

2023年11月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号

87322

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

低セレン血症治療剤
亜セレン酸ナトリウム注射液

アセレント[®]注100 μ g

ASELEND[®] INJECTION

剤形	水性注射剤（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 μ g（セレンとして100 μ 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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2019年6月6日
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 学術部 TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 受付時間：月～金 9時～17時（土日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujimoto-pharm.co.jp/

本IFは、2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。

IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

I. 概要に関する項目	2		
1. 開発の経緯	2		
2. 製品の治療学的特性	2		
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3		
(1) 承認条件	3		
(2) 流通・使用上の制限事項	3		
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目	4		
1. 販売名	4		
(1) 和名	4		
(2) 洋名	4		
(3) 名称の由来	4		
2. 一般名	4		
(1) 和名(命名法)	4		
(2) 洋名(命名法)	4		
(3) ステム	4		
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	4		
5. 化学名(命名法)又は本質	4		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4		
III. 有効成分に関する項目	5		
1. 物理化学的性質	5		
(1) 外観・性状	5		
(2) 溶解性	5		
(3) 吸湿性	5		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5		
(5) 酸塩基解離定数	5		
(6) 分配係数	5		
(7) その他の主な示性値	5		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6		
IV. 製剤に関する項目	7		
1. 剤形	7		
(1) 剤形の区別	7		
(2) 製剤の外観及び性状	7		
(3) 識別コード	7		
(4) 製剤の物性	7		
(5) その他	7		
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7		
(2) 電解質等の濃度	7		
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8		
(1) 配合変化	8		
(2) pH変動表	8		
9. 溶出性	8		
10. 容器・包装	8		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	8		
(2) 包装	8		
(3) 予備容量	8		
(4) 容器の材質	8		
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		
V. 治療に関する項目	9		
1. 効能又は効果	9		
2. 効能又は効果に関連する注意	9		
3. 用法及び用量	9		
(1) 用法及び用量の解説	9		
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9		
4. 用法及び用量に関連する注意	10		
5. 臨床成績	10		
(1) 臨床データパッケージ	10		
(2) 臨床薬理試験	10		
(3) 用量反応探索試験	11		
(4) 検証的試験	11		
(5) 患者・病態別試験	16		
(6) 治療的使用	16		
(7) その他	16		
VI. 薬効薬理に関する項目	18		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 該当しない	18		
2. 薬理作用	18		
(1) 作用部位・作用機序	18		
(2) 薬効を裏付ける試験成績	18		
(3) 作用発現時間・持続時間	19		
VII. 薬物動態に関する項目	20		
1. 血中濃度の推移	20		
(1) 治療上有効な血中濃度	20		
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20		
(3) 中毒域	20		
(4) 食事・併用薬の影響	20		
2. 薬物速度論的パラメータ	20		
(1) 解析方法	20		
(2) 吸収速度定数	20		
(3) 消失速度定数	20		
(4) クリアランス	20		
(5) 分布容積	20		
(6) その他	20		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20		
(1) 解析方法	20		
(2) パラメータ変動要因	20		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
(1) 血液-脳関門通過性	20		
(2) 血液-胎盤関門通過性	20		
(3) 乳汁への移行性	21		
(4) 髄液への移行性	21		

(5) その他の組織への移行性	21
(6) 血漿蛋白結合率	22
6. 代謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路 ³⁹⁾⁻⁴⁴⁾	22
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	22
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	23
9. 透析等による除去率	23
10. 特定の背景を有する患者	23
11. その他	23
VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	24
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
(1) 合併症・既往歴等のある患者	24
(2) 腎機能障害患者	24
(3) 肝機能障害患者	24
(4) 生殖能を有する者	24
(5) 妊婦	24
(6) 授乳婦	24
(7) 小児等	24
(8) 高齢者	24
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	25
(1) 重大な副作用と初期症状	25
(2) その他の副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25

(1) 臨床使用に基づく情報	25
(2) 非臨床試験に基づく情報	25
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
(1) 薬効薬理試験	27
(2) 安全性薬理試験	27
(3) その他の薬理試験	28
2. 毒性試験	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	29
(3) 遺伝毒性試験	30
(4) がん原性試験	30
(5) 生殖発生毒性試験	30
(6) 局所刺激性試験	32
(7) その他の特殊毒性	32
X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	33
9. 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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
14. 保険給付上の注意	34
XI. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
XII. 参考資料	37
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	39
XIII. 備考	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セレン（元素記号：Se）は、ヒトが生理機能を維持する上で重要な微量元素である。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、大球性貧血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、診断されることが多い。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」¹⁾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」）に要望書が提出され、第3回検討会議（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長期投与試験（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の検討を行った。これらの成績をもとに「アセレンド注 100 μ 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、国内初の低セレン血症治療剤である。（7ページ参照）
- (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。（7ページ参照）
- (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。（9ページ参照）
- (4) 中心静脈栄養（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相試験（FPF3400-03-01）において、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（ $P < 0.05$ 、対応のあるt検定）。（13ページ参照）
- (5) セレンの補充を必要とする患者を対象とした国内長期投与試験（FPF3400-03-02、投与52週間後までの中間解析）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した結果、血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は60.0～77.8%であった。（15ページ参照）
- (6) 副作用として、食欲亢進、鼻出血、発疹、皮膚腫脹、角膜炎、腎機能障害、尿中血陽性、倦怠感、感染、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加が報告されている。（25ページ参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は1バイアル（2mL）中に亜セレン酸ナトリウムを219 μ g（セレンとして100 μ g）含有する水性注射剤のため、溶解せずに使用することができる。（7ページ参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

(2023年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	セレン過剰症	本剤200 μ g/日超300 μ g/日以下を 投与した際の安全性 1歳未満の患者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の 収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（長期使用）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

通常のリスク最小化活動
電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

アセレント®注100 μ g

(2) 洋 名

ASELEND® INJECTION 100 μ 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)

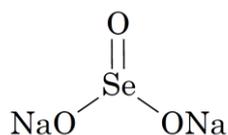
(2) 洋 名 (命名法)

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_2SeO_3

分子量 : 172.94

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

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	溶解性
メタノール	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
ヘキサン	ほとんど溶けない
アセトニトリル	ほとんど溶けない
1-オクタノール	ほとんど溶けない
1-ブタノール	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	ほとんど溶けない
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	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	溶解性
水	溶けやすい
ブリトナーロビンソン緩衝液 (pH3.0, 5.0, 7.0, 9.0)	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

pKa₁：2.47、pKa₂：8.19

(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
ブリトナーロビンソン緩衝液(pH 3.0)	0.004
ブリトナーロビンソン緩衝液(pH 5.0)	0.001
ブリトナーロビンソン緩衝液(pH 7.0)	0.003
ブリトナーロビンソン緩衝液(pH 9.0)	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：1.0gを水10mLに溶かした液のpHは9.6～11.6である。

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)	39 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	純度試験：3 ヶ月目に 溶状において微褐色澄 明の液体が認められ規 格外となった。
	光	蛍光ランプ 総照度 129.6 万 lx・hr	シャーレ (ポリ塩化ビ ニリデンフィルム)	9 日	規格に適合

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、乾燥減量、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・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。
- ・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。
- ・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。

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
水性注射剤
- (2) 製剤の外観及び性状
外観及び性状：無色澄明の液体
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：6.6～8.0
浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）
- (5) その他
バイアル内は窒素で置換されている。
バイアル内は常圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	アセレント注 100 μ g
有効成分	1 バイアル (2mL) 中亜セレン酸ナトリウムを 219 μ g (セレンとして 100 μ g) 含有
添加剤	等張化剤、pH 調節剤

※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。

(2) 電解質等の濃度

Na⁺：0.156mEq/mL
Cl⁻：0.155mEq/mL
SeO₃²⁻：1.27×10⁻³mEq/mL

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に夾雑する可能性のある夾雑物はない

6. 製剤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	
	温度	光				
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 総照度 122.4 万 lx・hr	無色ガラスバイアル	17 日	pH について減少傾向、 純度試験 (6 価セレン) について増加傾向が認められたが、規格の範囲内であった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無

菌、定量、純度試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

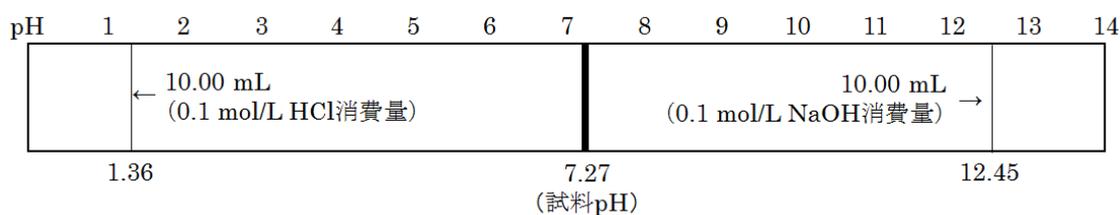
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(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」（2021年10月作成）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。[p.25参照]

(2) pH 変動表



9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2mL×10バイアル

(3) 予備容量

1.5～2mL

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

低セレン血症

2. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.1.2参照]

(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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び12歳以上の小児にはセレンとして1日100 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/kg(体重50kg以上の場合は100 μ 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 μ g/kg(体重50kg以上の場合は50~200 μ 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

開始用量の設定

国内第Ⅲ相試験においてセレンとして1日100 μ g(1歳以上11歳以下は1日2 μ g/kg〔体重50kg以上の場合は100 μ g〕)を4週間投与した結果、血清セレン濃度の有意な上昇が認められた。また、血清セレン濃度が基準値上限を超えた症例はみられず、安全性も許容可能であったことから、開始用量は国内第Ⅲ相試験で設定した用量とした。

用量調節の設定

国内第Ⅲ相長期投与試験では、セレンとして1日50~200 μ g(1歳以上11歳以下は1日1~4 μ g/kg)の範囲でアセレンド注の用量を調節可能とした。その結果、血清セレン濃度の維持に必要な投与量は、1歳以上11歳以下で1日8.5~80 μ g、12歳以上で1日50~200 μ gであった。

また、以下の点を踏まえ、12歳以上の患者においてセレンとして1日300 μ gまで増量可能とした。

- ・国内第Ⅲ相長期投与試験において1日200 μ gに増量してもなお、血清セレン濃度が基準値下限未満であった患者が認められたこと、また当該患者において1日用量を150 μ gから200 μ gに増量したときの血清セレン濃度の変化量から、国内第Ⅲ相長期投与試験で設定した調節幅で本剤の用量を増大するのであれば、基準値上限を超えることはないと考えられる。
- ・12歳以上の体重50kgを超える患者では、本剤の最高用量200 μ g/日は体重あたり1日4 μ g/kg未満の投与である。
- ・海外において、成人に対してセレンとして1日300 μ gを投与することが認められている。

用法の設定

アセレンド注は長期間にわたり投与される可能性があることから、国内第Ⅲ相長期投与試験において中心静脈内への点滴静注投与の他に末梢静脈内への投与(点滴静注又は静脈内注射)も可能とした。その結果、中心静脈内への点滴静注投与と比較して末梢静脈内投与における有効性及び安全性に大きな違いが認められなかったため、末梢静脈内投与を可能とすることは臨床問題ないと考え設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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 μ g、12歳未満の患者では1 μ g/kg（体重50kg以上の場合は50 μ g）までとすること。

(解説)

- 7.1 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。
- 7.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	区分	相	地域	試験デザイン	試験対象 症例数	主な評価項目
FPF3400-01-01 ²⁾	評価	I	国内	単施設、 非盲検 非対照	日本人健康成人男性 11例	安全性
FPF3400-03-01 ^{3), 4)}	評価	III	国内	多施設共同、 非盲検 非対照	TPN療法施行中のセレン欠乏 を示す患者 15例	有効性 安全性
FPF3400-03-02 ^{5), 6), 7)} (長期投与試験、 中間解析)	評価	III	国内	多施設共同、 非盲検 非対照	セレン補充を必要とする患者 48例	有効性 安全性

(2) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験
-第I相オープン試験- (FPF3400-01-01試験)²⁾

目的	健康成人において、アセレンド注の末梢静脈内投与時における安全性について検討する。
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照
対象	日本人健康成人男性 11例
方法	アセレンド注（2バイアル・セレンとして200 μ g/4mL）を日局生理食塩液（6mL）で希釈し、全量10mLとした注射液を予め確保された静脈内ルートに1分程度かけて上腕静脈内に投与した。
評価項目	(1) 主要評価項目 ・血管痛（数値的評価スケール：Numerical Rating Scale (NRS)）の推移 アセレンド注投与に伴う血管痛の程度を患者自身でNRSを用いて評価した。痛みの程度は、痛みなしを0とし、痛みが強い場合は高い数値で評価し10を最大とした。評価時期はアセレンド注投与のための静脈ルートを確保する段階（投与30分前）～投与1時間後又は中止・脱落時までとした。 ・臨床所見（注射部位反応、注入に伴う反応、注射部位血管外漏出、自覚症状） (2) 安全性評価項目 モニター心電図、標準12誘導心電図（臥位：QTc評価を含む）、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、血清セレン濃度、臨床検査、有害事象
解析計画	安全性解析対象集団に対して、最終評価時として最終観察の引き延ばし補完法（LOCF：Last Observation Carried Forward）を設定する。 ・NRSの推移 各評価時期及び被験者が痛みを訴えた時点でのNRSの平均、標準偏差及び95%信頼区間を示し、アセレンド注投与30分前からの変化を対応のあるt検定で評価する。有意水準は両側5%で実施する。

結果	(1) 血管痛 (NRS) の推移 (主要評価項目)		
	各評価時期でのNRS		
	評価時期	n	NRS (平均値±SD)
	投与30分前	11	0.54±0.82
	投与1分後	11	0.45±1.50
	投与5分後	10	0.10±0.31
	投与15分後	10	0.00±0.00
	投与30分後	10	0.00±0.00
	投与1時間後又は中止・脱落時	11	0.18±0.60
	NRS変化の推移は、いずれの評価時期においても有意な変化は認められなかった。 また、治験終了時までの検査時期以外での血管痛の出現、消失はなかった。		
(2) 安全性			
副作用は11例中2例(18.2%)に5件発現した。 本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。			
<副作用発現率>			
	副作用名	例数 (%) n=11	
	一般・全身障害および投与部位の状態		
	疼痛	1 (9.1)	
	注射部位腫脹	1 (9.1)	
	注射部位血管外漏出	1 (9.1)	
	臨床検査		
	体温上昇	1 (9.1)	
	体温低下	1 (9.1)	
MedDRA/J Version 17.1			

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

中心静脈栄養療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした第Ⅲ相試験

—多施設共同オープン試験— (FPF3400-03-01 試験)^{3),4)}

目的	TPN療法施行中のセレン欠乏を示す患者におけるアセレンド注の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	TPN療法施行中のセレン欠乏を示す患者 15例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・以下のいずれかを満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 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 ・同意取得時1歳以上の患者で、入院・外来を問わない。 ・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 ・TPN療法が4週間以上必要と見込まれる患者 ・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 など
方法	<投与方法> アセレンド注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。投与期間中は投与方法を変更不可とした。 また、血清セレン濃度が基準値上限を超えた場合は休薬し、その後、上限を下回ったら投与を再開した。基準値は以下参照。

	<p><投与量> 投与開始時 12 歳以上の被験者：アセレンド注を 1 バイアル（セレンとして 100 μg）/日投与した。 投与開始時 1 歳以上 11 歳以下の被験者：アセレンド注をセレンとして 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$投与した（上限を 100 $\mu\text{g}/\text{日}$とした）。なお、投与期間中に 12 歳になった被験者の投与量は変更不可とした。 〈参考〉血清セレン濃度の基準値（$\mu\text{g Se}/\text{dL}$）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢(歳)</th> <th colspan="2">男性</th> <th colspan="2">女性</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>6.7</td><td>13.8</td><td>6.6</td><td>12.9</td></tr> <tr><td>2</td><td>6.9</td><td>13.9</td><td>7.2</td><td>13.5</td></tr> <tr><td>3</td><td>7.0</td><td>14.1</td><td>7.6</td><td>14.1</td></tr> <tr><td>4</td><td>7.2</td><td>14.3</td><td>7.8</td><td>14.3</td></tr> <tr><td>5</td><td>7.3</td><td>14.4</td><td>7.8</td><td>14.3</td></tr> <tr><td>6</td><td>7.5</td><td>14.6</td><td>7.8</td><td>14.3</td></tr> <tr><td>7</td><td>7.7</td><td>14.8</td><td>8.0</td><td>14.5</td></tr> <tr><td>8</td><td>7.8</td><td>14.9</td><td>8.2</td><td>14.7</td></tr> <tr><td>9</td><td>7.7</td><td>14.8</td><td>8.3</td><td>14.9</td></tr> <tr><td>10</td><td>7.6</td><td>14.7</td><td>8.3</td><td>14.9</td></tr> <tr><td>11</td><td>7.8</td><td>14.8</td><td>8.4</td><td>15.0</td></tr> <tr><td>12</td><td>7.8</td><td>14.9</td><td>8.5</td><td>15.1</td></tr> <tr><td>13</td><td>7.8</td><td>14.8</td><td>8.6</td><td>15.3</td></tr> <tr><td>14</td><td>7.7</td><td>14.8</td><td>8.7</td><td>15.3</td></tr> <tr><td>15</td><td>8.1</td><td>15.1</td><td>8.8</td><td>15.4</td></tr> <tr><td>16</td><td>8.6</td><td>15.6</td><td>9.0</td><td>15.7</td></tr> <tr><td>17</td><td>8.9</td><td>15.9</td><td>9.2</td><td>15.9</td></tr> <tr><td>18</td><td>9.1</td><td>16.1</td><td>9.3</td><td>16.1</td></tr> <tr><td>19\leq</td><td>10.5</td><td>17.3</td><td colspan="2">(男性と同じ)</td></tr> </tbody> </table> <p>1歳以上18歳以下<小児基準値研究班 編 日本人小児の臨床検査基準値. 1997; 日本公衆衛生協会. > 19歳以上<高橋 章ほか Biomed Res Trace Elements. 1991; 2: 267-268. ></p>	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	(男性と同じ)	
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	(男性と同じ)																																																																																																						
投与期間	4 週間																																																																																																								
評価項目	<p>(1) 主要評価項目 血清セレン濃度のアセレンド注投与前後における変化量</p> <p>(2) 副次的評価項目 血清セレン濃度の経時的推移、血清セレン濃度の基準値下限到達率、血漿 GSH-Px 活性の経時的推移、臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率、臨床検査、標準 12 誘導心電図（臥位：QTcB 及び QTcF 評価を含む）、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）、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重、有害事象</p>																																																																																																								
解析計画	<p>安全性解析対象集団に対して、最終評価時としてLOCFを設定する。</p> <p>(1) 主要評価項目 アセレンド注投与前値と4週間後又は中止・脱落時の血清セレン濃度の平均値、標準偏差及び95%信頼区間（CI）を示し、血清セレン濃度におけるアセレンド注投与前値と4週間後又は中止・脱落時の値の変化量について、対応のあるt検定で評価する。有意水準は両側5%で実施する。</p> <p>(2) 副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清セレン濃度の経時的推移 各評価時期での血清セレン濃度について、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、95%CI）を算出する。血清セレン濃度におけるアセレンド注投与前値と各評価時の値について、対応のあるt検定で評価する。 血清セレン濃度の基準値下限到達率 各評価時期の血清セレン濃度の基準値下限到達人数（4週間後又は中止・脱落時までの期間において1度でも下限に到達した患者数）を示す。また、各評価時期に血清セレン濃度の基準値下限に到達した患者の割合及びその95%CIも併せて示す。（基準値はP. 13 																																																																																																								

	<p>参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血漿GSH-Px活性の経時的推移 <p>各評価時期での血漿GSH-Px活性について、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、95%CI)を算出する。血漿GSH-Px活性におけるアセレンド注投与前値と各評価時の値について、対応のあるt検定で評価する。</p>														
結果	<p>(1) 血清セレン濃度のアセレンド注投与前後における変化量(主要評価項目)</p> <p>投与前の血清セレン濃度($\mu\text{g/dL}$、平均値\pmSD) 3.36 ± 2.33 に対し、投与4週間後又は中止・脱落時は 9.06 ± 1.90 であった。投与前から投与4週間後又は中止・脱落時の変化量は 5.70 ± 2.42 であり、統計的な有意差が認められた。</p> <p>(2) 血清セレン濃度の経時的推移(副次的評価項目)</p> <p>投与前の血清セレン濃度($\mu\text{g/dL}$、平均値\pmSD) 3.36 ± 2.33 に対し、1週間後は 6.57 ± 2.37、2週間後 7.62 ± 1.84、4週間後 9.06 ± 1.90 と経時的に上昇傾向を示した。</p> <p>(3) 血清セレン濃度の基準値下限到達率(副次的評価項目)</p> <p>投与1週間後の基準値下限到達率は6.7%(基準値到達症例数1例)、2週間後は33.3%(5例)、4週間後又は中止・脱落時は60.0%(9例)であり、投与期間に依存して上昇傾向を示した。</p> <p>(4) 血漿GSH-Px活性の経時的推移(副次的評価項目)</p> <p>血漿GSH-Px活性(U/L、平均値\pmSD)は、投与前 107.15 ± 79.11、1週間後 173.59 ± 53.67、2週間後 195.71 ± 48.08、4週間後 216.52 ± 49.92 と経時的に上昇傾向を示した。</p> <p>投与前からの変化量は1週間後 66.43 ± 53.17、2週間後 88.56 ± 66.30、4週間後又は中止・脱落時 109.37 ± 90.40 であり統計的な有意差が認められた。</p> <p>(5) 安全性</p> <p>副作用は15例中3例(20.0%)に3件発現した。</p> <p>本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。</p> <p><副作用発現率></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">副作用名</th> <th style="text-align: center;">例数 (%) n=15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>鼻出血</td> <td style="text-align: center;">1 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td style="text-align: center;">1 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>腎および尿路障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎機能障害</td> <td style="text-align: center;">1 (6.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J Version 20.0</p>	副作用名	例数 (%) n=15	呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻出血	1 (6.7)	皮膚および皮下組織障害		発疹	1 (6.7)	腎および尿路障害		腎機能障害	1 (6.7)
副作用名	例数 (%) n=15														
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
鼻出血	1 (6.7)														
皮膚および皮下組織障害															
発疹	1 (6.7)														
腎および尿路障害															
腎機能障害	1 (6.7)														

2) 安全性試験

セレンの補充を必要とする患者を対象とした長期投与試験—多施設共同オープン試験—(FPF3400-03-02 試験：投与52週間後までの中間解析)^{5),6),7)}

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 FPF3400 の継続長期投与時及びアセレンド注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アセレンド注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>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	<p>セレンの補充を必要とする又はセレン欠乏を示す患者48例(中心静脈栄養管理40例、経腸栄養管理21例、末梢静脈栄養管理2例、いずれも受けていない患者5例(栄養管理については併用による重複を含む))</p> <p>(1) 国内第Ⅲ相試験(FPF3400-03-01)に参加し、アセレンド注を投与継続中の患者(以下「継続投与患者」という。)13例</p>

	<p>(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。）25例</p> <p>(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。）10例</p>		
選択基準	継続投与患者	切替投与患者	末梢静脈新規投与患者
	<ul style="list-style-type: none"> ・ TPN 療法が 6 ヶ月間以上必要と見込まれる患者 ・ 同意取得時 1 歳以上の患者など 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ TPN 療法が 6 ヶ月間以上必要と見込まれる患者 ・ 一定期間の入院が可能な患者 ・ 同意取得時 1 歳以上の患者など 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 同意取得時 1 歳以上の患者 ・ 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など
方法	<p><投与方法></p> <p>投与期間中、連日アセレンド注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。切替後の投与経路で 1 週間以上の投与が可能な患者は、投与経路の切替を可能とした。</p>		<p><投与方法></p> <p>投与期間中、1 週間以上連日アセレンド注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アセレンド注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、アセレンド注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、切替後の投与経路で 1 週間以上の投与が可能な患者は、投与経路の切替を可能とした。</p>
	<p><投与量></p> <p>(1) 開始時投与量</p> <p>投与開始時 12 歳以上の被験者：アセレンド注を 1 バイアル（セレンとして 100 μg）/日投与した。</p> <p>投与開始時 1 歳以上 11 歳以下の被験者：アセレンド注をセレンとして 2 μg/kg/日投与した（上限を 100 μg/日とした）。</p> <p>(2) 投与量調節</p> <p>投与量は、12 歳以上の場合 50～200 μg/日、11 歳以下の場合 1～4 μg/kg/日で調節可能とした。</p>		
評価項目	<p>(1) 主要評価項目</p> <p>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</p> <p>(2) 副次的評価項目</p> <p>血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間</p> <p>血清セレン濃度維持に必要な投与量</p> <p>血清セレン濃度の経時的推移</p> <p>血清セレン濃度の基準値下限到達率</p> <p>血漿 GSH-Px 活性の経時的推移</p> <p>臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率</p> <p>臨床検査</p> <p>標準 12 誘導心電図（臥位：QTcB 及び QTcF 評価を含む）</p> <p>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）</p> <p>バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重</p>		

<p>有害事象</p> <p>解析計画</p>	<p>解析時に投与52週間後まで完了した症例を用いて中間解析を実施する。 有効性解析集団に対して、最終評価時としてLOCFを設定し補完する。</p> <p>(1) 主要評価項目 各評価時期の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成症例数、基準値範囲内に維持した患者の割合を示す（基準値はP. 12参照）。</p> <p>(2) 副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間 <p>2つの連続する評価時期において、血清セレン濃度が基準値範囲内であれば維持とし、その期間の総和を基準値範囲内維持期間とする。基準値範囲内維持期間について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清セレン濃度の経時的推移 <p>各評価時期での血清セレン濃度について、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、95%信頼区間（CI））を算出する。血清セレン濃度におけるアセレンド注投与前値と各評価時の値について、対応のあるt検定で評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清セレン濃度の基準値下限到達率 <p>投与52週間後までの期間において、血清セレン濃度が基準値下限に到達したことをイベントとし、Kaplan-Meier曲線を示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血漿GSH-Px活性の経時的推移 <p>各評価時期での血漿GSH-Px活性について、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、95%CI）を算出する。血漿GSH-Px活性におけるアセレンド注投与前値と各評価時の値について、対応のあるt検定で評価する。</p>
<p>結果</p>	<p>(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（主要評価項目） 投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 43.8%であり、投与後の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 60.0~77.8%であった。なお、投与 52 週間後又は中止・脱落時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 72.9%であり、投与前の 43.8%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。</p> <p>(2) 血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間 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期間の総和を「基準値範囲内維持期間」として定義した。基準値範囲内維持期間（日、平均値±SD）は 166.9±127.3 であった。</p> <p>(3) 血清セレン濃度の経時的推移 投与前の血清セレン濃度の測定値（$\mu\text{g/dL}$、平均値±SD）は 7.87 ± 2.43、投与 52 週間後又は中止・脱落時は 10.28 ± 1.67 となり、有意な上昇を示した（$p<0.0001$）。投与後は $9.48\sim 11.01\ \mu\text{g/dL}$ の範囲で推移した。 投与後の血清セレン濃度の変化量（$\mu\text{g/dL}$、平均値）は $+1.31\sim +2.53$ で推移し、すべての評価時期において正の値をとった。</p> <p>(4) 血清セレン濃度の基準値下限到達率 投与開始前の検査において、血清セレン濃度が基準値下限未満であった症例は、48 例中 27 例にみられた。投与 16 週間後（112 日）の時点では、20 例が基準値下限に到達し、投与 308 日後にはすべての症例が基準値下限に到達した。 投与中に一度も基準値下限に到達しなかった 2 例はいずれも投与 52 週間後までに投与を中止した症例であった。</p> <p>(5) 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移 投与前の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は 196.22 ± 57.84、投与 52 週間後又は中止・脱落時は 219.95 ± 76.60 となり、有意な上昇を示した（$p=0.0283$）。また、投与後は $179.94\sim 231.19\ \text{U/L}$ で推移した。 投与後の血漿 GSH-Px 活性の変化量（U/L、平均値）は、$+13.19\sim +36.21$ で推移し、すべての評価時期において正の値をとった。</p> <p>(6) 安全性 副作用は 48 例中 7 例（14.6%）11 件発現した。そのうち重篤な副作用かつ投与中止に至った副作用として、倦怠感が 1 例（2.1%）に発現した。本試験において、副作用による死亡は認められなかった。</p>

<副作用発現率>	
副作用名	例数 (%) n=48
感染症および寄生虫症	
感染	1 (2.1)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	1 (2.1)
眼障害	
角膜炎	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚腫脹	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (2.1)
腎および尿路障害	
腎機能障害	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	2 (4.2)
臨床検査	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)
体重増加	1 (2.1)
尿中血陽性	1 (2.1)

MedDRA/J Version 20.0

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
承認条件として実施中の試験の概要は、「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
実施予定の調査：特定使用成績調査（実施中）
低セレン血症患者を対象とし、本剤を長期使用した際の安全性について把握する。（安全性検討事項：セレン過剰症、本剤 200 μg/日超 300 μg/日以下を投与した際の安全性、1歳未満の患者における安全性）

(7) その他

セレンの補充を必要とする患者を対象とした長期投与試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-02 試験：最終解析）⁸⁾

本試験の実施期間は製造販売承認日までであるが、中間解析の結果を用いて製造販売承認を申請し、その後最終解析を行った。

試験デザイン等	試験デザインや対象、方法等は前述の中間解析時と同じであるため、試験概要は「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照。							
結果	(1) 投与期間 最終解析時における投与期間中央値〔範囲〕は、1351〔7～2129〕日であった。							
	(2) 安全性 副作用は 49 例中 10 例 (20.4%) 23 件発現した。そのうち重篤な副作用かつ投与中止に至った副作用として、倦怠感が 1 例 (2.1%) に発現した。本試験において、副作用による死亡は認められなかった。							
	<副作用発現率>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用名</th> <th>例数 (%) n=49*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 蓄膿</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td> 感染</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> </tbody> </table>	副作用名	例数 (%) n=49*	感染症および寄生虫症		蓄膿	1 (2.0)	感染
副作用名	例数 (%) n=49*							
感染症および寄生虫症								
蓄膿	1 (2.0)							
感染	1 (2.0)							

代謝および栄養障害	
低アルブミン血症	1 (2.0)
食欲亢進	1 (2.0)
亜鉛欠乏	1 (2.0)
神経性障害	
浮動性めまい	2 (4.1)
感覚鈍麻	1 (2.0)
眼障害	
角膜炎	1 (2.0)
心臓障害	
洞性頻脈	1 (2.0)
胃腸障害	
慢性膵炎	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚腫脹	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (2.0)
筋力低下	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	
子宮頸部上皮異形成	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	3 (6.1)
発熱	1 (2.0)
臨床検査	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.1)
尿中血陽性	1 (2.0)
体重増加	1 (2.0)

MedDRA/J Version 22.1

*中間解析のデータ固定時に解析対象に含まれなかった1例を解析対象に加え解析した。

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

亜セレン酸ナトリウム投与は、血中セレンレベルの低下を回復させ、セレン欠乏により低下した一部のセレノプロテイン*の発現量又は生理活性を増加させ、セレン欠乏症状の改善に寄与すると考えられる^{9),10)}。

*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及び生理活性に対する効果（マウス）⁹⁾

雄性マウスにセレン欠乏食（セレン無添加）を18週間給餌し、その後セレン欠乏食又はセレン補充食（セレン欠乏食に0.025、0.05、0.075、0.10、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週間給餌した。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GSH-Px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（ラット）>

i) 心循環器系組織GSH-Px活性の低下に対するセレン補充効果¹¹⁾

雄性ラットにセレン欠乏食（0.017±0.002mg Se/kg餌重量）又は通常食（0.32±0.045 mg Se/kg餌重量）を12カ月間給餌した結果、セレン欠乏食群では通常食群と比較して肝臓、心臓、腎臓及び大動脈中のGSH-Px活性が有意に低下していた（肝臓、心臓及び腎臓 $P<0.01$ 、大動脈 $P<0.05$ ）。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GSH-Px活性が通常食群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GSH-Px活性の変化は認められなかった。

ii) 心機能障害に対するセレン補充による改善効果¹⁰⁾

雄性ラットを用いて、セレン欠乏食群には、14週間のセレン欠乏食（ $<0.02\text{mg Se/kg}$ 餌重量）の給餌及び3週間の生理食塩液の連日腹腔内投与を行った。通常食群には、14週間の通常食（0.2mg Se/kg餌重量）の給餌及び3週間の生理食塩液の連日腹腔内投与を行った。セレン補充群には、14週間のセレン欠乏食の給餌及び3週間の亜セレン酸ナトリウム（0.02mg Se/kg/日）の連日腹腔内投与を行った。その後、血中セレン濃度、心臓中GSH-Px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（ $P<0.05$ ）及び心臓中GSH-Px活性（ $P<0.05$ ）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食群と比較して有意に改善していた（それぞれ $P<0.05$ ）。

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（ $P<0.05$ ）及び心室性不整脈イベント数（ $P<0.001$ ）の増加、左室拡張末期径（ $P<0.05$ ）及び左室収縮末期径（ $P<0.05$ ）の拡張、並びに左室駆出率（ $P<0.05$ ）及び左室内径短縮率（ $P<0.01$ ）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 $P<0.05$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.01$ ）。

<②体毛形成異常に対するセレン補充による効果（マウス）>

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¹²⁾

雌性マウスにセレン欠乏食（ $<0.03\text{mg Se/kg}$ 餌重量）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ノ-L-メチオニンを添加）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ノ-L-メチオニンを添加）を24週間給餌し、皮膚の状態及び脱毛サイズを評価した。

セレン欠乏食群では5匹中3匹で脱毛が認められた。セレン補充食群では脱毛は認められなかったが、セレン過剰食群では5匹全てに脱毛が認められた。脱毛面積の平均値はセレン欠乏食群で 0.87cm^2 、セレン過剰食群で 1.76cm^2 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。

(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

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
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) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

1) 妊娠マウス¹³⁾

妊娠 12 日目に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸ナトリウム (0.79mg Se/kg, 10 μmol/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±0.84nmol/g に対し、脳中濃度は 1.69±0.66nmol/g であった。

2) 妊娠ラット¹⁴⁾

妊娠 20 日目に ⁷⁵Se 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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

1) ヒト妊娠末期での摘出胎盤葉の灌流モデル (外国人データ *in vitro*)¹⁵⁾

亜セレン酸ナトリウム (2~40 μmol/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。

2) 妊娠マウス¹³⁾

妊娠 12 日目に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸ナトリウム (0.79mg Se/kg, 10 μmol/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±0.84nmol/g、胎児中濃度は 1.12±0.18nmol/g であった。

3) 妊娠ラット¹⁴⁾

妊娠 20 日目に ⁷⁵Se 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。

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)¹⁶⁾

授乳中の健康人女性 6 例に ⁷⁶Se 標識亜セレン酸ナトリウム 41.6 μg を単回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。

(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

1) ヒト血漿でのセレン分布 (外国人データ)¹⁷⁾

健康人男性 10 例に ⁷⁴Se 標識亜セレン酸塩 106 μg Se/500mL を単回静脈内点滴投与し、投与から 24、120 及び 168 時間後の血漿中 ⁷⁴Se に対するセレノプロテイン P (SeP)、グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) 及びアルブミン画分中 ⁷⁴Se の割合を評価した。投与されたセレンは SeP に直ちにに取り込まれ、GSH-Px には緩徐に取り込まれた。

<⁷⁴Se 標識亜セレン酸塩単回静脈内点滴投与後の血漿中 ⁷⁴Se に対する SeP 画分、GSH-Px 画分、アルブミン画分中の ⁷⁴Se 割合>

投与後 (時間)	血漿中 ⁷⁴ Se に対する各 Se 含有画分中の ⁷⁴ Se 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±標準誤差 (n=5) *

※血漿検体を得られたのは 5 例のみ

2) 組織への移行性 (外国人データ)¹⁸⁾

臨床診断目的で疾患不明の患者 2 例 (男女各 1 例) に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸ナトリウム 400 μCi を単回静脈内投与し、組織分布について評価した。男性患者における投与 24 時間後の全身の保持率は 87% であり、各組織の保持率は肝臓 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。また、女性患者における投与 416 日後の全身の保持率は 4% であり、各組織の保持率は肝臓 13.1%、血液 9.0%、腎臓 3.4%、骨髄 3.4%、毛髪 1.7%、腹部リンパ節 1.2%、卵巣 0.027% であった。

<参考>

1) ヒト血球移行 (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト血液に ⁷⁵Se 標識亜セレン酸ナトリウム (最終濃度 2.5 μmol/L) を添加し、37°C で 1、5、15、30、60 分間インキュベーション後の ⁷⁵Se の血球と血漿への分配を評価した。⁷⁵Se は血球へ速やかに移行し、その後血漿中へ移行した。インキュベーション 15 分後には定常状態に達した。

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

7. 排泄

(外国人データ)²³⁾⁻²⁵⁾

TPN療法施行中の短腸症候群患者7例(男性3例、女性4例)に対し、⁷⁵Se標識亜セレン酸ナトリウム(0.4MBq ⁷⁵Se (<5 μg Se))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尿中5.9~23.9%、糞中1.7~7.6%であった。

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ところ、尿中代謝物として、セレノシュガー1、セレノシュガー3及びトリメチルセレノニウムイオンを検出した。

また、健康人男性1例に⁷⁷Se標識亜セレン酸ナトリウム(300 μg Se/日)を単回経口投与したところ、投与量に対する10日間の呼気中ジメチルセレニドの累積排泄率は11.2%であり、尿中セレン排泄率は18.5%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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²⁶⁾。マウス及びラットで胎盤通過性が報告されている¹⁴⁾。[16.3 参照]

（解説）

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^{13), 14), 26)-29)}より設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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¹⁶⁾。

（解説）

本剤は乳汁中へ移行することが報告されていることから¹⁶⁾、注意喚起のため設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に、生理機能が低下している。

（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。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない
- (2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (1) 重大な副作用と初期症状
設定されていない
- (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 適用上の注意

13.1 症状

外国において過量投与により呼気のにんにく臭、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、末梢神経障害等が発現することが報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

配合変化に十分注意すること。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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

(解説)

本剤と他剤との混合による安定性を確保するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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^{30),31)}、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^{31),32)}。

15.2.2 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³³⁾。

(解説)

非臨床毒性試験成績を踏まえ設定した^{30)~41)}

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」の項参照

(2) 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た。

試験項目	動物種	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 ⁴²⁾ (雌雄, n=8/群)	0.5, 1.4, 2.3, 4.6, 6.9, 9.1	静脈内	筋麻痺、心・呼吸停止
	マウス ⁴³⁾ (雄, n=3~5/群)	0.2, 0.8, 1.6, 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 ⁴⁴⁾ (雄, n=8~10/群)	2, 4, 6	経口 (12~15日 間)	2mg Se/kg：投与7日目から体重増加抑制 4mg Se/kg：投与4日目から体重増加抑制 6mg Se/kg：投与期間を通じて体重増加抑制
	ラット ⁴⁵⁾ (雄, n=5~8/群)	3.2	経口 (38日間)	投与翌日から体重が減少し、投与3日目以降で体重増加抑制が認められた
	ラット ⁴⁶⁾ (雌雄不明, 総数 155)	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 ⁴⁷⁾ (雌雄, n=10~38/群)	10, 12.5, 15.0	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、死亡
	イヌ ⁴⁸⁾ (雌雄不明, 総数 11)	0.10, 0.25, 0.5, 1.0, 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 ⁴⁹⁾ (雄, n=8/群)	0.02, 0.05, 0.09	腹腔内 (7日間)	投与3日目以降から用量依存的かつ0.05mg Se/kg 以上で有意な自発運動量の増加
2) 麻酔に及ぼす作用 (バルビタール睡眠)	ラット ⁵⁰⁾ (雌雄, n=12/群)	2.4	腹腔内 (3日間)	雄性：ペントバルビタール(40mg/kg、腹腔内投与)による催眠時間の延長 雌性：影響なし
3) ペンチレンテトラゾール誘発けいれん	マウス ⁵¹⁾ (雄, n=8~10/群)	0.5, 1.4, 4.6	腹腔内	0.5mg Se/kg 以上：ペンチレンテトラゾール(80mg/kg、腹腔内投与)誘発けいれん抑制
	ラット ⁵²⁾ (雄, n=8/群)	0.3	腹腔内 (6日間)	ペンチレンテトラゾール(60mg/kg、経口投与)誘発てんかん様脳波の抑制
4) 体温	マウス ⁵³⁾ (雄, n=5/群)	0.8, 1.6, 2.4, 3.6, 4.7	皮下	1.6mg Se/kg 以上で用量依存的な一過性の直腸温低下
5) 睡眠・覚醒パターン	ラット ⁵⁴⁾ (雄, 総数 5)	10nmol/ μ L/min	静脈内 (持続) (6時間)	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 ⁵⁵⁾ (雌雄及び 例数不明)	10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} M	<i>in vitro</i> 摘出回腸	10^{-5} 及び 10^{-4} M：処置後10分間、自発性収縮のピーク張力の一過性増加 10^{-3} 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 ⁵⁶⁾ (雌雄, n=4/群)	10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} , 3×10^{-3} , 10^{-2} , 3×10^{-2} 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を誘発した。拘縮のピーク張力又はピーク張力までの時間は濃度依存的に増加又は短縮した
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 ⁵⁷⁾ (雌雄不明, n=2~25/群)	0.01, 0.05, 0.10, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 5.0, 10.0	静脈内	<ul style="list-style-type: none"> ・血圧 0.1~0.5mg Se/kg: 緩やかな血圧上昇 1.5mg Se/kg: 一過性の血圧低下 2.0mg Se/kg: 血圧低下 ・心拍数 1.5mg Se/kg: 一過性の心拍数増加 2.0mg Se/kg: 一過性の心拍数増加、徐脈、頻脈及び心房細動 ・心電図 0.01mg Se/kg 以上: 陰性 T 波 1.0~2.0 mg Se/kg: QT 間隔延長、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 ⁵⁸⁾ (雌雄不明, n=3~7/群)	0.02, 0.09, 1.8, 9.1	静脈内	血圧に影響なし
		0.005, 0.05, 0.5 mg Se	<i>in vitro</i> 摘出心室	陽性変力作用
	麻酔イヌ ⁵⁹⁾ (雌雄, n=4~10/ 群)	0.05, 0.2, 0.5, 0.9	静脈内	0.2mg Se/kg 以上: 血圧低下 0.9mg Se/kg: 投与 20 分後に心拍数減少
	モルモット ⁶⁰⁾ (雄, n=4~11/群)	10 ⁻¹⁰ , 10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	<i>in vitro</i> 摘出心臓	濃度依存的に陰性変力作用を示す 心拍数に影響なし
ウサギ ⁶¹⁾ (雌雄, n=10/群)	1.1, 1.5, 3.0 μg Se/mL	<i>in vitro</i> 摘出心臓	1.5 μg Se/mL 以上: 陰性変力作用 3.0 μg Se/mL: 心拍数減少	
2) 呼吸数等	麻酔イヌ ⁶²⁾ (雌雄不明, n=2~15/群)	0.01, 0.05, 0.10, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 5.0, 10.0	静脈内	0.1~1.5mg 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 ⁶³⁾ (雄, n=10~14/ 群)	1.2 × 10 ⁻⁶ , 6.3 × 10 ⁻⁶ M	<i>in vitro</i> 摘出血管	アセチルコリン (10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M) 誘発血管弛緩反応に影響なし
	ラット ⁶³⁾ (雄, n=5/群)	0.3	腹腔内 (3日間) <i>ex vivo</i>	アセチルコリン (10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M) 誘発血管弛緩反応を増強
	ウサギ ⁶⁵⁾ (雌雄不明, n=8~14/群)	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ M	<i>in vitro</i> 摘出血管	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ M: 塩化カリウム (10~60mM) 誘発血管収縮反応に影響なし 10 ⁻³ M: フェニレフリン (10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M) 誘発血管収縮反応が高濃度側にシフトし、最大反応が抑制。アセチルコリン (10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M) 誘発血管弛緩反応を阻害
6. 水及び電解質に及ぼす影響				
	ラット ⁶⁴⁾ (雄, n=9~10/群)	0.08, 0.13, 0.2, 0.4, 0.8	経口 (13週間)	全投与量: 用量依存的な尿量減少 0.8mg Se/kg: 投与 14 日目に尿 pH の上昇、投与 42 日目以降で対照群と差異なし

亜セレン酸ナトリウムを投与

(3) 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 ₅₀ (mg Se/kg)	主要所見
マウス ⁴²⁾ (雌雄, n=8/群)	静脈内	0.46, 1.4, 2.3, 4.6, 6.8, 9.1	2.3	筋肉の麻痺、呼吸停止、心停止
マウス ⁶⁵⁾ (雄, n=7/群)	皮下	3.0, 4.8, 7.7, 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 ⁶⁶⁾ (雌雄不明, n=10~16/群)	静脈内	2.0, 3.0, 4.0	-	3mg Se/kg : 16 匹中 8 匹が死亡
ラット ⁶⁷⁾ (雄, 総数 6)	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 ⁴⁷⁾ (雌雄, n=10~38/群)	経口	10.0, 12.5, 15.0	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 ⁴⁸⁾ (雌雄不明, n=5~10/群)	静脈内	0.875, 1.0, 1.5, 2.0	0.875~1.0	0.875mg Se/kg : 全例生存 1.0mg Se/kg : 10 匹中 8 匹死亡 1.5mg Se/kg : 全例死亡 2.0mg Se/kg : 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
マウス ⁶⁸⁾ (雄, n=5/群)	14 日間/飲水	0.03, 0.24, 0.58, 1.34	0.24	0.58mg Se/kg/日以上 : 線条体中 3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸増加
マウス ⁶⁴⁾ (雌雄, n=20/ 群)	13 週間/飲水	0.14, 0.3, 0.5, 0.9, 1.6	0.5	0.9mg Se/kg/日以上 : 腎臓相対重量 (体重比) の増加、最終体重の低下、体重増加抑制 1.6mg Se/kg/日 : 性周期延長
ラット ⁶⁹⁾ (雄, n=6/群)	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 0.2mg Se/kg/日 : 精子濃度、精子運動能低下
離乳ラット ⁷⁰⁾ (雄, n=12)	3 又は 6 週間 /飲水	0.64	<0.64	0.64mg Se/kg/日 : 体重増加抑制、成長ホルモン放出濃度低下
離乳ラット ⁷¹⁾ (雄, n=7~10/ 群)	6 週間/混餌	0.16, 0.32, 0.48, 0.64, 0.8, 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
離乳ラット ⁷²⁾ (雄, n=5/群)	8 週間/混餌	0.25, 0.35, 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
ラット ⁷³⁾ (雌, n=12/群)	10 週間/飲水	0.07, 0.28, 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 ⁶⁴⁾ (雌雄, n=20/ 群)	13 週間/飲水	雄 : 0.08, 0.13, 0.2, 0.4, 0.8 雌 : 0.08, 0.13, 0.2, 0.4, 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
ラット ⁷⁴⁾ (雌雄, n=24/ 群)	13 週間/混餌	雄 : 0.14, 0.22, 0.31, 0.40 雌 : 0.20, 0.33, 0.42, 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
ラット ⁷⁵⁾ (雄, n=11/群)	3 カ月間/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 ⁷⁶⁾ (雌雄, n=18/ 群)	12~14 週間 /混餌	0.324	<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、心筋原線維腫大、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 ⁷⁷⁾ (雌雄, n=8/群)	90 日間/経口	0.6	<0.6	0.6mg Se/kg/日 : 悪心、嘔吐、死亡、胸腺リンパ球減少、体重増加抑制
ブタ ⁷⁸⁾ (雌雄不明, n=15/群)	35 日間/混餌	0.014, 0.25, 0.47	<0.25	0.47mg Se/kg/日 : 体重増加抑制、蹄のひび割れ、蹄冠帯の剥離
ブタ ⁷⁹⁾ (雌雄不明, n=40/群)	8 週間/混餌	0.08, 0.33, 0.59, 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

(3) 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^{30), 34), 80)}。哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験^{31), 34)-38)}、不定期DNA合成 (UDS) 試験³⁸⁾及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験³⁹⁾の結果はすべて陽性であった。

試験の種類	使用動物 検査細胞	投与期間 /方法	投与量 (mg Se/kg/日)	結果
小核試験	マウス (雌, n=5) ³²⁾ 多染赤血球	2日間 (1日 1回) / 筋 肉内	0.06, 0.6, 3.0	陽性
	マウス (雄, n=10) ⁸⁰⁾ 多染赤血球	7日間 / 飲 水	0.9	陰性
	マウス (雄, n=5) ⁴⁰⁾ 多染赤血球	2日間 (1日 1回) / 腹 腔内	0.38, 0.77, 1.5, 3.1	1.5 mg Se/kg/日以下: 陰性 3.1 mg Se/kg/日: 陽性
染色体異常試験	マウス (雄, n=12) ⁸¹⁾ 骨髓細胞 一次精母細胞	単回 / 腹腔 内	0.8	陰性
	ラット (雌雄不 明, n=2) ³¹⁾ 骨髓細胞	単回 / 静脈 内	2.7	陰性
		2日間 (1日 1回) / 静脈内	2.3, 2.7	陽性
	ラット (雌雄不 明, n=2) ³¹⁾ リンパ球	2日間 (1日 1回) / 静脈内	0.68, 0.91, 1.1, 2.3, 2.7	
チャイニーズハム スター ⁴¹⁾ (雌雄, n=1~5) 骨髓細胞	単回 / 腹腔 内	0.3, 0.6, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0		
SCE 試験	チャイニーズハム スター ⁴¹⁾ (雌雄, n=1~5) 骨髓細胞	単回 / 腹腔 内	0.3, 0.6, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0	2 mg Se/kg/日以下: 陰性 3 mg Se/kg/日以上: 陽性

亜セレン酸ナトリウムを投与

(4) 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 ⁸²⁾ (雌雄, n=88/群)	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 ⁸³⁾ (雌雄, n=32/群)	生涯/飲水	0.2	
ラット ^{84), 85)} (雌雄, n=54~90/群)	生涯/混餌	0.025, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.8	

亜セレン酸ナトリウムを投与

(5) 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	投与方法	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
マウス ⁸⁶⁾ (雌, n=10~14/ 群)	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	
ラット ⁸⁷⁾ (雌, 単回投与 n=12/群, 4回投与 n=25/群)	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、1.83 mg Se/kg で生存胚数及び着床数の減少 4回投与: 0.91mg Se/kg/回以上で受胎率低下、

		0.91, 1.83	黄体数、着床数及び生存胚数の減少、1.83mg Se/kg で胚吸収数の増加 NOAEL : <0.91mg Se/kg/回
マウス ³³⁾ (雄, n=6/群)	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	投与方法	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
ラット ²⁶⁾ (雌, n=22/群)	経口	妊娠7~16日目	1.5mg Se/kg/日 : 停留精巢(胎児)、胸骨分節の部分的な骨化(胎児)
		1.5, 3	3mg Se/kg/日 : 頭部皮下出血(胎児)、頭蓋骨及び胸骨分節の部分的な骨化(母動物及び胎児)、胸骨分節の分離(母動物及び胎児)、過剰肋骨(胎児) NOAEL : <1.5mg Se/kg/日(母動物及び胎児)
ラット ²⁷⁾ (雌, n=10/群)	経口	妊娠7~19日目	0.005mg Se/kg/日以上 : 胎盤重量と胎児数が減少(母動物)、胎児吸収数と着床後損失率が増加(母動物)、体重と頭殿長が減少(胎児)、
		0.005, 0.01	0.01mg Se/kg/日 : 死亡、流産(母動物)、死亡率の上昇(胎児) NOAEL : <0.005mg Se/kg/日(母動物及び胎児)
シリアンハムスター ²⁸⁾ (雌, n=3~9/群)	静脈内	妊娠8日目 0.87, 1.34, 1.82	0.87mg Se/kg 以上 : 体重増加抑制(母動物) 1.82mg Se/kg : 死亡(母動物) 用量依存的に脳ヘルニア数の増加(胎児) NOAEL : <0.87mg Se/kg(母動物及び胎児)
	経口	妊娠8日目 1.82, 4.58, 6.32, 7.11, 7.90, 8.69	6.32mg Se/kg 以上 : 死亡(母動物) 7.11 mg Se/kg 以上 : 外脳症(胎児) 7.90mg Se/kg 以上 : 頭殿長減少(胎児)、異常な一腹数が増加(母動物) 8.69mg Se/kg : 嗜眠(母動物)、衰弱(母動物)、体重増加抑制(母動物及び胎児) 用量依存的に脳ヘルニア数の増加(胎児) NOAEL : 4.58mg Se/kg(母動物)、<1.82mg Se/kg(胎児)
ウサギ ²⁹⁾ (雌, n=14/群)	静脈内	妊娠9日目 0.8	0.8mg Se/kg : 母動物の死亡(2匹/14匹)、着床後損失率74.7%(対照群3.1%) 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	投与方法	投与期間・投与量 (mg Se/kg/日)	主要所見
ラット ²⁶⁾ (雌, n=22/群)	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 ⁸⁸⁾ (雄, n=15/群)	飲水	出生後~80日目 0.96	0.96mg Se/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セレン沈着物 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	投与方法	投与期間・投与量 (mg Se/kg)	主要所見
ラット ⁸⁹⁾ (雄, n=15~40/群)	皮下	10日齢(単回) 0.395, 0.790, 1.58, 3.16, 4.74	0.79~3.16mg Se/kg : 白内障 1.58mg Se/kg : 死亡 1匹/31匹 3.16mg Se/kg : 死亡 8匹/36匹 4.74mg Se/kg : 死亡 24匹/24匹
	皮下	2カ月齢(単回) 1.58	1.58mg Se/kg : 死亡 11匹/15匹
ラット ⁹⁰⁾	皮下	5~60日齢(単回)	

(雄, n=18~48/ 群)		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 ⁹¹⁾ (雌雄不明, n=10/群)	皮下	5 回投与 (13 日齢から隔日) 総投与量 : 2. 37, 2. 77, 3. 16, 3. 56, 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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 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
マウス ⁹²⁾ (雄, n=5/群)	飲水	14 日間	0. 38mg Se/kg/日 : 胸腺の相対重量減少、腎臓の相対重量増加、摂水量低下
		0. 17, 0. 38, 0. 82	0. 82mg Se/kg/日 : 脾臓、胸腺及び肝臓の相対重量減少、腎臓の相対重量増加、脾臓細胞数の減少、赤血球数増加、培養した脾臓マクロファージへの LPS 添加により TNF- α 及び IL-1 β 産生量の増加、摂水量低下、摂餌量低下、体重増加率低下
ラット ⁷³⁾ (雌, n=12/群)	飲水	10 週間	0. 07mg Se/kg/日以上 : 肝臓相対重量の増加、遅延型過敏反応低下、腎皮質静脈部の軽度うっ血
		0. 07, 0. 28, 0. 7	0. 07, 0. 28mg Se/kg/日 : NK 細胞の細胞傷害性亢進 0. 7mg Se/kg : 胸腺相対重量増加、抗体産生能低下、プロスタグランジン E ₂ 産生能低下

亜セレン酸ナトリウムを投与

2) 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
ラット ⁹³⁾ (雄, n=12/群)	混餌	40 日間	0. 055mg Se/kg/日以上 : 血清トリヨードサイロニン (T3) 濃度低下
		0. 055, 0. 27	0. 27mg Se/kg : type I iodothyronine deiodinase (I-D) 活性のわずかな低下 NOAEL : 0. 026mg Se/kg/日
ラット ⁹⁴⁾ (雄, n=6/群)	混餌	110 日間 0. 105	0. 105mg Se/kg/日 : 肝臓中の type I I-D 活性抑制 肝臓のグルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下 NOAEL : <0. 105mg Se/kg/日

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：アセレンド注100 μ 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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 使用後の残液は、適用法令等に従って廃棄すること。
20.2 容器の目盛りは、およその目安として使用すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：ご存知ですか？セレンQ&A

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2019年3月26日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認日：2019年3月26日
承認番号：23100AMX00291000
薬価基準収載年月日：2019年5月22日
販売開始年月日：2019年6月6日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

8年（2019年3月26日～2027年3月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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	調剤包装単位 GS1コード	販売包装単位 GS1コード
1267655010101	3229402A1023	622676501	 (01)04987196881551	 (01)14987196801112

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 一般社団法人 日本臨床栄養学会 編 日本臨床栄養学会雑誌. 2018; 40: 239-283
- 2) 社内資料 (国内第I相試験 [FPF3400-01-01試験])
- 3) 社内資料 (国内第III相試験 [FPF3400-03-01試験])
- 4) 増本幸二ほか 新薬と臨牀. 2019; 68: 299-314
- 5) 社内資料 (国内長期投与試験 [FPF3400-03-02試験] 中間解析)
- 6) 増本幸二ほか 新薬と臨牀. 2019; 68: 316-353
- 7) 社内資料: 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 栄養療法の有無、及び投与経路別患者数
- 8) 社内資料 (国内長期投与試験 [FPF3400-03-02試験] 最終解析)
- 9) Nakayama A. et al. J Nutr. 2007; 137: 690-693 (PMID: 17311961)
- 10) Xing Y. et al. Int J Mol Med. 2015; 35: 143-152 (PMID: 25339460)
- 11) Wu Q. et al. Biol Trace Elem Res. 2004; 98: 73-84 (PMID: 15051902)
- 12) Hwang SW. et al. Exp Dermatol. 2011; 20: 367-369 (PMID: 21366699)
- 13) Nishikido N. et al. Ind Health. 1985; 23: 95-106 (PMID: 4055441)
- 14) 長谷川明ほか 衛生化学. 1974; 20: 341-343
- 15) Eisenmann CJ. et al. Placenta. 1994; 15: 883-895 (PMID: 7886028)
- 16) Moser-Veillon PB. et al. Analyst. 1992; 117: 559-562 (PMID: 1580402)
- 17) Janghorbani M. et al. J Nutr Biochem. 1999; 10: 564-572 (PMID: 15539252)
- 18) Jereb M. et al. J Nucl Med. 1975; 16: 846-850 (PMID: 1159516)
- 19) Mas A. et al. Biol Trace Elem Res. 1988; 15: 97-110 (PMID: 2484530)
- 20) Haratake M. et al. Inorg Chem. 2008; 47: 6273-6280 (PMID: 18563895)
- 21) Lobinski R. et al. Pure Appl Chem. 2000; 72: 447-461
- 22) Francesconi KA. et al. Clin Chem. 2004; 50: 2240-2253 (PMID: 15459094)
- 23) Kuehnelt D. et al. Anal Bioanal Chem. 2006; 386: 2207-2212 (PMID: 17061074)
- 24) Kremer D. et al. Anal Bioanal Chem. 2005; 383: 509-515 (PMID: 16158304)
- 25) Rannem T. et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1996; 20: 412-416 (PMID: 8950742)
- 26) Danielson M. et al. Int J Feto Matern Med. 1988; 1: 31-41
- 27) Helal MA. Biol Trace Elem Res. 2011; 140: 114-126 (PMID: 20387002)
- 28) Ferm VH. et al. Reprod Toxicol. 1990; 4: 183-190 (PMID: 1967009)
- 29) Berschneider VF. et al. Monatsh Veterinarmed. 1977; 32: 299-304
- 30) Noda M. et al. Mutat Res. 1979; 66: 175-179 (PMID:107448)
- 31) Newton MF. et al. Mutat Res. 1986; 169: 61-69 (PMID: 3945238)
- 32) Rusov Č. et al. Acta Veterinaria. 1996; 45: 161-166
- 33) Kaushal N. et al. J Biochem Mol Toxicol. 2009; 23: 125-136 (PMID: 19367646)
- 34) Nakamuro K. et al. Mutat Res. 1976; 40: 177-184 (PMID: 8704)
- 35) Khalil AM. Mutat Res. 1989; 224: 503-506 (PMID: 2479835)
- 36) Biswas S. et al. Toxicol In Vitro. 2000; 14: 405-408 (PMID: 10963956)
- 37) Lo LW. et al. Mutat Res. 1978; 49: 305-312 (PMID: 634305)
- 38) Whiting RF. et al. Mutat Res. 1980; 78: 159-169 (PMID: 7393243)
- 39) Ray JH. et al. Mutat Res. 1980; 78: 261-266 (PMID: 7432361)
- 40) Itoh S. et al. Mutat Res. 1996; 367: 233-236 (PMID: 8628330)
- 41) Norppa H. et al. Hereditas. 1980; 93: 101-105 (PMID: 7440235)
- 42) Ammar EM. et al. Neurotoxicology. 1981; 2: 383-386 (PMID: 7198759)
- 43) Ohba T. et al. Toxicol Lett. 1987; 39: 275-281 (PMID: 3479853)
- 44) Zhang J. et al. Life Sci. 2005; 76: 1099-1109 (PMID: 15620574)
- 45) 清水美帆ほか Biomed Res Trace Elements. 2009; 20: 69-73
- 46) Franke KW. et al. J Pharmacol Exp Ther. 1936; 58: 454-459
- 47) Morss SG. et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1967; 124: 483-485 (PMID: 6019884)
- 48) Heinrich M. et al. Proc S D Acad Sci. 1957; 36: 173-177
- 49) Ahmad AS. et al. Biol Trace Elem Res. 2005; 103: 59-68 (PMID: 15695848)
- 50) Schnell RC. et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1981; 32: 561-564 (PMID: 7268201)

- 51) Rehni AK. et al. J Trace Elem Med Biol. 2013; 27: 31-39 (PMID: 22748695)
- 52) Naziroğlu M. et al. J Membr Biol. 2008; 225: 39-49 (PMID: 18949505)
- 53) Watanabe C. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1986; 86: 372-379 (PMID: 3787631)
- 54) Takahata R. et al. Brain Res. 1993; 623: 65-71 (PMID: 8221095)
- 55) Turan B. et al. Biol Trace Elem Res. 1998; 62: 265-280 (PMID: 9676888)
- 56) Lin-Shiau SY. et al. Eur J Pharmacol. 1989; 167: 137-146 (PMID: 2506065)
- 57) Heinrich MA Jr. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1960; 2: 33-43 (PMID: 14400743)
- 58) Aviado DM. et al. Cardiology. 1975; 60: 113-120 (PMID: 1182716)
- 59) Guo JA. et al. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1981; 2: 93-97 (PMID: 6461221)
- 60) Franconi F. et al. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1980; 46: 98-104 (PMID: 7361571)
- 61) Guo JA. et al. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1982; 3: 25-29 (PMID: 6211898)
- 62) Heinrich MA Jr. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1961; 3: 174-181 (PMID: 13712969)
- 63) Lu X. et al. Cardiovasc Res. 1994; 28: 345-348 (PMID: 8174154)
- 64) Toxic Rep Ser. 1994; 38: 1-E5 (PMID: 11965237)
- 65) 遠山千春ほか 産業医学. 1975; 17: 491-497
- 66) Smith MI. et al. J Pharmacol Exp Ther. 1937; 60: 449-471
- 67) Cummins LM. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1971; 20: 89-96 (PMID: 5110829)
- 68) Tsunoda M. et al. Arch Environ Contam Toxicol. 2000; 39: 32-37 (PMID: 10790499)
- 69) Kaur R. et al. Mutat Res. 1994; 309: 29-35 (PMID: 7519730)
- 70) Thorlacius-Ussing O. et al. Toxicology. 1988; 48: 167-176 (PMID: 3341044)
- 71) Halverson AW. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1966; 9: 477-484
- 72) Chen C. et al. Toxicology. 1993; 85: 101-115 (PMID: 8303706)
- 73) Koller LD. et al. Clin Exp Immunol. 1986; 63: 570-576 (PMID: 3486734)
- 74) Jia X. et al. Life Sci. 2005; 76: 1989-2003 (PMID: 15707881)
- 75) Kołodziejczyk L. et al. Fluoride. 2000; 33: 6-16
- 76) Turan B. et al. Regul Toxicol Pharmacol. 1999; 29: 142-150 (PMID: 10341144)
- 77) Griffiths JC. et al. Int J Toxicol. 2006; 25: 465-476 (PMID: 17132605)
- 78) Mahan DC. et al. J Anim Sci. 1991; 69: 4722-4725 (PMID: 1667009)
- 79) Mihailović M. et al. Biol Trace Elem Res. 1992; 33: 63-69 (PMID: 1379461)
- 80) Balansky RM. Mutat Res. 1991; 263: 231-236 (PMID: 1907352)
- 81) Norppa H. et al. Hereditas. 1980; 93: 97-99 (PMID: 7440240)
- 82) Schroeder HA. et al. Arch Environ Health. 1972; 24: 66-71 (PMID: 4500615)
- 83) Schroeder HA. et al. J Nutr. 1971; 101: 1531-1540 (PMID: 5124041)
- 84) Tinsley IJ. et al. Oregon State University (AVI publishing Co). 1967; 141-152
- 85) Harr JR. et al. Oregon State University (AVI publishing Co). 1967; 153-178
- 86) Nobunaga T. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1979; 47: 79-88 (PMID: 425122)
- 87) Parshad RK. Indian J Exp Biol. 1999; 37: 615-617 (PMID: 10641194)
- 88) Thorlacius-Ussing O. et al. Endocrinology. 1987; 120: 659-663 (PMID: 3803296)
- 89) Ošťádalová I. et al. Experientia. 1978; 34: 222-223 (PMID: 624358)
- 90) Ošťádalová I. et al. Physiol Bohemoslov. 1979; 28: 393-397 (PMID: 160048)
- 91) Huang LL. et al. Exp Eye Res. 1992; 55: 671-678 (PMID: 1478277)
- 92) Johnson VJ. et al. Arch Environ Contam Toxicol. 2000; 39: 243-250 (PMID: 10871427)
- 93) Eder K. et al. Z Ernährungswiss. 1995; 34: 277-283 (PMID: 8585243)
- 94) Behne D. et al. J Nutr. 1992; 122: 1542-1546 (PMID: 1619478)

2. その他の参考文献

該当資料なし

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（承認申請時資料）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認事項とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<本邦における効能又は効果>

低セレン血症

<本邦における用法及び用量>

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセレンとして 1 日 100 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/kg（体重 50kg 以上の場合は 100 μ 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 μ g/kg（体重 50kg 以上の場合は 50～200 μ 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。

主要国における発売状況を以下に示す。

亜セレン酸ナトリウム注射剤の主要な国別発売状況（2023 年 11 月現在）

国名	販売名	規格・含量	効能又は効果	剤形	用法及び用量	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 μ 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	注射剤	筋注 静注 セレンとして 50 μ g/日	2009.7.8
	Selenase 100 μ g pro injektionen (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 μ g/2mL)			筋注 静注 点滴静注 セレンとして 100 μ g/日 短期的にセレンとして最大 300 μ g/日 TPN 輸液に添加する際はセレンとして 100 μ g/日 敗血症等極度の不足状態の治療時セレンとして最大 1,000 μ g/日 (一時的にセレンとして 2,000 μ g/日)	1998.3.31
	Selenase T pro injektionen (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 μ g/10mL、1,000 μ g/20mL)			筋注 静注 点滴静注 セレンとして 100 μ g/日	2005.4.20
	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 μ g/2mL)	栄養補給だけでは治療できないセレン欠乏の治療		静注 点滴静注 特別な指示がない限りセレンとして 100 μ g/日、短期的にセレンとして最大 300 μ g/日	1995.2.6
	Cefasel 100 μ 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 μ g/1mL)			静注 点滴静注 特別な指示がない限りセレンとして 300 μ g/日	2001.6.7
	Cefasel 300 μ 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 μ g/1mL)				

国名	販売名	規格・含量	効能又は効果	剤形	用法及び用量	承認日
ドイツ	Selenase 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung/ Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・ 5水和物 50 µg/mL、(セ レンとして 500 µg/10mL、 1,000 µg/20mL)	栄養補給だけで は治療できない セレン欠乏の治 療	注射剤	筋注 静注 点滴静注 セレンとして 100 µg/ 日、短期的にセレンと して最大 300 µg/日 敗血症等極度の不足状 態の治療時セレンとし て最大 1,000 µg/日 (一時的にセレンとし て 2,000 µg/日) 18歳未満の小児: selenase の安全性と有 効性は確立されていな い。	2017. 5. 23
	Selenase 100 Mikrogramm Injektionslösung/ Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (会社名: biosyn Arzneimittel GmbH)	亜セレン酸ナトリウム・ 5水和物セレンとして 100 µg/2mL				
	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 µg/10mL)	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 治療できない確 定診断されたセ レン欠乏の治療		点滴静注 ・小児 未熟児: セレンとして 2~3 µg/kg/ 日 乳幼児: セレンとして 2 µg/kg/日 小児: セ レンとして 2 µg/kg/日 (セレンとして最大 30 µg/日) 青年: データなし ・成人 TPN への補給: セレン として 60~100 µg/日 その他セレン欠乏と確 定診断された場合: セ レン濃度が標準値に達 するまでセレンとして 100~最大 400 µg/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 INJECTABLEA 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 µg/10mL)	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 治療できない確 定診断されたセ レン欠乏の治療	点滴静注 通常 ・小児: 未熟児: セレンとして 7 µg/kg/日 乳幼児及び小児: セ レンとして 2~3 µg/kg/ 日 青年: データなし ・成人 TPN への補給: セレン として 60~100 µg/日 セレン欠乏症: セレン 濃度が標準値に達す るまでセレンとして 100 µg~最大 400 µg/ 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。	1986. 8. 7	

国名	販売名	規格・含量	効能又は効果	剤形	用法及び用量	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 µg/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		筋注 静注 点滴静注 セレンとして 100～ 200 µg/日 セレンとして最大 500 µg/日 TPN 輸液に添加する際 はセレンとして 100 µg/日 小児: 開始用量 セレ ンとして 2 µg/kg/日、 維持用量セレンとして 1 µg/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>セレン として (µg/ 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)	セレン として (µg/ 日)	1～3	60	4～6	90	7～10	130	11～14	200	15～17	250	2010. 5. 25
	年齢 (歳)	セレン として (µg/ 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 µg/10mL 1,000 µg/20mL)																	
	SELENIUM 10 micrograms/ ml concentrate for solution 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 µg/10mL)	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	注射剤	点滴静注 ・小児 未熟児: セレンとして 2～3 µg/kg/日 乳幼児: セレンとして 2 µg/kg/日 小児: セレ ンとして 2 µg/kg/日 (セレンとして最大 30 µg/日) 青年: データなし その他セレン欠乏と確 定診断された場合: デ ータなし ・成人 TPN への補給: 60～ 100 µg/日 その他セレン欠乏と確 定診断された場合: セ レン濃度が標準値に達 するまでセレンとして 100 µg～最大 400 µg/ 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

該当資料なし

