2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

目次

2.5.1 製品開発の根拠.....1
2.5.1.1 申請医薬品について.....1
2.5.1.2 低セレン血症.....1
2.5.1.3 低セレン血症の診断.....2
2.5.1.4 セレンの摂取.....2
2.5.1.5 治療及び開発の経緯.....3
2.5.1.6 実施した臨床試験と規制当局によるガイダンス及び助言.....3
2.5.1.6.1 実施した臨床試験について.....3
2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言.....4
2.5.1.7 引用文献.....11

表 目次

表 2.5.1-1 各年齢区分における血清セレン濃度（μg/dL）の基準値.....2
表 2.5.1-2 対面助言 P2621 に基づき設定した各試験の目標症例数.....5
表 2.5.1-3 申請時臨床データパッケージ.....8

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
GSH-Px	glutathione peroxidase：グルタチオンペルオキシダーゼ
NRS	Numerical Rating Scale：数値的評価スケール
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
TPN	total parenteral nutrition: 中心静脈栄養

本項において、評価資料とした 3 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

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

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品について

アセレンド注 100 μg（以下、本剤）は、亜セレン酸ナトリウムを有効成分とする注射剤で 1 バイアル 2 mL 中に亜セレン酸ナトリウム 219 μg（セレンとして 100 μg）含んでいる。本剤は注射剤であるため、経口摂取が困難又は経腸的な吸収が見込めない患者に対して使用できる。また、単一の有効成分であるため、他の栄養成分の摂取量と独立して用量調節が可能である。

本剤の有効成分である亜セレン酸ナトリウムは、セレン源の 1 つであり、ドイツ、フランス、英国等で、食物によって補うことができない確定診断されたセレン欠乏等を効能・効果とする注射剤として承認されている [1)-3)]。

セレンは、必須微量元素の 1 つであり、システインの硫黄がセレンに置き換わっているセレノシステインを活性中心に持つセレノプロテインの形で機能する。これまでにヒトでは、25 種類のセレノプロテインが同定されており、抗酸化防御への関与が考えられている GSH-Px を始めとして、甲状腺ホルモン代謝、グルコース代謝等の様々な生理機能に関与することが知られている [4)]。

セレン製剤のセレン源としては、亜セレン酸ナトリウムの他に、セレン酸、セレノメチオニンが使用される。しかしながら、セレン酸は化学的に安定性が高いが、十分な検討がされておらず、静脈内投与では排泄が速いことが知られている。また、セレノメチオニンも安定性は高いが、メチオニンの代わりに組織に取り込まれて蓄積する可能性がある。一方、亜セレン酸ナトリウムは、化学的にやや不安定であるが、セレノプロテインの 1 つである GSH-Px への移行も良好であり、使用頻度が高く、実験データの蓄積が多い。そのため、現時点で TPN 療法に使用するセレン製剤としては、亜セレン酸ナトリウムが最も適切と考えられている [5)-7)]

2.5.1.2 低セレン血症

必須微量元素であるセレンは、生体内で合成することができないため、外部から摂取する必要がある。従って、セレンの十分な摂取が無ければ、次第に欠乏状態となり、生理的に重篤な変化が生じることが知られている。そのため、セレン欠乏症に陥る前に、セレン欠乏を診断し、セレンを補給することによって欠乏症状の発現を予防することが臨床上必要とされている [4),8)]。

低セレン血症は、血清セレン濃度が低下し、生体内でセレンが欠乏した状態である。セレン欠乏の主な要因として、セレンの摂取不足、透析、拡張性心筋症、神経性食欲不振症、C 型慢性肝炎、肝硬変が知られている。実際にセレン欠乏が起きた患者として、セレンを含有していない経腸栄養剤や特殊ミルクを使用している患者、TPN 療法中の患者が知られており、その基礎疾患として重症心身障害児（者）、炎症性腸疾患、短腸症候群、腸管手術後等がある [4)]。

セレン欠乏によりもたらされる病態として、心不全を伴う心筋障害、四肢の筋肉痛や筋力低下、爪の白色化、大赤血球症、肝機能障害、甲状腺機能障害、視力障害や構音障害を伴う脳症、男性不妊、皮膚炎がある [4),9)]。セレン欠乏症の発症機序は十分に解明されてい

ないが、生体セレンレベルの低下に伴い、セレノプロテインの一部の生理的機能が低下することに起因すると考えられる。

2.5.1.3 低セレン血症の診断

本剤の投与対象は、血清セレン濃度が低下し、生体内でセレンが欠乏した状態である低セレン血症患者である。また、セレン過剰により、胃腸障害、神経障害、呼吸神経障害、心筋梗塞、腎障害が起こることが知られている[4]。従って、血清セレン濃度の基準値を設定し、血清セレン濃度をモニタリングすることが重要である。本製剤の開発に当たっては、高橋、杉浦の報告[10]及び「日本人小児の臨床検査基準値　小児基準値研究班編　日本公衆衛生協会　1997」[11]の結果に基づいて設定し、臨床試験を実施した（表 2.5.1-1）。本表における各年齢区分の基準値下限未満を「低セレン血症」とすることで問題ないと考える。

なお、本表と同様の基準値がセレン欠乏症の診療指針 2016 で紹介されている。

表 2.5.1-1 各年齢区分における血清セレン濃度（μg/dL）の基準値

年齢（歳）	男性	女性
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～	10.5～17.3	10.5～17.3

2.5.1.4 セレンの摂取

セレンは食事により供給される。日本の一般的な食事では、セレン含有量の高い食品（魚介類、畜肉・卵類、及び北米産小麦を原料とするパン、パスタ、中華麺）を摂取する機会

が多いが、国産のコメのセレン含有量は低いことから、極端な偏食を行えば、セレン摂取量が減少し、欠乏水準になることもあり得ると考えられている[4)]。

2.5.1.5 治療及び開発の経緯

2.5.1.1 でも述べたとおり、外国においては、ドイツ、フランス、英国等で、食物によって補うことができない確定診断された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[1)-3)]。

一方、国内では、「セレン欠乏症の診療指針 2016」において、栄養療法施行中のセレン欠乏症予防のための補給が推奨されているが、低セレン血症を効能・効果とするセレン製剤は承認されておらず、院内製剤か市販の栄養機能食品等で治療が行われているのが現状である。しかしながら、消化管からの吸収が見込めない場合にセレン補給が可能な注射剤は、特定の設備及び人員を有する医療機関のみで製造され、使用できる患者は限られている。

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

2.5.1.6 実施した臨床試験と規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.6.1 実施した臨床試験について

実施した臨床試験の概要について、以下に記載する。

1) 中心静脈栄養療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした FPF3400 の第 III 相試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-01 試験）

中心静脈栄養（TPN）療法施行中のセレン欠乏を示す患者における本剤の有効性及び安全性を検討するため、TPN 療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象として、投与開始時 12 歳以上の被験者には本剤を 100 μg/日、投与開始時 1 歳以上 11 歳以下の被験者には本剤を 2 μg/kg/日（最大 100 μg/日）4 週間連日投与し、主要評価項目として血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量を評価した。

なお、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談[redacted] に基づき、[redacted]こととした。

試験の結果、治験薬投与前から投与 4 週間後又は中止・脱落時の血清セレン濃度の変化量は 5.70±2.42 μg/dL であり、統計的な有意差が認められた。

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

試験開始時の治験課題名は、中心静脈栄養療法施行中のセレンの補充を必要とする患者を対象としたFPF3400の長期投与試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-02試験）であり、TPN療法施行中のセレン補充を必要とする患者を対象とした本剤の継続長期投与時及び院内製剤から本剤に切り替えた際の長期投与時における有効性及び安全性の検討を目的とし、FPF3400-03-01試験から継続して参加した症例（継続投与症例）と院内製剤から本剤に切り替えた症例（切替投与症例）が本試験の対象とされていた。その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted]に基づき、[redacted]。[redacted]。[redacted]の有効性及び安全性を検討するため、[redacted]に変更した。また、[redacted]することとした。

本試験について投与52週までの結果を解析したところ、主要評価項目である各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は、60.0%～77.8%であり、また、最終評価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%を上回っていた。なお、本試験は本剤の製造販売承認日まで継続予定である。

3)　健常人を対象としたFPF3400の末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験（FPF3400-01-01試験）

FPF3400-03-02 試験に治験薬を末梢静脈から投与する被験者群を追加するに当たって、末梢静脈からの投与の安全性を検討するために健康な日本成人男性を対象に実施した。

試験の結果、主要評価項目である血管痛NRSの推移について、いずれの評価時期（投与1分後、5分後、15分後、30分後、1時間後又は中止・脱落時）においても有意な変化はみられなかった。

2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言

本剤の開発に当たって、PMDAと対面助言を複数回行った。

以下に、行った相談の概要を記載する。

1)　[redacted]について

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted]において、[redacted]とし、承認申請することの妥当性について相談した。

[redacted]については、[redacted]とすることについて特に異論はないが、[redacted]を確認することも一案である旨の見解を得た。また、[redacted]、[redacted]

[redacted]検討するよう助言を受けた。本助言を受けて、[redacted]、[redacted]ことをした。[redacted]を表 2.5.1-2 のとおりに設定した。また、[redacted]、承認申請することについては[redacted]、[redacted]、[redacted]との助言があった。本助言を受けて、[redacted]することとした。

表 2.5.1-2 [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2) [redacted]することについて

[redacted]、[redacted]、[redacted]。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談[redacted]にて[redacted]相談した。[redacted]、[redacted]、[redacted]との見解を得た。[redacted]、[redacted]ことをした。

3) [redacted]について

[redacted]、[redacted]、[redacted]。

[redacted]

しかし、その後 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した [redacted] 相談 [redacted] にて [redacted] について相談を実施し、[redacted] した。

[redacted]

また、[redacted]、[redacted] した。

4)　申請臨床データパッケージについて

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施された [redacted] 相談 [redacted] において、以下の [redacted] の妥当性について相談した。

[redacted]

本相談では、[redacted]、[redacted] 説明した。

相談の結果、[redacted]、[redacted] に係る承認申請をすることは差支えないと考えるとの見解を得た。これを受けて、[redacted] 承認申請を行うこととした。

本相談後、[redacted]、最終的には以下の効能・効果及び用法・用量で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

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

表 2.5.1-3 申請時臨床データパッケージ

試験/文献（Phase）[関係するCTD M2 パート]	目的	デザイン	対象	治験薬 投与量 投与経路・投与方法 投与期間	登録時被験者数[1] 開始時 TPN 被験者数 開始時静脈内注射又は点滴静注被験者数	患者区分	年齢区分別症例数					区分
							0歳	1—5歳	6—11歳	12—18歳	19歳以上	
短期試験（III）[2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	有効性・安全性	非盲検非対照	TPN 中のセレン欠乏を示す患者	FPF3400 1 歳以上 11 歳以下；2 μg/kg/日 12 歳以上；100 μg/日 中心静脈栄養剤に混合し 6-24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 4 週間	15 15 該当なし			0	5	2	8	評価
長期試験（III）[2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	長期・有効性・安全性・用量調節法	非盲検非対照	セレンの補充を必要とする患者 ・継続投与患者 ・切替投与患者 ・末梢静脈新規投与患者	FPF3400 ［開始時］ 1 歳以上 11 歳以下；2 μg/kg/日 12 歳以上；100 μg/日 ［投与量調節］ 1 歳以上 11 歳以下；1～4 μg/kg/日 12 歳以上；50～200 μg/日 ・中心静脈栄養剤に混合し 6-24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 ・静脈内注射又は末梢点滴静注 52 週間（中間解析時）	48 38 10	継続		0	5	1	7	評価
						切替		9	6	6	4	
						末梢静脈内注射		0	0	0	5	
						末梢点滴静注		1	0	0	4	

[1]登録時被験者数には完全除外症例を含んでいない。

試験/文献（Phase）[関係するCTD M2 パート]	目的	デザイン	対象	治験薬 投与量 投与経路・投与方法 投与期間	登録時被験者数[1] 開始時 TPN 被験者数 開始時静脈内注射又は点滴静注被験者数	患者区分	年齢区分別症例数					区分
							0歳	1—5歳	6—11歳	12—18歳	19歳以上	
第 I 相試験（I） [2.5.5、2.7.4、2.7.6]	安全性	非盲検 非対照	健康な日本人成人男性志願者	FPF3400 200 μg/日 1 分程度かけて静脈内注射 1 日（単回投与）	11 該当なし 11						11	評価
試験 院内セレン製剤国内使用実態調査[2] [2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	有効性・安全性・用量調節法確認		院内セレン製剤の処方が多い医療機関における過去 5 年の使用実態		21		1	8	3	3	6	参考
文献 国内症例報告 [2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	有効性・安全性		セレン欠乏に対し院内セレン製剤が静注された症例報告 28 報		該当なし		7	7	3	2	21	参考
文献 成書 [2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	用法・用量		ハリソン内科学 第 5 版 小児科学 第 3 版	成人/小児の用法・用量								参考

[2] [redacted] 時には未確定であった登録時被験者数と年齢区分別症例数について、本使用実態調査の結果に基づき、記載した。

試験/文献（Phase）[関係するCTD M2 パート]	目的	デザイン	対象	治験薬 投与量 投与経路・投与方法 投与期間	登録時被験者数[1] 開始時 TPN 被験者数 開始時静脈内注射又は点滴静注被験者数	患者区分	年齢区分別症例数					区分
							0歳	1—5歳	6—11歳	12—18歳	19歳以上	
文献 国内ガイドライン [2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	有効性・安全性・用法・用量		セレン欠乏症の診療指針 2016 静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版	成人/小児の用法・用量								参考
文献 海外ガイドライン [2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6]	有効性・安全性・用法・用量		ガイドライン ASPEN ESPEN AuSPEN	成人/小児の用法・用量								参考

2.5.1.7 引用文献

1) Selenase 添付文書（イギリス）（参考資料 CTD 5.4.42）
2) Selenase 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.44）
3) SELENIUM INJECTABLE A 添付文書（フランス）（参考資料 CTD 5.4.45）
4) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり,小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会, 2016.（参考資料 CTD 5.4.69）
5) 山東 勤弥. 2, 3 か月以上の TPN 管理下でのセレン濃度の検査頻度と補給方法　そのエビデンス. 医学のあゆみ. 2004; 209:265-72.（参考資料 CTD 5.4.75）
6) 増本 幸二, 中村 晶俊, 岡 陽一郎, 江角 元史郎, 手柴 理沙, 永田 公二ほか. セレン投与の必要性. 小児外科. 2011;43(4):375-9. （参考資料 CTD 5.4.90）
7) 山東 勤弥, 中島 康子, 髙木 洋治, 岡田 正, 根津 理一郎. 静脈栄養施行時のセレン動態. JJPEN. 1987; 9(3): 484-8. （参考資料 CTD 5.4.73）
8) 岩佐 正人, 竹山 廣光, 田中 芳明 編. 静脈経腸栄養ハンドブック. 東京: 南江堂;2011.（参考資料 CTD 5.4.61）
9) 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.（参考資料 CTD 5.4.67）
10) 高橋 章, 杉浦 正彦. 血清中セレンの測定法. Biomed Res Trace Elements. 1991;2（2）267-8.（参考資料 CTD 5.4.78）
11) 日本公衆衛生協会. 飯田 暢子. セレン[Se]. In: 小児基準値研究班編. 日本人小児の臨床検査基準値.（参考資料 CTD 5.4.58）

2.5.3 臨床薬理の概括評価

目次

2.5.3 臨床薬理の概要.....3
2.5.3.1 概観.....3
2.5.3.2 内因性要因の検討.....4
2.5.3.2.1 性別の影響.....4
2.5.3.2.2 年齢の影響（小児・高齢者・授乳婦）.....4
2.5.3.2.3 人種の影響.....5
2.5.3.2.4 腎機能障害の影響.....6
2.5.3.2.5 肝機能障害の影響.....7
2.5.3.3 TPN 施行患者の血中セレンパラメータの変動.....7
2.5.3.4 薬物動態.....8
2.5.3.5 薬力学的作用.....8
2.5.3.6 臨床薬理のまとめ.....9
2.5.3.7 引用文献.....10

表 目次

表 2.5.3-1 臨床薬理試験.....3

略号一覧

語句略語	語句略語内容
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノ基転移酵素
ASPEN	American society for parenteral and enteral nutrition：米国静脈経腸栄養学会
AuSPEN	Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition : オーストラレーシア静脈経腸栄養学会
CRF	Chronic renal failure：慢性腎障害
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DMSe	Dimethylselenide：ジメチルセレニド
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism：欧州静脈経腸栄養学会
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition：欧州小児消化器肝臓栄養学会
ESRD	End stage renal disease：終末期腎疾患
GSH-Px	Glutathione peroxidase：グルタチオンペルオキシダーゼ
HD	Hemodialysis：血液透析
ICU	Intensive Care Unit：集中治療室
NS	Not significant：有意でない
P	Probability：確率
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態学
PN	Parenteral nutrition：静脈栄養法
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
Se	Selenium：セレン
SeP	Selenoprotein P：セレノプロテイン P
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome：全身性炎症反応症候群
TMSe	Trimethylselononium ion：トリメチルセレノニウムイオン
TPN	Total parenteral nutrition：中心静脈栄養法

本項において、評価資料とした 2 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

臨床試験名	本項での記載
中心静脈栄養療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした FPF3400 の第 III 相試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-01 試験）	短期試験
セレンの補充を必要とする患者を対象とした FPF3400 の長期投与試験－多施設共同オープン試験－（FPF3400-03-02 試験）	長期試験

2.5.3 臨床薬理の概要

2.5.3.1 概観

本剤の臨床薬理試験は実施していない。参考として、亜セレン酸ナトリウムの薬物動態の特性を明らかにするために実施された臨床薬理試験の 20 文献[1-19]から得られた成績を示す（表 2.5.3-1 参照）。健康人に ^{74}Se 標識亜セレン酸塩又は ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを経口投与したとき、経口吸収率は 44～90%と良好であることから、静脈内投与以外に経口投与の報告も採用した[2,20]。なお、性別の影響を考察した臨床薬理試験は確認できなかったため、短期試験及び長期試験の部分集団解析の結果を外挿することとした。

表 2.5.3-1 臨床薬理試験

No	目的		対象者	参照先
1	分布・排泄	^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回静脈内投与の薬物動態	診断目的で ^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウムを用いた患者（外国人）	2.7.2.2.2.1
2	吸収・排泄	^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康人女性（外国人）	2.7.2.2.2.2
3	分布・代謝	^{74}Se 標識亜セレン酸塩単回静脈内点滴投与の薬物動態	健康人男性（外国人）	2.7.2.2.2.3
4	排泄	セレン栄養状態の排泄への影響の検討	3 地域の異なるセレン栄養状態の男性被験者（外国人）	2.7.2.2.2.4
5	排泄	^{77}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康人男性（外国人）	2.7.2.2.2.5
6	代謝・排泄	亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康人（外国人）	2.7.2.2.2.6
7	分布・排泄 薬力学	・TPN が血清中セレンパラメータに及ぼす影響の検討 ・亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与の薬物動態	TPN 施行患者（日本人）	2.7.2.2.2.7
8	薬力学	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与（増量）の薬物動態	TPN 施行患者（外国人）	2.7.2.2.2.8
9	薬力学	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与（bolus）の薬物動態	TPN 施行患者、短腸症患者（外国人）	2.7.2.2.2.9
10	薬力学	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与の薬物動態	TPN 施行患者、短腸症患者（外国人）	2.7.2.2.2.10
11	吸収・排泄	^{75}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与後の静脈内投与（点滴、bolus）の薬物動態	TPN 施行患者、短腸症患者（外国人）	2.7.2.2.2.11
12	吸収・分布・排泄 薬力学	亜セレン酸ナトリウム静脈内投与後の薬物動態（on-off 試験）	TPN 施行患者（日本人）	2.7.2.2.2.12
13	薬物動態学的相互作用（吸収）	^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウムとアスコルビン酸との薬物相互作用	健康人男性（外国人）	2.7.2.2.2.13
14	性別	短期試験、長期試験での部分集団解析	・短期試験患者（低セレン血症） ・長期試験患者（セレンを必要とする患者）	2.7.2.2.2.14
15	乳児（吸収・排泄）	^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム含有製剤経口摂取の薬物動態	健康乳児（外国人）	2.7.2.2.2.15

No	目的		対象者	参照先
16	授乳婦 （分布・排泄）	^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウム単回経口投与の薬物動態	健康授乳婦、授乳していない女性、妊娠経験のない女性（外国人）	2.7.2.2.2.16
17	腎機能障害	血中セレン濃度	慢性腎障害患者（外国人）	2.7.2.2.2.17
18	腎機能障害	血中セレン濃度及び GSH-Px 活性	慢性腎障害患者（外国人）	2.7.2.2.2.18
19	腎機能障害	亜セレン酸ナトリウム反復静脈内投与後の薬物動態	慢性尿毒症患者、血液透析（外国人）	2.7.2.2.2.19
20	肝機能障害	血中セレン濃度及び GSH-Px 活性	慢性肝疾患患者（外国人）	2.7.2.2.2.20

2.5.3.2 内因性要因の検討

2.5.3.2.1 性別の影響

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

また、亜セレン酸ナトリウム製剤は、セレン欠乏の治療薬としてドイツ、フランス、英国等の 15 ヵ国で承認されており、世界で広く使用されているが、承認国で男女の投与量を区別して設定している国はない（2.7.2.3.3.3.1 参照）。

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

2.5.3.2.2 年齢の影響（小児・高齢者・授乳婦）

2.5.3.2.2.1 小児

1 歳未満の健康乳児 9 例（男性 6 例、女性 3 例、生後 64～198 日、体重 4.69～7.93 kg）に、^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム含有乳児用製剤を反復経口摂取後、^{74}Se の吸収及び排泄を検討した。^{74}Se 処置前、最低 1 週間はセレン無添加の試験用製剤（Carnation Follow-Up®、Carnation、Glendale、CA、USA: Se が追加されていない人工乳で、セレン濃度は 0.16 μmol Se/L（約 1.2 μg Se/dL））を、試験期間 3 日間は ^{74}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 10 μg を投与した。総セレン摂取量（平均 60.8 μg）に基づく吸収率及び尿中排泄率は、それぞれ平均 75.7%及び 34.9%であった（2.7.2.2.2.15 参照） [14]。

国内ガイドラインでのセレン注射剤の用法・用量は、日本臨床栄養学会のセレン欠乏症の診療指針 2016 年 [21] では、小児は 2～5 μg Se/kg/日であり、経口投与又は静脈内投与するとしている。また、日本静脈経腸栄養学会の静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版（2014 年）[22] では、新生児で 3 ヵ月を超える PN を施行する場合には 3～5 μg Se/kg/日としている。また、日本病院薬剤師会の病院薬局製剤に関する書籍には、セレン注射剤の調製法とともに用法・用量が記載されている [23,24]。

海外ガイドラインでのセレン注射剤の用法・用量は、米国静脈経腸栄養学会（ASPEN）[25,26]、欧州静脈経腸栄養学会（ESPEN） [27-31]、欧州静脈経腸栄養学会／欧州小児消化器肝臓栄養学会（ESPEN/ESPGHAN） [32]、オーストラレーシア静脈経腸栄養学会（AuSPEN） [33,34]

で、小児の治療開始用量を 2 μg/kg 前後に設定しており、小児でのセレン経静脈補給の必要性が示されている。

2.5.3.2.2.2 高齢者

日本人の食事摂取基準 2015 年版[35]では、男性と女性の両者とも、セレン推定平均必要量と推奨量は 12 歳以上では同様である。よって、100 μg Se/日（経静脈）の投与量は必要量及び推奨量を満たしており、有効性が期待できる。日本人の食事摂取基準 2015 年版[35]では、70 歳以上の女性の耐容上限量は 330 μg Se/日である。経口摂取されたセレンの 90%が吸収されると考えると、297 μg Se/日がこの年齢層のセレン静脈内投与の耐容上限量と推定できる。成人での本剤の基本投与量 100 μg Se/日（経静脈）は推定耐容上限量以下であり、これを高齢者での基本用量としたことに安全性の問題はないと考えられる。

2.5.3.2.2.3 妊婦・授乳婦

亜セレン酸ナトリウム製剤は母乳中への移行が認められるものの、授乳婦では非授乳婦に比べ、尿中排泄率は少ないことから（2.7.2.2.2.16 参照）[15]、授乳婦の体内セレン濃度は、低下し難いと考えられる。日本人の食事摂取基準 2015 年版[35]ではセレンについて、妊婦と授乳婦では平均摂取必要量や推奨量に対して付加量を設定している。本剤の投与量 100 μg Se/日は、これらの付加量を含めた十分な投与量として設定されている。

授乳中の健康人女性（授乳婦）6 例、分娩後 2～3 ヵ月授乳をしていない健康人女性 6 例及び妊娠経験のない健康人女性 7 例の 3 群を対象として、^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウム 41.6 μg を経口投与した結果、^{76}Se 標識亜セレン酸ナトリウムは授乳婦群で吸収され、母乳中に移行した。授乳婦の ^{76}Se 尿中排泄率は他の 2 群よりも低かった（2.7.2.2.2.16 参照）[15]。

授乳婦と妊婦では、哺乳時のセレンの消失及び妊娠中に生じる体重（血液体積）の増加などの要因を考慮すべきである。日本人の食事摂取基準 2015 年版[35]では、授乳婦と妊婦では摂取量（推定平均必要量と推奨量）に付加量を設定している。女性の推定平均必要量と推奨量は、12 歳以上では同様であり、推定平均必要量は 20～25 μg Se/日、推奨量は 25～30 μg Se/日である。推奨量 30 μg Se/日に授乳婦の付加量 20 μg Se/日を加えると 50 μg Se/日となり、これは本剤の基本投与量（100 μg Se/日、経静脈）で十分補える量である。12～59 歳の女性での耐容上限量は 320～350 μg Se/日である[35]。経口摂取されたセレンの 90%が吸収されると考えると、288～315 μg Se/日がこの年齢層のセレン静脈内投与の耐容上限量と推定できる。本剤の成人の基本投与量 100 μg Se/日（経静脈）は推定耐容上限量以下であり、妊婦・授乳婦での基本用量としたことに安全性の問題はないと考えられる。また、長期試験での最大用量である 200 μg Se/日（経静脈）も推定耐容上限量以下である。

2.5.3.2.3 人種の影響

亜セレン酸ナトリウム（静脈内投与）の人種差を検討した研究報告はない。そこで、各国の亜セレン酸ナトリウム注射剤の承認用量について考察する。

亜セレン酸ナトリウム製剤は、セレン欠乏の治療薬としてドイツ、フランス、英国等の 15 ヵ国で承認されており、世界で広く使用されている（2.7.2.3.3.3.1 参照）。成人の通常用量は 100～200 μg Se/日を中心に設定されている。英国等の欧州諸国で最大用量が 500 μg Se/

日に設定されているが、これはICUでの需要と関連したものである。欧州のICUでは300～1,000 μg Se/日（経静脈）で9～28日間処置されたとの報告がある[36]。このような治療法は日本ではまだ浸透していない。このように各国の成人の基本維持量（点滴静注、静注でのセレン補充）に基本的な差はないと考える。

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

2.5.3.2.4 腎機能障害の影響

慢性腎不全患者（外国人）で､血中セレン濃度を評価した（2.7.2.2.2.17 参照）[16]。血清、血漿及び全血中セレン濃度はすべて、3 群の腎障害患者群とそれぞれの健康人対照群との間で有意な差はなかった。HD実施のESRD患者群では、血清及び血漿中セレン濃度はHD前と比べ有意に高かった。全血中セレン濃度はHD前後で有意な差はなかった。

CRF患者（外国人）の血漿中セレン濃度及び血中GSH-Px活性を評価した（2.7.2.2.2.18 参照）[17]。病期の異なる4群のCRF患者計150例と、健康人対照30例を対象として、血漿中セレン濃度及び血漿中GSH-Px活性を検討した。最も進行度が高いIV群患者では、血漿中セレン濃度は健康人対照群と比較して28～32%低かった。血漿中GSH-Px活性は、CRF患者群の腎障害の進行とともに漸減し、IV群では健康人対照群の34%にまで低下した。

血液透析患者（外国人）へのセレン反復静脈内投与した報告では、慢性尿毒症のHD施行患者6例に、グルコン酸亜鉛と、亜セレン酸ナトリウム（50 μg/日、3回/週、5週、その後100 μg/日を3回/週で15週間）を反復静脈内投与した（2.7.2.2.2.19 参照）[18]。両薬剤とも、4時間の各HD施行の最終15分間に投与した。血漿中セレン濃度は、投与後に上昇したが、基準値には到達しなかった。血漿中GSH-Px活性は、投与20週間後に上昇したが基準値未満であった。血漿中GSH-Px活性は、投与4週間後以降はそれ以前と比較して有意に上昇した。血漿中セレン濃度と血漿中GSH-Px活性に有意な相関を認めた。検討した用量の範囲では、セレンの毒性は見られなかった。

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

2.2.2.2.2.17の研究では透析過程でセレンは消失しないことも示しており、これを支持する他の報告もある[37]。

一方で透析患者では血漿中セレン濃度が低下するとの報告があり[38,39]透析患者では食事制限によるセレン摂取量の低下、腸管でのセレン吸収低下及び透析膜を介する消失の影響を受ける[38]と報告している。また、腎障害が重篤な程、血中セレン濃度は低下することを示し、末期患者では血漿GSH-Px活性が34%にまで低下している報告がある[17]。これはタンパク質摂取制限を受けていること及びアルブミンと共にセレンが尿中排泄されることと関連していると考察している。

実際に腎機能障害患者へセレンを静脈内投与した報告[18]は、慢性尿毒症のHD患者ではセレン指標が基準値未満に低下しており、亜セレン酸ナトリウムを投与した結果、血漿中セレン濃度及び血漿中GSH-Px活性は基準値近くまで上昇し、血漿中セレン濃度と血漿中

GSH-Px 活性に有意な相関を認めている。また、検討した用量範囲でセレンの毒性は見られていない。

以上から、CRF 患者の血中セレンパラメータは、患者のセレン摂取量低下や腸管吸収の低下、尿中排泄の増加、透析などの影響を受ける可能性がある。CRF や透析の影響がないとする報告 [17] もあるが、腎障害（透析を含む）が体内のセレン保持を低下させる因子である可能性は否定できない。腎障害患者、特に障害末期患者では血中セレン指標を測定し、慎重投与することが安全性を確保する上で推奨される。

2.5.3.2.5 肝機能障害の影響

慢性肝疾患患者（外国人）の血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px を評価した（2.7.2.2.2.20 参照） [19]。慢性肝疾患患者 123 例 2 群及び健康人対照 50 例、計 3 群を対象として、血漿中セレン濃度及び血漿中 GSH-Px 活性を評価した。慢性肝疾患患者は、A 群（ALT≦40 U/L）、B 群（ALT > 40 U/L）の亜群を設けた。血漿中セレン濃度は、慢性肝疾患患者では対照群と比較して有意に低かった。血漿中 GSH-Px 活性は、高 ALT 値の患者（I 群 A、II 群 A）で対照群と比較してわずかであるが有意に高かった。

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

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

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

2.5.3.3 TPN 施行患者の血中セレンパラメータの変動

TPN 施行に伴いセレン摂取が断たれると、血中セレンパラメータのうち血清中セレン濃度と血清中 GSH-Px 活性は 1 ヵ月後から低下する傾向が認められた（2.7.2.2.2.7 参照）。このように、TPN 施行後のセレン投与の必要性を示す指標としては、血清中セレン濃度と血清中 GSH-Px 活性が有用であることが示唆される。伊藤ら [40] はクローン病患者に亜セレン酸ナトリウム 100 μg Se/日を投与することにより、血清中セレン濃度が投与前の 2 μg/dL 以下から投与後 4 週間で 11 μg/dL に上昇・回復化し、その後 6 ヵ月の投与で爪床白色化などのセレン欠乏症状が改善したことを報告している。同様に血清中セレン濃度はセレン投与後の症状回復と共に上昇するという報告が多い [41-43]。これらの報告もまた、血清中セレン濃度がセレン投与の必要性を示す指標となることを示唆している。

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

2.5.3.4 薬物動態

亜セレン酸ナトリウムは、投与後、血球及び血漿間で速やかに分配され、主に血漿中に分布する。血漿中ではGSH-PxやSePなどのタンパクに取り込まれていると推定されるが、*in vitro* での試験結果から、亜セレン酸ナトリウム由来セレンの血漿タンパク結合には、血球への取り込みと還元過程が必須であると考えられた（2.7.2.3.2.1 参照）。

血球へ取り込まれた後に還元されたセレンは、アルブミンと結合し、肝臓へ移行する。肝臓へ移行したセレンはセレノプロテインの生合成に利用され、過剰なセレンはメチル化体及びセレノシュガーとして排泄される。また、セレノプロテインはセレノシステインを経由してセレン化水素（H_2Se）へ分解され、その一部は再びセレノプロテインとして再利用される。

亜セレン酸ナトリウムは、ほとんどが尿中に排泄され、代謝物としては TMSe、セレノシュガー1, 3 が検出された。尿中の主要代謝物は、セレノシュガー1 及び TMSe と考えられている（2.7.2.2.2.6 参照）。また、セレンを過剰に摂取すると呼気中に DMSe が認められ、ニンニク臭の原因となる（2.7.2.3.2.2 及び 2.7.2.3.2.3 参照）。

In vitro 及び *in vivo* 試験それぞれにおいて、亜セレン酸ナトリウム投与による CYP 阻害が報告されているが（2.7.2.2.1.5 参照）、臨床使用時に薬物代謝阻害酵素が阻害される可能性は低いと考えられる。

2.5.3.5 薬力学的作用

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

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

その他の臨床薬理試験においても、セレン反復静脈内投与（点滴、bolus）により、血中セレン濃度及び GSH-Px 活性が上昇・維持されることが報告されている（2.7.2.2.2.8、2.7.2.2.2.9、2.7.2.2.2.10 参照）[8-10]。

以上から、亜セレン酸の反復投与後には血漿中セレン濃度と GSH-Px 活性が一定のレベルで維持されることが示された。生体内では、セレン濃度及び GSH-Px 活性は恒常性維持により調節されていることが示された。

2.5.3.6 臨床薬理のまとめ

TPN 施行患者などの低セレン血症患者に、亜セレン酸剤を成人に対して 100～200 μg/日の用量反復静脈内投与（点滴、bolus）することにより、血清（血漿）中セレン濃度と GSH-Px 活性が上昇・維持することが示された。また、点滴注射と bolus 投与では体内残存率（排泄率）に差がないとの報告もあり（2.7.2.2.2.11 参照）、本剤の用法・用量として、点滴静注及び bolus 投与の投与量を区別していないことに対して、有効性、安全性の観点から特段問題がないことを示す。

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

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

2.5.3.7 引用文献

1) Jereb M, Falk R, Jereb B, Lindhe C. Radiation dose to the human body from intravenously administered ^{75}Se-sodium selenite. J Nucl Med. 1975;16(9):846-50.
2) Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [^{75}Se]selenite in young women. Br. J. Nutr. 1974;32(1):47-57.
3) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Grunwald E. Effect of dietary selenium restriction on selected parameters of selenium status in men with high life-long intake. J Nutr Biochem. 1999;10(10):564-72.
4) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Daniels L. Metabolism of selenite in men with widely varying selenium status. J Am Coll Nutr. 1999;18(5):462-9.
5) Kremer D, Ilgen G, Feldmann J. GC-ICP-MS determination of dimethylselenide in human breath after ingestion of ^{77}Se-enriched selenite: monitoring of in-vivo methylation of selenium. Anal Bioanal Chem. 2005;383(3):509-15.
6) Kuehnelt D, Juresa D, Kienzl N. Marked individual variability in the levels of trimethylselenonium ion in human urine determined by HPLC/ICPMS and HPLC/vapor generation/ICPMS. Anal Bioanal Chem. 2006;386(7-8):2207-12.
7) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.
8) Lane HW, Lotspeich CA, Moore CE, Ballard J, Dudrick SJ, Warren DC. The effect of selenium supplementation on selenium status of patients receiving chronic total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(2):177-82.
9) Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhøj J, Jarnum S. Selenium depletion in patients on home parenteral nutrition the effect of selenium supplementation. Biol Trace Elem Res. 1993;39(1):81-90.
10) Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Christiansen J, Laursen H, Kristensen JH, et al. The effect of selenium supplementation on skeletal and cardiac muscle in selenium-depleted patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995;19(5):351-5.
11) Rannem T, Hylander E, Ladefoged K, Staun M, Tjellesen L, Jarnum S. The metabolism of [^{75}Se]selenite in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1996;20(6): 412-6.
12) 山東 勤弥. 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. 外科と代謝・栄養. 1989;23(4):225-38.
13) Martin RF, Young VR, Blumberg J, Janghorbani M. Ascorbic acid-selenite interactions in humans studied with an oral dose of 74SeO3(2-). Am J Clin Nutr. 1989;49(5):862-9.
14) Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatr Res. 2002;51(1):71-5.

15) Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. Analyst. 1992;117(3):559-62.
16) Milly K, Wit L, Diskin C, Tulley R. Selenium in renal failure patients. Nephron. 1992;61(2):139-44.
17) Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitius J, Wasowicz W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. J Trace Elem Med Biol. 2004;17(4):291-9.
18) Richard MJ, Ducros V, Forêt M, Arnaud J, Coudray C, Fusselier M, et al. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. Time-course of glutathione peroxidase repletion and lipid peroxidation decrease. Biol Trace Elem Res. 1993;39(2-3):149-59.
19) Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. Acta Biochim Pol. 2003;50(4):1147-54.
20) Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Kinetics of a single administration of ^{74}Se-selenite by oral and intravenous routes in adult humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12(4):351-5.
21) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016. http://www.jscn.gr.jp/pdf/selen2016.pdf
22) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.
23) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.
24) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤事例集―院内製剤の調製及び使用に関する指針準拠. 2013. p35-6.
25) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.
26) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.
27) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.
28) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.

29) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.
30) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.
31) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.
32) B. Koletzko, C. Agostoni, P. Ball, V. Carnielli, C. Chaloner, J. Clayton, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:S39–46.
33) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.
34) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.
35) 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.
36) Strachan S, Wyncoll D. Selenium in critically ill patients. JICS. 2009;10(1):38-43.
37) Wallaeys B, Cornelis R, Mees L, Lameire N. Trace elements in serum, packed cells, and dialysate of CAPD patients. Kidney Int. 1986;30(4):599-604.
38) Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. Nephron. 1985;41(3):217-22.
39) Leung A, Henderson I, Fell G, HallD, Kennedy AC. Selenium deficiency in chronic ureamia and dialysis. Proc Eur Dial Transplant Soc-Eur Ren Assoc. 1985;22:1134-8.
40) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.
41) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 諭史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.
42) Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1983;37(2):319-28.
43) 北野 良博, 横森 欣司, 大倉 充久. 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の 1 例. 小児外科. 1992;24(7):827-31.

2.5.4　有効性の概括評価

目次

2.5.4 有効性の概括評価.....3
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要.....3
2.5.4.1.1 試験デザインの概略.....4
2.5.4.1.2 対象集団.....5
2.5.4.1.3 臨床成績.....6
2.5.4.2 調査・症例報告（参考資料）.....10
2.5.4.2.1 国内外のガイドライン、成書及び海外で承認されている亜セレン酸ナトリウム注射製剤の添付文書.....10
2.5.4.2.2 セレン製剤（注射剤）に関する使用実態調査.....11
2.5.4.2.3 症例報告.....11
2.5.4.3 有効性のまとめ.....11
2.5.4.4 参考文献.....13

表　目次

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた国内臨床試験一覧.....3
表 2.5.4-2　参考資料として用いた成書・ガイドライン一覧.....4
表 2.5.4-3　参考資料として用いた文献・調査一覧.....4
表 2.5.4-4　長期試験投与量調節方法.....5
表 2.5.4-5　長期試験投与量調節一覧.....5
表 2.5.4-6 長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分における血清セレン濃度.....7
表 2.5.4-7 長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分において投与開始前に血清セレン濃度が基準値未到達であった症例の血清セレン濃度の推移.....8
表 2.5.4-8 長期試験（末梢新規投与患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分症例の血清セレン濃度.....8

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition：米国静脈経腸栄養学会
AuSPEN	Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition：オーストラレーシア静脈経腸栄養学会
CI	Confidence Interval：信頼区間
DIV	Drip Infusion of Vein：末梢点滴静注
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism：欧州静脈経腸栄養学会
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition：欧州小児消化器肝臓栄養学会
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
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
SD	Standard Deviation：標準偏差
TPN	Total Parenteral Nutrition：中心静脈栄養

本項において、評価資料とした 3 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

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

2.5.4 有効性の概括評価

本剤投与時の有効性評価は、患者を対象とした臨床試験である FPF3400-03-01 試験（短期試験）及び FPF3400-03-02 試験（長期試験）成績[1]より行った。また、本剤の用法・用量の適切性に関する追加情報として、国内外の成書及びガイドライン情報、国内症例報告、国内の院内セレン製剤使用実態調査を参考資料とした。

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

有効性評価あるいは参考に用いた資料を表 2.5.4-1、表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた国内臨床試験一覧

試験区分	試験番号	デザイン	対象患者（対象年齢）	投与量・投与方法	解析対象例数	試験期間	資料区分
第Ⅲ相 国内	FPF3400-03-01 （短期試験）	非盲検 非対照 多施設共同	TPN 施行中のセレン欠乏を示す患者 （1 歳以上）	［投与量］ 1 歳以上 11 歳以下； 2 μg/kg/日 12 歳以上； 100 μg/日 ［投与方法］ 中心静脈栄養剤に混合し 6～24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 ［投与期間］ 4 週間	15	[redacted] 年 [redacted] 月 ～ [redacted] 年 [redacted] 月	評価 CTD 5.3.5.2.2
第Ⅲ相 国内	FPF3400-03-02 （長期試験）	非盲検 非対照 多施設共同	セレン補充を必要とする患者 （1 歳以上）	［開始時投与量］ 1 歳以上 11 歳以下； 2 μg/kg/日 12 歳以上；100 μg/日 ［投与量調節］ 1 歳以上 11 歳以下； 1～4 μg/kg/日 12 歳以上； 50～200 μg/日 ［投与方法］ ・中心静脈栄養剤に混合し 6～24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 ・静脈内注射又は末梢点滴静注 ［投与期間］ 52 週間（中間成績時）	48	[redacted] 年 [redacted] 月 ～製造販売承認日（データカットオフ:52 週間後）	評価 CTD 5.3.5.2.3

[1] 長期試験は、人道的配慮から本剤の市販まで継続される。本申請資料では 52 週間後までの成績（データカットオフ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を中間成績として評価資料に含めた。また、治験薬の投与要望を受け同様の理由から試験に追加で組み入れた症例（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、1 症例）がある。

表 2.5.4-2　参考資料として用いた成書・ガイドライン一覧

分類	資料名	目的	主な調査項目	資料区分
成書	ハリソン内科学 第 5 版 [1)] 小児科学 第 3 版 [2)]	用法・用量	成人/小児の用法・用量	参考
国内ガイドライン	セレン欠乏症の診療指針 2016 [3)] 静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版 [4)]	有効性・安全性・用法・用量	成人/小児の用法・用量	参考
海外ガイドライン	ASPEN [5, 6)] ESPEN [7-11)] AuSPEN [12-13)]	有効性・安全性・用法・用量	成人/小児の用法・用量	参考

表 2.5.4-3　参考資料として用いた文献・調査一覧

分類	名称	対象患者 （対象年齢）	主な調査項目	症例数	実施国 （該当期間）	資料区分
調査	国内症例報告 [14-41)]	セレンの院内注射剤を使用した患者 （年齢制限なし）	有効性・安全性	40 （28 報）	日本 （1987 年～2015 年）	参考
臨床研究	院内セレン注射剤使用実態調査	セレンの院内注射剤を使用した患者 （年齢制限なし）	有効性・安全性・用量調節方法確認	21 （7 施設）	日本 （[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月）	参考

2.5.4.1.1 試験デザインの概略

有効性評価項目の評価方法は、2.7.3.2 に示した。

1)　短期試験

短期試験は、1 歳以上の TPN 療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象として、本剤の 4 週間連日投与時における有効性及び安全性を非盲検、非対照、多施設共同オープン試験で検証した。本剤の投与量は、12 歳以上 100 μg/日、11 歳以下 2 μg/kg/日とした。

有効性の主要評価項目は、血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（表 2.7.3-1）とし、副次的評価項目は、血清セレン濃度の経時的推移、血清セレン濃度基準値下限到達率、血漿 GSH-Px 活性の経時的推移、臨床所見の改善率とした。

部分解析集団として性別及び小児（年齢 2 区分、年齢 4 区分）の解析を行った。なお、年齢 4 区分のうち、1 歳以上 5 歳以下区分は、重大な GCP 違反により解析から完全除外となった 1 例のため欠けている（2.5.4.1.2、2.5.4.1.3.3 参照）。

2)　長期試験

長期試験は、1 歳以上のセレン補充を必要とする患者を対象として、長期投与時における本剤の有効性及び安全性を非盲検、非対照、多施設共同オープン試験で検証した。セレンの補充を必要とする患者は、短期試験からの継続投与患者、院内セレン製剤からの切替投与患者及び本剤未投与のセレン欠乏を示す患者を対象とした。

本剤の試験開始時投与量は、12 歳以上 100 μg/日、11 歳以下 2 μg/kg/日であり、以降、長期試験投与量調節方法（表 2.5.4-4）に従い 12 歳以上は 50～200 μg/日、11 歳以下は 1～4 μg/kg/日の間での用量調節（表 2.5.4-5）に加え、投与間隔の調節を可能と

した（2.7.6.3.1 参照）。投与期間は製造販売承認日までとし、投与 52 週間後までのデータを中間成績として評価した（表 2.5.4-1）。

有効性の主要評価項目は、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（表 2.7.3-1）、副次評価項目は、血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間、血清セレン濃度維持に必要な投与量、血清セレン濃度の経時的推移、血清セレン濃度基準値下限到達率、血漿 GSH-Px 活性の経時的推移、臨床所見の改善率とした。

部分解析集団として性別、小児（年齢 2 区分、年齢 4 区分）、高齢者、腎障害の有無別、投与経路別の解析を行った。

表 2.5.4-4　長期試験投与量調節方法

血清セレン濃度基準値下限未満	1 レベル増量（最大レベル 4）
血清セレン濃度基準値下限以上基準値上限以下	投与量を維持した。ただし、担当医師の判断により 1 レベル増量あるいは減量することは可とした（最小レベル 1、最大レベル 4）
血清セレン濃度基準値上限を超えた場合	休薬。血清セレン濃度が基準値上限以下に到達後、1 レベル減量して投与再開とした（最小レベル 1）
担当医師が医学的判断より用量や投与間隔の調節を必要と判断する場合	投与量の適宜増減を可とした（最小レベル 1、最大レベル 4）。また、投与間隔についても適宜延長を可とした。なお、その理由を症例報告書に記入する。ただし、禁止事項に該当する場合は不可とした。

表 2.5.4-5　長期試験投与量調節一覧

	1歳以上11歳以下		12歳以上
レベル	投与量（μg/kg/日）	1日最大投与量（μg/日）	投与量（μg/日）
1	1	50	50
2	2	100	100
3	3	150	150
4	4	200	200

Data source: 表 2.7.6-27、表 2.7.6-28

2.5.4.1.2 対象集団

1)　短期試験

本試験には 16 例が登録され、全例に本剤を投与した。完全除外となった 1 例を除いて 15 例を有効性解析対象集団（FAS）とした。年齢の中央値は、27.0 歳（範囲：6～67）、体重の中央値は、36.40 kg（範囲：9.0～66.0）であった（表 2.7.3-4）。

本試験では、TPN 療法のみを施行している患者及び 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を対象とした。対象患者の血清セレン濃度の変化は本剤によるものであるため、本試験の有効性を正確に評価できると考えた。しかしながら、市販後実際に本剤を投与されると予想される集団は、通常の食事を摂取している患者など、本剤以外のセレン摂取が日常的にあり、また変動しうることが推測される。このような患者を対象とした有効性の検討は、長期試験で実施した。

2) 長期試験

本試験には 49 例が登録され、全例に本剤を投与した。重大な GCP 違反により解析から完全除外となった 1 例を除いて 48 例を FAS とした。年齢の中央値は、14.5 歳（範囲：1～79）、体重の中央値は、26.90 kg（範囲：4.2～69.3）であった（表 2.7.3-4）。

2.5.4.1.3 臨床成績

2.5.4.1.3.1 主要評価項目

1) 短期試験

低セレン血症は、血清セレン濃度が低下し、生体内でセレンが欠乏した状態である。「セレンが欠乏すると致死的な症状を来す危険があるので、長期完全静脈栄養もしくは経腸栄養を行っている患者は症状がなくても定期的に血清セレン値をモニタリングするのが望ましい」ことがセレン欠乏症の診療指針 2016[3] に示されている。

そこで、本試験での主要評価項目は血清セレン濃度を指標とした「血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量」と設定した。

投与前の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）3.36±2.33 に対し、投与 4 週間後は 9.06±1.90 であった。投与前から投与 4 週間後の変化量は 5.70±2.42 であり、統計的な有意差が認められた（$p<0.0001$、有意水準両側 5.0%、表 2.7.3-2）。

2) 長期試験

本試験は、短期試験からの継続投与患者、院内セレン製剤からの切替投与患者並びに本剤未投与のセレン欠乏を示す患者を対象とした長期投与試験であり、血清セレン濃度の基準値範囲内への到達及び維持が有効性の評価対象となる。そこで、本試験の主要評価項目は、短期試験と同様に血清セレン濃度を指標とし「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」と設定した。

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、投与前 43.8%に対して 60.0～77.8%、最終評価時は 72.9%となり、各評価時期での濃度維持達成率は高い値を示した（表 2.7.3-3）。

2.5.4.1.3.2 副次的評価項目

2.5.4.1.3.2.1 血清セレン濃度の経時的推移

1) 短期試験

血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-1 に示した。投与前の血清セレン濃度は 3.36±2.33（μg/dL、平均値±SD）であり、投与 1 週間後、2 週間後、4 週間後まで経時的に上昇し、いずれも有意な変化量であった。

2) 長期試験

血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-2 に示した。血清セレン濃度は投与前から投与 2 週間後まで経時的に濃度上昇傾向を示した。これは、本剤未投与のセレン欠乏を示す症例への末梢静脈からの投与による成績である。投与 4 週間後以降はすべての症例による成績であり、血清セレン濃度は、大きな変動なく維持された。

短期試験及び長期試験の結果は、それぞれの主要評価項目を支持するものと考えられた。

また、セレンの摂取状況を反映するマーカーである血漿 GSH-Px 活性の経時的推移は、血清セレン濃度の経時的推移と類似しており、本剤の投与状況を反映していると考えられた。

2.5.4.1.3.3 特別な集団における有効性

短期試験及び長期試験における血清セレン濃度の経時的推移並びに短期試験の血清セレン濃度基準値下限到達率及び長期試験の血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率について、性別、投与経路、小児、腎障害の部分集団解析を行った（2.7.3.3.3 参照）。その結果、いずれの部分集団も各試験の主要評価項目を支持するものと考えられた。

なお、1 歳以上 5 歳以下区分の症例成績を完全除外したため（2.5.4.1.1、2.5.4.1.2 参照）、1 歳以上 5 歳以下区分における血清セレン濃度の上昇は、短期試験の他の年齢区分との比較、長期試験の切替患者の同年齢区分との比較から推察することとした。

1) 短期試験における「1 歳以上 5 歳以下」区分データの対応

重大な GCP 違反により、短期試験、長期試験における 1～5 歳区分の 1 例を完全除外とすることを問題症例検討会で決定した。そのため短期試験における 1 歳以上 5 歳以下区分の評価対象症例が欠けることとなった。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]面談([redacted] 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、[redacted]を得ていたため、[redacted]したものの、[redacted]であった。

今回、短期試験における「1 歳以上 5 歳以下」区分のデータを長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分におけるデータ、及び短期試験でのその他の各年齢区分におけるデータから推定し、短期試験の「1 歳以上 5 歳以下」区分が欠けた上で申請データパッケージを構築しうるか以下に検討した。

その結果、短期試験における「1 歳以上 5 歳以下」区分における有効性及び安全性評価は、長期試験（切替患者）の同年齢区分及び短期試験の他の年齢区分から推察可能でありデータパッケージは構築しうると考えた。

2) 長期試験「1 歳以上 5 歳以下」区分での有効性

(1) 長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分における血清セレン濃度の推移

対象症例 9 例の血清セレン濃度を表 2.5.4-6 に示す。9 例における投与前、投与 4 週間後の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）はそれぞれ 8.12±2.34、8.34±1.77 であった。

表 2.5.4-6 長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分における血清セレン濃度

分類	投与時期	例数	血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）
1～5 歳	投与前	9	8.12±2.34
	4 週間後	9	8.34±1.77

(2) 長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分のうち血清セレン濃度が「投与前に基準値未到達」であった症例

長期試験（切替患者）「1 歳以上 5 歳以下」区分 9 例のうち、血清セレン濃度が「投与前に基準値未到達」であったのは 2 例であった。該当症例の血清セレン濃度を表 2.5.4-7 に示す。投与前と比較し投与 4 週間後は血清セレン濃度が上昇した。なお、投与 4 週間後までの期間、本剤を 2 μg/kg/日で中心静脈内に連日投与しており投与量調節、投与経路の切替は行っていなかった。

表 2.5.4-7 長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分において投与開始前に血清セレン濃度が基準値未到達であった症例の血清セレン濃度の推移

分類	投与時期	例数	血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）
1～5 歳	投与前	2	5.40 ± 2.97
	4 週間後	2	7.50 ± 1.13

(3) 長期試験（末梢新規投与患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分における血清セレン濃度の推移

対象症例 1 例（末梢点滴静注）の血清セレン濃度を表 2.5.4-8 に示す。投与前及び投与 4 週間後の血清セレン濃度はそれぞれ 6.9 μg/dL 及び 8.8 μg/dL であり、投与前と比較して投与 4 週間後では上昇した。

表 2.5.4-8 長期試験（末梢新規投与患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分症例の血清セレン濃度

投与時期	血清セレン濃度（μg/dL）
投与前	6.9
4 週間後	8.8

3) 短期試験「1 歳以上 5 歳以下」区分以外での有効性

短期試験は、セレン欠乏を示す患者として血清セレン濃度が基準値下限未満である症例を対象としているため、長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分における投与前血清セレン濃度が基準値下限未満であった 2 例を選択したが、長期試験は本剤以外のセレン摂取は可能であることから、本剤のみによるセレン濃度の変動を正確に評価することは困難であると考えた。そこで、短期試験の他の各年齢区分との比較を行い、短期試験の「1 歳以上 5 歳以下」区分における血清セレン濃度の変化を推察することとした。

(1) 短期試験の「6 歳以上 11 歳以下」区分における血清セレン濃度の推移

対象症例 5 例の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD)は、投与前、投与 4 週間後それぞれ 1.94±1.56、7.66±1.95 であった。投与前からの変化量は 5.72±1.68 と有意な変化（p=0.0016）を示した（95%CI：3.64～7.80, 表 2.7.3-36)。

(2) 短期試験の「12 歳以上 18 歳以下」区分における血清セレン濃度の推移

対象症例 2 例の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前、投与 4 週間後それぞれ 2.90±2.69、9.70±0.85、投与前からの変化量は 6.80±3.54 であったが、有意な変化を示さなかった（p=0.2243, 表 2.7.3-36）。

(3) 短期試験の「19 歳以上」区分における血清セレン濃度の推移

対象症例 8 例の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前、投与 4 週間後それぞれ 4.36±2.40、9.78±1.68、投与前からの変化量は 5.41±2.80 と有意な変化（p=0.0009）を示した（95%CI：3.07～7.75, 表 2.7.3-36）。

以上より、「1 歳以上 5 歳以下」区分以外のいずれの年齢区分においても、血清セレン濃度は投与前と比較して投与 4 週間後で有意な増加又は増加傾向を認めた。

4) 結論

各年齢層によりセレンの薬物動態が異なる可能性はあるものの、短期試験における「1 歳以上 5 歳以下」の年齢区分についても他の年齢区分同様、血清セレン濃度の増加傾向が認められる可能性が高いと考えた。

また、小児のうち特に注意深い有効性の検討が必要と考えられる 1 歳以上 5 歳以下の部分集団について、長期試験での年齢毎の血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率を表 2.7.3-39 へ、年齢毎の血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-13 に示した。その結果、各年齢の血清セレン濃度は維持されていた。

以上より、短期試験「1 歳以上 5 歳以下」区分に対する本剤の有効性は、他の年齢区分と同様に主要評価項目を支持するものと考えられた。また、長期試験の「1 歳以上 5 歳以下」区分の年齢毎の部分集団についても「1 歳以上 5 歳以下」区分と同様に血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率及び血清セレン濃度の経時的推移を示し、この傾向は一貫していると考えられた。

2.5.4.1.3.4 用法・用量

本剤の用法・用量について、短期試験では一定と規定したが、長期試験では、市販後により近い状況を想定して設定した（表 2.5.4-4、表 2.5.4-5）。本設定にある血清セレン濃度が基準値上限を超えた場合、担当医師が医学的判断より用量や投与間隔の調節を必要と判断する場合について検討した（2.7.3.4.4 参照）。

その結果、定期的に血清セレン濃度測定を行い、その結果に基づき用法・用量を設定することで血清セレン濃度を基準値範囲内に維持することが可能であり、本剤の臨床試験における用法・用量設定は妥当であったと考えられた。

以上より、血清セレン濃度のモニタリングは定期的に行い、少なくとも、投与開始時及び用量変更時には血清セレン濃度の確認を実施すべきであると考える。

また、短期試験及び長期試験では過小投与及び過量投与がみられたが、それぞれの試験における主要評価項目への影響はみられなかった。この結果から、臨床試験で認められた過小投与及び過量投与は、本剤の有効性に大きな影響を与えなかったと考えられた。

本剤は、対象患者の状況によっては投与期間が長期にわたる場合が想定される。そこで、臨床試験では、長期投与期間中における用量調節の他、用法として中心静脈からの投与（TPN）以外にも末梢静脈からの投与（DIV、Bolus）を可能とし、投与経路間の切替についても可能とした検討を行った。末梢静脈からの投与経路についての有効性を検討した結果、いずれの投与経路においても各試験の主要評価項目を支持する一貫性を確認できた。また、投与経路間の切替については、1 例の実施であったが、有効性への影響はないと考えられた。

TPN 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の多くが在宅 TPN（HPN）へ移行することが多い。本臨床試験では、医療の状況を踏まえ、在宅での本剤投与を安全に実施し、また、投与状況を確認するため、HPN を実施する際には、投薬指導として患者日誌記載に関する指導及び確認並びに HPN 実施に関する指導及び確認を行うことを規定した。

短期試験、長期試験では HPN 実施症例を認め、有効性について検討した結果、HPN 実施による影響はないと考えられた（2.7.3.4.4 参照）。

以上より、本剤の用法・用量設定は妥当であると考えられた。

2.5.4.2 調査・症例報告（参考資料）

今回実施した臨床試験の用法・用量は限られた症例を対象としている。そのため、国内外のガイドラインの調査結果、セレン注射剤の国内使用実態調査、国内症例報告の調査を参考にして今回実施した臨床試験の用法・用量を比較した。

2.5.4.2.1 国内外のガイドライン、成書及び海外で承認されている亜セレン酸ナトリウム注射製剤の添付文書

国内外のガイドライン及び成書におけるセレンの投与量に関する記載を表 2.7.3-41、また、海外で承認されている亜セレン酸ナトリウム注射製剤におけるセレンの投与量に関する記載を表 2.7.3-42 にまとめた。

国内では、近年、2 学会からセレン欠乏に対する見解が示されている。静脈経腸栄養学会編「静脈経腸栄養ガイドライン（第 3 版）」[4]では、3 ヵ月を超える新生児及び小児への静脈栄養におけるセレン投与の必要性が示されており、投与量は 3～5 μg/kg/日とされている。臨床栄養学会から発表された「セレン欠乏症の診療指針 2016」[3]では、成人及び小児に対し静脈栄養時のセレン欠乏症の予防として投与する際は、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」[42]の推奨量を目安に投与、セレン欠乏症治療時には、成人 100～500 μg/日、小児 2～5 μg/kg/日を静脈又は経口投与することとして、セレン欠乏に対するセレンの補給は必要であると示されている（セレン欠乏症の診断基準は、表 2.7.3-8 参照）。

海外では、ASPEN[5,6]、ESPEN[7-11]、AuSPEN[12,13]、ESPEN/ESPGHAN[46] からガイドラインが示されている。

ASPEN position paper [5]では、すべての静脈栄養剤にセレンを添加することを強く推奨されている。静脈栄養施行時、成人に対する用量は 60～100 μg/日であり、先のガイドライン [6]

で示されていた 20～60 μg/日から増量されており、ESPEN[7]、AuSPEN[12]は、ASPEN[5]と同一である。

早産児、新生児から網羅されている小児の用量は、1.5～2 μg/kg/日であった。AuSPEN[13]、ESPEN/ESPGHAN[46]でもほぼ変わらず、約 1～3μg/kg/日であった。

ESPEN では、腎不全時[8]（50～70 μg/日）、HPN 時[9]（約 32～71 μg/日）、集中治療を要する時[10]（20～70 μg/日から増量）及び周術期[11]（20～60 μg/日）についてのガイドラインを示しており、各病態におけるセレン補充の必要性が示されている。

その他、成書及び海外で承認されている亜セレン酸注射製剤の添付文書に関する情報での成人に対する用量は、30～500 μg/日であり、早産児を含む小児に対する用量は、1～10 μg/kg/日であった（表 2.7.3-42）。

セレン欠乏を示す患者並びにセレン補充を必要とする患者を対象とした本剤の臨床試験の用法・用量は、国内外のガイドライン等の記載内容、海外添付文書、使用実態調査並びに国内症例報告の調査によって得られた国内の使用状況と大きな差異がなかった。臨床試験の対象外であった 1 歳未満の患者に対しても投与可能であることを確認できた。

2.5.4.2.2 セレン製剤（注射剤）に関する使用実態調査

亜セレン酸注射剤の院内製造及び使用経験のある医療機関のうち協力の得られた 7 施設 21 例に対し、過去 5 年間の使用実態につき調査を行った。

結果の概要を表 2.7.3-43 に示す。国内臨床試験における患者年齢、投与開始基準、用法・用量、用量調節方法、投与期間等と大きな差はみられなかったことから、本剤臨床試験の用法・用量設定は適切であったと考える。また、本調査に 1 歳未満の症例が 1 例含まれており、国内における 1 歳未満の患者に対するセレンの使用が確認された。

2.5.4.2.3 症例報告

国内症例報告（28 報 40 例）を表 2.7.3-44、2.7.6.4.1 に示した。12 歳以上の症例報告では、本剤の臨床試験とほぼ同様の用法・用量で投与されていた。11 歳以下の小児区分では、最小 3 ヵ月齢の患者への投与実績が示されており、1 歳未満については、7 例の報告があった。11 歳以下の患者に対しての投与量設定には一定の基準、規則性はみられなかったものの、概ね臨床試験と同様の用法・用量であることが確認された。

以上より、短期試験及び長期試験で設定した用法・用量は、臨床の場で使用されている又は使用が推奨されている亜セレン酸ナトリウム注射製剤の用法・用量と同様であることが示された。また、国内における 1 歳未満の患者に対する使用実績を確認できた。

2.5.4.3 有効性のまとめ

短期試験において、投与前後の血清セレン濃度の変化量は有意な変化を示し、本剤投与（12 歳以上 100 μg/日、11 歳以下 2 μg/kg/日）による有効性が示された。性別、小児集団についても、同様の結果が得られた。短期試験の対象患者は、市販後予想される患者集団のうち、本剤以外のセレンの影響を考慮する必要のない中心静脈栄養療法施行患者という狭い患者集団であった。そのため、本剤の有効性を正確に反映した結果を得ることができた。

長期試験において、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。性別、1 歳以上の小児集団、腎障害患者、初回投与経路の違いがあった場合についても、同様の結果が得られ、血清セレン濃度はモニタリングしながら用法・用量を調節することにより、基準値範囲内に維持することが可能であると考えられた。長期試験の対象患者は、可能な限り市販後予想される患者集団と同じになるように設定し、さまざまな原疾患の患者が実際に組み入れられた。患者の病態や投与経路により用法・用量は異なったものの、長期試験で設定した投与量の範囲内で、本剤の長期的な有効性を示すことができた。

国内外ガイドライン、成書並びに海外で承認されている亜セレン酸注射製剤の添付文書、国内症例報告並びに使用実態調査結果は、国内臨床試験結果を裏付けるものであった。

以上より、本剤の低セレン血症に対する有効性を検証できた。

2.5.4.4 参考文献

1) 保坂 利男. 98e 経腸栄養法と経静脈栄養法. In: 福井 次矢, 黒川 清. 日本語版監修. ハリソン内科学 第 5 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017:, e1-9.
2) 清水 俊明. 微量元素欠乏症-. In: 大関 武彦, 近藤 直実, 編. 小児科学 第 3 版, 東京: 医学書院. 2008; p.82-4.
3) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016.
4) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.
5) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al.; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.
6) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.
7) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.
8) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.
9) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.
10) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400..
11) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.
12) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.
13) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.
14) 嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.
15) 五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.
16) 畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセ

レン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.
17) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.
18) 千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, ほか. セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の 1 例（多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義）. 外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.
19) 宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, ほか. 長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.
20) 村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, ほか. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.
21) 祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.
22) 中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.
23) 澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.
24) 照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾. 完全静脈栄養管理中に心不全を呈し、カルニチン･セレン投与にて改善した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.
25) 斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, ほか. 長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. 日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.
26) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 論史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.
27) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.
28) 岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好. 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.
29) 上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, ほか. 膵頭十二指腸切除術後に発生したセレン(Se)欠乏症の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.
30) 望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行. セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併した SEP の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.
31) 松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の 1 例. 日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.

32) Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, et al. Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition. Intern Med. 2003;42(2):154-7.
33) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, et al. Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.
34) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, et al. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.
35) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.
36) 鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, ほか. 亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期 HPN の 2 例. 癌と化学療法. 2013;40(Suppl.II):227-9.
37) 石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, ほか. セレン欠乏をきたした長期 HPN の 1 症例. 栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.
38) 高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, ほか. 直腸癌再発術後に難治性腸瘻と短腸状態のためにセレン欠乏を呈した 1 例. 三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.
39) Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, et al. Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. Nutrition. 1996;12(1):40-3.
40) 甲谷 孝史. 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.
41) 奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男. 微量元素欠乏における問題点の考察 −セレン欠乏. 亜鉛欠乏の症例経験から−. 日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.
42) 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.
43) B. Koletzko, C. Agostoni, P. Ball, V. Carnielli, C. Chaloner, J. Clayton, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:S39-46.

2.5.5　安全性の概括評価

目次

2.5.5 安全性の概括評価 4
2.5.5.1 試験方法 5
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露の程度 5
2.5.5.2.1 被験者集団の特徴 5
2.5.5.2.2 曝露の程度 6
2.5.5.2.3 市販後の安全性予測に対する影響 6
2.5.5.3 有害事象 7
2.5.5.3.1 第 I 相試験 7
2.5.5.3.2 短期試験 7
2.5.5.3.3 長期試験 7
2.5.5.4 死亡およびその他の重篤な有害事象 8
2.5.5.4.1 死亡 8
2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象 8
2.5.5.5 臨床検査値の異常変動 8
2.5.5.6 各試験結果の類似性及び相違点、並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響 8
2.5.5.7 その他の検査項目における異常 8
2.5.5.7.1 バイタルサイン及び体重 8
2.5.5.7.2 心電図 9
2.5.5.7.3 心エコー 9
2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 9
2.5.5.8.1 性別 9
2.5.5.8.2 年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上） 9
2.5.5.8.3 年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上） 9
2.5.5.8.4 高齢者（65 歳未満、65 歳以上） 11
2.5.5.8.5 腎障害（無、有） 11
2.5.5.8.6 過小・過量投与症例 11
2.5.5.8.7 初回投与経路別 11
2.5.5.8.8 投与経路切替症例 11
2.5.5.8.9 HPN 実施症例 12
2.5.5.9 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現 12
2.5.5.10 調査結果 12
2.5.5.10.1 文献調査 12
2.5.5.10.2 院内製剤使用実態調査 13
2.5.5.10.3 海外添付文書、海外のガイドライン 13
2.5.5.11 安全性評価のまとめ 13
2.5.5.12 引用文献 14

表 目次

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた国内臨床試験一覧 4
表 2.5.5-2　参考資料として用いた成書・ガイドライン一覧 5
表 2.5.5-3　参考資料として用いた調査・症例報告一覧 5
表 2.5.5-4　同年齢区分における短期試験と長期試験（切替患者、末梢新規投与患者）の有害事象の発現率 10

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition：米国静脈経腸栄養学会
AuSPEN	Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition：オーストラレーシア静脈経腸栄養学会
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
DIV	Drip Infusion of Vein：末梢点滴静注
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism：欧州静脈経腸栄養学会
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HPN	Home Parenteral Nutrition：在宅中心静脈栄養
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
PT	Preferred Term：基本語
SD	Standard Deviation：標準偏差
Se	Selenium：セレン
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome：全身性炎症反応症候群
TPN	Total Parenteral Nutrition：中心静脈栄養

本項において、評価資料とした 3 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

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

2.5.5 安全性の概括評価

本剤投与時の安全性評価は、患者を対象とした臨床試験（短期試験、長期試験[1]）、健康成人男性志願者を対象とした臨床試験（第 I 相試験）成績より行った。また、本剤の安全性に関する追加情報として、国内外の成書及びガイドライン情報、国内症例報告及び国内の院内セレン製剤使用実態調査の結果を参考資料とした。本剤の安全性評価に用いた資料を表 2.5.5-1、表 2.5.5-2、表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた国内臨床試験一覧

試験区分	試験番号	デザイン	対象患者（対象年齢）	投与量・投与方法	解析対象症例数	資料区分
第 III 相 国内	FPF3400-03-01 （短期試験）	非盲検 非対照 多施設 共同	TPN 施行中のセレン欠乏を示す患者 （1 歳以上）	［投与量］ 1 歳以上 11 歳以下； 2 μg/kg/日 12 歳以上；100 μg/日 ［投与方法］ 中心静脈栄養剤に混合し 6～24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 ［投与期間］4 週間	15	評価 CTD 5.3.5.2.2
第 III 相 国内	FPF3400-03-02 （長期試験）	非盲検 非対照 多施設 共同	セレン補充を必要とする患者 （1 歳以上）	［開始時投与量］ 1 歳以上 11 歳以下； 2 μg/kg/日 12 歳以上；100 μg/日 ［投与量調節］ 1 歳以上 11 歳以下； 1～4 μg/kg/日 12 歳以上；50～200 μg/日 ［投与方法］ ・中心静脈栄養剤に混合し 6～24 時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 ・静脈内注射又は末梢点滴静注 ［投与期間］ 52 週間（中間成績時）	48	評価 CTD 5.3.5.2.3
第 I 相 国内	FPF3400-01-01 （第 I 相試験）	非盲検 非対照 単施設	健康成人男性志願者	［投与量］200 μg/日 ［投与方法］ 本剤を日局生理食塩液で希釈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静脈内注射 ［投与期間］1 日（1 回）	11	評価 CTD 5.3.5.2.1

[1] 長期試験は、人道的配慮から本剤の製造販売承認日まで継続される。本申請資料では 52 週間後までの成績（データカットオフ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を中間成績として評価資料に含めた。また、治験薬の投与要望を受け同様の理由から試験に追加で組み入れた症例（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、1 症例）がある。

表 2.5.5-2　参考資料として用いた成書・ガイドライン一覧

分類	資料名	目的	主な調査項目	資料区分
成書	ハリソン内科学 第 5 版 [1)] 小児科学 第 3 版 [2)]	用法・用量	成人/小児の用法・用量	参考
国内ガイドライン	セレン欠乏症の診療指針 2016 [3)] 静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版 [4)]	有効性・安全性・用法・用量	成人/小児の用法・用量	参考
海外ガイドライン	ASPEN [5, 6)] ESPEN [7-11)] AuSPEN [12-13)]	有効性・安全性・用法・用量	成人/小児の用法・用量	参考

表 2.5.5-3　参考資料として用いた調査・症例報告一覧

分類	名称	対象患者 （対象年齢）	投与方法	症例数	実施国 （該当期間）	資料区分
調査	国内症例報告 [14-41)]	院内セレン注射剤を投与した症例 （年齢制限なし）	静脈内投与	40	日本 （1987 年～2015 年）	参考
臨床研究	院内セレン製剤使用実態調査	過去 5 年以内にセレン注射剤を投与した症例 （年齢制限なし）	静脈内投与	21 （7 施設）	日本 （[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月）	参考

2.5.5.1 試験方法

本剤は微量元素製剤であり、何らかの理由によりセレン欠乏となっている患者に投与することで、血清セレン濃度を正常値に調整するための薬剤である。セレンは、安全域が狭い薬剤といわれており、本剤投与の際には、過量投与症状発現に注意する必要があるため、血清セレン濃度を 1 ヵ月ごとに測定することとした。また、セレン過量投与時の症状として報告されている QT 延長 [42-44)] を評価するため、1 ヵ月ごとに標準 12 誘導心電図を測定することとした。

2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 被験者集団の特徴

短期試験は 15 例、長期試験は 48 例を解析対象集団とし、それぞれの患者背景を表 2.7.3-4 に示した。第 I 相試験は 11 例を解析対象集団とし、その背景を表 2.7.4-12 に示した。

患者を対象とした臨床試験の解析対象集団は、男女の割合に大きな差はなく、約 1:1 であった。年齢幅は、短期試験では 6 歳以上 67 歳以下、長期試験では 1 歳以上 79 歳以下であった。長期試験の体重、身長の分布幅は短期試験よりも拡がったが、大きな差ではなかった。罹病期間は、2 試験とも年齢の上昇によって長期になった。原疾患は、短期試験では TPN 施行中の患者のみを対象としたため消化管関連の疾患であったのに対して、長期試験ではセレンの補充を必要とする患者を対象としたことから、慢性腎臓病の症例が 5 例（10.4%）組み入れられた。

第 I 相試験に組み入れられた 11 例の平均年齢は 27.18 歳、平均体重は 65.95 kg であった。

投与前の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、短期試験では 3.36±2.33、長期試験では 7.87±2.43、第 I 相試験では 11.90±1.36 であった。

2.5.5.2.2 曝露の程度

1) 短期試験

本試験には 16 例が組み入れられ、完全除外症例 1 例を除き本剤が投与された 15 例を安全性解析対象集団とした。投与期間は 4 週間とし、12 歳以上は 100 μg/日、11 歳以下は 2 μg/kg/日を連日中心静脈内に投与した。期間を通しての投薬率（%、平均値±SD）は 94.84±6.59 であった。本試験では治験薬の過量投与はなかったが、治験薬の過小投与は、8 例でみられた。

2) 長期試験

本試験には 49 例が組み入れられ、完全除外症例 1 例を除き本剤が投与された 48 例を安全性解析対象集団とした。投与期間は 52 週間として静脈内投与した。投与開始時は 12 歳以上 100 μg/日、11 歳以下 2 μg/kg/日を 1 日投与量とし、以降、血清セレン濃度の維持を目的として 12 歳以上は 50～200 μg/日、11 歳以下は 1～4 μg/kg/日の範囲で用量調節を行った。本試験では、治験薬の過量投与が 48 例中 8 例、過小投与が 27 例認められた。

3) 第 I 相試験

本試験には 12 例が組み入れられ、本剤が投与された 11 例を安全性解析対象集団とした。投与期間は 1 日とし、200 μg を静脈内に単回注射した。本試験では治験薬の過量投与はなかったが、過小投与は有害事象発現により 1 例に認められた。

2.5.5.2.3 市販後の安全性予測に対する影響

本剤は、低セレン血症の患者に投与される薬剤である。低セレン血症となる要因としては、セレン摂取（吸収）不足及び、セレン消費の亢進が想定される。

現在、高カロリー輸液に混注可能なセレン製剤は承認されていないことから、高カロリー輸液にて栄養を摂取している患者は慢性的に低セレン血症となることが報告されている。短期試験では、このような高カロリー輸液に栄養摂取を頼らざるを得ない患者を対象とした。また、患者によっては、院内セレン製剤を高カロリー輸液に混注し、投与している。このような患者は、本剤の承認後、院内セレン製剤から本剤に切り替えることが想定される。長期試験では、このような院内セレン製剤にてセレンを摂取している患者を対象とした。

また、高カロリー輸液にて栄養摂取をしていない患者においても低セレン血症は報告されている。このような患者にも本剤の投与が可能となるよう、末梢静脈からの本剤の投与を設定し、長期試験に組み入れた。

セレン消費が亢進されるような疾患としては、重度熱傷患者や、全身性炎症反応症候群（SIRS）の患者などが想定される。一部の海外添付文書では、このような極端なセレン欠乏を示す患者を対象とした用量として、1000 μg/日の高用量投与が承認されている。しか

しながら、本剤の開発経緯から、セレン消費が亢進されるような疾患を対象とはしなかった。そのため、極端なセレン欠乏を示す患者に対する高用量投与時の安全性の評価は不十分である。

本剤市販後の患者集団として、極端なセレン欠乏を示す患者に対する高用量投与時の安全性は評価されていないが、国内臨床試験では最大 200 μg/日投与による安全性が評価されている。また、本剤投与時の安全性に対する懸案事項は過量投与であるため、極端なセレン欠乏を示す疾患に対しても、過量投与ではなく、本剤の予定される用法・用量での投与を継続することで有効性を示すとともに安全性は確保されるものと考えられる。

2.5.5.3 有害事象

臨床試験 3 試験で認められた有害事象は、症例報告書記載の有害事象名を MedDRA/J v20.0 の基本語にコーディングして表記、集計した。

2.5.5.3.1 第 I 相試験

第 I 相試験（11 例）では、有害事象は 4 例（36.36%）、20%以上の発現がみられた PT はなく、副作用は 2 例（18.18%）で認められた（表 2.7.4-17、表 2.7.4-18）。中止・脱落した症例にて認められた有害事象は疼痛、腫脹、血管外漏出、体温上昇であった。

有害事象、副作用ともすべて軽度であったことから、本剤の末梢静脈内投与時における安全性に問題はないと考えられた。

2.5.5.3.2 短期試験

短期試験（15 例）では、有害事象は 11 例（73.3%）、副作用は 3 例（20.0%）、Grade 3 以上の有害事象発現は 3 例（20.0%）、重篤な有害事象は 2 例（13.3%）にみられた（表 2.7.4-21）。重篤な有害事象は、医療機器関連感染、感染が各 1 例（6.7%）であり、ともに Grade 3 であったが、因果関係は否定された。これら有害事象は、性別、年齢、発現時期において一定の傾向を示さなかった（2.7.4.5.1.1.2 参照）。また、有害事象発現により中止した症例はなかった。

2.5.5.3.3 長期試験

長期試験（48 例）では、有害事象は 47 例（97.9%）、副作用は 7 例（14.6%）、Grade 3 以上の有害事象発現は 34 例（70.8%）、重篤な有害事象は 36 例（75.0%）にみられた（表 2.7.4-21）。有害事象中、医療機器関連感染が 25 例（52.1%）と高い発現率を示したが、TPN を施行している患者では、中心静脈カテーテルに関連した感染症を発現するリスクが高いことが要因として推測された。（2.7.4.5.1.1.2 参照）。

重篤な副作用は倦怠感（1 例）であり、その程度は Grade 2 であった。また、有害事象発現により中止に至った症例は 1 例であったが、合併症（肺気腫）の悪化に伴うものであったため、因果関係は否定された（2.5.5.4 参照）。

併合解析による有害事象の発現傾向は、長期試験と大きく変わらなかった（2.7.4.5.1.1.1 参照）。

2.5.5.4 死亡およびその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.1 死亡

実施した臨床試験 3 試験において、死亡例は長期試験の肺気腫（1 例）のみであった。本症例は、短期試験から継続して本剤の投与を受けており、肺気腫は短期試験の治験薬投与開始前から本症例にみられた合併症であり、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.2 参照）。

2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象

実施した臨床試験 3 試験におけるその他の重篤な有害事象は、第 I 相試験及び短期試験では認められなかった。長期試験では、「高ビリルビン血症」及び「肝機能異常」、「貧血」が認められ、いずれも Grade 4 であり、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬を必要とした非重篤の副作用として倦怠感が 1 例でみられた。

2.5.5.5 臨床検査値の異常変動

実施した臨床試験 3 試験では、投与前後における臨床検査値の異常変動または一定方向への明らかな変動はみられず、その他の項目は治験薬投与前後で有意差がなかった。また、施設間での基準値特性はみられなかった。

2.5.5.6 各試験結果の類似性及び相違点、並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響

短期試験では、有害事象は 15 例中 11 例（73.3%）、副作用は 3 例（20.0%）にみられ、長期試験では、有害事象は 48 例中 47 例（97.9%）、副作用は 7 例（14.6%）でみられた。有害事象の発現率は長期試験が短期試験に比べ高くなった。曝露期間別の有害事象の分布に差がなかったことから、本剤の投与期間の違いによるものと考えられた。

重篤な有害事象は短期試験で 15 例中 2 例（13.3%）、長期試験で 48 例中 36 例（75.0%）に認められた。長期試験で重篤な有害事象の発現率が高い傾向がみられたが、本剤との因果関係が否定された医療機器関連感染は 19 例でその割合は高かった（39.6%）。重篤な副作用は長期試験で倦怠感が 1 例みられ、その程度は Grade 2 であった。

有害事象の発現率に違いはみられたが、本剤の投与期間の違いによるものと推定された。

2.5.5.7 その他の検査項目における異常

2.5.5.7.1 バイタルサイン及び体重

第 I 相試験では、異常変動として体温上昇、体温低下が 11 例中 3 例（27.27%）で認められたが、血圧、脈拍数及び呼吸数には異常は認められなかった。短期試験ではバイタルサイン及び体重に異常はみられず、長期試験では一時的に有意な変動を認めたが、一定方向への明らかな変動はみられなかった。

体重は、長期投与期間を通して増加傾向がみられていたが、部分解析の結果、1 歳以上 5 歳以下の年齢区分で成長に伴う増加がみられており、これが全体へ影響したものと考えられた。

2.5.5.7.2 心電図

2.5.5.7.2.1 標準 12 誘導心電図

セレンの過量投与により QT 延長が認められることが報告されている[42-44]ことから、標準 12 誘導心電図の評価を行った。第 I 相試験では、投与前及び投与後を比較した結果、標準 12 誘導心電図の異常変動は認められなかった。患者を対象とした臨床試験においても、一定方向への明らかな変動はみられなかった。

2.5.5.7.2.2 モニター心電図

第 I 相試験では、標準 12 誘導心電図に加え、モニター心電図での評価を行った。観察期間中に期外収縮はみられたが、明らかな変動は認められなかった。

2.5.5.7.3 心エコー

短期試験及び長期試験では、評価項目として心エコーを設定したが、治験薬投与期間を通して心エコーの測定を継続実施した症例は 1 例であり、各試験での評価はできなかったものの、本症例について治験薬投与前後で特筆すべき傾向はみられなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

短期試験及び長期試験の解析、並びに両試験の併合解析を行った。性別、年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）、高齢者区分（65 歳未満、65 歳以上）、腎障害（無、有）、過小・過量投与症例、初回投与経路別、投与経路切替症例、HPN 実施症例を部分集団として安全性を評価した。

2.5.5.8.1 性別

短期試験及び長期試験並びに両試験の併合解析から、有害事象発現率、副作用発現率、Grade 3 以上の有害事象発現率、重篤な有害事象発現率に関して、性別による大きな差はみられなかった。

2.5.5.8.2 年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）

短期試験では、有害事象発現率、副作用発現率、Grade 3 以上の有害事象発現率、重篤な有害事象発現率に関して、年齢 2 区分による大きな差はみられなかった。

長期試験、併合解析での Grade3 以上の有害事象発現率は 11 歳以下と 12 歳以上で差がみられたが、医療機器関連感染発現の影響を受けているものと考えられた。

2.5.5.8.3 年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）

短期試験では、有害事象発現率、副作用発現率、Grade 3 以上の有害事象発現率、重篤な有害事象発現率に関して、年齢 4 区分による大きな差はみられなかった。

長期試験及び併合解析から、副作用発現率、Grade3 以上の有害事象発現率、重篤な有害事象発現率に関して、年齢区分によっては高発現率を示したが、明らかな発現傾向はないと考えられた。なお、副作用発現率は 1 歳以上 5 歳以下で 0.0%であった。

短期試験では、1 歳以上 5 歳以下区分の重大な GCP 違反があり、成績を完全除外することとした（2.5.4.1.3.3 参照）。安全性に関し、短期試験の他の年齢区分、本剤の投与状況が類似していると考えられる長期試験（切替症例）の同一年齢区分との比較を行った。

1) 短期試験での 1 歳以上 5 歳以下区分症例成績の完全除外による他の区分との比較検討

有害事象は、短期試験及び長期試験（末梢新規患者を除く）の各年齢区分において発現した。

長期試験（切替患者）の「1 歳以上 5 歳以下」、「6 歳以上 11 歳以下」、「12 歳以上 18 歳以下」、「19 歳以上」の各区分の有害事象発現率は、低発現率の「6 歳以上 11 歳以下」区分以外、他の年齢区分における発現率に明らかな差は認められなかった。

また、同一年齢区分における短期試験と長期試験（切替患者）の有害事象発現率を比較した結果、「6 歳以上 11 歳以下」、「19 歳以上」区分では短期試験の発現率は高かったが、副作用の発現率は低かった。長期試験（末梢新規投与患者）の「1 歳以上 5 歳以下」区分においては、有害事象は 1 例 2 件みられたが、いずれも非重篤であり因果関係は否定された（表 2.5.5-4）。

以上から、短期試験における「1 歳以上 5 歳以下」区分については、安全性に問題はないと考えた。

表 2.5.5-4　同年齢区分における短期試験と長期試験（切替患者、末梢新規投与患者）の有害事象の発現率

	1～5 歳			6～11 歳		12～18 歳		19 歳以上	
	短期	長期切替	末梢新規	短期	長期切替	短期	長期切替	短期	長期切替
安全性解析対象	0	9	1	5	6	2	6	8	4
有害事象発現例数		3	1	3	1	1	4	7	2
有害事象発現率（%）		33.3	100.0	60.0	16.7	50.0	66.7	87.5	50.0
有害事象発現件数		4	2	4	1	1	6	17	4
副作用発現例数		0	0	1	0	0	0	2	0
副作用発現率（%）		0.0	0.0	20.0	0.0	0.0	0.0	25.0	0.0
副作用発現件数			0.0	1				2	
Grade3 以上の有害事象発現例数		1			1		1		1
Grade3 以上の有害事象発現率（%）		11.1			16.7		16.7		25.0
重篤な有害事象発現例数		0		1	1	0	0	1	1
重篤な有害事象発現率（%）		0.0		20.0	16.7	0.0	0.0	12.5	25.0

Data sourse: CTD 表 2.7.4-24 改変

2) 長期試験の 1 歳以上 5 歳以下区分の詳細

1 歳以上 5 歳以下区分の 10 例について、年齢ごとの有害事象の集計を行った（表 2.7.4-46）。1 歳から 5 歳まで、2 歳以外の年齢に症例は組み入れられており、偏りはな

かった。また、各年齢による有害事象の発現傾向はみられなかった。
以上より、低年齢の小児においても本試験の用法、用量の範囲では少なくとも本剤は安全に投与可能と考えられた。

2.5.5.8.4 高齢者（65 歳未満、65 歳以上）

短期試験、長期試験、併合解析から、高齢者では、ウイルス性上気道感染及び帯状疱疹の発現率が高かったが、高齢者では免疫機能の低下が要因と考えられることから、患者の状態を観察しながら投与することが望ましいと考えられる。

2.5.5.8.5 腎障害（無、有）

短期試験、長期試験、併合解析から、腎障害の有無に大きな差はみられないため、安全に使用可能と考えられる。しかし、本剤の主な排泄経路は腎排泄であるため添付文書では注意喚起すべきと考えられる。

2.5.5.8.6 過小・過量投与症例

1) 短期試験

過小投与に関し、有害事象発現率は、過小投与症例（8 例）で 50.0%、過小投与症例以外（7 例）で 100.0%であった。また、副作用の発現率は、過小投与症例で 25.0%、過小投与症例以外で 14.3%であり、有害事象及び副作用の発現傾向は認められなかった（表 2.7.4-42、表 2.7.4-43）。過量投与はみられなかった。

2) 長期試験

過小投与に関し、有害事象発現率は、過小投与症例（27 例）で 100.0%、過小投与症例以外（21 例）で 95.2%であった。また、副作用の発現率は、過小投与症例で 14.8%、過小投与症例以外で 14.3%であり、有害事象及び副作用の発現傾向は認められなかった（表 2.7.4-44、表 2.7.4-45）。

過量投与は、8 例でみられたが、セレン過量投与症状を含めて、過量投与による有害事象はみられなかった。

2.5.5.8.7 初回投与経路別

短期試験、長期試験を併合解析した TPN 53 例では、DIV 及び Bolus と比較して医療機器関連感染の発現率が高い傾向を示したが、本剤の影響は否定されているため投与経路に依存した発現と考えられる。このことから、全ての投与経路における本剤の安全性に問題はないと考えた（2.7.4.5.1.1.2 参照）。

2.5.5.8.8 投与経路切替症例

長期試験では、末梢静脈投与、TPN の投与切替を可能と規定していたが、投与経路の切替えを実施した 1 例は、被験者の来院負担等を考慮した切替であり、切替後の安全性に大きな問題はなかった。市販後は、医療機器感染の処置のため中心静脈ルートが一時的に消

失するケースが想定されるが、このような場合にも、投与経路切替により本剤の投与を安全に継続可能と考えた。

2.5.5.8.9 HPN 実施症例

HPN により本剤を投与された症例は、短期試験で 15 例中 9 例（60%）、長期試験で 38 例中 35 例（92%）であった。TPN は長期的に行われることが多いが、HPN へ移行する症例は、状況が安定している症例が多いと考えられる。

いずれの試験においても、HPN 実施例で一定の傾向はみられなかったことから、市販後にも施行されうる HPN での本剤の安全性に問題はないことが推測された。

2.5.5.9 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

亜セレン酸ナトリウムを含むセレン化合物の毒性は、国内外でまとめられており、国内では化学物質の初期リスク評価書（2008）、清涼飲料水評価書（2012）及び添加物評価書（2015）が、海外では米国有害物質・疾病登録局の報告書（2003）が存在する。これらの報告書で引用されている公表文献及びその他の文献を基に、亜セレン酸ナトリウムの非臨床試験で観察された毒性所見を以下に示す。

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

なお、本剤の臨床試験成績、海外のセレン注射剤添付文書及び国内の院内セレン製剤の臨床報告において、これらの毒性所見は認められておらず、ヒトに対する安全性評価に影響は与えないと考える。

2.5.5.10 調査結果

2.5.5.10.1 文献調査

症例報告（参考資料 28 報）における安全性情報を 2.7.6.4.1 に示した。安全性については、記載なしが 25 報、記載ありが 3 報であり、副作用は認められなかった。

臨床試験 3 試験の対象ではない 1 歳未満症例について 4 報に 7 例（3 ヵ月の女性、4 ヵ月の男性及び女性、6 ヵ月の男性（2 例）及び女性、9 ヵ月の男性）の投与経験が報告されている。

投与期間は 3 週間から 1 年間であり、全症例が TPN による投与であった。曝露量は体重当たりの設定方法として最小 3.0 μg/kg/日（投与期間 6 ヵ月）から最大 27 μg/kg/日の連日投与（投与期間 2 ヵ月）または 1 日量としての 30 μg/日（2 回/週を 3 ヵ月または 7 ヵ月）

であった。曝露量および期間はさまざまであり、使用実態としては臨床試験における設定用量を大きく超えて実施されていたケースもあった。安全性の結果は、記載なしが 2 報、記載ありが 2 報であり、副作用は認められないとの内容であった。

以上、文献調査からは、1 歳以上症例に加え、1 歳未満症例における有害事象及び副作用と考えられる記述は認められず、本剤投与による安全性に問題はないと考えた。

2.5.5.10.2 院内製剤使用実態調査

本研究の概要を 2.7.6.5 に示した。協力を得た 7 施設で調製された院内製剤を投与した 21 症例（1 歳未満 1 例を含む）で有害事象はみられなかった。

2.5.5.10.3 海外添付文書、海外のガイドライン

海外添付文書では、筋肉内注射後の局所的な痛み、アレルギーに関する報告が副作用として示されているものの、本剤の安全性に大きな影響を与えるものではないと考えた。また、過量投与時の異常所見に関しては、表 2.7.4-38 にまとめたが、本剤の臨床試験では過量投与症状を認めなかった（2.5.5.8.6 参照）。

2.5.5.11 安全性評価のまとめ

評価資料及び参考資料を用いて安全性評価を検討した。

患者を対象とした臨床試験（短期試験、長期試験）では、併合解析における 63 例中有害事象は 58 例（92.1%）、副作用は 10 例（15.9%）で見られた。Grade 3 以上の有害事象は 37 例（58.7%）、重篤な有害事象は 38 例（60.3%）認められた。そのうち重篤な副作用は倦怠感（1 例 1 件、Grade 2）であり、処置後回復した。

健康成人男性志願者を対象とした臨床試験（第 I 相試験）では、血管痛に関する有害事象及び副作用が見られたが、いずれも軽度であり、回復した。

臨床試験 3 試験では、海外添付文書の記載から予測できない副作用は認められたものの、その発現頻度、程度は低く、国内症例報告からは有害事象に関する記述は見られなかった。また、1 歳未満症例に対するセレン製剤の有害事象に関する記述はなかった。

非臨床試験で観察された毒性所見は、臨床試験、国内ガイドライン、国内症例報告、臨床研究、海外添付文書及び海外ガイドラインで認められなかった。

以上より、予定される用法・用量の範囲内において、本剤は安全性が高い薬剤であることが確認された。

2.5.5.12 引用文献

1) 保坂 利男. 98e 経腸栄養法と経静脈栄養法. In: 福井 次矢, 黒川 清. 日本語版監修. ハリソン内科学 第 5 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017:, e1-9.
2) 清水 俊明. 微量元素欠乏症-. In: 大関 武彦, 近藤 直実, 編. 小児科学 第 3 版, 東京: 医学書院. 2008; p.82-4.
3) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり,小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会, 2016.
4) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.
5) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al.; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.
6) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004 ; 28(6) : S39-70.
7) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.
8) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.
9) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.
10) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.
11) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.
12) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.
13) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.
14) 嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, 馬場 美子, 納谷 保子, 松尾 吉庸. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.
15) 五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, 椛澤 由博, 鈴木 孝明, 平井 慶徳. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.

16) 畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.
17) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, Nishimoto Y, Kitajima J, Hikino S, Hara T, Nakashima K, Nakashima K, Oishi R, Taguchi T. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.
18) 千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, 小池 能宣, 土岐 彰. セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の 1 例（多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義）. 外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.
19) 宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, 浅津 民夫, 辻本 嘉助. 長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.
20) 村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, 伊藤 喬廣, 原田 徹, 渡辺 芳夫, 二村 尾次. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.
21) 祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.
22) 中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.
23) 澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.
24) 照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾. 完全静脈栄養管理中に心不全を呈し、カルニチン･セレン投与にて改善した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.
25) 斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, 岩田 力, 早川 浩. 長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. 日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.
26) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 論史, 坂本 健一郎, 辻川 智之, 佐々木 雅也, 吉岡 うた子, 井上 久行, 藤山 佳秀, 馬場 忠雄. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.
27) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.
28) 岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好. 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.
29) 上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, 三沢 恵一, 大橋 広文. 膵頭十二指腸切除術後に発生したセレン(Se)欠乏症の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.
30) 望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行.セレン欠乏症に

起因すると思われる拡張型心筋症を合併した SEP の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.

31) 松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の 1 例. 日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.

32) Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, Ono H, Honda K, Mori T, Seike M, Yoshimatsu H, Sakata T. Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition. Intern Med. 2003;42(2):154-7.

33) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, Morita M, Onishi S, Goto YI, Nonaka I. Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.

34) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, Fujishima M. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.

35) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.

36) 鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, 千野 賢一, 下田 正人, 鈴木 隆, 大嶋 陽幸, 金子 弘真. 亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期 HPN の 2 例. 癌と化学療法. 2013;40(Suppl.II):227-9.

37) 石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, 荘 正幸, 岩崎 光彦, 亀谷 忍. セレン欠乏をきたした長期 HPN の 1 症例. 栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.

38) 高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, 守谷 正美, 篠永 浩, 後藤 拓朗, 遠藤 出, 木村 年秀, 水田 稔. 直腸癌再発術後に難治性腸瘻と短腸状態のためにセレン欠乏を呈した 1 例. 三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.

39) Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, Miyazaki I. Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. Nutrition. 1996;12(1):40-3.

40) 甲谷 孝史. 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.

41) 奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男. 微量元素欠乏における問題点の考察 −セレン欠乏. 亜鉛欠乏の症例経験から−. 日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.

42) See KA, Lavercombe PS, Dillon J, Ginsberg R. Accidental death from acute selenium poisoning. Med J Aust. 2006; 185(7):388-9.

43) Civil ID, McDonald MJ：Acute selenium poisoning: case report. NZ Med J. 1978;87(612):354-6.

44) Hunsaker DM, Spiller HA, Williams D. Acute selenium poisoning : suicide by ingestion. J Forensic Sci. 2005;50(4):942-6.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

目次

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....3
2.5.6.1 ベネフィット.....3
2.5.6.2 リスク 5
2.5.6.2.1 高齢者への投与 （添付文書）.....5
2.5.6.2.2 妊婦、産婦、授乳婦への投与 （添付文書）.....5
2.5.6.2.3 新生児、未熟児への投与.....5
2.5.6.2.4 過量投与 （添付文書）.....6
2.5.6.3 結論 6
2.5.6.4 引用文献 7

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
GSH-Px	Glutathione peroxidase：グルタチオンペルオキシダーゼ
TPN	Total Parenteral Nutrition：中心静脈栄養

本項において、評価資料とした 3 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

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

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の投与対象は、血清セレン濃度が低下し体内のセレンが欠乏した低セレン血症患者である。

セレン欠乏によりもたらされる病態として、心不全を伴う心筋障害、四肢の筋肉痛や筋力低下、爪の白色化、毛髪変化、大赤血球症、肝機能障害、甲状腺機能障害、視力障害や構音障害を伴う脳症、男性不妊、皮膚炎がある。視力障害や死亡につながる重度の心不全などの一部の不可逆的な症状を除き、これら症状に対するセレン補充療法の有効性が報告されている[1, 2]。

セレン欠乏は、セレンを含有していない経腸栄養剤や特殊ミルクを使用している患者、TPN 療法中の患者にみられ、その基礎疾患として重症心身障害児（者）、炎症性腸疾患、短腸症候群、腸管手術後等がある。透析療法中の腎不全や心臓疾患、摂食障害、C 型慢性肝炎患者においてもセレン欠乏症の少数の報告があり、透析療法中の腎不全患者や熱傷等の重症患者に対し、セレン補充が有効な治療法となりうるとの報告もある[1]。

海外添付文書[3-6]におけるセレン注射製剤の効能・効果は、TPN 療法時や食物による補充が不可能なセレン欠乏、その他の病態により欠乏が予測される場合の予防又は改善とされており、小児の投与量も規定されている。

国内では、セレン欠乏症の診断のため、血清セレン濃度の測定が保険適応となっており、「セレン欠乏症の診療指針 2016」においては栄養療法施行中のセレン欠乏症予防のためにセレン補給が推奨されている[1]が、低セレン血症を効能・効果として承認されているセレン製剤はない。

現状では院内製剤としてのセレン注射又は経口液、市販の栄養機能食品等で治療が行われている。しかし、消化管からの吸収が見込めない患者に対して有用な注射剤は、特定の設備及び人員を有する医療機関のみで製造され、使用できる患者は限られている。

以上より、低セレン血症を適応とした本剤を医療現場に提供することは、低セレン血症患者への新規で適切な治療として意義があると判断し開発を行った。

以下に本剤の臨床試験成績、国内症例報告及び海外添付文書からのベネフィット及びリスクを示す。

2.5.6.1 ベネフィット

1)　低セレン血症に対する有効性が確認された国内で唯一の注射剤である。

食事の摂取がない TPN 療法施行中のセレン欠乏を示す患者を対象とした臨床試験（短期試験）は、投与期間は 4 週間とし、本剤を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に 6～24 時間かけて持続点滴静注した。主要評価項目である「血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量」は、血清セレン濃度を指標とし、投与前 3.36±2.33（μg/dL、平均値±SD）に対し、投与 4 週間後又は中止・脱落時は 9.06±1.90、変化量は 5.70±2.42 であり、統計的な有意差が認められた（$p<0.0001$）。また、投与 4 週間後に血清セレン濃度が基準値下限に到達した症例は 15 例中 9 例（60.0%）であった。

セレンの補充を必要とする患者を対象とした臨床試験（長期試験）は、本剤を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に 6～24 時間かけて持続点滴静注、又は本剤を末梢静脈内に投与（末梢点滴静注・静脈内注射）した。対象は、短期試験からの継続患者、院内セレン

製剤を中心静脈より投与継続中の患者、セレン欠乏を示す本剤新規投与患者とした。主要評価項目である「各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率」は、治験薬投与前の 43.8%に対し治験薬投与開始～最終評価時（投与 52 週間後）までの期間では 60.0～77.8%と高い値を示した。

低セレン血症患者に本剤を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に 6～24 時間かけて持続点滴静注、又は本剤を末梢静脈内に投与（末梢点滴静注・静脈内注射）することにより、血清セレン濃度を上昇させ、また、投与継続により維持できた。また、院内セレン製剤からの切替も可能であることが示された。以上より、本剤の有効性が検証された。

2)　小児・成人の低セレン血症に対する適切な用量範囲が確認された製剤である。

患者を対象とした臨床試験における本剤の投与量は、年齢に応じて規定されており、11 歳以下の患者に対しては体重を基に算出し、12 歳以上では 1 日当たりの規定量とした。

短期試験では、投与期間中における投与量を固定し、長期試験では血清セレン濃度をモニタリングしながら適切な用量設定を行った。設定した投与量調節方法に従い、個々の患者に適切な用量を調節し、長期投与することで基準値下限未満である血清セレン濃度は上昇、あるいは基準値範囲内に維持できることが示された。

3)　セレン欠乏に関連する臨床症状の改善や進行抑制が期待できる製剤である。

国内の症例報告において、セレン補給による血清セレン濃度の上昇とともに、爪や毛髪の異常や筋肉痛といったセレン欠乏に起因すると考えられる臨床症状の改善が報告されている[1)]。患者を対象とした臨床試験では、本剤の投与開始前にセレン欠乏症状を有する患者は少なく考察には至らなかったが、セレン欠乏症状の改善例は認められた。また、本剤投与により血漿 GSH-Px 活性は上昇し、投与継続により維持できた。以上から、本剤の投与により血清セレン濃度は上昇し、これによりセレン欠乏に関連する臨床症状の改善や進行抑制、さらには発現予防が期待できると考えられる。

4)　経静脈的に使用可能な単一の微量元素を有効成分とした製剤である。

本剤は注射剤であり、経口摂取が困難又は経腸的な吸収が見込めない患者に対し有用である。また、単一の有効成分を含有するため、個々の患者の状態に応じて単独での用量調節が可能である。

5)　安全性、忍容性の高い製剤である。

海外添付文書において重篤な副作用の記載はない。患者を対象とした臨床試験では、因果関係の否定できない有害事象（副作用）は 10/63 例（15.9%）で発現し、重篤な副作用は倦怠感 1 例（1.6%）であった。合併症又は偶発症により治験薬の投与継続が困難と判断され中止した症例は 1 例（1.6%）であり、中止までの経過は 316 日であった。健康な日本人成人男性志願者を対象とした第 I 相試験における副作用は 2/11 例（18.18%）であり、重篤な副作用及び Grade 3 以上の副作用の発現はみられなかった（2.7.4.2.1 参照）。

血清セレン濃度が基準値上限を超える例は、患者を対象とした臨床試験 63 例中 1 例で認められたが、過量投与症状は報告されなかった。従って、血清セレン濃度の測定及び血

液学的検査を定期的に行い、用法・用量を遵守することで重篤な副作用の発現を抑制することができると考えられる。

以上より、本剤の安全性は高く、また忍容性も高いと考えられる。

2.5.6.2 リスク

今回実施した臨床試験で得られた安全性情報には、特筆すべきリスクはみられなかった。また、海外で承認されている亜セレン酸ナトリウム注射剤の添付文書及び国内の症例報告（1 歳未満を含む）にも特筆すべきリスクはみられなかった。以上より、低セレン血症患者に対し、本剤を予定する用法・用量で使用する限り、安全に使用可能と考えるが、リスクの発現を最小とするため、添付文書で重要な潜在的リスクについて注意喚起することとした。また、製造販売後調査を実施し、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について情報収集することとした。

2.5.6.2.1 高齢者への投与 （添付文書）

今回実施した臨床試験の 65 歳未満（56/63 例）と 65 歳以上（7/63 例）の症例にみられた有害事象、Grade 3 以上の有害事象、副作用、重篤な有害事象を比較検討したが、大きな差は認められなかった（2.7.4.5.1.1.1 参照）。

以上のことから、添付文書案では、[〔使用上の注意〕2. 高齢者への投与] の項に、「一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。」と記載し、注意喚起した。

2.5.6.2.2 妊婦、産婦、授乳婦への投与 （添付文書）

今回実施した臨床試験では、妊婦、産婦、授乳婦に対する成績はないが、健康な授乳婦に亜セレン酸ナトリウムを経口投与した結果、セレンは経時的に母乳へ移行することが報告されている [7)]。実験動物（ラット、ハムスター、ウサギ）を用いた生殖発生毒性試験では、骨格異常及び内臓異常が報告されている [8-10)]。

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

2.5.6.2.3 新生児、未熟児への投与

新生児、未熟児に対する国内臨床試験成績はないが、乳児に亜セレン酸塩を経口投与すると、吸収後尿中に排泄されることが報告されている [11)]。また、1 歳未満の患者を対象とした国内症例報告は 7 例 4 報あり、セレン製剤の有効性が示されている（2.7.6.4 参照）。

新生児、未熟児を含む 1 歳未満の患者に対する本剤のニーズはあるものの、安全性情報は不足していることから、製造販売後調査にて情報収集することが重要であると考える。

2.5.6.2.4 過量投与 （添付文書）

今回実施した臨床試験の用法・用量において、血清セレン濃度が基準値上限を超えた症例は 1 例のみであったが、過量投与症状はみられなかった。

セレンの急性中毒症状は、重症の胃腸障害、神経障害、呼吸不全症候群、心筋梗塞、腎不全など、セレンの慢性投与では、毛髪と爪の脆弱化・脱落、胃腸障害、皮疹、呼気のにんにく臭、疲労、過敏、神経系異常が報告されている [1)]。これらの症状が発現した場合、重篤な転帰に至る可能性がある。

処置は、解毒剤がないため、症状に応じて適切な処置を行う。なお、セレンの毒性が増強されるため、ジメルカプロールは投与しないこととする。これらの処置は、海外の添付文書においても同様の記載がある。

以上のことから、添付文書案では［〔使用上の注意〕4. 過量投与］の項に「(1) 症状: 呼気のにんにく臭、疲労、悪心、下痢、腹痛、心筋梗塞、胃腸障害、腎障害、毛髪及び爪の成長異常、末梢神経障害等、(2) 処置: 解毒剤はないため、症状に応じて適切な処置を行うこと。なお､セレンの毒性を高めるためジメルカプロールは使用しないこと。」と記載し、注意喚起した。

2.5.6.3 結論

「セレン欠乏症の診療指針 2016」[1)] では、血清セレン濃度が低く、セレン欠乏症状がみられる場合には、セレンの補充が必要とされている。また、海外のガイドラインでは、静脈栄養療法を施行する場合に、他の微量元素と同様に必ず添加することが推奨されている [12)]。国内で血清セレン濃度測定は保険適応となっているが、低セレン血症を適応とした注射剤は市販されていない。

今回実施した臨床試験より、小児及び成人の低セレン血症患者に対し、本剤の申請用法・用量の範囲内で血清セレン濃度を上昇及び維持できること、セレン含有タンパクの一つである GSH-Px の血漿中活性を上昇及び維持できることが確認された。これにより低セレン血症の改善及びセレン欠乏症状の改善が期待できる。

また、これまで医療機関で製造・使用されていた院内セレン製剤（注射）も本剤に切り替えることが可能である。また、単一の有効成分であるため、個々の患者の状態に応じて単独での用量調節が可能である。

安全性に関しては、重篤な副作用の発現率は低く、セレン過剰症は臨床試験の用量範囲では認められなかった。栄養摂取状況及び血清セレン濃度の定期的なモニタリングから用量調節を行うことで、セレン過剰症は予防可能と考えるが、重要な潜在的リスクである。また、本剤を 1 歳未満の患者に投与した臨床成績は現段階ではないものの、本剤のニーズは存在すると考えられ、重要な不足情報である。

以上のことから、製造販売後調査にて安全性の情報収集を行うことが重要と考える。

以上より、ベネフィットがリスクを上回ることから、本剤は低セレン血症に対する唯一の治療薬として医療上価値があると考える。

2.5.6.4 引用文献

1) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり,小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会, 2016.
2) 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.
3) Selenase 添付文書（イギリス）
4) Selenase 添付文書（スイス）
5) Selenase 添付文書（ドイツ）
6) SELENIUM 添付文書（ドイツ）
7) Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. Analyst. 1992;117(3):559-62.
8) Danielson M, Teiling AKY, Danielsson BRG. Developmental toxicity of selenite: Teratological and behavioral studies in rats and effects on embryonic cells in vitro. Int J Feto-Matern Med. 1988;1(2):31-41.
9) Ferm VH, Hanlon DP, Willhite CC, Choy WN, Book SA. Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters. Reprod Toxicol. 1990;4(3):183-90.
10) Berschneider VF, Willer S, Hess M, Neuffer K. Fetale und maternale Schadwirkungen bei Kaninchen nach der Applikation von Natriumselenit, Ursoselevit pro inj® und Ursoselevit-Prämix®. Monatsh Veterinarmed 1977;32(8):299-304.
11) Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatr Res. 2002;51(1):71-5.
12) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al.; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 参考文献（2.5.1）

1) Selenase 添付文書（イギリス）（参考資料 CTD 5.4.42）
2) Selenase 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.44）
3) SELENIUM INJECTABLE A 添付文書（フランス）（参考資料 CTD 5.4.45）
4) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり,小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会, 2016.（参考資料 CTD 5.4.69）
5) 山東 勤弥. 2, 3 か月以上の TPN 管理下でのセレン濃度の検査頻度と補給方法 そのエビデンス. 医学のあゆみ. 2004; 209:265-72.（参考資料 CTD 5.4.75）
6) 増本 幸二, 中村 晶俊, 岡 陽一郎, 江角 元史郎, 手柴 理沙, 永田 公二ほか. セレン投与の必要性. 小児外科. 2011;43(4):375-9. （参考資料 CTD 5.4.90）
7) 山東 勤弥, 中島 康子, 髙木 洋治, 岡田 正, 根津 理一郎. 静脈栄養施行時のセレン動態. JJPEN. 1987; 9(3): 484-8. （参考資料 CTD 5.4.73）
8) 岩佐 正人, 竹山 廣光, 田中 芳明 編. 静脈経腸栄養ハンドブック. 東京: 南江堂;2011.（参考資料 CTD 5.4.61）
9) 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.（参考資料 CTD 5.4.67）
10) 高橋 章, 杉浦 正彦. 血清中セレンの測定法. Biomed Res Trace Elements. 1991;2（2）267-8.（参考資料 CTD 5.4.78）
11) 日本公衆衛生協会. 飯田 暢子. セレン[Se]. In: 小児基準値研究班編. 日本人小児の臨床検査基準値.（参考資料 CTD 5.4.58）

2.5.7.2 参考文献（2.5.3）

1) Jereb M, Falk R, Jereb B, Lindhe C. Radiation dose to the human body from intravenously administered 75Se-sodium selenite. J Nucl Med. 1975;16(9):846-50.（参考資料 CTD 5.4.17）
2) Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [75Se]selenite in young women. Br. J. Nutr. 1974;32(1):47-57.（参考資料 CTD 5.4.52）
3) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Grunwald E. Effect of dietary selenium restriction on selected parameters of selenium status in men with high life-long intake. J Nutr Biochem. 1999;10(10):564-72.（参考資料 CTD 5.4.16）
4) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Daniels L. Metabolism of selenite in men with widely varying selenium status. J Am Coll Nutr. 1999;18(5):462-9.（参考資料 CTD 5.4.15）
5) Kremer D, Ilgen G, Feldmann J. GC-ICP-MS determination of dimethylselenide in human breath after ingestion of 77Se-enriched selenite: monitoring of in-vivo methylation of selenium. Anal Bioanal Chem. 2005;383(3):509-15.（参考資料 CTD 5.4.21）
6) Kuehnelt D, Juresa D, Kienzl N. Marked individual variability in the levels of trimethylselenonium ion in human urine determined by HPLC/ICPMS and HPLC/vapor generation/ICPMS. Anal Bioanal Chem. 2006;386(7-8):2207-12.（参考資料 CTD 5.4.22）
7) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral

nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.（参考資料 CTD 5.4.12）

8) Lane HW, Lotspeich CA, Moore CE, Ballard J, Dudrick SJ, Warren DC. The effect of selenium supplementation on selenium status of patients receiving chronic total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(2):177-82.（参考資料 CTD 5.4.23）
9) Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhøj J, Jarnum S. Selenium depletion in patients on home parenteral nutrition the effect of selenium supplementation. Biol Trace Elem Res. 1993;39(1):81-90.（参考資料 CTD 5.4.35）
10) Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Christiansen J, Laursen H, Kristensen JH, et al. The effect of selenium supplementation on skeletal and cardiac muscle in selenium-depleted patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995;19(5):351-5.（参考資料 CTD 5.4.36）
11) Rannem T, Hylander E, Ladefoged K, Staun M, Tjellesen L, Jarnum S. The metabolism of [^{75}Se]selenite in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1996;20(6): 412-6.（参考資料 CTD 5.4.37）
12) 山東 勤弥. 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. 外科と代謝・栄養. 1989;23(4):225-38.（参考資料 CTD 5.4.74）
13) Martin RF, Young VR, Blumberg J, Janghorbani M. Ascorbic acid-selenite interactions in humans studied with an oral dose of $^{74}SeO_3^{(2-)}$. Am J Clin Nutr. 1989;49(5):862-9.（参考資料 CTD 5.4.26）
14) Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatr Res. 2002;51(1):71-5.（参考資料 CTD 5.4.53）
15) Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. Analyst. 1992;117(3):559-62.（参考資料 CTD 5.4.31）
16) Milly K, Wit L, Diskin C, Tulley R. Selenium in renal failure patients. Nephron. 1992;61(2):139-44. （参考資料 CTD 5.4.29）
17) Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitius J, Wasowicz W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. J Trace Elem Med Biol. 2004;17(4):291-9.（参考資料 CTD 5.4.57）
18) Richard MJ, Ducros V, Forêt M, Arnaud J, Coudray C, Fusselier M, et al. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. Time-course of glutathione peroxidase repletion and lipid peroxidation decrease. Biol Trace Elem Res. 1993;39(2-3):149-59.（参考資料 CTD 5.4.38）
19) Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. Acta Biochim Pol. 2003;50(4):1147-54.（参考資料 CTD 5.4.6）
20) Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Kinetics of a single administration of 74Se-selenite by oral and intravenous routes in adult humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12(4):351-5.（参考資料 CTD 5.4.25）

21) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016. http://www.jscn.gr.jp/pdf/selen2016.pdf（参考資料 CTD 5.4.69）
22) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.（参考資料 CTD 5.4.84）
23) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.（参考資料 CTD 5.4.85）
24) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤事例集―院内製剤の調製及び使用に関する指針準拠. 2013. p35-6.（参考資料 CTD 5.4.86）
25) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.（参考資料 CTD 5.4.54）
26) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.（参考資料 CTD 5.4.30）
27) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.（参考資料 CTD 5.4.34）
28) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.（参考資料 CTD 5.4.4）
29) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.（参考資料 CTD 5.4.49）
30) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.（参考資料 CTD 5.4.48）
31) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.（参考資料 CTD 5.4.3）
32) B. Koletzko, C. Agostoni, P. Ball, V. Carnielli, C. Chaloner, J. Clayton, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:S39–46. （参考資料 CTD 5.4.1）
33) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.（参考資料 CTD 5.4.33）
34) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.（参考資料 CTD 5.4.39）

35) 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.（参考資料 CTD 5.4.67）
36) Strachan S, Wyncoll D. Selenium in critically ill patients. JICS. 2009;10(1):38-43.（参考資料 CTD 5.4.50）
37) Wallaeys B, Cornelis R, Mees L, Lameire N. Trace elements in serum, packed cells, and dialysate of CAPD patients. Kidney Int. 1986;30(4):599-604.（参考資料 CTD 5.4.55）
38) Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. Nephron. 1985;41(3):217-22.（参考資料 CTD 5.4.18）
39) Leung A, Henderson I, Fell G, HallD, Kennedy AC. Selenium deficiency in chronic ureamia and dialysis. Proc Eur Dial Transplant Soc-Eur Ren Assoc. 1985;22:1134-8.（参考資料 CTD 5.4.24）
40) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.（参考資料 CTD 5.4.60）
41) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 論史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.（参考資料 CTD 5.4.88）
42) Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1983;37(2):319-28.（参考資料 CTD 5.4.20）
43) 北野 良博, 横森 欣司, 大倉 充久. 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の 1 例. 小児外科. 1992;24(7):827-31.（参考資料 CTD 5.4.66）

2.5.7.3 参考文献（2.5.4）

1) 保坂 利男. 98e 経腸栄養法と経静脈栄養法. In: 福井 次矢, 黒川 清. 日本語版監修. ハリソン内科学 第 5 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017:, e1-9.（参考資料 CTD 5.4.89）
2) 清水 俊明. 微量元素欠乏症-. In: 大関 武彦, 近藤 直実, 編. 小児科学 第 3 版, 東京: 医学書院. 2008; p.82-4.（参考資料 CTD 5.4.77）
3) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016. （参考資料 CTD 5.4.69）
4) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.（参考資料 CTD 5.4.84）
5) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.（参考資料 CTD 5.4.54）

6) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.（参考資料 CTD 5.4.30）
7) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.（参考資料 CTD 5.4.34）
8) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.（参考資料 CTD 5.4.4）
9) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.（参考資料 CTD 5.4.49）
10) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.（参考資料 CTD 5.4.48）
11) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.（参考資料 CTD 5.4.3）
12) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.（参考資料 CTD 5.4.33）
13) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.（参考資料 CTD 5.4.39）
14) 嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.（参考資料 CTD 5.4.76）
15) 五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.（参考資料 CTD 5.4.70）
16) 畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.（参考資料 CTD 5.4.87）
17) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.（参考資料 CTD 5.4.28）
18) 千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, ほか. セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の 1 例（多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義）. 外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.（参考資料 CTD 5.4.80）
19) 宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, ほか. 長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. JJPEN: The

Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.（参考資料 CTD 5.4.92）

20) 村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, ほか. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.（参考資料 CTD 5.4.93）
21) 祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.（参考資料 CTD 5.4.95）
22) 中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.（参考資料 CTD 5.4.83）
23) 澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.（参考資料 CTD 5.4.72）
24) 照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾. 完全静脈栄養管理中に心不全を呈し、カルニチン･セレン投与にて改善した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.（参考資料 CTD 5.4.82）
25) 斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, ほか. 長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. 日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.（参考資料 CTD 5.4.71）
26) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 諭史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.（参考資料 CTD 5.4.88）
27) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.（参考資料 CTD 5.4.12）
28) 岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好. 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.（参考資料 CTD 5.4.64）
29) 上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, ほか. 膵頭十二指腸切除術後に発生したセレン(Se)欠乏症の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.（参考資料 CTD 5.4.62）
30) 望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行. セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併した SEP の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.（参考資料 CTD 5.4.94）
31) 松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の 1 例. 日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.（参考資料 CTD 5.4.91）
32) Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, et al. Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition. Intern Med. 2003;42(2):154-7.（参考資料 CTD 5.4.14）
33) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, et al. Mitochondrial

abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.（参考資料 CTD 5.4.32）

34) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, et al. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.（参考資料 CTD 5.4.19）

35) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.（参考資料 CTD 5.4.60）

36) 鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, ほか. 亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期 HPN の 2 例. 癌と化学療法. 2013;40(Suppl.II):227-9.（参考資料 CTD 5.4.96）

37) 石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, ほか. セレン欠乏をきたした長期 HPN の 1 症例. 栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.（参考資料 CTD 5.4.59）

38) 高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, ほか. 直腸癌再発術後に難治性腸瘻と短腸状態のためにセレン欠乏を呈した 1 例. 三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.（参考資料 CTD 5.4.79）

39) Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, et al. Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. Nutrition. 1996;12(1):40-3.（参考資料 CTD 5.4.56）

40) 甲谷 孝史. 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.（参考資料 CTD 5.4.68）

41) 奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男. 微量元素欠乏における問題点の考察 −セレン欠乏. 亜鉛欠乏の症例経験から−. 日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.（参考資料 CTD 5.4.65）

42) 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.（参考資料 CTD 5.4.67）

43) B. Koletzko, C. Agostoni, P. Ball, V. Carnielli, C. Chaloner, J. Clayton, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:S39–46. （参考資料 CTD 5.4.1）

2.5.7.4 参考文献（2.5.5）

1) 保坂 利男. 98e 経腸栄養法と経静脈栄養法. In: 福井 次矢, 黒川 清. 日本語版監修. ハリソン内科学 第 5 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017:, e1-9.（参考資料 CTD 5.4.89）

2) 清水 俊明. 微量元素欠乏症-. In: 大関 武彦, 近藤 直実, 編. 小児科学 第 3 版, 東京: 医学書院. 2008; p.82-4.（参考資料 CTD 5.4.77）

3) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016. （参考資料 CTD 5.4.69）

4) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.（参考資料 CTD 5.4.84）
5) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.（参考資料 CTD 5.4.54）
6) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.（参考資料 CTD 5.4.30）
7) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.（参考資料 CTD 5.4.34）
8) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.（参考資料 CTD 5.4.4）
9) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.（参考資料 CTD 5.4.49）
10) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.（参考資料 CTD 5.4.48）
11) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.（参考資料 CTD 5.4.3）
12) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.（参考資料 CTD 5.4.33）
13) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.（参考資料 CTD 5.4.39）
14) 嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.（参考資料 CTD 5.4.76）
15) 五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.（参考資料 CTD 5.4.70）
16) 畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.（参考資料 CTD 5.4.87）

17) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.（参考資料 CTD 5.4.28）
18) 千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, ほか. セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の 1 例（多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義）. 外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.（参考資料 CTD 5.4.80）
19) 宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, ほか. 長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.（参考資料 CTD 5.4.92）
20) 村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, ほか. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.（参考資料 CTD 5.4.93）
21) 祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.（参考資料 CTD 5.4.95）
22) 中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.（参考資料 CTD 5.4.83）
23) 澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.（参考資料 CTD 5.4.72）
24) 照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾. 完全静脈栄養管理中に心不全を呈し、カルニチン・セレン投与にて改善した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.（参考資料 CTD 5.4.82）
25) 斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, ほか. 長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. 日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.（参考資料 CTD 5.4.71）
26) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 論史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.（参考資料 CTD 5.4.88）
27) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.（参考資料 CTD 5.4.12）
28) 岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好. 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.（参考資料 CTD 5.4.64）
29) 上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, ほか. 膵頭十二指腸切除術後に発生したセレン(Se)欠乏症の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.（参考資料 CTD 5.4.62）

30) 望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行. セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併した SEP の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.（参考資料 CTD 5.4.94）
31) 松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の 1 例. 日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.（参考資料 CTD 5.4.91）
32) Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, et al. Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition. Intern Med. 2003;42(2):154-7.（参考資料 CTD 5.4.14）
33) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, et al. Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.（参考資料 CTD 5.4.32）
34) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, et al. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.（参考資料 CTD 5.4.19）
35) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.（参考資料 CTD 5.4.60）
36) 鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, ほか. 亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期 HPN の 2 例. 癌と化学療法. 2013;40(Suppl.II):227-9.（参考資料 CTD 5.4.96）
37) 石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, ほか. セレン欠乏をきたした長期 HPN の 1 症例. 栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.（参考資料 CTD 5.4.59）
38) 高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, ほか. 直腸癌再発術後に難治性腸瘻と短腸状態のためにセレン欠乏を呈した 1 例. 三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.（参考資料 CTD 5.4.79）
39) Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, et al. Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. Nutrition. 1996;12(1):40-3.（参考資料 CTD 5.4.56）
40) 甲谷 孝史. 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.（参考資料 CTD 5.4.68）
41) 奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男. 微量元素欠乏における問題点の考察 −セレン欠乏．亜鉛欠乏の症例経験から−. 日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.（参考資料 CTD 5.4.65）
42) See KA, Lavercombe PS, Dillon J, Ginsberg R. Accidental death from acute selenium poisoning. Med J Aust. 2006; 185(7):388-9.（参考資料 CTD 5.4.41）
43) Civil ID, McDonald MJ：Acute selenium poisoning: case report. NZ Med J. 1978;87(612):354-6.（参考資料 CTD 5.4.5）
44) Hunsaker DM, Spiller HA, Williams D. Acute selenium poisoning：suicide by ingestion. J

Forensic Sci. 2005;50(4):942-6. （参考資料 CTD 5.4.13）

2.5.7.5 参考文献（2.5.6）

1) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり,小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会, 2016. （参考資料 CTD 5.4.69）
2) 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.（参考資料 CTD 5.4.67）
3) Selenase 添付文書（イギリス）（参考資料 CTD 5.4.42）
4) Selenase 添付文書（スイス）（参考資料 CTD 5.4.43）
5) Selenase 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.44）
6) SELENIUM 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.46）
7) Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. Analyst. 1992;117(3):559-62. （参考資料 CTD 5.4.31）
8) Danielson M, Teiling AKY, Danielsson BRG. Developmental toxicity of selenite: Teratological and behavioral studies in rats and effects on embryonic cells in vitro. Int J Feto-Matern Med. 1988;1(2):31-41.（参考資料 CTD 5.4.7）
9) Ferm VH, Hanlon DP, Willhite CC, Choy WN, Book SA. Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters. Reprod Toxicol. 1990;4(3):183-90.（参考資料 CTD 5.4.8）
10) Berschneider VF, Willer S, Hess M, Neuffer K. Fetale und maternale Schadwirkungen bei Kaninchen nach der Applikation von Natriumselenit, Ursoselevit pro inj® und Ursoselevit-Prämix®. Monatsh Veterinarmed 1977;32(8):299-304.（参考資料 CTD 5.4.2）
11) Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatr Res. 2002;51(1):71-5.（参考資料 CTD 5.4.53）
12) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al.; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.（参考資料 CTD 5.4.54）