アセレンド注 100μg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
藤本製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

藤本製薬株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 1
1.5.1.1　必須微量元素と微量元素欠乏症について 1
1.5.1.2　Se と Se 欠乏について 1
1.5.1.3　治療 2
1.5.2　亜セレン酸ナトリウムの開発の経緯 2
1.5.2.1　非臨床試験に関する経緯 5
1.5.2.1.1　品質に関する研究 5
1.5.2.1.2　薬理試験 5
1.5.2.1.3　薬物動態試験 6
1.5.2.1.4　毒性試験 6
1.5.2.2　臨床開発の経緯 6
1.5.2.2.1　国内における臨床試験 6
1.5.3　まとめ 8
1.5.4　参考文献 9

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry：米国有害物質・疾病登録局
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
GSH-Px	Glutathione peroxidase：グルタチオンペルオキシダーゼ
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
NRS	Numerical Rating Scale：数値的評価スケール
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
Se	Selenium：セレン
SeP	Selenoprotein P：セレノプロテイン P
TPN	Total parenteral nutrition：中心静脈栄養
US EPA	United States Environmental Protection Agency：米国環境保護庁

本項において、評価資料とした 3 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

臨床試験名	本項での記載
健常人を対象とした FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験（FPF3400-01-01 試験）	第 I 相試験
中心静脈栄養療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした FPF3400 の第 III 相試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-01 試験）	短期試験
セレンの補充を必要とする患者を対象とした FPF3400 の長期投与試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-02 試験）	長期試験

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　必須微量元素と微量元素欠乏症について

微量元素とは、生体内に存在する量が比較的少ない元素を示し、その定義として、臨床的には、以下のようにされている[1)]。

1)　生体内に 1 mg/kg 体重以下又は鉄を基準としてそれより少ないもの
2)　組織中濃度が ppm（μg/g）オーダーより低いもの
3)　1 日必須摂取量が 100 mg より少ないもの

微量元素のうち、亜鉛、銅、鉄、マンガン、ヨウ素、コバルト、クロム、セレン（Se）、モリブデンの 9 種類は必須微量元素と呼ばれ､生体内で酵素活性の中心成分として存在し、正常な生理機能の保持に欠くことができないものである[2)]。必須微量元素は、生体内で合成することができないため、外部から摂取する必要がある。したがって、必須微量元素の十分な摂取が無ければ、次第に欠乏状態となり、生理的に重篤な変化が生じることが知られている。

一般に微量元素欠乏症を臨床的に証明するためには、以下の条件を満たす必要があるとされている[3)]。

1)　該当微量元素の「欠乏症症状」が存在する。
2)　該当微量元素の指標（「血液中（組織中）濃度」や「関連酵素活性」）が低下している。
3)　該当微量元素の投与により「欠乏症症状」が消失する。
4)　該当微量元素の投与により該当微量元素の指標（「血液中（組織中）濃度」や「関連酵素活性」）が正常化（上昇）する。

1.5.1.2　Se と Se 欠乏について

必須微量元素の 1 つである Se は、システインの硫黄が Se に置き換わっているセレノシステインを活性中心に持つセレノプロテインの形で機能する。これまでにヒトでは、25 種類のセレノプロテインが同定されており、抗酸化防御への関与が考えられているグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-Px）や生体内における Se の輸送への関与が示唆されている SeP が知られている。これら以外にも、甲状腺ホルモン代謝、グルコース代謝等に関与するセレノプロテインが知られており、Se は、ヒトが生理機能を維持する上で重要な微量元素であるとされている[3)]。

中心静脈栄養（TPN）施行時の Se 欠乏症は、1979 年の van Rij[4)]らによって最初に報告された。本症例は、両側下肢痛で発症した TPN 施行患者であり、血漿 Se 濃度は正常値に比べ低く､セレン化合物を投与することで血漿 Se 濃度の上昇と症状の改善が認められたと報告されている。以降、長期 TPN 施行症例の増加とともに国内でも Se 欠乏症例について報告されるようになった。Se 欠乏症の臨床症状は、下肢筋肉痛・歩行困難をきたすタイプ、心筋症をきたし不整脈が発生し、ときに突然死するタイプ、爪の変化のみのタイプとの 3 種に大別される。Se 欠乏の症状は、そういった症状の発現と血清 Se 値の低値によって診断される場合が多い[3)]。また、Se 欠乏症の中でも、不整脈や頻脈、心筋症等の心合併症を来すタイプにおいては、拡張型心筋症を呈し、重篤化すると心不全へと進行することもあることが知られている[5,6)]。そのため、Se 欠乏症に陥る前に、Se 欠乏を診断し、Se を補給

することによって欠乏症状の発現を予防することが臨床上必要とされている[3]。

Se 欠乏の主な要因として、Se の摂取不足、透析、拡張性心筋症、神経性食欲不振症、C 型慢性肝炎、肝硬変が知られている。実際に Se 欠乏が起きた患者として、Se を含有していない経腸栄養剤や特殊ミルクを使用している患者、TPN 療法中の患者が知られており、その基礎疾患には重症心身障害児（者）、炎症性腸疾患、短腸症候群、腸管手術後等がある。さらに、透析療法中の腎不全患者や心臓疾患、摂食障害、C 型慢性肝炎患者でも Se 欠乏症の少数の報告がある[3,7]。

Se 欠乏の症状として、心筋障害を伴う心不全、四肢の筋肉痛や筋力低下、爪の白色化、赤血球の大球性変化、肝機能障害、甲状腺機能障害、視力障害や構音障害を伴う脳症、男性不妊、皮膚炎などがある[3]。Se 欠乏症の発症機序は十分に解明されていないが、生体 Se レベルの低下に伴い、セレノプロテインの一部の生理的機能が低下することに起因すると考えられる。

1.5.1.3　治療

外国においては、ドイツ、フランス、英国等で、食物によって補うことができない確定診断された Se 欠乏等を効能・効果とする Se 注射剤が承認されている[8-10]。一方、国内においては、「セレン欠乏症の診療指針 2016」[3]において、栄養療法施行中の Se 欠乏症予防のための補給が推奨されているが、低 Se 血症を効能・効果とする Se 製剤は承認されておらず、院内製剤か市販の栄養機能食品等で治療が行われているのが現状である。それゆえ、消化管からの吸収が見込めない場合に Se 補給が可能な注射剤は、特定の設備及び人員を有する医療機関のみで製造され、使用できる患者は限られている。

Se 製剤の Se 源としては、亜セレン酸ナトリウム、セレン酸、セレノメチオニンが使用される。亜セレン酸ナトリウムは、化学的にやや不安定であるが、セレノプロテインの 1 つである GSH-Px への移行も良好であり、使用頻度が高く、実験データの蓄積が多い。一方、セレン酸は化学的に安定性が高いが、十分な検討がされておらず、静脈内投与では排泄が速いことが知られている。セレノメチオニンも安定性は高いが、メチオニンの代わりに組織に取り込まれて蓄積する可能性がある。そのため、現時点で TPN 療法に使用するセレン製剤としては、亜セレン酸ナトリウムが最も適切と考えられている[11-13]。

また、セレン過剰により、胃腸障害、神経障害、呼吸神経障害、心筋梗塞、腎障害が起こることが知られているため、セレン製剤を投与する際には、血清セレン濃度をモニタリングすることが重要である[3]。

1.5.2　亜セレン酸ナトリウムの開発の経緯

このような状況の中、亜セレン酸ナトリウムが医師の要望書により医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会（以下「検討会」という）の対象品目となり、第 3 回検討会（2010 年 4 月 27 日開催）において、医療上の必要性が高いと評価され、開発企業が募集された。これを受けて、[redacted] 年、弊社は厚生労働省医政局研究開発振興課長宛てに開発意思の申し出を行い、開発に着手した。

弊社が開発したアセレンド注 100 μg（以下、本剤）は、亜セレン酸ナトリウムを有効成分とする注射剤で 1 バイアル 2 mL 中に亜セレン酸ナトリウム 219 μg（Se として 100 μg）

含んでいる。本剤は注射剤であるため、経口摂取が困難又は経腸的な吸収が見込めない患者に対して使用できる。また、単一の有効成分であるため、他の栄養成分の摂取量と独立して用量調節が可能である。

本剤の効能・効果として、開発当初は、検討会の要望書の効能・効果「セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善」に基づき、「TPN 時のセレン欠乏に対するセレンの補給」を予定していた。しかし、その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted]にて[redacted]について相談を実施し、[redacted]。

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1　開発の経緯図

年		平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年
厚労省へ開発の申し出																			
品質に関する試験 （安定性試験）																			
臨床	第Ⅰ相試験																		
	短期試験																		
	長期試験																		

図中の数字は月を示す。

1.5.2.1　非臨床試験に関する経緯

1.5.2.1.1　品質に関する研究

本剤（Seとして100 μg 注射剤）は外国の原薬製造業者から供給を受けた亜セレン酸ナトリウムを用いて弊社の工場で製剤化したものである。

開発当初､原薬は[redacted]が製造したものを用いており[redacted]年から[redacted]を開始した。これらの結果を受けて、原薬のリテスト期間は[redacted]年、製剤の有効期間は[redacted]年と設定する予定であった。また、治験薬の原薬にも[redacted]のものを使用していた。しかし[redacted]年に[redacted]、[redacted]を断念することとなった。

これを受けて、弊社は[redacted]。[redacted]の変更に係る承認申請資料への影響については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施された[redacted]相談[redacted]におけるPMDAの助言に基づき、本剤の承認申請に当たっては[redacted]、[redacted]に係る以下の[redacted]を[redacted]こととした。また、承認申請時までに得られた安定性試験結果より、リテスト期間及び有効期間を3年と設定することとした。

1) [redacted]
2) [redacted]
3) [redacted]

なお、承認申請後、[redacted]、[redacted]を実施予定である。

1.5.2.1.2　薬理試験

Se は抗酸化作用などの機能を担うセレノプロテインの生合成及び生理活性の発現に必須である。Se 欠乏時には一部のセレノプロテインの発現量及び生理機能が低下し、生体に様々な影響を及ぼすと考えられる。亜セレン酸はセレン化水素へと還元され、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれることが示唆されており､Se 欠乏への亜セレン酸ナトリウム投与は生体内 Se 含有量の低下を回復させることにより、Se 欠乏により低下した一部のセレノプロテイン発現量及び生理活性の正常化に寄与すると考えられる。その薬理学的効果は、生体内 Se 含有量の低下、セレノプロテイン発現量又は生理活性の低下に対する Se 補充効果、Se 欠乏に関連する症状に対する Se 補充による改善及び予防効果である。さらに副次的薬理作用として、免疫調節作用及び炎症性サイトカイン産生抑制作用を示す可能性が考えられる。安全性薬理試験において、亜セレン酸ナトリウムは、心血管器系、中枢神経系、呼吸器系への影響が認められたが、そのほとんどが正常動物（非 Se 欠乏）への高用量投与時であった。また、低 Se 血症患者での使用経験データが蓄積されている諸外国の添付文書には副作用情報がほとんど記載されていない。しかしながら、心血管系への影響用量及び海外添付文書において過量投与による循環器系を含む症状が記載されていることから、低 Se 血症患者への亜セレン酸ナトリウムの使用にあたっては、用法・用量を遵守し、血清 Se 濃度が基準値内にコントロールされるように、定期的なモニタリングの実施が望ましいと考えられる。

1.5.2.1.3　薬物動態試験

ラットに亜セレン酸ナトリウムを投与したとき、血液中 Se 濃度は投与 30 分後まで急激に低下し、その後は緩やかに消失した。また、体内からの Se 消失も緩やかであった。ラットに亜セレン酸ナトリウムを投与したとき、投与 5 分後では血液に、1 時間では肝臓に Se が多く分布した。また、食餌からの Se 摂取量が多いほど腎臓及び血液中への Se 移行率は低下した。

ラットに亜セレン酸ナトリウムを投与したとき、胎児及び乳汁へ Se が移行した。マウスに亜セレン酸ナトリウムを、また、ラットに亜セレン酸を投与したとき、それぞれ投与 6 時間及び 2 時間以降で血漿中 Se は主に SeP として存在した。

亜セレン酸ナトリウム投与時の Se の代謝は、(1) 血球への取り込みと還元、(2) 血球から血漿への再移行及び血漿アルブミンとの結合、(3) 肝臓への移行及び肝臓におけるセレノプロテインの生合成、(4) メチル化及び配糖体化による排泄又はセレノプロテインの分解による再利用に分けられる。マウス、ラット及びヒトにおける尿中の亜セレン酸ナトリウムの代謝物は、主にセレノシュガーであり、代謝プロファイルに大きな種差はないと考えられる。

ラットに亜セレン酸ナトリウムを投与したとき、Se の主排泄経路は尿中であり、用量増加に伴い尿中排泄率は増加した。また、一部の Se は胆汁へ排泄された。

1.5.2.1.4　毒性試験

亜セレン酸ナトリウムを含む Se 化合物の毒性に関しては、国内外でまとめられており、国内では化学物質の初期リスク評価書 (2008)、清涼飲料水評価書 (2012) 及び添加物評価書 (2015) があり、国際的には ATSDR (2003) の報告書が存在する。これら報告書で引用されている公表文献並びにその他の文献を基に、亜セレン酸ナトリウムの毒性試験の申請資料を構築した。

マウス、ラット、イヌ及びブタを用いて亜セレン酸ナトリウムを反復投与した結果、中枢神経系、外表、肝臓、心臓、腎臓、生殖器、血球、免疫系及び甲状腺への影響が確認され、最も低い無毒性量は 0.002 mg Se/kg/day であった。遺伝毒性試験の大部分の試験は陽性であったが、亜セレン酸ナトリウムの直接的なデオキシリボ核酸 (DNA) への作用ではなく活性酸素等を介した影響であると考えられた。がん原性試験は腫瘍発生数の明らかな増加はみられなかった。US EPA 及び IARC は Se 及びその化合物のヒトに対する発がん性については分類できないとしている。生殖発生毒性試験は、精子への影響による受胎率低下及び胎児毒性・胎児奇形が認められた。出生児には体重増加抑制及び成長ホルモン放出濃度の低下等の下垂体への影響がみられたが、投与中止により成長ホルモン放出濃度が回復し下垂体への影響は可逆的であると考えられた。

ヒトが亜セレン酸ナトリウムを反復摂取した結果では、200 µg Se/day で精子異常はみられなかったとの報告もある。しかし、毒性試験で過量投与時の精巣への影響、遺伝毒性及び妊娠時への影響がみられていることから、過量投与時の影響として添付文書に注意喚起が必要と考える。また、用法・用量を遵守すること及び血清 Se 濃度のモニタリングを行うことにより安全に使用できると考える。

1.5.2.2　臨床開発の経緯

1.5.2.2.1　国内における臨床試験

国内で実施した臨床試験を以下に記載する。

なお、[redacted]について [redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（オーファン以外 [redacted]及び [redacted] 年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted] にて相談を行った。

1)　中心静脈栄養療法施行中の Se 欠乏を示す患者を対象とした FPF3400 の第 III 相試験－多施

設共同オープン試験－（FPF3400-03-01 試験）

TPN 療法施行中の Se 欠乏を示す患者における本剤の有効性及び安全性を検討するため､TPN 療法施行中の Se 欠乏を示す患者を対象として実施した。投与開始症例は 16 例であったが、1 歳以上 5 歳以下区分の 1 症例で重大な GCP 違反があり、解析対象から完全除外とし、計 15 例について有効性及び安全性に関する解析を行った。

[有効性]

投与前の血清 Se 濃度（μg/dL、平均値±標準偏差）3.36 ± 2.33 に対し、投与 4 週間後又は中止・脱落時は 9.06 ± 1.90 であった。主要評価項目である血清 Se 濃度の治験薬投与前後における変化量は、5.70 ± 2.42 であり、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$、有意水準両側 5.0%）。

[安全性]

有害事象は、15 例中 11 例（73.3%）で発現した。そのうち治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）が 3 例（20.0%）で発現した。

CTCAE v4.0 による Grade 判定で Grade 3 以上の有害事象は、SP15 例中 3 例（20.0%）でみられたが、いずれも治験薬との因果関係なしであり、死亡例はなかった。

[結論]

血清 Se 濃度が当該試験で規定した基準値下限未満の被験者に対し FPF3400 を中心静脈内へ持続点滴静注することにより、有意な血清 Se 濃度の上昇を認めた。

2)　Se の補充を必要とする患者を対象とした FPF3400 の長期投与試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-02 試験）

試験開始時の治験課題名は、中心静脈栄養療法施行中の Se の補充を必要とする患者を対象とした FPF3400 の長期投与試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-02 試験）であり、TPN 療法施行中の Se 補充を必要とする患者を対象とした本剤の継続長期投与時及び院内製剤から本剤に切り替えた際の長期投与時における有効性及び安全性の検討を目的とし、短期試験から継続して参加した症例（継続投与症例）と院内製剤から本剤に切り替えた症例（切替投与症例）が本試験の対象としていた。その後、[redacted]相談[redacted]を実施の上、[redacted]、[redacted]。

本試験の開始投与量は､1 歳以上 11 歳以下の被験者では Se として 2 μg/kg/日（上限を 100 μg/日とする）、12 歳以上の被験者では 100 μg/日とし、visit ごとに行われる血清 Se 濃度の結果に基づき、投与量の調節を行うこととした。また、医師の医学的判断により用量や投与間隔の調節を可とした。

本試験では、最終的に 49 例に治験薬を投与した。投与開始症例の内訳は、1 歳以上 5 歳以下 11 例、6 歳以上 11 歳以下 11 例、12 歳以上 18 歳以下 7 例、19 歳以上 20 例であった。投与開始症例 49 例のうち、投与 52 週間後までの中止・脱落症例は 11 例であった。1 歳以上 5 歳以下区分の 1 症例で重大な GCP 違反があり、解析対象から完全除外とした。

[有効性]

主要評価項目である各評価時期における血清 Se 濃度の基準値範囲内維持達成率（各評価時期において血清 Se 濃度が基準値範囲内に維持される被験者の割合）は、治験薬投与開始～最終評価時までの期間において 60.0%～77.8%であった。治験薬投与前の 43.8%と比較して、最終評価時は 72.9%であり、投与前を上回っていた。副次的評価項目である血清 Se 濃度の基準値範

囲内維持期間は、全投与期間 52 週間のうち平均 166.9 日であった。9 症例では 0 日であった。なお、血清 Se 濃度の基準値上限を越えた症例は 1 例であった。血清 Se 濃度の維持に必要な投与量は 1 歳以上 11 歳以下で 8.5～80 μg/日、12 歳以上で 50～200 μg/日であった。血清 Se 濃度の変化量は治験薬投与前から最終評価時の期間において＋1.31～＋2.53 μg/dL の間で推移した。血清 Se 濃度の基準値下限到達率は、治験薬投与前で基準値下限未満であった 27 症例のうち、投与 52 週間後までに中止した 2 症例を除いたすべての症例が基準値範囲内に一度は到達した。

[安全性]
有害事象は SP 48 例中 47 例（97.9%）で発現した。CTCAE v4.0 による Grade 判定で Grade 3 以上の有害事象が SP 48 例中 34 例（70.8%）で発現した。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）が 7 例（14.6%）で発現し、そのうち、重篤な副作用は 1 例「倦怠感」であった。重篤な有害事象のうち死亡が 1 例「肺気腫」でみられたが、治験薬との因果関係は否定された。他の重要な有害事象のうち、因果関係が否定できない非重篤な有害事象が 1 例「倦怠感」で認められた。臨床検査値に関して、有意差を認めた項目はあるものの、一定方向への明らかな変動はみられなかった。バイタルサイン及び体重に関して、1 歳以上 5 歳以下で明らかな体重の増加傾向がみられたが、臨床的意義はないと推測された。その他の項目に関しては、有意差を認めた項目はあるものの、一定方向への明らかな変動はみられなかった。

[結論]
1 歳以上の短期試験に参加した患者、院内 Se 製剤を中心静脈より投与継続中の患者、及び Se 欠乏を示す患者へ FPF3400 を静脈内投与することにより、血清 Se 濃度が基準値範囲内に維持された。また、血清 Se 濃度基準値範囲内維持期間の平均は投与期間 52 週間のうち 166.9 日であった。なお、血清 Se 濃度の基準値上限を越えた症例は 1 例であった。
以上より、FPF3400 の投与開始量、用量調節の設定は適切と考えられ、FPF3400 を長期投与することの有効性及び安全性が確認された。

3)　健常人を対象とした FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験（FPF3400-01-01 試験）
長期試験に治験薬を末梢静脈から投与する被験者群を追加するに当たって、末梢静脈からの投与の安全性を検討するために健康な日本成人男性を対象に実施した。
主要評価項目である（数値的評価スケール：NRS）の推移について、治験薬投与前と比較して悪化傾向を示さず、また、有意な変化を示さなかったと考えられた。また、副作用は、疼痛、注入部位腫脹、注入部位血管外漏出、体温上昇、体温低下がそれぞれ 1 件（9.09%）であり、Grade3 以上と判定されたものは無かった。
以上より、FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性に問題はないと考えられた。

1.5.3　まとめ
以上の結果より、低 Se 血症患者に対する本剤の有効性と安全性が確認されたことから、本剤は低 Se 血症に対する適正使用可能な治療薬であると判断し、効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、医療用医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】
低セレン血症
【用法・用量】
通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセレンとして 1 日 100 μg を開始用量とし、高カロリー輸

液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により 1 日 50～200 μg の間で適宜用量を調整するが、効果不十分な場合には 1 日 300 μg まで中心静脈内に点滴静注することができる。
通常、12 歳未満の小児にはセレンとして 1 日 2 μg/kg（体重 50 kg 以上の場合は 100 μg）を開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により 1 日 1～4 μg/kg（体重 50 kg 以上の場合は 50～200 μg）の間で適宜用量を調整し中心静脈内に点滴静注する。
なお、本剤の 1 日投与量を 1 日 1 回末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。

1.5.4　参考文献

1) 岩佐 正人, 竹山 廣光, 田中 芳明 編. 静脈経腸栄養ハンドブック. 東京: 南江堂;2011.
2) 荒川泰昭. 生命機能を維持する微量元素. 日本臨牀. 2016; 74(7): 1058-65.
3) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曺 英樹 ほか. セレン欠乏の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会, 2016.
4) van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. Am. J. Clin. Nutr. 1979; 32: 2076-85.
5) 祐野 彰治, 橋都 浩平, 中西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. 長期静脈栄養における合併症セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;34:1406-10.
6) Marinescu V, McCullough PA. Nutritional and micronutrient determinants of idiopathic dilated cardiomyopathy: diagnostic and therapeutic implications. Expert Rev Cardiovasc Ther.2011;9:1161-70.
7) 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書. 厚生労働省.
8) Selenase® 100 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml) （イギリス）SPC.
9) Selenase® 100/T GmbH（ドイツ）SPC.
10) SELENIUM INJECTABLE A® （フランス）SPC.
11) 山東勤弥. 2,3 か月以上の TPN 管理下でのセレン濃度の検査頻度と補給方法　そのエビデンス. 医学のあゆみ. 2004; 209:265-72.
12) 増本幸二, 中村晶俊, 岡陽一郎, 江角元史郎, 手柴理沙, 永田公二ほか. セレン投与の必要性. 小児外科. 2011; 43(4):375-9.
13) 山東勤弥, 中島康子, 髙木洋治, 岡田正, 根津理一郎. 静脈栄養施行時のセレン動態. JJPEN. 1987; 9(3): 484-8.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　セレン欠乏 1
1.6.2　外国における添付文書の概要 5

略号及び用語一覧表

語句略語	語句略語内容
TPN	total parenteral nutrition: 中心静脈栄養

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　セレン欠乏

亜セレン酸ナトリウム製剤は、セレン欠乏の治療薬としてドイツ、フランス、英国等の17ヶ国で承認されており、世界で幅広く使用されている。

表 1.6.1-1 亜セレン酸ナトリウム注射剤の主要な国別承認状況　（2018 年 10 月現在）

国名	販売名	規格・含量	効能・効果	承認日	用法・用量
ドイツ	selenase 50 Mikrogramm Injektionslösung	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 0.167 mg/1 ml(セレンとして 50 µg/1 ml)	栄養補給だけでは治療できない確定診断されたセレン欠乏の治療	2009.7.8	筋注 静注 50 µg/日
	selenase 100 µg pro injectione	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 0.333 mg/2 ml(セレンとして 100 µg/2 ml)		1998.3.31	筋注 静注 点滴静注 100 µg/日 短期的に最大 300 µg/日 TPN 輸液に添加する際は 100 µg/日 敗血症など極度の不足状態の治療時 最大 1000 µg/日（一時的に 2000 µg/日）
	selenase T pro injectione	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 1.67 mg/10 ml、3.33 mg/20 ml (セレンとして 500 µg/10 ml、1000 µg/20 ml)			
	SELIT	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 0.333 mg/2 ml(セレンとして 100 µg/2 ml)	栄養補給だけでは治療できないセレン欠乏の治療	2005.4.20	筋注 静注 1 日 100 µg
	Cefasel 100 µg	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 0.333 mg/1 ml(セレンとして 100 µg/1 ml)	栄養補給だけでは治療できないセレン欠乏の治療	1995.2.6	静注 点滴静注 特別な指示がない限り 100 µg/日、短期的に最大 300 µg/日
	Cefasel 300 µg	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 0.999 mg/1 ml(セレンとして 300 µg/1 ml)		2001.6.7	静注 点滴静注 特別な指示がない限り 300 µg/日

国名	販売名	規格・含量	効能・効果	承認日	用法・用量
	CYSEL H 50 µg/ml, Injektionslösung / Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung	亜セレン酸ナトリウム･5 水和物 1.67 mg/10 ml、3.33 mg/20 ml (セレンとして 500 µg/10 ml、1000 µg/20 ml)	栄養補給だけでは治療できない確定診断されたセレン欠乏の治療	2017.5.23	筋注 静注 点滴静注 100 µg/日、短期的に最大 300 µg/日 敗血症など極度の不足状態の治療時 最大 1,000 µg/日（一時的に 2,000 µg/日）
	CYSEL L 100 µg, Injektionslösung / Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung	亜セレン酸ナトリウム･5 水和物 0.333 mg/2 ml(セレンとして 100 µg/2 ml)	栄養補給だけでは治療できない確定診断されたセレン欠乏の治療	2017.5.23	筋注 静注 点滴静注 100 µg/日、短期的に最大 300 µg/日 敗血症など極度の不足状態の治療時 最大 1,000 µg/日（一時的に 2,000 µg/日）
	SELEN Aguettant 10 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	亜セレン酸ナトリウム 0.219 mg/10 ml(セレンとして 100 µg/10 ml)	非経口栄養患者におけるセレン欠乏の予防/栄養補給だけでは治療できない確定診断されたセレン欠乏の治療	2013.12.13	点滴静注 ・小児 未熟児：2～3 µg/kg/日 乳幼児：2 µg/kg/日 小児：2 µg/kg/日（最大 30 µg/日） ・成人 TPN への補給：60～100 µg/日 その他セレン欠乏と確定診断された場合：セレン濃度が標準値に達するまで 100～最大 400 µg/日 静脈内への投与は、SELENIUM を非経口栄養輸液で希釈するか、安定であることを確認した後か、等張液（例えば 0.9%NaCl、5%グルコース）で希釈し、輸液速度を遅くして行う。

国名	販売名	規格・含量	効能・効果	承認日	用法・用量
フランス	SELENIUM INJECTABLE A 10 microgrammes/ml, solution pour perfusion	亜セレン酸ナトリウム 0.219 mg/10 ml(セレンとして 100 μg/10 ml)	長期の経腸または非経口栄養時のセレン補給/栄養不足、特に欠乏が予測される状況における予防または治療（血液透析施行の慢性腎不全、高度栄養失調、肝硬変、異化亢進、消化器癆、腸疾患、嚢胞性線維症など）	1986.8.7	注射液で希釈して静注 各患者の状態に応じ調整 通常 ・小児： 未熟児：2～4 μg/kg/日 乳幼児：2～10 μg/kg/日 小児：2～5 μg/kg/日 ・成人：30～150 μg/日 非経口栄養輸液中に混合又は等張液で希釈して使用する。
イギリス	selenase 100 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml) 100 microgram selenium per 2 ml solution for injection	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 0.333 mg/2 ml(セレンとして 100 μg/2 ml)	食物によって補うことができない確定診断されたセレン欠乏	2010.5.25	筋注 静注 100～200 μg/日 最大 500 μg/日 TPN 輸液に添加する際は 100 μg/日 小児：開始用量 2 μg/kg/日、維持用量 1 μg/kg/日 小児の長期使用時の一日最大量は脚注参照*
	selenase 500 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml) 500 microgram selenium per 10 ml solution for injection	亜セレン酸ナトリウム・5 水和物 1.665 mg/10 ml (セレンとして 500 μg/10 ml、1000 μg/20 ml)			

国名	販売名	規格・含量	効能・効果	承認日	用法・用量
	SELENIUM 10 micrograms/ml concentrate for solution for infusion	亜セレン酸ナトリウム 0.219 mg/10 ml(セレンとして 100 µg/10 ml)	経静脈栄養患者におけるセレン欠乏の予防/栄養補給だけでは補償できない確定診断されたセレン欠乏の治療	2013.10.28	点滴静注 ・小児 未熟児：2～3 µg/kg/日 乳幼児：2 µg/kg/日 小児：2 µg/kg/日（最大 30 µg/日） 青年：データなし その他セレン欠乏と確定診断された場合:データなし ・成人 TPN への補給：60～100 µg/日 その他セレン欠乏と確定診断された場合：セレン濃度が標準値に達するまで 100～最大 400 µg/日 静脈内への投与は、SELENIUM を非経口栄養輸液で希釈するか、安定であることを確認した後か、等張液（例えば 0.9%NaCl、5%グルコース）で希釈し、輸液速度を遅くして行う。

*小児の長期使用時の一日最大量

年齢（歳）	上限 (セレンとして　µg/日)
1-3	60
4-6	90
7-10	130
11-14	200
15-17	250

1.6.2　外国における添付文書の概要

表 1.6.2-1 外国における添付文書の概要　（2018 年 3 月現在）

	英国
販売名	selenase® 100 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml) 100 microgram selenium per 2 ml solution for injection
会社名	biosyn Arzneimittel GmbH
含量・剤形	亜セレン酸ナトリウム 5 水和物　（セレン：50 µg/mL）333 µg/2 ml/アンプル 注射剤
効能効果	食物によって補うことができない確定診断されたセレン欠乏
用法・用量	1 日当たりの用量 セレンとして 100～200 µg。基準値へ達するためにより多量のセレンが必要な場合、セレンとして 500 µg まで増量可能である。 投与方法 筋肉内又は静脈内へ注射によって投与される。治療の有効性をモニタリングするため、全血中又は血清のセレン量を測定すべきである。 通常、TPN 時のセレンの補給を行う場合、セレンとして 1 日当たり 100 µg を確保すべきである。 補給としての投与量（セレンとして 1 日当たり 100 µg）を投与する場合、時間的制限はない。 小児における投与量 開始用量は 2 µg/kg/日であり、維持用量は 1 µg/kg/日。治療の有効性をモニタリングするため、全血中又は血清のセレン量を測定すべきである。 小児の長期使用時の一日最大用量 年齢（歳）　上限（セレンとして　µg/日) 1-3　60 4-6　90 7-10　130 11-14　200 15-17　250 特別な患者集団における投与量 腎障害又は肝障害の患者における投与量調節の科学的な根拠は無い。 腎障害又は肝障害の患者における投与量 腎障害又は肝障害の患者における投与量調節の科学的な根拠は無い。
禁忌	過去に製品中の成分に対する過敏症（有効成分又は添加物）。セレン中毒症。
使用上の注意	Selenase には、1 ml 当たり 1 mmol のナトリウム（23 mg）/ml 未満含まれており、本質的に”ナトリウムフリー”である。
相互作用	本剤を用いて輸液を調整する場合、セレンが沈殿する可能性があるため、pH 7.0 より下がらないようにし、還元作用を有する物質（例：ビタミン C）を混ぜないようにしなければならない。
妊娠と授乳	妊娠 妊娠女性に対して Selenase を使用したデータは無い。動物試験の限られた公表データは、母体に対する毒性用量において、生殖毒性に対する根拠のみを明らかにし

	ている。 　確定診断されたセレン欠乏に使用する場合、妊娠や胎児に対する亜セレン酸ナトリウムの有害事象は無いと予測される。 授乳 　セレンは母乳中に分泌される。授乳中の女性におけるセレン欠乏の治療のための投与によって、乳児において有害事象を生ずることは無いと予測される。
副作用等	筋注時の局所的な痛みが報告されている（頻度不明）。
過剰投与	急性過量投与の症状には、にんにく臭の呼気、疲労感、悪心、下痢、腹痛がある。慢性過量投与では、爪や髪の成長に影響を与え、末梢性多発性神経炎が生じるかもしれない。 　処置としては、胃洗浄、強制利尿、高用量のビタミン C の投与が挙げられる。極度の過量投与（通常の用量の 1,000～10,000 倍）の場合は、透析によりセレンを除去すべきである。セレンの毒性を強めるため、ジメルカプロールの投与しないことを推奨する。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

selenase® 100 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml)
100 microgram selenium per 2 ml solution for injection

Active substance: sodium selenite pentahydrate

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 2 ml injection ampoule contains 100 micrograms selenium in the form of 333 micrograms sodium selenite pentahydrate ($Na_2SeO_3 . 5 H_2O$), corresponding to 50 µg/ml.

Each 10 ml injection vial contains 500 micrograms selenium in the form of 1,665 micrograms sodium selenite pentahydrate ($Na_2SeO_3 . 5 H_2O$), corresponding to 50 µg/ml.

Excipients: sodium compounds corresponding to 0.16 mmol (3.57 mg) sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear and colourless solution.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Proven selenium deficiency that cannot be offset from food sources.

4.2. Posology and method of administration

Daily dose
100–200 micrograms selenium (equivalent to 1-2 ampoules). If more selenium is necessary to reach the normal blood level, this dose can be increased to 500 micrograms selenium (equivalent to 5 ampoules = 5 x 100 micrograms or 1 injection vial = 500 micrograms, respectively).

Method of administration

selenase® solution for injection is administered as an intramuscular or intravenous injection. Selenium levels in whole blood or serum should be determined in order to monitor the success of therapy.

When selenase® solution for injection is administered as a supplement to general infusion solutions for total parenteral nutrition, a daily dose of 100 micrograms selenium (equivalent to 1 ampoule of selenase® solution for injection 100 micrograms) must be ensured.

There is no time limit to the administration of selenase® solution for injection in a supplementary dose (100 micrograms selenium per day, equivalnet to 1 injection ampoule of selenase® solution for injection 100 micrograms).

Dosage in children
2 µg/kg body weight/day at therapy onset and a maintenance dose of 1 µg/kg body weight/day. Selenium levels in whole blood or serum should be determined in order to monitor the success of therapy.

Maximum daily doses for children for a longer time:

Age (years)	UL (µg selenium/day)
1-3	60
4-6	90
7-10	130
11-14	200
15-17	250

Dosage in special patient groups
No scientific evidence exists which would require dosage adjustment in patients with renal or hepatic impairment.

Dosage in patients with renal or hepatic impairment
There is no scientific evidence on dosage adjustment in patients with renal or hepatic impairment.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to any component of the product (active substance or excipients).
Selenosis.

4.4 Special warnings and precautions for use

selenase® solution for injection contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per ml, therefore it is essentially „sodium free“.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

When preparing an infusion solution with selenase® solution for injection as a supplement, it must be ensured that the pH value does not fall below 7.0 and that the solution is not mixed with reducing substances (e.g. vitamin C), as a precipitate of elemental selenium may possibly result (see section 6.2 "Incompatibilities").

Elemental selenium is not soluble in an aqueous medium and has no biological availability.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of selenase® in pregnant woman. Limited published data from animal studies reveal only evidence for toxicity to reproduction at maternally toxic dose.

No adverse effect of sodium selenite on the pregnancy or unborn child is expected, provided that it is used in case of proven selenium deficiency.

Lactation

Selenium is excreted in breast milk. Doses correcting selenium deficiency in breast feeding woman are not expected to exert adverse effects on the suckling infant.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

None.

4.8 Undesirable effects

‘General disorders and administration site conditions’
Frequency not known (cannot be estimated from the available data):
After intramuscular administration local pain has been reported.

4.9 Overdose

Signs of an acute overdose are an odour of garlic on the breath, tiredness, nausea, diarrhoea and abdominal pain. Chronic overdose can affect growth of nails and hair and may lead to peripheral polyneuropathy.

Countermeasures include gastric lavage, forced diuresis or the administration of high doses of vitamin C. In the case of an extreme overdose (1,000–10,000 times the normal dose) an attempt should be made to eliminate the selenium by dialysis. Administration of dimercaprol is not recommended as the toxic effect of selenium is potentiated.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Mineral supplement
ATC code: A12C E02

Selenium is a co-factor in various enzymes in the human body and therefore belongs to the essential trace elements. To date, more than 25 proteins and protein subunits containing selenium have been identified and most clinical and biochemical effects of selenium can be attributed to their activity. However, not all the effects of selenium are exclusively related to the action of different enzymes.

Selenium-containing glutathione peroxidase and selenium protein P have been identified in humans. Glutathione peroxidase is part of the anti-oxidant protection mechanism of the cell in mammals. As a constituent of glutathione peroxidase, selenium can delay the lipid peroxidation rate and thus the resultant damage to the cell wall. Glutathione peroxidase affects the metabolism of leukotrienes, thromboxanes and prostacyclines. In animals, type I iodothyronine-5'-deiodinase is characterised as a selenium enzyme that converts thyroxine (T_4) into triiodothyronine (T_3), the active thyroid hormone.

A selenium deficiency is manifested in reduced selenium levels in whole blood or plasma and in the suppression of glutathione peroxidase activity in whole blood, plasma or thrombocytes. The pathophysiological relevance of selenium-dependent reactions has been demonstrated in studies of selenium deficiencies in humans and animals: Selenium deficiency activates and inhibits the response of immunological mechanisms, particularly non-specific cell and body fluid responses. Selenium deficiency affects the activity of various hepatic enzymes. Selenium deficiency potentiates damage occasioned to the liver by oxidative or chemical factors and the toxicity of heavy metals such as mercury and cadmium.

For humans, the following diseases are described as a consequence of selenium deficiency: Keshan disease, an endemic cardiopathy, and Kaschin-

Beck disease, an endemic osteoarthropathy that is associated with very severe deformity of the joints. Clinically manifest selenium deficiency is also observed as a consequence of long-term parenteral nutrition and unbalanced diets.

5.2 Pharmacokinetic properties

Sodium selenite is not immediately converted to proteins. In the blood, the majority of the supply of selenium is used by the erythrocytes and converted to hydrogen selenide under the action of enzymes. Hydrogen selenide acts as a central pool of selenium for both elimination and the specific integration of selenium in selenoproteins. Reduced selenium binds to plasma proteins that migrate to the liver and other organs. Secondary plasma transport from the liver to the target tissues, that produce glutathione peroxidase by synthesis, probably occurs via a P-selenoprotein containing selenocysteine. The subsequent metabolic pathway of selenoprotein synthesis has to date only been studied in prokaryotes. In the metabolic process, selenocysteine is specifically incorporated in the peptide chains of glutathione peroxidase.

All excess hydrogen selenide is metabolised via methylselenol and dimethylselenide to the trimethylselenonium ion, the principal elimination product.

After oral administration, selenium is principally absorbed from the small intestine. Absorption of sodium selenite in the intestine is not regulated by homeostatic mechanisms. Depending on the concentration of sodium selenite and the presence of related substances, it is usually between 44 % and 89 %, and sometimes more than 90 %. The amino acid cysteine increases the absorption of sodium selenite.

The total quantity of selenium present in the human body is between 4 mg and 20 mg. Humans excrete selenium in the faeces, via the kidneys and through the respiratory system, depending on the amount administered. Selenium is predominantly eliminated in the form of the trimethylselenonium ion via the kidneys. Elimination is dependent on the selenium status.

After intravenous or oral administration, the process of selenium elimination was divided into three phases. After oral administration of 10 micrograms in the form of [^{75}Se] sodium selenite, 14–20 % of the absorbed selenium is eliminated via the kidneys in the first two weeks, while almost nothing was eliminated via the lungs and skin. The retention of selenium in the whole body decreased in three phases, with half-lives of 0.7–1.2 days in phase 1, 7–11 days in phase 2 and 96–144 days in phase three. The selenium concentration decreased more rapidly in the liver, heart and plasma than in the joint muscles or in the bones. Of an intravenously administered dose of [^{75}Se] sodium selenite, 12 % was excreted in the first 24 hours. A further 40 % was eliminated with a biological half-life of 20 days. The half-life of the third phase was 115 days.

Elimination after oral and intravenous administration of a physiological dose of [^{74}Se] sodium selenite was compared directly: after administration of 82 micrograms selenium in the form of sodium selenite, 18 % of the intravenous dose and 12 % of the oral dose was eliminated via the kidneys in the first 24 hours together with metabolised physiological selenium. After this phase, the process of elimination by both routes of administration is more or less the same. In healthy volunteers, the elimination of orally and parenterally administered sodium selenite was comparable.

5.3. Preclinical safety data

Published literature on single and repeated dose toxicity of selenium and sodium selenite reveals no evidence for adverse health effects in addition to those already known from experience in humans. Toxicity to reproduction was only found at very high doses and no evidence was found for a risk of teratogenic ef-fects in mammals at non-maternally toxic doses. Although mutagenicity and carcinogenicity data are inconclusive, because there is evidence for both positive as well as negative effects, the adverse effects on these endpoints are generally found at concentrations above the normal physiological levels.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

When preparing an infusion solution with selenase® solution for injection as a supplement, it must be ensured that the pH value does not fall below 7.0 and that the solution is not mixed with reducing substances (e.g. vitamin C), as a precipitate of elemental selenium may possibly result. On grounds of safety, non specific precipitation should be avoided after mixing infusion solutions with selenase® solution for injection.

6.3 Shelf life

Unopened: 4 years.
Use immediately after opening.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage condition.

6.5 Nature and contents of container

selenase® 100 µg micrograms, solution for injection 50 µg/ml:
Injection ampoules each containing 2 ml of solution for injection are made of glass (Ph. Eur. Type I).
Pack sizes: 5, 10, 50.

6.6 Special precautions for disposal

For single use only. Discard any unused contents.
selenase® may be mixed with 0.9 % NaCl.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

biosyn Arzneimittel GmbH
Schorndorfer Straße 32
D–70734 Fellbach
Germany

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 20437/0003

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

25/05/2010

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

02/03/2012

1.7　同種同効品一覧表（該当資料なし）

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8　添付文書（案）……1
1.8.1　添付文書（案）……1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠……4
1.8.2.1　効能・効果（案）……4
1.8.2.2　設定根拠……4
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠……5
1.8.3.1　用法・用量（案）……5
1.8.3.2　設定根拠……5
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠……9

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

201●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87322

	アセレンド注100μg
承認番号	●●●●●●●
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	201●年●月

低セレン血症治療剤

劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

アセレンド®注100μg

ASELEND® INJECTION 100μg（亜セレン酸ナトリウム注射液）

貯　　法：室温保存
使用期限：バイアル及び外箱に表示
「取扱い上の注意」の項参照

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

品　　名	アセレンド注100μg
成分・含量	1 バイアル（2mL）中　亜セレン酸ナトリウムを219μg（セレンとして100μg）含有
添 加 物	塩化ナトリウム（等張化剤）及びpH調節剤を含有
外観・性状	無色澄明の液体
pH	6.6～8.0
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

〔効能・効果〕

低セレン血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

食事等により十分にセレンを摂取できない患者に使用すること。

〔用法・用量〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはセレンとして1日100μgを開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により1日50～200μgの間で適宜用量を調整するが、効果不十分な場合には1日300μgまで中心静脈内に点滴静注することができる。
通常、12歳未満の小児にはセレンとして1日2μg/kg（体重50kg以上の場合は100μg）を開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により1日1～4μg/kg（体重50kg以上の場合は50～200μg）の間で適宜用量を調整し中心静脈内に点滴静注する。

なお、本剤の1日投与量を1日1回末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)本剤投与開始時及び用量変更時には、血清セレン濃度の確認を行うこと。また、本剤投与中は過量投与に注意し、血清セレン濃度を確認し同一用量を漫然と投与しないこと。
(2)本剤の増量を行う場合は、増量幅をセレンとして1日あたりの用量で12歳以上の患者では50μg、12歳未満の患者では1μg/kg（体重50kg以上の場合は50μg）までとすること。

〔使用上の注意〕

1.副作用

国内で実施された臨床試験において、総症例50例中9例（18.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感（4.0%）であった（承認時）。
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%未満
消化器	食欲亢進
呼吸器	鼻出血
皮膚	発疹、皮膚腫脹
眼	角膜炎
腎臓	腎機能障害、尿中血陽性
その他	倦怠感、感染、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加

2.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。

3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［ラット、ハムスター及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では過量投与で胎児毒性及び胎児奇形が報告されている[1]。マウス及びラットで胎盤通過性が報告されている[2]。］
(2)授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［ヒトの母乳中へ移行することが報告されている[3]。］

4.過量投与

(1)症状：呼気のにんにく臭、疲労、悪心、下痢、腹痛、心筋梗塞、胃腸障害、腎障害、毛髪及び爪の成長異常、末梢神経障害等
(2)処置：解毒剤はないため、症状に応じて適切な処置を行うこと。なお、セレンの毒性を高めるおそれがあるためジメルカプロールは使用しないこと。

5.適用上の注意

(1)薬剤調製時の注意
沈殿の認められるもの又は混濁しているものは投与しないこと。なお、還元剤（ビタミンC等）との混合によりセレンの沈殿が生じるおそれがあるため、配合変化に十分注意すること。

6.その他の注意

(1)細菌及び細胞を用いた*in vitro*遺伝毒性試験では陽性の結果が報告されており[4,5]、マウス、ラット及びハムスターを用いた*in vivo*遺伝毒性試験では過量投与で陽性の結果が報告されている[5,6]。

(2)マウスを用いた生殖発生毒性試験では過量投与で精子濃度の減少が報告されている[7]。

〔薬物動態〕

1.分布

(1)外国人に ^{75}Se 標識した亜セレン酸ナトリウムを静脈内投与したとき、^{75}Se として肝臓、腎臓、血液に多く分布した[8]。

(2)妊娠マウスに亜セレン酸ナトリウムの ^{75}Se 標識体を妊娠 12 日目にセレンとして0.79mg/kg 又は妊娠ラットに亜セレン酸ナトリウムの ^{75}Se 標識体を妊娠 20 日目にセレンとして 0.041mg/kg 単回静脈内投与したとき、いずれにおいても胎児へ ^{75}Se が移行した[2]。

(3) *In vitro* ヒト胎盤灌流モデルにおいて、亜セレン酸ナトリウム 2～40μmol/L を添加したとき、一部が胎児側へ移行した[9]。

2.代謝[10]

体内で亜セレン酸ナトリウムはセレン化水素へと還元され、セレノプロテインの生合成に利用される。また、一部のセレン化水素はトリメチルセレノニウム又はセレン糖として、尿に排泄される。

3.排泄[11]

主に尿中へ排泄され、一部は糞中に排泄される。また、亜セレン酸ナトリウムを過量投与した際に一部が揮発性セレン化合物として、呼気中に排泄される。

〔臨床成績〕[12]

1.第 III 相試験

中心静脈栄養療法施行中の日本人低セレン血症患者 15 例を対象に、12 歳以上の患者にはセレンとして 1 日 100μg、1～11 歳の患者には 1 日 2μg/kg(体重 50kg 以上の場合は 1 日 100μg)を高カロリー輸液に添加し、中心静脈内に 4 週間持続点滴静注を行った。その結果、血清セレン濃度は、投与前は 3.36±2.33(平均値±標準偏差)μg/dL、投与 4 週間後は 9.06±1.90μg/dL であり、変化量は 5.70±2.42μg/dL と有意に上昇した($p<0.0001$)。

2.長期投与試験

日本人低セレン血症患者 48 例を対象に、12 歳以上の患者ではセレンとして 1 日 100μg、1～11 歳の患者では 1 日 2μg/kg(体重 50kg 以上の場合は 1 日 100μg)より開始後、12 歳以上の患者ではセレンとして 1 日 50～200μg、1～11 歳の患者では 1 日 1～4μg/kg(体重 50kg 以上の場合は 1 日 50～200μg)の間で用量を調整し、高カロリー輸液に添加し中心静脈内に 52 週間持続点滴静注、あるいは末梢静脈内に 1 日 1 回 52 週間点滴静注又は緩徐に静脈内注射した。その結果、本剤投与 4 週以降も血清セレン濃度が基準値範囲内に維持される傾向が確認された。

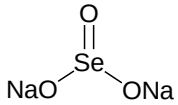
〔薬効薬理〕

(1)セレン欠乏食給餌マウスに亜セレン酸ナトリウムを反復混餌投与したとき、組織中セレン含有量、血漿中セレノプロテイン P 量及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性を上昇させた[13]。

(2)セレン欠乏食給餌ラットに亜セレン酸ナトリウムを反復腹腔内投与したとき、血中セレン濃度及び心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性を上昇させ、心収縮機能の低下を回復させた[14]。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

構造式:



一般名:亜セレン酸ナトリウム(Sodium Selenite)(JAN)

化学名:Sodium selenite

分子式:Na_2SeO_3

分子量:172.94

融　点:約 320℃

性　状:白色の結晶性の粉末又は塊。水に溶けやすく、メタノール、エタノール (99.5) 、ジエチルエーテル、ヘキサン、アセトニトリル、1-オクタノール、1-ブタノール、ジメチルスルホキシド又は *N,N*-ジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1.使用後の残液は、適用法令等に従って廃棄すること。

2.容器の目盛りは、およその目安として使用すること。

〔承認条件〕

(承認後に記載)

〔包装〕

2mL×10 バイアル

〔主要文献〕

1) Danielson M. et al. Int J Feto Matern Med 1: 31-41, 1988
2) 長谷川明 他. 衛生化学 20: 341-343, 1974
3) Moser-Veillon PB. et al. Analyst 117: 559-562, 1992
4) Noda M. et al. Mutat Res 66:175-179, 1979
5) Newton MF. et al. Mutat Res 169: 61-69, 1986
6) Rusov Č. et al. Acta Veterinaria 45: 161-166, 1996
7) Kaushal N. et al. J Biochem Mol Toxicol 23: 125-136, 2009
8) Jereb M. et al. J Nucl Med 16: 846-850, 1975
9) Eisenmann CJ. et al. Placenta 15: 883-895, 1994
10) Lobinski R. et al. Pure Appl Chem 72: 447-461, 2000
11) Thomson CD. et al. Br J Nutr 32: 47-57, 1974
12) 藤本製薬株式会社: FPF3400 の臨床試験まとめ(社内資料)
13) Nakayama A. et al. J Nutr 137: 690-693, 2007
14) Xing Y. et al. Int J Mol Med 35: 143-152, 2015

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

藤本製薬株式会社　医薬学術部
〒580-8503　大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号
TEL:0120-225-591　FAX:0120-116-026

藤本製薬グループ
製造販売元
藤本製薬株式会社 ®登録商標
〒580-8503 大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

低セレン血症

1.8.2.2　設定根拠

中心静脈栄養施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした国内第 III 相短期試験（以下、短期試験）及びセレンの補充を必要とする患者を対象とした国内第 III 相長期試験（以下、長期試験）を実施し、これらの成績をもとに効能・効果（案）を設定した。

これらの試験では「低セレン血症」を「血清セレン濃度が基準値下限未満である状態」と定義した。また、血清セレン濃度の基準値は、国内の報告から年齢別に設定した（表 2.7.3-23 血清セレン濃度基準値一覧）。

短期試験では、セレンとして 12 歳以上は 100 μg/日、1 歳以上 11 歳以下は 2 μg/kg/日（上限 100 μg/日）を 4 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である「治験薬投与前後の血清セレン濃度の測定値及び変化量」では、本剤投与により血清セレン濃度は経時的に上昇し、最終評価時の血清セレン濃度は投与前と比べて統計的な有意差が認められた（p<0.0001、有意水準両側 5.0%）。また、年齢区分別解析でも同様に、統計学的な有意差が認められた。

セレン摂取状況のバイオマーカーとして副次的評価項目に設定した「血漿グルタチオンペルオキシダーゼ（以下、血漿 GSH-Px）活性」も血清セレン濃度と同様に、本剤投与により経時的に上昇傾向を示し、最終評価時の血漿 GSH-Px 活性は投与前と比べて統計的な有意差が認められた（p=0.0004、有意水準両側 5.0%）。

副作用は 15 例中 3 例（20.0%）に発現し、鼻出血、発疹、腎機能障害が各 1 例（6.7%）みられたが、いずれも Grade 2 以下であった。

長期試験では、セレンとして 12 歳以上は 50～200 μg/日、1 歳以上 11 歳以下は 1～4 μg/kg/日の用量範囲で調節し、52 週間点滴静注又は静脈内注射した場合の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である「各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率」では、本剤投与後の各評価時期における血清セレン濃度の維持達成率は 60.0～77.8%（最終評価時：72.9%）であり、投与前の 43.8%を上回っていた。年齢区分別及び投与経路別でも同様の傾向が認められた。

副次的評価項目の「血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間」では、血清セレン濃度は本剤投与期間 316.6±104.4 日間（平均値±標準偏差）に対し、166.9±127.3 日間（平均値±標準偏差）基準値範囲内に維持された。「血清セレン濃度の基準値下限到達率」では、本剤投与前に血清セレン濃度が基準値下限未満であった症例（48 例中 27 例）は、中止症例 2 例を除く全ての症例で一度は基準値範囲内に到達した。最終評価時の血清セレン濃度の測定値では、投与前と比べて統計的な有意差が認められた（p<0.0001、有意水準両側 5.0%）。血清セレン濃度と同様に、最終評価時の血漿 GSH-Px 活性は投与前と比べて統計的な有意差が認められた（p=0.0283、有意水準両側 5.0%）。セレン欠乏時の臨床症状（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）では、悪化した症例はみられず、投与前に異常がみられた一部の症例において改善が確認された。

副作用は 14.6%（48 例中 7 例）に発現した。重篤な副作用として、倦怠感が 1 例（2.1%）発現した。本剤との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

短期試験及び長期試験の結果より、セレン欠乏を示す患者及びセレンの補充を必要とする患者に対する本剤の有効性及び安全性が証明された。

以上のことから、本剤は低セレン血症患者に対して有用であると考え、本剤の効能・効果を「低セレン血症」と設定した。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセレンとして 1 日 100 μg を開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により 1 日 50～200 μg の間で適宜用量を調整するが、効果不十分な場合には 1 日 300 μg まで中心静脈内に点滴静注することができる。

通常、12 歳未満の小児にはセレンとして 1 日 2 μg/kg（体重 50kg 以上の場合は 100 μg）を開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により 1 日 1～4 μg/kg（体重 50kg 以上の場合は 50～200 μg）の間で適宜用量を調整し中心静脈内に点滴静注する。

なお、本剤の 1 日投与量を 1 日 1 回末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。

1.8.3.2　設定根拠

短期試験では、セレンとして 100 μg/日（1 歳以上 11 歳以下は 2 μg/kg/日）を 4 週間投与した結果、15 例中 9 例の血清セレン濃度が基準値範囲内となり、全体として血清セレン濃度の有意な上昇が認められた。また、血清セレン濃度が基準値上限を超えた症例はみられなかったことから、セレン欠乏を示す患者に対する初回投与量は短期試験で設定した用法・用量で問題ないと考えられる。

長期試験では、セレンとして 50～200 μg/日（1 歳以上 11 歳以下は 1～4 μg/kg/日）の範囲で本剤の用量を調節可能と設定した。その結果、血清セレン濃度の維持に必要な投与量は、1 歳以上 11 歳以下で 8.5～80 μg/日、12 歳以上で 50～200 μg/日となった。また、投与間隔は、連日投与から月 1 回投与まで様々であった。投与量と投与間隔の調節により 1 日投与量が治験実施計画書における最低投与量であった 1 例 2 件では、週 1 回 50 μg/日の投与であったにも関わらず、血清セレン濃度は基準値範囲内に維持された。

このように、症例により血清セレン濃度の維持に必要な本剤の用量は大きく異なることから、症状に応じて適宜増減することが妥当と考えるが、長期試験において 48 例中 1 例に基準値上限を超えた症例がみられたことから、適宜血清セレン濃度のモニタリングを実施し、投与の評価をする必要があると考えられる。少なくとも、投与開始時及び用量変更時には血清セレン濃度の確認を実施すべきである。

本剤は投与経路として、点滴静脈内注射及び静脈内注射を想定している。長期試験の主要評価項目「血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率」について初回投与経路（中心静脈

内への点滴、末梢静脈内への点滴及び注射）別に評価した結果、各投与経路で有効性に大きな差はなかった。また、初回投与経路別の安全性においても問題がなかった。

また、市販後の対象患者においては、投与経路の切替えが必要となるケースが想定される。長期試験では、投与経路の切替えを実施した症例は 1 例であり、切替え後の有効性及び安全性に大きな問題はなかった。投与経路の切替えによる有効性及び安全性について十分なデータはないが、長期試験全体として、投与期間中 60.0～77.8%の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率が得られ、いずれの投与経路でも同様の結果であった。また、安全性についてもいずれの投与経路でも問題がなかったことより、投与経路の切替えは問題ないと考える。

今回、中心静脈栄養療法実施症例において短期試験では 15 例中 8 例、長期試験では 48 例中 27 例に過小投与が確認されたが、本剤の有効性及び安全性評価に対する影響は認められなかった。

本剤の投与経路として中心静脈による投与を実施する症例では、在宅中心静脈栄養療法を実施する場合が考えられる。中心静脈栄養療法を実施した症例のうち、在宅中心静脈栄養療法を実施した症例は短期試験で 15 例中 9 例、長期試験で 38 例中 35 例であったが、全体として有効性及び安全性に問題がなかったことから、在宅中心静脈栄養療法実施による有効性及び安全性に対する影響はほぼないと考えられる。

短期試験及び長期試験では、被験者の安全性を考慮し 1 歳以上を対象としたため、1 歳未満の患者に対しての有効性及び安全性は確立されていない。しかし、実際の臨床現場では 1 歳未満の患者でも本剤は必要とされており、亜セレン酸製剤の投与量、投与期間及び血中セレン濃度が明記された国内の症例報告 4 報（計 7 症例）[1-4] では、1 歳未満の患者に亜セレン酸製剤を静脈内注射し、安全性に問題なく血中セレン濃度の上昇、セレン欠乏症の改善など、一定の有効性が得られている。また、海外の亜セレン酸ナトリウム製剤（注射剤）においては 0 歳児の患者にも適用があり、その際の開始用量は 2 μg/kg/日と設定されている。これらのことから、1 歳未満の患者においても本剤の投与は可能と考える。小児における本剤の有効性について、短期試験における血清セレン濃度の基準値範囲内到達率及び長期試験の各評価時期における血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率について年齢別に評価した結果、1～5 歳、6～11 歳、12～18 歳、19 歳以上のいずれの部分集団においても、血清セレン濃度が維持されていることから、小児においても本剤の有効性が示された。

国内症例報告 [2,5-13] において、年齢別の維持投与量、投与期間、投与量調整に関する詳細は示されていないが、これらの報告より長期試験では、100 μg/日（11 歳以下は 2 μg/kg/日）を基準とし、50%幅で用量調節を可能とした（最高用量 200 μg/日（11 歳以下は 4 μg/kg/日））。

具体的には、投与量調節の判断基準として血清セレン濃度の下限値及び上限値を用い、投与量調節の基準としてレベル 1～4 を設定し、増量、減量、休薬及び再投与を可能とした。投与量について 12 歳以上の被験者、1 歳以上 11 歳以下の被験者に対する開始時投与量を 100%、1 日あたりの最大投与量を 200%、1 日あたりの最小投与量を 50%、用量幅を 50%と設定した（表　1.8.3-1 及び表　1.8.3-2）。投与量調節については、一定の自由度を保つため、用量幅を 50%とした。1 日あたりの最大投与量は成人については、国内症例報告 [2,5-13] を参考に、小児については、成人の 1 日あたりの最大投与量が開始時投与量の 200%

であることに準じて設定した。また、担当医師の医学的判断より用量調節を必要と判断した場合は適宜増減及び適宜投与間隔延長を可能とした。

表　1.8.3-1　　FPF3400-03-02 試験における 12 歳以上の投与量

開始時投与量	100 μg/日
レベル	投与量（μg/日）
1	50
2	100
3	150
4	200

表　1.8.3-2　　FPF3400-03-02 試験における 11 歳以下の投与量

開始時投与量	2 μg/kg/日	
レベル	投与量（μg/kg/日）	1 日最大投与量（μg/日）
1	1	50
2	2	100
3	3	150
4	4	200

また、国内臨床試験において 12 歳以上の日本人患者で 200 μg/日を超えて投与した際の安全性について検討したデータはないが、長期試験において、本剤 200 μg/日に増量後、血清セレン濃度が 3 回連続して基準値下限未満であった患者が 6 例認められており、当該 6 例において本剤 150 μg/日から 200 μg/日に増量した際の血清セレン濃度の変化量は 1.0～4.1 μg/dL であったことから、本剤 200 μg/日投与で血清セレン濃度が基準値下限未満の患者に対して、長期試験で設定した増量幅（50 μg/日）で本剤の用量を増量するのであれば、基準値上限を超えることはないと考えられる。12 歳以上の体重 50 kg を超える患者では本剤 200 μg/日の投与は体重あたり 4 μg/kg/日未満の投与であり 12 歳未満の患者よりも低い用量であること、また 2017 年 5 月にドイツで承認された亜セレン酸ナトリウム注射剤（販売名「CYSEL」、Evolan Pharma AB 社製剤）において、成人に対してセレンとして 300 μg/日を投与することが認められていることから、12 歳以上の患者において本剤 200 μg/日の投与で効果不十分な場合には 300 μg/日まで増量することは可能と考える。

これらの結果、成人及び 12 歳以上の小児は通常 1 日 100 μg、12 歳未満は 2 μg/kg/日（体重 50kg 以上の場合は 100 μg/日）を開始用量として適宜用量の調整可能（成人及び 12 歳以上の小児は通常 1 日 200 μg（効果不十分な場合は 1 日 300 μg）まで、12 歳未満の小児は通常 1 日 4 μg/kg（体重 50kg 以上の場合は 200 μg）まで）とした本剤の用法・用量は妥当であり、点滴静脈内注射及び静脈内注射のいずれでも投与可能と考える。

以上のことから、「低セレン血症」に対する本剤の用法・用量を 1.8.3.1 のように設定した。

【引用文献】

1）畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.

2）五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.

3）嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松本 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.

4）Matsumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.

5）山東勤弥. 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. 外科と代謝・栄養.1989 ;23 (4) :225-37.

6）照井慶太, 小松秀吾. 治療開始後 3 か月でセレン・カルニチン低下によると思われる心不全を呈した多臓器不全の 1 例. 日本小児外科学会雑誌.2011;47(2):297.

7）村橋修, 岩田啓之, 岸田喜彦, 梅田隆司, 飯尾賢治, 石黒士雄　ほか. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法.JJPEN. 1992; 14(12): 1711-4.

8）澤田隆, 林貴史, 清水哲, 河村良寛, 岸清志, 星加忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌.1999;27(2):102-5.

9）寺田淳, 中田雅弘, 中田幸之介, 田中美雄, 吉田稔, 吉田勝美. 長期間の TPN 施行小児患者に対するセレン投与　－血液及び頭髪中セレン濃度について－. 日本静脈・経腸栄養研究会誌.1994;10:195-8.

10）中田雅弘, 中田幸之介, 保尊正幸, 寺田淳, 串田一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌.1996; 32(5): 769-75.

11）Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition.2007;23(11-12):782-7.

12）寺田淳, 吉田稔, 小山洋, 佐藤洋, 中田雅弘, 中田幸之介　ほか. 小児 TPN 施行患者におけるセレン含有蛋白質の動態　－セレノプロテイン P 及びグルタチオンペルオキシダーゼについて－. 静脈経腸栄養.1999; 14(1): 228-31.

13）北野良博, 横森欣司, 大倉充久. 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の 1 例. 小児外科.1992;24(7):827-31.

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>安全性に対する一般的注意事項並びに海外の添付文書に同様の記載があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
食事等により十分にセレンを摂取できない患者に使用すること。</td><td>セレンは食事等により供給されることから、本剤投与に先立ち食事等の栄養学的な指導が必要であるため設定した。</td></tr>
<tr><td>＜用法･用量に関連する使用上の注意＞
(1) 本剤投与開始時及び用量変更時には、血清セレン濃度の確認を行うこと。また、本剤投与中は過量投与に注意し、血清セレン濃度を確認し同一用量を漫然と投与しないこと。
(2) 本剤の増量を行う場合は、増量幅をセレンとして1日あたりの用量で12歳以上の患者では50 μg、12歳未満の患者では1 μg/kg（体重50 kg以上の場合は50 μg）までとすること。</td><td>(1) 本剤の投与開始及び用量変更は血清セレン濃度が指標になるため設定した。また、血清セレン濃度を確認しながら投与する必要があることから設定した。
(2) 国内臨床試験における用量調節方法を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>〔使用上の注意〕
1.副作用
国内で実施された臨床試験において、総症例50例中9例（18.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感（4.0%）であった（承認時）。
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲亢進</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻出血</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹、皮膚腫脹</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>角膜炎</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>腎機能障害、尿中血陽性</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感、感染、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加</td></tr>
</table></td><td>国内の臨床試験成績に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>2.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。</td><td>一般に高齢者では生理機能が低下していることから、本項目を設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラット、ハムスター及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では過量投与で胎児毒性及び胎児奇形が報告されている。マウス及びラットで胎盤通過性が報告されている。] (2) 授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[ヒトの母乳中へ移行することが報告されている。]	(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、非臨床毒性試験の結果より設定した。 (2) 母乳中に移行することが報告されているため設定した。
4.過量投与 (1) 症状：呼気のにんにく臭、疲労、悪心、下痢、腹痛、心筋梗塞、胃腸障害、腎障害、毛髪及び爪の成長異常、末梢神経障害等 (2) 処置：解毒剤はないため、症状に応じて適切な処置を行うこと。なお、セレンの毒性を高めるおそれがあるためジメルカプロールは使用しないこと。	国内臨床試験では過量投与での情報は得られていない。海外の添付文書に過量投与時の症状等の記載があることから、注意喚起のために記載した。
5.適用上の注意 (1) 薬剤調製時の注意 沈殿の認められるもの又は混濁しているものは投与しないこと。なお、還元剤（ビタミン C 等）との混合によりセレンの沈殿が生じるおそれがあるため、配合変化に十分注意すること。	本剤の他剤との混合による安定性を確保するため設定した。
6.その他の注意 (1) 細菌及び細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験では陽性の結果が報告されており、マウス、ラット及びハムスターを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験では過量投与で陽性の結果が報告されている。 (2) マウスを用いた生殖発生毒性試験では過量投与で精子濃度の減少が報告されている。	(1) 非臨床毒性試験成績に基づき設定した。 (2) 同上

1.9　一般的名称に係る文書

薬食審査発 0917 第２号
平成 26 年 9 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

別表 1　INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1）

登録番号　24-5-A1

JAN（日本名）：亜セレン酸ナトリウム

JAN（英　名）：Sodium Selenite

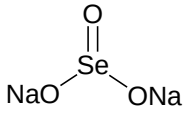
Na_2SeO_3

亜セレン酸ナトリウム

Sodium selenite

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Sodium selenite　　亜セレン酸ナトリウム
構造式	
効能・効果	低セレン血症
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセレンとして 1 日 100 μg を開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により 1 日 50～200 μg の間で適宜用量を調整するが、効果不十分な場合には 1 日 300 μg まで中心静脈内に点滴静注することができる。 通常、12 歳未満の小児にはセレンとして 1 日 2 μg/kg（体重 50 kg 以上の場合は 100 μg）を開始用量とし、高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注する。以後は、患者の状態により 1 日 1～4 μg/kg（体重 50 kg 以上の場合は 50～200 μg）の間で適宜用量を調整し中心静脈内に点滴静注する。 なお、本剤の 1 日投与量を 1 日 1 回末梢静脈内に点滴静注又は緩徐に静脈内注射することもできる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：亜セレン酸ナトリウム 製剤：アセレンド注 100μg（1 バイアル中に 100μg 含有）

毒　性

LD_{50} mg/kg (Se 量)	**経　口**	**皮　下**	**腹 腔 内**	**静 脈 内**
マウス	－	♂：13.1（6）	－	♂♀：5（2.3）
ラット	♂：7（3.2）	－	－	♂：6.6（3）
イヌ（性別不明）	－	－	－	1.92～2.2（0.875～1）

動物種	**投与期間**	**投与経路**	**投与量 mg/kg/day**	**無毒性量 mg/kg/day (Se 量)**	**主な所見**
マウス	14 日	飲水	♂：0.07，0.53，1.27，2.93	♂：0.53（0.24）	体重増加抑制、DOPAC・HVA・DA 増加
ラット（幼若）	8 週	混餌	♂：0.55，0.77，0.99	♂：0.55（0.25）	体重増加抑制、肝細胞壊死・変性
ラット	13 週	飲水	♂：0.18，0.28，0.44，0.88，1.75 ♀：0.18，0.28，0.44，0.88，1.97	♂：＜0.18（＜0.08） ♀：0.28（0.13）	体重増加抑制、胸腺萎縮、右腎相対重量増加 ♂：精嚢萎縮、精巣上体精子濃度減少 ♀：死亡、子宮萎縮、性周期延長
ラット	3 ヶ月	混餌	♂：0.005，0.01	♂：0.005（0.002）	肝細胞壊死、クッパー細胞腫張
イヌ	90 日	経口	1.3	＜1.3（＜0.6）	胸腺リンパ球減少 ♀：死亡、体重増加抑制

<table>
<tr><td>副 作 用</td><td>国内で実施された臨床試験において、総症例 50 例中、9 例（18.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感等であった（承認時）。

<table>
<tr><td></td><td>5%未満</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲亢進</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>鼻出血</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹、皮膚腫脹</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>角膜炎</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>腎機能障害、尿中血陽性</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感、感染、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　社</td><td>藤本製薬株式会社　　原体：輸入，　製剤：製造</td></tr>
</table>

1.12　添付資料一覧

3. 第 3 部（品質に関する文書）

3.1 第 3 部（モジュール 3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.2 製造

3.2.S.3 特性

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.5 標準品又は標準物質

該当資料なし

3.2.S.6 容器及び施栓系

3.2.S.7 安定性

3.2.S.8 引用文献一覧

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.3 製造

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.6 標準品又は標準物質

該当資料なし

3.2.P.7 容器及び施栓系

3.2.P.8 安定性

3.2.P.9 引用文献一覧

3.2.A その他

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

4. 第 4 部（非臨床試験報告書）

4.1 第 4 部目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.1.1.1-1	Nakayama A, Hill KE, Austin LM, Motley AK, Burk RF. All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium.

	J Nutr. 2007;137(3):690-3.
4.2.1.1.1-2	Agay D, Sandre C, Ducros V, Faure H, Cruz C, Alonso A, et al. Optimization of selenium status by a single intraperitoneal injection of Se in Se-deficient rat: possible application to burned patient treatment. Free Radic Biol Med. 2005;39(6):762-8.
4.2.1.1.1-3	Peng D, Zhang J, Liu Q. Effect of sodium selenosulfate on restoring activities of selenium-dependent enzymes and selenium retention compared with sodium selenite in vitro and in vivo. Biol Trace Elem Res. 2007;117(1-3):77-88.
4.2.1.1.2-1	Wu Q, Huang K. Effect of long-term Se deficiency on the antioxidant capacities of rat vascular tissue. Biol Trace Elem Res. 2004;98(1):73-84.
4.2.1.1.2-2	Gomez RM, Levander OA, Sterin-Borda L. Reduced inotropic heart response in selenium-deficient mice relates with inducible nitric oxide synthase. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284(2):H442-8.
4.2.1.1.2-3	Xing Y, Liu Z, Yang G, Gao D, Niu X. MicroRNA expression profiles in rats with selenium deficiency and the possible role of the Wnt/β-catenin signaling pathway in cardiac dysfunction. Int J Mol Med. 2015;35(1):143-52.
4.2.1.1.2-4	Lymbury RS, Marino MJ, Perkins AV. Effect of dietary selenium on the progression of heart failure in the ageing spontaneously hypertensive rat. Mol Nutr Food Res. 2010;54(10):1436-44.
4.2.1.1.2-5	Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. Nat Med. 1995;1(5):433-6.
4.2.1.1.2-6	Shiobara Y, Yoshida T, Suzuki KT. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. Toxicol Appl Pharmacol. 1998;152(2):309-14.
4.2.1.1.2-7	Hwang SW, Lee HJ, Suh KS, Kim ST, Park SW, Hur DY, et al. Changes in murine hair with dietary selenium excess or deficiency. Exp Dermatol. 2011;20(4):367-9.
4.2.1.1.2-8	Sengupta A, Lichti UF, Carlson BA, Ryscavage AO, Gladyshev VN, Yuspa SH, et al. Selenoproteins are essential for proper keratinocyte function and skin development. PLoS One. 2010;5(8):e12249.
4.2.1.1.2-9	Savaskan NE, Bräuer AU, Kühbacher M, Eyüpoglu IY, Kyriakopoulos A, Ninnemann O, et al. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. FASEB J. 2003;17(1):112-4.
4.2.1.1.2-10	Renko K, Werner M, Renner-Müller I, Cooper TG, Yeung CH, Hollenbach B, et al. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor-incoordination in Sepp-

	knockout mice. Biochem J. 2008;409(3):741-9.

4.2.1.2 副次的薬理試験（参考資料）

CTD　No.	資料名
4.2.1.2.1-1	Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. Dietary selenium modulates activation and differentiation of $CD4^+$ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. J Nutr. 2010;140(6):1155-61.
4.2.1.2.1-2	Shrimali RK, Irons RD, Carlson BA, Sano Y, Gladyshev VN, Park JM, et al. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. J Biol Chem. 2008;283(29):20181-5.
4.2.1.2.2-1	Stoedter M, Renko K, Hög A, Schomburg L. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. Biochem J. 2010;429(1):43-51.

4.2.1.3 安全性薬理試験（参考資料）

CTD　No.	資料名
4.2.1.3.1-1	Ammar EM, Couri D. Acute toxicity of sodium selenite and selenomethionine in mice after ICV or IV administration. Neurotoxicology. 1981;2(2):383-6.
4.2.1.3.1-2	Ohba T, Suzuki T, Watanabe C, Himeno S. Transient hyperphagia after sodium selenite injection in mice. Toxicol Lett. 1987;39(2-3):275-81.
4.2.1.3.1-3	Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. Life Sci. 2005;76(10):1099-109.
4.2.1.3.1-4	Franke KW, Moxon AL. A Comparison of the minimum fetal doses of selenium, tellurium, arsenic and vanadium. J Pharm Exp Ther. 1936;58(4):454-9.
4.2.1.3.1-5	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.
4.2.1.3.1-6	清水 美帆, 立屋敷 哲, 川村 堅, 増田 佳史, 藤田 剛. 有機セレンと無機セレンのラットに対する過剰投与毒性と酸化ストレス度. Biomed Res Trace Elements. 2009;20(1):69-73.
4.2.1.3.1-7	Heinrich M, MacCanon DM. Some observations on the toxicity of intravenous sodium selenite in dogs. Proc S D Acad Sci. 1957;36:173-7.
4.2.1.3.1-8	Ahmad AS, Zia S, Sayeed I, Ansari MA, Ahmad M, Salim S, et al. Sodium selenite stimulates neurobehavior and neurochemical activities in rats. Biol Trace Elem Res. 2005;103(1):59-68.
4.2.1.3.1-9	Schnell RC, Early JL. Sex-related differences in selenium-induced alterations in drug action in the rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol.

	1981;32(3):561-4.
4.2.1.3.1-10	Rehni AK, Singh TG. Selenium induced anticonvulsant effect: a potential role of prostaglandin E(1) receptor activation linked mechanism. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(1):31-9.
4.2.1.3.1-11	Naziroğlu M, Kutluhan S, Yilmaz M. Selenium and topiramate modulates brain microsomal oxidative stress values, Ca^{2+}-ATPase activity, and EEG records in pentylentetrazol-induced seizures in rats. J Membr Biol. 2008;225(1-3):39-49.
4.2.1.3.1-12	Watanabe C, Suzuki T. Sodium selenite-induced hypothermia in mice: indirect evidence for a neural effect. Toxicol Appl Pharmacol. 1986;86(3):372-9.
4.2.1.3.1-13	Takahata R, Matsumura H, Kantha SS, Kubo E, Kawase K, Sakai T, et al. Intravenous administration of inorganic selenium compounds, inhibitors of prostaglandin D synthase, inhibits sleep in freely moving rats. Brain Res. 1993;623(1):65-71.
4.2.1.3.1-14	Turan B, Koç E, Hotomaroglu O, Kiziltan E, Yildirim S, Demirel E. Tissue and concentration-dependent effects of sodium selenite on muscle contraction. Biol Trace Elem Res. 1998;62(3):265-80.
4.2.1.3.1-15	Lin-Shiau SY, Liu SH, Fu WM. Studies on the contracture of the mouse diaphragm induced by sodium selenite. Eur J Pharmacol. 1989;167(1):137-46.
4.2.1.3.1-16	Heinrich MA Jr, MacCanon DM. Some effects of sodium selenite on the cardiovascular system. Toxicol Appl Pharmacol. 1960;2:33-43.
4.2.1.3.1-17	Aviado DM, Drimal J, Watanabe T, Lish PM. Cardiac effects of sodium selenite. Cardiology. 1975;60(2):113-20.
4.2.1.3.1-18	Guo JA, Li GM, Zhao WG, Tang FZ, Zhang X, Zhang CY. [Cardiovascular effects of sodium selenite (author's transl)]. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1981;2(2):93-7.
4.2.1.3.1-19	Heinrich MA Jr, MacCanon DM. Respiratory responses to sodium selenite. Toxicol Appl Pharmacol. 1961;3:174-81.
4.2.1.3.1-20	Franconi F, Manghi N, Giotti A, Martini F, Dini G. Effect of selenium on the contractile force of isolated and perfused guinea-pig heart. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1980;46(2):98-104.
4.2.1.3.1-21	Guo JA, Tang FZ, Li GM, Zhao WG. [Influence of sodium selenite on cardiac myodynamic effects (author's transl)]. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1982;3(1):25-9.
4.2.1.3.1-22	Lu X, Liu SY, Man RY. Enhancement of endothelium dependent relaxation in the rat aortic ring by selenium supplement. Cardiovasc Res. 1994;28(3):345-8.

4.2.1.3.1-23	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.

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.1.4.1-1	Schnell RC, Early JL. Sex-related differences in selenium-induced alterations in drug action in the rat. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1981;32(3):561-4.（4.2.1.3.1-9 と同一）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当資料なし

4.2.2.2 吸収（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.2.2-1	増元 浩, 中岡 稔, 堤 修一郎, 西山 真一郎, 市毛 一美, 唐澤 良夫 ほか. ラットにおける Ebselen の体内動態（第 3 報）: ^{75}Se 標識体投与後の吸収, 分布及び排泄. 薬物動態. 1997;12(6):619-29.
4.2.2.2-2	Natsuhori M, Nagaoka T, Ito N, Sera K, Futatsugawa S. Pharmacokinetics of selenium after sodium selenite administration to rats. Int J PIXE. 1998;8(2&3):89-97.
4.2.2.2-3	Furchner JE, London JE, Wilson JS. Comparative metabolism of radionuclides in mammals-IX. Retention of ^{75}Se in the mouse, rat, monkey and dog. Health Phys. 1975;29(5):641-8.
4.2.2.2-4	Suzuki KT, Itoh M. Metabolism of selenite labelled with enriched stable isotope in the bloodstream. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997;692(1):15-22.
4.2.2.2-5	Vendeland SC, Butler JA, Whanger PD. Intestinal absorption of selenite, selenate, and selenomethionine in the rat. J Nutr Biochem. 1992;3(7):359-65.
4.2.2.2-6	Butler JA, Whanger PD, Kaneps AJ, Patton NM. Metabolism of selenite and selenomethionine in the rhesus monkey. J Nutr. 1990;120(7):751-9.

4.2.2.3 分布（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.2.3-1	増元 浩, 中岡 稔, 堤 修一郎, 西山 真一郎, 市毛 一美, 唐澤 良夫 ほか. ラットにおける Ebselen の体内動態（第 3 報）: ^{75}Se 標識体投与後の吸収, 分布及び排泄. 薬物動態. 1997;12(6):619-29.（4.2.2.2-1

	と同一）
4.2.2.3-2	Hopkins LL Jr, Pope AL, Baumann CA. Distribution of microgram quantities of selenium in the tissues of the rat, and effects of previous selenium intake. J Nutr. 1966;88(1):61-5.
4.2.2.3-3	小宮 和英, 小池 いずみ, 河内 佐十. セレンによる水銀の減毒作用に関する研究（第 2 報）水銀及びセレン同時投与群における水銀とセレンの反応. 衛生化学. 1977;23(4):244-52.
4.2.2.3-4	長谷川 明, 鈴木 康雄, 浦久保 五郎. セレン化合物の衛生化学的研究（第 2 報）亜セレン酸ナトリウムの連続経口投与における投与用量と体内残留, 分布, 排泄の関係について. 衛生化学. 1974;20(5):273-81.
4.2.2.3-5	Butler JA, Whanger PD, Kaneps AJ, Patton NM. Metabolism of selenite and selenomethionine in the rhesus monkey. J Nutr. 1990;120(7):751-9.（4.2.2.2-6 と同一）
4.2.2.3-6	Nishikido N, Suzuki T. Effects of gestational stage and injection route on the corporeal distribution and placental transfer of selenium in pregnant mice. Ind Health. 1985;23(2):95-106.
4.2.2.3-7	長谷川 明, 浦久保 五郎. セレン化合物の衛生化学的研究（第 3 報）亜セレン酸ナトリウムの母体内分布と胎仔への移行, 分布について. 衛生化学. 1974;20(6):341-3.
4.2.2.3-8	長谷川 明. セレン化合物の衛生化学的研究（第 4 報）血液分画中のセレンの分布について. 衛生化学. 1975;21(6):356-60.
4.2.2.3-9	Sandholm M. Function of erythrocytes in attaching selenite-se onto specific plasma proteins. Acta Pharmacol Toxicol(Copenh). 1975;36(4):321-7.
4.2.2.3-10	Gasiewicz TA, Smith JC. The metabolism of selenite by intact rat erythrocytes in vitro. Chem Biol Interact. 1978;21(2-3):299-313.
4.2.2.3-11	Mas A, Jiang JY, Sarkar B. Selenite metabolism in rat and human blood. Biol Trace Elem Res. 1988;15(1):97-110.
4.2.2.3-12	Sandholm M. The initial fate of a trace amount of intravenously administered selenite. Acta Pharmacol Toxicol(Copenh). 1973;33(1):1-5.
4.2.2.3-13	Suzuki KT, Shiobara Y, Itoh M, Ohmichi M. Selective uptake of selenite by red blood cells. Analyst. 1998;123(1):63-7.
4.2.2.3-14	Haratake M, Hongoh M, Miyauchi M, Hirakawa R, Ono M, Nakayama M. Albumin-mediated selenium transfer by a selenotrisulfide relay mechanism. Inorg Chem. 2008;47(14):6273-80.
4.2.2.3-15	Motsenbocker MA, Tappel AL. A selenocysteine-containing selenium-transport protein in rat plasma. Biochim Biophys Acta. 1982;719(1):147-53.
4.2.2.3-16	Shigeta K, Matsumura K, Suzuki Y, Shinohara A, Furuta N. Distribution and dynamic pathway of selenium species in selenium-deficient mice

	injected with ^{82}Se-enriched selenite. Anal Sci. 2008;24(9):1117-22.
4.2.2.3-17	Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. J Nutr. 2003;133(5 Suppl 1):1517S-20S.

4.2.2.4 代謝（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.2.4-1	Suzuki Y, Hashiura Y, Matsumura K, Matsukawa T, Shinohara A, Furuta N. Dynamic pathways of selenium metabolism and excretion in mice under different selenium nutritional statuses. Metallomics. 2010;2(2):126-32.
4.2.2.4-2	Juresa D, Blanusa M, Francesconi KA, Kienzl N, Kuehnelt D. Biological availability of selenosugars in rats. Chem Biol Interact. 2007;168(3):203-10.
4.2.2.4-3	Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Soda K. Selenocysteine lyase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. Mammalian distribution and purification and properties of pig liver enzyme. J Biol Chem. 1982;257(8):4386-91.
4.2.2.4-4	Daher R, Van Lente F. Characterization of selenocysteine lyase in human tissues and its relationship to tissue selenium concentrations. J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1992;6(3):189-94.
4.2.2.4-5	Mozier NM, McConnell KP, Hoffman JL. S-adenosyl-L-methionine: thioether S-methyltransferase, a new enzyme in sulfur and selenium metabolism. J Biol Chem. 1988;263(10):4527-31.

4.2.2.5 排泄（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.2.5-1	Hopkins LL Jr, Pope AL, Baumann CA. Distribution of microgram quantities of selenium in the tissues of the rat, and effects of previous selenium intake. J Nutr. 1966;88(1):61-5.（4.2.2.3-2 と同一）
4.2.2.5-2	Burk RF, Brown DG, Seely RJ, Scaief CC 3rd. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of $^{75}SeO_3^{2-}$ in the rat. J Nutr. 1972;102(8):1049-55.
4.2.2.5-3	Ewan RC, Pope AL, Baumann CA. Elimination of fixed selenium by the rat. J Nutr. 1967;91(4):547-54.
4.2.2.5-4	増元 浩, 中岡 稔, 堤 修一郎, 西山 真一郎, 市毛 一美, 唐澤 良夫 ほか. ラットにおける Ebselen の体内動態（第 3 報）: ^{75}Se 標識体投与後の吸収, 分布及び排泄. 薬物動態. 1997;12(6):619-29.（4.2.2.2-1 と同一）
4.2.2.5-5	Natsuhori M, Nagaoka T, Ito N, Sera K, Futatsugawa S. Pharmacokinetics of selenium after sodium selenite administration to rats. Int J PIXE.

	1998;8(2&3):89-97.（4.2.2.2-2 と同一）
4.2.2.5-6	Hirooka T, Galambos JT. Selenium metabolism. I. Respiratory excretion. Biochim Biophys Acta. 1966;130(2):313-20.
4.2.2.5-7	Smith AM, Picciano MF. Relative bioavailability of seleno-compounds in the lactating rat. J Nutr. 1987;117(4):725-31.
4.2.2.5-8	Gregus Z, Gyurasics A, Csanaky I. Effects of arsenic-, platinum-, and gold-containing drugs on the disposition of exogenous selenium in rats. Toxicol Sci. 2000;57(1):22-31.

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）（参考資料）

CTD　No.	資料名
4.2.2.6-1	Ishikawa M, Sasaki M, Koiwai K, Ozaki M, Takayanagi Y, Sasaki K. Inhibition of hepatic mixed-function oxidase enzymes in mice by acute and chronic treatment with selenium. J Pharmacobiodyn. 1992;15(8):377-85.
4.2.2.6-2	Schnell RC, Early JL, Deimling MJ, Merrick BA, Davies MH. Effect of acute and repeated selenium treatment on hepatic monooxygenase enzyme activity in male rats. Toxicol Lett. 1983;17(1-2):193-200.
4.2.2.6-3	Shimada T, El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Sutter TR, Guengerich FP, Yamazaki H. Inhibition of human cytochrome P450-catalyzed oxidations of xenobiotics and procarcinogens by synthetic organoselenium compounds. Cancer Res. 1997;57(21):4757-64.

4.2.2.7 その他の薬物動態試験（参考資料）

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験（参考資料）

CTD　No.	資料名
4.2.3.1-1	Ammar EM, Couri D. Acute toxicity of sodium selenite and selenomethionine in mice after ICV or IV administration. Neurotoxicology. 1981;2(2):383-6.
4.2.3.1-2	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.
4.2.3.1-3	Smith MI, Stohlman EF, Lillie RD. The toxicity and pathology of selenium. J Pharmacol Exp Ther. 1937;60(4):449-71.
4.2.3.1-4	Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;20(1):89-96.
4.2.3.1-5	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.

4.2.3.1-6	Heinrich M, MacCanon DM. Some observations on the toxicity of intravenous sodium selenite in dogs. Proc S D Acad Sci. 1957;36:173-7.

4.2.3.2 反復投与毒性試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.3.2-1	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.
4.2.3.2-2	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.
4.2.3.2-3	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.
4.2.3.2-4	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.
4.2.3.2-5	Halverson AW, Palmer IS, Guss PL. Toxicity of selenium to post-weanling rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1966;9(3):477-84.
4.2.3.2-6	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.
4.2.3.2-7	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.
4.2.3.2-8	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.
4.2.3.2-9	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.
4.2.3.2-10	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.
4.2.3.2-11	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.
4.2.3.2-12	Mihailović M, Matić G, Lindberg P, Žigić B. Accidental selenium poisoning of growing pigs. Biol Trace Elem Res. 1992;33:63-9.

4.2.3.3 遺伝毒性試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.3.3.1-1	Noda M, Takano T, Sakurai H. Mutagenic activity of selenium compounds. Mutat Res. 1979;66(2):175-9.
4.2.3.3.1-2	Balansky RM. Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo. Mutat Res. 1991;263(4):231-6.
4.2.3.3.1-3	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.
4.2.3.3.1-4	Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. Mutat Res. 1986;169:61-9.
4.2.3.3.1-5	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.
4.2.3.3.1-6	Biswas S, Talukder G, Sharma A. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. Toxicol In Vitro. 2000;14(5):405-8.
4.2.3.3.1-7	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.
4.2.3.3.1-8	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.
4.2.3.3.1-9	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.
4.2.3.3.2-1	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.
4.2.3.3.2-2	Balansky RM. Comutagenic and coclastogenic effects of selenium in vitro and in vivo. Mutat Res. 1991;263(4):231-6.（4.2.3.3.1-2 と同一）
4.2.3.3.2-3	Itoh S, Shimada H. Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. Mutat Res. 1996;367(4):233-6.
4.2.3.3.2-4	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.
4.2.3.3.2-5	Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. Mutat Res. 1986;169:61-9.（4.2.3.3.1-4 と同一）
4.2.3.3.2-6	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.

4.2.3.4 がん原性試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.3.4.1-1	Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival, and tumors. Arch Environ Health. 1972;24(1):66-71.
4.2.3.4.1-2	Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: Effect on growth, survival and tumors. J Nutr. 1971;101:1531-40.
4.2.3.4.1-3	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.
4.2.3.4.1-4	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.

4.2.3.5 生殖発生毒性試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.3.5.1-1	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.
4.2.3.5.1-2	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.
4.2.3.5.1-3	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.
4.2.3.5.2-1	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.
4.2.3.5.2-2	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.
4.2.3.5.2-3	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.
4.2.3.5.2-4	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.
4.2.3.5.3-1	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.（4.2.3.5.2-1 と同一）
4.2.3.5.3-2	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.
4.2.3.5.4-1	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.
4.2.3.5.4-2	Ošťádalová I, Babický A, Obenberger J. Cataractogenic and lethal effect of selenite in rats during postnatal ontogenesis. Physiol Bohemoslov. 1979;28(5):393-7.
4.2.3.5.4-3	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.

4.2.3.6 局所刺激性試験（参考資料）

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験（参考資料）

CTD No.	資料名
4.2.3.7.2-1	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.
4.2.3.7.2-2	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.
4.2.3.7.7-1	Eder K, Kralik A, Kirchgeßner M. Beeinflussung des stoffwechsels der schilddrüsenhormone bei defizitärer bis subtoxischer selenversorgung. Z Ernährungswiss. 1995;34(4):277-83.
4.2.3.7.7-2	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.

4.3 参考文献

該当資料なし

第 5 部（臨床試験報告書）

5.1　第 5 部目次

5.2　臨床試験一覧表

CTD　No.	資料名
5.2	臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書（評価資料）

CTD　No.	資料名
5.3.5.2.1	健常人を対象とした FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験―第 I 相オープン試験―
5.3.5.2.2	中心静脈栄養療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした FPF3400 の第 III 相試験－多施設共同オープン試験－
5.3.5.2.3	セレンの補充を必要とする患者を対象とした FPF3400 の長期投与試験－多施設共同オープン試験－

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録（評価資料）

CTD　No.	資料名
5.3.7	患者データー覧表及び症例記録

5.4 参考文献（参考資料）

CTD　No.	資料名
5.4.1	B. Koletzko, C. Agostoni, P. Ball, V. Carnielli, C. Chaloner, J. Clayton, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:S39-46.
5.4.2	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.
5.4.3	Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.
5.4.4	Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.
5.4.5	Civil ID, McDonald MJ : Acute selenium poisoning: case report. NZ Med J. 1978;87(612):354-6.
5.4.6	Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. Acta Biochim Pol. 2003;50(4):1147-54.
5.4.7	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.
5.4.8	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.
5.4.9	Gasiewicz TA, Smith JC. The metabolism of selenite by intact rat erythrocytes in vitro. Chem Biol Interact. 1978;21(2-3):299-313.
5.4.10	Haratake M, Hongoh M, Miyauchi M, Hirakawa R, Ono M; Nakayama M, Albumin- mediated selenium transfer by a selenotrisulfide relay mechanism. Inorg Chem. 2008;47(14):6273-80.
5.4.11	Harrison I, Littlejohn D, Fell GS. Distribution of selenium in human blood plasma and serum. Analyst. 1996;121(2):189-94.
5.4.12	Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.
5.4.13	Hunsaker DM, Spiller HA, Williams D. Acute selenium poisoning : suicide by ingestion. J Forensic Sci. 2005;50(4):942-6.
5.4.14	Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, et al. Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition. Intern Med. 2003;42(2):154-7.
5.4.15	Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Daniels L. Metabolism of selenite in men with widely varying selenium status. J Am Coll Nutr. 1999;18(5):462-9.
5.4.16	Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Grunwald E.

	Effect of dietary selenium restriction on selected parameters of selenium status in men with high life-long intake. J Nutr Biochem. 1999;10(10):564-72.
5.4.17	Jereb M, Falk R, Jereb B, Lindhe C. Radiation dose to the human body from intravenously administered 75Se-sodium selenite. J Nucl Med. 1975;16(9):846-50.
5.4.18	Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. Nephron. 1985;41(3):217-22.
5.4.19	Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, et al. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.
5.4.20	Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1983;37(2):319-28.
5.4.21	Kremer D, Ilgen G, Feldmann J. GC-ICP-MS determination of dimethylselenide in human breath after ingestion of 77Se-enriched selenite: monitoring of in-vivo methylation of selenium. Anal Bioanal Chem. 2005;383(3):509-15.
5.4.22	Kuehnelt D, Juresa D, Kienzl N. Marked individual variability in the levels of trimethylselenonium ion in human urine determined by HPLC/ICPMS and HPLC/vapor generation/ICPMS. Anal Bioanal Chem. 2006;386(7-8):2207-12.
5.4.23	Lane HW, Lotspeich CA, Moore CE, Ballard J, Dudrick SJ, Warren DC. The effect of selenium supplementation on selenium status of patients receiving chronic total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(2):177-82.
5.4.24	Leung A, Henderson I, Fell G, HallD, Kennedy AC. Selenium deficiency in chronic ureamia and dialysis. Proc Eur Dial Transplant Soc-Eur Ren Assoc. 1985;22:1134-8.
5.4.25	Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Kinetics of a single administration of 74Se-selenite by oral and intravenous routes in adult humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12(4):351-5.
5.4.26	Martin RF, Young VR, Blumberg J, Janghorbani M. Ascorbic acid-selenite interactions in humans studied with an oral dose of $^{74}SeO_3^{(2-)}$. Am J Clin Nutr. 1989;49(5):862-9.
5.4.27	Mas A, Jiang JY, Sarkar B. Selenite metabolism in rat and human blood. Biol Trace Elem Res. 1988;15:97-110.
5.4.28	Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.
5.4.29	Milly K, Wit L, Diskin C, Tulley R. Selenium in renal failure patients. Nephron.

	1992;61(2):139-44.
5.4.30	Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.
5.4.31	Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. Analyst. 1992;117(3):559-62.
5.4.32	Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, et al. Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.
5.4.33	Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.
5.4.34	Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.
5.4.35	Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhøj J, Jarnum S. Selenium depletion in patients on home parenteral nutrition the effect of selenium supplementation. Biol Trace Elem Res. 1993;39(1):81-90.
5.4.36	Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Christiansen J, Laursen H, Kristensen JH, et al. The effect of selenium supplementation on skeletal and cardiac muscle in selenium-depleted patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995;19(5):351-5.
5.4.37	Rannem T, Hylander E, Ladefoged K, Staun M, Tjellesen L, Jarnum S. The metabolism of [^{75}Se]selenite in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1996;20(6): 412-6.
5.4.38	Richard MJ, Ducros V, Forêt M, Arnaud J, Coudray C, Fusselier M, et al. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. Time-course of glutathione peroxidase repletion and lipid peroxidation decrease. Biol Trace Elem Res. 1993;39(2-3):149-59.
5.4.39	Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999
5.4.40	Sandholm M. Function of erythrocytes in attaching selenite-se onto specific plasma proteins. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1975;36(4): 321-7.
5.4.41	See KA, Lavercombe PS, Dillon J, Ginsberg R. Accidental death from acute selenium poisoning. Med J Aust. 2006; 185(7):388-9.
5.4.42	Selenase 添付文書（イギリス）
5.4.43	Selenase 添付文書（スイス）

5.4.44	Selenase 添付文書（ドイツ）
5.4.45	SELENIUM INJECTABLE A （フランス）
5.4.46	SELENIUM 添付文書（ドイツ）
5.4.47	Shimada T, El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Sutter TR, Guengerich FP, Yamazaki H. Inhibition of human cytochrome P450-catalyzed oxidations of xenobiotics and procarcinogens by synthetic organoselenium compounds. Cancer Res. 1997;57(21):4757- 64.
5.4.48	Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.
5.4.49	Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.
5.4.50	Strachan S, Wyncoll D. Selenium in critically ill patients. JICS. 2009;10(1):38-43.
5.4.51	Sunde RA（吉田 宗弘. 訳）. セレン. 最新栄養学 第 9 版 (Bowman BA and Russell RM, eds. (木村 修一, 小林 修平, 翻訳監修)). 建帛社, 東京, 2007: 478-96.
5.4.52	Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [75Se]selenite in young women. Br. J. Nutr. 1974;32(1):47-57.
5.4.53	Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatr Res. 2002;51(1):71-5.
5.4.54	Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.
5.4.55	Wallaeys B, Cornelis R, Mees L, Lameire N. Trace elements in serum, packed cells, and dialysate of CAPD patients. Kidney Int. 1986;30(4):599-604.
5.4.56	Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, et al. Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. Nutrition. 1996;12(1):40-3.
5.4.57	Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitius J, Wasowicz W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. J Trace Elem Med Biol. 2004;17(4):291-9.
5.4.58	飯田暢子. セレン[Se]. 日本人小児の臨床検査基準値. 小児基準値研究班編. 日本公衆衛生協会. 1997.

5.4.59	石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, ほか. セレン欠乏をきたした長期 HPN の 1 症例. 栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.
5.4.60	伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.
5.4.61	岩佐 正人, 竹山 廣光, 田中 芳明 編. 静脈経腸栄養ハンドブック. 東京: 南江堂;2011.
5.4.62	上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, ほか. 膵頭十二指腸切除術後に発生したセレン(Se)欠乏症の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.
5.4.63	江崎 信芳, 三原 久明. セレンタンパク質の機能と生合成. Biomed Res Trace Elem. 2008;19(4):308-16.
5.4.64	岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好. 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.
5.4.65	奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男. 微量元素欠乏における問題点の考察 −セレン欠乏. 亜鉛欠乏の症例経験から−. 日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.
5.4.66	北野 良博, 横森 欣司, 大倉 充久. 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の 1 例. 小児外科. 1992;24(7):827-31.
5.4.67	厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書.
5.4.68	甲谷 孝史. 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.
5.4.69	児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016.
5.4.70	五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.
5.4.71	斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, ほか. 長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. 日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.
5.4.72	澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.
5.4.73	山東 勤弥, 中島 康子, 髙木 洋治, 岡田 正, 根津 理一郎. 静脈栄養施行時のセレン動態. JJPEN. 1987; 9(3): 484-8.
5.4.74	山東 勤弥. 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. 外科と代謝・栄養. 1989;23(4):225-38.
5.4.75	山東 勤弥. 2, 3 か月以上の TPN 管理下でのセレン濃度の検査頻度と補

	給方法　そのエビデンス. 医学のあゆみ. 2004; 209:265-72.
5.4.76	嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.
5.4.77	清水 俊明. 微量元素欠乏症-. In: 大関 武彦, 近藤 直実, 編. 小児科学 第 3 版, 東京: 医学書院. 2008; p.82-4.
5.4.78	高橋 章, 杉浦 正彦. 血清中セレンの測定法. Biomed Res Trace Elements. 1991;2（2）267-8.
5.4.79	高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, ほか. 直腸癌再発術後に難治性腸瘻と短腸状態のためにセレン欠乏を呈した 1 例. 三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.
5.4.80	千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, ほか. セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の 1 例（多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義）. 外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.
5.4.81	寺田 淳, 吉田 稔, 小山 洋, 佐藤 洋, 中田 雅弘, 中田 幸之介, ほか. 小児 TPN 施行患者におけるセレン含有蛋白質の動態－セレノプロテイン P 及びグルタチオンペルオキシダーゼについて－ 静脈・経腸栄養. 1999;14(1):228-31.
5.4.82	照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾. 完全静脈栄養管理中に心不全を呈し、カルニチン・セレン投与にて改善した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.
5.4.83	中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.
5.4.84	日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.
5.4.85	日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.
5.4.86	日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤事例集―院内製剤の調製及び使用に関する指針準拠. 2013. p35-6.
5.4.87	畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.
5.4.88	福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 論史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.
5.4.89	保坂 利男. 98e 経腸栄養法と経静脈栄養法. In: 福井 次矢, 黒川 清. 日本語版監修. ハリソン内科学 第 5 版. 東京: メディカル・サイエンス・

	インターナショナル; 2017:, e1-9.
5.4.90	増本 幸二, 中村 晶俊, 岡 陽一郎, 江角 元史郎, 手柴 理沙, 永田 公二 ほか. セレン投与の必要性. 小児外科. 2011;43(4):375-9.
5.4.91	松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の 1 例. 日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.
5.4.92	宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, ほか. 長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.
5.4.93	村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, ほか. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.
5.4.94	望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行. セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併した SEP の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.
5.4.95	祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.
5.4.96	鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, ほか. 亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期 HPN の 2 例. 癌と化学療法. 2013;40(Suppl.II):227-9.