2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

1.　製剤開発過程

本製剤は、無色澄明な液で 1 バイアル（2 mL）中に亜セレン酸ナトリウム 0.219 mg（セレンとして 100 µg）を含む。

本製剤は、日局の注射剤の項に準じ、原薬を注射用水で溶解させた後、血液と等張にするために浸透圧比を 0.9 ～ 1.1 に調整し、また、最終製品の pH が 6.6 ～ 8.0 になるよう調整して、これを無色のガラスバイアルに充填後、最終滅菌する製剤である。なお、本製剤は分割使用しないことから、保存剤は加えない。

原薬である亜セレン酸ナトリウムには、無水物と五水和物が存在するが、五水和物は無水物に比べ吸湿性が強く、潮解し易い特性があり、医薬品原料としては取扱いに問題があると考えられた。このことから、本製剤においては無水物を採用することとした。

本製剤は、海外での承認用量、亜セレン酸ナトリウム注射液のセレン欠乏に対する臨床報告、及び「日本人の食事摂取基準」などから推定すると、基本投与量として 100 µg セレン/日（持続点滴静注）が望ましいと推定されたために、第三相臨床試験では 100 µg セレンの注射剤を用いた。注射剤中のセレン濃度としては、海外製剤を参考にセレンとして 50 µg/mL に設定した。そのため、100 µg セレンでは 1 ガラスバイアル当たり 2 mL とした。

申請製剤と臨床試験に用いた製剤は同一処方であり、開発段階において処方に変更はない。臨床試験に用いた製剤の情報を表 2.7.1.1‐1 に示した。

表 2.7.1.1‐1　臨床試験に用いた製剤の情報

製剤ロット	臨床試験番号	臨床試験の種類
13012	FPF3400-03-01	第Ⅲ相（検証的）試験
13022	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
13102	FPF3400-03-01	第Ⅲ相（検証的）試験
13112	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
14042	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
14072	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
14092	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
14112	FPF3400-01-01 FPF3400-03-02	第Ⅰ相（安全性）試験 第Ⅲ相（検証的）試験
15022	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
15042	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
15062	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
15072	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
15092	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
15112	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
15122	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
16022	FPF3400-03-02	第Ⅲ相（検証的）試験
16042	FPF3400-03-01	第Ⅲ相（検証的）試験

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2 臨床薬理の概要....3
2.7.2.1 背景及び概観....4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験の概観....5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観....6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験....8
2.7.2.2.2 臨床薬理試験....10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....31
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた試験....31
2.7.2.3.2 薬物動態....32
2.7.2.3.3 内因性要因....36
2.7.2.3.4 TPN 施行後の血中セレンパラメータの変動....42
2.7.2.3.5 薬力学的作用....42
2.7.2.4 特別な試験....43
2.7.2.5 付録....44
2.7.2.6 引用文献....51

表 目次

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験....5
表 2.7.2-2 臨床薬理試験....6
表 2.7.2-3 血漿及び血清中の総セレン量に対するタンパク質中のセレン割合....9
表 2.7.2-4 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄率....11
表 2.7.2-5 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の吸収率、排泄率及び保持率....11
表 2.7.2-6 ^{74}Se 標識亜セレン酸塩単回静脈内投与後の血漿中 ^{74}Se に対する SeP 画分、GSH-Px 画分、アルブミン画分中の ^{74}Se 割合....12
表 2.7.2-7 ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム投与前のセレン指標....13
表 2.7.2-8 亜セレン酸ナトリウム単回経口投与前後の尿中代謝物....15
表 2.7.2-9 健康人と患者（TPN 施行前）のセレン指標....15
表 2.7.2-10 亜セレン酸反復静脈内投与によるセレン指標....18
表 2.7.2-11 亜セレン酸ナトリウム投与によるセレン指標の推移....19
表 2.7.2-12 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の糞中累積排泄率、尿中累積排泄率、体内残存率....20
表 2.7.2-13 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の糞中累積排泄率、尿中累積排泄率、体内残留率....20
表 2.7.2-14 TPN 患者と健康人の血漿中セレン濃度（投与前）....21
表 2.7.2-15 TPN 施行患者への亜セレン酸投与の on-off 試験でのセレン指標の経時的変化 23
表 2.7.2-16 アスコルビン酸の補充群及び制限群でのセレン摂取量及びセレン排泄量....23
表 2.7.2-17 乳児でのセレン指標....24

表 2.7.2-18 乳児での ^{74}Se 標識亜セレン酸反復経口投与時の吸収率及び尿中排泄率.....24
表 2.7.2-19 乳児での総セレン摂取量に基づくセレンの吸収率及び尿中排泄率.....24
表 2.7.2-20 ^{76}Se マスバランスの要約.....26
表 2.7.2-21 腎障害患者群及び健康人対照群での血中セレン濃度.....27
表 2.7.2-22 終末期腎疾患患者における血液透析前後の血中セレン濃度.....27
表 2.7.2-23 CRF 患者の患者分類.....28
表 2.7.2-24 血液透析施行患者への亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与前後のセレン指標.....29
表 2.7.2-25 慢性肝疾患患者の血漿中セレン濃度.....30
表 2.7.2-26 慢性肝疾患患者の血漿中 GSH-Px 活性.....30
表 2.7.2-27 国内外のガイドラインにおけるセレン投与量.....37
表 2.7.2-28 海外の亜セレン酸ナトリウム注射製剤の承認状況一覧.....39
表 2.7.2-29 ヒト生体試料を用いた試験の概要.....45
表 2.7.2-30 臨床薬理試験の概要.....46

図 目次

図 2.7.2-1 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の全身保持率.....10
図 2.7.2-2 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の血中保持率.....10
図 2.7.2-3 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の健康人女性の全身保持率.....12
図 2.7.2-4 ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回点滴静注時の尿中排泄率.....13
図 2.7.2-5 ^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の呼気中 ^{77}Se DMSe 及び尿中総 ^{77}Se バックグラウンド濃度.....14
図 2.7.2-6 ^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の呼気中 ^{77}Se DMSe 及び尿中総 ^{77}Se 濃度.....14
図 2.7.2-7 血清中セレン濃度と TPN 施行期間（セレン非投与）.....16
図 2.7.2-8 血清中 GSH-Px 活性と TPN 施行期間（セレン非投与）.....16
図 2.7.2-9 セレン投与患者及びセレン非投与患者の血清中セレン濃度及び尿中セレン濃度の相関.....17
図 2.7.2-10 亜セレン酸ナトリウム静脈内投与前後の血漿中セレン濃度.....19
図 2.7.2-11 TPN 施行患者への亜セレン酸（200 μg Se/日）投与での血漿中セレン濃度の経時的変化.....21
図 2.7.2-12 TPN 施行患者への亜セレン酸投与の on-off 試験でのセレン指標の経時的変化 22
図 2.7.2-13 ^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの見かけの吸収率（投与 24 時間後）.....25
図 2.7.2-14 ^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの母乳中への累積移行率.....25
図 2.7.2-15 ^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの体内保持率（投与 24 時間後）.....26
図 2.7.2-16 CRF 患者群及び対照群の血中セレン濃度.....28
図 2.7.2-17 CRF 患者群及び健康人対照群の血漿中 GSH-Px 活性.....28
図 2.7.2-18 亜セレン酸ナトリウム投与による血漿中 GSH-Px 活性回復の経時的推移.....29
図 2.7.2-19 亜セレン酸ナトリウムの推定代謝経路.....33

2.7.2 臨床薬理の概要

略号一覧

語句略語	語句略語内容
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノ基転移酵素
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
ASPEN	American society for parenteral and enteral nutrition：米国静脈経腸栄養学会
AuSPEN	Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition：オーストラレーシア静脈経腸栄養学会
CRRT	Continuous renal replacement therapy：持続的腎代替療法
CRF	Chronic renal failure：慢性腎障害
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DMSe	Dimethylselenide：ジメチルセレニド
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism：欧州静脈経腸栄養学会
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition：欧州小児消化器肝臓栄養学会
GSH-Px	Glutathione peroxidase：グルタチオンペルオキシダーゼ
HD	Hemodialysis：血液透析
HPN	Home parenteral nutrition：在宅中心静脈栄養
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
ICU	Intensive Care Unit：集中治療室
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NS	Not significant：有意でない
P	Probability：確率
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態学
PN	Parenteral nutrition：静脈栄養法
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
Se	Selenium：セレン
SeP	Selenoprotein P：セレノプロテイン P
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome：全身性炎症反応症候群
TBSA	Total body surface area：総体表面積
TMSe	Trimethylselononium ion：トリメチルセレノニウムイオン
TPN	Total parenteral nutrition：中心静脈栄養法
tRNA	Transfer ribonucleic acid：転移リボ核酸

本項において、評価資料とした 2 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
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

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の臨床薬理試験の評価は、本剤の用法である静脈内投与の文献を優先して採用したが、静脈内投与での評価がない場合には経口投与での評価を使用した。経口投与時の吸収率は良好であると報告されており、静脈内投与と比較して代謝プロファイル、尿中排泄率が類似していることなどから、経口投与時のデータを静脈内投与時のデータとして代用できると判断した。

ヒトでの薬物動態学（PK）と薬力学（PD）を評価するための臨床試験では、血中セレン濃度は、単位を「μg/dL」又は「μg/100 g」に換算し記載した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験の概観

亜セレン酸ナトリウムの薬物動態を解釈する上で必要なヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を示す（表 2.7.2-1）。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

参照先	目的		対象試料	実施国
2.7.2.2.1.1	分布	*In vitro* ヒト血球移行	ヒト血球（*in vitro*）	カナダ
2.7.2.2.1.2	分布	*In vitro* ヒト血漿中におけるタンパク結合	健康人血漿（*in vitro*）	フィンランド
2.7.2.2.1.3	分布	・*In vitro* ヒト血液中におけるセレンとアルブミンとの結合 ・アルブミンと結合したセレンの肝細胞への移行	ヒト血球（*in vitro*）	日本
2.7.2.2.1.4	分布	ヒト血漿/血清でのセレン分布	健康人（外国人）の血漿/血清（*in vitro*）	英国
2.7.2.2.1.5	薬物動態学的相互作用	*In vitro* ヒト CYP 活性に対する阻害作用	ヒト肝ミクロソーム（*in vitro*）	日本

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観

本剤の臨床薬理試験は実施していない。

参考として、亜セレン酸ナトリウムの薬物動態の特性を明らかにするために実施された臨床薬理試験の文献から得られた成績を示す（表 2.7.2-2）。なお、性別の影響を考察した臨床薬理試験は確認できなかったため、短期試験及び長期試験の部分集団解析の結果を外挿することとした。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験

	目的		対象者	実施国
2.7.2.2.2.1	分布・排泄	^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与の薬物動態	診断目的で ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを用いた患者（外国人）	スウェーデン
2.7.2.2.2.2	吸収・排泄	^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康人女性（外国人）	ニュージーランド
2.7.2.2.2.3	分布・代謝	^{74}Se 標識亜セレン酸塩単回静脈内投与の薬物動態	健康人男性（外国人）	米国
2.7.2.2.2.4	排泄	セレン栄養状態の排泄への影響の検討	3 地域の異なるセレン栄養状態の男性被験者（外国人）	米国
2.7.2.2.2.5	排泄	^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康人男性（外国人）	英国
2.7.2.2.2.6	代謝・排泄	亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康人（外国人）	オーストリア
2.7.2.2.2.7	分布・排泄 薬力学	・TPN が血漿中セレンパラメータに及ぼす影響の検討 ・亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与の薬物動態	TPN 施行患者（日本人）	日本
2.7.2.2.2.8	薬力学	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与（増量）の薬物動態	TPN 施行患者（外国人）	米国
2.7.2.2.2.9	薬力学	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与（bolus）の薬物動態	TPN 施行患者（外国人）	デンマーク
2.7.2.2.2.10	薬力学	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与の薬物動態	TPN 施行患者（外国人）	デンマーク
2.7.2.2.2.11	吸収・排泄	^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の静脈内投与（点滴、bolus）の薬物動態	TPN 施行患者、短腸症患者（外国人）	デンマーク
2.7.2.2.2.12	吸収・分布・排泄 薬力学	亜セレン酸ナトリウム静脈内投与後の薬物動態（on-off 試験）	TPN 施行患者（日本人）	日本
2.7.2.2.2.13	薬物動態学的相互作用（吸収）	^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムとアスコルビン酸との薬物相互作用	健康人男性（外国人）	米国

	目的		対象者	実施国
2.7.2.2.2.14	性別	短期試験、長期試験での部分集団解析	・短期試験患者（低セレン血症） ・長期試験患者（セレンを必要とする患者）	日本
2.7.2.2.2.15	乳児（吸収・排泄）	^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム含有製剤経口摂取の薬物動態	健康乳児（外国人）	スイス
2.7.2.2.2.16	授乳婦（分布・排泄）	^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康授乳婦、授乳していない女性、妊娠経験のない女性（外国人）	米国
2.7.2.2.2.17	腎機能障害	血中セレン濃度	慢性腎障害患者（外国人）	米国
2.7.2.2.2.18	腎機能障害	血中セレン濃度及びGSH-Px 活性	慢性腎障害患者（外国人）	ポーランド
2.7.2.2.2.19	腎機能障害	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与後の薬物動態	慢性尿毒症患者、血液透析（外国人）	フランス
2.7.2.2.2.20	肝機能障害	血中セレン濃度及びGSH-Px 活性	慢性肝疾患患者（外国人）	ポーランド

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1 *In vitro* ヒト血球移行

ヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを最終濃度で 2.5 μmol/L になるように添加し、37°C でインキュベーションした後、血球及び血漿中の ^{75}Se 放射能を経時的に測定した（2.6.4.4.12 参照） [1]。

^{75}Se は血球及び血漿間で速やかに分配され、インキュベーション 15 分後には定常状態に到達した。

2.7.2.2.1.2 *In vitro* ヒト血漿中におけるタンパク結合

健康人（外国人）での血漿中のタンパク結合を評価した（2.6.4.4.9 参照） [2]。

等量の抗凝固剤を添加したヒト血液 10 mL に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム（最終濃度 0.4 μg Se/L）を添加し、25°C で 15 分間インキュベーションした血漿サンプルを透析した。

24 時間で 53%の ^{75}Se が透析除去された。一方、血漿（血球非存在下）に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを添加し同様に透析したところ、99.5%の ^{75}Se が除去された。

2.7.2.2.1.3 *In vitro* ヒト血液中におけるセレンとアルブミンとの結合及びアルブミンと結合したセレンの肝細胞への移行

ヒト血液中におけるセレンの蛋白結合を評価した（2.6.4.4.16 参照） [3]。

ヒト血球を添加した等張リン酸塩緩衝液に亜セレン酸（最終濃度 8 μmol/L）を添加し 37°C で 10 分間反応させた後、HSA 溶液（45 mg/mL）を添加し 1 時間インキュベーションした。この溶液をゲル浸透クロマトグラフィーにより分離し、各画分中のセレン含量を測定した。セレン含有のピーク画分（画分 2）は、HSA 画分と一致した（2.6.4.4.15 参照）。

また、亜セレン酸（8 μmol/L）処置したヒト血球と HSA（45 mg/mL）をインキュベーションし、ヒト血球を除いた溶液をラット肝細胞に添加したとき、HSA に結合したセレンは肝細胞へ移行した。HSA 非存在下では血球から肝細胞へのセレン移行は認められなかった。また、血球から HSA を含有しないリン酸塩緩衝液中へのセレン移行も認められなかった。

2.7.2.2.1.4 ヒト血漿/血清でのセレン分布（外国人）

健康人の血中 SeP、GSH-Px 及びアルブミンにおけるセレン含有量を測定し、総セレン量に対する各タンパク質中の分布（結合率）を評価した [4]。

健康人 21 例を対象として、血漿（16 例）及び血清（5 例）中の SeP、GSH-Px 及びアルブミンのセレン含有率を検討した。血清又は血漿からアフィニティークロマトグラフィーで分離し、原子吸光法を用いて測定した。

総セレン量（75±6 μg/L）に対する各タンパク質に結合しているセレン割合は、SeP に 53%、GSH-Px に 39%、アルブミンに 9%であった（表 2.7.2-3）。

表 2.7.2-3 血漿及び血清中の総セレン量に対するタンパク質中のセレン割合

	総セレン量（μg/L）	総セレン量に対する Se の割合（%）		
		SeP	GSH-Px	アルブミン
平均値	75±6	53±6	39±6	9±4
範囲	58～101	39～69	29～59	1～26

平均値±SD（n=21）

（引用文献 4、Table 7 改編）

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

ヒト肝ミクロソームを用いて亜セレン酸ナトリウム（2.5×10^{-7}～10^{-6} mol/L）の CYP 分子種（CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4）に対する阻害作用を検討した（2.6.4.7.3 参照）[5]。

亜セレン酸ナトリウムは 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性（CYP1A2）及びクマリン 7-水酸化活性（CYP2A6）には影響しなかった。ブフラロール 1'-水酸化活性（CYP2D6）に対しては弱い阻害作用（1 μmol/L で約 25%阻害）を示した。この他の活性に対する IC_{50}（50%阻害率）は、*S*-ワルファリン 7-水酸化活性（CYP2C9）で約 0.75 μmol/L、ブフラロール 6-水酸化活性（CYP1A2）、7-エトキシクマリン *O*-脱エチル化活性（CYP2E1、CYP1A2）及びクロルゾキサゾン 6-水酸化活性（CYP2E1）で約 0.5 μmol/L、テストステロン 6β-水酸化活性（CYP3A4）で約 0.25 μmol/L であった。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 患者（外国人）へのセレン単回静脈内投与

臨床診断目的で患者 26 例（21～81 歳、平均 52.8 歳、疾患名不明）に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 400 μCi（^{75}Se）を単回静脈内投与し、消失半減期（全身及び血中）、組織分布及び排泄を検討した [6]。全身 ^{75}Se は Whole-body counting 法（原子核崩壊を修正）で、血液、臓器、糞及び尿中の ^{75}Se はシンチレーション法で、517 日間経時的に測定した。

^{75}Se 投与後、3 相性（α, β, γ 相）の消失を示し、α 相では 24 時間以内に投与量の 12%が消失し（半減期不明）、β 相は半減期 20 日で 40%、γ 相は半減期 115 日で 48%が消失した（図 2.7.2-1）。血中では 2 相性（α, β 相）の消失を示し、各相の消失半減期は、それぞれ約 5 日及び 97 日であり、α 相の ^{75}Se 消失率は約 80%であった（図 2.7.2-2）。1 日当たりの ^{75}Se 排泄率（投与量に対する割合）を検討した結果、尿中及び糞中排泄率の合計は、保持率から算出した排泄率と相関した（表 2.7.2-4）。

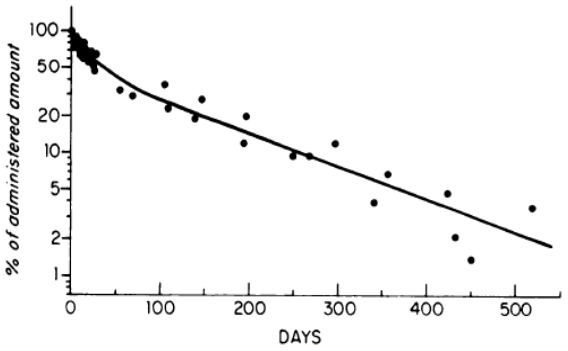


図 2.7.2-1 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の全身保持率
26 例
（引用文献 6、Fig. 1 改編）

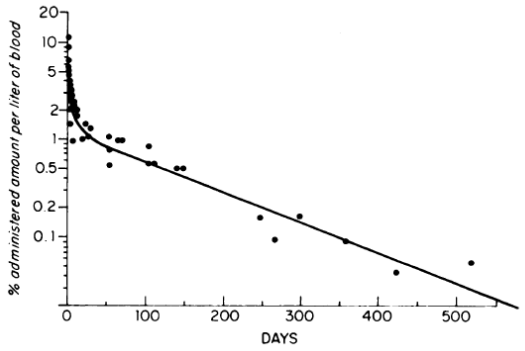


図 2.7.2-2 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の血中保持率
15 例（54 サンプル）
（引用文献 6、Fig. 2 改編）

表 2.7.2-4 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄率

患者 No.	投与後の日数	投与量に対する 1 日当たりの排泄率（%）*注			図 2.7.2.-1 から算出した排泄率
		尿	糞	合計	
12	11	0.52	1.40	1.92	1.23
28	30	0.33	－	－	－
1	31	0.26	0.07	0.33	0.71
2	62	0.19	0.14	0.33	0.36
29	84	0.16	0.13	0.29	0.25
6	88	0.10	0.04	0.10	0.24

*注: 原子核崩壊を修正

（引用文献 6、Table 3 改編）

2.7.2.2.2.2 健康人（外国人）へのセレン単回経口投与

健康人女性 3 例（被験者 G（33 歳）, W（20 歳）, R（25 歳））に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 10 μ Ci（10 μg Se 以下）を絶食下で単回経口投与し、19 週間後まで、尿中及び糞中排泄、呼吸及び皮膚からの消失、全身保持率を以下の評価ポイントにて測定した [7]。^{75}Se はシンチレーション法で測定した。^{75}Se 吸収率は糞中累積排泄率から算出した。

^{75}Se 経口投与の吸収率は 44～70%、投与後 14 日間の累積排泄率は 47～65%、全身保持率は 35～53%（排泄から算出）及び 34～46%（全身測定から算出）であった（表 2.7.2-5）。

呼気では、1 日目に 0.02 %未満の ^{75}Se が検出されたが、2 日目には検出されなかった。

経皮では、2 日目と 3 日目に測定したが検出されなかった。

体内のセレンは 3 相性（α, β, γ 相）の消失を示した（図 2.7.2-3）。α 相は約 1 日の半減期で急激に消失した。β 相は約 1 週間続き、セレン消失は緩やかであり、半減期は 4～14 日（全身保持率から算出）、7～11 日（排泄率から算出）であった。γ 相のセレン消失速度は遅く、半減期は 92～143 日（全身保持率から算出）、96～144 日（排泄率から算出）であった。

血漿中セレンも 3 相性の消失を示し、半減期はそれぞれ 0.7～1.4 日、5.2～9.1 日及び 69～77 日であった。

表 2.7.2-5 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の吸収率、排泄率及び保持率

被験者	投与量に対する割合（%）					
	吸収率	14 日間の排泄率			14 日目の保持率	
		尿	糞	計	排泄率から算出	全身保持率から算出
G	70	14	33	47	53	46
W	64	9	40	49	51	44
R	44	7	58	65	35	34

（引用文献 7、Table 1 改編）

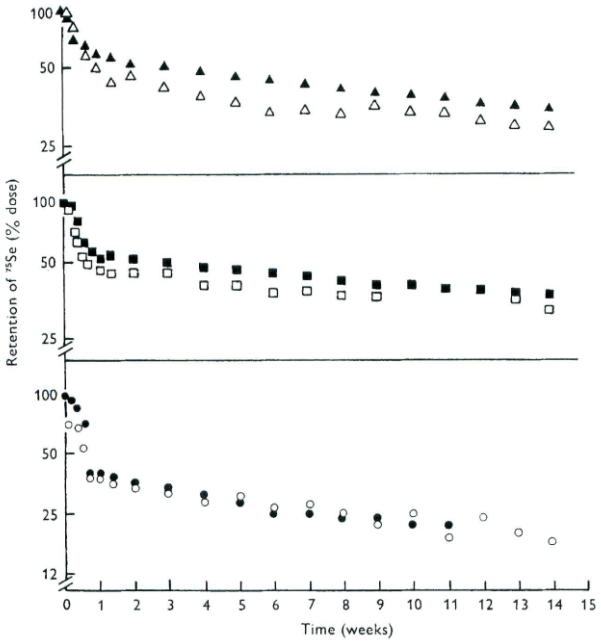


図 2.7.2-3 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の健康人女性の全身保持率
△、□、○: 全身カウントからの計算値
▲、■、●: 排泄率からの計算値
上段（被験者 G)、中段（被験者 W)、下段（被験者 R）
（引用文献 7、Fig. 2 改編）

2.7.2.2.2.3 健康人（外国人）へのセレン単回静脈内点滴投与

健康人男性 10 例に ^{74}Se 標識亜セレン酸塩 106 μg Se/500 mL を単回静脈内点滴投与し、投与 24、120 及び 168 時間後の血漿中 ^{74}Se に対する SeP、GSH-Px 及びアルブミン画分での各含有量から各画分中 ^{74}Se の割合を評価した [8]。

投与 24 時間後、SeP 画分に 134%、GSH-Px 画分に 13%、アルブミン画分に 1%存在し、120 時間後では SeP 画分に 94%、GSH-Px 画分に 14%存在し、アルブミン画分にはなかった。168 時間後では SeP 画分に 67%、GSH-Px 画分に 20%存在し、アルブミン画分にはなかった（表 2.7.2-6)。投与されたセレンは SeP に直ちに取り込まれ、GSH-Px には緩徐に取り込まれた。

表 2.7.2-6 ^{74}Se 標識亜セレン酸塩単回静脈内投与後の血漿中 ^{74}Se に対する SeP 画分、GSH-Px 画分、アルブミン画分中の ^{74}Se 割合

投与後（時間）	血漿中 ^{74}Se に対する各 Se 含有画分中 ^{74}Se の割合（%）		
	SeP 画分	GSH-Px 画分	アルブミン画分
24	134±19	13±2	1±2
120	94±10	14±6	-7±9
168	67±13	20±7	-10±10

平均値±SE（n=5）
（引用文献 8、Table 4 改編）

2.7.2.2.2.4 セレン栄養状態の異なる健康人（外国人）へのセレン単回静脈内点滴投与

中国の 3 地域に住む異なるセレン栄養状態の男性被験者 30 名を低セレン群（Lo-Se）、正常セレン群（Adeq–Se）、高セレン群（Hi-Se, first infusion）にそれぞれ 10 名割り付け、^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを 5 時間単回点滴静注した（Lo-Se: 52.5 µg Se、Adeq-Se: 105 µg Se、Hi-Se: 105 µg Se）。投与前の 3 群のセレン指標を示す（表 2.7.2-7） [9]。

投与後 7 日間はそれぞれの地域の食物を摂取し（Lo-Se: 30 µg Se/日、Adeq-Se: 110 µg Se/日、Hi-Se: 480 µg Se/日）、24 時間毎に血液、尿サンプルを回収した。Hi-Se 群はその後に低セレン地域へ移動し、その地域の食物（43 µg Se/日）を 70 日間摂取した。移動 64 日目に 113 µg Se を点滴静注し、その後 7 日間の血液、尿サンプルを回収した（Hi-Se, second infusion）。

食事からのセレン摂取量が多いほど ^{74}Se 亜セレン酸ナトリウム由来の尿中セレン排泄率は増加し、セレン栄養状態による薬物動態への影響を認めた（図 2.7.2-4）。

表 2.7.2-7 ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム投与前のセレン指標

パラメータ	低セレン群 （n=10）	正常セレン群 （n=10）	高セレン群 （n=10）
1 日セレン摂取量（µg Se/日）	10.1±1.1	36.8±1.7	480±88
尿中セレン排泄量（µg Se/日）	6.6±0.7	27.7±2.6	257±31
血漿中セレン濃度（µg Se/dL）	2.95±0.26	7.52±0.22	35.6±3.6

平均値±SE

（引用文献 9、Table 1 改編）

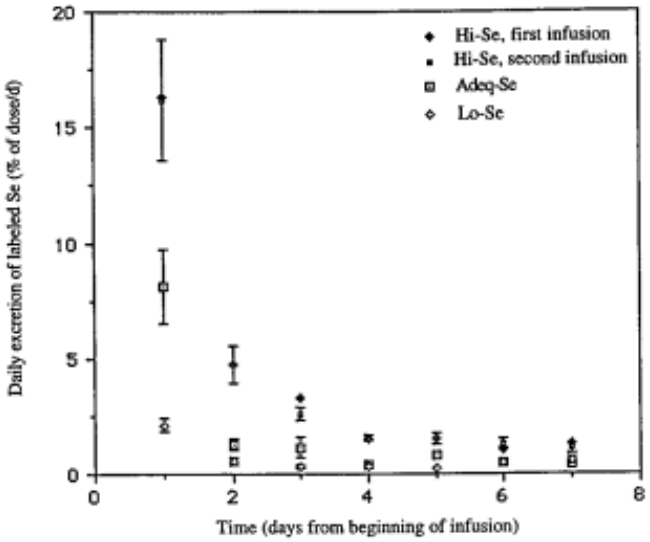


図 2.7.2-4 ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回点滴静注時の尿中排泄率（%）

平均値±SD

（引用文献 9、Fig. 4 改編）

2.7.2.2.2.5 健康人（外国人）へのセレン単回経口投与

健康人男性 1 例に ^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 300 μg Se/日を単回経口投与し、呼気中 DMSe 排泄量、尿中 ^{77}Se 及び食餌由来セレン（内在性セレン）排泄量を測定した [10]。

内在性セレン排泄量（バックグラウンド値）は呼気中及び尿中ともに変動が大きかった（図 2.7.2-5）。呼気中 DMSe 及び尿中総セレン量はそれぞれ、1.5 時間、4.5 時間後にピークに達し、その後急速に減少した（図 2.7.2-6）。10 日間で摂取した亜セレン酸塩に対する DMSe の総排泄量は 11.2%であり、尿中セレン排泄量は約 18.5%であった。

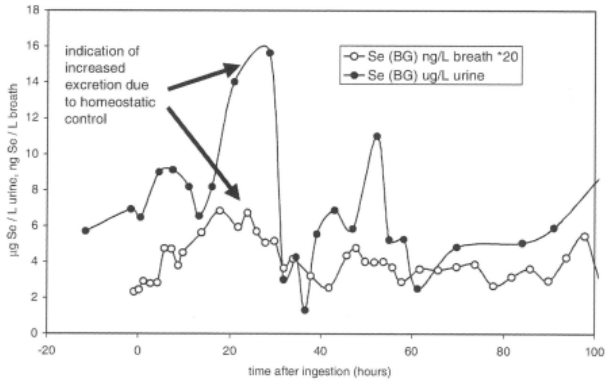


図 2.7.2-5 ^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の呼気中 ^{77}Se DMSe 及び尿中総 ^{77}Se バックグラウンド濃度
（引用文献 10、Fig. 6 改編）

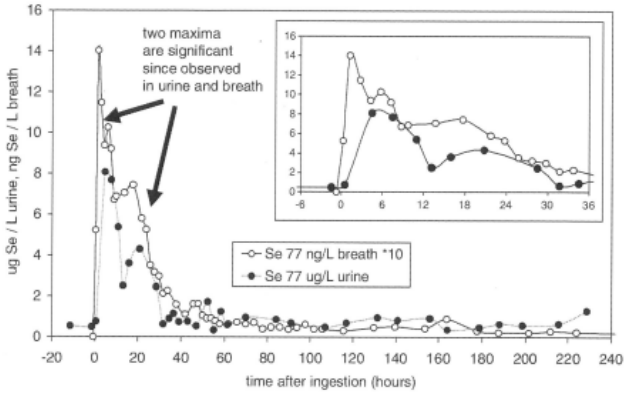


図 2.7.2-6 ^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の呼気中 ^{77}Se DMSe 及び尿中総 ^{77}Se 濃度
（引用文献 10、Fig. 5 改編）

2.7.2.2.2.6 健康人（外国人）へのセレン単回経口投与

健康人 7 例（男性 3 例、女性 4 例）に亜セレン酸ナトリウム（200 μg Se/日）を単回経口投与し、投与前、投与 9 時間後及び 9～15 時間後の尿を採取し、代謝物を分析した [11]。

尿中代謝物として、セレノシュガー1、3 及び TMSe を検出した（表 2.7.2-8）。これらの尿中代謝物には個人差を多少認めたが、セレノシュガー1、3 を 7 例すべてで検出した。

表 2.7.2-8 亜セレン酸ナトリウム単回経口投与前後の尿中代謝物

被験者	性別	投与後時間（時間）	セレノシュガー1（μg Se/L）	セレノシュガー3（μg Se/L）	TMSe（μg Se/L）
V1	男性	0	微量	微量	微量
		9	0.7	0.9	0.08（5）
		9～15	微量	微量	微量
V2	男性	0	2.0	1.7	0.03（1）
		9	43	3.7	d.s.
		9～15	2.1	微量	< 0.01
V3	男性	0	1.0	1.4	0.09（4）
		9	2.4	2.2	0.18（4）
		9～15	1.9	微量	0.05
V4	女性	0	微量	微量	0.37
		9	11	2.4	15（53）
		9～15	3.1	1.2	5.5（56）
V5	女性	0	微量	微量	0.18
		9	15	1.0	4.6（22）
		9～15	5.7	1.1	4.0（37）
V6	女性	0	1.1	0.9	0.02（1）
		9	2.8	1.5	0.07（2）
		9～15	2.8	1.6	0.04（1）
V7	女性	0	0.8	微量	0.04
		9	20	2.6	0.28（1）
		9～15	3.1	微量	0.07

括弧内: 同定された Se 代謝物の合計のうち TMSe の占める割合（%）

d.s.: Distorted signal

（引用文献 11、Table 1, 2 改編）

2.7.2.2.2.7 TPN 施行患者（日本人）へのセレン反復静脈内投与

長期 TPN 施行を受けている患者 55 例（15 歳以下の小児 6 例含む）を対象として、血清中セレン濃度、GSH-Px 活性、尿中セレン排泄とセレン補給効果、セレンの薬物動態を検討した [12]。

また、亜セレン酸ナトリウム（100～200 μg/日）を 5 例に反復静脈内投与した。

セレン濃度は蛍光法で、GSH-Px 活性は Paglia & Valentine の方法（改良法）で測定した。

健康人対照と TPN 施行前の患者の各セレンパラメータを表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9 健康人と患者（TPN 施行前）のセレン指標

	健康人対照	TPN 患者
血清中セレン濃度（μg/dL）	13.95±4.35	12.12±4.72
血清中 GSH-Px 活性（IU）	708.0±253.0	655.0±447.0
尿中セレン排泄量（μg/g Cr）	45.6±20.0	ND

平均値±SD（健康人対照 n=32、TPN 患者 n=20）

ND: not done

（引用文献 12、Table 1 改編）

1) 血清中セレン濃度

セレン非投与 TPN 施行患者 50 例の血清中セレン濃度を示した（図 2.7.2-7）。TPN 開始 1 ヵ月後のセレン濃度は、33 例中 19 例（58%）が基準値を下回った。血清中セレン濃度は、TPN 施行期間の延長に伴い漸減した。

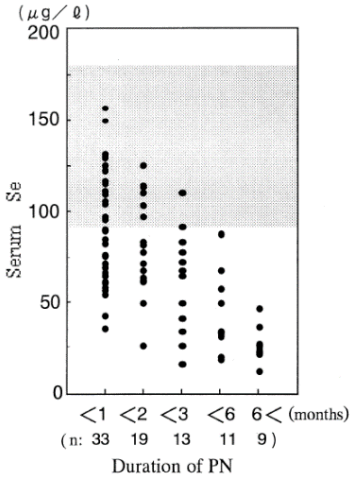


図 2.7.2-7 血清中セレン濃度と TPN 施行期間（セレン非投与）
影: 基準値の範囲
（引用文献 12、Fig. 1 改編）

2) 血清中 GSH-Px 活性

同一集団（50 例）の血清中 GSH-Px 活性は、TPN 施行期間の延長に伴い漸減した（図 2.7.2-8）。

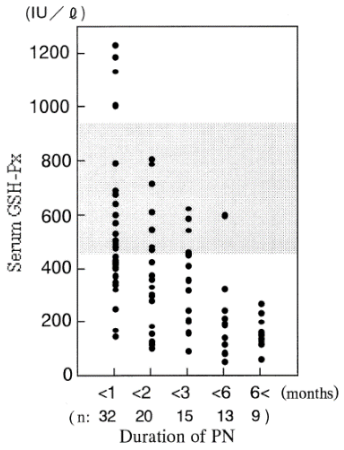


図 2.7.2-8 血清中 GSH-Px 活性と TPN 施行期間（セレン非投与）
影: 基準値の範囲
（引用文献 12、Fig. 2 改編）

3) 尿中セレン排泄及びセレン投与の影響

セレン非投与患者 13 例で、尿中セレン濃度は血清中セレン濃度と有意な相関を認めた（線形回帰分析: r=0.707, p<0.05）（図 2.7.2-9）。一方、セレン静脈内投与患者 5 例では、尿中セレン濃度は血清中セレン濃度の上昇に伴い指数関数的に上昇した（図 2.7.2-9）。

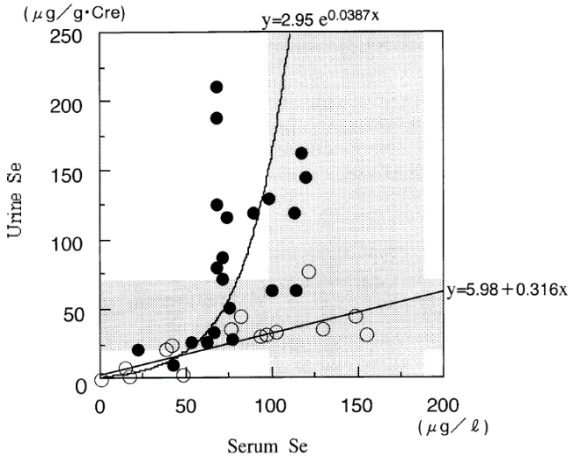


図 2.7.2-9 セレン投与患者及びセレン非投与患者の血清中セレン濃度及び尿中セレン濃度の相関

○: セレン非投与患者（n=15、患者 13 例）●: セレン投与患者（n=21、患者 5 例）

影: 基準値範囲

（引用文献 12、Fig. 4 改編）

2.7.2.2.2.8 TPN 施行患者（外国人）へのセレン反復静脈内投与

TPN 施行中の吸収不良を伴う患者 7 例に亜セレン酸を反復静脈内投与し、1 ヵ月ごとに 0, 80, 160 μg/日と増量した（男性 3 例、女性 4 例; 平均 44.0±10.7 歳; 短腸症候群 5 例、強皮症・胃機能障害 1 例、膵炎 1 例） [13]。増量の前に 24 時間の蓄尿と採血を行った。投与終了後、減量による反応を見るには、160 μg/日から 80 μg/日に減量し、数ヵ月後に採血、採尿を行った（4 例）。血漿中セレン濃度及び尿中セレン排泄量を評価した。

セレン指標は、亜セレン酸投与前は 8 例の健康人対照値（男性 5 例、女性 3 例、平均±SE : 37.2±8.4 歳）より低値であった。血漿中セレン濃度は、0 μg/日投与で 3.4 μg/dL から 80 μg/日投与で 5.0 μg/dL、160 μg/日投与で 7.0 μg/dL に上昇し、健康人対照と比較して有意な差を認めなかった。尿中セレン排泄量は、0 μg/日投与で 23 μg/日、80 μg/日の投与で 34 μg/日、160 μg/日投与で 72 μg/日に上昇した（表 2.7.2-10）。

試験終了後に 80 μg/日に減量したとき、血漿中セレン濃度は 2 例/4 例で低下した。

表 2.7.2-10 亜セレン酸反復静脈内投与によるセレン指標

セレン指標	TPN 施行患者			健康人対照
	0 μg/日	80 μg/日	160 μg/日	
血漿中セレン濃度（μg/dL）	3.4±0.6	5.0±0.24	7.0±0.2	12.0±0.33
尿中セレン排泄量（μg/日）	23.0±3.8	34.0±1.9	72.0±1.1	39.0±2.9

平均値±SE

（引用文献 13、Table 2 改編）

2.7.2.2.2.9 TPN 施行患者（外国人）へのセレン反復静脈内投与（bolus）

TPN 施行中の短腸症候群患者 9 例を対象とし、亜セレン酸ナトリウム 200 μg/日を 4 ヵ月投与後、100 μg/日に減量して 8 ヵ月間、反復静脈内投与した（計 12 ヵ月）（男性 1 例、女性 8 例; 25～65 歳）[14]。TPN は毎日もしくは少なくとも週に 5 回、亜セレン酸ナトリウムは少なくとも 5 回/週で静脈内注射した（TPN 開始直前に bolus 投与）。血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性は、セレン投与 3 ヵ月前、投与前、投与 1、4、12 ヵ月後に評価した。投与前は、全患者でセレン指標が極度に低下していたが、セレン欠乏症を示す臨床症状はなかった。

血漿中セレン濃度は 200 μg Se/日の 1 ヵ月投与により有意に上昇したが、更なる 200 μg Se/日の 3 ヵ月や 100 μg Se/の 8 ヵ月投与では有意な変化を及ぼさなかった。セレン投与により血漿中セレン濃度は健康人対照の値に比べ有意に上昇した（$p<0.05$）（図 2.7.2-10）。

血漿中 GSH-Px 活性は 200 μg Se/日の 1 ヵ月投与により有意に上昇したが、その後に有意な変化はなかった。セレンの投与により血漿中 GSH-Px 活性に健康人対照と比較して有意な差はなくなった。

全患者でセレン欠乏症状を示さず、セレン過剰に起因する臨床症状の変化はなかった。血漿中セレン濃度は 200 μg Se/日の 1 ヵ月投与で健康人対照と比較して有意に上昇したが、その後更なる上昇を認めず、プラトー値は推定される毒性レベル約 6 μmol/L には至らなかった。

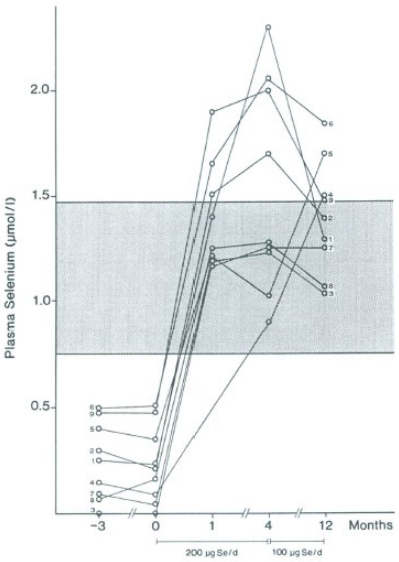


図 2.7.2-10 亜セレン酸ナトリウム静脈内投与前後の血漿中セレン濃度
網掛部分: 健康人対照 41 例の 95%パーセンタイル
（引用文献 14、Fig. 1 改変）

2.7.2.2.2.10 TPN 患者（外国人）へのセレン反復静脈内注射

TPN 施行中の短腸症候群の患者 10 例（中央値 41 歳、25～65 歳）に、亜セレン酸ナトリウム又はプラセボを 4 ヵ月間反復静脈内投与し、プラセボ投与患者にはその後に亜セレン酸ナトリウムを 4 ヵ月投与した [15]。亜セレン酸ナトリウムは 200 µg Se/日の用量で 1 週間に 5～7 回、TPN 開始直前に静脈内投与した。血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性を評価した。

すべての患者の投与前血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH- Px 活性は、健康人対照値より低下していた。血漿中セレン濃度は、投与 1 ヵ月後に全患者で健康人対照と同程度まで回復し、投与 4 ヵ月後もその値を維持した。血漿中 GSH-Px 活性は、投与 1 ヵ月以内に 9 例が上昇・回復した。（表 2.7.2-11）

表 2.7.2-11 亜セレン酸ナトリウム投与によるセレン指標の推移

セレン指標		投与前	投与 4 ヵ月後	健康人対照
血漿中セレン濃度	（µg/dL）	約 1.7（約 0～5.4）	約 9.9（約 0.7～17.9）	約 8.8（約 6.0～14.7）
	（µmol/L）	0.21（0～0.69）	1.25（0.90～2.27）	1.11（0.75～1.86）
血漿中 GSH-Px 活性（U/L）		64（22～186）	280（140～497）	309（217～504）

中央値（範囲）
（引用文献 15、Table 1 改編）

2.7.2.2.2.11 TPN 施行患者（外国人）におけるセレン単回経口投与後並びに単回静脈内投与（bolus）

TPN 施行中の短腸症患者 8 例及び健康人対照 6 例に対し、^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを単回経口投与後（200 μg Se、^{75}Se 0.4 MBq）に単回静脈内投与（bolus 又は 12 時間点滴）（0.4 MBq ^{75}Se（< 5 μg Se））した場合の ^{75}Se 吸収率及び排泄率を 14 日間評価した [16]。静脈内投与試験は、経口投与試験の 3～6 週間後に行った。

^{75}Se 単回経口投与後のセレン腸管吸収率は、健康人対照（79～91%、中央値 82%）と比較して TPN 施行患者（2～58%、中央値 20%）は有意に低かった（$p<0.001$）（表 2.7.2-12）。

^{75}Se の bolus 投与と 12 時間点滴投与での糞中累積排泄率及び尿中累積排泄率は、TPN 施行患者と健康人対照者それぞれでの間で差はなかった（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-12 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の糞中累積排泄率、尿中累積排泄率、体内残存率

		投与量に対する割合（%）			
		糞中累積排泄率	尿中累積排泄率	体内残存率	
		5 日後	5 日後	5 日後	14 日後
患者	1	97.8	0.3	0.7	0.7
	2	93.4	0	1.0	1.5
	3	82.9	1.4	11.9	10.0
	4	85.4	2.7	15.6	7.4
	5	77.2	1.0	12.1	11.5
	6	78.5	0.7	11.9	11.7
	7	56.5	4.1	35.3	30.0
	8	43.3	3.7	48.8	42.2
対照（n=6）	範囲（中央値）	15.9～23.5（19.9）	8.7～18.7（16.2）	46.4～75.8（57.5）	41.8～60.0（51.8）

n=8

（引用文献 16、Table 3 改編）

表 2.7.2-13 ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与後の糞中累積排泄率、尿中累積排泄率、体内残留率

		投与量に対する割合（%）			
		糞中累積排泄率	尿中累積排泄率	体内残留率	
		5 日後	5 日後	5 日後	14 日後
患者	1	4.3	6.0	91.7	84.9
	2	3.7 *	5.9 *	94.7 *	90.7 *
	3	4.6 *	11.4 *	85.5 *	72.7 *
	4	3.8	7.4	86.7	76.6
	5	1.7	14.0	79.9	69.4
	6	2.8	23.9	73.0	62.5
	7	7.6 *	7.5 *	88.6 *	77.7 *
	8	—	—	—	—
対照（n=6）	範囲（中央値）	1.2～3.1（2.2）	18.7～29.3（24.4）	60.4～68.5（66.4）	51.1～58.9（56.8）

*: 12 時間点滴

n=8

（引用文献 16、Table 4 改編）

2.7.2.2.2.12 TPN 施行患者（日本人）へのセレン反復静脈内投与

長期 TPN 施行患者の各セレン指標に対する亜セレン酸投与の影響を検討した[17]。

セレン非投与下で長期 TPN を施行した患者の血漿中セレン濃度は、健康人対照と比較して有意に低値であった（$p<0.05$）

1) on 試験: 血漿中セレン濃度の経時変化

セレン非投与下で長期 TPN を施行した患者 6 例と、健康人対照 28 例に亜セレン酸を 100 µg Se/日、TPN で 4 週間反復静脈内投与し、更に 1 年後、200 µg Se/日、TPN、46 週間投与した。

血漿中セレン濃度は、セレン投与前、投与 14 週間後までは 2 週間毎、次いで 22 週間後、30 週間後、38 週間後、及び 46 週間後に評価した。血漿中セレン濃度は原子吸光法で測定した。

成人への 100 µg Se/日投与では、血漿中セレン濃度は投与前値と比較して有意に上昇しなかった。200 µg Se/日投与では、血漿中セレン濃度は、投与 4 週間後以降では投与前値と比較して有意に上昇し（$p<0.05$）、健康人対照値まで回復した（表 2.7.2-14、図 2.7.2-11）。

表 2.7.2-14 TPN 患者と健康人の血漿中セレン濃度（投与前）

セレン指標	TPN 患者	健康人
血漿中セレン濃度（µg/dL）	7.3±1.8	12.0±3.1

平均値±SD（TPN 患者 n=6、健康人 n=28）

（引用文献 17、本文情報より作成）

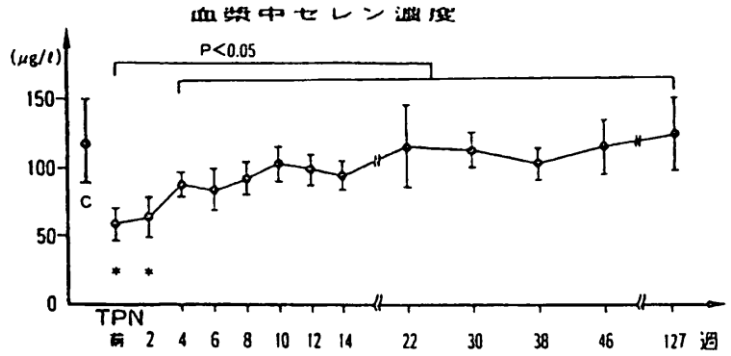


図 2.7.2-11 TPN 施行患者への亜セレン酸（200 µg Se/日）投与での血漿中セレン濃度の経時的変化

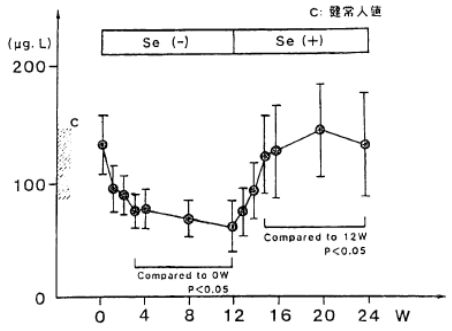
平均値±SD（n=6）

（引用文献 17、Fig. 5 改編）

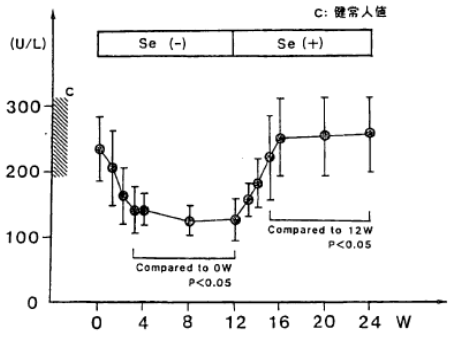
2) on-off 試験: 血漿中セレン濃度の経時変化

セレン投与中の TPN 施行患者を対象とし、セレン投与を一定期間中止しその後再開する on-off 試験で、セレン欠乏及びセレン欠乏から回復に至る各セレン指標の経時的変化を検討した。

セレン投与下で長期 TPN を施行した患者 6 例及び健康人対照者 28 例を対象として実施した。即ち、セレン無投与 12 週間後に、亜セレン酸を 200 μg Se/日（成人）又は 7～10 μg Se/kg/日（小児）、TPN で 12 週連続投与し、血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性を評価した。各セレン指標は、中止及び再投与後の最初の 4 週は毎週、その後は 4 週毎に測定した。血漿中セレン濃度は蛍光分析法、血漿中 GSH-Px 活性は Paglia & Valentine の方法で測定した。TPN 施行患者では、セレン中止前の各セレン指標はいずれも健康人対照値内に維持された。セレン投与を中止（off）することにより各セレン指標は著しく低下したが、セレン投与再開（on）により再投与前と比較して有意に上昇した（図 2.7.2-12、表 2.7.2-15）。



血漿中セレン濃度



血漿中 GSH-Px 活性

図 2.7.2-12 TPN 施行患者への亜セレン酸投与の on-off 試験でのセレン指標の経時的変化
平均値±SD（n=6）
（引用文献 17、図 9, 10 改編）

表 2.7.2-15 TPN 施行患者への亜セレン酸投与の on-off 試験でのセレン指標の経時的変化

セレン指標	投与中止前	投与中止期間				再投与期間		
		1 週	2 週	3 週	12 週	1 週	2 週	3 週
血漿中セレン濃度（μg/dL）	13.6±2.8	－	－	7.5±1.4	6.1±2.2	－	9.5±2.5	12.5±3.3
血漿中 GSH-Px 活性（U/L）	236±50	－	162±43	140±36	128 ± 32	－	－	220±64

平均値±SD（n=6）

（引用文献 17、本文情報より作成）

2.7.2.2.2.13 健康人（外国人）のセレン体内薬物動態に及ぼすアスコルビン酸の影響（薬物相互作用）

健康人でアスコルビン酸を反復経口投与した際の ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後のセレン薬物動態への影響を評価した [18]。

健康人男性 8 例（18～25 歳）を対象として、^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの薬物動態に与えるアスコルビン酸の影響を、アスコルビン酸補充群と同制限群で比較した。

補充群: アスコルビン酸 1 g/日、25 日間、4 例、9 日目に ^{74}Se 単回経口投与

制限群: アスコルビン酸 20 mg/日、45 日間、4 例、29 日目に ^{74}Se 単回経口投与

^{74}Se 単回経口投与前夜は絶食、朝 8 時に投与後は 12 時まで水以外は絶飲食とした。

血漿、尿、糞中 ^{74}Se は中性子放射化分析法で測定した。

アスコルビン酸制限群はアスコルビン酸補充群と比較するとセレンの吸収率が低下したが、血漿中セレン濃度には影響しなかった（表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-16 アスコルビン酸の補充群及び制限群でのセレン摂取量及びセレン排泄量

群	セレン摂取（μg/日）	セレン排泄（μg/日）		セレンバランス（μg/日）	セレン吸収率（%）	血漿中セレン濃度（μg/dL）	血漿中アスコルビン酸（mg/dL）
		尿	糞				
補充群	305±41	110±8	32±5	163±9	75±0.3	10.5±0.4	1.56 ±0.34
制限群	294±63	117±4	56±2	121±9	59±6	10.3±0.8	0.27±0.2

平均値±SE（n=4）

（引用文献 18、Table 3 改編）

2.7.2.2.2.14 本剤の臨床試験における性別の影響（内因性要因; 性別）

本剤の短期試験及び長期試験では、性別について部分集団解析を実施した（2.7.3.3.3 参照）。

短期試験（4 週）の血清セレン濃度（平均値±SD）は、男性は 4.41±2.25 μg/dL から 9.70±1.57 μg/dL に、女性は 1.78±1.45 μg/dL から 8.10±2.07 μg/dL にそれぞれ上昇し、長期試験（52 週）の血清セレン濃度は、男性は 8.23±2.46 μg/dL から 10.35±1.73 μg/dL に、女性は 7.38±2.36 μg/dL から 10.18±1.66 μg/dL にそれぞれ上昇・維持された。

短期試験では、いずれの部分集団においても、投与 4 週間後の時点で有意に血清セレン濃度が上昇し、その後、維持されており、性別にかかわらず、本剤の有効性が示された。この結果より、本剤の薬物動態に及ぼす性差はないと考えられた。

2.7.2.2.2.15 健康乳児（外国人）へのセレン反復経口投与（内因性要因; 年齢）

1 歳未満の健康乳児 9 例（男性 6 例、女性 3 例、生後 64～198 日、体重 4.69～7.93 kg）を対象として、^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム含有乳児用製剤を反復経口摂取後の ^{74}Se の吸収及び排泄を検討した [19]。

^{74}Se 処置前、最低 1 週間はセレン無添加の試験用製剤（Carnation Follow-Up®、Carnation、Glendale、CA、USA: Se が追加されていない人工乳で、セレン濃度は 0.16 µmol Se/L（約 1.2 µg Se/dL））を、試験期間 3 日間は ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 10 µg を投与した。

血漿中及び尿中セレン濃度は原子吸光法で、血漿中 GSH-Px 活性は Belsten & Smith の方法で測定した。尿及び糞は metabolic bed を用いて 72 時間回収した。

乳児の背景因子を示した（表 2.7.2-17）。72 時間の期間に、製剤 3,133±403 g を摂取した（^{74}Se 添加製剤と無添加製剤の合計）。^{74}Se 添加製剤の完食時間は、17.9±5.1 時間であった。尿及び糞量は、それぞれ 173±46 g 及び 1,701±271 g であった。

^{74}Se 標識亜セレン酸の吸収率及び尿中排泄率はそれぞれ平均 73.4%及び 9.7%であった（表 2.7.2-18）。総セレン摂取量（平均 60.8 µg）に基づく吸収率及び尿中排泄率は、それぞれ平均 75.7%及び 34.9%であった（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-17 乳児でのセレン指標

血漿中セレン濃度	µg Se/dL	約 6.7±1.3（約 5.1～9.2）
	µmol Se/L	0.84±0.17（0.64～1.16）
血漿中 GSH-Px 活性	nmol NADPH/分	10.1±1.4（8.0～11.8）

平均値±SD（範囲）

（引用文献 19、本文情報より作成）

表 2.7.2-18 乳児での ^{74}Se 標識亜セレン酸反復経口投与時の吸収率及び尿中排泄率

	^{74}Se 標識亜セレン酸
吸収率（%）	73.4±5.8（63.0～81.4）
尿中排泄率（%）	9.7±2.8（6.1～15.0）

平均値±SD（範囲）（n=9）

（引用文献 19、Table 1 改編）

表 2.7.2-19 乳児での総セレン摂取量に基づくセレンの吸収率及び尿中排泄率

総セレン摂取量（µg）	60.8 ±4.6（53.4～67.0）
セレン吸収量（µg）	45.6 ±5.2（36.2～53.3）
セレン吸収率（%）	75.7±5.4（67.8～84.1）
尿中セレン排泄量（µg）	21.0±4.2（14.7～26.3）
尿中セレン排泄率（%: 摂取量に対する割合）	34.9±7.0（25.1～42.8）

平均値±SD（範囲）（n=9）

（引用文献 19、Table 2 改編）

2.7.2.2.2.16 授乳婦（外国人）へのセレン単回経口投与（内因性要因; 授乳婦）

授乳中の健康人女性（授乳婦）6 例、分娩後 2～3 ヵ月授乳をしていない健康人女性 6 例及び妊娠経験のない健康人女性 7 例の 3 群を対象として、^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 41.6 μg を経口投与し、^{76}Se の吸収率及び母乳への移行率を評価した [20]。

^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムは授乳婦群で吸収され（図 2.7.2-13）、母乳中に移行した（図 2.7.2-14）。授乳婦群において、^{76}Se の尿中排泄率は他の 2 群よりも低く、体内保持率は高かった（図 2.7.2-15、表 2.7.2-20）。

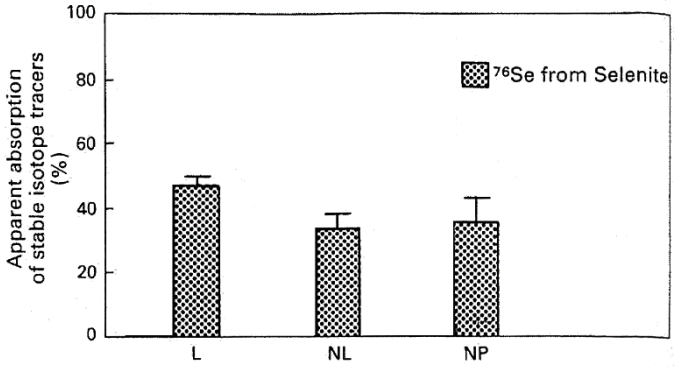


図 2.7.2-13 ^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの見かけの吸収率（投与 24 時間後）
L: 健康授乳婦（n=6）
NL: 授乳していない健康人女性（n=6）
NP: 妊娠経験のない健康人女性（n=7）
（引用文献 20、Fig. 1 改編）

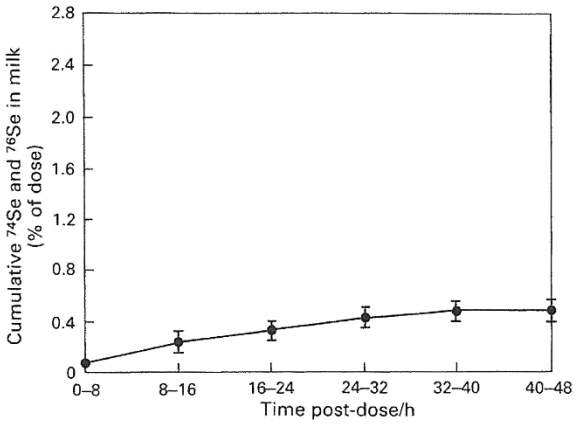


図 2.7.2-14 ^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの母乳中への累積移行率
平均値±SE（n=6）
（引用文献 20、Fig. 3 改編）

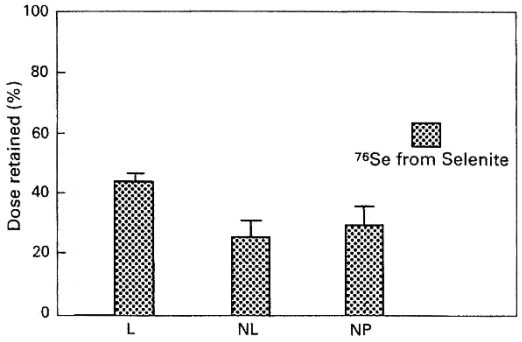


図 2.7.2-15 ^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムの体内保持率（投与 24 時間後）

L: 健康授乳婦（n=6）、NL: 授乳していない健康人女性（n=6）

NP: 妊娠経験のない健康人女性（n=7）

（引用文献 20、Fig. 5 改編）

表 2.7.2-20 ^{76}Se マスバランスの要約

群（n）		投与量に対する割合（%）			
		排泄率			保持率
		糞	尿	母乳	
対象	健康授乳婦（6）	50.8	5.1	0.5	43.2
	授乳していない健康人女性（6）	65.2	6.3	－	25.8
	妊娠経験のない健康人女性（7）	63.0	6.9	－	30.3

平均値

糞: 投与日、尿: 投与後 0～120 時間、母乳: 投与後 0～48 時間

（引用文献 20、Table 2 改編）

2.7.2.2.2.17 慢性腎不全患者（外国人）の血中セレン濃度（内因性要因; 腎機能障害）

腎障害患者で血中セレン関連パラメータを検討した [21]。

3 群の腎機能障害患者と健康人（29 例）で血漿、血清及び全血中セレン濃度の比較、血液透析（HD）施行前後のセレン濃度を比較した。腎障害患者の年齢、性別の詳細情報はなかった。

・慢性腎不全患者 9 例（タンパク尿あり、HD なし）
・慢性腎不全患者 10 例（HD なし）
・終末期腎疾患患者 10 例（HD あり: 3～5 時間を 3 回/週施行。Cuprophan Hollow-fiber dialyzer、血液流速 300～400 mL/min、透析液流速 500 mL/min）

セレン濃度の測定は、原子吸光法で行った。血清、血漿及び全血中セレン濃度はすべて、3 群の腎障害患者群とそれぞれの健康人対照群との間で有意な差はなかった（表 2.7.2-21）。HD 実施の終末期腎疾患患者群で、血清及び血漿中セレン濃度は HD 施行後は有意に高かった。全血中セレン濃度は HD 前後で有意な差はなかった（表 2.7.2-22）。

表 2.7.2-21 腎障害患者群及び健康人対照群での血中セレン濃度

疾患状態	対象（n）	セレン濃度（μg/dL）		
		血漿	血清	全血
タンパク尿（+）（HD（-））	患者（8）	15.9±5.3	12.9±3.4	16.6±4.9
	対照（8）	16.7±3.6	12.7±2.0	20.9±4.4
慢性腎不全（HD（-））	患者（9）	13.7±2.9	13.2±3.4	16.5±5.2
	対照（9）	14.5±3.6	13.1±2.5	18.2±5.3
終末期腎疾患（HD（+））	患者（9）	15.0±4.4	11.3±1.2	18.3±5.2
	対照（9）	16.4±3.6	12.8±1.9	16.1±3.4

平均値±SD、各群の 1 検体は欠損した

（引用文献 21、Table 2 改編）

表 2.7.2-22 終末期腎疾患患者における血液透析前後の血中セレン濃度

マトリックス	セレン濃度（μg/dL）		p 値
	血液透析前	血液透析後	
血漿	15.0±4.4	15.9±5.1	0.0225*
血清	11.3±1.2	13.6±2.4	0.0052*
全血	18.3±5.2	17.6±2.5	0.4781

平均値±SD（n=10）

* $p<0.05$

（引用文献 21、Table 3 改編）

2.7.2.2.2.18 CRF 患者（外国人）の血漿中セレン濃度及び血中 GSH-Px 活性（内因性要因; 腎機能障害）

病期の異なる CRF 患者 150 例（51.0±13.3 歳、範囲 18～80 歳）と、健康人対照 30 例（41.6±9.25 歳、範囲 23～64 歳）、S_{cr}: 0.89±0.12 mg/dL）を対象として、血中及び血漿中セレン濃度、血漿中 GSH-Px 活性を検討した（表 2.7.2-23） [22]。CRF 患者 4 群（I、II、III、IV 群）と健康人対照の血漿中及び血中セレン濃度を示した（図 2.7.2-16）。

I 群の血漿中セレン濃度は健康人対照群と比較して有意な差はなかった。しかし、II 群

及び III 群では、対照群と比較して 11～15%低かった（p<0.02）。IV 群は、血漿中セレン濃度は健康人対照群と比較して 28～32%低かった（p<0.0001）。血漿中 GSH-Px 活性に関しては、CRF 患者群の腎障害の進行とともに漸減し、IV 群では健康人対照群の 34%にまで低下した（p<0.0001）（図 2.7.2-17）。

表 2.7.2-23 CRF 患者の患者分類

患者分類（群名）	n	血漿クレアチニン値（mg/dL）	
		基準クレアチニン値（S_{cr}）	平均± SD
初期の腎障害患者（I 群）	55	1.36 mg/dL まで	1.05±0.18
中等度の腎障害患者（II 群）	40	1.37～2.50 mg/dL まで	1.72±0.29
高度の腎障害患者（III 群）	40	2.51～7.00 mg/dL まで	3.96±1.19
末期の腎障害患者（IV 群）	15	7.00 mg/dL を超える	4.87±2.62

（引用文献 22、本文より作成）

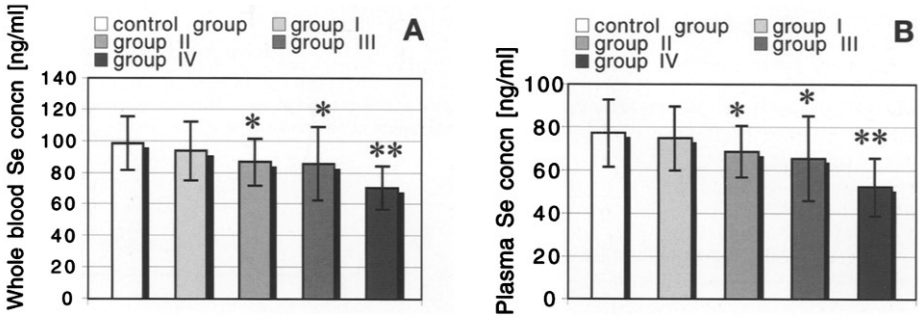


図 2.7.2-16 CRF 患者群及び健康人対照群の血中セレン濃度
平均値±SD
I 群（n=55）、II 群（n=40）、III 群（n=40）、IV 群（n=15）
* p<0.01, ** p<0.0001.
（引用文献 22、Fig. 1 改編）

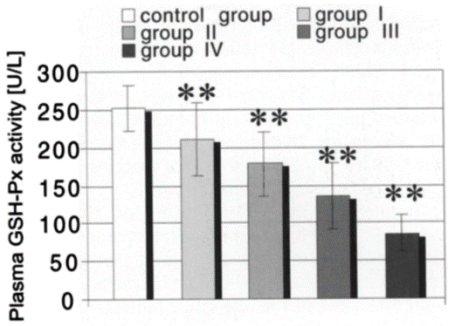


図 2.7.2-17 CRF 患者群及び健康人対照群の血漿中 GSH-Px 活性
平均値±SD
I 群（n=55）、II 群（n=40）、III 群（n=40）、IV 群（n=15）
** p<0.0001
（引用文献 22、Fig. 4 改編）

2.7.2.2.2.19 血液透析患者（外国人）へのセレン反復静脈内投与（内因性要因; 腎機能障害）

慢性尿毒症の HD 施行患者 6 例（55～76 歳; 糸球体腎炎 3 例、痛風 1 例、糖尿病 1 例、腎血管硬化症 1 例）に、グルコン酸亜鉛（5 mg/日、3 回/週、20 週）と、亜セレン酸ナトリウム（50 μg/日、3 回/週、5 週、その後 100 μg/日、3 回/週、15 週）を反復静脈内投与した [23]。両薬剤とも、4 時間の各 HD 施行の最終 15 分間に投与した。血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性を評価した。各セレン指標の基準値は、健康人 168 例（男性 74 例、女性 94 例、範囲 40～50 歳）より算出した。

投与前は、すべてのセレン指標が基準値未満であった（表 2.7.2-24）。血漿中セレン濃度は、投与前は約 3.6±0.8 μg/dL と低値であり、投与 20 週間後（100 μg/日に増量 15 週間後）に 7.1±1.2 μg/dL まで上昇したが、基準値（8.5±1.6 μg/dL）には到達しなかった。血漿中 GSH-Px 活性は、投与 20 週間後に上昇したが基準値未満であった。（表 2.7.2-24）。血漿中 GSH-Px 活性は、投与 4 週間後以降はそれ以前と比較して有意に上昇した（$p<0.05$）（図 2.7.2-18）。

血漿中セレン濃度と血漿中 GSH-Px 活性に有意な相関を認めた（$r=0.72$; $p<0.001$）。

検討した用量範囲では、セレンの毒性は見られなかった。

表 2.7.2-24 血液透析施行患者への亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与前後のセレン指標

セレン指標	基準値	投与前	投与後				
			2 週	4 週	9 週	13 週	20 週
血漿中セレン濃度（μg/dL）	8.5±1.6	3.6±0.8	4.0±1.1	4.5±0.7	5.7±0.9	7.1±0.9	7.1±1.2
血漿中 GSH-Px 活性（U/L）	335±35	62±13	－	－	－	－	151±43

平均値±SD（n=6）

（引用文献 23、本文情報より作成）

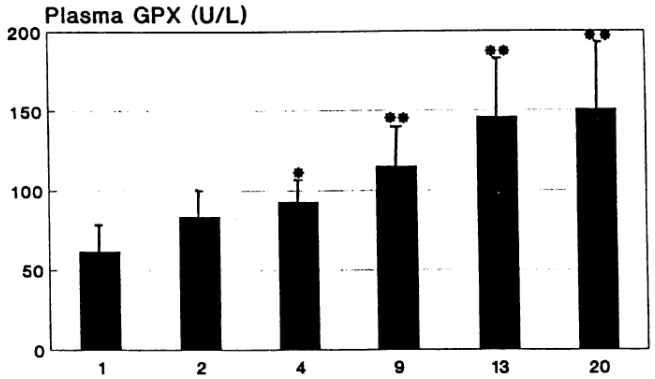


図 2.7.2-18 亜セレン酸ナトリウム投与による血漿中 GSH-Px 活性の経時的変化

平均±SD（n=6）GPX: GSH-Px

Repeared measures ANOVA test, Newman Keuls test: * $p<0.05$; ** $p<0.001$ vs 1, 2 週

（引用文献 23、Fig. 2 改編）

2.7.2.2.2.20 慢性肝疾患患者（外国人）の血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px（内因性要因；肝機能障害）

慢性肝疾患患者 123 例（17～85 歳、平均 53 歳）2 群及び健康人対照 50 例の計 3 群を対象として、血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性を評価した [24]。

慢性肝疾患患者は、A 群（ALT≦40 U/L）、B 群（ALT > 40 U/L）の亜群を設けた。

I 群（59 例）: B 型（32 例）、C 型（23 例）、B+C 型（4 例）

24～85 歳、平均 54 歳

A 群（23 例）、B 群（36 例）

II 群（64 例）: アルコール性（50 例）、自己免疫性（3 例）、原因不明（11 例）

17～83 歳、平均 52 歳

A 群（26 例）、B 群（38 例）

III 群（健康人対照、50 例）: 24～65 歳、平均 42 歳

血漿中セレン濃度は、慢性肝疾患患者では対照群と比較して有意に低かった。血漿中 GSH-Px 活性は、高 ALT 値の患者（I 群 B、II 群 B）で対照群と比較して有意に高かった（表 2.7.2-25、表 2.7.2-26）。

表 2.7.2-25 慢性肝疾患患者の血漿中セレン濃度

群	亜群	n	血漿中セレン濃度（μg/dL）	有意差	
				vs 対照	A vs B
対照	－	50	6.74±1.17	－	－
I 群	A: ALT≦40 U/L	23	4.36±1.21	p<0.0001	p<0.002
	B: ALT>40 U/L	36	5.37±1.16	p<0.0001	
II 群	A: ALT≦40 U/L	26	3.74±1.16	p<0.0001	p<0.002
	B: ALT>40 U/L	38	4.87±1.50	p<0.0001	

平均値±SD

（引用文献 24、Table 1 改編）

表 2.7.2-26 慢性肝疾患患者の血漿中 GSH-Px 活性

群	亜群	n	血漿中 GSH-Px 活性（U/L）	有意差	
				vs 対照	A vs B
対照	－	50	223 ± 40	－	－
I 群	A: ALT ≦ 40 U/L	23	205 ± 28	p<0.04	p<0.001
	B: ALT > 40 U/L	36	243 ± 48	p<0.04	
II 群	A: ALT ≦ 40 U/L	26	208 ± 25	ns	p<0.002
	B: ALT > 40 U/L	38	240 ± 36	p<0.05	

平均値±SD

ns: not significant

（引用文献 24、Table 2 改編）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.2 に示した個々の試験結果について、考察した。

ヒト生体試料試験（2.7.2.2.1 参照）、薬物動態試験（組織分布、代謝、排泄、用量相関性、尿中代謝物、薬物相互作用）（2.7.2.2.2 参照）を考察し、安全性及び認容性に関する推察を行った。

また、内因性要因が薬物動態に与える影響として、性別、年齢（乳児、小児）、授乳婦、妊婦、高齢者などの各ライフステージ）での有効性と安全性、人種、腎機能障害、肝機能障害の影響を考察した（2.7.2.2.2 参照）。

更に、TPN 施行後の血中セレンと関連パラメータの変動を検討した。薬力学に関しては、亜セレン酸ナトリウム投与後の血中セレン指標と GSH-Px 活性との関係を検討した資料を示した（2.7.2.2.2 参照）。

健康人に ^{74}Se 標識亜セレン酸塩又は ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを経口投与したとき、経口吸収率は 44～90%と良好であることから、静脈内投与以外に経口投与の報告も採用した [7,25]。

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.3.1.1 *In vitro* 血中分布

ヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを最終濃度で 2.5 μmol/L になるように添加し、37°C でインキュベーションしたとき、^{75}Se は血球及び血漿間で速やかに分配され、インキュベーション 15 分後には定常状態に到達した（2.7.2.2.1.1 参照）。

ヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム（最終濃度 0.4 μg Se/L）を添加し、25°C で 15 分間インキュベーションしたとき、24 時間で 53%の ^{75}Se が透析除去された。一方、血漿（血球非存在下）で同様に透析したところ、99.5%の ^{75}Se が除去された。（2.7.2.2.1.2 参照）。

ヒト血球を添加した等張リン酸塩緩衝液に亜セレン酸（8 μmol/L）を添加し 37°C で 10 分間反応させた後、HSA 溶液（45 mg/mL）を添加し 1 時間インキュベーションしたとき、セレン含有のピーク画分（画分 2）が HSA 画分と一致したことより、セレンは HSA と結合することが確認された。また、血球を除いたこの反応溶液を肝細胞へ添加し、インキュベーションしたとき、HSA から肝細胞へセレンが移行した。（2.7.2.2.1.3 参照）。

血清又は血漿から分離した SeP、GSH-Px 及びアルブミンのセレン結合量を測定し、総セレン量（75±6 μg/L）に対する各タンパク質に結合しているセレンの割合は、SeP に 53%、GSH-Px に 39%、アルブミンに 9%であった（2.7.2.2.1.4 参照）。

2.7.2.3.1.2 酵素阻害

In vitro でヒト肝ミクロソームを用いて亜セレン酸ナトリウム（2.5×10^{-7}～10^{-6} mol/L）の各 CYP 分子種の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、全濃度で CYP1A2、2C9、2E1 及び CYP3A4 が阻害され、10^{-6} mol/L ではこれら CYP 活性の 50%以上が阻害された（2.7.2.2.1.5 参照）。

2.7.2.3.2 薬物動態

2.7.2.3.2.1 分布

In vitro でヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを添加し、37°C でインキュベーションしたとき、^{75}Se は血球及び血漿間で速やかに分配され、インキュベーション 15 分後には定常状態に到達し、主に血漿中に分布した（2.7.2.2.1.1 参照）。*In vitro* でラット血球-血漿等量混合液に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを添加したとき、添加直後には ^{75}Se が 100%血漿中に存在したが、1 分後には大部分が血球へ移行後、^{75}Se は血球から血漿へと経時的に再移行し、低濃度ほど血漿へ再移行する割合が増加したことから（2.6.4.4.10 [26] 参照、ヒト血液でも同様に ^{75}Se の血球移行及び血漿への再移行が考えられた。

In vitro ヒト血液においても透析で 53%が除去された。また、ヒト血漿（血球非存在下）では透析でセレンの 99.5%が除去された（2.7.2.2.1.2 参照）。*In vitro* でヒト血球を亜セレン酸とインキュベーションしたとき、セレンは HSA と結合したが、HSA 非存在下では血球外へセレンは移行しなかった（2.7.2.2.1.3 参照）。これらのことから、亜セレン酸ナトリウム由来セレンの血漿タンパク結合には、血球への取り込みと還元過程が必須であると考えられた。

総セレン量（75±6 μg/L）に対する各タンパク質に結合しているセレン割合は、SeP に 53%、GSH-Px に 39%、アルブミンに 9%であった（2.7.2.2.1.4 参照）。

^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを単回静脈内投与したとき、血漿中で投与されたセレンは SeP に直ちに取り込まれ、GSH-Px には緩徐に取り込まれた（2.7.2.2.2.3 参照）。セレン欠乏患者に亜セレン酸を 52 週間反復静脈内投与したとき、血漿中の GSH-Px、アルブミン及び SeP の中で SeP へのセレン分布が最も高かった [27]。*In vivo* ではセレンがアルブミンに結合した後に食餌由来の Se と同様にセレノリン酸、セレノシステイン-tRNA$^{[Ser]Sec}$ などの中間体を経て、SeP、GSH-Px 及びアルブミンなどのセレノプロテインに利用され、SeP は摂取したセレンの貯蔵と各組織に必要なセレンを運搬する役割を担っていると考えられた [28]。

日本人の母乳中セレン濃度は 17 μg/L である [29]。^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム投与後に母乳中への ^{74}Se 移行が確認されている。健康授乳婦では健康非授乳婦に比べセレン排泄量が減少し、体内に保持する傾向を示した（2.7.2.2.2.16 参照）。

また、胆汁酸中セレン濃度に関しては日本人胆石症患者 37 例で 276±61.0 μg/L と報告されている [30]。

2.7.2.3.2.2 代謝

2.7.2.3.2.2.1 セレン代謝の概要

亜セレン酸ナトリウムの推定代謝経路を図 2.7.2-19 に示す [31,32]。亜セレン酸ナトリウムは、速やかに血球へ取り込まれた後に還元される。その後、血球から血漿へ再移行したセレンはアルブミンと結合し、肝臓へ移行する（2.7.2.3.2.1 参照）。肝臓へ移行したセレンはセレノプロテインの生合成に利用され、過剰なセレンはメチル化体及びセレノシュガーとして排泄される [31]。また、セレノプロテインはセレノシステインを経由してセレン化水素へ分解され [32]、その一部は再びセレノプロテインとして再利用される。

亜セレン酸ナトリウム 200 μg Se を単回経口投与後、尿中代謝物として TMSe、セレノシュガー1, 3 が検出された（2.7.2.2.2.6 参照）。尿中の主要代謝物は、methyl 2-acetamido-2-deoxy-1-seleno-β-D-glucopyranoside（セレノシュガー1）及び TMSe と考えられている[33]。また、セレンを過剰に摂取すると呼気中に DMSe が排泄され、ニンニク臭の原因となる[34]。

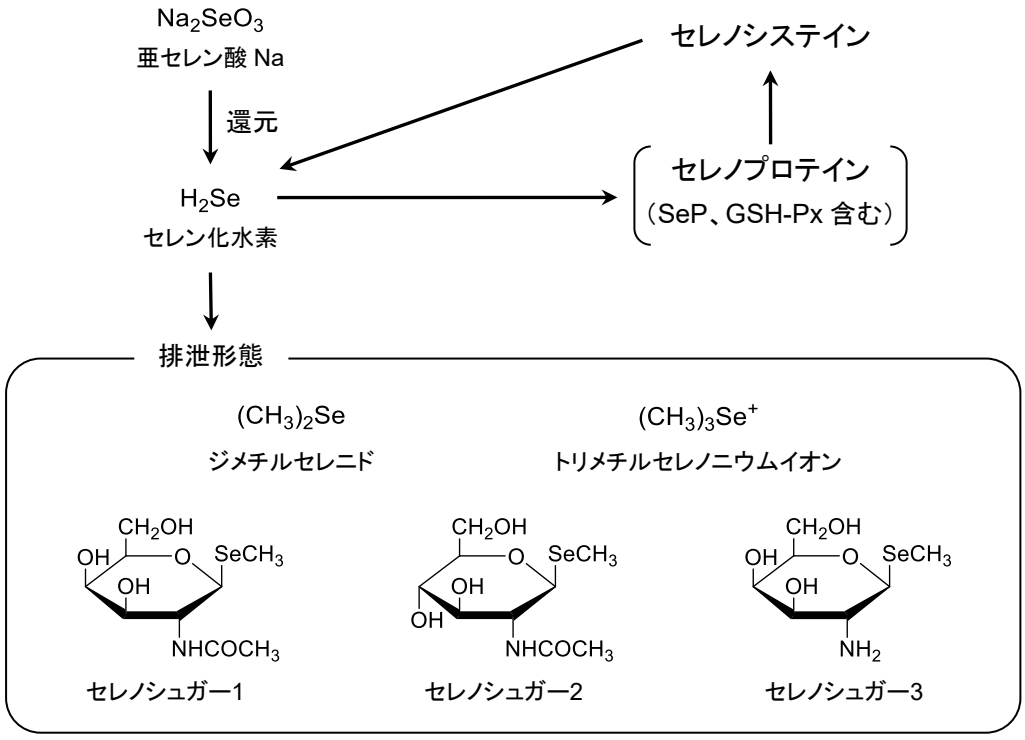


図 2.7.2-19 亜セレン酸ナトリウムの推定代謝経路
（引用文献 32、Fig. 1 改編）

2.7.2.3.2.3 排泄

2.7.2.3.2.3.1 消失半減期

^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム静脈内投与後のヒトの全身及び血中動態を示した。^{75}Se 投与後、3 相性（α, β, γ 相）の消失を示し、α 相では 24 時間以内に 12%が消失し（半減期不明）、β 相は半減期約 20 日で 40%、γ 相は半減期約 115 日で 48%が消失した（2.7.2.2.2.1 参照）。血中では 2 相性（α, β 相）の消失を示し、各相の消失半減期は、約 5 日と 97 日の消失半減期を示し、α 相の ^{75}Se 消失率は約 80%であった（2.7.2.2.2.1 参照）。

成人女性に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを経口投与した試験でも 3 相の消失パターンを認めた（2.7.2.2.2.2 参照）。α 相は約 1 日の半減期で急速に消失し、β 相は 4～14 日、γ 相は 92～143 日の消失半減期（全身保持率から算出）であった。α 相及び β 相には体内に吸収されたものの利用されず尿中排出された ^{75}Se が大きく関与していると考えられる。経口投与の場合は、消化管から吸収されず糞中に排泄された ^{75}Se も含まれる。点滴及び bolus

での静脈内投与を比較したとき、いずれの投与法でも体内残存率は同レベルであった（2.7.2.2.2.11 参照）。このことは、本剤の用法・用量として、点滴静注及び bolus 投与の投与量を区別していないことに対して、有効性、安全性の観点から特段問題がないことを示す。

2.7.2.3.2.3.2 尿中排泄

ヒトを対象とした試験で、尿中セレン濃度はセレン摂取量と強く相関していた [35]。

また、健康人に亜セレン酸ナトリウム 200, 380, 600 μg Se を 16 週間反復経口投与したとき、血漿中セレン濃度、SeP 含量及び GSH-Px 活性は一定であったが、用量増加に伴い尿中排泄量が増加した [36]。また、授乳婦では、乳汁中へのセレン移行が認められ、非授乳婦より尿中セレン排泄量は低下した（2.7.2.2.2.16 参照）。以上のことから、体内セレン濃度は腎排泄により調節されていると考えられた。

2.7.2.3.2.3.3 呼気中への排泄

健康人に ^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム（300 μg Se）単回経口投与したとき呼気中の ^{77}Se 排泄量は投与 1.5 時間後に最大となった（2.7.2.2.2.5 参照）。一方、健康人に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム（10 μg Se 以下）を単回経口したとき、呼気中には 0.02%未満しか ^{75}Se が検出されなかった（2.7.2.2.2.2 参照）。摂取されたセレンの多くが尿中に排泄され、過剰摂取した場合は DMSe として呼気中にも排泄される。セレン欠乏時にはセレンを体内に保持する傾向にあると考えられている [37]。これらは生体セレンの恒常性に基づく反応であることを示唆する。

2.7.2.3.2.4 薬物動態学的相互作用

亜セレン酸ナトリウム（経口投与）の薬物動態に及ぼすアスコルビン酸の影響を検討したとき、アスコルビン酸制限群（20 mg/日）は、アスコルビン酸補充群（1 g/日）と比較してセレン吸収が低下し、セレン排泄率が高くなった（2.7.2.2.2.13 参照）。これは、少なくともセレン吸収にアスコルビン酸が関与していることを示すが、血漿中セレン濃度への影響はなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて亜セレン酸ナトリウム（2.5×10^{-7}～10^{-6} mol/L）の各 CYP 分子種の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき（2.7.2.2.1.5 参照）、全濃度で CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1、CYP3A4 が阻害され、10^{-6} mol/L ではこれら CYP 活性の 50%以上が阻害された（2.6.4.7.3 参照）。

これらの *in vitro* 試験は亜セレン酸ナトリウムを直接試料に添加しており、*in vivo* で肝臓に曝露されるセレン形態とは異なるため、生体での反応を正確に反映していないと考えられた。*In vivo* 試験では、セレン含有飲料水を用いた反復投与試験において、ラットではいずれの用量（飲料水濃度 1～4 ppm Se、推定セレン投与量 0.11～0.44 mg Se/kg/日）でも CYP が阻害されなかった [38]。マウスを用いた同様の試験において、低用量（飲料水濃度 0.46 又は 0.91 ppm Se、推定セレン投与量 0.09～0.18 mg Se/kg/日）では CYP が阻害されなかった [39]（2.6.4.7.7、2.6.4.7.6 参照）。

In vivo 試験で CYP 阻害が確認されたのは、高用量（0.35 mg Se/kg/日以上）を投与した場合に限られること、また臨床試験での本剤の最大用量（200 µg Se/日）は 0.0033 mg Se/kg/日（体重 60 kg の場合）と約 100 倍の差があることから、臨床使用時に薬物代謝酵素が阻害される可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2.5 薬物動態に関する考察

亜セレン酸ナトリウムは、投与後、血球及び血漿間で速やかに分配され、主に血漿中に分布する。血漿中では GSH-Px や SeP などのタンパクに取り込まれていると推定されるが、*in vitro* での試験結果から、亜セレン酸ナトリウム由来セレンの血漿タンパク結合には、血球への取り込みと還元過程が必須であると考えられた。

血球へ取り込まれた後に還元されたセレンは、アルブミンと結合し、肝臓へ移行する。肝臓へ移行したセレンはセレノプロテインの生合成に利用され、過剰なセレンはメチル化体及びセレノシュガーとして排泄される。また、セレノプロテインはセレノシステインを経由してセレン化水素へ分解され、その一部は再びセレノプロテインとして再利用される。

亜セレン酸ナトリウムは、ほとんどが尿中に排泄され、代謝物としては TMSe、セレノシュガー1, 3 が検出された。尿中の主要代謝物は、セレノシュガー1 及び TMSe と考えられている。また、セレンを過剰に摂取すると呼気中に DMSe が認められ、ニンニク臭の原因となる

In vitro 及び *in vivo* 試験それぞれにおいて、亜セレン酸ナトリウム投与による CYP 阻害が報告されているが、臨床使用時に薬物代謝阻害酵素が阻害される可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.3 内因性要因

2.7.2.3.3.1 性別の影響

有効性評価では、短期試験及び長期試験それぞれについて評価した（2.7.3.3.3 参照）。短期試験では男女別の血清セレン濃度はそれぞれ投与 4 週間後に上昇し、長期試験ではそれぞれ投与 52 週間後まで維持された。いずれの部分集団においても、投与 4 週間後の時点で有意に血清セレン濃度が上昇し、その後維持されており、性別にかかわらず、本剤の有効性が示された。この結果より、本剤の薬物動態に及ぼす性差はないと考えられた。また、安全性評価でも、短期試験、長期試験及びこれらの併合解析の結果から、本剤の性別による有害事象の発現傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.1.1 参照）。

Navarro ら [35]はスペインのグラナダで血清中セレン濃度とセレン摂取量の調査を行い、血清セレン濃度がセレン摂取量と相関し、性別で統計学的な差はなかったと結論している。また、亜セレン酸ナトリウム注射剤承認国（2.7.2.3.3.3.1 参照）で男女の投与量を区別している国はない。

一方で、母乳中へのセレン移行が認められるものの授乳婦では非授乳婦に比べ、尿中排泄率は少ないことから（2.7.2.2.2.16）、授乳婦の体内セレン濃度は、低下し難いと考えられる。日本人の食事摂取基準 2015 年版 [29] ではセレンについて、妊婦と授乳婦では平均摂取必要量や推奨量に対して付加量を設定している。本剤の投与量 100 µg Se/日は、これらの付加量を含めた十分な投与量として設定されている。

以上から、本剤の投与量（100 µg Se/日）は性差の影響を受けにくいと考える。

2.7.2.3.3.2 年齢の影響

日本人の食事摂取基準 2015 年版 [29] では各栄養素の摂取基準が年齢等で設定され、小児、妊婦・授乳婦、高齢者に対して、その特性に応じ配慮が加えられている。そこで、小児、妊婦・授乳婦、高齢者での亜セレン酸ナトリウム（経静脈）の投与量に関する見解を示す。

2.7.2.3.3.2.1 小児

亜セレン酸ナトリウムは乳児でも利用可能なセレン源であることを示した（2.7.2.2.2.15 参照）。国内外のガイドラインで示されているセレン注射剤の用法・用量を示す（表 2.7.2-27）。

国内ガイドラインでのセレン注射剤の用法・用量は、日本臨床栄養学会のセレン欠乏症の診療指針（2016 年） [40] では、小児は 2～5 µg Se/kg/日であり、経口投与又は静脈内投与するとしている。また、日本静脈経腸栄養学会の静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版（2014 年） [41] では、新生児で 3 ヵ月を超える PN を施行する場合には 3～5 µg Se/kg/日としている。また、日本病院薬剤師会の病院薬局製剤に関する書籍には、セレン注射剤の調製法とともに用法・用量が記載されている [42,43]。

海外ガイドラインでのセレン注射剤の用法・用量は、米国静脈経腸栄養学会（ASPEN） [44,45]、欧州静脈経腸栄養学会（ESPEN） [46-50]、欧州静脈経腸栄養学会／欧州小児消化器肝臓栄養学会（ESPEN/ESPGHAN） [51]、オーストラレーシア静脈経腸栄養学会（AuSPEN） [52,53] で、小児の治療開始用量を 2 µg Se/kg/日前後に設定しており、小児でのセレン経静脈補給の必要性が示されている。

表 2.7.2-27 国内外のガイドラインにおけるセレン投与量

	文献等	区分	対象	用法・用量
日本	セレン欠乏症の診療指針 2016（日本臨床栄養学会） [40]	－	PN 時のセレン欠乏の予防	「日本人の食事摂取基準 2015 年版」[29] の推奨量を目安に経口又は経静脈的に投与
		小児	セレン欠乏の予防	「日本人の食事摂取基準 2015 年版」[29] の推奨量を目安に経口又は経静脈的に投与
			セレン欠乏症	2～5 μg/日を静脈又は経口投与
		成人	セレン欠乏症	100～500 μg/日を静脈又は経口投与
	静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版（日本静脈経腸栄養学会） [41]	成人	－	－
		小児	新生児・小児: 3 ヵ月を超える PN 時	院内製剤（亜セレン酸）3～5 μg/kg/日
	病院薬局製剤 第 6 版（2008） [42]	－	セレン欠乏症、長期高カロリー輸液による微量元素欠乏症	100～200 μg/日
	病院薬局製剤事例集（2013） [43]	－	セレン欠乏症、長期高カロリー輸液による微量元素欠乏症	100～200 μg/日
		小児	長期 TPN 施行におけるセレン欠乏症の補充	10～50 μg/日、1～3 μg/kg/日
海外	ASPEN position paper 2012 [44]	成人	PN 時	60～100 μg/日
		小児	新生児・小児: PN 時	2 μg/kg/日
	ASPEN 2004 [45]	小児	早産児（体重 3 kg 未満）: PN 時	1.5～2 μg/kg/日
			新生児（体重 3～10 kg）: PN 時	2 μg/kg/日
			小児（体重 10～40 kg）: PN 時	1～2 μg/kg/日
			思春期（体重 40 kg 以上）: PN 時	40～60 μg/日
		成人	PN 時	20～60 μg/日
	ESPEN 2016 [46]	成人	慢性腸管不全: PN 時	60～100 μg/日
	ESPEN 2009 [47,48,49,50]	成人	腎不全: PN 時	50～70 μg/日の投与が有効かもしれない
			HPN 時	0.4～0.9 μmol/日（31.6～71.1 μg/日）
			集中治療: PN 時	重大な疾患の場合、市販の製剤に存在する範囲（20～70 μg/日）から増量
			周術期: PN 時	20～60 μg/日
	ESPEN/ESPGHAN 2005 [51]	小児	低出生体重児: PN 時	2～3 μg/kg/日
	AuSPEN 2014 [52]	－	15 歳以上: 短期及び長期 PN 時	60～100 μg/日 増量を検討すべき状態: 重症疾患; 20% TBSA 以上の熱傷、CRRT 減量を検討すべき状態: なし
	AuSPEN 1999 [53]	小児	早産児: PN 時	0.016～0.025 μmol/kg/日（1.26～1.97 μg/kg/日）
			乳児（0～1 歳）: PN 時	0.025～0.04 μmol/kg/日（1.97～3.16 μg/kg/日）
			小児（1～15 歳）: PN 時	0.03 μmol/kg/日（2.37 μg/kg/日）
		成人	PN 時	0.4～1.5 μmol/日（31.6～118.4 μg/日）

2.7.2.3.3.2.2 妊婦・授乳婦

授乳婦と妊婦では、哺乳時のセレンの消失及び妊娠中に生じる体重（血液体積）の増加などの要因を考慮すべきである。日本人の食事摂取基準 2015 年版 [29] では、授乳婦と妊婦では摂取量（推定平均必要量と推奨量）に付加量を設定している。

妊婦の付加量（推定平均必要量）は、妊娠に伴い必要なセレン量（胎児・胎盤: 約 900 μg、妊婦体重増加分: 約 300 μg）、食事中セレンの吸収率（90%）、妊娠期間 280 日より算定し（1,200 μg Se/0.9/280 日）、5 μg Se/日とした。負荷量（推奨量）は、5 μg Se/日とした。

授乳婦の付加量（推定平均必要量）は、日本人の母乳中セレン濃度の代表値（1.7 μg Se/dL）と基準哺乳量（0.78 L/日）、食事中セレンの吸収率（90%）に基づき 15 μg Se/日とした [29]。付加量（推奨量）は 20 μg Se/日とした。

女性の推定平均必要量と推奨量は 12 歳以上では同様であり、推定平均必要量は 20～25 μg Se/日、推奨量は 25～30 μg Se/日である。推奨量 30 μg Se/日に授乳婦の付加量 20 μg Se/日を加えると 50 μg Se/日となり、これは本剤の基本投与量（100 μg Se/日、経静脈）で十分補える量である。

12～59 歳の女性での耐容上限量は 320～350 μg Se/日である [29]。経口摂取されたセレンの 90%が吸収されると考えると、288～315 μg Se/日がこの年齢層のセレン静脈内投与の耐容上限量と推定できる。本剤の成人の基本投与量 100 μg Se/日（経静脈）は推定耐容上限量以下であり、妊婦・授乳婦での基本用量としたことに安全性の問題はないと考えられる。また、長期試験での最大用量である 200 μg Se/日（経静脈）も推定耐容上限量以下である。

2.7.2.3.3.2.3 高齢者

日本人の食事摂取基準 2015 年版 [29]では、女性と男性の両者とも、セレン推定平均必要量と推奨量は 12 歳以上では同様である。よって、100 μg Se/日（経静脈）の投与量は必要量及び推奨量を満たしており、有効性が期待できる。

日本人の食事摂取基準 2015 年版 [29]では、70 歳以上の女性の耐容上限量は 330 μg Se/日である。経口摂取されたセレンの 90%が吸収されると考えると、297 μg Se/日がこの年齢層のセレン静脈内投与の耐容上限量と推定できる。成人での本剤の基本投与量 100 μg Se/日（経静脈）は推定耐容上限量以下であり、これを高齢者での基本用量としたことに安全性の問題はないと考えられる。

2.7.2.3.3.3 人種の影響

亜セレン酸ナトリウム（静脈内投与）の人種差を検討した研究報告はない。そこで、各国の亜セレン酸ナトリウム注射剤の承認用量を示し考察した。

2.7.2.3.3.3.1 諸外国で市販されている製剤の比較（承認用量）

各国での亜セレン酸ナトリウム注射剤の承認用量を示す（表 2.7.2-28）。

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 15 ヵ国で承認されており、世界で広く使用されている [55-78]。

成人の通常用量は 100～200 μg Se/日を中心に設定されている。

英国等の欧州諸国で最大用量が 500 μg Se/日に設定されているが、これは ICU での需要と関連したものである。欧州の ICU では 300～1,000 μg Se/日（経静脈）で 9～28 日間処置されたとの報告があるが [54]、このような治療法は日本ではまだ浸透していない。

このように各国の成人の基本維持量（点滴静注、静注でのセレン補充）に基本的な差はないと考える。

表 2.7.2-28 海外の亜セレン酸ナトリウム注射製剤の承認状況一覧

商品名 （製造業者）	承認国	承認された投与経路*)	承認された用量
Cefasel （Cefak KG）	ドイツ [55]	iv	100～300 μg Se/日
CYSEL （biosyn Arzneimittel GmbH）	ドイツ [56]	iv, im	100 μg Se/日（短期間では最大 300 μg Se/日） SIRS/敗血症など、極端なセレン欠乏症では、1,000 μg/日（最大 2,000 μg/日）
Selen （Fresenius Kabi Austri GmbH）	オーストリア [57]	iv, po	成人: 1～2 アンプル（200～400 μg）Se/日
Selen Aguettant （Laboratoire AGUETTANT）	オーストリア [58] チェコ [59]	iv	成人: 60～100 μg Se/日（最大 400 μg/日） 幼児: 2～3 μg Se/kg/日 低出生体重児: 2～3 μg Se/kg/日 小児: 2 μg Se/kg/日（最大 30 μg/日）
Selenase （biosyn Arzneimittel GmbH）	イギリス [60] オランダ [61] オーストリア [62] スロバキア [63] チェコ [64]	iv, im	成人: 100～200 μg Se/日（最大 500 μg Se/日） 小児: 治療開始時 2 μg/kg/日、維持療法 1 μg/kg/日 年齢別の最大投与量（μg Se/日） 1～3 歳　60 4～6 歳　90 7～10 歳　130 11～14 歳　200 15～17 歳　250
	スイス [65]	iv, im	成人: 100～200 μg Se/日（最大 500 μg Se/日） 小児: 治療開始時 2 μg Se/kg/日 年齢別の推奨用量（μg Se/日） 幼児　0～4 ヵ月:　5～15 4～12 ヵ月:　7～30 小児　1～3 歳:　10～40 4～6 歳:　15～45 7～9 歳:　20～50 10～14 歳:　25～60 青年　15 歳以上:　30～70
	ポルトガル [66]	iv, im	100～200 μg Se/日（最大 500 μg/日）
	ドイツ [67]	iv, im	100 μg Se/日（最大 300 μg Se/日） SIRS/敗血症など、極端なセレン欠乏症では、1,000 μg/日（最大 2,000 μg Se/日）
	韓国 [68]	iv, im	100 μg/日（最大 200 μg/日）
SELENIO （Jenson Pharmaceutical Services Ltd）	イタリア [69]	iv	成人: 60～100 μg Se/日（最大 400 μg/日） 幼児: 2～3 μg/kg/日 小児: 2 μg/kg/日（最大 30 μg/日）
SELENIUM （Laboratoire AGUETTANT）	アイルランド [70] イギリス [71]	iv	成人: 60～100 μg Se/日（最大 400 μg） 幼児: 2～3 μg/kg/日 2～3 μg/kg/日小児: 2 μg/kg/日（最大 30 μg/日）

商品名 （製造業者）	承認国	承認された投与経路*)	承認された用量
SELENIUM （Jenson Pharmaceutical Services Ltd)	ドイツ [72)]	iv	成人: 60～100 μg Se/日（最大 400 μg/日） 幼児: 2～3 μg Se/kg/日低出生体重児: 2～3 μg/kg/日 小児: 2 μg Se/kg/日（最大 30 μg Se/日）
SELENIUM Aguettant （Laboratoire AGUETTANT）	ベルギー [73)]	Iv	成人: 60～100 μg Se/日（最大 400 μg/日） 幼児: 2～3 μg Se/kg/日 小児: 2 μg/kg/日（最大 30 μg/日）
SELENIUM INJECTABLE A （Laboratoire AGUETTANT)	フランス [74)]	Iv	成人: 30～150 μg/日 小児: 2～5 μg/kg/日 幼児: 2～10 μg/kg/日 乳児: 2～4 μg/kg/日
Selesyn （biosyn Arzneimittel GmbH)	アイルランド[75)] イタリア [76)] ハンガリー [77)]	iv, im	成人: 100～200 μg Se/日（最大 500 μg/日） 小児: 治療開始時 2 μg/kg/日、維持療法 1 μg/kg/日 年齢別の最大投与量（μg/日） 1～3 歳: 60 4～6 歳: 90 7～10 歳: 130 11～14 歳: 200 15～17 歳: 250
SELIT （biosyn Arzneimittel GmbH)	ドイツ [78)]	iv, im	100 μg/日

2017 年 1 月確認

*）iv 静脈内注射、im 筋肉内注射、po 経口投与

2.7.2.3.3.3.2 人種の影響のまとめ

亜セレン酸ナトリウム（静脈内投与）の人種差を検討した研究報告はない。各国の亜セレン酸ナトリウム注射剤の承認用量では、人種差を示すような要因は検出されなかった。本剤は、アジア、ニュージーランド、ヨーロッパ諸国の地域に関しては、人種差という内因性要因の影響の受けにくい製剤と推測される。

2.7.2.3.3.4 腎機能障害の影響

生体内セレン量の恒常性維持は尿中排泄によるものが大きいため、セレン投与時のセレン薬物動態への慢性腎機能障害の影響を検討する必要がある。

文献検索した結果、腎機能障害患者に亜セレン酸ナトリウムを静脈内投与時の薬物動態を検討した報告は 1 報のみ（2.7.2.2.2.19 参照）であったため、腎障害患者の血中セレン関連パラメータを検討した論文 2 報と（2.7.2.2.2.17、2.7.2.2.2.18 参照）ともに、亜セレン酸ナトリウム静脈内投与時の腎機能障害の影響を評価した。

Milly ら [21)] の報告によれば、「正常な腎機能を有するがタンパク尿を呈する患者」、「CRF 患者」、「終末期腎障害透析患者」の血中、血漿/血清中セレン濃度は健康人対照群と比較して差はなかった。この研究では透析過程でセレンは消失しないことも示しており、これを支持する他の報告もある [79)]。一方で透析患者では血漿中セレン濃度が低下するとの報告があり [80, 81)]、Leung ら [81)]は透析患者では食事制限によるセレン摂取量の低下、腸管でのセレン吸収低下及び透析膜を介する消失の影響を受けると報告している。

一方、Zachara ら [22] の報告では、腎障害が重篤な程、血中セレン濃度は低下することを示し、末期患者では血漿 GSH-Px 活性が 34%にまで低下している。これはタンパク質摂取制限を受けていること（タンパク質の多い食品はセレン含量も高く、結果的にセレンが制限される）及びアルブミンと共にセレンが尿中排泄されることと関連していると考察している。

実際に腎機能障害患者へセレンを静脈内投与した Richard らの報告 [23] は、慢性尿毒症の HD 患者ではセレン指標が基準値未満に低下しており、亜セレン酸ナトリウム（50 μg/日、3 回/週、5 週、その後 100 μg/日、3 回/週、15 週）を投与した結果、血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性は基準値近くまで上昇し、血漿中セレン濃度と血漿中 GSH-Px 活性に有意な相関を認めている。また、使用した用量範囲でセレンの毒性は見られていない。

以上から、CRF 患者の血中セレンパラメータは、患者のセレン摂取量低下や腸管吸収の低下、尿中排泄の増加、透析などの影響を受ける可能性がある。Milly ら [21]のように CRF や透析の影響がないとする報告もあるが、腎障害（透析を含む）が体内のセレン保持を低下させる因子である可能性は否定できない。腎障害患者、特に腎障害末期患者では血中セレン指標を測定し、慎重投与することが安全性を確保する上で推奨される。

2.7.2.3.3.5 肝機能障害の影響

肝臓はセレン代謝を司る主な器官であるため、肝疾患での亜セレン酸ナトリウム代謝に対する影響を検討する必要がある。慢性肝疾患患者への亜セレン酸ナトリウム投与症例に関する論文はないため、慢性肝疾患でのセレン指標に関する論文を検討し、亜セレン酸ナトリウム代謝への影響を推測した。

慢性肝疾患患者 123 例の血漿中セレン濃度は健康人対照群と比較して有意に低かった（2.7.2.2.2.20 参照）。

セレン化合物は肝臓の酸化ストレスに対し保護的に作用すると考えられる。これらの結果は慢性肝疾患患者の血中の抗酸化物質の低下が細胞の過酸化障害の原因の一つであることを示している。

以上より、慢性肝疾患は体内のセレン指標を低下させる要因となる可能性が示された。一方、肝臓はセレンの排泄代謝経路において、糖抱合やメチル化など重要な役割を担っていることから、微量元素の排泄が遅延される可能性もあり、長期投与を行う場合には臨床症状の推移を十分観察した上で、慎重に投与する必要があると考えられる。また、腎障害と同様に、慎重投与の上、血清セレン濃度を測定することが推奨される。

2.7.2.3.3.6 内因性要因のまとめ

性別、年齢、人種、腎機能障害、肝機能障害の影響について検討したところ、これら内因性要因が本剤の有効性及び安全性へ影響を与える可能性は示唆されなかった。本剤は内因性要因を受けにくい薬剤だと推測されるが、個人差はあるため、適宜血清中セレン濃度を測定し、有効性を評価することが重要であると考えられる。

2.7.2.3.4 TPN 施行後の血中セレンパラメータの変動

TPN 施行に伴いセレン摂取が断たれると、血中セレンパラメータのうち血清中セレン濃度と血清中 GSH-Px 活性は 1 ヵ月後から低下する傾向が認められた（2.7.2.2.2.7 参照）。このように、TPN 施行後のセレン投与の必要性を示す指標としては、血清中セレン濃度と血清中 GSH-Px 活性が有用であることが示唆される。伊藤ら [82]はクローン病患者に亜セレン酸ナトリウム 100 μg Se/日を投与することにより、血清中セレン濃度が投与前の 2 μg/dL 以下から投与後 4 週間で 11 μg/dL に上昇・回復し、その後 6 ヵ月の投与で爪床白色化などのセレン欠乏症状が改善したことを報告している。同様に血清中セレン濃度はセレン投与後の症状回復と共に上昇するという報告が多い [83,84,85]。これらの報告もまた、血清中セレン濃度がセレン投与の必要性を示す指標となることを示唆している。

以上より、血清中セレン濃度の測定はセレン摂取が遮断又は低下した際のセレン投与の必要性を示す重要な指標となるとともに、セレン投与の有効性を示す指標の一つとなりうると考える。

2.7.2.3.5 薬力学的作用

セレン摂取量と体内のセレノプロテインの生成量は良く相関するが、摂取量が一定量を超えると平衡状態に達する。セレノプロテインとしては血漿 GSH-Px 活性とセレン摂取量との関連が広く研究されている。

山東の TPN 施行患者で血中 GSH-Px 活性と血中セレン濃度の関係を検討した試験報告では、セレン非投与下で長期 TPN を施行した患者の血漿中セレン濃度は、健康人対照と比較して有意に低値であった（$p<0.05$）（2.7.2.2.2.12 参照）。亜セレン酸（200 μg Se/日）を静脈内投与し、血漿中セレン濃度を 127 週間後まで評価した結果、いずれのセレン指標も経時的に上昇し、投与 30 週以降ではプラトーとなった。次に、127 週間亜セレン酸（200 μg Se/日）を投与した長期 TPN 施行患者で、亜セレン酸投与を 12 週間中止（off）した後、再投与（on）する on-off 試験を実施した。その結果、血中セレン指標は中止後に低下し、再投与後は漸増し、再投与 4 週間後に試験前（投与中止前）のレベルに回復し、その後 8 週間観察したとき、プラトーとなった。

その他の臨床薬理試験においても、セレン反復静脈内投与（点滴、bolus）により、血中セレン濃度及び GSH-Px 活性が上昇・維持されることが報告されている（2.7.2.2.2.8、2.7.2.2.2.9、2.7.2.2.2.10 参照）。

以上より、亜セレン酸の反復投与後には血漿中セレン濃度と GSH-Px 活性が一定のレベルで維持されることが示された。

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

その他の特別な臨床薬理試験はない。

2.7.2.5 付録

臨床薬理試験で採択した参考資料及び評価資料の一覧を添付する（表 2.7.2-29、表 2.7.2-30）。

表 2.7.2-29 ヒト生体試料を用いた試験の概要

No. 実施国 報告年	試験の種類	マトリックス	試験方法	セレン濃度	結果
2.7.2.2.1.1 カナダ 1988	*In vitro* ヒト血球移行	血液	ヒト血液に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを加え、37°C でインキュベーションし、血球及び血漿中 ^{75}Se を測定した。	2.5 µg mol/L （最終濃度）	^{75}Se は血球及び血漿間で速やかに分配され、インキュベーション 15 分後には定常状態に到達した。
2.7.2.2.1.2 フィンランド 1975	*In vitro* ヒト血漿中におけるタンパク結合	血漿、血清	ヒト血液 10 mL に ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを添加し、25°C で 15 分間インキュベーションした。血液サンプル 1 mL に 0.5 mL の生理食塩液を添加して遠心分離. 血漿サンプル 1 mL を生理食塩液 500 mL を外液として 24 時間透析した。同様に、血球非存在下の血漿でも検討し、血球の有無による違いを検討した。	0.4 µg Se/L （最終濃度）	血球存在下: 24 時間透析で 53%の ^{75}Se が除去 血球非存在下: 99.5%の ^{75}Se が除去
2.7.2.2.1.3 日本 2008	*In vitro* ヒト血液中におけるセレンとアルブミンとの結合	血球	亜セレン酸とヒト血球をヘマトクリット 20% (v/v)、等張リン酸塩緩衝液（pH7.4）中で 10 分間プレインキュベーションした。その後、HSA（45 mg/mL）を添加しインキュベーションした。この溶液をゲル浸透クロマトグラフィーで分離し、各画分のセレン含有量を分析した。	8 µmol/L	セレン含有のピーク画分（画分 2）は、254 nm の吸光度で評価した HSA と一致したことから、血球から移行したセレンは HSA に結合していることが示された。
	アルブミンと結合したセレンの肝細胞への移行	血球	亜セレン酸とヒト血球をヘマトクリット 20% (v/v)、等張リン酸塩緩衝液（pH7.4）中で 10 分間プレインキュベーションした。その血球を、HSA 溶液（45 mg/mL）中で 1 時間インキュベーションした。ヒト血球を除いた溶液をラット肝細胞懸濁液と 30 分間インキュベーションし、肝細胞及びインキュベーション培地中のセレン含有量を測定した。	8 µmol/L	ヒト血清アルブミンに結合した Se は、肝細胞へ移行した。
2.7.2.2.1.4 英国 1996	ヒト血漿/血清でのセレン分布	血漿、血清	アフィニティークロマトグラフィーで分離後、ETAAS 法で測定した。	－	・血漿及び血清中の総セレン量（75±6 µg/L）に対する各タンパク質に結合しているセレン割合 SeP: 53±6% GSH-Px: 39±6% アルブミン: 9±4%
2.7.2.2.1.5 日本 1997	*In vitro* ヒト CYP 活性に対する阻害作用	肝ミクロソーム	肝ミクロソームを用いて亜セレン酸ナトリウムの CYP 分子種に対する阻害作用を測定した。	2.5×10^{-7}～10^{-6} mol/L	・CYP1A2 活性、CYP2A6 活性: 影響なし ・CYP2D6 活性: 弱い阻害作用 ・CYP2C9 活性、CYP1A2 活性、CYP2E1 活性、CYP3A4 活性：阻害作用

表 2.7.2-30 臨床薬理試験の概要

実施国 報告年	試験の種類	試験デザイン	評価者数 （男/女）	被験者種類 平均年齢（範囲）	試験薬	投与量（Se として） 投与期間	試験薬の薬物動態学的パラメータ（平均値±SD）				
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	消失半減期 (h)
2.7.2.2.2.1 スウェーデン 1975	単回静脈内投与 PK（半減期・分布・排泄）	非盲検、 単回投与試験	26（不明）	診断目的で $Na_2{}^{75}SeO_3$ を用いた患者 52.8 歳（21～81）	$Na_2{}^{75}SeO_3$	400 µCi 単回	－	－	－	－	・1 相: 不明（24 時間で 12%消失） ・2 相: 20 日（40%消失） ・3 相: 115 日（48%消失）
2.7.2.2.2.2 ニュージーランド 1974	単回経口投与 PK（排泄）	非盲検、 単回投与試験	3（0/3）	健康人女性 26.7±4.6 歳（22～33）	$Na_2{}^{75}SeO_3$	10 µ Ci（10 µg Se 以下） 単回	－	－	－	－	・1 相：約 1 日 ・2 相：4～14 日 ・3 相：92～143 日
2..2.2.2.3 米国 1999	単回静脈内投与 PK（分布・代謝）	非盲検、 単回投与試験	5（5/0）	健康人男性	$Na_2{}^{74}SeO_3$	106 µg/日 単回	－	－	－	－	－
2.2.2.2.2.4 米国 1999	セレン栄養状態 単回静脈内点滴投与 PK（排泄）	非盲検、 単回投与試験	10（10/0） 10（10/0） 10（10/0）	3 地域の異なる Se 栄養状態の男性被験者	$Na_2{}^{77}SeO_3$	低セレン群: 52.5 µg/日 正常群: 105 µg/日 高セレン群: 105 µg	－	－	－	－	－
2.2.2.2.2.5 英国 2005	単回経口投与 PK（排泄）	非盲検、 単回投与試験	1（1/0）	健康人男性	$Na_2{}^{77}SeO_3$	300 µg 単回 点滴静注（5 時間）	－	－	－	－	－
2.2.2.2.2.6 オーストリア 2006	単回経口投与 PK（代謝・排泄）	非盲検、 単回投与試験	7（3/4）	健康人 34.3 歳（27～52）	Na_2SeO_3	200 µg/日 単回	－	－	－	－	－
2.2.2.2.2.7	PK（血清中セレン濃度）	－	33（不明）	長期 TPN 施行患者	－	－	－	－	－	－	－

実施国 報告年	試験の種類	試験デザイン	評価者数 （男/女）	被験者種類 平均年齢（範囲）	試験薬	投与量（Se として） 投与期間	試験薬の薬物動態学的パラメータ（平均値±SD）				
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	消失半減期 (h)
	PK（血清中 GSH-Px 活性）		33（不明）		－	－	－	－	－	－	－
	PK（尿中セレン排泄）		13（不明）		－	－	－	－	－	－	－
	反復静脈内投与 PK（排泄）	非盲検、反復投与	5（不明）		Na_2SeO_3	100～200 μg/日	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.8 米国 1987	反復静脈内投与（bolus） PK（血清中セレン濃度、血漿中 GSH-Px 活性）	非盲検、反復投与	7（3/4）	TPN 施行患者（1 年以上） 44.0 歳（31～52）	$Na_2{}^{75}SeO_3$	セレン非投与 →80 μg/日 →160 μg/日 1→1 ヵ月 （試験終了後は 80 μg/日に戻す）	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.9 デンマーク 1993	反復静脈内投与（bolus） PK（血清中セレン濃度、血漿中 GSH-Px 活性）	非盲検、反復投与	9（1/8）	TPN 施行患者（21～168 ヵ月） クローン病、短腸症候群 43.1 歳（25～65）	$Na_2{}^{75}SeO_3$	200→100 μg /日 4→8 ヵ月 5～7 回/週 静脈注射（ bolus injection） TPN 開始直前に投与	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.10 デンマーク 1995	単回静脈内投与 PK（吸収・排泄）	非盲検、単回投与	10（不明）	TPN 施行患者（21～168 ヵ月） 短腸症患者 中央値 41 歳（25～65）	$Na_2{}^{75}SeO_3$	・セレン開始群: 200 μg/日、5～7 回/週、静脈内投与（TPN 開始直前） ・プラセボ開始群: プラセボ、静脈内投与（4 ヵ月） →200 μg/日、5～7 回/週、静脈内投与（TPN 開始直前）	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.11 デンマーク 1996	単回静脈内投与（bolus、点滴） PK（吸収、排泄）	非盲検、反復投与試験	8（3/5）	TPN 施行、短腸症候群患者 49.5 歳（39～71）	$Na_2{}^{75}SeO_3$	200 μg/日 単回（bolus、点滴）	－	－	－	－	－

実施国 報告年	試験の種類	試験デザイン	評価者数 （男/女）	被験者種類 平均年齢（範囲）	試験薬	投与量（Se として） 投与期間	試験薬の薬物動態学的パラメータ（平均値±SD）				
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	消失半減期 (h)
2.7.2.2.2.12 日本 1989	反復静脈内投与 PK（血漿中セレン濃度、血漿中 GSH-Px 活性）	非盲検、反復投与試験	6（2/4）	TPN 施行患者（19～118 ヵ月） 37.7 歳（17～66）	H_2SeO_3	100 µg/日、4 週 ↓ 1 年セレン休止 ↓ 200 µg /日、46 週	－	－	－	－	－
	On-off 試験 PK（セレン反復静脈内投与を on-off した時のセレン濃度、GSH-Px 活性）	非盲検、反復投与の on-off 試験	6（2/4）	長期 TPN 施行患者 25.8 歳（4～38）	H_2SeO_3	200 µg /日 ↓ Off-12 週 ↓ On-12 週	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.13 米国 1989	アスコルビン酸（薬物相互作用） PK（吸収）	非盲検、単回投与試験	4 （4/0）	健康人男性 アスコルビン酸 25 日間補充 （8 例: 18～25）	$Na_2{}^{74}SeO_3$	82 µg /日 単回					
			4（4/0）	健康人男性 アスコルビン酸 45 日間制限 （8 例: 18～25）	$Na_2{}^{74}SeO_3$		－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.14 日本 2018	短期試験、長期試験 PK（血清中セレン濃度） （内因性要因; 性別）	非盲検、反復投与試験（治験）	短期試験 15（9/6）	低セレン血症（TPN） 28.0 歳（6～67）	Na_2SeO_3	100 µg/日 2 µg /kg/日	－	－	－	－	－
			長期試験 48（28/20）	セレンを必要とする患者 26.5 歳（1～79）		100～200 µg Se/日 2～4 µg e/kg/日					
2.7.2.2.2.15 米国 2002	Se 製剤反復経口投与 PK（吸収、排泄） （内因性要因; 年齢）	非盲検、単回投与試験	9/9 （6/3）	健康乳児 （生後 64～198 日）	$Na_2{}^{74}SeO_3$	10 µg/日 3 日間	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.16 米国 1992	授乳婦（内因性要因）単回経口投与 PK（分布、排泄）	非盲検、単回投与試験	6（0/6）	健康な授乳婦 不明（不明）	$Na_2{}^{76}SeO_3$	41.6 µg/日	－	－	－	－	－
			6（0/6）	授乳していない女性 不明（不明）			－	－	－	－	－

実施国 報告年	試験の種類	試験デザイン	評価者数 （男/女）	被験者種類 平均年齢（範囲）	試験薬	投与量（Se として） 投与期間	試験薬の薬物動態学的パラメータ（平均値±SD）				
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	消失半減期 (h)
			7（0/7）	妊娠経験のない女性 不明（不明）			－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.17 米国 1992	腎機能障害（内因性要因） PK（血漿、血清、血中セレン濃度） HD 前後の比較	－	9（不明）	CRF 患者（蛋白尿） 不明（不明）	－	－	－	－	－	－	－
			10（不明）	CRF 患者 不明（不明）	－	－	－	－	－	－	－
			10（不明）	終末期腎疾患患者 （HD 施行） 不明（不明）	－	－	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.18 ポーランド 2004	腎機能障害（内因性要因） PK（血中、血漿中セレン濃度、GSH-Px 活性）		55	初期 CRF 患者 51.0±13.3 歳（150 例）	－	－	－	－	－	－	－
		－	40	中等度 CRF 患者 51.0±13.3 歳（150 例）	－	－	－	－	－	－	－
		－	40	高度 CRF 患者 51.0±13.3 歳（150 例）	－	－	－	－	－	－	－
		－	15	末期 CRF 患者 51.0±13.3 歳（150 例）	－	－	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.19 フランス 1993	腎機能障害（内因性要因） 反復静脈内投与 PK（血漿中セレン濃度、血漿中 GSH-Px 活性）	非盲検、反復投与試験	6（4/2）	慢性尿毒症（HD 施行） 64.2 歳（55～76）	Na_2SeO_3	50→100 μg/日 5 週→15 週 3 回/週 各透析(4 時間)の最終 15 分に静脈内投与	－	－	－	－	－
2.7.2.2.2.20 ポーランド 2003	肝機能障害（内因性要因） PK（血漿中セレン濃度、血漿中 GSH-Px 活性）	－	59（不明）	B 型、C 型、B+C 型肝炎患者 54 歳（24～85）	－	－	－	－	－	－	－

実施国 報告年	試験の種類	試験デザイン	評価者数 （男/女）	被験者種類 平均年齢（範囲）	試験薬	投与量（Se として） 投与期間	試験薬の薬物動態学的パラメータ（平均値±SD）				
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	消失半減期 (h)
		－	64（不明）	アルコール性、自己免疫疾患、原因不明の肝炎患者 52 歳（17～83）	－	－	－	－	－	－	－

2.7.2.6 引用文献

1) Mas A, Jiang JY, Sarkar B. Selenite metabolism in rat and human blood. Biol Trace Elem Res. 1988;15:97-110.
2) Sandholm M. Function of erythrocytes in attaching selenite-se onto specific plasma proteins. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1975;36(4): 321-7.
3) 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) Harrison I, Littlejohn D, Fell GS. Distribution of selenium in human blood plasma and serum. Analyst. 1996;121(2):189-94.
5) 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.
6) 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.
7) Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [75Se]selenite in young women. Br. J. Nutr. 1974;32(1):47-57.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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.
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.
13) 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.
14) 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.
15) 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.
16) 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.
17) 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.
18) 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.
19) 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.
20) 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.
21) Milly K, Wit L, Diskin C, Tulley R. Selenium in renal failure patients. Nephron. 1992;61(2):139-44.
22) 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.
23) 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.
24) 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.
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.
26) Gasiewicz TA, Smith JC. The metabolism of selenite by intact rat erythrocytes in vitro. Chem Biol Interact. 1978;21(2-3):299-313.
27) 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.
28) 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.
29) 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.
30) Chen W, Nakadaira H, Tsunoda M, Mano H, Takagi S, Yamamoto M, et al. Selenium contents in human gallbladder bile. Tohoku J Exp Med. 1990;161(3):257-9.

31) Juresa D, Blanusa M, Francesconi KA. Biological availability of selenosugars in rats. Chem Biol Interact. 2007;168(3):203-10.
32) Lobinski R, Edmonds JS, Suzuki KT, and Uden P C. Species-selective determination of compounds in biological materials. Pure Appl. Chem. 2000;72(3):447-61.
33) Francesconi KA, Pannier F. Selenium metabolites in urine: a critical overview of past work and current status. Clin Chem. 2004;50(12):2240-53.
34) Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW. Metabolic fate of selected selenium compounds in laboratory animals and man. Drug Metab Rev. 1982;13(2):271-318.
35) Navarro M, López H, Ruiz ML, González S, Pérez V, López MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. Sci Total Environ. 1995;175(3):245-52.
36) Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, Motley AK, Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(4):804-10.
37) 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.（参考資料 5）
38) 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.
39) 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.
40) 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.
Available from: http://www.jscn.gr.jp/pdf/selen2016.pdf
41) 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.
42) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.
43) 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.
44) 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.（参考資料 5）
45) 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.

46) 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.
47) 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.
48) 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.
49) 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.
50) 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.
51) 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.
52) 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.
53) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.
54) Strachan S, Wyncoll D. Selenium in critically ill patients. JICS. 2009;10(1):38-43.
55) Cefasel 添付文書（ドイツ）
56) CYSEL 添付文書（ドイツ）
57) Selen 添付文書（オーストリア）
58) Selen Aguettant 添付文書（オーストリア）
59) Selen Aguettant 添付文書（チェコ）
60) Selenium Aguettant 添付文書（ベルギー）
61) Selenase 添付文書（オランダ）
62) Selenase 添付文書（オーストリア）
63) Selenase 添付文書（スロバキア）
64) Selenase 添付文書（チェコ）
65) Selenase 添付文書（スイス）
66) Selenase 添付文書（ポルトガル）
67) Selenase 添付文書（ドイツ）
68) Selenase 添付文書（韓国）
69) SELENIO 添付文書（イタリア）
70) SELENIUM 添付文書（アイルランド）
71) SELENIUM 添付文書（イギリス）
72) SELENIUM 添付文書（ドイツ）

73) SELENIUM 添付文書（フランス）
74) Selenase 添付文書（イギリス）
75) Selesyn 添付文書（アイルランド）
76) Selesyn 添付文書（イタリア）
77) Selesyn 添付文書（ハンガリー）
78) SELIT 添付文書（ドイツ）
79) 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.
80) 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.
81) 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.
82) 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.
83) 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. （参考資料 5）
84) 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.
85) 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.