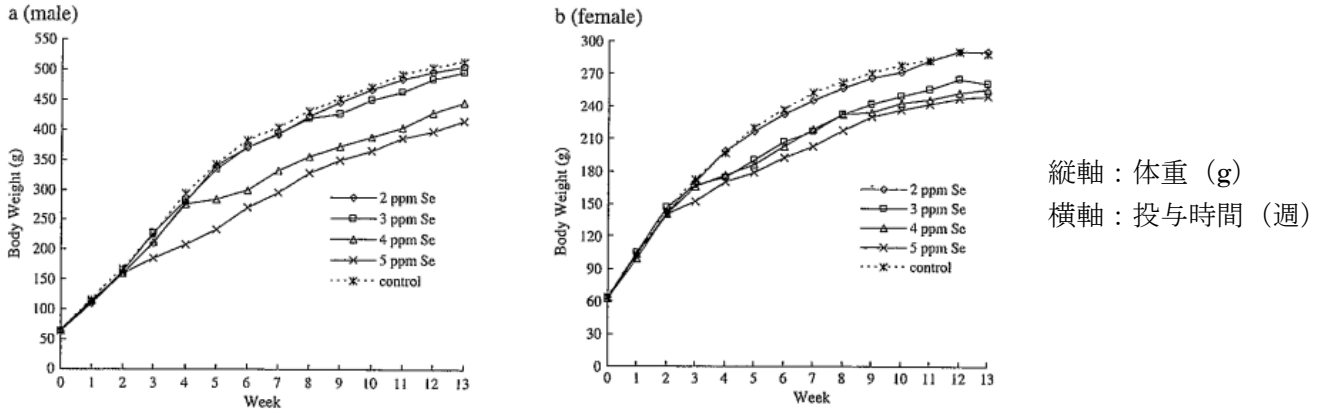
表題 : A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats.

動物種／系統／性別 ： ラット／SD／雌雄　　投与期間 : 13 週間　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na

週齢／体重 ： 不明／50～70 g　　投与方法 ： 混餌投与　　GLP 適用 ： 不適

無毒性量 : 0.14 mg Se/kg/day（♂）、0.20 mg Se/kg/day（♀）　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-7

文献掲載年 : 2005 年（中国）

添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	2	3	4	5
Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	♂ 0.14 ♀ 0.20	♂ 0.22 ♀ 0.33	♂ 0.31 ♀ 0.42	♂ 0.40 ♀ 0.48
動物数（♂/♀）	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
死亡数	0	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—	—
体重	 縦軸：体重（g） 横軸：投与時間（週）				
摂餌量	—	—	—	—	—

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。　　—：特記すべき事項なし。

添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	2	3	4	5
血液生化学検査 [b)]					
赤血球（10^{12}/L）	♂ 8.34 ± 0.65	♂ 7.90 ± 0.65	♂ 7.58 ± 0.71	♂ 7.37 ± 0.69 *	♂ 7.36 ± 1.23 *
	♀ 7.50 ± 0.54	♀ 7.17 ± 0.63	♀ 7.16 ± 0.60	♀ 6.68 ± 0.69	♀ 6.62 ± 0.62 **
ヘモグロビン（g/L）	♂ 157.4 ± 9.69	♂ 151.9 ± 7.17	♂ 142.6 ± 14.1	♂ 144.0 ± 13.2	♂ 134.0 ± 21.6 *
	♀ 154.8 ± 10.0	♀ 146.1 ± 12.0	♀ 144.4 ± 8.84	♀ 139.3 ± 11.5 **	♀ 137.1 ± 13.8 **
血小板（10^{9}/L）	♂ 527.9 ± 103.2	♂ 536.1 ± 85.6	♂ 427.3 ± 155.0	♂ 381.1 ± 86.04 *	♂ 406.0 ± 151.8 *
	♀ 463.6 ± 55.8	♀ 428.7 ± 96.0	♀ 412.5 ± 126.7	♀ 345.5 ± 70.9 *	♀ 357.1 ± 58.3 *
ALT（U/L）	♂ 49.0 ± 6.90	♂ 60.0 ± 16.6	♂ 52.6 ± 9.30	♂ 66.3 ± 15.2 *	♂ 69.3 ± 22.3 **
	♀ 48.2 ± 14.3	♀ 60.6 ± 15.1	♀ 67.1 ± 22.3	♀ 67.8 ± 18.7	♀ 91.8 ± 45.4 **
AST（U/L）	♂ 167.8 ± 45.3	♂ 154.6 ± 35.2	♂ 157.4 ± 35.9	♂ 177.0 ± 38.4	♂ 187.2 ± 52.0
	♀ 142.0 ± 20.1	♀ 170.3 ± 50.9	♀ 155.8 ± 35.2	♀ 158.5 ± 40.0	♀ 184.0 ± 55.9
TP（g/L）	♀ 81.0 ± 4.06	♀ 84.5 ± 3.35	♀ 79.1 ± 6.85	♀ 75.2 ± 5.18 *	♀ 68.9 ± 6.75 **
ALB（g/L）	♀ 36.6 ± 1.72	♀ 36.8 ± 1.25	♀ 34.9 ± 2.17	♀ 33.1 ± 1.52 **	♀ 31.4 ± 2.80 **

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

b）: 値は平均 ± 標準偏差を示す。

One-way analysis of variance : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$

2.6.7.7-8　反復投与毒性試験：ラット 13 週間混餌投与試験（つづき）

添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	2	3	4	5
臓器相対重量（%）[b)]					
肝臓	♂ 2.30 ± 0.43	♂ 2.55 ± 0.33	♂ 2.60 ± 0.24	♂ 2.90 ± 0.66 **	♂ 2.95 ± 0.62 **
	♀ 2.21 ± 0.25	♀ 2.54 ± 0.26	♀ 2.80 ± 0.26	♀ 2.92 ± 0.43 *	♀ 3.08 ± 1.32 **
腎臓	♂ 0.63 ± 0.06	♂ 0.62 ± 0.11	♂ 0.64 ± 0.07	♂ 0.70 ± 0.11	♂ 0.64 ± 0.08
	♀ 0.59 ± 0.05	♀ 0.64 ± 0.05	♀ 0.60 ± 0.04	♀ 0.64 ± 0.11	♀ 0.70 ± 0.11 **
脾臓	♂ 0.17 ± 0.02	♂ 0.18 ± 0.03	♂ 0.18 ± 0.02	♂ 0.22 ± 0.05 *	♂ 0.33 ± 0.07 **
	♀ 0.19 ± 0.03	♀ 0.22 ± 0.03	♀ 0.24 ± 0.04	♀ 0.27 ± 0.05 *	♀ 0.45 ± 0.14 **
脳	♂ 0.44 ± 0.04	♂ 0.43 ± 0.06	♂ 0.43 ± 0.04	♂ 0.50 ± 0.05	♂ 0.49 ± 0.05 **
	♀ 0.28 ± 0.03	♀ 0.30 ± 0.03	♀ 0.30 ± 0.03	♀ 0.32 ± 0.04	♀ 0.42 ± 0.11 **
心臓	♂ 0.28 ± 0.02	♂ 0.27 ± 0.05	♂ 0.26 ± 0.03	♂ 0.33 ± 0.03 **	♂ 0.32 ± 0.04 **
精巣	♂ 0.69 ± 0.09	♂ 0.64 ± 0.16	♂ 0.69 ± 0.06	♂ 0.78 ± 0.08	♂ 0.72 ± 0.12
卵巣	♀ 0.65 ± 0.07	♀ 0.60 ± 0.12	♀ 0.70 ± 0.07	♀ 0.72 ± 0.10	♀ 0.70 ± 0.15
剖検所見					
斑状の肝表面	♂ 0 ♀ 0	♂ 0 ♀ 0	♂ 0 ♀ 0	♂ 7 ♀ 12	♂ 12 ♀ 12
病理組織学的検査					
肝細胞の空胞変性（軽度/中程度）	♂ 0 ♀ 0	♂ 0 ♀ 0	♂ 3（3/0） ♀ 5（5/0）	♂ 12（6/6） ♀ 12（4/8）	♂ 12（1/11） ♀ 12（3/9）
腎髄質上皮細胞の斑状壊死	—	—	—	—	4/24 [c)]

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は不明である。

b）：値は平均 ± 標準偏差を示す。

c）：値は、観察匹数／亜セレン酸 Na 投与群と Se 高含有タンパク質投与群との合算の匹数、を示す。なお、その内訳及び雌雄は不明である。

—：特記すべき事項なし。　　One-way analysis of variance : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$

2.6.7.7-9　反復投与毒性試験：ラット 3 ヵ月間混餌投与試験

表題：Liver morphology and histochemistry in rats resulting from ingestion of sodium selenite and sodium fluoride.

動物種／系統／性別：ラット／Wistar／雄　　投与期間：3 ヵ月間　　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重：8 週齢／不明　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量：0.002 mg Se/kg/day §　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

文献掲載年：2000 年（ポーランド）

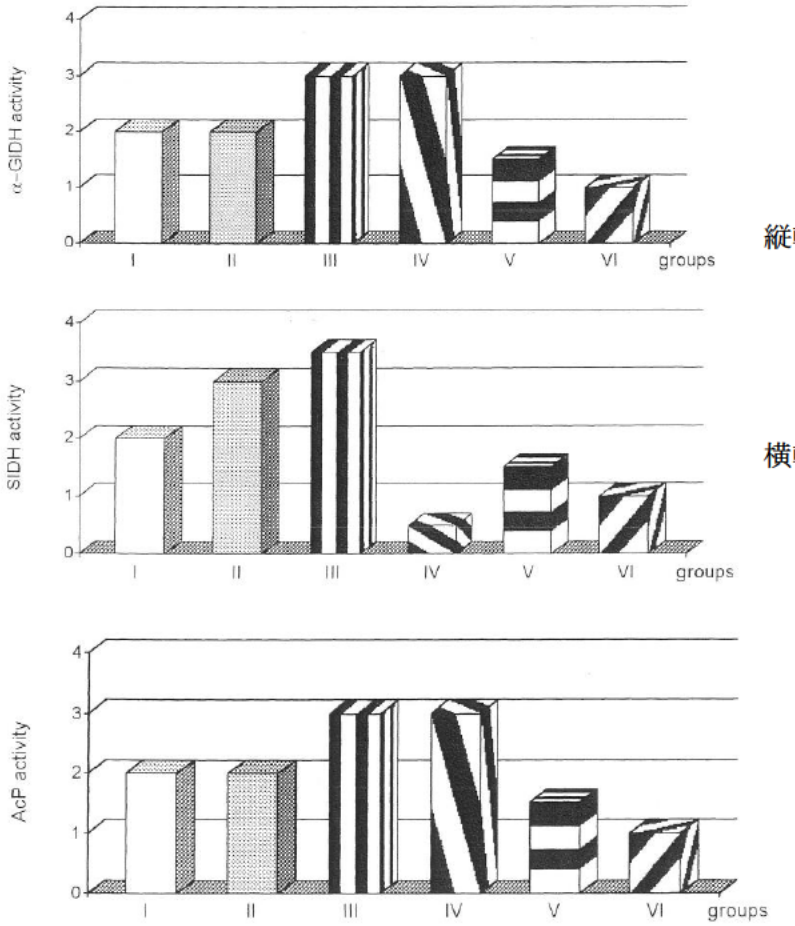
投与量（mg/kg/day）a)	0	0.005	0.01
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.002	0.004
動物数	11	11	11
肝臓の病理組織学的検査	—	クッパー細胞の弱い活性化、 門脈内の単核細胞の浸潤	肝細胞壊死、拡張した類洞中のクッパー細胞の腫張

§：原著論文に無毒性量の記載はない。

†：初期リスク評価書（2008）による Se 換算投与量を示す。

—：特記すべき事項なし。

a）：亜セレン酸 Na を添加した餌を毎日空腹時に一定量与えた。

組織化学的検査	 縦軸 ： 酵素活性 1 : weak 2 : moderate 3 : strong 4 : very strong 横軸 ： 群 I : 対照 II : 亜セレン酸 Na（0.005 mg/kg/day） III : 亜セレン酸 Na（0.01 mg/kg/day） IV : NaF（20 mg/kg） V : 亜セレン酸 Na + NaF （0.005 mg /kg/day + 20 mg/kg） VI : 亜セレン酸 Na + NaF （0.01 mg /kg/day + 20 mg/kg）

2.6.7.7-10　反復投与毒性試験 : 離乳後ラット 12～14 週間混餌投与試験

表題 : Cardiac dysfunction induced by low and high diet antioxidant levels comparing selenium and vitamin E in rats.

動物種／系統／性別 : ラット／Wistar／雌雄　　投与期間 : 12～14 週間　　被験物質 : 亜セレン酸 Na

週齢／体重 : 離乳直後／不明　　投与方法 : 混餌投与　　GLP 適用 : 不適

無毒性量 : < 0.324 mg Se/kg/day [§]　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-9

文献掲載年 : 1999 年（トルコ）

群	Se - Vit.E 欠乏食	通常食 [a)]	Se 過剰食 [a)]
餌中 Se 量（mg Se/kg diet）	0.0098	0.225	4.2
飲水中 Se 濃度	< 1 µg/L		
Se 投与量（mg Se/kg/day）	未算出	0.017 [‡]	0.324 [†]
動物数	20	21	18
一般状態	脱毛（背部、四肢）、 頸部リンパ節腫張	—	脱毛（背部、四肢） ♂: 全例で精巣肥大
剖検時体重（g） [b)]	177.6 ± 14.4 **	233 ± 27.2	194.2 ± 25.8 **
剖検所見	—	—	—
心臓重量（g）［相対重量 (mg/g) ］ [b)]	0.93 ± 0.20 *［5.13 ± 0.81］	1.16 ± 0.21［4.97 ± 1.04］	0.99 ± 0.13 *［4.98 ± 0.74］

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

‡ : ATSDR（2003）の Se 換算投与量を参考にした推定 Se 投与量を示す。

— : 特記すべき事項なし。

a）: Se - Vit.E 欠乏食に亜セレン酸 Na 及び α-トコフェノールを添加した。添加前の餌中 Se 量は 0.0098 mg Se/kg diet である。

b）: 値は平均値 ± 標準偏差を、相対重量は心臓重量／体重を示す。

Student's t-test : * $P < 0.01$、** $P < 0.001$

群	Se - Vit.E 欠乏食	通常食 a)	Se 過剰食 a)
血漿及び組織中の濃度 b)			
血漿中 Se 濃度（nmol/mL）	2.16 ± 1.13 **	4.21 ± 1.16	11.91 ± 1.08 **
血漿中ビタミン E 濃度（μg/mL）	3.9 ± 0.2 **	7.2 ± 0.8	8.0 ± 1.3
赤血球中 Se 濃度（nmol/g Hb）	4.11 ± 0.34 **	11.06 ± 1.08	17.5 ± 1.31 *
心臓中 Se 濃度（nmol/g wet wt）	1.90 ± 0.11 **	4.83 ± 0.15	16.03 ± 0.60 **
肝臓中 Se 濃度（nmol/g wet wt）	3.08 ± 0.98 **	13.05 ± 1.08	41.18 ± 3.51 **
組織学的検査			
肝臓	肝細胞の水腫性腫大（特に門脈部）、巨大核、顆粒状細胞質（ミトコンドリア凝集）、細胞質の融解、肥満細胞増加、局部壊死、洞様毛細血管のうっ血	—	洞様毛細血管の拡張
心臓	心筋細胞のびまん性変性、うっ血、線維芽細胞増殖、心筋細胞の腫大、横紋の消失、筋形質の筋原線維の変性、筋細胞辺縁の不整	—	心筋細胞のびまん性変性、心内膜下結合組織及び心血管周囲の線維間の浮腫、細胞間浮腫を伴った筋原線維腫大、筋細胞辺縁の不整、筋形質の筋原線維の変性、横紋の消失

—：特記すべき事項なし。

a）：Se - Vit.E 欠乏食に亜セレン酸 Na 及び α-トコフェノールを添加した。添加前の餌中 Se 量は 0.0098 mg Se/kg diet である。

b）：黒鉛炉原子吸光法で測定し、値を平均値 ± 標準偏差で示す（n = 5）。

Student’s t-test : * $P < 0.01$、** $P < 0.001$

2.6.7.7-11　反復投与毒性試験 : ビーグル犬 90 日間反復投与試験

表題 : Acute and subchronic toxicity studies on Sel-Plex®, a standardized, registered high-selenium yeast.

動物種／系統／性別 : イヌ／Beagle／雌雄　　投与期間 : 90 日間　　被験物質 : 亜セレン酸 Na

週齢／体重 : 6～7 ヵ月／不明　　投与方法 : 経口投与　　GLP 適用 : 適

溶媒 : 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-10

無毒性量 : < 0.6 mg Se/kg/day §　　文献掲載年 : 2006 年（米国）

投与量（mg/kg/day）	0	1.3
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0	0.6
動物数（♂/♀）	4/4	4/4
死亡数	0	♀ 1（29 日目）
体重増加	—	♀ 増加抑制
一般状態	—	過度の流涎、悪心、嘔吐
胸腺重量差		
絶対重量差	—	♂ - 26、♀ - 23
相対重量差	—	♂ - 30、♀ - 16
組織学的検査 　胸腺リンパ球が減少した匹数 a)	—	♂ 4（2.8）、♀ 3（2.3）

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

— : 特記すべき事項なし。

a）: カッコ内の値は、重症度の平均値を示す（重症度の分類は不明）。

投与量（mg/kg/day）	0	1.3
血液生化学的検査		
赤血球（T/L）	試験前 : ♂ 6.11、♀ 6.40 6 週目 : ♂ 6.53、♀ 6.22 13 週目 : ♂ 6.39、♀ 6.19	試験前 : ♂ 6.39、♀ 6.42 6 週目 : ♂ 6.03、♀ 6.10 13 週目 : ♂ 6.23、♀ 5.86
ヘモグロビン（g/dL）	試験前 : ♂ 14.2、♀ 14.9 6 週目 : ♂ 15.2、♀ 14.4 13 週目 : ♂ 15.0、♀ 14.5	試験前 : ♂ 14.5、♀ 14.8 6 週目 : ♂ 13.6 *、♀ 13.8 13 週目 : ♂ 14.0、♀ 13.3
血中血球容積（L/L）	試験前 : ♂ 0.41、♀ 0.43 6 週目 : ♂ 0.47、♀ 0.45 13 週目 : ♂ 0.44、♀ 0.44	試験前 : ♂ 0.42、♀ 0.43 6 週目 : ♂ 0.43 *、♀ 0.44 13 週目 : ♂ 0.43、♀ 0.40
MCHC（g/dL）	試験前 : ♂ 34.6、♀ 34.6 6 週目 : ♂ 32.4、♀ 32.3 13 週目 : ♂ 34.0、♀ 33.5	試験前 : ♂ 34.5、♀ 34.5 6 週目 : ♂ 32.1、♀ 31.7 13 週目 : ♂ 32.7 **、♀ 33.4

Two tailed t-test : * $P < 0.05$、** $P <$ 不明

2.6.7.7-12　反復投与毒性試験：ブタ 35 日間混餌投与試験

表題：Efficacy of dietary sodium selenite and calcium selenite provided in the diet at approved, marginally toxic, and toxic levels to growing swine.

動物種／系統／性別：ブタ／不明／雌雄　　投与期間：35 日間　　被験物質：亜セレン Na

週齢／平均体重：不明／12.5 kg　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量：< 0.25 mg Se/kg/day §　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-11

文献掲載年：1991 年（米国）

添加 Se 濃度（ppm）a)	0.3	5	15
投与量（mg Se/kg/day）†	0.014	0.25	0.47
動物数	15	15	15
試験開始時の体重（kg）b)	12.5	12.6	12.4
試験終了時の体重（kg）b)	33.2	31.5	16.8
一日あたりの体重増加量（g）b)	574	545	129
一日あたりの摂餌量（g）b)	1165	1070	412
摂食比（体重増加量／摂餌量）b)	0.493	0.509	0.313
Feet lesion score c)	0.05	0.13	3.75

§：原著論文に無毒性量の記載はない。

†：ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.06～0.09 ppm である。

b）：値は平均値を示す。

c）：値は平均値を示す（0：異常なし、3：重度な病変又は蹄壁のひび割れ、5：重度な病変及び蹄の剥離、スコア 1～2 及び 4 は不明）。

添加 Se 濃度（ppm）[a]	0.3	5	15
血清中 GSH-Px 活性（units/mL）[b]			
14 日目	0.515	0.669	0.625
35 日目	0.648	0.602	0.798
血清中 Se 濃度（ppm）[c]			
14 日目	0.110	0.428	1.075
35 日目	0.175	0.646	1.518
血清中 α-トコフェロール濃度（μg/mL）[d]	0.235	0.230	0.260
肝臓中 GSH-Px 活性（units/g）[e]	12.28	11.34	11.58
組織中 Se 濃度（ppm）[f]			
肝臓	0.623	4.275	8.587
腎臓	1.653	3.144	7.409
最長筋	0.285	0.443	0.420

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.06～0.09 ppm である。

b）：値は平均値を示す。1 unit は 1 分間の NADPH の 1 μmol 減少量を示す。

c）：蛍光分析法で測定し、値を平均値で示す。

d）: HPLC 法で測定し、値を平均値で示す。

e）：値は平均値を示す（n = 9）。1 unit は 1 分間の NADPH の 1 μmol 減少量を示す。

f）：蛍光分析法で測定し、値は平均値を示す（n = 9）。

2.6.7.7-13　反復投与毒性試験：ブタ 8 週間混餌投与試験

表題 : Accidental selenium poisoning of growing pigs.

動物種／系統／性別：ブタ／Landrace × Yorkshire／不明　投与期間 : 8 週間　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重 : 9 週齢／20 kg　投与方法：混餌投与　GLP 適用：不適

無毒性量 : 0.33 mg Se/kg/day §　CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-12

文献掲載年 : 1992 年（ユーゴスラビア）

餌中 Se 量（μg Se/g diet）a)	1.95	8.2	14.75	26.65
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0.08 ‡	0.33 †	0.59 †	1.07 ‡
動物数（匹）	40	40	40	40
死亡動物数	0	0	0	0
摂餌量	—	—	↓	↓
一般所見				
投与開始 1〜4 週間 b)	—	—	疎毛、脱毛、掻痒を伴った紅斑、点状出血、後肢の失調	
投与開始 5〜8 週間 c)	—	—	後肢感覚麻痺、疼痛反応消失（5）、側臥位又は腹臥位で立ち上がり不能	後肢感覚麻痺、疼痛反応消失（8）、側臥位又は腹臥位で立ち上がり不能

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

‡ : ATSDR（2003）の Se 換算投与量を参考にした推定 Se 投与量を示す。

a）: 亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 量は不明である。

b）: 匹数不明。

c）: カッコ内の値は匹数を表す。

— : 特記すべき事項なし。

2.6.7.7-13　反復投与毒性試験：ブタ 8 週間混餌投与試験（つづき）

餌中 Se 量（μg Se/g diet）[a)]	1.95	8.2	14.75	26.65
処分数	13 匹を 56 日目に処分			
剖検動物数	0	0	1	1
剖検動物の肉眼所見			空っぽの胃、暗緑色の乾燥腸内容物、肝臓の萎縮と表面に結節、脱毛、皮膚の壊死、蹄冠帯から蹄にかけての充血及び剥離、蹄の軟化、裂蹄、ケラチン質の剥離、蹄底潰瘍	
剖検動物の病理組織学的検査			錯角化を伴った角化亢進（皮膚）、錯角化及び角質化不全（蹄冠帯）、壊死後萎縮性肝硬変（肝臓）、腰部対称性灰白脊髄軟化症（脊髄）	

／：未実施。

a）：亜セレン酸 Na を添加した。添加前の餌中 Se 量は不明である。

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8-1　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： 細菌を用いた復帰突然変異試験（A）

表題 : Mutagenic activity of selenium compounds.

菌株 : *S. typhimurium* TA100、TA98、TA1537　　独立して実施した試験数 ： 不明　　被験物質 : Na_2SeO_3

代謝活性化系 ： 未使用　　プレート数 : 2　　GLP 適用 ： 不適

処理 ： 不明　　溶媒 ： 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-1

文献掲載年 : 1979 年（日本）

陽性対照 : *N*-Methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine（NTG）、4-Nitroquinoline-*N*-oxide（4-NQO）、Methylmethane sulfonate（MMS）

遺伝毒性 ： 陽性（*S. typhimurium* TA100 で復帰突然変異が増加）

被験物質	濃度	復帰突然変異コロニー数／プレート								
		TA100			TA98			TA1537		
		プレート 1	プレート 2	平均	プレート 1	プレート 2	平均	プレート 1	プレート 2	平均
Na_2SeO_3	14 μmoles	132	未実施	132	3	11	7	9	5	7
	12 μmoles	92	119	106	4	1	3	8	16	14
	10 μmoles	144	101	123	10	0	5	15	25	20
	8 μmoles	121	136	129	2	4	6	13	5	9
	6 μmoles	259	193	226	7	5	6	4	2	3
	4 μmoles	297	414	356	5	8	8	3	15	9
	2 μmoles	523	527	525	3	7	5	25	2	14
	1 μmoles	278	329	304	7	8	8	35	9	22
NTG	2 μg	5620	5560	5590	19	14	17	10	12	11
4-NQO	10 μg	2700	2800	2750	400	430	415	6	14	10
MMS	2 μL	2800	3270	3040	11	45	28	4	4	4
Control		95	105	100	20	53	37	12	7	10

2.6.7.8-2　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： 細菌を用いた復帰突然変異試験（B）

表題 : Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo.

菌株 : *S. typhimurium* TA1535
独立して実施した試験数 ： 不明
被験物質 : Na_2SeO_3
代謝活性化系 ： 未使用
プレート数 : 3
GLP 適用 ： 不適
処理 : 48 時間培養
溶媒 ： 不明
CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-2
陽性対照 ： 未使用
文献掲載年 : 1991 年（ブルガリア）
遺伝毒性 ： 陰性

被験物質（濃度）	復帰突然変異の平均数 [a)]／プレート
無処置	8
Na_2SeO_3（1.16×10^{-5} M）	8
Na_2SeO_3（2.9×10^{-5} M）	10

a）: n = 3

2.6.7.8-3　*In vitro* 遺伝毒性試験 : DNA 損傷試験（A）

表題 : Mutagenic activity of selenium compounds.

菌株 : *B. subtilis* H17（rec^+）、M45（rec^-）　独立して実施した試験数 : 不明　被験物質 : Na_2SeO_3

代謝活性化系 : 未使用　プレート数 : 5　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 不明　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-1

処理 : 被験物質を混合した寒天培地上に、2 種の菌株をストリークした。　文献掲載年 : 1979 年（日本）

陽性対照 : 4-Nitroquinoline-*N*-oxide（4-NQO）

遺伝毒性 : 陽性

被験物質	濃度	阻害部分の長さ（mm）[a)]	
		H17（rec^+）	M45（rec^-）
Na_2SeO_3	50 μmoles	9.6 *	10.5 *
4-NQO	10 μg	5.3 **	7.0 **
Kanamycin	5 μg	11.0	11.5

a）: 値は平均を示す（n = 5）。

統計方法不明 : * $P < 0.05$、** $P < 0.02$

注釈）: 上記結果以外に、Na_2SeO_3 の 7.82, 15.63, 31.25, 62.5 mM を用いて同様に試験し、遺伝毒性が陽性の結果が得られている。

2.6.7.8-4　*In vitro* 遺伝毒性試験 : DNA 損傷試験（B）

表題 : Studies on selenium-related compounds. V. Cytogenetic effect and reactivity with DNA.

菌株 : *B. subtilis* 17A（rec^+）、45T（rec^-）　独立して実施した試験数 : 不明　被験物質 : Na_2SeO_3

代謝活性化系 : 未使用　プレート数 : 不明　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 脱イオン水　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-3

文献掲載年 : 1976 年（日本）

処理 : 寒天培地上に 2 種の菌株をストリークし、その起始部に被験物質を含ませたろ紙を置いて 24 時間培養した。

陽性対照 : 未使用

遺伝毒性 : 陰性

被験物質	用量（mg）	pH	pH5.8（培地）			pH7.2（培地）			pH8.6（培地）		
			17A（rec^+）	45T（rec^-）	阻害長の差	17A（rec^+）	45T（rec^-）	阻害長の差	17A（rec^+）	45T（rec^-）	阻害長の差
Na_2SeO_3	10	10	2	2	0	1	1	0	0	0	0
	1	9.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.1	8.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

阻害長の単位は mm で表す。

2.6.7.8-5　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ラット全血由来リンパ球を用いた染色体異常試験

表題 : Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo.

細胞株 ： 無処置 Wistar ラットから採取した全血由来リンパ球　　被験物質 : Na_2SeO_3

代謝活性化系 ： 未使用　　独立して実施した試験数 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

処理 : 48 時間培養　　プレート数 ： 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-4

陽性対照 ： 未使用　　溶媒 ： 水　　文献掲載年 : 1986 年（英国）

細胞毒性 : 2.5×10^{-5} M

遺伝毒性 ： 陽性

濃度	観察細胞数	分裂中期の細胞			
		ギャップを除く異常細胞（%）	ギャップを含む細胞（%）	全異常を含む細胞（%）	*P* 値 [a)]
1×10^{-6} M	200	0.5	4.0	4.0	N.S.
5×10^{-6} M	200	3.0	2.5	5.0	N.S.
7.5×10^{-6} M	200	8.0	5.5	12.0	N.S.
1×10^{-5} M	300	9.3	3.7	11.3	$0.01 > P > 0.001$
2.5×10^{-5} M	60	25.0	25.0	36.7	$P < 0.001$
Controls	700	2.9	2.1	5.0	—

a）: Fisher’s exact test

N.S. : 有意差なし

2.6.7.8-5　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ラット全血由来リンパ球を用いた染色体異常試験（つづき）

濃度	染色体／同位染色分体の切断	染色分体切断	二動原体染色体及び環状染色体	染色分体交換	染色体ギャップ	染色分体ギャップ
1×10^{-6} M	0.000	0.005	0.000	0.000	0.015	0.030
5×10^{-6} M	0.015	0.015	0.000	0.000	0.000	0.025
7.5×10^{-6} M	0.030	0.060	0.000	0.005	0.030	0.030
1×10^{-5} M	0.057	0.040	0.007	0.030	0.007	0.033
2.5×10^{-5} M	0.150	0.117	0.017	0.000	0.050	0.217
Controls	0.023	0.007	0.000	0.000	0.009	0.014

値は 1 細胞あたりの異常数を示す。

2.6.7.8-6　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（A）

表題 ：Studies on selenium-related compounds. V. Cytogenetic effect and reactivity with DNA.

細胞株 ： 健康人（20～30 歳）から採取した末梢血リンパ球　　被験物質 ：Na_2SeO_3

代謝活性化系 ： 未使用　　独立して実施した試験数 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

処理 ：24 時間培養　　プレート数 ： 不明　　CTD における記載箇所 ：4.2.3.3.1-3

陽性対照 ： 未使用　　溶媒 ： 脱イオン水　　文献掲載年 ：1976 年（日本）

細胞毒性 ： 不明

遺伝毒性 ： 陽性

被験物質	濃度（M）	細胞数	染色体異常数（100 細胞あたりの異常数）				異常の合計
			染色分体ギャップ	染色分体切断	同位染色分体切断	染色分体交換	
Na_2SeO_3	26×10^{-5}	124	67（54.0）*	18（14.5）*	2（1.6）	2（1.6）	89（71.8）*
	13×10^{-5}	108	45（41.7）*	9（8.3）*	1（0.9）	1（0.9）	56（51.9）*
Control		250	19（7.6）	0（0）	0（0）	0（0）	19（7.6）

統計方法不明 ：* $P < 0.01$

2.6.7.8-7　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（B）

表題 : The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium.

細胞株 ： 健康人（25～40 歳）から採取した末梢血リンパ球　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na

代謝活性化系 ： 未使用　　独立して実施した試験数 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

処理 : 24 時間培養　　プレート数 ： 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-5

溶媒 ： 不明　　文献掲載年 : 1989 年（ヨルダン）

分析細胞数 : 4 回の試験で得られた分裂中期の 200 細胞

陽性対照 ： 未使用

細胞毒性 : 1.19×10^{-4} M [a)]

遺伝毒性 ： 陽性

濃度（M）	染色体異常数（異常細胞数）									
	切断	断片化	二動原体染色体	環状染色体	三放射状染色体	四放射状染色体	核内倍加	細粉化	ギャップ	ギャップを除く異常細胞（%）
Control	16（6）	2（1）	0	0	0	0	3	1	19（10）	5.5（11）
8.0×10^{-8}	18（7）	8（4）	0	2（2）	0	10（10）	4	0	22（18）	13.5（27）
8.0×10^{-7}	30（26）	9（8）	2（2）	0	1（1）	4（4）	0	2	30（27）	21.5（43）
8.0×10^{-6}	38（38）	29（29）	0	0	3（3）	3（3）	7	0	56（35）	40.0（80）
8.0×10^{-5}	54（43）*	33（21）*	6（6）*	4（4）*	13（13）	12（12）*	8 *	0	68（53）	53.5（107）

Scheffe’s procedure : * $P < 0.05$

a）: 細胞毒性のデータは記載されていない。

2.6.7.8-8　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（C）

表題 ：Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes.

細胞株 ：20～40 歳の健康な男女 6 人から採取した末梢血リンパ球　　被験物質 ：Na_2SeO_3

代謝活性化系 ： 未使用　　独立して実施した試験数 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

処理 ：48 時間培養　　プレート数 ： 不明　　CTD における記載箇所 ：4.2.3.3.1-6

分析細胞数 ： 分裂中期の 100 細胞/人　　溶媒 ： 水　　文献掲載年 ：2000 年（インド）

陽性対照 ： なし

細胞毒性 ： 分裂指数の減少

遺伝毒性 ： 陽性

濃度（M）	分裂指数（%）	ギャップを除く異常細胞（%）（mean ± SD）	リンパ球 1 細胞当たりの染色体異常数						
			切断		二動原体染色体及び環状染色体	染色分体交換	ギャップ		倍数性
			染色体	染色分体			染色体	染色分体	
Control	4.7	0.5 ± 0.54	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000
2.32×10^{-7}	3.2	2.1 ± 0.54 *	0.000	0.012	0.000	0.005	0.000	0.013	0.005
1.16×10^{-6}	2.9	3.5 ± 0.55 **	0.000	0.018	0.001	0.006	0.000	0.023	0.008
2.9×10^{-6}	1.8	6.5 ± 2.42 **	0.000	0.03	0.006	0.018	0.007	0.03	0.01
5.8×10^{-6}	0.4	—	—	—	—	—	—	—	—
2.9×10^{-5}	NG	—	—	—	—	—	—	—	—

分裂指数は 1000 細胞、染色体異常数は各用量で分裂中期の 600 細胞を検査した。

NG : 未増殖を示す。

— : データなし。

Student’s t-test : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.001$

2.6.7.8-9　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ヒト繊維芽細胞を用いた染色体異常試験

表題 : The mutagenicity and cytotoxicity of selenite, “activated” selenite and selenate for normal and DNA repair-deficient human fibroblasts.

細胞株 : 18～25 歳の健康な白人女性から採取したヒト 2 倍体繊維芽細胞　　被験物質 : Na_2SeO_3

代謝活性化系 ： マウス肝臓 S9 分画　　独立して実施した試験数 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

処理 : 1.5 時間培養　　プレート数 ： 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-7

分析細胞数 ： 不明　　溶媒 ： 培養液　　文献掲載年 : 1978 年（カナダ）

陽性対照 ： 未使用

細胞毒性 ： 分裂指数の減少。

遺伝毒性 ： 陽性

濃度（M）	染色体異常を含む分裂中期細胞（%）		分裂指数（%）	
	+S9	-S9	+S9	-S9
3×10^{-3}	—	18.1	0.0	0.7
1×10^{-3}	—	14.2	0.0	7.6
8×10^{-4}	—	14.5	0.0	6.9
4×10^{-4}	—	6.1	0.0	6.4
2×10^{-4}	—	4.7	0.0	9.5
1×10^{-4}	—	3.2	0.1	8.2
8×10^{-5}	14.3	3.0	9.4	9.3
4×10^{-5}	7.4	1.6	9.6	8.9
2×10^{-5}	6.9	1.3	9.8	8.6
Control	0.8	1.2	8.9	9.0

—: データなし。

2.6.7.8-10　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験

表題 : Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione.

細胞株 ： チャイニーズハムスター卵巣由来細胞　　独立して実施した試験数 ： 不明　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na

代謝活性化系 ： 未使用　　プレート数 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

処理 : 3 時間培養　　溶媒 ： 培養液　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-8

分析細胞数 ： 不明　　陽性対照 ： 未使用　　文献掲載年 : 1980 年（カナダ）

細胞毒性 ： 細胞分裂の減少

遺伝毒性 ： 陽性（グルタチオン存在下で増強）

濃度（M）	染色体異常頻度			
	亜セレン酸 Na 単独処理	亜セレン酸 Na とグルタチオンの併用処理		
		10^{-4} M [a)]	10^{-3} M [a)]	10^{-2} M [a)]
5×10^{-4}	MI	MI	―	―
2×10^{-4}	10.5（0.11）	MI	―	細胞毒性
1×10^{-4}	7.0（0.10）	13.0（0.13）	―	細胞毒性
5×10^{-5}	0.7（0.00）	8.3（0.08）	細胞毒性	MI
2×10^{-5}	0.9（0.00）	6.8（0.11）	細胞毒性	9.1（0.14）
1×10^{-5}	0.9（0.00）	0.0（0.00）	MI	8.5（0.09）
5×10^{-6}	0.8（0.00）	0.9（0.00）	2.4（0.01）	1.7（0.00）
2×10^{-6}	0.9（0.00）	0.8（0.00）	1.0（0.00）	0.8（0.00）
1×10^{-6}	0.7（0.00）	0.8（0.00）	0.8（0.00）	0.9（0.00）
0	0.7（0.00） [b)]	0.7（0.00） [c)]	0.0（0.00） [c)]	0.0（0.00） [c)]

値は染色体及び染色分体の切断と交換を含む細胞の頻度（%）を、カッコ内の値は分裂中期細胞当たりの交換数を示す。

― : データなし。　　MI : 分裂阻害（分裂中期の細胞が 1 細胞以下／5000 細胞）を示す。

a）: グルタチオン濃度を示す。 b）: 無処置の染色体異常の頻度を示す。 c）: グルタチオンのみで処理した細胞の染色体異常頻度を示す。

2.6.7.8-11　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験

表題 : Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione.

細胞株 ： 健康な女性皮膚から採取したヒト 2 倍体線維芽細胞

代謝活性化系 ： 未使用

処理 : 3 時間培養

分析細胞数 : 30 細胞以上/濃度

陽性対照 ： 未使用

細胞毒性 ： 不明

遺伝毒性 ： 陽性（グルタチオン存在下で増強）

独立して実施した試験数 ： 不明

プレート数 ： 不明

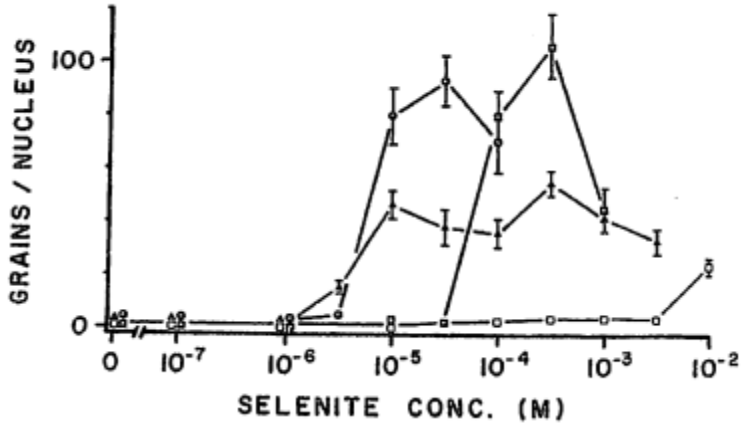
溶媒 ： 培養液

被験物質 ： 亜セレン酸 Na

GLP 適用 ： 不適

CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-8

文献掲載年 : 1980 年（カナダ）



グルタチオン濃度	
□	なし
△	10^{-4} M
◯	10^{-3} M
■	10^{-2} M

2.6.7.8-12　*In vitro* 遺伝毒性試験 ： ヒト全血由来リンパ球を用いた SCE 試験

表題 : Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium.

細胞株 ： 健康人から採取した全血由来リンパ球　　被験物質 : Na_2SeO_3

代謝活性化系 ： 未使用　　独立して実施した試験数 : 1　　GLP 適用 ： 不適

処理 : 18 時間培養　　プレート数 ： 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-9

分析細胞数 : 25 細胞/濃度　　溶媒 : 0.9%食塩水　　文献掲載年 : 1980 年（米国）

陽性対照 ： 未使用

細胞毒性 ： 不明

遺伝毒性 ： 陽性

被験物質	濃度（M）	SCE/Cell（μ ± S.E.）
Control	—	7.04 ± 0.53
Na_2SeO_3	1.19×10^{-6}	7.08 ± 0.59
	1.58×10^{-6}	7.16 ± 0.62
	3.95×10^{-6}	6.52 ± 0.55
	7.90×10^{-6}	7.08 ± 0.63
	1.19×10^{-5}	10.20 ± 0.88 *
	1.58×10^{-5}	16.08 ± 1.76 **
	3.95×10^{-5}	17.45 ± 1.29 **

統計方法不明 : * $P < 0.005$、** $P < 0.001$

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9-1　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： マウスを用いた筋肉内投与後の小核試験

表題 : A study of selenium genotoxicity in the micronucleus test on mice.

動物種／系統／性別 ： マウス／BALB/c／雌
週齢／体重 ： 不明／21.20 ± 3.42 g
評価細胞 ： 多染性赤血球
分析細胞数 : 1000/匹
遺伝毒性 ： 陽性

処理計画 : 2 日間反復投与
処理時間 ： 初回投与より 48 時間後
投与方法 ： 筋肉内投与
溶媒 ： 生理食塩水

被験物質 ： 亜セレン酸 Na
GLP 適用 ： 不適
CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-1
文献掲載年 : 1996 年（ユーゴスラビア）

被験物質	投与量	動物数	小核含有多染性赤血球数／1000 細胞	*P* [a)]
生理食塩水	2 × 0.1 mL/匹 [b)]	5	2.25 ± 1.49	—
亜セレン酸 Na	0.2 mg/kg [c)]［0.06 mg Se/kg］[†]	5	11.20 ± 1.92	< 0.001
	2.0 mg/kg [c)]［0.6 mg Se/kg］[†]	5	23.20 ± 3.70	< 0.001
	10.0 mg/kg [c)]［3 mg Se/kg］[†]	5	40.00 ± 4.00	< 0.001
Cyclophosphamide [d)]	50 mg/kg	5	21.20 ± 3.42	< 0.001

†: 添加物評価書による 1 日の Se 換算投与量を示す。

a）: 統計方法不明。

b）: 投与回数×1 日投与量を示す。

c）: 1 日の投与量を示す。

d）: 単回投与を実施した。

2.6.7.9-2　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： マウスを用いた飲水投与後の小核試験

表題 : Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo.

動物種／系統／性別 ： マウス／BDF_1／雄　　処理計画 : 7 日間飲水投与　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 ： 不明／28～30 g　　処理時間 ： 不明　　GLP 適用 ： 不適

評価細胞 ： 多染性赤血球　　投与方法 ： 飲水投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-2

分析細胞数 : 1000/匹　　溶媒 ： 水　　文献掲載年 : 1991 年（ブルガリア）

遺伝毒性 ： 陰性

被験物質	投与量	動物数	小核含有多染性赤血球数／1000 細胞 [a)]
無処置	―	10	2.5 ± 0.48
Na_2SeO_3	10 ppm 2 mg/kg †［0.9 mg Se/kg］†	10	2.4 ± 0.40
Urethane [b)]	0.5 mg/kg	10	30.8 ± 2.18
Mitomycin C [b)]	1.5 mg/kg	10	57.1 ± 5.37

†: 添加物評価書による 1 日の換算投与量を示す。

a）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

b）: 単回腹腔内投与を実施した。

2.6.7.9-3　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： マウスを用いた腹腔内投与後の小核試験

表題 : Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer.

動物種／系統／性別 ： マウス／ddY／雄　　処理計画 : 2 日間反復投与　　被験物質 : H_2SeO_3

週齢／体重 ： 購入 8 週齢／不明　　処理時間 ： 最終投与より 24 時間後　　GLP 適用 ： 不適

評価細胞 ： 多染性赤血球　　投与方法 ： 腹腔内投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-3

分析細胞数 : 1000/匹　　溶媒 ： 生理食塩水　　文献掲載年 : 1996 年（日本）

遺伝毒性 ： 陽性（3.1 mg Se/kg）

被験物質	投与量 †	投与回数	動物数	小核含有多染性赤血球（%） a)	全赤血球中の多染性赤血球（%） a)
Control	―	2	20 b)	0.14 ± 0.05	58.3 ± 2.9
H_2SeO_3	0.625 mg/kg［0.38 mg Se/kg］	2	5	0.14 ± 0.07	61.8 ± 2.3
	1.25 mg/kg［0.77 mg Se/kg］	2	5	0.20 ± 0.05	53.7 ± 2.7
	2.5 mg/kg［1.5 mg Se/kg］	2	5	0.30 ± 0.08	61.0 ± 3.0
	5 mg/kg［3.1 mg Se/kg］	2	5	2.50 ± 0.61 *	45.2 ± 3.3
Mitomycin C	0.5 mg/kg	2	20 b)	2.27 ± 0.15 *	58.7 ± 1.1

† : 1 日の投与量を示す。また、カッコ内の値は添加物評価書による 1 日の Se 換算投与量を示す。

a）: 値は平均 ± 標準誤差を示す。

b）: 4 試験の合計数を示す。

Kastenbaum and Bowman method : * $P < 0.01$

2.6.7.9-4　*In vivo* 遺伝毒性試験 : マウスを用いた腹腔内投与後の染色体異常試験

表題 : Chromosomal effects of sodium selenite in vivo II. Aberrations in mouse bone marrow and primary spermatocytes.

動物種／系統／性別 : マウス／NMRI／雄　　処理計画 : 単回投与　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 : 3 ヵ月齢／不明　　処理時間 : 投与 24 時間後　　GLP 適用 : 不適

評価細胞 : 骨髄細胞及び一次精母細胞　　投与方法 : 腹腔内投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-4

分析細胞数 :　　溶媒 : 水　　文献掲載年 : 1980 年（フィンランド）

骨髄細胞 - 分裂中期の二倍体細胞を最大 100/匹

一次精母細胞 - 移動期～分裂中期の細胞を最大 100/匹

遺伝毒性 : 陰性

投与	動物数	骨髄細胞			一次精母細胞			
		検査細胞数	ギャップを除いた染色体異常を含む細胞数	ギャップを含む細胞数	検査細胞数	染色体断片化を含む細胞数	一価染色体を含む細胞数	
							常染色体	性染色体
Control	6	264	3（1.1%）	2（0.8%）	225	1（0.4%）	0	2（0.9%）
Na_2SeO_3 0.8 mg Se/kg	12	666	3（0.5%）	9（1.4%）	982	2（0.2%）	1（0.1%）	1（0.1%）

2.6.7.9-5　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： ラットを用いた静脈内投与後の染色体異常試験

表題 : Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo.

動物種／系統／性別 ： ラット／Wistar／不明　　処理計画 ： 単回投与又は 2 日間反復投与　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 ： 不明　　処理時間 ： 最終投与より 24 時間後　　GLP 適用 ： 不適

評価細胞 ： リンパ球と骨髄細胞　　投与方法 ： 静脈内投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-5

分析細胞数 ： 記載なし　　溶媒 ： 水　　文献掲載年 : 1986 年（英国）

遺伝毒性 ： 陽性（2.3 mg Se/kg × 2 以上）

投与量 †	観察細胞数［動物数］	分裂中期の細胞			
		ギャップを除く異常細胞（%）	ギャップを含む細胞（%）	全異常を含む細胞（%）	*P* 値 a)
リンパ球					
1.5 mg/kg × 2［0.68 mg Se/kg × 2］	200［2］	3.0	3.0	6.0	N.S.
2 mg/kg × 2［0.91 mg Se/kg × 2］	200［2］	2.5	2.0	4.0	N.S.
2.5 mg/kg × 2［1.1 mg Se/kg × 2］	200［2］	3.0	5.0	7.5	N.S.
5 mg/kg × 2［2.3 mg Se/kg × 2］	200［2］	0.5	1.0	1.5	N.S.
6 mg/kg × 2［2.7 mg Se/kg × 2］	200［2］	0.5	3.0	3.5	N.S.
Controls	1000［10］	2.1	3.3	4.9	—
骨髄細胞					
6 mg/kg × 1［2.7 mg Se/kg × 1］	200［2］	2.5	3.5	6.0	N.S.
5 mg/kg × 2［2.3 mg Se/kg × 2］	200［2］	5.5	3.5	8.5	$0.01 > P > 0.001$
6 mg/kg × 2［2.7 mg Se/kg × 2］	200［2］	13.0	5.5	15.5	$P < 0.001$
Controls	600［6］	1.8	2.2	3.8	—

†: 1 日の投与量 × 投与回数を示し、カッコ内の値は Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

a）: Fisher’s Exact test　　N.S.: 有意差なし。

2.6.7.9-5　*In vivo* 遺伝毒性試験 : ラットを用いた静脈内投与後の染色体異常試験（つづき）

投与量 †	染色体／同位染色分体の切断	染色分体切断	二動原体染色体及び環状染色体	染色分体交換	染色体ギャップ	染色分体ギャップ
リンパ球						
1.5 mg/kg × 2［0.68 mg Se/kg × 2］	0.025	0.005	0.000	0.005	0.015	0.020
2 mg/kg × 2［0.91 mg Se/kg × 2］	0.005	0.020	0.000	0.000	0.000	0.020
2.5 mg/kg × 2［1.1 mg Se/kg × 2］	0.020	0.010	0.000	0.000	0.020	0.035
5 mg/kg × 2［2.3 mg Se/kg × 2］	0.000	0.005	0.000	0.000	0.005	0.005
6 mg/kg × 2［2.7 mg Se/kg × 2］	0.000	0.005	0.000	0.000	0.005	0.025
Controls	0.010	0.011	0.001	0.001	0.009	0.024
骨髄細胞						
6 mg/kg × 1［2.7 mg Se/kg × 1］	0.015	0.010	0.000	0.000	0.005	0.015
5 mg/kg × 2［2.3 mg Se/kg × 2］	0.025	0.030	0.000	0.000	0.010	0.025
6 mg/kg × 2［2.7 mg Se/kg × 2］	0.120	0.150	0.000	0.015	0.005	0.060
Controls	0.013	0.005	0.000	0.000	0.003	0.020

値は 1 細胞あたりの異常数を示す。

†: 1 日の投与量 × 投与回数を示し、カッコ内の値は Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

2.6.7.9-6　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： ハムスターを用いた腹腔内投与後の染色体異常試験

表題 : Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow.

動物種／系統／性別 ： ハムスター／Chinese／雌雄　　処理計画 ： 単回投与　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 ： 不明　　処理時間 ： 投与 17～19 時間後　　GLP 適用 ： 不適

評価細胞 ： 骨髄細胞　　投与方法 ： 腹腔内投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-6

分析細胞数 : 2 倍体細胞を 100～200/匹　　溶媒 ： 水　　文献掲載年 : 1980 年（フィンランド）

遺伝毒性 ： 陽性（3 mg Se/kg 以上）

投与量	性別	検査細胞数	ギャップを除く異常細胞（%）
Control [a)]	♂（5 匹）♀（2 匹）	800	0.9
Na_2SeO_3			
0.3 mg Se/kg	♂	100	0.0
0.6 mg Se/kg	♂	100	2.0
	♀	100	1.0
1.0 mg Se/kg	♂	100	0.0
	♂	100	1.0
	♂	100	2.0
	♀	100	0.0
	♀	100	1.0
2.0 mg Se/kg	♂	100	1.0

a）: 無処置と溶媒（水）を投与した個体を併せて示す（無処置が♂ 2 匹、溶媒投与が♂ 3 匹と♀ 2 匹）。

2.6.7.9-6　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： ハムスターを用いた腹腔内投与後の染色体異常試験（つづき）

投与量	性別	検査細胞数	ギャップを除く異常（%）
3.0 mg Se/kg	♀	200	30.5 *
	♀	200	15.5 *
4.0 mg Se/kg	♂	100	0.0
	♀	100	13.0 *
6.0 mg Se/kg	♀	200	0.0
	♀	100	1.0
陽性対照物質（methyl methanesulphonate）			
80.0 mg/kg	♂	100	27.0 *
100.0 mg/kg	♂	100	41.0 *

Fisher’s exact probability test : * $P < 0.001$

2.6.7.9-7　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： ハムスターを用いた腹腔内投与後の SCE 試験

表題 : Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow.

動物種／系統／性別 ： ハムスター／Chinese／雌雄　　処理計画 ： 単回投与　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 ： 不明　　処理時間 ： 投与 17～19 時間後　　GLP 適用 ： 不適

評価細胞 ： 骨髄細胞　　投与方法 ： 腹腔内投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.2-6

分析細胞数 ： 分裂中期の細胞を 23～100/匹　　溶媒 ： 水　　文献掲載年 : 1980 年（フィンランド）

遺伝毒性 ： 陽性（3 mg Se/kg 以上）

投与量	性別	検査細胞数	SCEs/cell ± SE
Control [a)]	♂（4 匹）♀（2 匹）	300	3.4 ± 0.3
Na_2SeO_3			
0.3 mg Se/kg	♂	50	2.8 ± 0.2
0.6 mg Se/kg	♂	50	3.2 ± 0.2
	♀	50	3.2 ± 0.3
1.0 mg Se/kg	♂	50	3.3 ± 0.3
	♂	25	3.4 ± 0.4
	♂	50	3.7 ± 0.3
	♀	50	3.8 ± 0.3
	♀	36	4.1 ± 0.4
2.0 mg Se/kg	♂	25	3.3 ± 0.4

a）: 無処置の個体、及び、溶媒（水）投与した個体を併せて示す（無処置が♂2 匹、溶媒投与が♂2 匹と♀2 匹）。

2.6.7.9-7　*In vivo* 遺伝毒性試験 ： ハムスターを用いた腹腔内投与後の SCE 試験（つづき）

投与量	性別	検査細胞数	SCEs/cell ± SE
3.0 mg Se/kg	♀	50	10.4 ± 1.1 *
4.0 mg Se/kg	♀	50	8.2 ± 0.5 *
6.0 mg Se/kg	♀	50	4.6 ± 0.3 *
陽性対照物質（methyl methanesulphonate）			
80.0 mg/kg	♂	50	12.6 ± 0.5 *
100.0 mg/kg	♂	23	34.6 ± 1.0 *

One-way analysis of variance : * $P < 0.001$

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10-1　がん原性試験 ： マウス生涯飲水投与試験

表題 ：Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival, and tumors.

動物種／系統／性別 ： マウス／Swiss／雌雄　　投与期間 ： 生涯　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na、セレン酸 Na

週齢／体重 ： 不明／不明　　投与方法 ： 飲水投与　　GLP 適用 ： 不適

溶媒 ： 脱イオン水　　CTD における記載箇所 ：4.2.3.4.1-1

投与量設定根拠 ： 不明　　文献掲載年 ：1972 年（米国）

特記事項 ： 腫瘍の評価は、亜セレン酸 Na 及びセレン酸 Na 投与群の結果を合わせて行った。原著論文に投与量の記載はない。
初期リスク評価書（2008）は同論文の投与量を 0.3 mg Se/kg/day と換算している。

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na 溶液	脱イオン水	セレン酸 Na 溶液
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	3	対照	3
動物数	♂ 51、♀ 56	♂ 51、♀ 56	♂ 54、♀ 48	♂ 54、♀ 50
生存期間（日）				
平均生存期間	♂ 444、♀ 498	♂ 553、♀ 538	♂ 493、♀ 589	♂ 529、♀ 635
50%死亡	♂ 419、♀ 511	♂ 530、♀ 536	♂ 505、♀ 623	♂ 528、♀ 633
75%死亡	♂ 528、♀ 650	♂ 598、♀ 630	♂ 555、♀ 702	♂ 597、♀ 700
90%死亡	♂ 625、♀ 754	♂ 644、♀ 730	♂ 613、♀ 764	♂ 611、♀ 728
最終個体の生存期間	♂ 639、♀ 874	♂ 1161、♀ 864	♂ 658、♀ 886	♂ 803、♀ 849
長寿命 [a)]	♂ 673 ± 19.8	♂ 702 ± 26.7	♂ 621 ± 7.6	♂ 672 ± 13.0 ***
	♀ 798 ± 15.2	♀ 746 ± 4.4 ***	♀ 819 ± 2.8	♀ 782 ± 19.2 *

a）：10%の動物（最も長く生存した個体を除く）が生存した期間を示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す。

Student’s t-test : * $P < 0.05$、*** $P < 0.005$

2.6.7.10-1　がん原性試験 : マウス生涯飲水投与試験（つづき）

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na 溶液	脱イオン水	セレン酸 Na 溶液
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	3	対照	3
体重（g）[a)]				
30 日齢	♂ 28.0 ± 0.58	♂ 26.6 ± 0.95	♂ 24.2 ± 0.30	♂ 24.8 ± 0.73
	♀ 22.4 ± 0.33	♀ 20.2 ± 0.41 ***	♀ 20.5 ± 0.31	♀ 20.7 ± 0.43
60 日齢	♂ 40.2 ± 0.72	♂ 40.8 ± 1.04	♂ 37.0 ± 1.19	♂ 38.1 ± 1.81
	♀ 30.4 ± 0.71	♀ 27.5 ± 0.67 **	♀ 29.2 ± 0.59	♀ 29.5 ± 0.75
90 日齢	♂ 45.1 ± 0.68	♂ 48.2 ± 0.86 **	♂ 41.6 ± 0.71	♂ 40.8 ± 1.11
	♀ 36.4 ± 0.85	♀ 33.3 ± 0.75 **	♀ 32.2 ± 0.71	♀ 32.1 ± 0.82
120 日齢	♂ 47.0 ± 0.89	♂ 52.0 ± 0.94 **	♂ 46.4 ± 0.70	♂ 47.2 ± 1.41
	♀ 37.8 ± 0.85	♀ 34.5 ± 0.91 **	♀ 37.0 ± 0.77	♀ 37.1 ± 1.25
150 日齢	♂ 48.8 ± 1.33	♂ 56.1 ± 1.03 ***	♂ 49.2 ± 0.86	♂ 48.5 ± 1.19
	♀ 40.8 ± 1.17	♀ 38.5 ± 0.89	♀ 38.5 ± 0.84	♀ 38.5 ± 1.03
180 日齢	♂ 49.3 ± 1.45	♂ 57.2 ± 0.82 ***	♂ 49.8 ± 0.98	♂ 50.1 ± 1.33
	♀ 42.1 ± 0.97	♀ 40.4 ± 0.95	♀ 39.6 ± 1.35	♀ 39.1 ± 1.27
360 日齢	♂ 48.0 ± 1.69	♂ 58.7 ± 1.72 ***	♂ 47.0 ± 2.20	♂ 55.3 ± 2.57 [#]
	♀ 49.5 ± 3.31	♀ 46.3 ± 1.46	♀ 47.8 ± 1.13	♀ 47.1 ± 1.11
540 日齢	♂ 42.6 ± 0.91	♂ 48.1 ± 2.41 *	♂ 40.8 ± 2.83	♂ 42.6 ± 2.23
	♀ 46.4 ± 4.70	♀ 42.2 ± 2.46	♀ 44.8 ± 1.55	♀ 41.4 ± 1.51

a）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。

検定方法不明 : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$、*** $P < 0.005$、[#] $P < 0.025$

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na 溶液	脱イオン水	セレン酸 Na 溶液
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	3	対照	3
臓器中の平均 Se 濃度［濃度範囲］（μg/g）				
評価匹数	♂ 5 [a)]、♀ 23 [a)]	♂ 14～16 [a,b)]、♀ 18 [a)]	♂ 19 [c)]、♀ 19 [c)]	♂ 51 [c)]、♀ 38～43 [c,d)]
心臓	♂ 0.22［—］	♂ 1.29 *［0.56～1.47］	♂ 0.10［0.07～0.16］	♂ 0.59 ***［0.15～0.85］
	♀ 0.24［0.13～0.37］	♀ 1.20 ***［0.59～1.83］	♀ 0.19［0.09～0.32］	♀ 0.46 **［0.07～1.62］
肺	♂ 0.27［—］	♂ 1.04 *［0.62～1.21］	♂ 0.11［0.07～0.19］	♂ 0.48 ***［0.12～0.77］
	♀ 0.39［0.28～0.53］	♀ 1.24 ***［0.95～1.68］	♀ 0.14［0.06～0.19］	♀ 0.37 **［0.14～0.73］
肝臓	♂ 0.55［—］	♂ 1.92 *［1.52～2.39］	♂ 0.15［0.08～0.23］	♂ 1.54 ***［0.39～2.73］
	♀ 0.54［0.37～0.69］	♀ 2.58 ***［1.52～2.39］	♀ 0.22［0.14～0.31］	♀ 0.76 **［0.18～1.26］
腎臓	♂ 0.95［—］	♂ 2.34 *［2.02～3.59］	♂ 0.44［0.26～0.79］	♂ 2.05 ***［0.86～3.52］
	♀ 1.19［0.93～1.47］	♀ 1.92 **［1.23～2.99］	♀ 0.56［0.40～0.68］	♀ 0.88 *［0.40～1.86］
脾臓	♂ 0.34［—］	♂ 1.77 *［0.59～3.26］	♂ 0.16［0.07～0.21］	♂ 0.81 ***［0.13～0.73］
	♀ 0.80［0.30～0.95］	♀ 4.64 ***［0.97～9.26］	♀ 0.19［0.06～0.31］	♀ 0.56 **［0.17～1.26］
上記臓器の平均	♂ 0.47 ± 0.13	♂ 1.67 ± 0.23 ***	♂ 0.19 ± 0.06	♂ 1.09 ± 0.30 ***
	♀ 0.63 ± 0.17	♀ 2.32 ± 0.64 **	♀ 0.26 ± 0.08	♀ 0.61 ± 0.09 ***

—: 記載なし。

a）: 530～864 日齢で実施した。1～10 匹の臓器をまとめて蛍光光度法で測定した。

b）: 心臓、腎臓及び脾臓の評価匹数は 14 匹、それ以外は 16 匹である。

c）: 3～6 匹の臓器をまとめて蛍光光度法で測定した。

d）: 脾臓の評価匹数は 38 匹、それ以外は 43 匹である。

Student's t-test : * $P < 0.05$、** $P < 0.025$、*** $P < 0.01$

2.6.7.10-1　がん原性試験 : マウス生涯飲水投与試験（つづき）

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na、セレン酸 Na 溶液
一般状態	—	活動性の低下、疎毛
腫瘍		
剖検匹数	180	176
病理検査匹数	119	88
腫瘍発生匹数［腫瘍発生率（%）］	23［19］	13［15］
悪性腫瘍匹数［悪性腫瘍率（%）］	10［8］	13［15］
所見腫瘍（例数）	リンパ腫と白血病（2）、肺乳頭又は肺胞腺癌（7）、不明な腫瘍（1）	リンパ腫と白血病（8）、肺乳頭又は肺胞腺癌（4）、骨肉腫（1）
その他の病変		
アミロイドーシス（%）（腎、心、副腎、肝、脾、肺）	30	58 ***
気管支周辺組織のリンパ球浸潤 [a)]（%）	54	31 *

—: 特記すべき事項なし。

a）: 気管支壁の傷害は伴わなかった。

統計方法不明 : * $P < 0.05$、*** $P < 0.001$

2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット生涯飲水投与試験

表題：Selenium and tellurium in rats: Effect on growth, survival and tumors.

動物種／系統／性別：ラット／Long-Evans／雌雄　　投与期間：生涯　　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重：離乳直後（3 週齢）／不明　　投与方法：飲水投与　　GLP 適用：不適

溶媒：脱イオン水　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

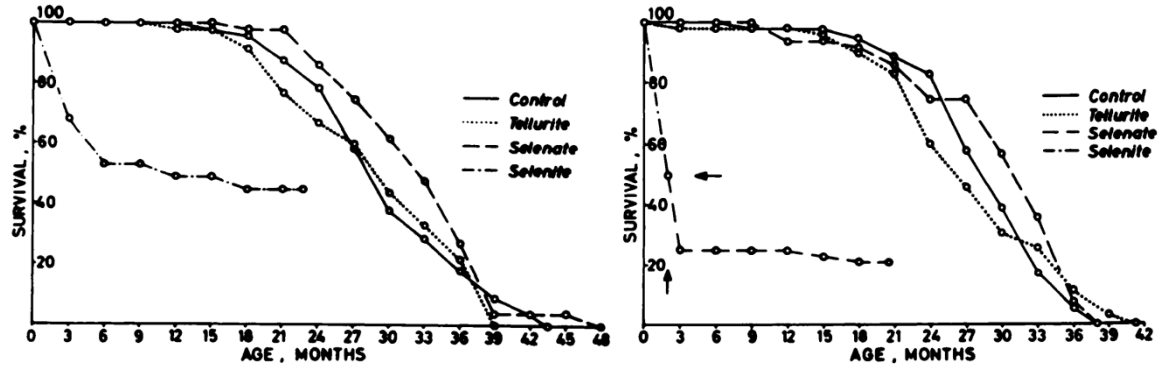
投与量設定根拠：不明　　文献掲載年：1971 年（米国）

特記事項：亜セレン酸投与群の雄の 50%が 58 日齢で死亡したため、生存した雄への投与物質を、亜セレン酸 Na からセレン酸 Na に変更した（亜セレン酸 Na からセレン酸 Na に変更した群のデータは表記していない）。

21 ヵ月齢時に肺炎が流行し、多数の死亡例がみられた。生存動物の処置として、飲水中にペニシリンを加えた。

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	2～3 ‡
Se 投与量（mg Se/kg/day） †	対照	0.2
動物数	♂ 52、♀44	♂ 52、♀ 52

生存曲線（左図が雄、右図が雌を示す）



†：初期リスク評価書（2008）による Se 換算投与量を示す。　　‡：1 年齢で投与量を 2 ppm から 3 ppm に上げた。

2.6.7.10-2　がん原性試験 : ラット生涯飲水投与試験（つづき）

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	2〜3 ‡
生存期間（日齢）		
評価匹数	♂ 38、♀ 35	♂ 52、♀ 52
平均生存期間	♂ 813、♀ 814	♂ —、♀ —
50%死亡	♂ 853、♀ 872	♂ 58 b)、♀ 348 c)
75%死亡	♂ 1004、♀ 1022	♂ —、♀ —
90%死亡	♂ 1090、♀ 1149	♂ —、♀ —
最終個体の生存期間	♂ 1160、♀ 1234	♂ —、♀ —
長寿命 a)	♂ 1118 ± 17.3、♀ 1177 ± 28.4	♂ —、♀ —
体重（g） d)		
6 ヵ月齢	♂ 334 ± 5.7、♀ 234 ± 6.2	♂ —、♀ 180 ± 5.4 *
12 ヵ月齢	♂ 398 ± 5.4、♀ 254 ± 11.0	♂ —、♀ 321 ± 7.0 *
18 ヵ月齢	♂ 456 ± 7.9、♀ 261 ± 6.4	♂ —、♀ 251 ± 8.0
24 ヵ月齢	♂ 420 ± 8.8、♀ 261 ± 7.4	♂ —、♀ 224 ± 23.5 e)
30 ヵ月齢	♂ 375 ± 8.3、♀ 240 ± 3.7	♂ —、♀ —
36 ヵ月齢	♂ 351 ± 25.5、♀ 236 ± 4.7	♂ —、♀ —

‡ : 1 年齢で投与濃度を 2 ppm から 3 ppm に上げた。　　— : 記載なし。

a）: 最も長く生存した 5 個体の生存期間を示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す。

b）: 50%が死亡した時点で亜セレン酸 Na からセレン酸 Na に変更し、596 日齢で屠殺した。

c）: 22〜23 ヵ月齢（662〜691 日齢）で全動物を屠殺した。

d）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。

e）: 投与開始後 23 ヵ月で全動物を屠殺した。

Student’s t-test : * $P < 0.005$

2.6.7.10-2　がん原性試験 : ラット生涯飲水投与試験（つづき）

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	2〜3 ‡
心臓重量		
測定数	♂ 39、♀ 31	♂ —、♀ 16
相対重量（mg/g） a)	♂ 4.10 ± 0.166、♀ 4.32 ± 0.223	♂ —、♀ 3.78 ± 0.206 **
血清グルコース濃度（mg/100 mL） a)		
絶食時［測定日齢］	♂ 101.1 ± 5.5［414］、83.1 ± 2.9［721］	♂ —
	♀ 89.9 ± 2.1［406］、84.6 ± 4.4［723］	♀ 99.5 ± 3.4 *［466］
非絶食時［測定日齢］	♂ 107.0 ± 4.4［405］	♂ —
	♀ 114.4 ± 4.8［405］	♀ 127.5 ± 3.7 *［445］
大動脈脂質 b)		
評価匹数	♂ 48、♀ 45	♂ 11、♀ 17
スコア 2〜4 の匹数 c)［発生率（%）］	♂ 15［31.2］、♀ 10［22.2］	♂ 10［90.9］ #、♀ 15［88.1］ ##
血清コレステロール濃度（mg/100 mL） a)		
絶食時［測定日齢］	♂ 86.2 ± 3.2［405］、66.6 ± 5.1［721］	♂ —
	♀ 72.1 ± 5.3［405］、77.1 ± 5.3［723］	♀ 90.2 ± 3.5 ***［445］
血清尿酸値（mg/100 mL） d)	♂ 4.0、♀ 6.0	♂ —、♀ 2.2, 2.5
その他	—	693 日齢の 1 例に肝臓の限局性肝硬変

‡ : 1 年齢で投与濃度を 2 ppm から 3 ppm に上げた。　　— : 記載なし。

a）: 値は平均値 ± 標準誤差を、相対重量は心臓重量／体重を示す。

b）: 測定日の記載はない。

c）: 大動脈の脂質とプラークを評価するため、蛍光発光で評価した。中程度から重度の病変数をスコア 2〜4 で示した。

d）: 405〜466 日齢の時点で測定した。

Student's t-test : * $P < 0.025$、** $P < 0.01$、*** $P < 0.005$　　Chi-square analysis : # $P < 0.001$、## $P < 0.0005$

投与物質	脱イオン水	亜セレン酸 Na
飲水中 Se 濃度（ppm）	対照	2～3 ‡
腫瘍 a)		
剖検匹数	75	51
病理検査匹数	65	32
腫瘍発生匹数［腫瘍発生率（%）］	20［30.8］	4［12.5］
悪性腫瘍匹数［悪性腫瘍率（%）］	11［16.9］	4［12.5］
最初の腫瘍観察日（日齢）	♂ 833、♀ 633	691 b)
観察された悪性腫瘍（匹数）	紡錘細胞肉腫（2）乳房及び皮下組織の転移性線維腫（5）、リンパ腫 - 白血病（2）、平滑筋肉腫（1）、多形細胞癌（1）	心臓に浸潤した紡錘細胞肉腫（3）細網肉腫（1）
臓器中の Se 濃度（μg/g） c)		
評価匹数	30	30
腎臓	2.6［1.5～6.6］	5.5［0.5～7.0］
肝臓	1.1［0.6～1.8］	2.5［0.6～3.4］
心臓	0.6［0.2～1.3］	0.9［0.1～1.1］
肺	0.8［0.3～1.6］	1.5［0.2～2.1］
脾臓	0.9［0.4～1.7］	2.0［0.4～3.0］
上記臓器の平均	1.18	2.48
評価匹数	12	48
赤血球	0.61	1.31

‡ : 1 年齢で投与濃度を 2 ppm から 3 ppm に上げた。

a）: 亜セレン酸 Na 投与群は雌のみの結果を示す。

b）: 662～691 日齢で剖検を実施し、腫瘍が発生した 4 匹は 691 日齢で剖検した個体でみられた。

c）: 572～906 日齢で実施した。1～7 匹の臓器をまとめて蛍光光度法で測定した。

2.6.7.10-3　がん原性試験 : ラット生涯混餌投与試験

表題（2 公表論文）: Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity.
Selenium toxicity in rats. II. Histopathology.

動物種／系統／性別 : ラット／Wistar／雌雄　　投与期間 : 最長で 32 ヵ月間　　被験物質 : 亜セレン酸 Na、セレン酸 Na

週齢／体重 : 不明／不明　　投与方法 : 混餌投与　　GLP 適用 : 不適

投与量設定根拠 : 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.4.1-3, -4

文献掲載年 : 1967 年（米国）

特記事項 : 3 ヵ月齢以上の動物で慢性の肺炎が発症。原著論文に投与量の記載はない。
ATSDR（2003）は同論文の投与量を換算しており、この換算量を参考に 0.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 及び 16.0 ppm を、それぞれ 0.025, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 及び 0.8 mg Se/kg/day と推定した。

群 No.	カゼイン含量（%）	添加 Se 濃度（ppm）	投与物質	動物数	剖検数	注釈
1	22	0	―	110	103	対照
2		0.5	亜セレン酸 Na	55	49	
3		2.0		54	47	
4		8.0		54	43	
5		16.0		14	6	投与中止
6		0.5	セレン酸 Na	56	44	
7		2.0		55	42	
8		4.0		55	39	
9		8.0		55	37	
10		16.0		17	4	投与中止

／ : 特記すべき事項なし。

2.6.7.10-3　がん原性試験：ラット生涯混餌投与試験（つづき）

群 No. *	カゼイン含量（%）	添加 Se 濃度（ppm）	投与物質	動物数	剖検数	注釈
11	12	0	—	109	98	対照
12		0.5	セレン酸 Na	55	47	
13		2.0		54	47	
14		4.0		54	37	
15		8.0		14	8	投与中止
16		0	—	34	29	0.3%メチオニンを添加
17		4.0	セレン酸 Na	53	38	
18		8.0		22	15	
21	不明	0	—	55	46	市販の餌を使用
22	22	6.0	亜セレン酸 Na	22	16	
23			セレン酸 Na	19	11	
24	12			20	13	
25				21	13	0.3%メチオニンを添加

*：群 No.19 と 20 は N-2-fluorenyl-acetamide の混餌投与であり、また群 No.26～34 はセレン酸 Na を種々の投与条件（Se 濃度を漸増、摂餌量制限又は休薬後の再投与）で混餌投与したため記載していない。

／：特記すべき事項なし。

投与物質	群 No	添加 Se 濃度（ppm）	動物数	2 年生存数	剖検数	腫瘍（発生数）	腫瘍発現日（日齢）		
							最短日	中央日	最長日
対照	1	0	110	24	103	乳がん（3）	620	678	731
						線維腫（1）	—	458	—
	11	0	109	29	98	乳がん（3）	92	548	707
						リンパ腫（1）	—	356	—
						脂肪腫（1）	—	731	—
	16	0	34	10	29	気管支がん（1）	—	434	—
	21	0	55	13	46	リンパ腫（1）	—	578	—
亜セレン酸 Na	2	0.5	55	17	49	子宮ポリープ（1）	—	752	—
						脂肪腫（11）	—	450	—
	3	2.0	54	14	47	乳がん（1）	—	174	—
	22	6.0	22	0	16	—	—	—	—
	4	8.0	54	0	43	—	—	—	—
	5	16.0	14	0	6	—	—	—	—

—：記載なし。

2.6.7.10-3　がん原性試験：ラット生涯混餌投与試験（つづき）

投与物質	群 No	添加 Se 濃度（ppm）	動物数	2 年生存数	剖検数	腫瘍（発生数）	腫瘍発現日（日齢）		
							最短日	中央日	最長日
セレン酸 Na	6	0.5	56	11	44	子宮がん（1）	—	380	—
	12	0.5	55	12	47	乳がん（1）	—	722	—
						リンパ腫（1）	—	730	—
	7	2.0	55	11	41	リンパ腫（1）	—	563	—
						線維腫（1）	—	500	—
	13	2.0	54	6	47	—	—	—	—
	8	4.0	55	0	39	—	—	—	—
	14	4.0	54	0	37	—	—	—	—
	17	4.0	53	1	38	—	—	—	—
	23	6.0	19	0	11	—	—	—	—
	24	6.0	20	0	13	—	—	—	—
	25	6.0	21	0	13	—	—	—	—
	9	8.0	55	0	37	膀胱がん（1）	—	43	—
	15	8.0	14	0	8	—	—	—	—
	18	8.0	22	0	15	—	—	—	—
	10	16.0	17	0	4	—	—	—	—

—：記載なし。

2.6.7.10-3　がん原性試験：ラット生涯混餌投与試験（つづき）

投与物質	群 No	添加 Se 濃度（ppm）	動物数	2 年生存数	剖検数	肝増殖巣		肝増殖巣発現日（日齢）		
						グレード 1 [a)]	グレード 2 [b)]	最短日	中央日	最長日
対照	1	0	110	24	103	—	—	—	—	—
	11	0	109	29	98	—	—	—	—	—
	16	0	34	10	29	—	—	—	—	—
	21	—	55	13	46	—	—	—	—	—
亜セレン酸 Na	2	0.5	55	17	49	—	—	—	—	—
	3	2.0	54	14	47	—	—	—	—	—
	22	6.0	22	0	16	1	—	—	96	—
	4	8.0	54	0	43	—	1	—	49	—
	5	16.0	14	0	6	—	—	—	—	—
セレン酸 Na	6	0.5	56	11	44	—	—	—	—	—
	12	0.5	55	12	47	—	—	—	—	—
	7	2.0	55	11	41	3	—	514	598	685
	13	2.0	54	6	47	—	1	—	680	—
	8	4.0	55	0	39	5	—	—	502	713
	14	4.0	54	0	37	—	—	—	—	—
	17	4.0	53	1	38	1	—	—	171	—
	23	6.0	19	0	11	—	—	—	—	—
	24	6.0	20	0	13	—	1	—	68	—
	25	6.0	21	0	13	—	—	—	—	—

—：記載なし。

a）：周囲の肝細胞に影響はなく、壊死細胞もしくは僅かな壊死部位が存在した。

b）：周囲の肝細胞と混在し、増殖巣と壊死が顕著に存在した。

2.6.7.10-3　がん原性試験：ラット生涯混餌投与試験（つづき）

投与物質	群 No	添加 Se 濃度（ppm）	動物数	2 年生存数	剖検数	肝増殖巣		肝増殖巣発現日（日齢）		
						グレード 1 [a)]	グレード 2 [b)]	最短日	中央日	最長日
セレン酸	9	8.0	55	0	37	1	—	—	85	—
Na	15	8.0	14	0	8	—	—	—	—	—
	18	8.0	22	0	15	—	—	—	—	—
	10	16.0	17	0	4	—	—	—	—	—

—：記載なし。

a）：周囲の肝細胞に影響はなく、壊死細胞もしくは僅かな壊死部位が存在した。

b）：周囲の肝細胞と混在し、増殖巣と壊死が顕著に存在した。

2.6.7.10-3　がん原性試験：ラット生涯混餌投与試験（つづき）

セレンが関係した他の所見（備考）	
寿命	寿命が短縮（Se 濃度不明）
血液	赤血球数減少、ヘモグロビン量減少（Se 濃度不明）
	低 Se 濃度添加時に形質細胞増加（283 日齢以上）
肝臓	4 ppm 以上で急性肝炎（100 日齢以内に死亡） 過形成（肝増殖巣、二核化あるいは多核化） 成長に伴う肝重量の増加が抑制（Se 濃度増加に伴う） 添加 Se 濃度増加に伴い胆管過形成（頻度と重症度：セレン酸 Na > 亜セレン酸 Na）
肺	成長に伴う肺重量の増加が抑制（Se 濃度増加に伴う） 頻度と重篤度：セレン酸 Na > 亜セレン酸 Na
心臓	心筋障害（重篤度：亜セレン酸 Na > セレン酸 Na） 成長に伴う心重量の増加抑制（Se 濃度増加に伴う）
腎臓	対照又は Se 濃度 0.5 ppm よりも Se 濃度 2 ppm で小さい腎嚢胞形成が増加 間質性腎炎の発症率の低下（Se 濃度増加に伴う） 腎障害の頻度と重篤度：セレン酸 Na > 亜セレン酸 Na 成長に伴う腎重量の増加抑制（Se 濃度増加に伴う）
膵臓	添加 Se 濃度増加に伴い、間質性膵炎と膵管過形成の発生率と重症度が増加
その他	4 ppm 以上の投与で骨障害、腹水、胸水等の異常が発生 Se 濃度増加に伴う炎症性病変

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12-1　生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）：マウス飲水投与試験

表題 : Effects of sodium selenite on methylmercury embryotoxicity and teratogenicity in mice.

動物種／系統／性別 : マウス／IVCS／雌　　投与期間 : 雌 交配前 30 日～妊娠 18 日目　　被験物質 : Na_2SeO_3・$5H_2O$

週齢／体重 : 60 日齢／不明　　雄 未投与　　GLP 適用 : 不適

交配 : 無処置の雄と交配　　交配成立日 : 妊娠 0 日目　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.1-1

溶媒 : 蒸留水　　帝王切開日 : 妊娠 18 日目　　文献掲載年 : 1979 年（日本）

交配期間 : 投与開始 30 日目～56 日目　　投与方法 : 飲水投与

無毒性量 : 0.17 mg Se/kg/day（雌）§

飲水中 Se 濃度（ppm）a)	0	3	6
添加 Se 濃度（nmol/mL）a)	0	11.4	22.8
Se 投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.17	0.34
使用数	14	14	10
摂水量（mL/匹）b)			
交配前 30 日間	3.9 ± 1.1	3.1 ± 0.9 *	2.8 ± 0.4 *
妊娠 3 日目～18 日目	4.6 ± 1.3	3.9 ± 1.3	4.1 ± 0.7
摂餌量（g/匹）b)			
交配前 30 日間	7.1 ± 1.7	6.8 ± 1.9	7.0 ± 1.9
妊娠 3 日目～18 日目	8.3 ± 0.8	8.6 ± 1.2	7.9 ± 0.9

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）: 蒸留水に Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。

b）: 値は平均値 ± 標準偏差を示す。

T-test : * $P < 0.05$

飲水中 Se 濃度（ppm）[a)]	0	3	6
体重増加率 [b)]	—	—	—
受胎率（%）	90	86	100

性周期 ：6 ppm 群で性周期が 4 日間でない期間の頻度が 11.8%増加した。

図は、亜セレン酸 Na 単独投与群以外（メチル水銀、メチル水銀 + 亜セレン酸 Na）のデータを含む。

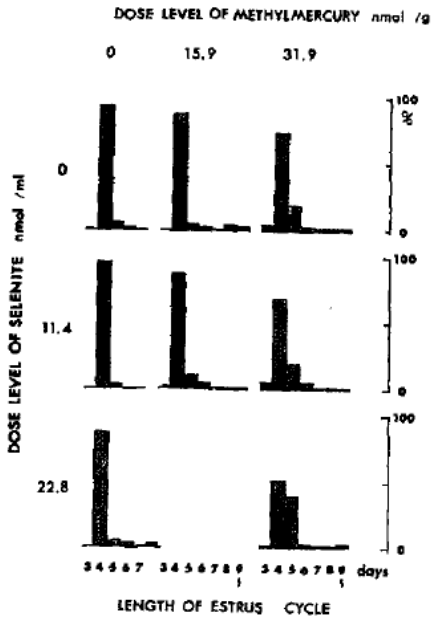


FIG. 1. Frequency distribution of the length of estrus cycles according to the combination of doses of methylmercury and sodium selenite in the precoital period.

—：特記すべき事項なし。

a）：蒸留水に $Na_2SeO_3 \cdot 5H_2O$ を添加した。

b）：妊娠 3 日目から 8 日目までの体重増加率を示す。

2.6.7.12-1　生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）：マウス飲水投与試験（つづき）

飲水中 Se 濃度（ppm）[a)]	0	3	6
母動物数	9	12	10
生存胎児のある着床数	99［11.0 ± 1.5］	124［10.3 ± 1.7］	101［10.1 ± 1.3］
［一腹あたりの着床数］[b)]			
死亡胎児数	0	1	1
死亡胚数	2	1	1
吸収数	2	1	3
着床痕数	3	5	8
生存胎児数［一腹あたりの着床数］[b)]	92［10.2 ± 1.6］	112［9.3 ± 1.8］	88［8.8 ± 1.8］
生存胎児体重（g）[c)]	0.99 ± 0.14	0.96 ± 0.15	0.92 ± 0.10 **
外表異常			
検査胎児数	92	112	88
口蓋裂数［発生率（%）］	0	0	2［2.38］
口唇裂数	0	0	0
小顎数［発生率（%）］	0	0	1［1］
異常胎児数	0	0	2［2.3］
骨格異常			
検査胎児数	92	73	88
下顎	0	0	0
肋骨	0	0	0

a）：蒸留水に $Na_2SeO_3 \cdot 5H_2O$ を添加した。

b）：値は総数を、カッコ内の値は平均値 ± 標準偏差を示す。

c）：値は平均値 ± 標準偏差を示す。

T-test : ** $P < 0.01$

飲水中 Se 濃度（ppm）[a)]	0	3	6
検査胎児数	92	73	88
骨化腰椎、仙椎と尾椎の数［出現率（%）］			
6	—	—	1［1］
7	—	—	0
8	—	—	0
9	—	—	1［1］
10	—	—	5［6］
11	—	—	3［3］
12	2［2］	4［5］	20［23］
13	53［58］	41［56］	46［52］
14	20［22］	21［29］	10［11］
15	16［17］	7［10］	2［2］
16	1［1］	—	1
17	—	—	—
平均値 ± 標準偏差	13.6 ± 0.8	13.4 ± 0.7	12.6 ± 1.3 **

—：特記すべき事項なし。

a）：蒸留水に Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。

T-test : ** $P < 0.01$

2.6.7.12-2　生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）：ラット腹腔内投与試験

表題 : Effects of selenium toxicity on oestrous cyclicity, ovarian follicles, ovulation and foetal survival in rats.

動物種／系統／性別 : ラット／Wistar／雌　　投与期間 : 雌 単回又は 4 回投与　　被験物質 : 亜セレン酸 Na

週齢／体重 : 不明／不明　　雄 未投与　　GLP 適用 : 不適

交配 : 無処置の雄と交配　　交配成立日 : 妊娠 1 日目　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.1-2

溶媒 : 不明　　帝王切開日 : 妊娠 14 日目　　文献掲載年 : 1999 年（インド）

交配期間 : 不明　　投与方法 : 腹腔内投与

特記事項 : 単回投与では、交配前の発情前期又は発情期に投与を実施した。4 回投与では、交配前、4 日間の 1 性周期中（発情後期、発情休止期、発情前期、発情期）の各期に 1 回の投与を実施した。投与後、無処置の雄と交配した。

無毒性量 : < 0.91 mg Se/kg/回（雌）§

単回投与

投与量（mg/kg）	0	2.0		4.0	
Se 投与量（mg Se/kg）†	対照	0.91		1.83	
動物数	12	12	12	12	12
投与時の性周期	不明	発情前期	発情期	発情前期	発情期
受胎率（%）	91.6	91.6	75.0	83.3	75.0
母動物数	9	9	9	9	9
黄体数 a)	12.8	11.67 ± 0.44	11.77 ± 0.43	10.40 ± 0.61	11.89 ± 0.62
生存胚数 a)	11.50 ± 0.83	10.80 ± 0.55	10.50 ± 0.57	8.80 ± 0.49 *	5.60 ± 0.69 *
着床数 a)	11.70 ± 0.73	11.44 ± 0.47	10.80 ± 0.61	9.10 ± 0.61 *	7.67 ± 0.68 *
胚吸収数 a)	0.22 ± 0.14	0.55 ± 0.23	0.33 ± 0.15	0.33 ± 0.22	1.89 ± 0.33 *

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

a）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。　Multiple comparison test : * $P < 0.05$

4 回投与

投与量（mg/kg）[a)]	0	2.0	4.0
Se 投与量（mg Se/kg）[†]	対照	0.91	1.83
動物数	25	25	25
交配後の死亡率（%）	0	12.0	28.0
受胎率（%）	92.0	72.8	50.0
母動物数	9	9	9
黄体数 [b)]	11.89 ± 0.64	9.67 ± 0.38 *	8.56 ± 0.55 *
生存胚数 [b)]	11.33 ± 0.65	7.90 ± 0.46 *	3.60 ± 0.41 *
着床数 [b)]	11.67 ± 0.60	8.10 ± 0.42 *	8.21 ± 0.34 *
胚吸収数 [b)]	0.33 ± 0.60	0.22 ± 0.13	2.66 ± 0.35 *

† : Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した 1 回の Se 投与量を示す。

a）: 1 回の投与量を示す。

b）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。

Multiple comparison test : * $P < 0.05$

2.6.7.12-3　生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）：マウス混餌投与試験

表題 : Diminished reproductive potential of male mice in response to selenium-induced oxidative stress: Involvement of HSP70, HSP70-2, and MSJ-1.

動物種/系統/性別 : マウス／BALB/c／雄　　投与期間 : 雄 交配前 8 週間　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢/体重 : 不明／25 g　　雌 未投与　　GLP 適用 : 不適

交配 : 無処置の雌と交配　　投与方法 : 混餌投与　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.1-3

交配期間 : 7 日間　　文献掲載年 : 2009 年（インド）

特記事項 : 亜セレン酸 Na を加えた餌を 8 週間混餌投与した後、無処置の雌と 7 日間交配した。妊娠マウスは、交配後 21 日目に出産した。

無毒性量 : < 0.15 mg Se/kg/day（雄） §

群	Se 欠乏食	Se 通常食（対照）	Se 過剰食
餌中 Se 濃度（ppm） a)	0.02	0.2	1
Se 投与量（mg Se/kg/day） †	0.003	0.03	0.15
雄の動物数（匹）	6	6	6
精巣上体中の精子濃度（× 10^6/mL）	2.07 ± 0.18 ***	5.23 ± 0.45	2.94 ± 0.28 ***
精子運動率（%） b)	66.24 ± 3.46 ***	88.52 ± 2.74	76.80 ± 2.26 ***
受胎率（%） c)	48.35 ± 10.21 ***	85.75 ± 16.56	50.1 ± 7.47 **
妊娠マウスの検査数（匹） d)	5	10	6
一腹あたりの出生児数	5.8 ± 1.48 ***	9.3 ± 1.70	7.1 ± 1.16 *

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。　　† : 清涼飲料水評価書（2012）による Se 換算投与量を示す。

a）: Se 欠乏食に Na_2SeO_3 を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.02 ppm である。

b）: 輸精管から採取した精子を使用した。　　c）: 値は（出産した雌の匹数）／（交配した雌の匹数）×100 で示す。

d）: 8 週間混餌投与後の雄マウス 1 匹に対して無処置の雌マウス 2～3 匹と 7 日間交配させた。

値は平均 ± 標準偏差を示す。　　Student's t-test : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$、*** $P < 0.001$

群	Se 欠乏食	Se 通常食（対照）	Se 過剰食
餌中 Se 濃度（ppm）[a)]	0.02	0.2	1
精巣の生化学的検査			
Se 濃度（mg Se/g 組織）	0.66 ± 0.07 ***	0.94 ± 0.02	1.20 ± 0.09 ***
GSH-Px 活性（μmoles NADPH oxide/min/mg タンパク）[b)]	84.29 ± 3.76 ***	125.87 ± 5.00	148.09 ± 9.36 ***
脂質過酸化反応（nmoles of MDA/mg タンパク）[c)]	0.724 ± 0.063 ***	0.302 ± 0.035	0.608 ± 0.042 ***
還元型 GSH 量（nmoles/mg タンパク）	15.15 ± 1.33 ***	30.90 ± 0.80	19.92 ± 1.54 ***
酸化型 GSH 量（nmoles/mg タンパク）	2.23 ± 0.38 ***	1.67 ± 0.14	2.08 ± 0.07 **
還元型 GSH 量／酸化型 GSH 量	6.86 ± 0.72 ***	18.50 ± 1.49	9.56 ± 0.61 ***
総活性酸素種量（relative fluorescence intensity of DCF）[d)]	95.40 ± 8.67 ***	27.42 ± 2.42	73.01 ± 4.03 ***

a）: Se 欠乏食に Na_2SeO_3 を添加した。添加前の餌中 Se 濃度は 0.02 ppm である。

b）: 1 分間に生成した NADPH 酸化物の量を示す。

c）: Malondialdehyde（MDA）量を示す。

d）: 生成した Dichlorofluorescein（DCF）の相対蛍光強度を示す。

値は平均 ± 標準偏差を示す。

Student’s t-test : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$、*** $P < 0.001$

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13-1　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：ラット経口投与試験（A）

表題 : Developmental toxicity of selenite: Teratological and behavioral studies in rats and effects on embryonic cells in vitro.

動物種／系統 : ラット／SD　　投与期間 : 妊娠 7 日目～16 日目　　被験物質 : Na_2SeO_3・$5H_2O$

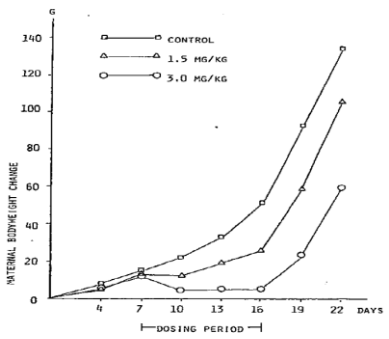
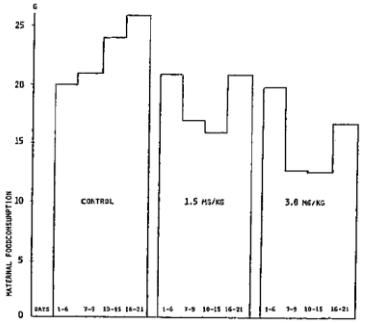
週齢／体重 : 3 ヵ月齢／240～300 g　　交配成立日 : 妊娠 1 日目　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 水道水　　帝王切開日 : 妊娠 22 日目　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.2-1

投与方法 : 経口投与　　文献掲載年 : 1988 年（スウェーデン）

特記事項 : 1 群 22 匹のラットに Na_2SeO_3・$5H_2O$ 溶液を 1 日 1 回経口投与した。各群の半数を、胎児への影響を確認するために妊娠 22 日目に剖検した。残りの半数は、出生児の影響を確認するために、生後 3 ヵ月間まで飼育した。出生児の影響は、CTD2.6.7.14-1 に記載した。

無毒性量 : < 1.5 mg Se/kg/day（母動物及び胎児）§

投与量（mg/kg/day）	0	5	10
Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	1.5	3
一般状態	—	—	—
母動物の体重推移（左図）と摂餌量（右図） （n = 10～11）			

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。　　— : 特記すべき事項なし。

投与量（mg/kg/day）	0		5		10	
母動物検査数	11		10		10	
生存胎児数（総数）	150		133		117	
着床数（総数）	152		141		134	
黄体数（総数）	184		165		168	
着床前損失（%）	1.4		14.5		20.2	
着床後損失（%）	1.3		5.7		12.7	
胎児の平均体重（g）	5.2		4.9 **		4.5 **	
外表異常と内臓異常	—		停留精巣（1 匹）		頭部皮下出血（1 匹）	
骨格異常 ［検査数］	胎児（%） ［n = 101］a)	母動物（%） ［n = 11］a)	胎児（%） ［n = 90］a)	母動物（%） ［n = 10］a)	胎児（%） ［n = 79］a)	母動物（%） ［n = 10］a)
頭頂間骨と後頭骨の部分的な骨化	0	0	4.4	30.0	8.9 **	55.6 **
縫合骨	0	0	2.2	20.0	2.5	11.1
胸椎体の分離	24.2	63.6	33.3	80.0	22.8	77.8
腰椎体の変形	1.1	9.1	1.1	10.0	0	0
第 1〜6 胸骨分節 ：1 つあるいは全てに、部分的な骨化、分離	8.8	45.5	14.2	60.0	22.8 *	100.0 *
第 2 胸骨分節 ： 部分的な骨化	0	0	8.9*	30.0	6.3 *	22.2
第 1 と第 2 胸骨分節 ： 部分的な骨化	0	0	8.9*	30.0	10.1 *	55.6 **
過剰肋骨 ： 第 14 肋骨	4.4	27.3	11.1	40.0	22.8 **	55.6

—：特記すべき事項なし。

a）：カッコ内の値は検査数を示す。

Fisher exact test : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$

2.6.7.13-2　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：ラット経口投与試験（B）

表題 : Toxicological study of sodium selenite on fetal development and DNA fragmentation in liver cells of pregnant rats.

動物種／系統 : ラット／Wistar
投与期間 : 妊娠 7 日目～19 日目
被験物質 : Na_2SeO_3
週齢／体重 : 不明／約 145 g
交配成立日 : 妊娠 1 日目
GLP 適用 : 不適
溶媒 : 蒸留水
帝王切開日 : 妊娠 20 日目
CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.2-2
投与方法 : 経口投与
文献掲載年 : 2011 年（エジプト）

無毒性量 : < 0.005 mg Se/kg/day（母動物及び胎児）§

Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	0.005	0.01
交配数	10	10	10
一般症状	—	嗜眠、脱力、下痢	嗜眠、脱力、下痢
死亡	0	0	3 匹（G13 : 2 匹、G19 : 1 匹）
膣からの出血	0	0	7 匹中 4 匹（G19）
体重測定数	10	10	7
G1 a)	145.33 ± 8.88	146.30 ± 4.65	145.10 ± 3.18
G7 a)	159.67 ± 6.79	158.22 ± 3.82	159.56 ± 4.25
G13 a)	187.63 ± 3.79	156.29 ± 10.20 **	155.67 ± 2.67 **
G20 a)	223.78 ± 5.37	145.86 ± 9.74 ***	143.71 ± 8.10 ***
母動物剖検数	10	9	6
胎盤重量 a)	0.46 ± 1.85	0.37 ± 3.35 #	0.28 ± 3.80 **

—：特記すべき事項なし。

G：交配成立日を妊娠 1 日目とした妊娠日齢を示す。

§：原著論文に無毒性量の記載はない。

a）：値は平均値 ± 標準誤差を示す。原著論文に単位の記載なし。

Post-hoc LSD test : # $P < 0.05$、* $P < 0.01$、** $P < 0.001$、*** $P < 0.0001$

2.6.7.13-2　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：ラット経口投与試験（B）（つづき）

Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	0.005	0.01
母動物剖検数	10	9	6
黄体数 a)	8.44 ± 0.34	8.57 ± 0.48	8.50 ± 0.56
着床数 a)	7.50 ± 0.22	8.33 ± 0.67	7.50 ± 0.50
観察胎児数 a)	6.80 ± 0.36	3.40 ± 2.09 *	2.17 ± 1.38 **
吸収数 a)	0.30 ± 0.15	4.40 ± 1.63 **	6.00 ± 1.77 **
死亡胎児数 a)	0	0	1.14 ± 0.85
胎児の体重 b)	2.28 ± 4.48	1.51 ± 0.25 ***	1.18 ± 0.22 ***
胎児の頭殿長 b)	3.26 ± 4.73	2.78 ± 0.25 *	2.56 ± 0.19 **
着床後損失率（%） a)	0	76.38 ± 15.49 ***	97.61 ± 2.38 ***
骨格異常			
観察胎児数	8	8	8
頭頂骨の骨化遅延数［%］	2［25］	5［62.5］	8［100］ **
肋骨の骨化遅延数［%］	0	0	7［87.5］ ***
椎体の骨化遅延数［%］	0	3［37.5］	6［75］ **
前肢の骨化遅延数［%］	0	4［50］ *	6［75］ **
前肢の未骨化数［%］	0	0	2［25］
後肢の骨化遅延数［%］	1［12.5］	3［37.5］	4［50］
後肢の未骨化数［%］	0	0	3［37.5］ *
その他、記載事項	—	—	前後肢の未骨化と短縮

—：特記すべき事項なし。

a）：値は平均値 ± 標準誤差を示す。

b）：値は平均値 ± 標準誤差を示す。原著論文に単位の記載なし。

Post-hoc LSD test : * $P < 0.01$、** $P < 0.001$、*** $P < 0.0001$

Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	0.005	0.01
母動物の肝臓検査			
検査数	9	9	7
肝臓重量 a)	8.53 ± 0.62	5.49 ± 0.51 **	5.51 ± 0.76 **
マロンジアルデヒド（nmol/g） b)	40.97 ± 0.27	46.04 ± 1.33 *	82.62 ± 1.90 ***
GSH-Px（U/mg） b)	24.80 ± 0.49	26.46 ± 0.47 *	27.30 ± 0.62 **
カタラーゼ（U/g） b)	1.80 ± 8.40	1.79 ± 2.89	1.72 ± 1.85 **
総 DNA 含有量（ng/uL） b)	497.80 ± 19.34	139.0 ± 11.02 ***	36.50 ± 2.39 ***
組織学的検査	—	肝構造の崩壊と変化、空胞変性、肝細胞崩壊（細胞質に泡状を伴う）、血管膨張及びうっ血、肝細胞の核の濃縮と崩壊を含む著しい劣化	
その他	—	DNA 断片化が増大（不規則な長さの DNA フラグメント）	

—：特記すべき事項なし。

a）：値は平均値 ± 標準誤差を示す。原著論文に単位の記載なし。

b）：値は平均値 ± 標準誤差を示す。

Post-hoc LSD test : * $P < 0.01$、** $P < 0.001$、*** $P < 0.0001$

2.6.7.13-3　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験

表題 : Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters.

動物種／系統 : シリアンハムスター／LKV　　投与期間 : 妊娠 8 日目　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 : 不明／不明　　交配成立日 : 妊娠 1 日目　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 脱イオン水　　帝王切開日 : 妊娠 13 日目　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.2-3

投与方法 : 経口投与、静脈内投与　　文献掲載年 : 1990 年（米国）

特記事項 : ペントバルビタール麻酔下（投与方法不明）で静脈内投与した。

無毒性量 : 母動物 : 4.58 mg Se/kg（経口投与）、< 0.87 mg Se/kg（静脈内投与）§

胎児 : < 1.82 mg Se/kg（経口投与）、< 0.87 mg Se/kg（静脈内投与）§

投与経路	静脈内			
投与量（μmol/kg）	0	11	17	23
Se 投与量（mg Se/kg）†	対照	0.87	1.34	1.82
母動物				
妊娠動物数	6	3	9	8
一般症状	—	—	—	—
死亡数	0	0	0	1
一腹数	6	3	9	7
体重増加量（g）a)	17.4 ± 2.7	11.5 ± 0.9 *	10.0 ± 7.3 *	- 0.7 ± 3.7 *
剖検所見	—	—	—	—
異常な一腹数［%］b)	0［0］	2［67］	1［11］	4［57］
総着床数	73	45	119	89
胚吸収数［%］	2［3］	2［5］	3［3］	7［8］

—: 特記すべき事項なし。 †: Se の原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。 a）: 妊娠 8 日目から 13 日目までの増加量を示す。

b）: 1 匹以上の奇形胎児又は 3 つ以上の吸収数がある場合を異常な一腹とした。値は平均値 ± 標準偏差を示す。Newman-Keuls test : * $P < 0.05$

投与経路	静脈内			
投与量（μmol/kg）	0	11	17	23
胎児				
胎児数	71	43	116	82
異常胎児数［%］	0［0］	2［5］	5［4］	8［10］
一腹の奇形胎児 a)	0	1.0	0.6	1.1
体重（g） b)	0.54 ± 0.03	0.51 ± 0.14	0.53 ± 0.08	0.53 ± 0.08
頭殿長（mm） b)	15.8 ± 0.5	15.0 ± 1.6	14.9 ± 0.9	14.8 ± 0.1
奇形				
外脳症数	0	0	0	0
脳ヘルニア数	0	2	4	6
肋骨融合数	0	0	1	0
腹壁裂数	0	0	0	2
臍帯ヘルニア数	0	0	0	1
尾の形成不全数	0	2	0	0
短肢症数	0	0	0	0
二分脊椎数	0	0	0	0

a）：一腹あたり奇形胎児頻度の平均値を示す。

b）：値は平均値 ± 標準偏差を示す。

2.6.7.13-3　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験（つづき）

投与経路	経口							
投与量（μmol/kg）	未処置	対照 a)	23	58	80	90	100	110
Se 投与量（mg Se/kg）†	—	対照	1.82	4.58	6.32	7.11	7.90	8.69
母動物								
妊娠動物数	7	5	7	5	8	8	10	9
一般症状	—	—	—	—	—	—	—	嗜眠
死亡数	0	0	0	0	1	1	1	4
一腹数	7	5	7	5	7	7	9	5
体重増加量（g）b)	13.0 ± 7.1	14.8 ± 10.4	25.4 ± 11.4	12.4 ± 7.9	7.6 ± 12.8	20.0 ± 3.9	10.0 ± 8.1	- 9.2 ± 15.4 *
剖検所見	—	—	—	—	—	—	—	衰弱

—：特記すべき事項なし。

§：原著論文に無毒性量の記載はない。

†：Se の原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

a）：妊娠 5 日目から 8 日目まで 1 日 1 回、脱イオン水を経口投与した。

b）：妊娠 8 日目から 13 日目までの増加量を示す。値は平均値 ± 標準偏差を示す。

Newman-Keuls test : * $P < 0.05$

2.6.7.13-3　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：シリアンハムスター経口又は静脈内投与試験（つづき）

投与経路	経口							
投与量（μmol/kg）	未処置	対照 a)	23	58	80	90	100	110
母動物								
異常な一腹数［%］ b)	2［28］	0［0］	2［29］	2［40］	1［14］	2［29］	7［78］ #	4［80］ #
総着床数	78	67	87	61	88	80	120	55
胚吸収数［%］	4［5］	4［6］	5［6］	0［0］	2［2］	2［3］	15［13］	7［13］
胎児								
胎児数	74	63	81	61	86	78	105	48
異常胎児数［%］	0［0］	0［0］	1［1］	2［3］	2［2］	11［14］	12［11］	15［31］
一腹の奇形胎児 c)	0	0	0.1	0.4	0.3	2.8	1.3	3.0
体重（g） d)	0.54 ± 0.06	0.54 ± 0.06	0.52 ± 0.05	0.55 ± 0.10	0.54 ± 0.03	0.50 ± 0.07	0.45 ± 0.10	0.39 ± 0.0 *
頭殿長（mm） d)	15.5 ± 0.6	15.5 ± 1.2	15.2 ± 0.6	16.3 ± 1.7	15.6 ± 0.6	15.2 ± 0.9	14.6 ± 1.3 *	13.7 ± 0.9 *
奇形								
外脳症数	N.D.	N.D.	0	0	0	3	2	4
脳ヘルニア数	0	0	1	2	2	8	9	11
肋骨融合数	0	0	0	0	0	0	2	0
腹壁裂数	N.D.	N.D.	0	0	0	0	0	0
臍帯ヘルニア数	N.D.	N.D.	0	0	0	0	0	0
尾の形成不全数	0	0	0	0	0	0	1	0
短肢症数	N.D.	N.D.	0	0	0	0	1	0
二分脊椎数	N.D.	N.D.	0	0	0	0	1	0

N.D.：記載なし。　　a）：妊娠 5 日目から 8 日目まで 1 日 1 回、水を経口投与した。

b）：1 匹以上の奇形胎児又は 3 つ以上の吸収数がある場合を異常な一腹とした。　　c）：一腹あたり奇形胎児頻度の平均値を示す。

d）：値は平均値 ± 標準偏差を示す。　　One-tailed chi-square test（対照と比較）：$^{\#}P < 0.05$　　Newman-Keuls test（対照と比較）：$^{*}P < 0.05$

2.6.7.13-4　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：ウサギ静脈内投与試験

表題 : Fetale und maternale schadwirkungen bei kaninchen nach der applikation von natriumselenit, Ursoselevit pro inj.® und Ursoselevit-Prämix®.

動物種／系統 : ウサギ／NZW　　投与期間 : 妊娠 9 日目　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 : 1 年齢／不明　　交配成立日 : 不明　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 不明　　帝王切開日 : 妊娠 29 日目　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.2-4

無毒性量 : < 0.8 mg Se/kg §　　投与方法 : 静脈内投与　　文献掲載年 : 1977 年（ドイツ）

投与量（mg/kg）	0	1.75
Se 投与量（mg Se/kg）†	対照	0.8
動物数	12	14
死亡数	0	2
評価母数	12	12
完全妊娠母数 a)	N.D.	3
黄体数（総数）	N.D.	112
着床前損失（%）	11.8	11.6
胎児		
吸収数（総数）	2	51
死亡胎児数（総数）	1	23
生存胎児数（総数）	94	25
着床後損失（%）	3.1	74.7

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : Se の原子量を 79、亜セレン酸 Na の分子量を 173 として換算した Se 投与量を示す。

a）: 死亡胎児及び吸収がみられなかった母動物数を示す。

N.D. : 記載なし。

2.6.7.13-4　生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）：ウサギ静脈内投与試験（つづき）

投与量（mg/kg）	0	1.75
生存胎児		
体重（g）[a)]	31.4 ± 1.12	No.2 : 35.8 ± 0.92 No.3 : 42.1 ± 1.41 No.11 : 30.6 ± 0.52
頭殿長（cm）[a)]	9.8 ± 0.10	No.2 : 9.3 ± 0.10 No.3 : 9.6 ± 0.13 No.11 : 8.8 ± 0.05
骨格異常	―	―

―：特記すべき事項なし。

a）：値は平均値 ± 標準誤差を示す。検査数は、対照で 94 匹、No.2 で 10 匹、No.3 で 7 匹、No.11 で 6 匹である（No.2、No.3 と No.11 は妊娠動物の個体ナンバーを示す）。

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体への機能に関する試験

2.6.7.14-1　生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生並びに母体への機能に関する試験）：ラット経口投与試験（A）

表題 : Developmental toxicity of selenite: Teratological and behavioral studies in rats and effects on embryonic cells in vitro.

動物種／系統／性別：ラット／SD／雌　　投与期間：妊娠 7 日目～16 日目　　被験物質 : Na_2SeO_3・$5H_2O$

週齢／体重 : 3 ヵ月齢／240～300 g　　交配成立日：妊娠 1 日目　　GLP 適用：不適

溶媒：水道水　　帝王切開日：妊娠 22 日目　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.3-1

投与方法：経口投与　　文献掲載年 : 1988 年（スウェーデン）

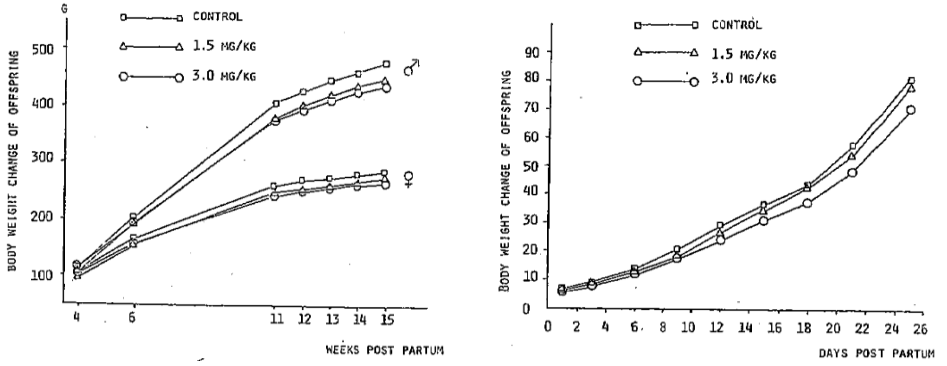
特記事項：1 群 22 匹の動物に Na_2SeO_3・$5H_2O$ 溶液を 1 日 1 回経口投与した。各群の半数を、胎児への影響を確認するために妊娠 22 日目に剖検した。残りの半数を、出生児への影響を確認するために、生後 3 ヵ月まで飼育した。胎児のへ影響は、CTD2.6.7.13-1 に記載した。

無毒性量 : < 1.5 mg Se/kg/day（出生児）§

投与量（mg/kg/day）	0	5	10
Se 投与量（mg Se/kg/day）	対照	1.5	3

出生児の体重推移（左図：離乳後から 15 週齢、右図：分娩後 1～25 日）

検査数 a)　♂ : 40 匹／群、♀ : 40 匹／群



§：原著論文に無毒性量の記載はない。　　a)：一腹あたり雌雄各 4 匹の出生児を使用した。

投与量（mg/kg/day）	0		5		10	
出生児の臨床観察と行動試験						
切歯萌出 a)	—		—		—	
眼瞼開裂 a)	—		—		—	
耳介開展 a)	—		—		—	
正向反射 a)	—		—		—	
ホールボード試験 b)						
検査数 c)	♂10	♀ 10	♂ 10	♀ 10	♂ 10	♀ 10
ライン横断数（平均 ± 標準誤差）	258 ± 28	308 ± 17	290 ± 17	308 ± 14	286 ± 10	304 ± 21
立ち上がり回数（平均 ± 標準誤差）	74 ± 11	101 ± 8	79 ± 11	107 ± 5	86 ± 6	102 ± 9
穴覗き回数（平均 ± 標準誤差）	31 ± 3	43 ± 6	47 ± 6	59 ± 5	35 ± 4	57 ± 10
水迷路試験 b)						
検査数 d)	♂ 10		♂ 10		♂ 10	
1 日目　到達時間（平均 ± 標準誤差）	30.5 ± 3		31.6 ± 8		27.7 ± 3	
失敗数	18		22		18	
2 日目　到達時間（平均 ± 標準誤差）	17.8 ± 2		12.3 ± 2		18.6 ± 3	
失敗数	8		6		5	
3 日目　到達時間（平均 ± 標準誤差）	10.2 ± 1		11.8 ± 2		10.5 ± 2	
失敗数	1		0		2	

—：特記すべき事項なし。

a）：検査数は各群 80 匹（一腹あたり雌雄各 4 匹の出生児）を使用し、検査を離乳前に実施した。

b）：試験を離乳後に実施した。

c）：一腹あたり雌雄各 1 匹の出生児を使用した。

d）：一腹あたり雄 1 匹の出生児を使用した。

2.6.7.14-2　生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生並びに母体への機能に関する試験）：出生ラット飲水投与試験

表題 : Evidence that selenium induces growth retardation through reduced growth hormone and somatomedin C production.

動物種／系統／性別 : ラット／Wistar／雄　　投与期間 : 出生～80 日齢　　被験物質 : Na_2SeO_3・$5H_2O$

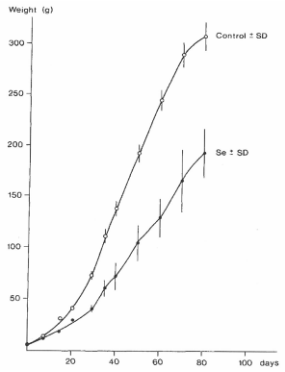
週齢／体重 : 出生児／不明　　投与方法 : 飲水投与　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 水道水　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.3-2

文献掲載年 : 1987 年（デンマーク）

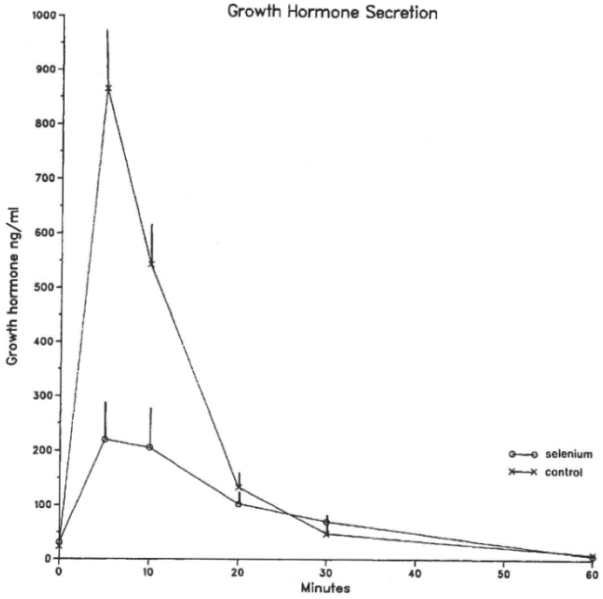
特記事項: 出生から離乳時（21 日齢）までの投与は、Na_2SeO_3・$5H_2O$ 溶液を飲水投与した母動物（授乳ラット）を介して行われた。その後、80 日齢までは、出生児ラットに飲水投与した。病理組織学的検査は、55 日齢に各群 5 匹で実施した。Se 濃度、タンパク濃度、ソマトメジン C 濃度及び成長ホルモン放出濃度の測定を、56 日齢に実施した。

無毒性量 : < 0.96 mg Se/kg/day §

添加 Se 濃度（ppm）a)	0	5
投与量（mg Se/kg/day）†	対照	0.96
動物数	♂ 15	♂ 15
体重	 FIG. 1. Illustration of weight gain ± SD in selenium-treated rats (●) and in controls (○). n = 15 until day 56, when five rats in each group were randomly selected for histological examination.	

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。　　† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）: Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。

添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	5
血漿中		
平均タンパク濃度（g/L）	45.6	37.4
平均アルブミン濃度（g/L）	27.6	21.2
平均ソマトメジン C 濃度（ng/mL）[b)]	720 ± 16	119 ± 17 *
成長ホルモン放出濃度（ng/mL）[c]		

a）：Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。

b）：検査数は対照群が 10 匹、Se 投与群が 9 匹（動物 1 匹が処理中に死亡した為）である。値は平均値 ± 標準偏差を示す。

c）：合成成長ホルモン放出因子 1 μg を静脈内投与し、投与後 5～60 分までの血漿中の成長ホルモン量を測定した。値は平均値 ± 標準偏差を示す。

検定方法不明 ：* $P < 10^{-7}$

2.6.7.14-2　生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生並びに母体への機能に関する試験）：出生ラット飲水投与試験（つづき）

添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	5
病理組織学的検査	—	肝臓：軽微な中心帯壊死 下垂体：成長ホルモン分泌細胞に沈着物
血清中の Se 濃度（mg/L）[c)]	327 ± 41	410 ± 54 *

—：特記すべき事項なし。

a）：Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。

b）：粒子線励起 X 線分析法にて測定した。値は平均値 ± 標準偏差を示す。

検定方法不明 ：* $P = 0.03$

2.6.7.15　新生児を用いた試験

2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：乳児ラット皮下投与試験

表題：Cataract induced by administration of a single dose of sodium selenite to suckling rats.

動物種／系統／性別：ラット／Wistar／雄　　投与期間：単回　　被験物質：Na_2SeO_3

週齢／体重：10 日齢、2 ヵ月齢／不明　　投与方法：皮下投与　　GLP 適用：不適

溶媒：不明　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.4-1

文献掲載年：1978 年（チェコスロバキア）

特記事項：Na_2SeO_3溶液を単回皮下投与し、投与後 20 日間観察した。

投与日齢	投与量		使用匹数	死亡数		白内障発症数		正常数
	（μmoles/kg）	（mg Se/kg）†		24 時間	2～7 日間	持続的	断続的	
10 日齢	無処置	0	16	0	0	0	0	16
	5	0.395	40	0	0	0	0	40
	10	0.790	28	0	0	5	6	17
	20	1.58	31	0	1	20	5	5
	40	3.16	36	0	8	22	6	0
	60	4.74	24	24	0	0	0	0
2 ヵ月齢	20	1.58	15	11	0	0	0	4

†：Se の原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

2.6.7.15-2　新生児を用いた試験 : 5 日齢から 60 日齢ラット皮下投与試験

表題 : Cataractogenic and lethal effect of selenite in rats during postnatal ontogenesis.

動物種／系統／性別 : ラット／Wistar／雄　　投与期間 : 単回　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 : 5～60 日齢／不明　　投与方法 : 皮下投与　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 不明　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.4-2

文献掲載年 : 1979 年（チェコスロバキア）

特記事項 : 亜セレン酸 Na 溶液を単回皮下投与し、投与後 2 ヵ月間観察した。

投与量	投与日齢	使用匹数	死亡率（%）		生存匹数	生存動物の水晶体の状態		
			24 時間	2～7 日間		白内障の発症率		正常（%）
						持続的（%）	断続的（%）	
20 μmol/kg	5	34	0	0	34	91	3	6
（1.58 mg Se/kg）†	10	20	0	0	20	75	25	0
	15	18	0	0	18	44	6	50
	20	29	0	17	24	0	0	100
	30	26	4	8	23	0	0	100
	40	20	0	0	20	0	0	100
	50	25	96	0	1	0	0	100
	60	23	83	0	4	0	0	100

†: カッコ内の値は Se の原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

2.6.7.15-2　新生児を用いた試験 : 5 日齢から 60 日齢ラット皮下投与試験（つづき）

投与量	投与日齢	使用匹数	死亡率（%）		生存匹数	生存動物の水晶体の状態		
			24 時間	2〜7 日間		白内障の発症率		正常（%）
						持続的（%）	断続的（%）	
40 µmol/kg（3.16 mg Se/kg）†	5	30	0	10	27	96	0	4
	10	34	0	23	26	81	19	0
	15	36	8	33	21	81	14	5
	20	30	57	30	4	0	25	75
	30	48	81	2	8	0	0	100
	40	20	35	10	11	0	0	100
	50	20	55	20	5	0	0	100
	60	22	86	0	3	0	0	100

†: カッコ内の値は Se の原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

2.6.7.15-3　新生児を用いた試験 : 乳児ラット隔日皮下投与試験

表題 : Biochemical changes and cataract formation in lenses from rats receiving multiple, low doses of sodium selenite.

動物種／系統／性別 : ラット／Wistar／不明　　投与期間 : 5 回（隔日）　　被験物質 : Na_2SeO_3

週齢／体重 : 13 日齢／不明　　投与方法 : 皮下投与　　GLP 適用 : 不適

溶媒 : 0.9% NaCl 水溶液　　投与濃度 : 1 mM　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.4-3

文献掲載年 : 1992 年（米国）

特記事項 : 1 群 10 匹以上からなる群に、1 mM の Na_2SeO_3 溶液を隔日で 5 回皮下投与した。2 回目以降の投与量は、一定量を増加させ、22 日齢で 1%アトロピンを眼に添加し、スリットランプを用いて検査した。

初回投与量（nmol/g）	一定の増加量（nmol/g）	総投与量		白内障発生率（%）[a)]	水晶体所見
		（nmol/g）	（mg Se/kg）†		
4	1	30	2.37	0	—
5		35	2.77	60	水晶体核の混濁
6		40	3.16	100	
7		45	3.56	100	
8		50	3.95	100	水晶体核と皮質の混濁
6	0	30	2.37	0 [b)]	—
6	0.5	35	2.77	10 [b)]	水晶体核の混濁

—: 特記すべき事項なし。

†: Se の原子量を 79 として換算した Se 投与量を示す。

a）: 22 日齢時の白内障発症率を示す。

b）: 50 日齢まで観察したが、新たな白内障の発症はみられなかった。

2.6.7.16　局所刺激性試験
引用可能な文献なし

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1-1　免疫毒性試験 ： 雄性マウス 14 日間飲水投与試験

表題 ： Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine.

動物種／系統／性別 ： マウス／BALB/c／雄　　投与期間 ：14 日間　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na

週齢／体重 ：6～7 週齢／不明　　投与方法 ： 飲水投与　　GLP 適用 ： 不適

溶媒 ： 飲用水　　CTD における記載箇所 ：4.2.3.7.2-1

無毒性量 ：0.17 mg Se/kg/day §　　文献掲載年 ：2000 年（米国）

添加 Se 濃度（ppm）a)		0	1	3	9
餌中 Se 濃度（ppm）		0.2			
Se 投与量（mg Se/kg/day）†		0.024	0.17	0.38	0.82
動物数		♂ 5	♂ 5	♂ 5	♂ 5
摂餌量		—	—	—	約 21%↓*
摂水量		—	—	23%↓***	43%↓***
体重	開始体重からの増加量（g）b)	0.92 ± 0.18	1.32 ± 0.27	0.52 ± 0.31	- 1.52 ± 0.32 ##
	開始体重からの増加率（%）	4.1	5.9	2.3	- 6.6
相対臓器重量 b)（g/100 g body weight）	脾臓	0.35 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.22 ± 0.04 *
	胸腺	0.20 ± 0.009	0.18 ± 0.009	0.17 ± 0.007 **	0.10 ± 0.007 ***
	肝臓	5.22 ± 0.07	5.08 ± 0.09	5.07 ± 0.10	4.69 ± 0.06 #
	腎臓	1.51 ± 0.03	1.52 ± 0.03	1.61 ± 0.02 *	1.60 ± 0.02 *

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。　　— : 特記すべき事項なし。

† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）: 飲用水に亜セレン酸 Na を添加した。添加前の飲用水中の Se 濃度は不明である。

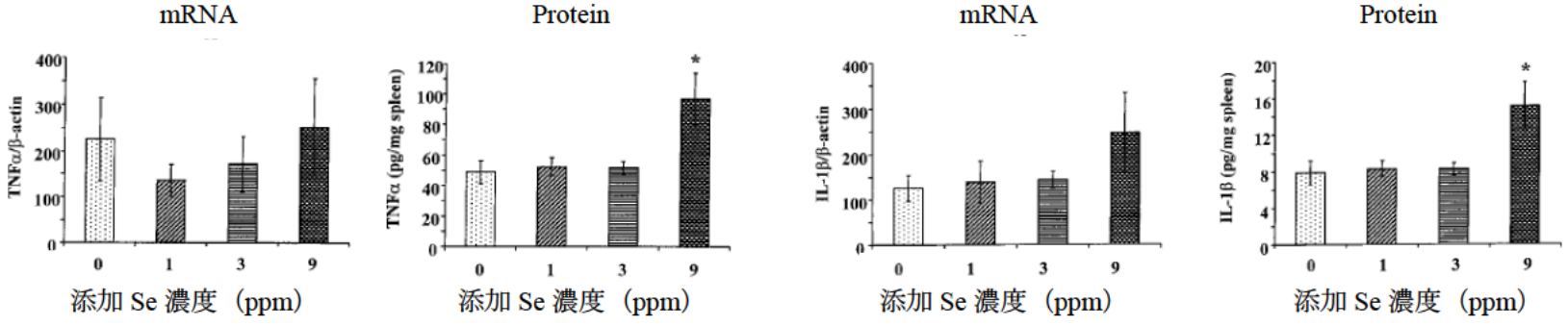
b）: 値は平均値 ± 標準誤差を示す。

Dunnett's t test : * $P < 0.05$、** $P < 0.005$、*** $P < 0.001$、# $P < 0.0005$、## $P < 0.0001$

2.6.7.17.1-1　免疫毒性試験 ： 雄性マウス 14 日間飲水投与試験（つづき）

添加 Se 濃度（ppm）[a]		0	1	3	9
赤血球数（$\times10^{-6}$/mm^3）		9.12 ± 0.32	9.22 ± 0.52	10.16 ± 0.38	10.70 ± 0.44 *
白血球数（$\times10^{-3}$/mm^3）		6.87 ± 0.91	8.67 ± 2.10	8.22 ± 1.69	9.13 ± 3.16
脾臓細胞数（$\times10^{-7}$/脾臓）		12.20 ± 1.13	10.04 ± 1.63	10.48 ± 1.66	4.84 ± 7.91 **
脾臓リンパ球の増殖率 [b]					
マイトジェン非存在下の DPM [c]（$\times10^{-3}$）		0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.8 ± 0.8*
コンカナバリン A	Net DPM [d]（$\times10^{-3}$）	159.5 ± 18.7	168.5 ± 15.2	109.1 ± 35.8	161.2 ± 22.1
	誘発指数 [e]	377.2 ± 63.1	217.9 ± 20.7	204.0 ± 74.7 *	161.5 ± 46.9 *
フィトヘマグルチニン P	Net DPM [d]（$\times10^{-3}$）	15.6 ± 2.7	34.0 ± 9.5	25.4 ± 10.4	41.1 ± 12.8
	誘発指数 [e]	36.4 ± 7.8	38.9 ± 6.2	39.8 ± 10.0	27.5 ± 4.3
LPS	Net DPM [d]（$\times10^{-3}$）	26.2 ± 6.4	32.6 ± 4.6	28.0 ± 6.7	45.5 ± 11.1
	誘発指数 [e]	58.2 ± 13.1	45.6 ± 3.5	48.5 ± 5.3	32.0 ± 5.1 *

LPS 処置した脾臓マクロファージにおける TNF-α と IL-1β の mRNA 発現量及びタンパク質産生量（Fig.1 と Fig.2 の改変）



a）：飲用水に亜セレン酸 Na を添加した。添加前の飲用水中の Se 濃度は不明である。
b）：脾臓細胞を 48 時間各マイトジェン存在下あるいは非存在下で培養した。培養後、[^{3}H]チミジンを添加してさらに 18 時間培養した後、液体シンチレーションカウンターにて[^{3}H]チミジン取り込み量を測定した。
c）: 1 分間の崩壊数を示す。
d）：（マイトジェン存在下の DPM）－（マイトジェン非存在下の DPM）で示す。
e）：（マイトジェン存在下の DPM）／（マイトジェン非存在下の DPM）で示す。
値は平均値 ± 標準誤差を示す。　　Dunnett’s t test : * $P < 0.05$、** $P < 0.005$

2.6.7.17.1-2　免疫毒性試験 ： 雌性ラット 10 週間飲水投与試験

表題 : Immune responses in rats supplemented with selenium.

動物種／系統／性別 ： ラット／SD／雌　　投与期間 : 10 週間　　被験物質 ： 亜セレン酸 Na

週齢／体重 ： 不明／不明　　投与方法 ： 飲水投与　　GLP 適用 ： 不適

溶媒 ： 脱イオン水　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.7.2-2

無毒性量 : < 0.07 mg Se/kg/day [§]　　文献掲載年 : 1986 年（米国）

添加 Se 濃度（ppm）[a)]	0	0.5	2.0	5.0
Se 投与量（mg Se/kg/day）[†]	対照	0.07	0.28	0.7
動物数	♀ 12	♀ 12	♀ 12	♀ 12
一般状態	—	—	—	—
試験終了時体重（g）	240 ± 5	239 ± 4	250 ± 5	241 ± 5
臓器相対重量（%）				
脾臓	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01
胸腺	0.22 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.25 ± 0.01 *
肝臓	3.9 ± 0.08	4.1 ± 0.07 *	4.3 ± 0.07 ***	4.4 ± 0.10 ***
抗体産生能（吸光度）[b)]	1.31 ± 0.09	1.17 ± 0.07	1.26 ± 0.08	1.09 ± 0.07 *
遅延型過敏症反応（mm）[c)]	1.13 ± 0.16	0.68 ± 0.01 **	0.51 ± 0.06 ***	0.73 ± 0.14 **
NK 細胞障害性（%）[d)]	27.7 ± 1.9	40.0 ± 1.0 **	34.2 ± 1.8 **	29.5 ± 2.1
常在腹膜細胞数（× 10^7）[e)]	2.0	1.7	1.9	1.9
プロスタグランジン E_2 産生能（ng/100 µg protein）[f)]	28.0 ± 5.7	16.9 ± 5.4	31.5 ± 5.7	10.1 ± 5.4 *
IL-1 産生能（counts/min）[g)]	4365.0 ± 462.8	5938.5 ± 785.8	5213.2 ± 646.5	4756.8 ± 476.0
剖検時の肉眼的所見	—	—	—	—
病理組織学的検査 [h)]	—	腎皮質静脈に軽度なうっ血		

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。
† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。
a）: 亜セレン酸 Na を添加した。
b）: ラットに、血清採取の 6 及び 14 日前にアオガイヘモシアニン抗原を計 2 回皮下投与した。得られた血清を希釈し（1 : 6000）、抗ラット IgG 抗体にて血清中 IgG 量を ELISA にて測定した。データを 405 nm の吸光度で示す。
c）: ラット尾根部にウシ血清アルブミン（BSA）を皮下投与した。皮下投与 7 日後、熱凝縮した 2% BSA を左足蹠に、生理食塩水を右足蹠に皮下投与した。足蹠投与の 24 時間後、両足蹠の厚みを測定した。データは左足蹠から右足蹠の厚みを差し引いた値を示す。
d）: 赤血球及び接着細胞を除いた脾臓細胞を加えたプレートに、放射性クロム（^{51}Cr）で標識した YAC-1（マウスリンパ腫）細胞株を添加し、4 時間培養した。培養後、上清中の放出 ^{51}Cr をガンマカウンターで計数した。データを下記の式を用いて算出した値で示す。
（実験の放出計数－自然発生的な放出計数）／（2% SDS による最大放出計数－自然発生的な放出計数）× 100
e）: ラットの常在腹膜細胞を、腹腔洗浄法により採取した。
f）: 接着性常在腹膜細胞を LPS 存在下で 20 時間培養した。この培養上清液中のプロスタグランジン E_2 をラジオイムノアッセイにより測定した。データを接着性常在腹膜細胞内のタンパク質 100 μg に対するプロスタグランジン E_2 量として示す。
g）: 接着性常在腹膜細胞を LPS 存在下で 24 時間培養した。この培養上清液を、C3H/HeJ マウス由来胸腺細胞に添加し、3 日間培養を行った。その後、[^{3}H]チミジンを添加し、4 時間後の胸腺細胞の[^{3}H]チミジン取り込み量をシンチレーションカウンターで測定した。データを 1 分間の平均カウント数で示す。
h）: 病理組織学的検査のため、すべての内臓を用いて組織標本を作製した。
— : 特記すべき事項なし。
Least squares means comparison : * $P \leq 0.05$、** $P \leq 0.01$、*** $P \leq 0.001$
動物数と常在腹膜細胞数を除く値は平均値 ± 標準誤差を示す。

2.6.7.17.2-1　甲状腺ホルモンへの影響：雄性ラット 40 日間混餌投与試験

表題 : Beeinflussung des stoffwechsels der schilddrüsenhormone bei defizitärer bis subtoxischer Selenversorgung.

動物種／系統／性別：ラット／SD／雄　　投与期間 : 40 日間　　被験物質 : Na_2SeO_3・$5H_2O$

週齢／体重：離乳後／47 ± 3 g　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量 : 0.026 mg Se/kg/day §　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.7.7-1

文献掲載年 : 1995 年（ドイツ）

群	Se 欠乏食		通常食（対照）		Se 過剰食	
餌中 Se 量（μg Se/kg diet） a)	38 ± 3 b)	50	100	300	600	3000
Se 投与量（mg Se/kg/day）	0.0034 †	0.0045 †	0.009 ‡	0.026 ‡	0.055 ‡	0.27 ‡
動物数	♂ 12	♂ 12	♂ 12	♂ 12	♂ 12	♂ 12
試験開始時体重（g）	47 ± 4	47 ± 4	47 ± 3	48 ± 2	48 ± 2	48 ± 2
試験終了時体重（g）	407 ± 20	407 ± 28	410 ± 31	404 ± 14	386 ± 27	383 ± 28
摂餌量（g）	810 ± 43	809 ± 52	817 ± 63	808 ± 46	795 ± 49	774 ± 58
飼料効率（g）	2.3 ± 0.1 a	2.3 ± 0.1 a	2.3 ± 0.1 a	2.3 ± 0.1 ab	2.4 ± 0.1 b	2.3 ± 0.1 ab
血清中 GSH-Px 活性（U/mL）	2.85 ± 0.29 a	4.13 ± 0.65 b	4.76 ± 0.75 bc	5.32 ± 0.68 c	6.42 ± 1.10 d	6.68 ± 0.99 d
血清中 Se 濃度（ng/mL）	190 ± 19 a	351 ± 29 b	490 ± 37 c	532 ± 46 c	608 ± 47 d	689 ± 47 e
血清中 T3 濃度（ng/mL）	0.73 ± 0.20 a	0.73 ± 0.10 a	1.23 ± 0.25 b	1.26 ± 0.17 b	0.60 ± 0.16 a	0.58 ± 0.15 a
血清中 T4 濃度（μg/dL）	1.73 ± 0.31 a	1.60 ± 0.27 a	2.00 ± 0.36 ab	1.88 ± 0.30 ab	1.70 ± 0.32 ab	2.16 ± 0.41 b
血清中遊離 T4 濃度（ng/dL）	4.03 ± 0.43 ab	4.00 ± 0.45 ab	3.91 ± 0.59 ab	3.90 ± 0.66 ab	3.43 ± 0.63 a	4.49 ± 0.64 b

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

a）: Na_2SeO_3・$5H_2O$ を添加した。

b）: 被験物質添加前の餌中の Se 濃度を示す。

† : ATSDR（2003）の Se 換算投与量を参考にした推定 Se 投与量を示す。　　‡ : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

Tukey 法による多重比較：異なる肩付き英文字は有意差（$P < 0.05$）を示す（値は平均値 ± 標準偏差を示す）。

2.6.7.17.2-1　甲状腺ホルモンへの影響：雄性ラット 40 日間混餌投与試験（つづき）

群	Se 欠乏食		通常食（対照）		Se 過剰食	
餌中 Se 量（μg Se/kg diet）[a)]	38 ± 3 [b)]	50	100	300	600	3000
肝臓中 I-D 活性（pg T3/mg protein/min）	38.1 ± 14.0 [a]	63.7 ± 16.4 [abc]	70.6 ± 20.9 [bc]	72.8 ± 21.0 [bc]	88.4 ± 27.7 [c]	52.5 ± 24.0 [ab]
ヘモグロビン（g/dL）	13.5 ± 1.5	13.5 ± 2.4	13.6 ± 2.1	12.3 ± 1.9	11.7 ± 1.8	12.9 ± 1.8
ヘマトクリット（%）	36.2 ± 5.6 [a]	35.6 ± 4.1 [a]	36.1 ± 4.1 [a]	40.9 ± 5.7 [ab]	43.0 ± 5.4 [b]	43.9 ± 6.4 [b]
赤血球数（10^{12}/L）	6.08 ± 0.74 [ab]	5.87 ± 0.95 [a]	5.92 ± 0.92 [a]	5.84 ± 0.81 [a]	7.00 ± 0.88 [b]	6.32 ± 1.00 [ab]
MCV（μm^3）	56.7 ± 1.7 [a]	56.5 ± 2.2 [a]	56.7 ± 1.4 [a]	68.5 ± 2.6 [c]	60.8 ± 3.4 [b]	68.5 ± 1.7 [c]
ALB（g/dL）	3.63 ± 0.21 [b]	3.60 ± 0.20 [b]	3.72 ± 0.23 [b]	3.49 ± 0.19 [ab]	3.31 ± 0.34 [a]	3.58 ± 0.23 [ab]
血清総タンパク（g/dL）	6.27 ± 0.29	6.21 ± 0.46	6.40 ± 0.30	6.25 ± 0.21	6.04 ± 0.38	6.23 ± 0.55
ALP（U/L）	696 ± 179	697 ± 149	746 ± 133	645 ± 143	667 ± 106	585 ± 160
尿素（mg/dL）	43.8 ± 5.7	43.7 ± 7.0	44.6 ± 8.3	40.4 ± 7.2	44.2 ± 10.9	44.8 ± 7.6
尿酸（mg/dL）	3.08 ± 0.46 [b]	2.53 ± 0.31 [a]	2.56 ± 0.30 [a]	2.96 ± 0.39 [ab]	2.83 ± 0.30 [ab]	2.93 ± 0.61 [ab]
クレアチニン（mg/dL）	0.51 ± 0.03	0.52 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.53 ± 0.02	0.53 ± 0.03	0.52 ± 0.05
カルシウム（mmol/L）	2.88 ± 0.14	2.93 ± 0.10	2.94 ± 0.18	2.94 ± 0.10	2.85 ± 0.22	2.83 ± 0.24
マグネシウム（mmol/L）	1.38 ± 0.32	1.69 ± 0.37	1.58 ± 0.33	1.68 ± 0.31	1.68 ± 0.36	1.45 ± 0.56
リン酸塩（mmol/L）	3.18 ± 0.20 [b]	3.15 ± 0.16 [b]	3.15 ± 0.16 [b]	2.91 ± 0.25 [a]	3.04 ± 0.09 [ab]	2.93 ± 0.21 [a]

a）：$Na_2SeO_3 \cdot 5H_2O$ を添加した。

b）：被験物質添加前の餌中の Se 濃度を示す。

Tukey 法による多重比較：異なる肩付き英文字は有意差（$P < 0.05$）を示す（値は平均値 ± 標準偏差を示す）。

2.6.7.17.2-2　甲状腺ホルモンへの影響：雄性ラット 110 日間混餌投与試験

表題 : Type I iodothyronine deiodinase activity after high selenium intake, and relations between selenium and iodine metabolism in rats.

動物種／系統／性別：ラット／Wistar／雄　　投与期間 : 110 日間　　被験物質：亜セレン酸 Na

週齢／体重 : 30 日齢／不明　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：不適

無毒性量 : < 0.105 mg Se/kg/day [§]　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.7.7-2

文献掲載年 : 1992 年（ドイツ）

群		通常食（対照）	Se 過剰食
添加 Se 量（mg Se/kg diet）[a)]		0.3	2
Se 投与量（mg Se/kg/day）[†]		0.0015	0.105
動物数		♂ 6	♂ 6
試験終了時体重（g）[b)]		400 ± 28	382 ± 58
肝臓相対重量（g/100 g body weight）[b)]		3.8 ± 0.3	4.1 ± 0.3
甲状腺相対重量（mg/100 g body weight）[b)]		5.0 ± 0.7	4.1 ± 0.8
肝臓中 GSH-Px 活性（U/kg 湿組織）[b)]		40700 ± 2100	31800 ± 3900 **
血漿中 GSH-Px 活性（U/L）[b)]		1320 ± 200	1550 ± 290
肝臓の I-D 活性（pmol/mg protein/hr）	T4 から T3 代謝活性 [b)]	134 ± 10	111 ± 16 *
	T4 から 3,3’-T2 代謝活性 [b)]	23.5 ± 2.3	19.5 ± 1.3**
甲状腺の T3 及び T4 濃度（pmol/mg）	T3 濃度 [b)]	32.5 ± 7.9	42.3 ± 15.8
	T4 濃度 [b)]	198 ± 53	222 ± 70

§ : 原著論文に無毒性量の記載はない。

† : ATSDR（2003）による Se 換算投与量を示す。

a）: Se 欠乏食に亜セレン酸 Na を添加した。添加前の Se 欠乏食の Se 量は 2 µg Se/kg diet である。

b）: 値は平均値 ± 標準偏差を、相対重量は体重 100 g 当たりの臓器重量を示す。

Mann-Whitney-Wilcoxon test : * $P < 0.05$、** $P < 0.01$