

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 26 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 アセレンド注100 μ g
〔一 般 名〕 亜セレン酸ナトリウム
〔申 請 者 名〕 藤本製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 3 月 29 日

〔審 議 結 果〕

平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

〔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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
19	1	〈表 11〉	〈表 14〉
19	表 16 中	(表 11)	(表 14)

審査報告書

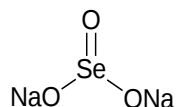
平成 31 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アセレンド注 100 µg
[一 般 名] 亜セレン酸ナトリウム
[申 請 者] 藤本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に亜セレン酸ナトリウム 219 µg（セレンとして 100 µg）を含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： Na_2SeO_3

分子量： 172.94

化学名：

（日 本 名）亜セレン酸ナトリウム

（英 名）sodium selenite

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の低セレン血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

低セレン血症

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

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

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

[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。

審査報告（1）

平成 31 年 1 月 21 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] アセレンド注 100 μg
[一 般 名] 亜セレン酸ナトリウム
[申 請 者] 藤本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に亜セレン酸ナトリウム 219 μg （セレンとして 100 μg ）を含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] 低セレン血症
[申請時の用法・用量] 通常、12 歳以上の患者にはセレンとして 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ （2 mL）、また、11 歳以下の患者にはセレンとして 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （上限 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を高カロリー静脈栄養輸液に添加し、点滴静脈内注射する。また、高カロリー静脈栄養輸液以外の輸液に添加して点滴静脈内注射すること、及び直接静脈内に注射することができる。
なお、症状に応じて適宜増減する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	17
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

セレンは必須微量元素であり、食事等からセレンが十分摂取できずに生体内でセレンが欠乏すると、心筋障害に伴う心不全、四肢の筋肉痛や筋力低下、爪の白色化等のセレン欠乏症状を発症する（セレン欠乏症の診療指針 2016）。

低セレン血症に対する治療法としては、セレン補充が基本となるが、本邦においてセレン補充を目的とするセレン製剤は現在承認されておらず、院内製剤等で治療が行われている。

本品目は、亜セレン酸ナトリウムを有効成分とする注射剤である。本剤は、「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて、厚生労働省より申請者に対して開発要請が行われた（平成 22 年 5 月 21 日付け 医政研発 0521 第 2 号、薬食審査発 0521 第 2 号）。

今般、申請者は、低セレン血症患者を対象とした国内臨床試験により、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、亜セレン酸ナトリウム注射剤は、セレン欠乏症の治療薬として英仏独等海外 17 カ国で承認されている（2018 年 10 月時点）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色の結晶性の粉末又は塊であり、性状、融点、溶解性、熱分析、吸湿性、解離定数、分配係数、粉末 X 線回折、旋光度、分解物、水溶液中での安定性について検討されている。

原薬の化学構造は、ナトリウム含量、セレン含量、UV/VIS、IR により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は[]を出発物質として合成される。

重要工程として[]工程及び[]工程がそれぞれ設定されている。また、重要中間体として、[]の[]及び[]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（セレン〈呈色反応〉、4 価セレン〈呈色反応〉、ナトリウム塩〈定性反応〉）、pH、純度試験（溶状、塩化物、硫酸塩及びセレン酸塩、鉄、元素不純物〈ICP-MS〉）、乾燥減量、微生物限度及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

なお、審査の過程において、微生物限度が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ アルミ袋（ヒートシール）	39 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、 のポリエチレン袋に入れヒートシールし、さらに
 で施栓して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 219 µg（セレンとして 100 µg）を含有する水性注射剤であり、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は 、 、 、 、包装、表示・保管・試験からなる工程により製造される。重要工程として 工程、 工程、 工程がそれぞれ設定され、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（沈殿反応、吸光度）、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、無菌及び定量法（原子吸光光度法）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	塩素化ブチルゴム栓付き無 色ガラスバイアル／紙箱	60 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として塩素化ブチルゴム栓付き無色ガラスバイアルを用い、紙箱で室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本品目は低セレン血症患者に対するセレン補充を目的とする亜セレン酸ナトリウム注射剤であること、本薬の注射剤は海外において低セレン血症患者に対するセレン補充について相当の臨床使用実績があること、亜セレン酸ナトリウムを含むセレン化合物の毒性について国内外で複数報告されていること（本邦：清涼飲料水評価書 2012 及び添加物評価書 2015、海外：米国有害物質・疾病登録局〈ATSDR〉2003）等から、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験については新たな試験を実施することなく公表論文に

基づいて検討した。なお、公表論文については、「selenite」、「selenious」、「selenous」、「selenase¹⁾」、「cefasel¹⁾」、「selenium」、「セレン」をキーワードとして、2011 年 6 月～2018 年 1 月に MEDLINE、EMBASE 及び医中誌のデータベースを検索して得られた公表論文が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 セレン補充によるセレノプロテイン活性への影響

3.1.1.1 セレン欠乏マウスにおけるセレノプロテイン活性への影響（CTD 4.2.1.1.1-1：試験番号 J Nutr 137: 690-693, 2007〈参考〉）

雄性のセレン欠乏マウスにセレン欠乏食又はセレン補充食（セレン欠乏食に本薬をセレンとして 0.025、0.05、0.075、0.1 又は 0.25 mg/kg 添加した食餌）を 8 週間給餌したときの、試験開始 8 週後の各組織（脳、精巣、肝臓、腎臓、筋肉）中セレン含有量を測定した。また、血漿中セレノプロテイン P²⁾ 量及び GSH-Px³⁾ 活性についても測定した。なお、セレン欠乏マウスはセレン欠乏食を 18 週間給餌することにより作製した。

セレン欠乏マウスの検討臓器におけるセレン含有量は、本薬の用量依存的に上昇した。また、血漿中セレノプロテイン P 量及び GSH-Px 活性も本薬の用量依存的に上昇した。

3.1.2 セレン補充によるセレン欠乏症状に対する改善効果

3.1.2.1 心循環器系障害に対する効果（CTD 4.2.1.1.2-2～4：試験番号 Am J Physiol Heart Circ Physiol 284: H442-H448, 2003、Int J Mol Med 35: 143-152, 2015、Mol Nutr Food Res 54: 1436-1444, 2010〈参考〉）

雌雄マウスにセレン欠乏食若しくはセレン補充食（セレン欠乏食に本薬をセレンとして 0.2 mg/kg 添加した食餌）を 4 週間給餌又はセレン欠乏食を 3 週間給餌後にセレン補充食を 1 週間給餌し、試験開始 4 週後に摘出した心房を用いて β -アゴニスト（0.001～1 μ mol/L イソプロテノール又は 0.001～1 μ mol/L ノルエピネフリン）による陽性変力作用を検討した。

セレン欠乏食群では β -アゴニストによる陽性変力作用の低下が認められた一方、セレン補充食群では認められなかった。また、セレン欠乏食後にセレン補充食に切り替えた群では、セレン欠乏食で認められた陽性変力作用の低下は回復していた。

雄性ラットにセレン欠乏食若しくは通常食を 14 週間給餌又はセレン欠乏食を 14 週間給餌後に本薬をセレンとして 0.02 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間腹腔内投与し、試験開始 14 週後又は 17 週後の血中セレン濃度、心臓中 GSH-Px 活性、血漿 BNP 濃度及び心機能（超音波エコー及び心電図検査）を測定した。

通常食群及びセレン欠乏食給餌後にセレンを補充した群ではセレン欠乏食群と比較して血中セレン濃度及び心臓中 GSH-Px 活性の増加が認められた。また、セレン欠乏食群では血漿 BNP 濃度及び心室性不整脈イベント数の増加、左室拡張末期径の拡張並びに左室駆出率及び左室内径短縮率の低下が認められたが、これらの所見は通常食群では認められず、またセレン欠乏食給餌後にセレンを補充した群では回復していた。

1) 海外で販売されている亜セレン酸ナトリウム注射剤の販売名。

2) セレノプロテイン P は血漿中の主要なセレノプロテインであり、血漿セレノプロテイン P に含まれるセレン量は全血漿中のセレン量の 60%以上を占めること（J Biol Chem 265: 17899-17905, 1990）から、血漿中セレノプロテインのセレン含有量を検討する指標として設定した。

3) GSH-Px は血漿中及び組織中に存在するセレノプロテインであり、血漿中及び組織中のセレノプロテインの活性状況を検討する指標として設定した。

雄性の自然発症高血圧モデルラットにセレン欠乏食、セレン補充食（セレン欠乏食にセレンを 0.05 mg/kg 添加した食餌）又はセレン過剰食（セレン欠乏食にセレンを 1 mg/kg 添加した食餌）を 7 カ月間給餌し、試験開始 7 カ月後の生存率並びに心臓中 GSH-Px 活性及び TR⁴⁾ 活性を測定した。

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 30% (3/10 例)、78% (7/9 例) 及び 100% (9/9 例) であった。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、これはセレン欠乏により酸化ストレスが亢進し高血圧を発症したことに起因するものであった。また、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 GSH-Px 活性及び TR 活性は上昇した。

3.1.2.2 皮膚及び体毛形成異常に対する効果 (CTD 4.2.1.1.2-6～7: 試験番号 Toxicol Appl Pharmacol 152: 309-314, 1998 及び Exp Dermatol 20: 367-369, 2011 〈参考〉)

雄性のセレン欠乏ラットにセレン欠乏食、セレン補充食（亜セレン酸をセレンとして 0.2 mg/kg 添加した食餌）又はセレン過剰食（亜セレン酸をセレンとして 2.0 mg/kg 添加した食餌）を 12 週間給餌し、試験開始 12 週後の血清及び体毛中セレン含有量を測定した。なお、セレン欠乏ラットは雄性ラットにセレン欠乏食を 3 週間給餌することにより作製した。

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血清及び体毛中のセレン含有量が増加した。

雌性のセレン欠乏マウスにセレン欠乏食、セレン補充食（セレノ-L-メチオニンをセレンとして 0.2 mg/kg 添加した食餌）又はセレン過剰食（セレノ-L-メチオニンをセレンとして 2.0 mg/kg 添加した食餌）を 24 週間給餌し、試験開始 24 週後の皮膚及び脱毛サイズの変化を測定した。なお、セレン欠乏マウスは雌性マウスにセレン欠乏食を 3 週間給餌することにより作製した。

セレン補充食では脱毛は認められなかったが、セレン欠乏食群及びセレン過剰食群では脱毛が認められ、セレン欠乏食群及びセレン過剰食群の脱毛面積の平均値はそれぞれ 0.87 及び 1.76 cm² 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、形態異常及び表皮萎縮が認められた。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験については新たに実施せず、主に表 3 に示す公表論文に基づき評価した。

⁴⁾ TR は組織中に存在するセレノプロテインであり、組織中のセレノプロテインの活性状況を検討する指標として設定した。

表3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	セレン投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各群 8 例)	自発運動量	0.02、0.05、0.09 mg/kg	腹腔内投与	0.05 mg/kg 以上の群で自発運動量の増加が認められた。	4.2.1.3.1-8 (Biol Trace Elem Res 103: 59-68, 2005)
	ラット (雌雄各群 6 例)	麻酔に及ぼす作用 (ペントバルビタール 40 mg/kg 単回腹腔内投与による誘発睡眠)	2.4 mg/kg	腹腔内投与	ペントバルビタール誘発の睡眠時間の延長が認められた。	4.2.1.3.1-9 (Res Commun Chem Pathol Pharmacol 32: 561-564, 1981)
	マウス (雄各群 8～10 例)	抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール 80 mg/kg 単回腹腔内投与による誘発痙攣)	0.5、1.4、4.6 mg/kg	腹腔内投与	0.5 mg/kg 以上の群でペンチレンテトラゾール誘発痙攣の抑制が認められた。	4.2.1.3.1-10 (J Trace Elem Med Biol 27: 31-39, 2013)
	マウス (雄各群 5 例)	体温	0.8、1.6、2.4、3.6、4.7 mg/kg	皮下投与	1.6 mg/kg 以上の群で一過性の直腸温低下が認められた。	4.2.1.3.1-12 (Toxicol Appl Pharmacol 86: 372-379, 1986)
	ラット (雄 5 例)	睡眠・覚醒パターン	10 nmol/μL/min	静脈内投与	覚醒期の延長、徐波睡眠期及び REM 睡眠期の短縮が認められた。	4.2.1.3.1-13 (Brain Res 623: 65-71, 1993)
心血管系	イヌ摘出心臓 (雌雄不明、各群 3～7 例)	陽性変力作用	0.005～0.5 mg	<i>in vitro</i>	陽性変力作用が認められた。	4.2.1.3.1-17 (Cardiology 60: 113-120, 1975)
	モルモット摘出心臓 (雄各群 4～11 例)	変力作用	0.0001～100 μmol/L	<i>in vitro</i>	陰性変力作用が認められた。	4.2.1.3.1-20 (Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 46: 98-104, 1980)
	ウサギ摘出血管 (雌雄各群 8～14 例)	フェニレフリン誘発収縮反応及びアセチルコリン誘発弛緩反応に及ぼす作用	0.01～1 mmol/L	<i>in vitro</i>	高濃度処置時 (1 mmol/L) にフェニレフリン誘発収縮反応及びアセチルコリン誘発弛緩反応に対する抑制作用が認められた。	4.2.1.3.1-14 (Biol Trace Elem Res 62: 265-280, 1998)
	ラット摘出血管	アセチルコリン誘発弛緩反応に及ぼす作用	1.2～6.3 μmol/L 0.3 mg/kg	<i>in vitro</i> <i>ex vivo</i>	<i>in vitro</i> においてアセチルコリン誘発弛緩反応に影響は認められなかった。他方、 <i>ex vivo</i> においてセレンとして 0.3 mg/kg を 3 日間腹腔内投与後のラット摘出血管では、アセチルコリン誘発弛緩反応の増強が認められた。	4.2.1.3.1-22 (Cardiovasc Res 28: 345-348, 1994)
	麻酔イヌ (雌雄不明、各群 2～25 例)	血圧、心拍数、心電図	0.01～10.0 mg/kg	静脈内投与	<血圧> 0.1～0.5 mg/kg 群で血圧 (大腿動脈圧) 上昇、1.5 mg/kg 群で一過性の血圧降下、2.0 mg/kg 群で血圧降下が認められた。 <心拍数> 1.5 mg/kg 群で一過性の心拍数増加、2.0 mg/kg 群で一過性の心拍数増加、徐脈、頻脈及び心房細動が認められた。 <心電図> 0.01 mg/kg 以上の群で陰性 T 波、1.0 mg/kg 以上の群で、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 ブロックが認められた。	4.2.1.3.1-16 (Toxicol Appl Pharmacol 2: 33-43, 1960)
	麻酔イヌ (雌雄不明、各群 3 例)	血圧	0.02、0.09、1.8、9.1 mg/kg	静脈内投与	血圧への影響は認められなかった。	4.2.1.3.1-17 (Cardiology 60: 113-120, 1975)
呼吸系	麻酔イヌ (雌雄不明、各群 2～15 例)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量等	0.01～10.0 mg/kg	静脈内投与	0.1 mg/kg 以上の群で分時換気量の増加、0.25 mg/kg 以上の群で呼吸数の増加及び一回換気量の減少が認められた。2.0 mg/kg 群では呼吸数及び呼吸頻度の増加が認められ、その後呼吸停止に至った。	4.2.1.3.1-19 (Toxicol Appl Pharmacol 3: 174-181, 1961)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

低セレン血症は、血清セレン濃度が低下し生体内でセレンが不足した状態である。組織中でセレンが不足すると、GSH-Px 等のセレノプロテインの生理活性等が低下し、心筋障害（心筋症、不整脈等）、筋力低下及び爪の変化等のセレン欠乏症状が発症する（セレン欠乏症の診療指針 2016）。

効力を裏付ける試験において、セレン欠乏マウス及びラットに対して本薬によりセレンを補充することで、組織中及び血中のセレン含有量及び GSH-Px 活性等の上昇が認められた。また、セレン欠乏ラットで認められた心収縮機能の低下等は本薬によるセレン補充により回復が認められた。さらに、マウス及びラットにおいて、セレン欠乏食給餌下で認められた心循環器系障害及び皮膚・体毛形成異常は、通常食又はセレン補充食の給餌下では認められなかった。

以上より、低セレン血症に対して本薬によりセレン補充を行うことでセレノプロテインの生理機能を回復し、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つながると考えられる。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績等から、低セレン血症に対して本薬によりセレンを補充する意義はあると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

今般提出された安全性薬理試験成績を踏まえて、臨床使用時における中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響について申請者は以下のように説明している。

表 3 に示すとおり本薬により中枢神経系、心血管系及び呼吸系に関する所見が認められたものの、ほとんどが通常飼育下の動物（血清セレン濃度が正常の範囲内と推測される動物）に本薬を高用量投与時に認められたものであった。通常飼育下のイヌに本薬 0.01 mg/kg（臨床最大用量 200 µg/日を体重 46.5 kg⁵⁾ で換算した量の 2.3 倍）以上を投与したときに陰性 T 波が認められた。しかしながら、本薬は低セレン血症におけるセレン補充を目的として使用されること、セレンのヒトにおける無毒性量及び耐容上限量が既に報告されていること（日本人の食事摂取基準 2015）、海外添付文書において心電図変化に関する副作用情報は記載されていないこと等から、臨床使用時には血清セレン濃度を定期的にモニターすることで安全に使用することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験に関する資料について、「3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略」に記載したとおり、本薬の注射剤は海外において低セレン血症患者に対して相当の使用実績があり、本薬の薬物動態については国内外で複数報告されていることから、非臨床薬物動態試験については新たな試験を実施することなく公表論文に基づいて検討した。なお、公表論文の検索方法については、概ね「3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略」に記載したとおりである。

⁵⁾ 国内長期投与試験（FPF3400-03-02）における 12 歳以上の低セレン血症患者の平均体重。

マウス及びラットに本薬又は本薬の [^{75}Se] 標識体を静脈内、腹腔内、皮下又は混餌投与したときの薬物動態等を検討した公表論文が提出された。血漿中セレン濃度の測定には原子吸光法、本薬の [^{75}Se] 標識体使用時の放射能の測定には γ -カウンター、液体シンチレーションカウンター及びオートラジオグラフィが用いられた。また、乳汁中セレン濃度の測定には電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー (ECD-GC) が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1 : 薬物動態 12: 619-629, 1997 〈参考〉)

雄性アルビノラットに本薬の [^{75}Se] 標識体をセレンとして 0.46 mg/kg 単回静脈内投与したとき、血液中放射能濃度は、本薬投与 30 分後までに速やかに消失し、その後は緩やかに消失した。また、血液中放射能濃度の AUC_{0-168h} は 116 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であり、終末相 (24~168 h) の $t_{1/2}$ は 190 h であった。

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-6 : J Nutr 120: 751-759, 1990 〈参考〉)

雌性サルに亜セレン酸をセレンとして投与開始 1 カ月間は 0.5 mg/L、それ以降は 0.25 mg/L の濃度で含む飲料水を 11 カ月間反復経口投与したとき、血漿中セレン濃度は投与開始 1 カ月後に最高値を示した後、投与量の減少に伴い低下し、それ以降は一定値を維持した。

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-1 : 薬物動態 12: 619-629, 1997 〈参考〉)

雄性アルビノラットに本薬の [^{75}Se] 標識体をセレンとして 0.46 mg/kg 単回静脈内投与し、投与 5 分、1、24 及び 168 時間後における各組織中の放射能濃度が検討された⁶⁾。投与 5 分後における放射能濃度は血液、肝臓、肺及び腎臓で高かった。また、投与 1 時間後における放射能濃度は肝臓及び腸内容物で血液より高く、腎臓の放射能濃度は血液と同程度であった。投与 24 及び 168 時間後では組織中放射能濃度は低下する傾向にあった。

4.2.2 胎盤通過 (CTD 4.2.2.3-6 及び 4.2.2.3-7 : Ind Health 23: 95-106, 1985 及び衛生化学 20: 341-343, 1974 〈参考〉)

妊娠マウスに本薬の [^{75}Se] 標識体を妊娠 12 日目にセレンとして 0.79 mg/kg 又は妊娠ラットに本薬の [^{75}Se] 標識体を妊娠 20 日目にセレンとして 0.041 mg/kg 単回静脈内投与したとき、いずれにおいても胎児に放射能が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。なお、*in vitro* ヒト胎盤灌流モデルにおいて本薬 2~40 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、一部が胎児側へ移行することが報告されている (Placenta 15: 883-895, 1994)。

4.3 代謝

本薬は、静脈内投与後、赤血球に取り込まれ、グルタチオンと反応し、グルタチオンセレノトリスルフィドを形成する。グルタチオンセレノトリスルフィドは、グルタチオン還元酵素により、セレン化物 (HSe) に還元される。赤血球から血漿中に放出されたセレン化物 (HSe) で、セレノプロテインとし

⁶⁾ 血液、骨髄、脳、褐色脂肪、白色脂肪、ハーダー氏腺、心臓、腸内容物、腸、腎臓、肝臓、肺、下顎腺、皮膚、骨格筋、脾臓、胃、精巣における放射能濃度が検討された。

て利用されないものは、メチル化されるか、糖に結合し、トリメチルセレンonium又はセレン糖として、尿に排泄される（セレン欠乏症の診療指針 2016）。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿、糞、胆汁中及び呼気中排泄（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.5-8 及び 4.2.2.5-6：薬物動態 12: 619-629, 1997、Toxicol Sci 57: 22-31, 2000 及び Biochim Biophys Acta 130: 313-320, 1966〈参考〉）

雄性ラットに本薬の [^{75}Se] 標識体（セレンとして 0.46 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 44.8%及び 8.0%であった。

また、胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の [^{75}Se] 標識体（セレンとして 0.79 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、 [^{75}Se] は胆汁中へわずかに排泄された。

さらに、雄性ラットに本薬の [^{75}Se] 標識体（セレンとして 1.4 mg/kg）を単回腹腔内投与したとき、投与後 24 時間の尿、呼気及び糞中排泄率はそれぞれ 37.2%、22.3%及び 1.9%であった。

以上から、本薬は主に尿中に排泄されることが示された。また、本薬を過量投与した際に一部が揮発性セレン化合物（ジメチルセレン等）として呼気中に排泄されることが考えられた。

4.4.2 ラットにおける乳汁中排泄（CTD 4.2.2.5-7：J Nutr 117: 725-731, 1987〈参考〉）

妊娠期間中セレン欠乏食を給餌した雌性ラットに本薬（セレンとして 0.1、0.25 及び 0.5 ppm の割合で含む食餌）を授乳期間中（1～18 日目）に混餌投与したときの、授乳 18 日目の乳汁中排泄が検討された。食餌に含まれる本薬濃度依存的に乳汁中セレン濃度が上昇したことから、本薬は乳汁中に移行することが示された。なお、本薬はヒトにおける乳汁移行性が報告されている（Analyst 117: 559-562, 1992）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、新たな試験を実施せず、公表論文に基づいて検討したことは差し支えないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験に関する資料について、「3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略」に記載したとおり、本薬の注射剤は海外において低セレン血症患者に対する補充について相当の使用実績があり、亜セレン酸ナトリウムを含むセレン化合物の毒性については国内外で複数報告されていることから、本薬の毒性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験〈幼若動物を用いた試験〉）については新たな試験を実施することなく公表論文に基づいて検討した。なお、公表論文の検索方法については、概ね「3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略」に記載したとおりである。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与試験に関する公表論文が提出された（表 4）。本薬の静脈内投与による概略の致死量は、セレン量としてマウス 1.4 mg/kg、ラット 2.0 mg/kg 及びイヌ 1.0 mg/kg と判断された。これらの概略の致死量は、本薬の臨床最大用量（200 μg /日を体重 46.5 kg⁵⁾ で換算した量）と比較して、マウス 326 倍、ラット 465 倍及びイヌ 233 倍であった。

表 4 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (Swiss)	静脈内	0.46、1.4、2.3、4.6、6.8、9.1	筋肉の麻痺、呼吸停止、心停止 ^{b)}	1.4	参考 4.2.3.1-1
ラット (性別・系統不明)	静脈内	2.0、3.0、4.0	2.0：死亡 (2/11 例) 3.0：死亡 (8/16 例) 4.0：死亡 (8/10 例)	2.0	参考 4.2.3.1-3
イヌ (雑種・性別不明)	静脈内	0.875、1.0、1.5、2.0	1.0：死亡 (2/10 例) 2.0：死亡 (9/9 例)	1.0	参考 4.2.3.1-6

a) セレンとしての量。

b) 死亡に関する詳細なデータ（各用量における死亡例数及び死因）は不明

5.2 反復投与毒性試験

マウス 13 週間経口投与毒性試験、ラット 13 週間経口投与毒性試験及びイヌ 90 日間経口投与毒性試験等に関する公表論文が提出された（表 5）。主な所見として、ラットで腎乳頭変性、肝細胞の空胞変性、腎乳頭変性及び腎髄質上皮細胞壊死等が認められた。なお、マウス、ラット及びイヌの本薬経口投与時の無毒性量はそれぞれセレン量として 0.5 mg/kg/日、0.002 mg/kg/日及び 0.6 mg/kg/日未満であった。各動物における経口投与時の生物学的利用率を 50%⁷⁾と仮定すると、マウス、ラット及びイヌの静脈内投与時の無毒性量はそれぞれ 0.25 mg/kg/日、0.001 mg/kg/日及び 0.3 mg/kg/日未満と推察され、本薬の臨床最大用量（200 µg/日を体重 46.5 kg⁵⁾で換算した量）と比較してそれぞれ 58、0.2 及び 70 倍であった。

表 5 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (B6C3F ₁)	経口 (混水)	13 週	0 ^{b)} 、0.14、0.3、0.5、0.9、1.6	≥0.5：摂水量低値 ≥0.9：最終体重低下、体重増加抑制、腎臓重量高値 1.6：性周期延長	0.5	参考 4.2.3.2-2
雌雄ラット (F344/N)	経口 (混水)	13 週	0 ^{b)} 、0.08、0.13、0.2、0.4、0.8/0.9 (雄/雌)	死亡又は切迫屠殺：0.9 (雌 2/10 例 ^{c)}) ≥0.08：尿量低値 ≥0.13：尿比重高値、精巣上体の精子濃度低値 ^{d)} ≥0.2：血中 ALP 高値 (雌)、腎乳頭変性 ≥0.4：体重増加抑制、血中 ALT 高値 (雌)、腎臓重量高値 0.4：発情間期の延長 ^{e)} 、発情期・発情前期の短縮 ^{e)} 0.8/0.9：姿勢異常、衰弱 (雌)、立毛 (雌)、尿着色 (雌)、血中 ALT (雄)・5'-ヌクレオチダーゼ・胆汁酸の高値、胸腺重量低値、胸腺・精囊・子宮の萎縮	<0.13/0.13 (雄/雌)	参考 4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	13 週	0、0.14/0.20、0.22/0.33、0.31/0.42、0.40/0.48 (雄/雌)	≥0.22/0.33：体重増加抑制 (雌)、肝細胞の空胞変性 ≥0.31/0.42：体重増加抑制 (雄)、赤血球数 (雄)・ヘモグロビン濃度 (雌)・血小板数の低値、血中 ALT (雄) 高値、血中総タンパク・アルブミンの低値 (雌)、肝臓・脾臓・心臓 (雄) の重量高値、斑状の肝表面 0.40/0.48：赤血球数 (雌)・ヘモグロビン濃度 (雄) の低値、血中 ALT (雌) 高値、腎臓 (雌)・脳の重量高値、腎臓髄質上皮細胞の斑状壊死	0.14/0.20 (雄/雌)	参考 4.2.3.2-7
雌雄ラット (Wistar)	経口 (混餌)	3 カ月	0、0.002、0.004	0.002：クッパー細胞の軽微活性化、門脈内の単核細胞浸潤 0.004：肝細胞壊死、拡張した類洞中のクッパー細胞の腫脹	0.002	参考 4.2.3.2-8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	90 日 (1 回/日)	0 ^{e)} 、0.6	死亡：0.6 (雌 1/4 例 ^{f)})、過度の流涎、嘔気、嘔吐、体重増加抑制、胸腺重量低値、胸腺リンパ球数の減少	<0.6	参考 4.2.3.2-10

a) セレンとしての量。

b) 脱イオン水。

c) 投与 8 週目と 10 週目に死亡あるいは切迫屠殺。

d) 0.08 及び 0.8/0.9 mg/kg/日群では未実施。

e) 溶媒不明。

f) 投与 29 日目に死亡。

⁷⁾ 通常食摂餌ラットに本薬をセレンとして 2 mg/kg 単回経口投与したときの生物学的利用率は約 50%と報告されている (Int J PIXE 8: 89-97, 1998)。なお、マウス及びイヌの生物学的利用率は不明であるため、ラットと同様に 50%と仮定した。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、枯草菌を用いた DNA 損傷試験、ほ乳類培養細胞、マウス及びラットを用いた染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞を用いた小核試験等に関する公表論文が提出された（表 6 及び表 7）。提出された遺伝毒性試験において本薬の遺伝毒性を示唆する成績が得られているが、本薬はチオール基を有するタンパクと反応し活性酸素種を生成することが報告されており（Free Radic Biol Med 17: 45-64, 1994、Biomed Environ Sci 10: 333-339, 1997）、本薬の DNA に対する直接傷害の可能性は低いと申請者は説明している。

表 6 *in vitro* 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度/用量 ^{a)}	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1537	—	1～14 $\mu\text{moles/plate}$	陽性	参考 4.2.3.3.1-1
	ネズミチフス菌： TA1535	—	11.6、29 $\mu\text{mol/L}$	陰性	参考 4.2.3.3.1-2
DNA 損傷試験	枯草菌： H17、M45	—	7.82～62.5 mmol/L	陽性	参考 4.2.3.3.1-1
	枯草菌： 17A、45T	—	0.1～10 mg	陰性	参考 4.2.3.3.1-3
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	ラットリンパ球	—	1～25 $\mu\text{mol/L}$	陽性 ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-4
	ヒト末梢血由来リンパ球細胞	—	130、260 $\mu\text{mol/L}$	陽性 ($\geq 130 \mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-3
		—	0.08～80 $\mu\text{mol/L}$	陽性 (80 $\mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-5
		—	0.232～29 $\mu\text{mol/L}$	陽性 ($\geq 0.232 \mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-6
	ヒト線維芽細胞	—/+	0.02～3 mmol/L	陽性 (S9 〈—〉： $\geq 400 \mu\text{mol/L}$) (S9 〈+〉： $\geq 20 \mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-7
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	—	1～500 $\mu\text{mol/L}$	陽性 ($\geq 100 \mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-8
不定期 DNA 合成試験	ヒト線維芽細胞	—	0.1～10,000 $\mu\text{mol/L}$	陽性 (10,000 $\mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-8
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	—	1.19～39.5 $\mu\text{mol/L}$	陽性 ($\geq 11.9 \mu\text{mol/L}$)	参考 4.2.3.3.1-9

a) セレンとしての量。

表 7 *in vivo* 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度/用量 ^{a)}	試験成績	添付資料 CTD
げっ歯類を用いた小核試験	雌マウス (BALB/c) 骨髄	/	0 ^{b)} 、0.06、0.6、3 mg/kg/日 (筋肉内、1日1回2日間)	陽性 (≥ 0.06 mg/kg/日)	参考 4.2.3.3.2-1
	雄マウス (BDF ₁) 骨髄	/	0 ^{c)} 、0.9 mg/kg/日 (飲水、7日間)	陰性	参考 4.2.3.3.2-2
	雄マウス (ddY) 骨髄	/	0 ^{b)} 、0.38、0.77、1.5、3.1 ^{d)} mg/kg/日 (腹腔内、1日1回2日間)	陽性 (3.1 mg/kg/日)	参考 4.2.3.3.2-3
染色体異常試験	雄マウス (NMRI) 骨髄及び一次精母細胞	/	0 ^{c)} 、0.8 mg/kg (腹腔内、単回)	陰性	参考 4.2.3.3.2-4
	ラット (Wistar、性別不明) 骨髄	/	0 ^{c)} 、2.7 mg/kg (静脈内、単回)	陰性	参考 4.2.3.3.2-5
			0 ^{c)} 、2.3、2.7 mg/kg/日 (静脈内、1日1回2日間)	陽性 (≥ 2.3 mg/kg/日)	参考 4.2.3.3.2-5
	ラット (Wistar、性別不明) リンパ球	/	0 ^{c)} 、0.68、0.91、1.1、2.3、 2.7 mg/kg/日 (静脈内、1日1回2日間)	陰性	参考 4.2.3.3.2-5
姉妹染色分体交換試験	雌雄ハムスター (チャイニーズ) 骨髄	/	0 ^{c)} 、0.3、0.6、1.0、2.0、3.0、4.0、 6.0 mg/kg (腹腔内、単回)	陽性 (≥ 3 mg/kg)	参考 4.2.3.3.2-6
	雌雄ハムスター (チャイニーズ) 骨髄	/	0 ^{c)} 、0.3、0.6、1.0、2.0、3.0、4.0、 6.0 mg/kg (腹腔内、単回)	陽性 (≥ 3 mg/kg)	参考 4.2.3.3.2-6

a) セレンとしての量。

b) 生理食塩液。

c) 水。

d) 亜セレン酸を投与。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験に関する公表論文が提出された(表 8)。いずれの試験においても本薬はがん原性を示さなかった。マウス及びラットの本薬経口投与時の非発がん量はそれぞれセレン量として 0.3 mg/kg/日及び 0.1 mg/kg/日であった。各動物における経口投与時の生物学的利用率を 50%⁷⁾と仮定すると、マウス及びラットの静脈内投与時の非発がん量はそれぞれ 0.15 mg/kg/日及び 0.05 mg/kg/日と推察され、本薬の臨床最大用量(200 µg/日を体重 46.5 kg⁵⁾で換算した量)と比較して、それぞれ 35 倍及び 12 倍であった。

表 8 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 ^{a)} (mg/kg/日)		非発がん量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD				
					0 ^{b)}	0.3 ^{c)}						
雌雄マウス (Swiss)	経口 (混水)	生涯		匹	105/104 (雄/雌)	105/106 (雄/雌)	0.3	参考 4.2.3.4.1-1				
			リンパ腫と白血病	雌雄	2	8						
			肺乳頭又は肺胞腺癌	雌雄	7	4						
			骨肉腫	雌雄	0	1						
			その他	雌雄	1	0						
			非腫瘍性病変	雌雄	アミロイドーシス、気管支周辺組織のリンパ球浸潤							
雌雄ラット (Wistar)	経口 (混餌)	32 カ月	主な病変	性	用量 (mg/kg/日) ^{a)}						0.1 ^{g)}	参考 4.2.3.4.1-3 4.2.3.4.1-4
					対照 ^{d)}	本薬 ^{e)}			セレン酸ナトリウム ^{f)}			
				0	0.025	0.1	0.3-0.8	0.025	0.1-0.8			
			匹	308	55	54	90	111	439			
			乳癌	雌雄	6	—	1	—	1	—		
			リンパ腫	雌雄	2	—	—	—	1	1		
			脂肪腫	雌雄	1	11	—	—	—	—		
			線維腫	雌雄	1	—	—	—	—	1		
			気管支癌	雌雄	1	—	—	—	—	—		
			子宮癌	雌	—	—	—	—	1	—		
			膀胱癌	雌雄	—	—	—	—	—	1		
			子宮ポリープ	雌	—	1	—	—	—	—		
			非腫瘍性病変		肝臓：過形成、二核化、重量低値 心臓：心筋障害、重量低値 腎臓：腎障害、腎嚢胞形成増加、重量低値 脾臓：間質性肺炎、脾管細胞の過形成における発生頻度及び重症度の増加 血液：赤血球数・ヘモグロビン濃度の低値、形質細胞増加 肺：重量低値 その他：骨障害、腹水、胸水							

a) セレンとしての量。

b) 脱イオン水。

c) 本薬群 (雄/雌：51/56) とセレン酸ナトリウム群 (雄/雌：54/50) を合わせて評価。

d) 12%カゼイン、22%カゼイン、12%カゼイン+メチオニンを含む餌等を使用した。

e) 22%カゼインを含む餌に本薬を添加した。

f) 12%カゼイン、22%カゼイン又は 12%カゼイン+メチオニンを含む餌にセレン酸ナトリウムを添加した。

g) 本薬 0.3 mg/kg/日以上群で 2 年間生存したラットがいなかったことから、2 年間生存しかつ腫瘍発生が認められなかった 0.1 mg/kg/日を非発がん量とした

—：記載なし。

5.5 生殖発生毒性試験

マウス及びラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、ハムスター及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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についての公表論文が提出された (表 9、表 10 及び表 11)。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄性マウスに本薬を高用量 (マウスの経口投与時の生物学的利用率を 50%⁷⁾ と仮定すると、本薬の臨床最大用量 200 µg/日を体重 46.5 kg⁵⁾ で換算した量の 17 倍) 投与したときに精巣上体の精子濃度低下等が認められたが、これは本薬を過剰に投与することで精巣内に活性酸素種が発生し精子形成の低下等が生じたことに起因すると申請者は説明している。また、胚・胎児発生に関する

試験において、胎児体重の低値、胎児死亡率の増加、骨格変異、脳ヘルニア及び外脳症が認められたが、これら胎児毒性及び胎児奇形のほとんどは母動物で体重増加抑制又は死亡が認められた投与量であった。ラット、ハムスター及びウサギにおける本薬の静脈内投与時の胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれセレン量として 0.0025 mg/kg 未満（ラットにおける本薬の経口投与時の無毒性量が 0.005 mg/kg/日未満であることから生物学的利用率を 50%⁷⁾ と仮定して推察）、0.87 mg/kg/日未満、0.8 mg/kg/日未満であり、本薬の臨床最大用量（200 µg/日を体重 46.5 kg⁵⁾ で換算した量）と比較して、それぞれ 0.6 倍未満、202 倍未満及び 186 倍未満であった。なお、本薬については、胎盤通過性及び乳汁移行性を有することが示されている（4.2.2 及び 4.4.2 参照）。

表 9 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌 マウス (IVCS)	経口 (混水)	交配前 30 日前～妊娠 18 日	0 ^{b)} 、0.17、 0.34	≥0.17：摂水量低値 0.34：性周期延長、胎児体重低値、 胎児骨格異常（骨化した腰椎・仙 椎・尾椎の数の低値）、胎児外表異 常（口蓋裂等、2/88 例） 受胎率への影響なし	親動物（一般毒 性）：0.17 親動物（受胎 能、生殖能、初 期胚発生）： 0.17	参考 4.2.3.5.1-1
雄 マウス (BALB/c)	経口 (混餌)	交配前 8 週	0.03、0.15	0.15：精子濃度（精巣上体）・精子 運動率（輸精管）・受胎率・妊娠雌 一腹あたりの出生児数の低値	親動物（受胎 能、生殖能、初 期胚発生）： <0.15	参考 4.2.3.5.1-3
雌 ラット (Wistar)	腹腔内	交配前の発情前期又は 発情期 単回	0 ^{c)} 、0.91、 1.83	発情前期投与 1.83：生存胚数・着床数の低値 発情期投与 ≥0.91：受胎率低値 1.83：生存胚数・着床数の低値、胚 吸収数の高値	親動物（受胎 能、生殖能、初 期胚発生）： <0.91	参考 4.2.3.5.1-2
		交配前 4 日間の性周期 中（発情後期、発情間 期、発情前期、発情期） 各期に 1 回ずつ投与 (計 4 回投与)		≥0.91：母動物の交配後死亡、受胎 率低値、黄体数・生存胚数・着床数 の低値 1.83：胚吸収数高値	親動物（受胎 能、生殖能、初 期胚発生）： <0.91	

a) セレンとしての量。

b) 蒸留水。

c) 溶媒不明。

表 10 胚・胎児発生に関する試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌 ラット (SD)	経口	妊娠 7～16 日 (1 日 1 回) 帝王切開： 妊娠 22 日	0 ^{b)} 、1.5、3	親動物： ≥1.5：体重増加抑制、摂餌量低値 胎児： ≥1.5：体重低値、骨格変異（頭頂間骨、後頭骨、胸骨分節の部分骨化等）頻度高値 1.5：停留精巣（1/90 例） 3：頭部皮下出血（1/79 例）	親動物（一般毒性）：<1.5 胚・胎児発生： <1.5	参考 4.2.3.5.2-1
雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 7～19 日 (1 日 1 回) 帝王切開： 妊娠 20 日	0 ^{c)} 、 0.005、 0.01	親動物： 死亡：0.01（3/10 例） ≥0.005：嗜眠、脱力、体重増加抑制、 胎盤重量低値、肝臓重量低値等 0.01：臍出血（流産） 胎児： ≥0.005：吸収数・着床後胚損失率の高値、胎児数・体重・頭殿長の低値、骨格変異（頭頂骨、肋骨、椎体、前肢の骨化遅延）頻度高値 0.01：死亡数高値	親動物（一般毒性）：<0.005 胚・胎児発生： <0.005	参考 4.2.3.5.2-2
雌 ハムスター (シリアン、LKY)	経口	妊娠 8 日 単回 帝王切開： 妊娠 13 日	0 ^{d)} 、1.82、 4.58、6.32、 7.11、7.90、 8.69	親動物 死亡：6.32（1/8 例）、7.11（1/8 例）、7.90（1/10 例）、8.69（4/9 例） ≥7.90：胚吸収率高値 8.69：衰弱、嗜眠、体重増加抑制 胎児： ≥1.82：脳ヘルニア発現例数高値 ≥7.11：外脳症発現例数高値 ≥7.90：胎児異常を認めた妊娠動物数 ^{e)} 高値、頭殿長低値 8.69：体重低値	親動物（一般毒性）：4.58 胚・胎児発生： <1.82	参考 4.2.3.5.2-3
	静脈内	妊娠 8 日 単回 帝王切開： 妊娠 13 日	0 ^{e)} 、0.87、 1.34、1.82	親動物 死亡：1.82（1/8 例） ≥0.87：体重増加抑制 胎児： ≥0.87：脳ヘルニア発現例数高値	親動物（一般毒性）：<0.87 胚・胎児発生： <0.87	
雌 ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 9 日 単回 帝王切開： 妊娠 29 日	0 ^{f)} 、0.8	親動物： 死亡：0.8（2/14 例） 0.8：着床後胚損失率高値 胎児： 生存胎児に異常なし	親動物（一般毒性）：<0.8 胚・胎児発生： <0.8	参考 4.2.3.5.2-4

- a) セレンとしての量。
b) 水道水。
c) 蒸留水。
d) 未処置群と脱イオン水群をそれぞれ対照群として設定。
e) 脱イオン水。
f) 溶媒不明。
g) 胎児奇形が 1 匹以上又は胚吸収が 3 つ以上認められた妊娠動物数

表 11 出生前出生後の発生・母体機能に関する試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌 ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 7～16 日 (1 日 1 回)	0 ^{b)} 、1.5、3	親動物：記載なし F1 出生児： ≥1.5：体重低値（出産時）	親動物（一般毒性、生殖能）：記載なし F1 出生児の発生：<1.5	参考 4.2.3.5.2-1 4.2.3.5.3-1
雄 ラット (Wistar)	経口 (混水)	出生児 ^{c)} ： 離乳時 (21 日 齢) から 80 日齢	0 ^{b)} 、0.96	F1 出生児： 0.96：体重増加抑制、血漿中ソマトメジン C 濃度・成長ホルモン放出濃度 ^{d)} の低値、肝臓の中心帯における軽微な壊死、下垂体の成長ホルモン分泌細胞に沈着物	F1 出生児の発生：<0.96	参考 4.2.3.5.3-2

- a) セレンとしての量。
b) 水道水。
c) 出生から離乳時（21 日齢）までの投与は、本薬を飲水投与した母動物（授乳ラット）を介して行われた。
d) 合成成長ホルモン放出因子 1 μg を静脈内投与し、投与後 5～60 分まで血漿中成長ホルモン濃度を測定した。

5.6 その他の試験

5.6.1 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた試験に関する公表論文が提出された（表 12）。幼若ラットでは心筋障害及び白内障が認められた一方、成熟ラットを用いた毒性試験ではこれらの所見は認められなかった（表 5）。成熟ラットと異なり幼若ラットで心筋障害及び白内障の発現が認められた理由について、幼若ラットは心臓及び眼組織が未成熟であり、本薬を高用量投与することで生じる活性酸素種による酸化ストレス等の影響を受けやすいため、心筋障害及び白内障が発症したと考えられると申請者は説明している。なお、本薬の皮下投与時に心筋障害及び白内障が認められた用量はセレン量として 0.324 mg/kg/日及び 0.79 mg/kg/日であり、皮下投与時の生物学的利用率を経口投与時と同様に 50%⁷⁾ と仮定すると、本薬の静脈内投与時に心筋障害及び白内障が認められる用量は 0.162 mg/kg/日及び 0.79 mg/kg/日と推察され、小児の臨床最大用量 4 µg/kg/日と比較して、それぞれ 41 倍及び 69 倍であった。

表 12 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 離乳後ラット (Wistar)	経口 (混餌)	12～14 週 離乳直後か ら投与	0.017、0.324	0.324：脱毛、体重増加抑制、精巣腫大、肝臓の洞様毛細血管の拡張、心筋障害（心筋細胞のびまん性変性、心内膜下結合組織及び心血管周囲の線維間の浮腫、筋原線維腫大等）	<0.324	参考 4.2.3.2-9
幼若 雄ラット (Wistar) 10 日齢 2 カ月齢	皮下	単回	0 ^{b)} 、0.395、0.79、 1.58、3.16、4.74 (10 日齢) 1.58 (2 カ月 齢)	死亡： 1.58：1/31 例、3.16：8/36 例、4.74：24/24 例（10 日齢） 1.58：11/15 例（2 カ月齢） 白内障： 0.79：11/28 例、1.58：25/30 例、3.16：28/28 例（10 日齢） 1.58：0/4 例（2 カ月齢）	0.395	参考 4.2.3.5.4-1
幼若 雄ラット (Wistar) 5、10、15、20、 30、40、50、60 日齢	皮下	単回	1.58 ^{b)} 、3.16	死亡： 1.58：5/29 例（20 日齢）、3/26 例（30 日齢）、 24/25 例（50 日齢）、19/23 例（60 日齢） 3.16：3/30 例（5 日齢）、8/34 例（10 日齢）、 15/36 例（15 日齢）、26/30 例（20 日齢）、40/48 例（30 日齢）、9/20 例（40 日齢）、15/20 例 （50 日齢）、19/22 例（60 日齢） 白内障発症率： 1.58：94%（5 日齢）、100%（10 日齢）、50% （15 日齢） 3.16：96%（5 日齢）、100%（10 日齢）、95% （15 日齢）、25%（20 日齢）	<1.58	参考 4.2.3.5.4-2
幼若 雄ラット (Wistar) 13 日齢	皮下	5 回 隔日	合計投与量 ^{c)} 2.37 ^{d)} 、2.77、 3.16、3.56、3.95	合計投与量 ≥2.77：水晶体核の混濁 3.95：水晶体皮質の混濁	0.474 ^{e)}	参考 4.2.3.5.4-3

a) セレンとしての量。

b) 溶媒不明。

c) 本薬 1 mmol/L 溶液を隔日で 5 回皮下投与した。2 回目以降の投与量は、一定量を増加させた（例：4, 5, 6, 7, 8 nmol/g）。

d) 生理食塩液。

e) 総投与量 2.37 mg/kg で白内障が認められなかったことから、1 日無毒性量を 0.474 mg/kg/日と算出

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて以下のように説明している。

今般提出した反復投与毒性試験において主に肝臓及び腎臓に毒性所見が認められたものの、ほとんどが通常飼育下の動物（血清セレン濃度が正常の範囲内と推測される動物）に本薬を高用量投与時に認められたものであり、本薬を低セレン血症におけるセレン補充を目的に使用する場合には特段問題にはならないと考える。ラット 3 カ月間混餌投与試験において、本薬 0.002 mg/kg/日でクッパー細胞の弱い活

性化及び門脈内の単核細胞の浸潤、本薬 0.004 mg/kg/日で肝細胞壊死及び門脈付近の拡張した類洞内に腫脹したクッパー細胞が認められた（本薬 0.002 及び 0.004 mg/kg/日は経口投与時の生物学的利用率を 50%⁷⁾と仮定すると臨床最大用量 200 µg/日を体重 46.5 kg で換算した量のそれぞれ 0.2 倍及び 0.4 倍）。これらの所見について、本薬は肝細胞内でグルタチオンにより還元される際に活性酸素種を生成すること（Chem Biol Interact 50: 277-288, 1984）、活性酸素種は NF-κB を介してサイトカイン産生を亢進すること（Free Rad Biol Med 21: 401-405, 1996）が報告されていることから、本薬から生成された活性酸素種により、肝小葉辺縁部における肝細胞壊死やサイトカイン産生亢進を介した単核球遊走が生じたことに起因すると考えられる。しかしながら、これらの所見は通常飼育下のラットに本薬を投与したときに認められたものであり、本薬は低セレン血症におけるセレン補充を目的として使用されること、セレンのヒトにおける無毒性量及び耐容上限量がすでに報告されていること（日本人の食事摂取基準 2015）、海外添付文書において肝機能障害に関する副作用は記載されていないこと等から、臨床使用時に血清セレン濃度を定期的にモニターすることで肝臓に大きな影響を及ぼすことなく安全に使用することは可能と考える。

なお、胚・胎児発生に関する試験において、母動物へ過量投与した時に胎児毒性及び胎児奇形が認められたことについては添付文書で情報提供する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

セレンのヒトにおける薬物動態については国内外で複数報告されていることから、生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

本薬は、静脈内投与後、赤血球に取り込まれ、セレン化物（HSe⁻）が生成される。赤血球から血漿中に放出されたセレン化物（HSe⁻）で、セレノプロテインとして利用されないものは、メチル化されるか、糖に結合し、トリメチルセレノニウム又はセレン糖として、尿に排泄される（4.3 項参照）。中毒水準の摂取の場合には、にんにく臭を有するジメチルセレンの形態で呼気にも排泄される（セレン欠乏症の診療指針 2016）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、表 13 に示す国内臨床試験が提出された。また、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験における血清セレン濃度の年齢別基準値は「日本人小児の臨床検査基準値」（財団法人 日本公衆衛生協会 小児基準値研究班編、1997）に基づき表 14 のとおり設定された。

表 13 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）/本剤の用法・用量	主な評価項目
国内第 I 相	FPF3400-01-01	健康成人男性	非盲検 非対照	単回投与	200 µg/日（11 例） 末梢静脈内に注射	安全性
国内第 III 相	FPF3400-03-01	中心静脈栄養（以下、「TPN」）療法施行中の低セレン血症患者	非盲検 非対照	4 週間	1～11 歳（5 例）：2 µg/kg/日 12 歳以上（10 例）：100 µg/日 TPN に混合し、6～24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注	4 週時の血清セレン濃度の変化量（平均値±標準偏差） [95%信頼区間] 5.70±2.42 µg/dL [4.36, 7.04]
国内第 III 相（長期）	FPF3400-03-02	低セレン血症患者	非盲検 非対照	52 週間以上（承認まで継続）	1～11 歳（21 例）：2 µg/kg/日から開始し、1～4 µg/kg/日の範囲で調節 12 歳以上（27 例）：100 µg/日から開始し、50～200 µg/日の範囲で調節 TPN に混合し、6～24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 あるいは 末梢静脈内に点滴静注又は静脈内注射	各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内達成率 試験開始前：43.8% 4 週後：63.8% 24 週後：67.4% 52 週後：73.7%

表 14 血清セレン濃度（µg/dL）の年齢別基準値

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

7.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1：試験番号 FPF3400-01-01 < 年 月～ 年 月 >）

20 歳以上の日本人健康成人男性（目標症例数 10 例）を対象に、本剤を末梢静脈から投与したときの安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 200 µg を単回静脈内投与⁸⁾することとされた。

本試験に組み入れられた 11 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、静脈ルートの確保が不適切であったために血管外漏出が認められ、「疼痛」等の有害事象が発現したことから投与を中止した。

安全性について、有害事象は 36.4%（4/11 例：「体温上昇」2 例、「体温低下」、「血管痛」、「疼痛」、「注入部位腫脹」及び「注入部位血管外漏出」各 1 例〈同一症例での重複あり〉）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「体温上昇」2 例のみであった。副作用は 18.2%（2/11 例：「体温低下」及び「疼痛・注入部位腫脹・注入部位血管外漏出・体温上昇」各 1 例）に認められたが、2 例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は「疼痛・注入部位腫脹・血管外漏出・体温上昇」1 例認められたが、血管外漏出に起因するものであり、転帰は回復であった。

7.2 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 FPF3400-03-01 < 年 月～ 年 月 >）

⁸⁾ 日局生理食塩液にて 10 mL に希釈した注射液を 1 分程度かけて上腕静脈内に単回投与された。

1 歳以上で TPN 療法施行中の低セレン血症患者（血清セレン濃度が基準値下限未満（表 14）の患者）（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、1～11 歳の患者は本剤 2 µg/kg（体重が 50 kg 以上の場合は本剤 100 µg）、12 歳以上の患者は本剤 100 µg を TPN に混合し、中心静脈内に 1 日 1 回 4 週間持続点滴静注することとされた。なお、組入れ時に経腸栄養療法が行われていた患者では、投与期間中は経腸栄養療法の内容（種類及び投与量）を変更せず継続することとされた。

本試験に組み入れられた 16 例⁹⁾（1～11 歳 6 例及び 12 歳以上 10 例）全例に治験薬が投与された。そのうち治験コーディネーターが医師の許可なく医師署名欄に医師名を署名した 1 例（1～11 歳）を除いた 15 例（1～11 歳 5 例（1～5 歳 0 例、6～11 歳 5 例）及び 12 歳以上 10 例（12～18 歳 2 例、19 歳以上 8 例））が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である「投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量」は表 15 のとおりであり、本剤投与 4 週後の血清セレン濃度は投与前と比較し統計学的に有意な増加が認められた（ $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定、有意水準両側 5%）。

表 15 本剤投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量（FAS）

	1～11 歳 (5 例)	12 歳以上 (10 例)	全体 (15 例)
投与前の血清セレン濃度 (µg/dL)	1.94±1.56	4.07±2.38	3.36±2.33
投与 4 週後の血清セレン濃度 (µg/dL)	7.66±1.95	9.76±1.51	9.06±1.90
投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量 (µg/dL) [95%信頼区間]	5.72±1.68 [3.64, 7.80]	5.69±2.80 [3.69, 7.69]	5.70±2.42 [4.36, 7.04]
p 値 ^{a)}			$p < 0.0001$

平均値±標準偏差

a) 対応のある t 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象は 73.3%（11/15 例）に、副作用は 20.0%（3/15 例：「鼻出血」、「発疹」及び「腎機能障害」各 1 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 13.3%（2/15 例：「医療機器関連感染」及び「感染」各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.3 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.3：試験番号 FPF3400-03-02 < 年 月～年 月（承認日まで継続中（予定）） >）

1 歳以上の低セレン血症患者（表 16）（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 32 施設で実施された。

表 16 主な選択基準

国内第 III 相試験からの継続投与例（以下、「継続例」）
・医師が国内第 III 相試験終了後もセレンの継続投与が必要と判断した TPN 療法施行中の患者
院内製剤からの切替え例（以下、「切替え例」）
・セレン製剤（院内製剤）を中心静脈より投与中の患者
末梢静脈新規投与例（以下、「末梢静脈例」）
・血清セレン濃度が基準値下限未満（表 14）、かつ少なくとも 1 週間は末梢静脈から本剤の連日投与が可能な患者

⁹⁾ 目標症例数は、統計解析に必要な 12 例を確保するために、中止・脱落等を考慮して 40 例と設定されたが、本試験では食事摂取及び経腸栄養剤の用法・用量の変更を禁止していたことから、患者の組入れが計画どおりに進まなかった。16 例が組み入れられた時点で統計解析に必要な 12 例を確保できる見込みとなり、試験を終了した。

用法・用量は、表 17 に従い本剤を 1 日 1 回 52 週間投与することとされた。また、一定の規定に従い、投与方法（TPN 投与、DIV 投与又は Bolus 投与）の変更が可能とされた。

表 17 本剤の用法・用量

	1～11 歳	12 歳以上
開始用量	2 µg/kg (体重が 50 kg 以上の場合は 100 µg)	100 µg
最高用量	4 µg/kg (体重が 50 kg 以上の場合は 200 µg)	200 µg
1 回の増減量幅	1 µg/kg (体重が 50 kg 以上の場合は 50 µg)	50 µg
用法・用量	<継続例及び切替え例> 本剤を TPN に混合し、中心静脈内に 1 日 1 回持続点滴静注（以下、「TPN 投与」） <末梢静脈例> 本剤を末梢静脈内に 1 日 1 回点滴静注^{a)}（以下、「DIV 投与」）又は緩徐に静脈内投与^{b)}（以下、「Bolus 投与」） a) 電解質輸液剤又は栄養輸液剤に本剤を混合し、末梢静脈内に点滴静注 b) 希釈しない又は日局生理食塩液で希釈	
用量調節方法	血清セレン濃度及び医師の判断^{c)}に基づき用量を調節（血清セレン濃度は 4 週ごとに測定） <増量> ・血清セレン濃度が基準値下限未満又は医師^{c)}が必要と判断した場合に増量。 なお、増量後の血清セレン濃度が確認されるまではさらなる本剤の増量及びセレンの補給又は強化を目的とした食品の変更（セレン摂取量として増量）は禁止した。 <休薬・減量> ・血清セレン濃度が基準値上限を超えた場合に休薬し、血清セレン濃度が基準値上限以下となってから減量して再開 ・有害事象等により医師^{c)}が必要と判断した場合は休薬する。再開は医師の判断による。 c) 医師が用量や投与間隔の調節を必要と判断した場合は適宜増減が可能	

本試験に組み入れられた 49 例（1～11 歳 22 例及び 12 歳以上 27 例）全例に治験薬が投与された。そのうち治験コーディネーターが医師の許可なく医師署名欄に医師名を署名した 1 例（1～11 歳）を除いた 48 例（1～11 歳 21 例〈1～5 歳 10 例、6～11 歳 11 例〉及び 12 歳以上 27 例〈12～18 歳 7 例、19 歳以上 20 例〉）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 11 例であり、中止理由の内訳は「同意撤回」5 例、「患者の転院」3 例、「TPN 療法を中止」1 例及び「合併症の増悪により治験薬の投与継続が困難」1 例及び「その他」1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「血清セレン濃度の基準値（表 14）範囲内達成率」の推移は表 18 のとおりであり、いずれの時点においても試験開始前より高い傾向が認められた。

表 18 血清セレン濃度の基準値範囲内達成率の推移（FAS）

評価時期	1～11 歳 (21 例)	12 歳以上 (27 例)	全体 (48 例)
試験開始前	61.9% (13/21 例)	29.6% (8/27 例)	43.8% (21/48 例)
本剤投与 4 週後	85.7% (18/21 例)	46.2% (12/26 例)	63.8% (30/47 例)
本剤投与 24 週後	84.2% (16/19 例)	54.2% (13/24 例)	67.4% (29/43 例)
本剤投与 52 週後	82.4% (14/17 例)	66.7% (14/21 例)	73.7% (28/38 例)
最終評価時 ^{a)}	85.7% (18/21 例)	63.0% (17/27 例)	72.9% (35/48 例)

達成率（達成例数）

a) LOCF

安全性について、有害事象は 97.9% (47/48 例) に認められ、5.0%以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであった。副作用は 14.6% (7/48 例：「倦怠感」2 例、「感染」、「食欲亢進」、「角膜炎」、「皮膚腫脹」、「背部痛」、「腎機能障害」、「血中 CK 増加」、「体重増加」及び「尿中血陽性」各 1 例〈同一症例での重複あり〉) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「倦怠感」4.2% (2/48 例〈いずれも 12 歳以上の患者〉) のみであった。

表 19 全体で 5.0%以上に認められた有害事象の発現割合

	1～11 歳 (21 例)	12 歳以上 (27 例)	全体 (48 例)
有害事象	100 (21)	96.3 (26)	97.9 (47)
医療機器関連感染	76.2 (16)	33.3 (9)	52.1 (25)
ウイルス性上気道感染	33.3 (7)	33.3 (9)	33.3 (16)
発熱	19.0 (4)	25.9 (7)	22.9 (11)
上気道の炎症	38.1 (8)	7.4 (2)	20.8 (10)
鼻出血	4.8 (1)	18.5 (5)	12.5 (6)
背部痛	4.8 (1)	14.8 (4)	10.4 (5)
肝機能異常	14.3 (3)	7.4 (2)	10.4 (5)
脱水	19.0 (4)	3.7 (1)	10.4 (5)
低カリウム血症	0 (0)	14.8 (4)	8.3 (4)
肺炎	4.8 (1)	11.1 (3)	8.3 (4)
接触性皮膚炎	4.8 (1)	11.1 (3)	8.3 (4)
嘔吐	9.5 (2)	7.4 (2)	8.3 (4)
過剰肉芽組織	19.0 (4)	0 (0)	8.3 (4)
帯状疱疹	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
褥瘡性潰瘍	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
筋肉痛	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
倦怠感	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
転倒	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
誤嚥性肺炎	4.8 (1)	7.4 (2)	6.3 (3)
挫傷	4.8 (1)	7.4 (2)	6.3 (3)
菌血症	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
血中 CK 増加	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
節足動物刺傷	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
抜歯	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
腸炎	14.3 (3)	0 (0)	6.3 (3)

MedDRA/J ver.17.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は「肺気腫」1 例¹⁰⁾認められたが、本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 75.0% (36/48 例：「医療機器関連感染」8 例、「肺炎」2 例、「発疹・背部痛・筋肉痛・カテーテル留置部位紅斑」、「倦怠感」、「菌血症・気胸・医療機器関連感染」、「播種性血管内凝固」、「医療機器関連感染・感染」、「敗血症」、「白血球数減少・機能的胃腸障害・腸炎・医療機器関連感染」、「上気道の炎症・心膜炎・消化管損傷」、「医療機器関連感染・腸炎・脱水」、「再発食道癌・リンパ節転移」、「医療機器関連感染・血便排泄・気管支炎」、「医療機器関連感染・低カリウム血症」、「胃腸出血・医療機器関連感染・深部静脈血栓症」、「菌血症」、「医療機器関連感染・菌血症」、「医療機器関連感染・肺炎」、「鼻咽頭炎・医療機器関連感染・上腕骨骨折」、「栄養障害・医療機器破損」、「上気道の炎症・便秘」、「腸閉塞・肺炎」、「医療機器関連感染・敗血症」、「呼吸不全・嘔吐・誤嚥性肺炎」、「細菌性腸炎」、「脊髄症」、「腹膜炎」及び「てんかん・栄養補給障害・亜イレウス・サイトメガロウイルス性肺炎」各 1 例) に認められ、「倦怠感」1 例は副作用とされたが、転帰は回復

¹⁰⁾ 51 歳男性。国内第 III 相試験からの継続投与例であり、国内第 III 相試験で本剤の投与開始前から「肺気腫」が合併症としてみられていた。本剤投与中に症状が増悪することはなく、休薬中に「肺気腫」が増悪し死亡したため、本剤との因果関係は否定された。

であった。投与中止に至った有害事象は 4.2% (2/48 例：「倦怠感」及び「肺気腫」各 1 例) に認められ、「倦怠感」1 例は副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.5 の検討及び確認から、低セレン血症に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 試験デザイン及び主要評価項目について

7.R.1.1.1 試験デザインについて

申請者は、国内第 III 相試験を非盲検非対照試験として実施した妥当性について、以下のように説明している。

セレンは体内で合成することができない必須微量元素であり、体内のセレン量は主にセレン摂取量に依存する。また、セレン欠乏が持続すると重度かつ不可逆性の心不全や視力障害等を発症することが報告されている（セレン欠乏症の診療指針 2016）。食事等の経口摂取や経腸栄養が困難な低セレン血症患者に対して、本邦で承認されている医薬品はないがセレン注射剤の院内製剤による治療が行われていることから、未治療で経過観察することはない。したがって、プラセボを対照群に設定した臨床試験では患者の組入れは困難となることが想定されたこと等から、国内第 III 相試験は非盲検非対照試験とした。

7.R.1.1.2 主要評価項目について

申請者は、国内第 III 相試験の主要評価項目の設定理由について、以下のように説明している。

セレン欠乏による臨床症状は多岐にわたり、臨床試験において評価が可能な一定の症状を有する患者を組み入れることは困難であること、血清セレン濃度が低下していても臨床症状を発現していない場合もあること（セレン欠乏症の診療指針 2016）等から、有効性の主要評価項目として症状の改善を設定することは困難であった。本剤の目的は不足しているセレンの補充であること、国内第 III 相試験の対象は血清セレン濃度が基準値以下の低セレン血症患者であることから、血清セレン濃度を主要評価項目の指標とし、投与前後の血清セレン濃度の変化を評価することが妥当と考えた。また、評価時期については、低セレン血症患者に対して本剤 100 µg を 1 日 1 回点滴静注した場合、2～4 週間で血漿中セレン濃度が上昇することが報告されていること（Nutrition 12: 40-43, 1996、日外会誌 88: 483-488, 1987 等）から、投与 4 週後と設定した。

以上より、国内第 III 相試験の主要評価項目を「投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量」と設定した。

国内第 III 相試験の主要評価項目である「投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量」は表 15 のとおりであり、投与前と比較して投与 4 週後の血清セレン濃度は統計学的に有意な増加が認められた ($p < 0.0001$ 、対応のある t 検定、有意水準両側 5%)。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験を非盲検非対照試験として実施したことは差し支えない。また、国内第 III 相試験の主要評価項目を「投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量」と設定したことは妥当である。

国内第 III 相試験において、主要評価項目である「投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量」について、投与 4 週後には投与前と比較して有意な増加が認められたことから（表 15）、本剤の有効性は示された。

7.R.1.2 副次評価項目について

申請者は、国内第 III 相試験の副次評価項目について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験における血清セレン濃度及び基準値範囲内達成率の推移は表 20 のとおりであった。また、セレノプロテインである GSH-Px の活性は血漿中／組織中のセレノプロテインの活性状況を反映する指標と考えられている（Am J Clin Nutr 92: 525-531, 2010）が、血漿 GSH-Px 活性の推移は表 21 のとおりであった。いずれの評価項目も経時的に増加する傾向が認められた。

表 20 血清セレン濃度及び基準値範囲内達成率の推移（国内第 III 相試験、FAS）

	本剤投与前 (15 例)	本剤投与 1 週後 (15 例)	本剤投与 2 週後 (15 例)	本剤投与 4 週後 (15 例)
血清セレン濃度 (µg/dL)	3.36±2.33	6.57±2.37	7.62±1.84	9.06±1.90
血清セレン濃度の投与前からの変化量 (µg/dL)	—	3.21±1.41	4.26±1.97	5.70±2.42
基準値範囲内達成率（達成例数）	0% (0 例)	6.7% (1 例)	33.3% (5 例)	60.0% (9 例)

平均値±標準偏差

表 21 血漿 GSH-Px 活性の推移（国内第 III 相試験、FAS）

	本剤投与前 (15 例)	本剤投与 1 週後 (15 例)	本剤投与 2 週後 (15 例)	本剤投与 4 週後 (15 例)
血漿 GSH-Px 活性 (U/L)	107.2±79.1	173.6±53.7	195.7±48.1	216.5±49.9
血漿 GSH-Px 活性の投与前からの変化量 (U/L)	—	66.4±53.2	88.6±66.3	109.4±90.4

平均値±標準偏差

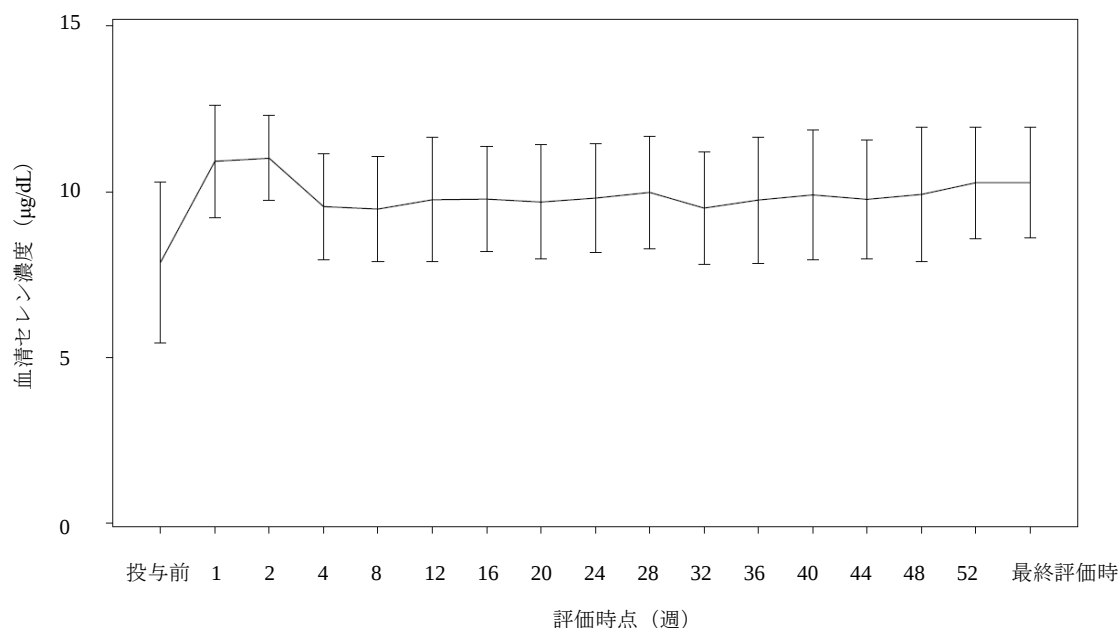
なお、臨床症状について、国内第 III 相試験の組入れ時にセレン欠乏に関連する症状を呈していた患者は極めて限られていたこと（爪の異常 1 例、毛髪の異常 2 例、筋肉痛 1 例）から、検討は困難であった。

機構は、血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の推移は本剤投与により経時的に増加する傾向が認められ、血清セレン濃度の基準値範囲内達成率は本剤投与 4 週後には 60%に達していたことから、これらの副次評価項目の結果は本剤の血清セレン濃度の改善効果を支持するものであったことを確認した。

7.R.1.3 長期投与時の有効性について

申請者は、長期投与試験の有効性について、以下のように説明している。

長期投与試験における血清セレン濃度の推移は図 1 のとおりであり、本剤の投与開始 4 週以降も一定の効果が維持されることが確認された。なお、臨床症状について、国内長期投与試験の組入れ時にセレン欠乏に関連する症状を呈していた症例は極めて限られていたこと（爪の異常 2 例、毛髪の異常 3 例、筋肉痛 3 例）から検討は困難であった。



評価時点 (週)	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時 ^{a)}
全体 (例)	10	9	47	46	44	43	43	43	42	38	39	39	39	38	38	48

a) LOCF

図 1 血清セレン濃度 (平均値±標準偏差) の経時的推移 (長期投与試験、FAS)

国内長期投与試験の継続例、切替え例及び末梢静脈例別 (表 16) の「血清セレン濃度」と「基準値範囲内達成率」の推移は表 22 及び表 23 のとおりであり、いずれの集団においても試験開始前と比較して血清セレン濃度及び基準値範囲内達成率が本剤の投与 4 週後には増加し、投与 4 週以降も血清セレン濃度の基準値の範囲内に維持される傾向が認められた。

表 22 血清セレン濃度 (μg/dL) の継続・切替え・末梢静脈別の推移 (国内長期投与試験、FAS)

評価時期	継続例 (13 例)	切替え例 (25 例)	末梢静脈例 (10 例)	全体 (48 例)
試験開始前	8.95±2.00 (13 例)	7.10±2.58 (25 例)	8.39±2.03 (10 例)	7.87±2.43 (48 例)
本剤投与 4 週後	9.45±1.55 (13 例)	9.33±1.69 (25 例)	10.31±1.29 (9 例)	9.55±1.60 (47 例)
本剤投与 24 週後	9.80±2.29 (12 例)	9.41±1.20 (23 例)	10.96±1.14 (8 例)	9.81±1.64 (43 例)
本剤投与 52 週後	10.50±2.24 (10 例)	9.67±1.23 (20 例)	11.51±1.25 (8 例)	10.27±1.68 (38 例)
最終評価時 ^{a)}	10.18±2.23 (13 例)	9.96±1.35 (25 例)	11.18±1.36 (10 例)	10.28±1.67 (48 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) LOCF

表 23 血清セレン濃度基準値範囲内達成率の継続・切替え・末梢静脈別の推移 (国内長期投与試験、FAS)

評価時期	継続例 (13 例)	切替え例 (25 例)	末梢静脈例 (10 例)	全体 (48 例)
試験開始前	53.8% (7/13 例)	44.0% (11/25 例)	30.0% (3/10 例)	43.8% (21/48 例)
本剤投与 4 週後	46.2% (6/13 例)	76.0% (19/25 例)	55.6% (5/9 例)	63.8% (30/47 例)
本剤投与 24 週後	58.3% (7/12 例)	73.9% (17/23 例)	62.5% (5/8 例)	67.4% (29/43 例)
本剤投与 52 週後	60.0% (6/10 例)	80.0% (16/20 例)	75.0% (6/8 例)	73.7% (28/38 例)
最終評価時 ^{a)}	53.8% (7/13 例)	84.0% (21/25 例)	70.0% (7/10 例)	72.9% (35/48 例)

達成率 (達成例数)

a) LOCF

機構は、本剤の投与 4 週以降においても血清セレン濃度及び基準値範囲内達成率が維持される傾向であることを確認した。また、院内製剤からの切替え例、末梢静脈例の有効性について、継続例に比べ特段問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.1.4 年齢別の有効性について

申請者は、本剤の年齢別の有効性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験において、用法・用量が異なる 1～11 歳と 12 歳以上における「投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量」は表 24 のとおりであり、1～11 歳及び 12 歳以上のいずれの集団でも血清セレン濃度は同程度の増加が認められた。

表 24 年齢別の本剤投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量（国内第 III 相試験、FAS）

	1～11 歳 (5 例)	12 歳以上 (10 例)	全体 (15 例)
投与前の血清セレン濃度 (µg/dL)	1.94±1.56	4.07±2.38	3.36±2.33
投与 4 週後の血清セレン濃度 (µg/dL)	7.66±1.95	9.76±1.51	9.06±1.90
投与 4 週後の血清セレン濃度の変化量 (µg/dL) [95%信頼区間]	5.72±1.68 [3.64, 7.80]	5.69±2.80 [3.69, 7.69]	5.70±2.42 [4.36, 7.04]

平均値±標準偏差

国内長期投与試験において、1～11 歳及び 12 歳以上における「血清セレン濃度」と「基準値範囲内達成率」の推移は表 25 及び表 26 のとおりであり、1～11 歳及び 12 歳以上のいずれの集団でも試験開始前と比較して血清セレン濃度及び基準値範囲内達成率が、本剤の投与 4 週後には増加し、投与 4 週以降も維持される傾向が認められた。また、国内長期投与試験では 1～5 歳の小児患者が 10 例組み入れられていた。1～5 歳の小児患者と 6～11 歳の小児患者の「投与 52 週後の血清セレン濃度」（平均値±標準偏差）は 9.06±1.34 µg/dL 及び 10.08±1.96 µg/dL であった。1～5 歳の小児患者と 6～11 歳の小児患者の「投与 52 週後の基準値範囲内達成率」は 88.9% (8/9 例) 及び 75.0% (6/8 例) であり、1～5 歳と 6～11 歳で有効性に大きな違いはなかった。

表 25 年齢別の血清セレン濃度 (µg/dL) の推移（国内長期投与試験、FAS）

評価時期	1～11 歳 (21 例)	12 歳以上 (27 例)	全体 (48 例)
試験開始前	7.78±1.96 (21 例)	7.94±2.78 (27 例)	7.87±2.43 (48 例)
本剤投与 4 週後	8.88±1.49 (21 例)	10.10±1.49 (26 例)	9.55±1.60 (47 例)
本剤投与 24 週後	8.88±1.48 (19 例)	10.55±1.37 (24 例)	9.81±1.64 (43 例)
本剤投与 52 週後	9.54±1.69 (17 例)	10.87±1.45 (21 例)	10.27±1.68 (38 例)
最終評価時 ^{a)}	9.70±1.56 (21 例)	10.72±1.64 (27 例)	10.28±1.67 (48 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) LOCF

表 26 年齢別の血清セレン濃度の基準値範囲内達成率の推移（国内長期投与試験、FAS）

評価時期	1～11 歳 (21 例)	12 歳以上 (27 例)	全体 (48 例)
試験開始前	61.9% (13/21 例)	29.6% (8/27 例)	43.8% (21/48 例)
本剤投与 4 週後	85.7% (18/21 例)	46.2% (12/26 例)	63.8% (30/47 例)
本剤投与 24 週後	84.2% (16/19 例)	54.2% (13/24 例)	67.4% (29/43 例)
本剤投与 52 週後	82.4% (14/17 例)	66.7% (14/21 例)	73.7% (28/38 例)
最終評価時 ^{a)}	85.7% (18/21 例)	63.0% (17/27 例)	72.9% (35/48 例)

達成率（達成例数）

a) LOCF

機構は、1～11 歳及び 12 歳以上の集団のいずれにおいても本剤投与により血清セレン濃度及び基準値範囲内達成率は試験開始前と比較して本剤の投与 4 週後には増加し、投与 4 週以降も概ね維持されてい

ることを確認した。また、1～5歳の症例は10例と極めて限られていることに留意する必要があるが、現時点では有効性に大きな問題は認められていないと考える。

7.R.1.5 投与方法別の有効性について

申請者は、本剤の投与方法別の有効性について以下のように説明している。

国内長期投与試験において、TPN投与、DIV投与¹¹⁾及びBolus投与における「血清セレン濃度」と「基準値範囲内達成率」の推移は表27及び表28のとおりであり、DIV投与及びBolus投与の症例数は限られていることに留意が必要であるが、いずれの集団においても試験開始前と比較して増加し、DIV投与及びBolus投与はTPN投与に比べて問題となる傾向はなかった。

表27 投与方法別の血清セレン濃度 (µg/dL) の推移 (長期投与試験、FAS)

評価時期	TPN 投与 (38 例)	DIV 投与 (5 例)	Bolus 投与 (5 例)	全体 (48 例)
試験開始前	7.73±2.53 (38 例)	9.24±1.63 (5 例)	7.54±2.20 (5 例)	7.87±2.43 (48 例)
本剤投与 4 週後	9.37±1.62 (38 例)	10.50±1.37 (5 例)	10.08±1.34 (4 例)	9.55±1.60 (47 例)
本剤投与 24 週後	9.55±1.63 (35 例)	11.13±1.63 (4 例)	10.80±0.55 (4 例)	9.81±1.64 (43 例)
本剤投与 52 週後	9.94±1.64 (30 例)	10.98±0.56 (4 例)	12.05±1.59 (4 例)	10.27±1.68 (38 例)
最終評価時 ^{a)}	10.04±1.67 (38 例)	10.92±0.50 (5 例)	11.44±1.94 (5 例)	10.28±1.67 (48 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) LOCF

表28 投与方法別の血清セレン濃度の基準値範囲内達成率の推移 (長期投与試験、FAS)

評価時期	TPN 投与 (38 例)	DIV 投与 (5 例)	Bolus 投与 (5 例)	全体 (48 例)
試験開始前	47.4% (18/38 例)	60.0% (3/5 例)	0% (0/5 例)	43.8% (21/48 例)
本剤投与 4 週後	65.8% (25/38 例)	60.0% (3/5 例)	50.0% (2/4 例)	63.8% (30/47 例)
本剤投与 24 週後	68.6% (24/35 例)	50.0% (2/4 例)	75.0% (3/4 例)	67.4% (29/43 例)
本剤投与 52 週後	73.3% (22/30 例)	75.0% (3/4 例)	75.0% (3/4 例)	73.7% (28/38 例)
最終評価時 ^{a)}	73.7% (28/38 例)	80.0% (4/5 例)	60.0% (3/5 例)	72.9% (35/48 例)

達成率 (達成例数)

a) LOCF

機構は、国内長期投与試験におけるDIV投与及びBolus投与による末梢静脈内投与の症例数は限られているものの、血清セレン濃度はTPN投与と同様に試験開始前と比較して本剤の投与4週後には増加し、基準値範囲達成率は投与4週以降も概ね維持されていることを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の7.R.2.1～7.R.2.4の検討及び確認から、低セレン血症患者における本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における小児患者の検討例数は限られていること、本剤は長期間にわたり使用されることも想定されることから、小児患者における本剤の長期使用時の安全性については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

本剤の安全性について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 国内第III相試験の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、国内第III相試験成績に基づき以下のように説明している。

¹¹⁾ 国内長期投与試験のDIV投与群の1例は投与1週間後にBolus投与に切り替えているが、初回投与方法別で集計しているため投与52週後までDIV投与として集計している。

国内第 III 相試験では、有害事象は 73.3% (11/15 例)、副作用は 20.0% (3/15 例) に認められたが、2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。また、死亡例、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

また、セレン過剰症として、重度の胃腸障害、神経障害、呼吸不全症候群、心筋梗塞及び腎不全等が報告されているが（セレン欠乏の診療指針 2016）、国内第 III 相試験においてこれらの症状は認められなかった。

以上より、本剤の安全性について特段問題はないと考える。

機構は、国内第 III 相試験において本剤の安全性に臨床上大きな問題が認められなかったことから、血清セレン濃度を確認しながら本剤の用量を調節して投与した場合、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.2 長期投与時の有害事象の発現状況について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について以下のように説明している。

国内長期投与試験では、有害事象は 97.9% (47/48 例) に認められ、5 例以上に認められた有害事象は「医療機器関連感染」、「ウイルス性上気道感染」、「発熱」、「上気道の炎症」、「鼻出血」、「背部痛」、「肝機能異常」及び「脱水」であったが、「背部痛（中等度）」1 例を除き本剤との因果関係は否定された。副作用は 14.6% (7/48 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「倦怠感」4.2% (2/48 例) で、いずれも中等度であった。死亡例は「肺気腫」1 例¹⁰⁾ が認められたが、本剤との因果関係は否定された。重篤な副作用は「倦怠感」1 例が認められ、投与中止に至ったが、転帰は回復であった。その他に投与中止に至った副作用はなかった。また、セレン過剰症は国内長期投与試験においても認められなかった。

国内長期投与試験における有害事象の時期別の発現状況は表 29 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 29 全期間で 5 例以上に認められた有害事象の時期別の発現状況（国内長期投与試験）

	1～12 週 (48 例)	13～24 週 (44 例)	25～36 週 (43 例)	37 週以上 (39 例)	全期間 (48 例)
有害事象	83.3 (40)	79.5 (35)	83.7 (36)	84.6 (33)	97.9 (47)
副作用	4.2 (2)	2.3 (1)	7.0 (3)	7.7 (3)	14.6 (7)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	2.1 (1)
重篤な有害事象	31.3 (15)	45.5 (20)	30.2 (13)	43.6 (17)	75.0 (36)
投与中止に至った有害事象	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	4.2 (2)
全期間で 5 例以上に認められた有害事象					
医療機器関連感染	29.2 (14)	20.5 (9)	18.6 (8)	28.2 (11)	52.1 (25)
ウイルス性上気道感染	16.7 (8)	6.8 (3)	16.3 (7)	12.8 (5)	33.3 (16)
発熱	10.4 (5)	11.4 (5)	7.0 (3)	10.3 (4)	22.9 (11)
上気道の炎症	8.3 (4)	13.6 (6)	9.3 (4)	12.8 (5)	20.8 (10)
鼻出血	8.3 (4)	6.8 (3)	4.7 (2)	5.1 (2)	12.5 (6)
肝機能異常	4.2 (2)	4.5 (2)	2.3 (1)	0 (0)	10.4 (5)
脱水	4.2 (2)	2.3 (1)	0 (0)	5.1 (2)	10.4 (5)
背部痛	4.2 (2)	6.8 (3)	0 (0)	5.1 (2)	10.4 (5)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

また、国内長期投与試験において、継続例、切替え例及び末梢静脈例別の有害事象（全体で 5 例以上）の発現割合は表 30 のとおりであり、切替え例では継続例と比較して有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 30 全体で 5 例以上に認められた有害事象の継続・切替え・末梢静脈別の発現割合（国内長期投与試験）

	継続例 (13 例)	切替え例 (25 例)	末梢静脈例 (10 例)	全体 (48 例)
有害事象	100 (13)	100 (25)	90.0 (9)	97.9 (47)
医療機器関連感染	53.8 (7)	68.0 (17)	10.0 (1)	52.1 (25)
ウイルス性上気道感染	38.5 (5)	20.0 (5)	60.0 (6)	33.3 (16)
発熱	38.5 (5)	20.0 (5)	10.0 (1)	22.9 (11)
上気道の炎症	23.1 (3)	28.0 (7)	0 (0)	20.8 (10)
鼻出血	15.4 (2)	8.0 (2)	20.0 (2)	12.5 (6)
肝機能異常	15.4 (2)	12.0 (3)	0 (0)	10.4 (5)
脱水	7.7 (1)	16.0 (4)	0 (0)	10.4 (5)
背部痛	23.1 (3)	8.0 (2)	0 (0)	10.4 (5)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合%（発現例数）

機構は、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加が認められていないことを確認した。また、切替え例、末梢静脈例の安全性について、継続例に比べ特段問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.2.3 11 歳以下の小児における有害事象の発現状況について

申請者は、11 歳以下の患者における安全性について以下のように説明している。

国内第 III 相試験において、1～11 歳の患者及び 12 歳以上の患者における有害事象の発現割合はそれぞれ 60.0%（3/5 例）及び 80.0%（8/10 例）であったが、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、副作用は 1～11 歳では「鼻出血」1 例、12 歳以上では「発疹」及び「腎機能障害」各 1 例のみであった。重篤な有害事象は 1～11 歳では「感染」1 例、12 歳以上では「医療機器関連感染」1 例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

国内長期投与試験において、1～11 歳及び 12 歳以上の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。国内長期投与試験において 1～11 歳では 12 歳以上と比較して重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、これは 11 歳以下で「医療機器関連感染」が多く発現したことに起因するものであった。また、国内長期投与試験では 1～5 歳の小児患者が 10 例組み入れられていた。1～5 歳の小児患者における有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は 100%（10/10 例）、0%（0/10 例）及び 90.0%（9/10 例）である一方、6～11 歳の小児患者における有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は 100%（11/11 例）、18.2%（2/11 例）及び 90.9%（10/11 例）であり、1～5 歳と 6～11 歳で安全性に大きな違いはなかった。国内長期投与試験で認められた「医療機器関連感染」はいずれも本剤との因果関係は否定されていることから、本剤の安全性に大きな問題はないと考える。

表 31 全体で 5.0%以上に認められた有害事象の年齢別の発現状況（国内長期投与試験）

	1～11 歳 (21 例)	12 歳以上 (27 例)	全体 (48 例)
有害事象	100 (21)	96.3 (26)	97.9 (47)
副作用	9.5 (2)	18.5 (5)	14.6 (7)
死亡	0 (0)	3.7 (1)	2.1 (1)
重篤な有害事象	90.5 (19)	63.0 (17)	75.0 (36)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	7.4 (2)	4.2 (2)
医療機器関連感染	76.2 (16)	33.3 (9)	52.1 (25)
ウイルス性上気道感染	33.3 (7)	33.3 (9)	33.3 (16)
発熱	19.0 (4)	25.9 (7)	22.9 (11)
上気道の炎症	38.1 (8)	7.4 (2)	20.8 (10)
鼻出血	4.8 (1)	18.5 (5)	12.5 (6)
背部痛	4.8 (1)	14.8 (4)	10.4 (5)
肝機能異常	14.3 (3)	7.4 (2)	10.4 (5)
脱水	19.0 (4)	3.7 (1)	10.4 (5)
低カリウム血症	0 (0)	14.8 (4)	8.3 (4)
肺炎	4.8 (1)	11.1 (3)	8.3 (4)
接触皮膚炎	4.8 (1)	11.1 (3)	8.3 (4)
嘔吐	9.5 (2)	7.4 (2)	8.3 (4)
過剰肉芽組織	19.0 (4)	0 (0)	8.3 (4)
带状疱疹	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
褥瘡性潰瘍	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
筋肉痛	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
倦怠感	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
転倒	0 (0)	11.1 (3)	6.3 (3)
誤嚥性肺炎	4.8 (1)	7.4 (2)	6.3 (3)
挫傷	4.8 (1)	7.4 (2)	6.3 (3)
菌血症	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
血中 CK 増加	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
節足動物刺傷	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
抜歯	9.5 (2)	3.7 (1)	6.3 (3)
腸炎	14.3 (3)	0 (0)	6.3 (3)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合%（発現例数）

国内長期投与試験における 1～11 歳及び 12 歳以上の有害事象の時期別の発現状況は表 32 のとおりであった。1～11 歳と 12 歳以上の集団いずれにおいても投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向はなく、臨床上大きな問題はないと考えられる。

表 32 1～11 歳及び 12 歳以上の有害事象の時期別の発現状況（国内長期投与試験）

		1～12 週	13～24 週	25～36 週	37 週以上	全期間
1～11 歳	有害事象	81.0 (17/21)	85.0 (17/20)	84.2 (16/19)	94.1 (16/17)	100 (21/21)
	副作用	0 (0/21)	0 (0/20)	5.3 (1/19)	5.9 (1/17)	9.5 (2/21)
	死亡	0 (0/21)	0 (0/20)	0 (0/19)	0 (0/17)	0 (0/21)
	重篤な有害事象	38.1 (8/21)	55.0 (11/20)	42.1 (8/19)	58.8 (10/17)	90.5 (19/21)
	投与中止に至った有害事象	0 (0/21)	0 (0/20)	0 (0/19)	0 (0/17)	0 (0/21)
12 歳以上	有害事象	85.2 (23/27)	75.0 (18/24)	83.3 (20/24)	77.3 (17/22)	96.3 (26/27)
	副作用	7.4 (2/27)	4.2 (1/24)	8.3 (2/24)	9.1 (2/22)	18.5 (5/27)
	死亡	0 (0/27)	0 (0/24)	0 (0/24)	4.5 (1/22)	3.7 (1/27)
	重篤な有害事象	25.9 (7/27)	37.5 (9/24)	20.8 (5/24)	31.8 (7/22)	63.0 (17/27)
	投与中止に至った有害事象	3.7 (1/27)	0 (0/24)	0 (0/24)	4.5 (1/22)	7.4 (2/27)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、1～11 歳と 12 歳以上の集団で安全性に大きな違いがないことを確認した。また、1～5 歳の症例は 10 例と極めて限られていることに留意する必要があるが、現時点では臨床上特段問題は認められていない。ただし、国内臨床試験における小児患者の検討例数は限られていることから、小児患者における安全性について製造販売後調査等で引き続き情報収集し検討する必要があると考える。

7.R.2.4 患者背景別の安全性について

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の併合解析データにおいて、主な患者背景別の有害事象の発現割合は表 33 のとおりであり、特定の集団において増加する傾向が認められなかった。

表 33 患者背景別の有害事象の発現割合（国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の併合解析データ）

層別項目	カテゴリー	本剤投与例 (63 例)
性別	男性	91.9 (34/37)
	女性	92.3 (24/26)
年齢	20 歳未満	91.4 (32/35)
	20 歳以上 65 歳未満	90.5 (19/21)
	65 歳以上	100 (7/7)
腎機能障害	あり	85.7 (6/7)
	なし	92.9 (52/56)
初回投与方法	TPN 投与	92.5 (49/53)
	DIV 投与	100 (5/5)
	Bolus 投与	80.0 (4/5)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

7.R.3 効能又は効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤の投与対象については、TPN 療法中で食事からセレンが十分摂取できないために血中セレン濃度が低下し、生体内でセレンが欠乏している患者等、経口からのセレン摂取が不十分な低セレン血症患者と考える。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の対象患者は、試験計画時には本邦において血清セレン濃度の基準値に関するガイドライン等は存在しなかったことから、「日本人小児の臨床検査基準値」（財団法人 日本公衆衛生協会 小児基準値研究班編）に基づき、表 14 の血清セレン濃度の基準値の下限未満と設定した。なお、当該基準値は試験開始後に策定されたセレン欠乏症の診療指針 2016 の基準値と同じである。

血清セレン濃度が基準値下限未満である低セレン血症患者を対象とした国内第 III 相試験において本剤の有効性が示され、また安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の効能・効果を「低セレン血症」とすることは妥当と考えた。

なお、本剤の臨床的位置付けについて、経口からのセレン摂取が十分でない低セレン血症に対するセレン補充を目的とするセレン製剤は現時点では本邦に存在しないことから、本剤は食事等から十分にセレンが摂取できない低セレン血症に対する新たな治療薬となると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験において、低セレン血症患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、本剤の効能・効果を「低セレン血症」とすることに特段問題はない。ただし、本剤の投与対象は、食事等から十分にセレンが摂取できない患者である旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

また、食事等から十分にセレンが摂取できない低セレン血症に対するセレン補充を目的とした静脈内注射剤は現時点で本邦に存在しないことから、本剤は食事等から十分にセレンが摂取できない低セレン血症に対する新たな治療薬となる。

本剤の効能・効果について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法及び用量について

7.R.4.1 本剤の用量について

7.R.4.1.1 本剤の開始用量について

申請者は、本剤の開始用量について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験において、本邦におけるセレン推奨摂取量は 12 歳以上では成人と概ね同じであること（厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書 2010 年版）から、12 歳以上では投与量を成人と同じにすることは特段問題ないと考えた。12 歳以上の患者における用量について、海外における本薬注射剤の承認用量の最小用量がセレンとして 100 µg/日であること、日本人の平均セレン経口摂取量が 100 µg/日であること（日本栄養・食料学会誌 45: 485-494, 1992）等から、100 µg/日と設定した。11 歳以下の患者における用量は、海外の診療ガイドライン（米国静脈経腸栄養学会、欧州静脈経腸栄養学会、欧州小児消化器肝臓栄養学会、オーストラレーシア静脈経腸栄養学会）及び海外における本薬注射剤の承認用量を参考に 2 µg/kg/日と設定した。また、1～11 歳の患者で体重が 50 kg 以上の場合に 12 歳以上の患者の投与量を超えることがないように上限を 100 µg/日と設定した。

国内第 III 相試験において、1～11 歳の患者は 2 µg/kg/日（上限 100 µg/日）、12 歳以上の患者は 100 µg/日を 1 日 1 回 4 週間点滴静注投与した結果、1～11 歳の患者及び 12 歳以上の患者いずれも主要評価項目である「投与 4 週時の血清セレン濃度の変化量」において投与前と比較して上昇が認められた（7.R.1.4 参照）。

また、安全性については、1～11 歳の患者及び 12 歳以上の患者いずれも臨床上大きな問題となる事象は認められず、1～11 歳の患者と 12 歳以上の患者で安全性プロファイルに大きな違いはなかった（7.R.2.3 参照）。

以上より、国内第 III 相試験成績において、1～11 歳の患者と 12 歳以上の患者いずれにおいても有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、国内第 III 相試験に準じて、本剤の開始用量を 12 歳以上の患者は 100 µg/日、12 歳未満の患者では 2 µg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 100 µg/日）と設定することは差し支えないと考える。

7.R.4.1.2 本剤の用量調節方法について

申請者は、本剤の用量調節方法について、以下のように説明している。

用量調節方法について、国内長期投与試験では、1 回あたりの増減量を 1～11 歳の患者では 1 µg/kg/日、12 歳以上の患者では 50 µg/日とし、4 週ごとに血清セレン濃度を測定し用量を調節していた（表 17）。しかしながら、日常診療下で状態の安定している患者で 4 週ごとに血清セレン濃度を測定することは負担が大きく、一方で本剤を初めて投与する患者や血清セレン濃度が安定していない患者等には 4 週間よりも短い間隔で用量調節する必要がある場合も想定される。したがって、添付文書において、一律な用量調節間隔は規定せず、血清セレン濃度は投与開始時及び用量変更時には確認し、過量投与に注意する旨を注意喚起することが適切と考えた。

7.R.4.1.3 本剤の最高用量について

申請者は、本剤の最高用量について、以下のように説明している。

国内長期投与試験では、1～11 歳の患者は 2 µg/kg/日から開始し 1～4 µg/kg/日（体重が 50 kg 以上の場合は 50～200 µg/日）の範囲内（増減量幅は 1 µg/kg/日）で、12 歳以上の患者は 100 µg/日から開始し 50～

200 µg/日の範囲内（増減量幅は 50 µg/日）で血清セレン濃度等に応じて適宜増減することを可能としていた（7.3 参照）。なお、12 歳以上の患者における最高用量は、国内症例報告（JJPEN 9: 484-488, 1987、Postgrad Med J 70: 215-219, 1994 等）や国内医療機関における院内セレン製剤の使用実態調査結果¹²⁾、海外の本薬注射剤の添付文書を参考に、200 µg/日と設定した。また、1～11 歳の患者では、12 歳以上の最高用量が開始用量の 2 倍量であることから、4 µg/kg/日と設定した。

国内長期投与試験の投与 49～52 週時の 4 週間における平均投与量の分布は表 34 のとおりであり、1～11 歳の患者で 4 µg/kg/日、12 歳以上の患者で 200 µg/日が投与されていた患者が一定数認められた。なお、国内長期投与試験において最高用量投与下で血清セレン濃度が基準値（表 14）を下回った患者が 6 例認められたが、いずれの症例も血清セレン濃度は概ね基準値下限付近を推移しており、明らかにセレン欠乏状態が持続する患者はいなかった。

表 34 国内長期投与試験の投与 49～52 週時の 4 週間における平均投与量の分布

1～11 歳 (17 例)		12 歳以上 (21 例)	
投与量	平均投与量の割合	投与量	平均投与量の割合
1.5 µg/kg/日以下	0% (0 例)	50 µg/日以下	23.8% (5 例)
1.5～2.5 µg/kg/日	52.9% (9 例)	50～100 µg/日	23.8% (5 例)
2.5～3.5 µg/kg/日	29.4% (5 例)	100～150 µg/日	19.0% (4 例)
3.5 µg/kg/日超	17.6% (3 例)	150 µg/日超	33.3% (7 例)

また、国内長期投与試験の投与 49～52 週時の投与量別の投与 49～52 週時の有害事象の発現割合は、12 歳以上の患者では 50 µg/日以下 0% (0/5 例)、50～100 µg/日 40.0% (2/5 例)、100～150 µg/日 50.0% (2/4 例) 及び 150 µg/日超 28.6% (2/7 例) であった。また、1～11 歳の患者では 1.5～2.5 µg/kg/日 55.6% (5/9 例)、2.5～3.5 µg/kg/日 40.0% (2/5 例) 及び 3.5 µg/kg/日超 66.7% (2/3 例) であり、検討例数が極めて限られていることに留意する必要があるものの、投与量別で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

以上より、12 歳以上の患者に 200 µg/日、12 歳未満の患者に 4 µg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 200 µg/日）まで増量することは特段問題ないと考えた。

7.R.4.1.4 1 歳未満の患者に対する本剤の必要性及び用法・用量について

申請者は、国内臨床試験の対象外であった 1 歳未満の患者における本剤の必要性及び用法・用量について、以下のように説明している。

1 歳未満の患者は生後すぐに腸管機能不全に陥っており外科手術を必要とする患者であり、治験の対象に含めることが困難と考えられたこと等から、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の対象患者から除外した。しかしながら、本邦において 1 歳未満の患者に本薬を使用した症例報告が複数存在すること（Nutrition 23: 782-787, 2007、日児誌 104: 361-364, 2000 等）から、1 歳未満の患者に対しても本剤のニーズは存在すると考える。海外では 1 歳未満の患者に対して適応を有する本薬の注射剤が存在し、1 歳未満の患者の開始用量及び最高用量は 1 歳の小児と同様に設定されていることから、本邦でも 1 歳未満の患者の用法・用量を 1 歳の小児と同じにすることは妥当と考える。

機構は、本剤の用量について以下のように考える。

¹²⁾ 申請者が国内の医療機関 7 施設に対して院内セレン製剤の使用実態調査を実施し 12 歳以上の患者 9 例の調査票を回収した結果、12 歳以上の患者では 50～200 µg/日で開始後、100～200 µg/日の範囲で維持されていた。

本剤の開始用量について、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験に準じて、12 歳以上の患者では 100 µg/日、12 歳未満の患者では 2 µg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 100 µg/日）とすることは差し支えない。

本剤の用量調節方法について、本剤の増量幅を国内長期投与試験に準じて、12 歳以上の患者では 50 µg/日、12 歳未満の患者では 1 µg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 50 µg/日）までとすることは差し支えない。ただし、血清セレン濃度が過剰にならないように、添付文書において、本剤投与開始時及び用量変更時に血清セレン濃度を確認する必要がある旨を注意喚起する必要がある。

本剤の最高用量について、国内長期投与試験において、12 歳以上の患者では 200 µg/日、12 歳未満の患者では 4 µg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 200 µg）まで増量可能であることが確認できた。国内臨床試験で検討したデータはないが、以下の理由等から、本剤 200 µg/日の投与で効果不十分な患者に対しては、300 µg/日まで増量することは差し支えない。

- 国内長期投与試験において本剤を 200 µg/日¹³⁾ に増量後、血清セレン濃度が 3 回続けて基準値（表 14）の下限未満であった患者が 6 例¹⁴⁾（15～67 歳）認められたこと。
- 国内長期投与試験で 12 歳未満の患者では 4 µg/kg/日まで増量可能であることが確認されたが、12 歳以上の患者に対する本剤の最高用量を 200 µg/日とした場合、体重 50 kg を超える患者では、最高用量が体重あたり 4 µg/kg/日未満となること。
- 当該 6 例における本剤 150 µg/日から 200 µg/日に増量した際の血清セレン濃度の変化は、各症例で最大 1.0～4.1 µg/dL であったことから、本剤 200 µg/日投与で血清セレン濃度が基準値（表 14）の下限未満の患者に対して、国内長期投与試験で設定した増量幅で本剤の用量を増量するのであれば、基準値（表 14）の上限を超えることはないと考えられること。
- 2017 年 5 月に独国で承認された本薬注射剤（販売名「CYSEL」、Evolan Pharma AB 社製剤）において、成人に対してセレンとして 300 µg/日を投与することが認められていること。

ただし、本剤は食事等からのセレン摂取量や本剤の必要量の変化に応じて用量調節を行う必要もあることから、添付文書において、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長期間投与しないよう注意喚起が必要である。

1 歳未満の患者について、本剤の用法・用量に含めることは差し支えない。

本剤の用量について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 本剤の用法について

申請者は、本剤の用法について、以下のように説明している。

本剤は、長期間にわたり投与される場合もあると想定されること、TPN に添加し中心静脈内に点滴静注投与（TPN 投与）の他に末梢静脈内への投与（DIV 投与、Bolus 投与）も考えられることから、国内長期投与試験では TPN 投与の他に末梢静脈内投与（DIV 投与、Bolus 投与）も可能とした。その結果、TPN 投与と比較して末梢静脈内投与で有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった（7.R.1.5 及び 7.R.2.4 参照）。また、国内長期投与試験では投与方法の切替えについても可能としていたところ、1 例において DIV 投与から Bolus 投与への切替えが行われ、切替えによる有効性及び安全性に特段問題は認められなかった。

¹³⁾ 国内長期投与試験における本剤の最高用量。

¹⁴⁾ 当該 6 例は、本剤の用量を 200 µg/日に増量後、血清セレン濃度が少なくとも 1 回、基準値（表 14）の範囲内になったが、血清セレン濃度の測定時点のうち、過半数の時点で基準値（表 14）の下限未満であった。

TPN 療法は長期にわたる栄養管理を目的として行われる栄養療法であり、状態の安定した患者は在宅 TPN 療法（以下、「HPN 療法」）へ移行する。このような医療状況を踏まえ、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では HPN 療法下での本剤投与を可能としていた。なお、投与状況を確認するため、HPN 療法を実施する際には、患者日誌記載と HPN 療法実施に関する指導及び確認を行うことを規定した。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験で TPN 療法を実施した患者のうち、HPN 療法を実施した患者（以下、「HPN 患者」）はそれぞれ 60.0%（9/15 例）及び 92.1%（35/38 例）であった。

国内第 III 相試験において、HPN 患者 9 例及び HPN 療法を実施していない患者（以下、「非 HPN 患者」）6 例の「投与 4 週後の血清セレン濃度（平均値±標準偏差）」はそれぞれ $9.01 \pm 1.80 \mu\text{g/dL}$ 及び $9.13 \pm 2.22 \mu\text{g/dL}$ であった。国内第 III 相試験における症例数は限られていたものの、HPN 患者と非 HPN 患者で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

安全性について、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の併合解析データにおいて、HPN 患者の有害事象及び副作用の発現割合は 93.2%（41/44 例）及び 18.2%（8/44 例）、非 HPN 患者の有害事象及び副作用の発現割合は 88.9%（8/9 例）及び 22.2%（2/9 例）であり、HPN 患者と非 HPN 患者の安全性に臨床的に問題となる差異は認められなかった。

以上より、HPN 療法が有効性及び安全性へ影響を及ぼす可能性は低いことから、本剤を HPN 療法下で投与可能とすることに臨床的に問題はないと考えた。

機構は、本剤の用法について、国内臨床試験成績を踏まえ、1 日 1 回静脈内投与（中心静脈内に投与する場合は TPN 等に添加して点滴静注、末梢静脈内に投与する場合は点滴静注又は緩徐に静脈内注射）と設定することは特段問題ないとする。

本剤の用法について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、国内臨床試験において $200 \mu\text{g/日}$ を超えて本剤を投与したデータがないこと、国内臨床試験における小児患者の検討例数が限られていること等から、本剤の製造販売後に特定使用成績調査を実施し、本剤の安全性等について情報収集し、検討する必要があると考える。

製造販売後調査の詳細について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2、CTD 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善

すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬増量に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の低セレン血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は亜セレン酸ナトリウムを有効成分とする注射剤であり、低セレン血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 7 日

申請品目

〔販 売 名〕	アセレンド注 100 µg
〔一 般 名〕	亜セレン酸ナトリウム
〔申 請 者〕	藤本製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 3 月 29 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 効能又は効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法及び用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。なお、「7.R.2 安全性について」に関して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤を長期投与した際にセレン過剰となる可能性は否定できないことから、本剤を同一用量で漫然と投与しないよう注意喚起するとともに、製造販売後調査等においてセレン過剰症の発現状況について情報収集すること。

専門協議における議論を踏まえ、機構は、本剤の【効能・効果】を承認申請された以下のとおりとすることを了承した。また、機構は、【用法・用量】並びに添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

低セレン血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

食事等により十分にセレンを摂取できない患者に使用すること。

【用法・用量】

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

通常、12歳未満の小児にはセレンとして1日2 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。

<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 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。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤を長期投与した際の安全性（セレン過剰に関連する有害事象等）について確認する必要がある。
- ・ 国内臨床試験において、本剤200 μ g/日超300 μ g/日以下の用量を投与した際の安全性及び1歳未満の患者に投与した際の安全性等については検討されていないため、製造販売後に情報収集する必要がある。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表35に示す安全性検討事項を設定すること、表36に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表37に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用）	・市販直後調査による情報提供

表37 低セレン血症患者を対象とした特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	低セレン血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性等について把握する
調査方法	連続調査方式
対象患者	低セレン血症患者
目標症例数	200例（本剤200 μ g/日超300 μ g/日以下を投与した患者20例以上、1歳未満の患者10例以上）
調査期間	7年4カ月間（登録期間：6年間）
観察期間	52週間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、原疾患、合併症等） ・本剤の投与状況（1日投与量、投与経路、投与期間等） ・血清セレン濃度 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本剤との因果関係、処置等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

低セレン血症

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

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

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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
A-V	Atrio-ventricular	房室
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Bolus 投与	－	本剤を末梢静脈内に 1 日 1 回緩徐に静脈内投与
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DIV	Intravenous drip	末梢点滴静注
DIV 投与	－	本剤を末梢静脈内に 1 日 1 回点滴静注
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECD-GC	Electron capture detector-gas chromatography	電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GSH-Px	Glutathione peroxidase	グルタチオンペルオキシダーゼ
HPN	Home parenteral nutrition	在宅中心静脈栄養
HPN 患者	－	HPN 療法を実施した患者
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectroscopy	誘導結合プラズマ質量分析法
IR	Infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル法
LD ₅₀	Lethal dose 50	50%致死量
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト
NF-κB	Nuclear factor-kappa B	核内因子 κB
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動
RH	Relative humidity	相対湿度
S9	S9 fraction	S9 分画
SD	Sprague-Dawley	－
Se	Selenium	セレン
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TPN	Total parenteral nutrition	中心静脈栄養
TPN 投与	－	本剤を TPN に混合し、中心静脈内に 1 日 1 回持続点滴静注
TR	Thioredoxin reductase	チオレドキシンレダクターゼ
UV/VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視吸光度測定法

機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
切替え例	—	院内製剤からの切替え例
継続例	—	国内第 III 相試験からの継続投与例
国内第 I 相試験	—	試験番号 FPF3400-01-01 (CTD 5.3.5.2.1)
国内第 III 相試験	—	試験番号 FPF3400-03-01 (CTD 5.3.5.2.2)
国内長期投与試験	—	試験番号 FPF3400-03-02 (CTD 5.3.5.2.3)
清涼飲料水評価書 2012	—	清涼飲料水評価書 セレン (食品安全委員会編、 2012)
セレン欠乏症の診 療指針 2016	—	セレン欠乏症の診療指針 2016 (一般社団法人 日本臨床栄養学会 セレン欠乏症の診療指針策 定委員会編、2016)
添加物評価書 2015	—	添加物評価書 亜セレン酸ナトリウム (第 2 版) (食品安全委員会編、2015)
日本人の食事摂取 基準 2015	—	厚生労働省「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」 策定検討会報告書 (厚生労働省編、2015)
非 HPN 患者	—	HPN 療法を実施していない患者
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
米国有害物質・疾 病登録局 (ATSDR) 2003	Toxicological profile for selenium, Sep 2003, Agency for toxic substance and disease registry	—
本剤	—	アセレンド注 100 µg
本薬	—	亜セレン酸ナトリウム
末梢静脈例	—	末梢静脈新規投与例