

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

低セレン血症治療剤

**アセレント<sup>®</sup>注100 $\mu$ g**  
**ASELEND<sup>®</sup> INJECTION 100 $\mu$ g** (亜セレン酸ナトリウム注射液)

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル(2mL)中 亜セレン酸ナトリウムを219 $\mu$ g (セレンとして100 $\mu$ g)含有
一般名	和名：亜セレン酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Selenite（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 発売年月日：2019年6月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤本製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	藤本製薬株式会社 医薬学術部 TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujimoto-pharm.co.jp/">http://www.fujimoto-pharm.co.jp/</a>

本IFは2019年5月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

- 目次 -

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	21
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	21
4. 分布	22
5. 代謝	22
6. 排泄	24
7. トランスポーターに関する情報	24
8. 透析等による除去率	24
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	25
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	28
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	29
1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	30
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	34
1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34

11. 薬価基準収載年月日	35
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35
<b>XI. 文献</b>	<b>36</b>
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	38
<b>XII. 参考資料</b>	<b>39</b>
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	41
<b>XIII. 備考</b>	<b>42</b>
その他の関連資料	42

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

セレンは、ヒトが生理機能を維持する上で重要な微量元素である。1979年に中心静脈栄養（TPN）療法施行時のセレン欠乏症が初めて報告され、以降、長期TPN療法施行症例の増加とともに国内でもセレン欠乏症例について報告されるようになった。その主な臨床症状として、爪の白色化や変形、筋肉痛、筋力低下、不整脈や頻脈を引き起こす心筋症が知られている。この他にも、視力障害、神経障害、毛髪変化、変形性骨軟骨変性症、仮性白皮症、皮膚のびらん、大赤血球症等が報告されている。多様な症状の中で、心筋症は拡張型心筋症を呈し、重篤化すると心不全に進行することがある。セレン欠乏症は、上述のような症状の発現と血清セレン濃度の低値により診断される場合が多い。海外では、ドイツ、フランス、イギリス等で、栄養補給だけでは治療できないと確定診断されたセレン欠乏等を効能・効果とするセレン注射剤が承認されている。

一方、国内では、「セレン欠乏症の診療指針」において、栄養療法施行中のセレン欠乏症予防のためのセレン補給が推奨されているが、低セレン血症（血中セレン濃度が低下し、生体内でセレンが欠乏した状態）を効能・効果とするセレン製剤は承認されておらず、院内製剤や市販の栄養機能食品等で治療が行われていた。また、消化管からの吸収が望めない患者へのセレン注射剤の使用は、院内製剤の調製を必要とするため、限定されているのが現状である。このような状況を改善するため亜セレン酸ナトリウムについて医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議\*（以下「検討会議」という）に要望書が提出され、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を得て、開発企業が募集された。これを受けて、藤本製薬株式会社は開発意思の申し出を行い、開発に着手した。

TPN療法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（FPF3400-03-01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（FPF3400-03-02試験）により、低セレン血症患者に対する本剤の有効性と安全性が検証され、これらの成績をもとに「アセンド注100 $\mu$ g」の製造販売承認申請を行い、2019年3月に「低セレン血症」を効能・効果として承認された。

※厚生労働省が主催し、海外では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進することを目的として設置された会議

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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（2mL）中に亜セレン酸ナトリウムを219 $\mu$ g（セレンとして100 $\mu$ g）含有している。（6頁参照）
- (2) 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不十分な患者に対して使用でき、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整が可能である。（6、8頁参照）
- (3) 本剤は高カロリー輸液等に添加し、中心静脈内に点滴静注するだけでなく、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可能である。（8頁参照）
- (4) TPN療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした国内第Ⅲ相短期試験において、血清セレン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本剤を中心静脈内へ持続点滴静注することにより、血清セレン濃度が有意に上昇した。（13～14頁参照）

- (5) 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（52週後までの中間結果）において、本剤を中心静脈内へ持続点滴静注又は末梢静脈内投与することにより、血清セレン濃度が基準値範囲内に維持された。（10～13頁参照）
- (6) 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）。（25～27頁参照）



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アセレンド注100 $\mu$ g

#### (2) 洋名

ASELEND INJECTION 100 $\mu$ g

#### (3) 名称の由来

亜セレン酸ナトリウムの「亜セレン(ASELEN)」+「酸(acid)」より命名。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

亜セレン酸ナトリウム (JAN)

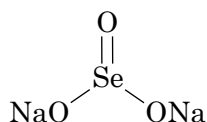
#### (2) 洋名 (命名法)

Sodium Selenite (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>

分子量：172.94

### 5. 化学名 (命名法)

Sodium Selenite (JAN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：亜セレン酸二ナトリウム、無水亜セレン酸ナトリウム

治験番号：FPF3400

### 7. CAS登録番号

10102-18-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末又は塊である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解性

溶媒	1gを溶かすに要する溶媒量(mL)	日局の表現
メタノール	10,000以上	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	10,000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10,000以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	10,000以上	ほとんど溶けない
1-オクタノール	10,000以上	ほとんど溶けない
1-ブタノール	10,000以上	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	10,000以上	ほとんど溶けない
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10,000以上	ほとんど溶けない

###### 2) 水及び各種pH溶液に対する溶解性

溶媒	1gを溶かすに要する溶媒量(mL)	日局の表現
水	6	溶けやすい
希塩酸	6	溶けやすい
希水酸化ナトリウム試液	6	溶けやすい
ブリトン-ロビンソン緩衝液 (pH3.0, 5.0, 7.0, 9.0)	6	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

25°C/75%RH、1日間の保存において吸湿度が3.0%以上であり、吸湿性が認められた。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約320°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> : 2.47、pKa<sub>2</sub> : 8.19

##### (6) 分配係数

試験液	分配係数(1-オクタノール層/水層)
水	0.002
ブリトン-ロビンソン緩衝液 (pH3.0)	0.004
ブリトン-ロビンソン緩衝液 (pH5.0)	0.001
ブリトン-ロビンソン緩衝液 (pH7.0)	0.003
ブリトン-ロビンソン緩衝液 (pH9.0)	0.000

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性を示さなかった。

pH : 9.6~11.6 (本品1.0gを水10mLに溶かして測定)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリエチレン袋(二重)+アルミ袋(熱シール)	36カ月	規格に適合
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋(二重)+アルミ袋(熱シール)	6カ月	規格に適合
苛酷試験	温度	60℃	ポリエチレン袋(二重)+アルミ袋(熱シール)	3カ月	純度試験：溶状において3カ月目に微褐色澄明の液体が認められた。
	光	蛍光ランプ 6,000lx/hr	シャーレ(ポリ塩化ビニリデンフィルム)	9日 (129.6万lx・hr)	規格に適合

## 3. 有効成分の確認試験法

### (1) セレンの確認

L-アスコルビン酸と反応して赤色の沈殿を生じる。

### (2) 4価セレンの確認

塩化バリウム溶液と反応せず、溶液は澄明である。

### (3) ナトリウムの確認

日本薬局方「ナトリウム塩の定性反応」による。

## 4. 有効成分の定量法

日本薬局方 一般試験法 電位差滴定法により定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：水性注射剤

外観及び性状：無色澄明の液体

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.6～8.0

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル（2mL）中に亜セレン酸ナトリウムを219 $\mu$ g（セレンとして100 $\mu$ g）含有する。

#### (2) 添加物

塩化ナトリウム（等張化剤）及びpH調節剤を含有する。

#### (3) 電解質の濃度

Na<sup>+</sup>：0.156mEq/mL

Cl<sup>-</sup>：0.156mEq/mL

SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>：6.33 $\times 10^{-4}$ mEq/mL

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

#### (5) その他

該当しない。

### 3. 注射剤の調製法

該当しない。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	暗所	無色ガラスバイアル/紙箱	36カ月	規格に適合	
加速試験	40℃	暗所	無色ガラスバイアル/紙箱	6カ月	規格に適合	
苛酷試験	温度	60℃	暗所	無色ガラスバイアル/紙箱	3カ月	規格に適合
	光	25℃	蛍光ランプ 3,000lx/hr	無色ガラスバイアル	17日 (122.4万lx・hr)	規格に適合

### 6. 溶解後の安定性

該当しない。

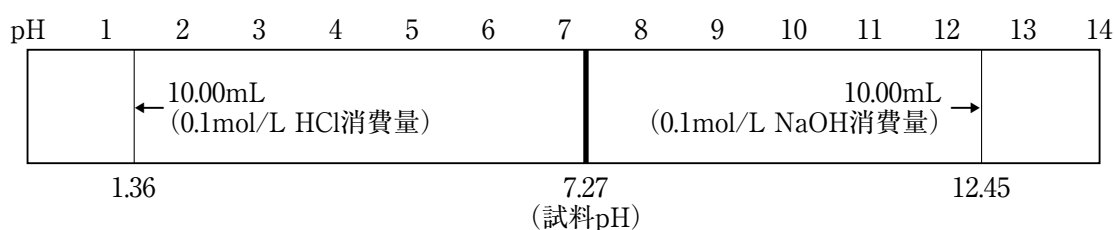
## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### (1) 配合変化

本剤は輸液製剤に混合して投与することが想定されるため、各種輸液単剤及び各種輸液に総合アミノ酸製剤、総合ビタミン製剤、微量元素製剤を組み合わせた混合試料による配合変化試験を実施した（24時間後までの性状及びpHの変化の観察）。その結果、配合による性状の変化は認められず、参考値として測定したpHにおいても著しい変化は認められなかった（詳細は別資料「配合変化表」を参照〔藤本製薬株式会社ホームページ（<http://www.fujimoto-pharm.co.jp>）〕）。

注）本剤を輸液製剤に添加する場合は、本剤を単独のシリンジで採取し、添加すること（他の注射剤との直接混合は、沈殿等の配合変化を起こすことがある）。なお、還元剤（ビタミンC等）をシリンジ内で直接本剤と混合した場合、沈殿によりフィルターが目づまりが生じることがあるため、別々のシリンジを用いること。

### (2) pH変動試験表



## 8. 生物学的試験法

該当しない。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

沈殿反応及び原子吸光光度法により4価のセレンを確認する。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方 一般試験法 原子吸光光度法により定量する。

## 11. 力価

該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし。

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない。

## 14. その他

特になし。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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。

#### [解説]

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。

### 2. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはセレンとして1日100 $\mu$ g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 $\mu$ g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 $\mu$ g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 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は100 $\mu$ g）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 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は50~200 $\mu$ g）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50 $\mu$ g、12歳未満の患者では1 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は50 $\mu$ g）までとすること。

#### [解説]

- (1) 本剤の投与開始時及び用量変更時には血清セレン濃度が指標になること、また、血清セレン濃度が過剰にならないよう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投与量調節の基準を基に設定した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験名	試験デザイン	対象	主要評価項目
国内第I相試験 FPF3400-01-01試験	オープン試験	日本人健康成人男性 (11例)	血管痛の推移、臨床所見
国内第III相短期試験 FPF3400-03-01試験	多施設共同オープン試験	TPN療法施行中のセレン 欠乏を示す患者 (1歳以上、15例)	本剤投与前後の血清セ レン濃度の変化量
国内第III相長期試験 FPF3400-03-02試験	多施設共同オープン試験	セレン補充を必要とする 患者 (1歳以上、48例)	血清セレン濃度の基準 値範囲内維持達成率

## (2) 臨床効果<sup>1)</sup>

### 1) 国内第Ⅲ相短期試験

TPN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100 $\mu$ g、1～11歳の患者には1日2 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は1日100 $\mu$ g）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 $3.36 \pm 2.33$ （平均値 $\pm$ 標準偏差） $\mu$ g/dL、投与4週間後又は中止・脱落時は $9.06 \pm 1.90$  $\mu$ g/dLであり、変化量は $5.70 \pm 2.42$  $\mu$ g/dLと有意に上昇した（ $P < 0.0001$ 、FPF3400-03-01試験）。

### 2) 国内第Ⅲ相長期試験

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100 $\mu$ g、1～11歳の患者では1日2 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は1日100 $\mu$ g）より開始後、12歳以上の患者ではセレンとして1日50～200 $\mu$ g、1～11歳の患者では1日1～4 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は1日50～200 $\mu$ g）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（FPF3400-03-02試験）。

## (3) 臨床薬理試験：忍容性試験（単回投与）<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性11例を対象に、セレンとして200 $\mu$ g（4mL）を日局生理食塩液（6mL）で希釈した注射液を上腕静脈内に単回投与し、本剤の安全性について検討した。中止・脱落が1例、有害事象が4例（36.36%）、副作用が2例（18.18%）で認められたが、有害事象、副作用ともにすべて軽度であったことから、本剤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。また、本剤の投与前後において標準12誘導心電図（臥位、QTc評価を含む）を比較した結果、異常変動は認められなかった（FPF3400-01-01試験）。

## (4) 探索的試験

該当資料なし。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし。

### 2) 比較試験

該当資料なし。

3) 安全性試験<sup>1,2)</sup>

試験名	国内第Ⅲ相長期試験(FPF3400-03-02試験)
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	(1) 国内第Ⅲ相短期試験 (FPF3400-03-01試験) に参加し、本剤を投与継続中の患者 (以下「継続投与患者」という) (2) 院内セレン製剤を中心静脈より投与継続中の患者 (以下「切替投与患者」という) (3) セレン欠乏を示す患者 (以下「末梢静脈新規投与患者」という)
対象症例	48例
主な登録基準	いずれの患者においても同意取得時の年齢は1歳以上、性別は男女両方。 (1) 継続投与患者 1) 国内第Ⅲ相短期試験 (FPF3400-03-01試験) を終了又は終了予定で、入院又は在宅にてセレンの継続投与が必要かつ継続可能と担当医師が判断した患者 2) TPN療法が6か月間以上必要と見込まれる患者 (2) 切替投与患者 1) セレン製剤を中心静脈より投与継続中かつ継続可能と担当医師が判断した患者 2) 以下のいずれかに該当する患者 ・ TPN療法のみを施行している患者 ・ TPN療法に経腸栄養療法のみを併用している患者 3) TPN療法が6か月以上必要と見込まれる患者 4) 一定期間の入院が可能な患者 (3) 末梢静脈新規投与患者 1) 少なくとも1週間は末梢静脈からの連日投与 (末梢点滴静注、静脈内注射) が可能と担当医師が判断した患者 2) 一定期間の入院が可能な患者 3) 適格性検査による血清セレン濃度が基準値下限未満の患者
主な除外基準	(1) 継続投与患者 1) 国内第Ⅲ相短期試験 (FPF3400-03-01試験) において試験を中止した患者 2) 妊娠中、授乳中あるいは試験期間中に妊娠を希望する女性患者 (2) 切替投与患者 1) 本剤の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症のある患者 2) 妊娠中、授乳中あるいは試験期間中に妊娠を希望する女性患者 (3) 末梢静脈新規投与患者 1) 本剤の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症のある患者 2) 妊娠中、授乳中あるいは試験期間中に妊娠を希望する女性患者 3) 過去に本剤を投与したことがある患者



患者背景	項目		例数 (%)
	性別	男	28 (58.3)
		女	20 (41.7)
	年齢 (同意取得時)	1~5歳	10 (20.8)
		6~11歳	11 (22.9)
12~18歳		7 (14.6)	
19歳以上		20 (41.7)	
原疾患名	クローン病	7 (14.6)	
	ヒルシスプルング病	2 (4.2)	
	ヒルシスプルング病類縁疾患	7 (14.6)	
	吸収不良症候群	1 (2.1)	
	強皮症	1 (2.1)	
	食道閉鎖症術後胃食道逆流症	1 (2.1)	
	先天性微絨毛萎縮症	1 (2.1)	
	短腸症候群	15 (31.3)	
	短腸症候群、多発性腸閉鎖症術後	1 (2.1)	
	短腸症候群 (ヒルシスプルング病術後)	1 (2.1)	
	腸管機能不全	1 (2.1)	
	腸機能障害	1 (2.1)	
	慢性仮性腸閉塞	1 (2.1)	
	慢性仮性腸閉塞症	1 (2.1)	
慢性機能性腸閉塞	1 (2.1)		
慢性腎臓病	5 (10.4)		
慢性特発性偽性腸閉塞症	1 (2.1)		
栄養療法投与経路	経静脈のみ	18 (37.5)	
	経腸のみ	1 (2.1)	
	その他のみ	2 (4.2)	
	経静脈、経腸併用	18 (37.5)	
試験方法	<p>投与開始時12歳以上の患者には、本剤1バイアル (セレンとして100<math>\mu</math>g)/日、1歳以上11歳以下の患者には、本剤をセレンとして2<math>\mu</math>g/kg/日 (上限100<math>\mu</math>g/日) を52週間投与した。なお、12歳以上の場合は50~200<math>\mu</math>g/日、11歳以下の場合は1~4<math>\mu</math>g/kg/日で投与量及び投与間隔の調節を可能とした。</p> <p>(1) 継続投与患者、切替投与患者 投与期間中、連日本剤を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に6~24時間かけて持続点滴静注した。なお、投与経路の切替及び投与量調節を可能とした。</p> <p>(2) 末梢静脈新規投与患者 投与期間中、1週間以上連日、本剤を末梢静脈内に投与 (末梢点滴静注・静脈内注射) した。末梢点滴静注の場合は本剤を混合した電解質輸液剤又は栄養輸液剤を末梢静脈内に点滴静注した。静脈内注射の場合は本剤を希釈せず又は日局生理食塩液で希釈し、静脈内注射した。なお、投与経路の切替及び投与量調節を可能とした。</p>		
目的	<p>(1) TPN療法施行中のセレン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を検討する。</p> <p>(2) セレン欠乏を示す患者における本剤の末梢静脈からの投与時の有効性及び安全性について検討する。</p>		
主要評価項目	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		

副次評価項目	<p>(1) 有効性評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間</li> <li>2) 血清セレン濃度維持に必要な投与量</li> <li>3) 血清セレン濃度の経時的推移</li> <li>4) 血清セレン濃度の基準値下限到達率</li> <li>5) 血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性の経時的推移</li> <li>6) 臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率</li> </ol> <p>(2) 安全性評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床検査</li> <li>2) 標準12誘導心電図（臥位：QTcB及びQTcF評価を含む）</li> <li>3) 心エコー（担当医師の医学的判断により必要と判断された場合）</li> <li>4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重</li> <li>5) 有害事象</li> </ol>																																																																																										
結果 ＜有効性＞	<p>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は、本剤投与開始から投与52週間後までの各評価時期において60.0～77.8%であった（表1）。最終評価時の達成率は72.9%となり、投与前（43.8%）と比較して高い達成率を示した。</p> <p>また、副次的評価項目は次に述べる通りであった。血清セレン濃度を測定した連続する2点の評価時期において、ともに基準値範囲内となった時間の総和を「基準値範囲内維持期間」と定義したところ、血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間の平均値は、全投与期間364日のうち166.9日であった。また、維持期間0日の症例が48例中9例でみられた。血清セレン濃度の維持に必要な投与量は、11歳以下で8.5～80<math>\mu</math>g/日、12歳以上で50～200<math>\mu</math>g/日であった。血清セレン濃度の経時的推移は本剤投与前の7.87<math>\pm</math>2.43<math>\mu</math>g/dLから最終評価時の10.28<math>\pm</math>1.67<math>\mu</math>g/dLに有意な上昇を示した（P&lt;0.0001、対応のあるt検定）。血清セレン濃度の変化量は本剤投与開始から投与52週間後において、+1.31～+2.53<math>\mu</math>g/dLの間で推移した。</p> <p>血清セレン濃度の基準値下限到達率は、本剤投与開始前に血清セレン濃度が基準値下限未満であった27例のうち、投与52週間後までに中止した2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。</p> <p>血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性は、血清セレン濃度と同様の推移を示した。</p> <p>セレン欠乏時に報告されている臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率を検討したが、投与開始前に症状「無」の症例が多かったこと等から、適切な評価は困難であった。</p> <p>表1. 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（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="497 1339 1433 1975"> <thead> <tr> <th>投与時期</th> <th>対象例数</th> <th>基準値範囲内症例数</th> <th>達成率（%）</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>投与前</td><td>48</td><td>21</td><td>43.8</td><td>29.5～58.8</td></tr> <tr><td>1週間後</td><td>10</td><td>6</td><td>60.0</td><td>26.2～87.8</td></tr> <tr><td>2週間後</td><td>9</td><td>7</td><td>77.8</td><td>40.0～97.2</td></tr> <tr><td>4週間後</td><td>47</td><td>30</td><td>63.8</td><td>48.5～77.3</td></tr> <tr><td>8週間後</td><td>46</td><td>31</td><td>67.4</td><td>52.0～80.5</td></tr> <tr><td>12週間後</td><td>44</td><td>30</td><td>68.2</td><td>52.4～81.4</td></tr> <tr><td>16週間後</td><td>43</td><td>30</td><td>69.8</td><td>53.9～82.8</td></tr> <tr><td>20週間後</td><td>43</td><td>31</td><td>72.1</td><td>56.3～84.7</td></tr> <tr><td>24週間後</td><td>43</td><td>29</td><td>67.4</td><td>51.5～80.9</td></tr> <tr><td>28週間後</td><td>42</td><td>31</td><td>73.8</td><td>58.0～86.1</td></tr> <tr><td>32週間後</td><td>38</td><td>23</td><td>60.5</td><td>43.4～76.0</td></tr> <tr><td>36週間後</td><td>39</td><td>26</td><td>66.7</td><td>49.8～80.9</td></tr> <tr><td>40週間後</td><td>39</td><td>26</td><td>66.7</td><td>49.8～80.9</td></tr> <tr><td>44週間後</td><td>39</td><td>26</td><td>66.7</td><td>49.8～80.9</td></tr> <tr><td>48週間後</td><td>38</td><td>24</td><td>63.2</td><td>46.0～78.2</td></tr> <tr><td>52週間後</td><td>38</td><td>28</td><td>73.7</td><td>56.9～86.6</td></tr> <tr><td>最終評価時</td><td>48</td><td>35</td><td>72.9</td><td>58.2～84.7</td></tr> </tbody> </table>	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間	投与前	48	21	43.8	29.5～58.8	1週間後	10	6	60.0	26.2～87.8	2週間後	9	7	77.8	40.0～97.2	4週間後	47	30	63.8	48.5～77.3	8週間後	46	31	67.4	52.0～80.5	12週間後	44	30	68.2	52.4～81.4	16週間後	43	30	69.8	53.9～82.8	20週間後	43	31	72.1	56.3～84.7	24週間後	43	29	67.4	51.5～80.9	28週間後	42	31	73.8	58.0～86.1	32週間後	38	23	60.5	43.4～76.0	36週間後	39	26	66.7	49.8～80.9	40週間後	39	26	66.7	49.8～80.9	44週間後	39	26	66.7	49.8～80.9	48週間後	38	24	63.2	46.0～78.2	52週間後	38	28	73.7	56.9～86.6	最終評価時	48	35	72.9	58.2～84.7
投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間																																																																																							
投与前	48	21	43.8	29.5～58.8																																																																																							
1週間後	10	6	60.0	26.2～87.8																																																																																							
2週間後	9	7	77.8	40.0～97.2																																																																																							
4週間後	47	30	63.8	48.5～77.3																																																																																							
8週間後	46	31	67.4	52.0～80.5																																																																																							
12週間後	44	30	68.2	52.4～81.4																																																																																							
16週間後	43	30	69.8	53.9～82.8																																																																																							
20週間後	43	31	72.1	56.3～84.7																																																																																							
24週間後	43	29	67.4	51.5～80.9																																																																																							
28週間後	42	31	73.8	58.0～86.1																																																																																							
32週間後	38	23	60.5	43.4～76.0																																																																																							
36週間後	39	26	66.7	49.8～80.9																																																																																							
40週間後	39	26	66.7	49.8～80.9																																																																																							
44週間後	39	26	66.7	49.8～80.9																																																																																							
48週間後	38	24	63.2	46.0～78.2																																																																																							
52週間後	38	28	73.7	56.9～86.6																																																																																							
最終評価時	48	35	72.9	58.2～84.7																																																																																							

結果 <安全性>	副作用が7例（14.6%）発現し、そのうち重篤な副作用として倦怠感が1例、重要な副作用として非重篤な倦怠感が1例に認められた。その他の安全性評価項目（臨床検査、標準12誘導心電図、心エコー、バイタルサイン）では、一時的に有意な変動がみられる項目があったものの、数値の増減に明らかな変動傾向はみられなかった。
-------------	---

4) 患者病態別試験

該当資料なし。

5) 参考資料

本剤の申請にあたって実施した国内第Ⅲ相短期試験（FPF3400-03-01試験）の概要を示す<sup>1,3)</sup>。

試験名	国内第Ⅲ相短期試験(FPF3400-03-01試験)		
試験デザイン	多施設共同オープン試験（非対照）		
対象	TPN療法施行中のセレン欠乏を示す患者		
対象症例	15例		
主な登録基準	(1) 下記のいずれかを満たす患者 1) TPN療法のみを施行している患者 2) TPN療法に経腸栄養療法を併用しており、経腸栄養療法の内容を投与開始予定日4週間前より変更せず、投与開始以後も継続が見込まれる患者 (2) 同意取得時1歳以上の患者で、入院・外来を問わない (3) 適格性検査による血清セレン濃度が基準値下限未満の患者 (4) TPN療法が4週間以上必要と見込まれる患者 (5) 乳幼児において、担当医師が必要と判断しミルクを経口摂取している場合は、その内容を投与開始予定日4週間前より変更せず、投与開始以後も継続が見込まれる患者 (6) 担当医師から十分な説明を受けた後、本人又は/かつ患者の両親/法的保護者から文書にて同意が得られる患者		
主な除外基準	(1) 本剤の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症のある患者 (2) 投与開始予定日4週間前から院内セレン製剤及びセレンを配合した製剤の投与、並びにセレン補給又は強化を目的とした食品の摂取を行った患者 (3) 妊娠中、授乳中あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者 (4) 同意取得前6カ月以内に他の治験に参加した患者 (5) 合併症や臓器障害等によって治験の安全な遂行又は妥当な判定が困難等の理由により、担当医師が不相当と判断した患者		
患者背景	項目	例数 (%)	
	性別	男	9 (60.0)
		女	6 (40.0)
	年齢（同意取得時）	1～5歳	0 (0.0)
		6～11歳	5 (33.3)
		12～18歳	2 (13.3)
		19歳以上	8 (53.3)
	原疾患名	クローン病	2 (13.3)
ヒルシウスブルング病類縁疾患		1 (6.7)	
吸収不良症候群		1 (6.7)	
強皮症		1 (6.7)	
先天性食道閉鎖症		1 (6.7)	
先天性微絨毛萎縮症		1 (6.7)	
短腸症候群		4 (26.7)	
腸管機能不全		1 (6.7)	
潰瘍性大腸炎		1 (6.7)	
慢性仮性腸閉塞症		1 (6.7)	
慢性特発性偽性腸閉塞症	1 (6.7)		
栄養療法投与経路 (重複集計)	経静脈	12 (80.0)	
	経腸	4 (26.7)	
	その他	1 (6.7)	

試験方法	本剤を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に6～24時間かけて持続点滴静注し、これを4週間連日施行した。本剤投与開始時に患者が12歳以上の場合は本剤1バイアル（セレンとして100 $\mu$ g)/日、1歳以上11歳以下の場合は本剤をセレンとして2 $\mu$ g/kg/日（上限100 $\mu$ g/日）投与した。投与期間中は投与方法を変更不可とし、血清セレン濃度が基準値上限を超えた場合は休薬、その後、上限を下回ったら投与を再開した。																																																																					
目的	TPN療法施行中のセレン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。																																																																					
主要評価項目	血清セレン濃度の本剤投与前後における変化量																																																																					
副次評価項目	(1) 有効性評価 1) 血清セレン濃度の経時的推移 2) 血清セレン濃度の基準値下限到達率 3) 血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性の経時的推移 4) 臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率 (2) 安全性評価 1) 臨床検査 2) 標準12誘導心電図（臥位：QTcB及びQTcF評価を含む） 3) 心エコー（担当医師の医学的判断により必要と判断された場合） 4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重 5) 有害事象																																																																					
結果 <有効性>	<p>本剤を中心静脈内へ持続点滴静注することにより、血清セレン濃度は統計学的に有意な上昇を示した。血清セレン濃度は投与前の<math>3.36 \pm 2.33 \mu\text{g/dL}</math>に対し、1週間後は<math>6.57 \pm 2.37 \mu\text{g/dL}</math>、2週間後は<math>7.62 \pm 1.84 \mu\text{g/dL}</math>、4週間後又は中止・脱落時は<math>9.06 \pm 1.90 \mu\text{g/dL}</math>であった。主要評価項目である投与前からの変化量は1週間後は<math>3.21 \pm 1.41 \mu\text{g/dL}</math>、2週間後は<math>4.26 \pm 1.97 \mu\text{g/dL}</math>、4週間後は<math>5.70 \pm 2.42 \mu\text{g/dL}</math>であり、投与前と比較して有意に上昇した（いずれの時点も<math>P &lt; 0.0001</math>、対応のある<math>t</math>-検定）（表2）。投与1週間後の基準値下限到達率は6.7%（1/15例）、投与2週間後は33.3%（5/15例）、4週間後又は中止・脱落時は60.0%（9/15例）であった。血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性は、血清セレン濃度と同様、投与期間中に有意な上昇を示した。</p> <p>セレン欠乏時に報告されている臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率を検討したが、投与開始前に症状「無」の症例が多かったこと等から、適切な評価は困難であった。</p> <p>なお、投与前症状「有」の症例では、投与期間中に改善を認めなかった。</p> <p>表2. 血清セレン濃度のFPF3400投与前後における変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>投与時期</th> <th>例数</th> <th>測定値※ (平均値<math>\pm</math>標準偏差)</th> <th>投与前からの 変化量※ (平均値<math>\pm</math>標準偏差)</th> <th>対応のある <math>t</math>-検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">全症例</td> <td>投与前</td> <td>15</td> <td><math>3.36 \pm 2.33</math></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1週間後</td> <td>15</td> <td><math>6.57 \pm 2.37</math></td> <td><math>3.21 \pm 1.41</math></td> <td><math>P &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>2週間後</td> <td>15</td> <td><math>7.62 \pm 1.84</math></td> <td><math>4.26 \pm 1.97</math></td> <td><math>P &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>4週間後又は中止・脱落時</td> <td>15</td> <td><math>9.06 \pm 1.90</math></td> <td><math>5.70 \pm 2.42</math></td> <td><math>P &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">11歳 以下</td> <td>投与前</td> <td>5</td> <td><math>1.94 \pm 1.56</math></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1週間後</td> <td>5</td> <td><math>4.50 \pm 1.90</math></td> <td><math>2.56 \pm 0.62</math></td> <td><math>P = 0.0008</math></td> </tr> <tr> <td>2週間後</td> <td>5</td> <td><math>6.20 \pm 1.61</math></td> <td><math>4.26 \pm 1.00</math></td> <td><math>P = 0.0007</math></td> </tr> <tr> <td>4週間後又は中止・脱落時</td> <td>5</td> <td><math>7.66 \pm 1.95</math></td> <td><math>5.72 \pm 1.68</math></td> <td><math>P = 0.0016</math></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">12歳 以上</td> <td>投与前</td> <td>10</td> <td><math>4.07 \pm 2.38</math></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1週間後</td> <td>10</td> <td><math>7.60 \pm 1.90</math></td> <td><math>3.53 \pm 1.60</math></td> <td><math>P &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>2週間後</td> <td>10</td> <td><math>8.33 \pm 1.56</math></td> <td><math>4.26 \pm 2.36</math></td> <td><math>P = 0.0003</math></td> </tr> <tr> <td>4週間後又は中止・脱落時</td> <td>10</td> <td><math>9.76 \pm 1.51</math></td> <td><math>5.69 \pm 2.80</math></td> <td><math>P = 0.0001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>※：<math>\mu\text{g/dL}</math></p>	分類	投与時期	例数	測定値※ (平均値 $\pm$ 標準偏差)	投与前からの 変化量※ (平均値 $\pm$ 標準偏差)	対応のある $t$ -検定	全症例	投与前	15	$3.36 \pm 2.33$			1週間後	15	$6.57 \pm 2.37$	$3.21 \pm 1.41$	$P < 0.0001$	2週間後	15	$7.62 \pm 1.84$	$4.26 \pm 1.97$	$P < 0.0001$	4週間後又は中止・脱落時	15	$9.06 \pm 1.90$	$5.70 \pm 2.42$	$P < 0.0001$	11歳 以下	投与前	5	$1.94 \pm 1.56$			1週間後	5	$4.50 \pm 1.90$	$2.56 \pm 0.62$	$P = 0.0008$	2週間後	5	$6.20 \pm 1.61$	$4.26 \pm 1.00$	$P = 0.0007$	4週間後又は中止・脱落時	5	$7.66 \pm 1.95$	$5.72 \pm 1.68$	$P = 0.0016$	12歳 以上	投与前	10	$4.07 \pm 2.38$			1週間後	10	$7.60 \pm 1.90$	$3.53 \pm 1.60$	$P < 0.0001$	2週間後	10	$8.33 \pm 1.56$	$4.26 \pm 2.36$	$P = 0.0003$	4週間後又は中止・脱落時	10	$9.76 \pm 1.51$	$5.69 \pm 2.80$	$P = 0.0001$
分類	投与時期	例数	測定値※ (平均値 $\pm$ 標準偏差)	投与前からの 変化量※ (平均値 $\pm$ 標準偏差)	対応のある $t$ -検定																																																																	
全症例	投与前	15	$3.36 \pm 2.33$																																																																			
	1週間後	15	$6.57 \pm 2.37$	$3.21 \pm 1.41$	$P < 0.0001$																																																																	
	2週間後	15	$7.62 \pm 1.84$	$4.26 \pm 1.97$	$P < 0.0001$																																																																	
	4週間後又は中止・脱落時	15	$9.06 \pm 1.90$	$5.70 \pm 2.42$	$P < 0.0001$																																																																	
11歳 以下	投与前	5	$1.94 \pm 1.56$																																																																			
	1週間後	5	$4.50 \pm 1.90$	$2.56 \pm 0.62$	$P = 0.0008$																																																																	
	2週間後	5	$6.20 \pm 1.61$	$4.26 \pm 1.00$	$P = 0.0007$																																																																	
	4週間後又は中止・脱落時	5	$7.66 \pm 1.95$	$5.72 \pm 1.68$	$P = 0.0016$																																																																	
12歳 以上	投与前	10	$4.07 \pm 2.38$																																																																			
	1週間後	10	$7.60 \pm 1.90$	$3.53 \pm 1.60$	$P < 0.0001$																																																																	
	2週間後	10	$8.33 \pm 1.56$	$4.26 \pm 2.36$	$P = 0.0003$																																																																	
	4週間後又は中止・脱落時	10	$9.76 \pm 1.51$	$5.69 \pm 2.80$	$P = 0.0001$																																																																	
結果 <安全性>	副作用が3例（20.0%）認められたが、重篤な副作用はなかった。安全性評価項目（臨床検査、標準12誘導心電図、心エコー、バイタルサイン及び体重）について、臨床上意義があると考えられる事象の発現は認められなかった。																																																																					

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）、製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）  
該当資料なし。
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セレン含有製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

静脈内投与された亜セレン酸ナトリウムは全身性に作用を発揮する。低セレン血症の患者への亜セレン酸ナトリウムの静脈内注射によるセレン補充は、生体内セレン含有量を上昇させる。生体内セレン含有量の上昇は、セレン欠乏により低下した一部のセレノプロテイン\*（セレノプロテインP、グルタチオンペルオキシダーゼ等）の生理機能を回復させ、セレン欠乏症状の改善及びセレン欠乏症状の発症に対する予防効果に寄与すると考えられる。

\*セレノプロテイン：セレノシステイン残基としてセレンを含有するタンパク質で、抗酸化作用、甲状腺ホルモン代謝等、様々な生理的役割を担っている。ヒトでは25種類のセレノプロテインが同定されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) セレン補充によるセレノプロテイン発現又は生理活性に対する効果

＜生体内セレン含有量及びセレノプロテイン発現量又は生理活性の低下に対するセレン補充効果＞<sup>4)</sup>

雄性マウスをセレン欠乏食で18週間飼育し、更にセレン欠乏食又はセレン補充食（セレン欠乏食に0.025～0.25mg Se/kg餌重量となるよう亜セレン酸ナトリウムを添加）を8週間摂取させた。その結果、セレン欠乏食給餌で低下した脳、精巣、肝臓、腎臓及び筋肉中セレン含有量はセレン補充食中のセレン含有量に依存して増加した。セレン欠乏食給餌で低下した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も、セレン補充食中のセレン含有量依存的に上昇した。

##### 2) セレン補充によるセレン欠乏症状に対する効果

＜①心循環器系障害に対するセレン補充による効果＞

i) 心循環器系組織グルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下に対するセレン補充効果<sup>5)</sup>

雄性ラットにセレン欠乏食を12カ月間給餌した結果、肝臓（ $P<0.01$ ）、心臓（ $P<0.01$ ）、腎臓（ $P<0.01$ ）及び大動脈中グルタチオンペルオキシダーゼ活性（ $P<0.05$ ）は、通常食給餌ラットと比較して有意に低下していた。一方、セレン欠乏食給餌後にセレン補充水（1mg Se/L；使用セレン含有化合物不明）を1カ月間自由摂取させたセレン補充群では、セレン欠乏食給餌により低下した肝臓、心臓、腎臓及び大動脈中グルタチオンペルオキシダーゼ活性が通常食給餌ラットと同レベルにまで回復していた。なお、脳ではすべての群でグルタチオンペルオキシダーゼ活性の変化は認められなかった（図1）。

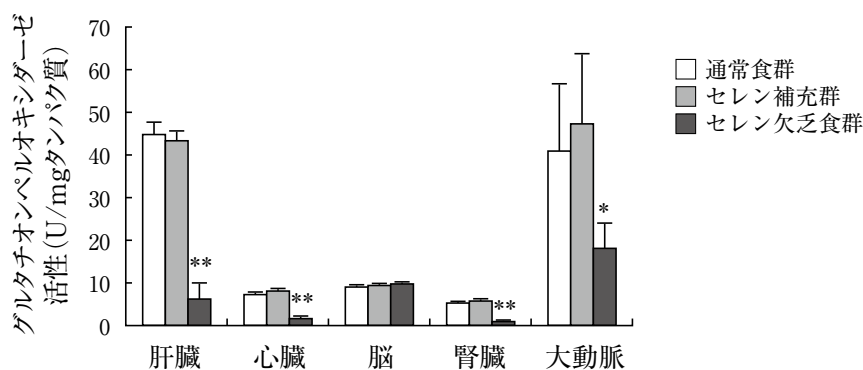


図1. 12カ月間のセレン欠乏食給餌によるラット組織中グルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下及びそれに対するセレン補充効果

□：通常食群、■：セレン補充群、■：セレン欠乏食群  
 (各群n=5、平均値±標準偏差、\*P<0.05, \*\*P< 0.01vs通常食群, Student's t-test、引用5)図2)

ii) 心機能障害に対するセレン補充による改善効果<sup>6)</sup>

雄性ラットに、セレン欠乏食もしくは通常食を14週間給餌及び生理食塩水を3週間腹腔内投与（セレン欠乏食群及び通常食群）、又は、セレン欠乏食を14週間給餌及び亜セレン酸ナトリウム（0.02mg Se/kg/日）を3週間腹腔内投与（セレン補充群）し、血中セレン濃度、心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性、血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度及び心機能（心臓超音波及び心電図検査）を測定した。

セレン欠乏食群では通常食群と比較して血中セレン濃度（P<0.05、図2A）及び心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性（P<0.05、図2B）が有意に低下していたのに対し、セレン補充群ではセレン欠乏群と比較して有意に改善していた（それぞれP<0.05、図2A,B）。

また、セレン欠乏食群では通常食群と比較して、血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度（P<0.05、図2C）及び心室性不整脈イベント数（P<0.001、図2D）の増加、左室拡張末期径（P<0.05、表3）及び左室収縮末期径（P<0.05、表3）の拡張、並びに左室駆出率（P< 0.05、表3）及び左室内径短縮率（P<0.01、表3）の低下が有意に認められたが、これらの所見はセレン補充群では有意に改善していた（それぞれP<0.05、P<0.001、P<0.05、P<0.05、P< 0.05、P<0.01、表3）。

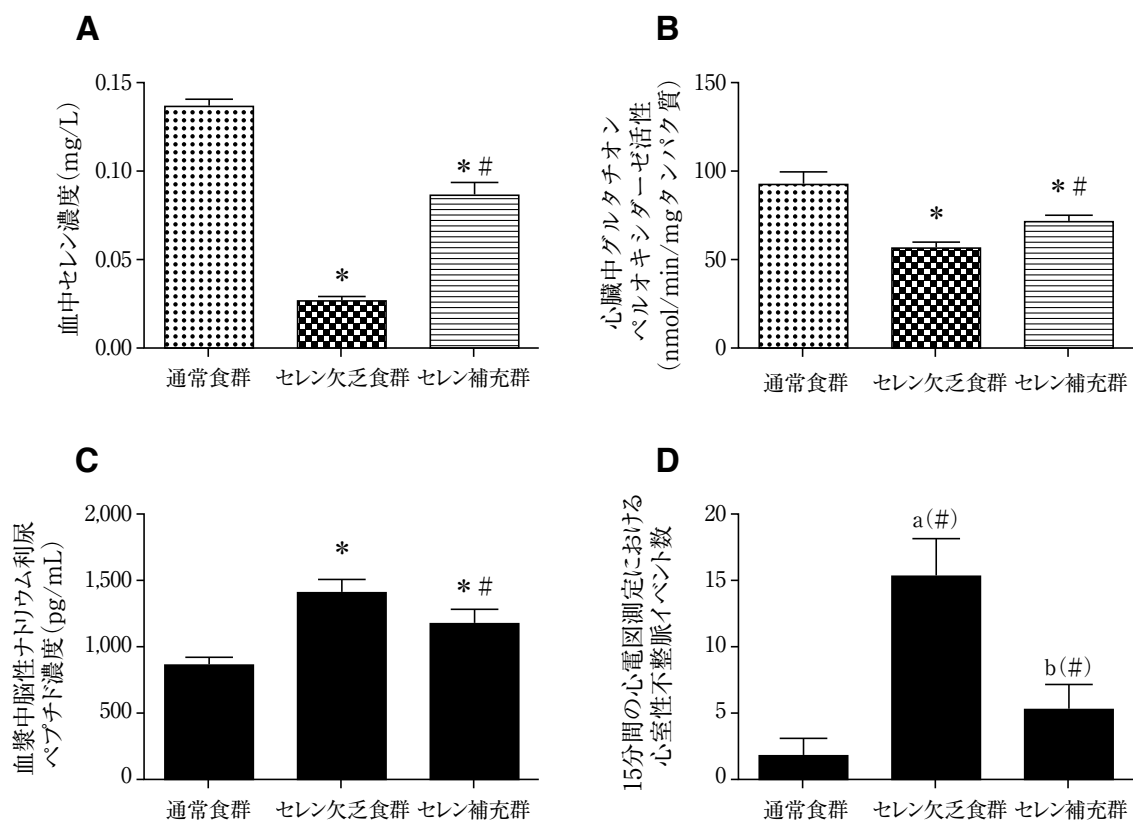


図2. セレン欠乏食給餌ラットにおける血中セレン濃度の低下(A)、心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下(B)、血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度の上昇(C)、心室性不整脈イベント数の増加(D)に対するセレン補充による効果

(例数不明、平均値±標準偏差、\*P<0.05, <sup>a(#)</sup>P<0.001vs通常食群, #P<0.05, <sup>b(#)</sup>P<0.001vsセレン欠乏食群, One-way ANOVA for multiple comparisons, 引用6)図1~4より抜粋)

表3. セレン欠乏食給餌ラットにおける心臓超音波検査のパラメータ変化に対するセレン補充による効果

群	例数	左室拡張末期径 (mm)	左室収縮末期径 (mm)	左室駆出率 (%)	左室内径短縮率 (%)
通常食	10	4.14 ± 0.38	1.13 ± 0.77	85.60 ± 11.02	75.64 ± 8.30
セレン欠乏食	10	5.29 ± 0.26 <sup>a*</sup>	2.77 ± 0.35 <sup>a,c</sup>	68.93 ± 10.92 <sup>a,c</sup>	50.44 ± 5.73 <sup>a,d</sup>
セレン補充	10	4.92 ± 0.79 <sup>b*</sup>	2.05 ± 0.23 <sup>b,c</sup>	79.20 ± 9.41 <sup>b,c</sup>	97.73 ± 6.28 <sup>b,d</sup>

(各群n=10、平均値±標準偏差、<sup>a\*</sup>P<0.05; <sup>a,c</sup>P<0.05; <sup>a,d</sup>P<0.01vs通常食, <sup>b\*</sup>P<0.05; <sup>b,c</sup>P<0.05; <sup>b,d</sup>P<0.01vsセレン欠乏食, One-way ANOVA for multiple comparisons, 引用6)表2)

### iii) 高血圧誘発性心不全の進行に対するセレン補充による予防効果<sup>7)</sup>

雄性の自然発症高血圧ラット (Spontaneously hypertensive rat : SHR) 及びWistar-Kyoto (WKY) ラット (正常血圧) に、セレン欠乏食、セレン補充食 (セレン欠乏食に0.05mg Se/kg餌重量となるようセレンを添加; 使用セレン化合物不明) 又はセレン過剰食 (セレン欠乏食に1mg Se/kg餌重量となるようセレンを添加; 使用セレン化合物不明) を7カ月間給餌し、生存率並びに心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性及びチオレドキシニンレダクターゼ活性を評価した。

セレン欠乏食群、セレン補充食群及びセレン過剰食群における生存率は、WKYラットではそれぞれ67% (4/6匹)、83% (5/6匹) 又は100% (6/6匹) (図3IA) であり、SHRではそれぞれ30% (3/10匹)、78% (7/9匹) 及び100% (9/9匹) (P<0.01vs通常食及び過剰食群、図3IB) であった。SHRのセレン欠乏食群における主な死因は高血圧誘発性心不全の進行であり、セレン欠乏により酸化ストレスが亢進し、高血圧が進行したことによると考えられた。

またSHR及びWKYラットのセレン補充食群及びセレン過剰食群ではセレン欠乏食群と比較して、心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性 (P<0.05, 図3IIA) 及びチオレドキシニンレダクターゼ活性 (P<0.05 (WKYラットのセレン補充食群を除く)、図3IIB) は有意に上昇した。



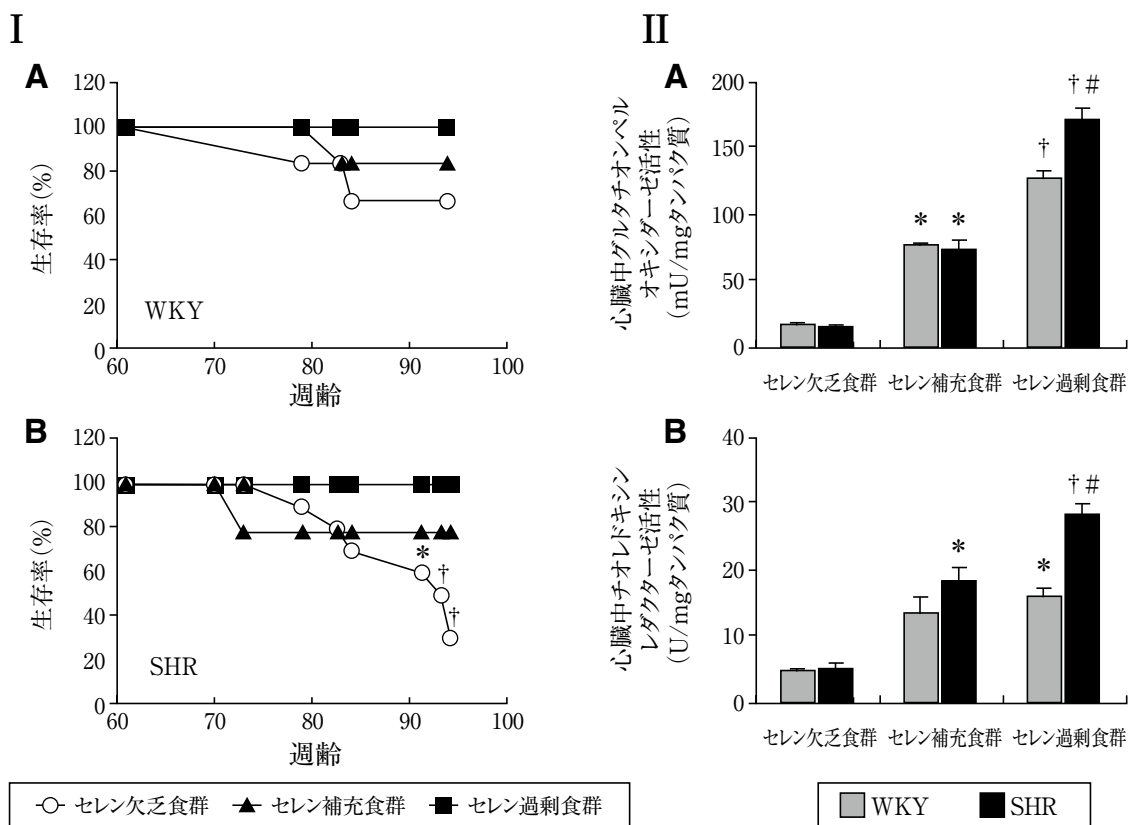


図3. SHR及びWKYラットの生存率 (I) 及び心臓中抗酸化酵素活性 (II) に対するセレン補充による効果

(I) A : WKYラット、B : SHR

○ : セレン欠乏食群、▲ : セレン補充食群、■ : セレン過剰食群

(WKYラット : 各群n=6、SHR : 各群n=9~10、\*P<0.05 ; †P<0.01vsセレン補充食群及びセレン過剰食群、One-way ANOVA followed by Newman-Kuels and Bonferroni post hoc tests、引用7) 図4)

(II) A : 心臓中グルタチオンペルオキシダーゼ活性、B : 心臓中チオレドキシソレダクターゼ活性

□ : WKYラット、■ : SHR

(WKYラット : 各群n=6、SHR : 各群n=9~10、平均値±標準誤差、\*P<0.05vs同一系統のセレン欠乏食群、†P<0.05vs同一系統のセレン補充食群、#P<0.05vs同じセレン含有食を給餌したWKYラット、One-way ANOVA followed by Newman-Kuels and Bonferroni post hoc tests、引用7) 図5)

## <②皮膚及び体毛形成異常に対するセレン補充による効果>

i) 体毛セレン含有量の低下に対するセレン補充効果<sup>8)</sup>

雄性ラットにセレン欠乏食を15週間給餌したところ、血清中セレン濃度は経時的に減少した。一方、セレン欠乏食を3週間給餌後にセレン補充食 (セレン欠乏食に0.2mg Se/kg餌重量となるよう亜セレン酸を添加) あるいはセレン過剰食 (セレン欠乏食に2.0mg Se/kg餌重量となるよう亜セレン酸を添加) を12週間給餌したところ、食餌変更2週目以降の血清中セレン濃度は、セレン欠乏食群と比較して有意に増加していた (P<0.05、図4A)。3週間のセレン欠乏食給餌により体毛中セレン含有量は、通常食飼育時の1/2以下に減少した。セレン補充食群あるいはセレン過剰食群のラット体毛中セレン含有量は、セレン欠乏食群と比較してそれぞれ食餌変更6あるいは2週目以降で有意に増加し (P<0.05vsセレン欠乏食群)、セレン過剰食群の体毛中セレン含有量の方がセレン補充食群より高値を示した (P<0.05vsセレン補充食群、図4B)。

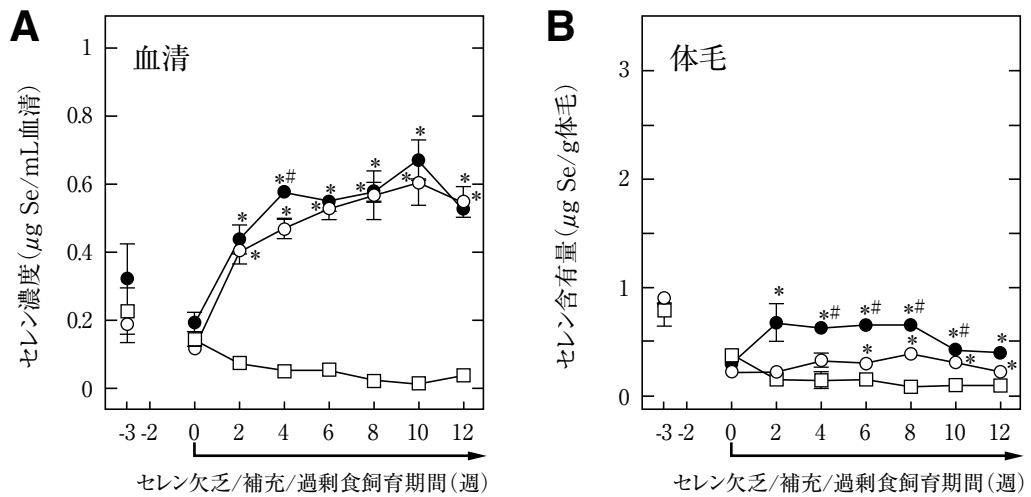


図4. セレン欠乏食給餌ラットにおける血清中 (A) 及び体毛中セレン含有量 (B) の低下に対するセレン補充効果

□：セレン欠乏食群、○：セレン補充食群、●：セレン過剰食群

(各群n=3、平均値±標準誤差、\*P<0.05vsセレン欠乏食群、#P<0.05vsセレン補充食群、One-way ANOVA followed by Student's t-test、引用8)図1, 2)

ii) 体毛形成異常に対するセレン補充による予防効果並びにセレン過剰摂取による影響<sup>9)</sup>

雌性マウスにセレン欠乏食を3週間給餌後、更にセレン欠乏食、セレン補充食（セレン欠乏食に0.2mg Se/kg餌重量となるようセレン-L-メチオニンを追加）又はセレン過剰食（セレン欠乏食に2.0mg Se/kg餌重量となるようセレン-L-メチオニンを追加）を24週間給餌し、皮膚及び脱毛サイズの変化を評価した。

セレン補充食群では脱毛は認められなかった（図5C）が、セレン欠乏食群では5匹中3匹（図5B）、セレン過剰食群では5匹全て（図5A）に脱毛が認められ、脱毛面積の平均値はそれぞれ0.87及び1.76cm<sup>2</sup>であった。また、セレン欠乏食群及びセレン過剰食群の脱毛部位では毛包の減少及び形態異常、表皮萎縮が認められた。

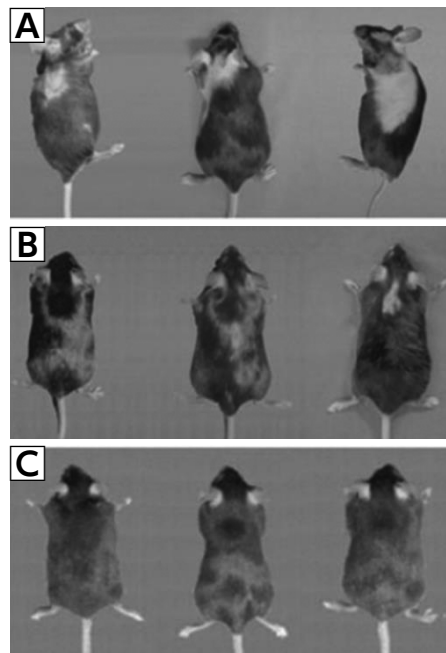


図5. セレン欠乏食給餌による体毛形成異常に対するセレン補充並びにセレン過剰摂取による影響

A：セレン過剰食群、B：セレン欠乏食群、C：セレン補充食群

(引用9)図1)

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし。
- (2) 最高血中濃度到達時間  
該当資料なし。
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし。
- (4) 中毒域  
該当資料なし。
- (5) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし。
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし。

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし。
- (2) 吸収速度定数  
該当しない。
- (3) バイオアベイラビリティ  
該当しない。
- (4) 消失速度定数

<参考>

ラットに亜セレン酸ナトリウム（2mg Se/kg）を単回静脈内投与したときの血漿中セレン濃度推移を検討した。2-コンパートメントモデルにより解析した結果、消失速度定数は $0.40\text{h}^{-1}$ 、全身クリアランスは $1.6 \pm 0.2\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 、定常状態の分布容積は $1.4 \pm 0.8\text{L}/\text{kg}$ であった<sup>10)</sup>。

- (5) クリアランス  
「(4) 消失速度定数」を参照。
- (6) 分布容積  
「(4) 消失速度定数」を参照。
- (7) 血漿蛋白結合率

<参考>

健康人（外国人）での血漿中のタンパク結合を評価した。抗凝固剤を添加したヒト血液に<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウムを添加し、インキュベーション後の血漿サンプルを透析したところ、53%の<sup>75</sup>Seが透析除去された<sup>11)</sup>。

### 3. 吸収

該当しない。

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

<参考>

#### 1) マウス

<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム (0.79mg Se/kg) を単回静脈内投与したところ、投与1時間後の血漿中濃度は $7.65 \pm 0.84 \text{ nmol/g}$ に対し、脳中濃度は $1.69 \pm 0.66 \text{ nmol/g}$ であった<sup>12)</sup>。

#### 2) ラット

<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム (0.041mg Se/kg) を単回静脈内投与したところ、投与1時間後の血液と脳の相対的な濃度比 (脳/血液) は0.18であった<sup>13)</sup>。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

#### 1) 妊娠マウス

妊娠12日目に<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム (0.79mg Se/kg) を単回静脈内投与したところ、投与1時間後の血漿中濃度は $7.65 \pm 0.84 \text{ nmol/g}$ に対し、胎児中濃度は $1.12 \pm 0.18 \text{ nmol/g}$ であった<sup>12)</sup>。

#### 2) 妊娠ラット

妊娠20日目に<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム (0.041mg Se/kg) を単回静脈内投与したところ、投与1時間後の血液と胎児の相対的な濃度比 (胎児/血液) は0.24であった<sup>13)</sup>。

#### 3) ヒト妊娠末期での摘出胎盤葉の灌流モデル (*in vitro*)

亜セレン酸ナトリウム (2~40 $\mu\text{mol/L}$ ) を母体側灌流液に添加し4時間灌流したところ、母体側セレンの一部が胎児側へ移行した<sup>14)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

<海外データ>

授乳中の健康人女性6例に<sup>76</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム (41.6 $\mu\text{g}$ ) を経口投与したところ、投与後48時間で母乳中に投与量の0.5%が移行した<sup>15)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし。

### (5) その他の組織への移行性

<海外データ>

患者26例 (疾患名不明) に<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム (400 $\mu\text{Ci}$ ) を単回静脈内投与し組織分布について評価したところ、投与24時間後の保持率は全身87% (肝臓27.3%、血液20.6%、腎臓11.7%、骨髄11.4%、肺6.4%、精巣0.06%) であった。更に、投与416日後の保持率は全身4% (肝臓13.1%、血液9.0%、腎臓3.4%、骨髄3.4%、髪1.7%、腹部リンパ節1.2%、卵巣0.027%) であった<sup>16)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<推定代謝経路><sup>17-20)</sup>

推定される亜セレン酸ナトリウムの代謝経路を図6に示す。

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。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ン糖 (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の大部分が尿中排泄され、尿中の主要代謝物はセレノシュガー-1及びトリメチルセレノニウムイオンと考えられている。また、一部呼気中にもジメチルセレニドとして排泄される。

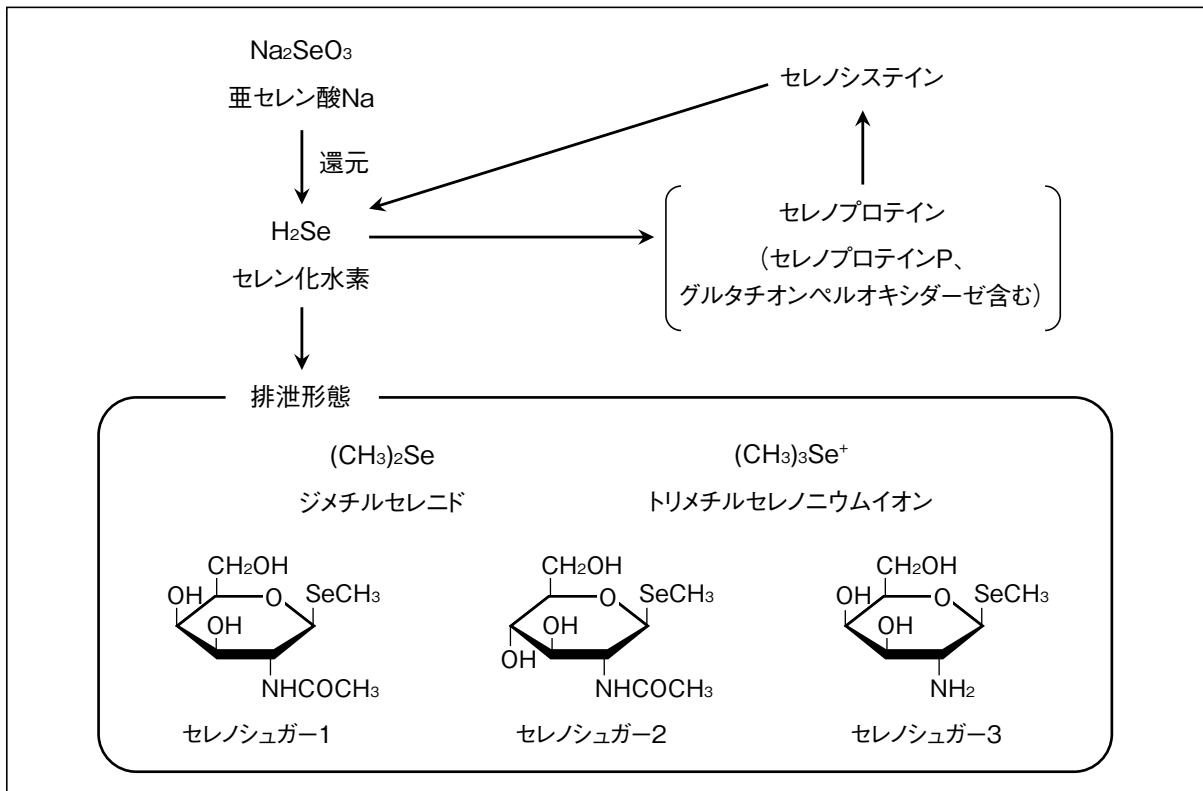


図6. 亜セレン酸ナトリウムの推定代謝経路（申請時資料）

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

<参考>

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、亜セレン酸ナトリウムを直接試料に添加しCYP活性が阻害されたが、*in vivo*の肝臓で曝露されるセレン形態とは異なる。また、マウスでの亜セレン酸ナトリウム反復飲水試験では、高用量（推定投与量0.35mg Se/kg/日）で肝薬物代謝酵素系への影響が認められたが、その投与量はヒト臨床用量より高く、臨床使用時に薬物代謝酵素が阻害される可能性は低いと考えられる（以下参照）。

### 1) ヒト肝ミクロソーム（*in vitro*）

ヒト肝ミクロソームを用いて亜セレン酸ナトリウム（ $2.5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6} \text{mol/L}$ ）のCYP分子種（CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4）に対する阻害作用を検討したところ、CYP2A6を除くCYPの酵素活性を阻害した。CYP2D6に対して、 $1 \mu\text{mol/L}$ で約25%と弱い阻害作用を示した。この他のCYP活性に対する $\text{IC}_{50}$ 値は、CYP3A4、CYP1A2、CYP2E1及びCYP2C9に対して、それぞれ約0.25、0.5、0.5及び $0.75 \mu\text{mol/L}$ であった<sup>21)</sup>。

### 2) マウス（*in vivo*）

亜セレン酸ナトリウムを12週間飲水摂取（推定セレン投与量0.09～0.71mg Se/kg/日）させたところ、0.35又は0.71mg Se/kg/日投与群ではアミノピリン*N*-脱メチル化活性、エチルモルヒネ*N*-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性が有意に低下し、CYP含量も有意に減少した<sup>22)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>23~25)</sup>

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。

(2) 排泄率

<海外データ>

1) TPN療法施行中の短腸症候群患者7例及び健康人6例に対し、<sup>75</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウムを単回静脈内投与（急速又は12時間点滴静注）したところ、投与量に対する5日間の累積排泄率は短腸症候群患者では尿中5.9~23.9%、糞中1.7~7.6%、健康人では尿中18.7~29.3%、糞中1.2~3.1%であった<sup>24)</sup>。

2) 健康人男性1例に<sup>77</sup>Se標識亜セレン酸ナトリウム（300 $\mu$ g Se/日）を単回経口投与したところ、投与量に対する10日間の呼気中累積排泄率は11.2%であった<sup>25)</sup>。

(3) 排泄速度

該当資料なし。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

8. 透析等による除去率

該当資料なし。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない。

### 2. 禁忌内容とその理由

**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

[解説]

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。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない。

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

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）。

[解説]

本剤の国内第Ⅲ相短期試験及び国内第Ⅲ相長期試験において安全性を評価した総症例50例中9例（18.0％）に副作用が認められ、総件数は13件であった。これらの副作用のうち重篤な副作用として倦怠感が1例発現した。国内で実施された臨床試験で認められた副作用については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない。

(3) その他の副作用

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施された臨床試験（総症例50例）での副作用一覧

副作用名	例数 (%)
感染症および寄生虫症 感染	1 (2.0)
代謝および栄養障害 食欲亢進	1 (2.0)
眼障害 角膜炎	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻出血	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害 発疹 皮膚腫脹	1 (2.0) 1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害 背部痛	1 (2.0)
腎および尿路障害 腎機能障害	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 倦怠感	2 (4.0)
臨床検査 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 尿中血陽性 体重増加	1 (2.0) 1 (2.0) 1 (2.0)
副作用発現例数	9 (18.0)

(承認時までの臨床試験成績の集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) FPF3400-03-01 (国内第Ⅲ相短期試験)

患者背景		対象例数	発現例数	発現率 (%)
合計		15	3	20.0
性別	男	9	2	22.2
	女	6	1	16.7
高齢者 (65歳以上)	65歳未満	14	3	21.4
	65歳以上	1	0	0
年齢 (4区分)	1~5歳	0	0	0
	6~11歳	5	1	20.0
	12~18歳	2	0	0
	19歳以上	8	2	25.0



2) FPF3400-03-02 (国内第Ⅲ相長期試験)

患者背景		対象例数	発現例数	発現率 (%)
合計		48	7	14.6
性別	男	28	3	10.7
	女	20	4	20.0
高齢者	65歳未満	42	7	16.7
	65歳以上	6	0	0
年齢 (4区分)	1～5歳	10	0	0
	6～11歳	11	2	18.2
	12～18歳	7	2	28.6
	19歳以上	20	3	15.0
腎障害	なし	41	7	17.1
	あり	7	0	0
初回投与経路	中心静脈栄養	38	7	18.4
	末梢点滴静注	5	0	0
	末梢静脈内投与	5	0	0

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法  
該当しない。

9. 高齢者への投与

**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。

[解説]

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与することとした。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**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。]

[解説]

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、非臨床の毒性試験及び薬物動態試験の結果<sup>12, 13, 26~29)</sup>より設定した。

(2) 本剤は乳汁中へ移行することが報告されている<sup>15)</sup>ことから、注意喚起のため設定した。

11. 小児等への投与

該当しない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

### 13. 過量投与

#### 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。

#### [解説]

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。

### 14. 適用上の注意

#### 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。

#### [解説]

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。

### 15. その他の注意

#### 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。

#### [解説]

(1)(2) 非臨床毒性試験成績<sup>30~41)</sup>を踏まえ設定した。

### 16. その他

該当しない。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし。

(3) 安全性薬理試験

一般薬理試験項目に相当する薬理試験が実施された公表論文を基に、亜セレン酸ナトリウムの一般薬理作用を以下にまとめる。

試験項目	動物種(性別)	投与量 (mg Se/kg)	投与経路	試験成績
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響				
	マウス <sup>42)</sup> (雌雄)	0.5~9.1	静脈内	筋麻痺、心・呼吸停止
	マウス <sup>43)</sup> (雄)	0.2~2.4	皮下	1.6mg Se/kg以上：胃内容物重量の増加 2.4mg Se/kg：一過性の摂食行動の増加
	マウス <sup>44)</sup> (雄)	2~6	経口(反復)	2mg Se/kg以上：体重増加抑制
	ラット <sup>45)</sup> (雄)	3.2	経口(反復)	体重増加抑制
	ラット <sup>46)</sup> (雌雄不明)	2.5~40.0	腹腔内	横腹のけいれん性収縮、呼吸困難、チアノーゼ、感覚麻痺、けいれん、死亡
	ラット <sup>47)</sup> (雌雄)	10~15	経口	ニンニク臭、体重減少、下痢、鼻からの出血、肛門周囲の汚れ、流涙、極度の嗜眠
	イヌ <sup>48)</sup> (雌雄不明)	0.1~2.0	静脈内 (漸増)	嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸刺激、不整脈のような心血管系の変化、死亡
2. 中枢神経系に及ぼす影響				
1) 自発運動量	ラット <sup>49)</sup> (雄)	0.02~0.09	腹腔内 (反復)	0.05mg Se/kg以上：自発運動量の増加
2) 麻酔に及ぼす作用	ラット <sup>50)</sup> (雌雄)	2.4	腹腔内 (反復)	雄性：バルビタールによる催眠時間の延長 雌性：影響なし
3) ベンチレンテトラゾール誘発けいれん	マウス <sup>51)</sup> (雄)	0.5~4.6	腹腔内	0.5mg Se/kg以上：抑制
	ラット <sup>52)</sup> (雄)	0.3	腹腔内 (反復)	抑制
4) 体温	マウス <sup>53)</sup> (雄)	0.8~4.7	皮下	1.6mg Se/kg以上：一過性の直腸温低下
5) 睡眠・覚醒パターン	ラット <sup>54)</sup> (雄)	10nmol/ μL/min	静脈内 (持続)	覚醒期の延長、 徐波睡眠期及びREM睡眠期の短縮
3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
	ラット <sup>55)</sup> (雌雄不明)	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup> M	<i>in vitro</i> 摘出回腸	10 <sup>-5</sup> 及び10 <sup>-4</sup> M：自発性収縮のピーク張力の一過性増加 10 <sup>-3</sup> M：自発性収縮張力の低下、自発性収縮数の増加及び拘縮
4. 体性神経系に及ぼす影響				
	マウス <sup>56)</sup> (雌雄不明)	10 <sup>-5</sup> ~3×10 <sup>-2</sup> M	<i>in vitro</i> 横隔膜 神経標本	電気刺激による単収縮幅の抑制と拘縮
5. 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響				
1) 血圧、心拍数及び心電図	麻酔イヌ <sup>57)</sup> (雌雄不明)	0.01~10.0	静脈内	0.1~0.5mg Se/kg、1.5~2.0mg Se/kg：血圧上昇及び降下 1.5~2.0mg Se/kg：心拍数の増加及び減少 0.01mg Se/kg以上：陰性T波 1.0mg Se/kg以上：QT間隔の延長、R波の抑制、S波の強調、P波のノッチング、ST-T波の不明瞭化、A-Vブロック
	麻酔イヌ <sup>58)</sup> (雌雄不明)	0.02~9.1	静脈内	血圧に影響なし
		0.005~0.5mg Se	<i>in vitro</i> 摘出心室	陽性変力作用
	麻酔イヌ <sup>59)</sup> (雌雄)	0.05~0.9	静脈内	0.2mg Se/kg以上：血圧降下 0.9mg Se/kg：心拍数減少
	モルモット <sup>60)</sup> (雄)	10 <sup>-10</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	<i>in vitro</i> 摘出心臓	陰性変力作用 心拍数に影響なし
ウサギ <sup>61)</sup> (雌雄)	1.1~3.0μg Se/mL	<i>in vitro</i> 摘出心臓	1.5μg Se/mL以上：陰性変力作用 3.0μg Se/mL：心拍数減少	

試験項目	動物種(性別)	投与量 (mg Se/kg)	投与経路	試験成績
2) 呼吸数等	麻酔イヌ <sup>62)</sup> (雌雄不明)	0.01~10.0	静脈内	0.1~1.5 mg Se/kg：呼吸刺激 0.1mg Se/kg以上：分時換気量の増加 0.25mg Se/kg以上：呼吸数の増加及び一回換気量の減少 2.0mg Se/kg：呼吸数の増加、酸素消費量の一過性の増加及び減少、呼吸停止
3) 血管収縮及び弛緩反応	ラット <sup>63)</sup> (雄)	1.2, 6.3 $\mu$ M	<i>in vitro</i> 摘出血管	アセチルコリン誘発血管弛緩反応に影響なし(胸部大動脈由来)
		0.3	腹腔内 (反復) <i>ex vivo</i>	アセチルコリン誘発血管弛緩反応を増強(胸部大動脈由来)
	ウサギ <sup>35)</sup> (雌雄不明)	10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> M	<i>in vitro</i> 摘出血管	10 <sup>-3</sup> M：フェニレフリン誘発血管収縮反応及びアセチルコリン誘発血管弛緩反応を抑制、塩化カリウム誘発血管収縮反応に影響なし(胸部大動脈由来)
6. 水及び電解質に及ぼす影響				
	ラット <sup>64)</sup> (雄)	0.08~0.8	経口 (反復)	0.8mg Se/kg：尿pHの上昇 0.08mg Se/kg以上：尿量の減少

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量(mg Se/kg)	LD <sub>50</sub> (mg Se/kg)	主要所見
マウス <sup>42)</sup>	静脈内	0.46~9.1	2.3	筋肉の麻痺、呼吸停止、心停止
マウス <sup>65)</sup>	皮下	3~12.3	6	4.8mg Se/kg：7匹中1匹が死亡 7.7mg Se/kg以上：全例死亡
ラット <sup>66)</sup>	静脈内	2~4	-	3mg Se/kg：16匹中8匹が死亡
ラット <sup>67)</sup>	経口	-	3.2	立毛、活動性減少、呼吸困難、下痢、摂食障害、悪液質
ラット <sup>47)</sup>	経口	10~15	12.5	ニンニク臭、体重減少、下痢、流涙、鼻からの出血、肛門周囲の汚れ、極度の嗜眠、肝損傷、小腸と脾臓からの出血、胃内液体貯留
イヌ <sup>48)</sup>	静脈内	0.1~2.0	0.875~1.0	0.1~2.0mg Se/kgで嘔吐、下痢、不安行動、ラッセル音を伴う呼吸、不整脈、1.0mg Se/kgで11匹中2匹、2.0mg Se/kgで全例死亡

亜セレン酸ナトリウムを投与

-：記載なし

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間/方法	投与量 (mg Se/kg/日)	無毒性量 (mg Se/kg/日)	主要所見
雄性マウス <sup>68)</sup>	14日間/飲水	0.24~1.34	0.24	0.58mg Se/kg/日以上：線条体中DOPAC、HVA量増加
マウス <sup>64)</sup>	13週間/飲水	雌雄：0.14~1.6	雌雄：0.5	0.9mg Se/kg/日以上：腎臓相対重量(体重比)の増加、体重の低値 1.6mg Se/kg/日：性周期延長
雄性ラット <sup>69)</sup>	5週間/混餌	0.1~0.2	<0.1	0.1mg Se/kg/日以上：精巣及び精巣上体の相対重量(体重比)減少、精子生存率低下、精子の中片領域の異常、体重増加抑制
離乳雄性ラット <sup>70)</sup>	3又は6週間/飲水	0.64	<0.64	0.64mg Se/kg/日：体重増加抑制、血清中ソマトメジンC濃度及び成長ホルモン放出濃度低下
離乳雄性ラット <sup>71)</sup>	6週間/混餌	0.16~0.96	0.32	0.48mg Se/kg/日以上：体重増加抑制 0.8mg Se/kg/日以上：死亡
離乳雄性ラット <sup>72)</sup>	8週間/混餌	0.25~0.45	<0.25	0.25mg Se/kg/日以上：体重増加抑制 0.45mg Se/kg/日：肝被膜表面の微小結節、胆管増生、肝細胞壊死
雌性ラット <sup>73)</sup>	10週間/飲水	0.07~0.7	<0.07	0.07mg Se/kg/日以上：肝臓相対重量(体重比)の増加、腎皮質静脈部のうっ血
ラット <sup>64)</sup>	13週間/飲水	雄：0.08~0.8 雌：0.08~0.9	雄：<0.13 雌：0.13	0.13mg Se/kg/日以上：精子濃度低下 0.2mg Se/kg/日以上：腎乳頭変性重症化

動物種	投与期間/方法	投与量 (mg Se/kg/日)	無毒性量 (mg Se/kg/日)	主要所見
ラット <sup>74)</sup>	13週間/混餌	雄：0.14～0.40 雌：0.20～0.48	雄：0.14 雌：0.20	0.22mg Se/kg/日以上：肝細胞の空胞変性 0.31mg Se/kg/日以上：赤血球数及び血小板数減少 0.40mg Se/kg/日以上：腎髄質上皮細胞斑状壊死
雄性ラット <sup>75)</sup>	3ヵ月間/混餌	0.002～0.004	0.002	0.004mg Se/kg/日：肝細胞壊死、クッパー細胞腫脹
離乳ラット <sup>76)</sup>	12～14週間/混餌	雌雄：0.324	雌雄：<0.324	0.324mg Se/kg/日：心筋細胞のびまん性変化、心内膜下結合組織及び血管周囲線維間の浮腫、筋原線維腫大、肝洞様毛細血管拡張、背部及び四肢部の脱毛、精巣肥大
ビーグル犬 <sup>77)</sup>	90日間/経口	雌雄：0.6	雌雄：<0.6	0.6mg Se/kg/日：悪心、嘔吐、死亡、胸腺リンパ球減少
ブタ <sup>*78)</sup>	35日間/混餌	0.25～0.47	<0.25	0.47mg Se/kg/日：蹄のひび割れ、蹄冠帯の剥離
ブタ <sup>*79)</sup>	8週間/混餌	0.33～1.07	0.33	0.59mg Se/kg/日以上：肝臓縮小、肝表面の結節、壊死後萎縮性肝硬変、後肢の失調、後肢運動麻痺、疼痛反応消失、脱毛、皮膚の紅斑及び壊死、蹄冠帯剥離、裂蹄

亜セレン酸ナトリウムを投与 \*：雌雄不明

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種	投与	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
雌性マウス <sup>80)</sup>	飲水	交配前30日目～妊娠18日目	0.34mg Se/kg/日：母動物で交配前の性周期延長、胎児で口蓋裂及び小顎、骨化した腰椎、仙椎及び尾椎数減少 No observable adverse effect level (NOAEL) : 0.17mg Se/kg/日
		0.17～0.34	
雌性ラット <sup>81)</sup>	腹腔内	単回投与（交配前の発情前期又は発情期） 4回投与（交配前4日間の1性周期中の各期（発情後期、発情休止期、発情前期、発情期）に1回）	単回投与（発情期）：0.91mg Se/kg以上で受胎率低下 4回投与：0.91mg Se/kg/回以上で受胎率低下、黄体数、着床数及び生存胚数の減少 NOAEL：<0.91mg Se/kg/回
		0.91～1.83	
雄性マウス <sup>41)</sup>	混餌	交配前8週間 0.15	0.15mg Se/kg/日：精子濃度及び精子運動率低下、受胎率低下、出生児数減少 NOAEL：<0.15mg Se/kg/日

亜セレン酸ナトリウムを投与

#### 2) 胚及び胎児発生に関する試験

動物種	投与	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
ラット <sup>26)</sup>	経口	妊娠7～16日目	1.5mg Se/kg/日以上：母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、胎児で体重低下、胸骨分節の部分的な骨化 NOAEL：<1.5mg Se/kg/日（母動物及び胎児）
		1.5～3	
ラット <sup>27)</sup>	経口	妊娠7～19日目	0.005mg Se/kg/日以上：母動物で着床後損失率増加、胎盤重量低下、胎児で体重低下、頭殿長及び胎児数減少、前肢骨化遅延 0.01mg Se/kg/日：胎児で頭頂骨、肋骨、椎体及び前肢骨化遅延、後肢未骨化及び短縮 NOAEL：<0.005mg Se/kg/日（母動物及び胎児）
		0.005～0.01	
シリアンハムスター <sup>28)</sup>	静脈内	妊娠8日目 0.87～1.82	0.87mg Se/kg以上：母動物で体重増加抑制、胎児で脳ヘルニア NOAEL：<0.87mg Se/kg（母動物及び胎児）
	経口	妊娠8日目 1.82～8.69	
ウサギ <sup>29)</sup>	静脈内	妊娠9日目 0.8	0.8mg Se/kg：着床後損失率の増加 NOAEL：<0.8mg Se/kg

亜セレン酸ナトリウムを投与

### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種	投与	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
ラット <sup>26)</sup>	経口	妊娠7～16日目 ----- 1.5, 3	1.5mg Se/kg/日以上：出生児の体重低下 NOAEL：<1.5mg Se/kg/日（出生児）
ラット <sup>82)</sup>	飲水	出生後～80日目 ----- 0.96	0.96mg/kg/日：体重増加抑制、血漿中ソマトメジンC濃度及び成長ホルモン放出濃度の低下、下垂体の成長ホルモン分泌細胞に沈着物 NOAEL：<0.96mg Se/kg/日

亜セレン酸ナトリウムを投与

### 4) 新生児を用いた試験

動物種	投与	投与期間・投与量 (mg Se/kg)	主要所見
ラット <sup>83)</sup>	皮下	10日齢（単回） ----- 0.395～4.74	0.79～3.16mg Se/kg：白内障 1.58mg Se/kg以上：死亡
	皮下	2カ月齢（単回） ----- 1.58	1.58mg Se/kg：死亡
ラット <sup>84)</sup>	皮下	5～60日齢（単回） ----- 1.58～3.16	1.58mg Se/kg：白内障（5～15日齢）、死亡（20～60日齢） 3.16mg Se/kg：白内障（5～20日齢）、死亡（5～60日齢）
ラット <sup>85)</sup>	皮下	5回投与（隔日、13日齢） ----- 総投与量：2.37～3.95	2.77mg Se/kg以上：白内障 3.16～3.95mg Se/kg：全例で白内障

亜セレン酸ナトリウムを投与

### (4) その他の特殊毒性

#### ・遺伝毒性試験

*In vitro*試験において、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験及び枯草菌を用いたデオキシリボ核酸（DNA）損傷試験は、それぞれ陰性と陽性の結果が得られた<sup>30, 31, 86)</sup>。哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験<sup>31～36)</sup>、不定期DNA合成（UDS）試験<sup>35)</sup>及び姉妹染色分体交換（SCE）試験<sup>37)</sup>の結果はすべて陽性であった。

*In vivo*試験において、マウス小核試験では0.9mg Se/kg/日（7日間飲水投与）で陰性であった<sup>86)</sup>。亜セレン酸を用いたマウス小核試験（2日間腹腔内投与）では1.5mg Se/kg/日以下で陰性、3.1mg Se/kg/日で陽性であった<sup>39)</sup>。マウスに0.8mg Se/kgを単回腹腔内投与後に得た骨髄細胞及び一次精母細胞の染色体異常試験の結果は陰性であった<sup>87)</sup>。ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験では2.7mg Se/kg（単回静脈内投与）で陰性、2.3～2.7mg Se/kg/日（2回静脈内投与）で陽性であったが、ラットリンパ球では0.68～2.7mg Se/kg/日（2回静脈内投与）で陰性であった<sup>37)</sup>。チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験及びSCE試験では、2mg Se/kg以下（単回腹腔内投与）で陰性であったが、3mg Se/kgで陽性であった<sup>40)</sup>。

・がん原性試験

動物種	投与期間/方法	投与量(mg Se/kg/日)	結果
マウス <sup>88)</sup>	生涯/飲水	0.3	セレン投与に関連した腫瘍発生はみられなかった。
ラット <sup>89)</sup>	生涯/飲水	0.2	
ラット <sup>90, 91)</sup>	生涯/混餌	0.025~0.8	

亜セレン酸ナトリウムを投与

・免疫毒性試験

動物種	投与方法	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
雄性マウス <sup>92)</sup>	飲水	14日間	0.82mg Se/kg/日：胸腺及び脾臓重量減少、LPS刺激による脾臓マクロファージのTNF- $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ 産生量増加 NOAEL：0.17mg Se/kg/日
		0.17~0.82	
雌性ラット <sup>73)</sup>	飲水	10週間	0.07mg Se/kg/日以上：遅延型過敏反応低下 NOAEL：<0.07mg Se/kg/日
		0.07~0.7	

亜セレン酸ナトリウムを投与

・甲状腺への影響

動物種	投与方法	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
雄性ラット <sup>93)</sup>	混餌	40日間	0.055mg Se/kg/日以上：血清トリヨードサイロニン濃度低下 NOAEL：0.026mg Se/kg/日
		0.026~0.27	
雄性ラット <sup>94)</sup>	混餌	110日間	0.105mg Se/kg/日：肝臓中のtype I iodothyronine deiodinase活性抑制 NOAEL：<0.105mg Se/kg/日
		0.105	

亜セレン酸ナトリウムを投与

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：アセレント注100 $\mu$ g

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）

有効成分：亜セレン酸ナトリウム

毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

使用後の残液は、適用法令等に従って廃棄すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない。

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

本剤は、小児への投与等で使い切りではない場合もあり、抜き取った液量が分かるように、目安として目盛りを付した。容器の目盛りは、およその目安として使用すること。

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 6. 包装

2mL×10バイアル

（注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから2mLを注射するに足る量を確保するため過量充填されている。なお、充填量は2.3mLを基準値とし、2.2mL～2.4mLを許容幅としている。）

### 7. 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

### 9. 国際誕生年月日

2019年3月26日（日本）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2019年3月26日

承認番号：23100AMX00291000



11. 薬価基準収載年月日

2019年5月22日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

14. 再審査期間

8年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

包装規格	HOT(13桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
2mL×10バイアル	1267655010101	3229402A1023	622676501

17. 保険給付上の注意

該当しない。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 藤本製薬株式会社 社内資料 (FPF3400の臨床試験のまとめ)
- 2) 増本幸二ほか：新薬と臨牀, 68, 316-353, 2019
- 3) 増本幸二ほか：新薬と臨牀, 68, 299-314, 2019
- 4) Nakayama A. et al. : J Nutr., 137, 690-693, 2007
- 5) Wu Q. et al. : Biol Trace Elem Res., 98, 73-84, 2004
- 6) Xing Y. et al. : Int J Mol Med., 35, 143-152, 2015
- 7) Lymbury RS. et al. : Mol Nutr Food Res., 54, 1436-1444, 2010
- 8) Shiobara Y. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 152, 309-314, 1998
- 9) Hwang SW. et al. : Exp Dermatol., 20, 367-369, 2011
- 10) Natsuhori M. et al. : Int J PIXE, 8, 89-97, 1998
- 11) Sandholm M. : Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 36, 321-327, 1975
- 12) Nishikido N. et al. : Ind Health, 23, 95-106, 1985
- 13) 長谷川明ほか：衛生化学, 20, 341-343, 1974
- 14) Eisenmann CJ. et al. : Placenta, 15, 883-895, 1994
- 15) Moser-Veillon PB. et al. : Analyst, 117, 559-562, 1992
- 16) Jereb M. et al. : J Nucl Med., 16, 846-850, 1975
- 17) Juresa D. et al. : Chem Biol Interact., 168, 203-210, 2007
- 18) Lobinski R. et al. : Pure Appl Chem., 72, 447-461, 2000
- 19) Francesconi KA. et al. : Clin Chem., 50, 2240-2253, 2004
- 20) Bopp BA. et al. : Drug Metab Rev., 13, 271-318, 1982
- 21) Shimada T. et al. : Cancer Res., 57, 4757-4764, 1997
- 22) Ishikawa M. et al. : J Pharmacobiodyn., 15, 377-385, 1992
- 23) Thomson CD. et al. : Br J Nutr., 32, 47-57, 1974
- 24) Rannem T. et al. : JPEN J Parenter Enteral Nutr., 20, 412-416, 1996
- 25) Kremer D. et al. : Anal Bioanal Chem., 383, 509-515, 2005
- 26) Danielson M. et al. : Int J Feto Matern Med., 1, 31-41, 1988
- 27) Helal MA. : Biol Trace Elem Res., 140, 114-126, 2011
- 28) Ferm VH. et al. : Reprod Toxicol., 4, 183-190, 1990
- 29) Berschneider VF. et al. : Monatsh Veterinarmed., 32, 299-304, 1977
- 30) Noda M. et al. : Mutat Res., 66, 175-179, 1979
- 31) Nakamuro K. et al. : Mutat Res., 40, 177-184, 1976
- 32) Khalil AM. : Mutat Res., 224, 503-506, 1989
- 33) Biswas S. et al. : Toxicol In Vitro., 14, 405-408, 2000
- 34) Lo LW. et al. : Mutat Res., 49, 305-312, 1978
- 35) Whiting RF. et al. : Mutat Res., 78, 159-169, 1980
- 36) Newton MF. et al. : Mutat Res., 169, 61-69, 1986
- 37) Ray JH. et al. : Mutat Res., 78, 261-266, 1980
- 38) Rusov Č. et al. : Acta Veterinaria, 45, 161-166, 1996
- 39) Itoh S. et al. : Mutat Res., 367, 233-236, 1996
- 40) Norppa H. et al. : Hereditas, 93, 101-105, 1980

- 41) Kaushal N. et al. : J Biochem Mol Toxicol., 23, 125-136, 2009
- 42) Ammar EM. et al. : Neurotoxicology, 2, 383-386, 1981
- 43) Ohba T. et al. : Toxicol Lett., 39, 275-281, 1987
- 44) Zhang J. et al. : Life Sci., 76, 1099-1109, 2005
- 45) 清水美帆ほか : Biomed Res Trace Elements, 20, 69-73, 2009
- 46) Franke KW. et al. : J Pharmacol Exp Ther., 58, 454-459, 1936
- 47) Morss SG. et al. : Proc Soc Exp Biol Med., 124, 483-485, 1967
- 48) Heinrich M. et al. : Proc S D Acad Sci., 36, 173-177, 1957
- 49) Ahmad AS. et al. : Biol Trace Elem Res., 103, 59-68, 2005
- 50) Schnell RC. et al. : Res Commun Chem Pathol Pharmacol., 32, 561-564, 1981
- 51) Rehni AK. et al. : J Trace Elem Med Biol., 27, 31-39, 2013
- 52) Naziroğlu M. et al. : J Membr Biol., 225, 39-49, 2008
- 53) Watanabe C. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 86, 372-379, 1986
- 54) Takahata R. et al. : Brain Res., 623, 65-71, 1993
- 55) Turan B. et al. : Biol Trace Elem Res., 62, 265-280, 1998
- 56) Lin-Shiau SY. et al. : Eur J Pharmacol., 167, 137-146, 1989
- 57) Heinrich MA Jr. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 2, 33-43, 1960
- 58) Aviado DM. et al. : Cardiology., 60, 113-120, 1975
- 59) Guo JA. et al. : Zhongguo Yao Li Xue Bao., 2, 93-97, 1981
- 60) Franconi F. et al. : Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 46, 98-104, 1980
- 61) Guo JA. et al. : Zhongguo Yao Li Xue Bao., 3, 25-29, 1982
- 62) Heinrich MA Jr. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 3, 174-181, 1961
- 63) Lu X. et al. : Cardiovasc Res., 28, 345-348, 1994
- 64) Toxic Rep Ser., 38, 1-E5, 1994
- 65) 遠山千春ほか : 産業医学, 17, 491-497, 1975
- 66) Smith MI. et al. : J Pharmacol Exp Ther., 60, 449-471, 1937
- 67) Cummins LM. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 20, 89-96, 1971
- 68) Tsunoda M. et al. : Arch Environ Contam Toxicol., 39, 32-37, 2000
- 69) Kaur R. et al. : Mutat Res., 309, 29-35, 1994
- 70) Thorlacius-Ussing O. et al. : Toxicology, 48, 167-176, 1988
- 71) Halverson AW. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 9, 477-484, 1966
- 72) Chen C. et al. : Toxicology, 85, 101-115, 1993
- 73) Koller LD. et al. : Clin Exp Immunol., 63, 570-576, 1986
- 74) Jia X. et al. : Life Sci., 76, 1989-2003, 2005
- 75) Kołodziejczyk L. et al. : Fluoride, 33, 6-16, 2000
- 76) Turan B. et al. : Regul Toxicol Pharmacol., 29, 142-150, 1999
- 77) Griffiths JC. et al. : Int J Toxicol., 25, 465-476, 2006
- 78) Mahan DC. et al. : J Anim Sci., 69, 4722-4725, 1991
- 79) Mihailović M. et al. : Biol Trace Elem Res., 33, 63-69, 1992
- 80) Nobunaga T. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 47, 79-88, 1979
- 81) Parshad RK. : Indian J Exp Biol., 37, 615-617, 1999
- 82) Thorlacius-Ussing O. et al. : Endocrinology, 120, 659-663, 1987
- 83) Ošťádalová I. et al. : Experientia, 34, 222-223, 1978

- 84) Oštádalová I. et al. : *Physiol Bohemoslov.*, 28, 393-397, 1979
- 85) Huang LL. et al. : *Exp Eye Res.*, 55, 671-678, 1992
- 86) Balansky RM. : *Mutat Res.*, 263, 231-236, 1991
- 87) Norppa H. et al. : *Hereditas*, 93, 97-99, 1980
- 88) Schroeder HA. et al. : *Arch Environ Health.*, 24, 66-71, 1972
- 89) Schroeder HA. et al. : *J Nutr.*, 101, 1531-1540, 1971
- 90) Tinsley IJ. et al. : Oregon State University (AVI publishing Co), 141-152, 1967
- 91) Harr JR. et al. : Oregon State University (AVI publishing Co), 153-178, 1967
- 92) Johnson VJ. et al. : *Arch Environ Contam Toxicol.*, 39, 243-250, 2000
- 93) Eder K. et al. : *Z Ernährungswiss.*, 34, 277-283, 1995
- 94) Behne D. et al. : *J Nutr.*, 122, 1542-1546, 1992

## 2. その他の参考文献

該当資料なし。

### 文献請求先

引用文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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、イギリス等の17カ国で承認されている（申請時資料）。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認事項とは異なる。

#### <本邦における効能・効果及び用法・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 $\mu$ g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 $\mu$ g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 $\mu$ g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 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は100 $\mu$ g）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 $\mu$ g/kg（体重50kg以上の場合は50～200 $\mu$ g）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。

#### 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	剤型	用法・用量	承認日	
ドイツ	selenase 50 Mikrogramm Injektionslösung (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.167mg/1mL(セレンとして50 $\mu$ g/1mL)	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	アンプル	筋注 静注 50 $\mu$ g/日	2009.7.8	
	selenase 100 $\mu$ g pro injectione (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.333mg/2mL(セレンとして100 $\mu$ g/2mL)		アンプル	筋注 静注 点滴静注 100 $\mu$ g/日	1998.3.31	
	selenase T pro injectione (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物1.67mg/10mL、3.33mg/20mL(セレンとして500 $\mu$ g/10mL、1,000 $\mu$ g/20mL)		バイアル	短期的に最大300 $\mu$ g/日 TPN輸液に添加する際は100 $\mu$ g/日 敗血症等極度の不足状態の治療時 最大1,000 $\mu$ g/日(一時的に2,000 $\mu$ g/日)		
	SELIT (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.333mg/2mL(セレンとして100 $\mu$ g/2mL)		アンプル	筋注 静注 点滴静注 100 $\mu$ g/日	2005.4.20	
	Cefasel 100 $\mu$ g (会社名: Cefak KG)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.333mg/1mL(セレンとして100 $\mu$ g/1mL)		栄養補給だけでは治療できないセレン欠乏の治療	アンプル	静注 点滴静注 特別な指示がない限り100 $\mu$ g/日、短期的に最大300 $\mu$ g/日	1995.2.6
	Cefasel 300 $\mu$ g (会社名: Cefak KG)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.999mg/1mL(セレンとして300 $\mu$ g/1mL)			アンプル	静注 点滴静注 特別な指示がない限り300 $\mu$ g/日	2001.6.7

国名	販売名	規格・含量	効能・効果	剤型	用法・用量	承認日
	CYSEL H 50 $\mu$ g/ml, Injektionslösung/ Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (会社名: Evolan Pharma AB)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物1.67mg/10mL、3.33mg/20mL(セレンとして500 $\mu$ g/10mL、1,000 $\mu$ g/20mL)	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	バイアル	筋注 静注 点滴静注 100 $\mu$ g/日、短期的に最大300 $\mu$ g/日 敗血症等極度の不足状態の治療時 最大1,000 $\mu$ g/日(一時的に2,000 $\mu$ g/日)	2017.5.23
	CYSEL L 100 $\mu$ g, Injektionslösung/ Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (会社名: Evolan Pharma AB)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.333mg/2mL(セレンとして100 $\mu$ g/2mL)		アンプル		
ドイツ	SELEN AGUETTANT 10 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (会社名: Laboratoire AGUETTANT)	亜セレン酸ナトリウム 0.219mg/10mL(セレンとして100 $\mu$ g/10mL)	経腸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	バイアル	点滴静注 ・小児 未熟児: 2~3 $\mu$ g/kg/日 乳幼児: 2 $\mu$ g/kg/日 小児: 2 $\mu$ g/kg/日(最大30 $\mu$ g/日) ・成人 TPNへの補給: 60~100 $\mu$ g/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 $\mu$ g/日  非経口栄養輸液で希釈し、安定であることを確認した後に点滴静注するか、等張液(例えば0.9%NaCl、5%グルコース)で希釈し、緩徐に静脈内投与する。	2013.12.13
フランス	SELENIUM INJECTABLE A 10 microgrammes/ml. solution pour perfusion (会社名: Laboratoire AGUETTANT)	亜セレン酸ナトリウム 0.219mg/10mL(セレンとして100 $\mu$ g/10mL)	長期の経腸又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又は治療(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、消化器瘻、腸疾患、嚢胞性線維症等)	バイアル	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 $\mu$ g/kg/日 乳幼児: 2~10 $\mu$ g/kg/日 小児: 2~5 $\mu$ g/kg/日 ・成人: 30~150 $\mu$ g/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。	1986.8.7

国名	販売名	規格・含量	効能・効果	剤型	用法・用量	承認日												
イギリス	selenase 100 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml) 100 microgram selenium per 2 ml solution for injection (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物0.333mg/2mL (セレンとして100 $\mu$ g/2mL)	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	アンブル	筋注 静注 点滴静注 100~200 $\mu$ g/日 最大500 $\mu$ g/日 TPN輸液に添加する際は100 $\mu$ g/日 小児: 開始用量 2 $\mu$ g/kg/日、維持用量 1 $\mu$ g/kg/日 小児の長期使用時の一日最大量: 下表参照  小児の長期使用時の一日最大量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(歳)</th> <th>上限(セレンとして<math>\mu</math>g/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1~3</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>4~6</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>7~10</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>11~14</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>15~17</td> <td>250</td> </tr> </tbody> </table>	年齢(歳)	上限(セレンとして $\mu$ g/日)	1~3	60	4~6	90	7~10	130	11~14	200	15~17	250	2010.5.25
	年齢(歳)	上限(セレンとして $\mu$ g/日)																
	1~3	60																
4~6	90																	
7~10	130																	
11~14	200																	
15~17	250																	
selenase 500 micrograms, solution for injection (50 micrograms/ml) 500 microgram selenium per 10 ml solution for injection (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・5水和物1.665mg/10mL (セレンとして500 $\mu$ g/10mL、1,000 $\mu$ g/20mL)	バイアル																
SELENIUM 10 micrograms/ml concentrate for infusion (会社名: Laboratoire AGUETTANT)	亜セレン酸ナトリウム 0.219mg/10mL(セレンとして100 $\mu$ g/10mL)	バイアル																
			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うことができない確定診断されたセレン欠乏の治療		点滴静注 ・小児 未熟児: 2~3 $\mu$ g/kg/日 乳幼児: 2 $\mu$ g/kg/日 小児: 2 $\mu$ g/kg/日(最大30 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/日  非経口栄養輸液で希釈し、安定であることを確認した後に点滴静注するか、等張液(例えば0.9%NaCl、5%グルコース)で希釈し、緩徐に静脈内投与する	2013.10.28												

## 2. 海外における臨床支援情報

該当しない。

### XIII. 備考

#### その他の関連資料

<血清セレン濃度 ( $\mu\text{g Se/dL}$ ) の年齢別基準値>

年齢 (歳)	男性		女性	
	下限	上限	下限	上限
1	6.7	13.8	6.6	12.9
2	6.9	13.9	7.2	13.5
3	7.0	14.1	7.6	14.1
4	7.2	14.3	7.8	14.3
5	7.3	14.4	7.8	14.3
6	7.5	14.6	7.8	14.3
7	7.7	14.8	8.0	14.5
8	7.8	14.9	8.2	14.7
9	7.7	14.8	8.3	14.9
10	7.6	14.7	8.3	14.9
11	7.8	14.8	8.4	15.0
12	7.8	14.9	8.5	15.1
13	7.8	14.8	8.6	15.3
14	7.7	14.8	8.7	15.3
15	8.1	15.1	8.8	15.4
16	8.6	15.6	9.0	15.7
17	8.9	15.9	9.2	15.9
18	9.1	16.1	9.3	16.1
19 $\leq$	10.5	17.3	10.5	17.3

1歳以上18歳以下の基準値：日本公衆衛生協会（小児基準値研究班編），1997

19歳以上の基準値：高橋章ほか：Biomed Res Trace Elements, 2, 267-268, 1991





