2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要.....6
2.7.3.1 背景及び概観.....6
2.7.3.2 個々の試験又は調査結果の要約.....7
2.7.3.2.1 FPF3400-03-01 試験（短期試験）.....7
2.7.3.2.2 FPF3400-03-02 試験（長期試験）.....7
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....10
2.7.3.3.1 試験対象集団.....10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....21
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報解析.....36
2.7.3.4.1 FPF3400-03-01 試験（短期試験）.....36
2.7.3.4.2 FPF3400-03-02 試験（長期試験）.....36
2.7.3.4.3 国内外のガイドラインなどに記載されているセレン製剤の用法・用量.....36
2.7.3.4.4 推奨される用法・用量.....37
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....43
2.7.3.6 付録.....47
2.7.3.7 参考文献.....95

表 目次

表 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性試験の概要 6
表 2.7.3-2 治験薬投与前後の血清セレン濃度の測定値及び変化量（短期試験） 7
表 2.7.3-3 血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率（長期試験） 8
表 2.7.3-4 被験者背景 11
表 2.7.3-5 疾患に関する集計 12
表 2.7.3-6 既往歴・合併症・併用薬剤に関する集計 13
表 2.7.3-7 主な選択基準と除外基準 14
表 2.7.3-8 セレン欠乏症の診断基準 16
表 2.7.3-9 血清セレン濃度基準値下限の比較 16
表 2.7.3-10 血清セレン濃度基準値下限到達率（短期試験）及び血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（長期試験） 19
表 2.7.3-11 血清セレン濃度基準値下限到達率（性別）（短期試験） 22
表 2.7.3-12 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（性別）（長期試験） 23
表 2.7.3-13 血清セレン濃度基準値下限到達率（TPN）（短期試験） 25
表 2.7.3-14 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（投与経路別）（長期試験） 26
表 2.7.3-15 血清セレン濃度基準値下限到達率（年齢 2 区分）（短期試験） 30
表 2.7.3-16 血清セレン濃度基準値下限到達率（年齢 4 区分）（短期試験） 30
表 2.7.3-17 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（年齢 2 区分）（長期試験） 31
表 2.7.3-18 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（年齢 4 区分）（長期試験） 32
表 2.7.3-19 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（腎障害）（長期試験） 35
表 2.7.3-20 症例毎の減量理由（1 歳以上 11 歳以下）（長期試験） 40
表 2.7.3-21 症例毎の減量理由（12 歳以上）（長期試験） 41
表 2.7.3-22 治験薬休薬前後の血清セレン濃度の推移一覧（長期試験） 45
表 2.7.3-23 血清セレン濃度基準値一覧 47
表 2.7.3-24 中止・脱落理由の詳細（長期試験） 48
表 2.7.3-25 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目 49
表 2.7.3-26 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（短期試験） 49
表 2.7.3-27 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（長期試験） 50
表 2.7.3-28 血漿 GSH-Px 活性の測定値及び治験薬投与前からの変化量（短期試験） 50
表 2.7.3-29 血漿 GSH-Px 活性の測定値及び治験薬投与前からの変化量（長期試験） 51
表 2.7.3-30 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（性別）（短期試験） 51
表 2.7.3-31 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（性別）（長期試験） 52
表 2.7.3-32 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（投与経路別）（長期試験） 54
表 2.7.3-33 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（末梢静脈投与）（長期試験） 56

表 2.7.3-34 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（末梢静脈投与、年齢4区分）（長期試験）.....57
表 2.7.3-35 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢2区分）（短期試験）.....57
表 2.7.3-36 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢4区分）（短期試験）.....58
表 2.7.3-37 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢2区分）（長期試験）.....59
表 2.7.3-38 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢4区分）（長期試験）.....61
表 2.7.3-39 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（1歳以上5歳以下）（長期試験）.65
表 2.7.3-40 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量(腎障害)(長期試験).....67
表 2.7.3-41 国内外のガイドライン、成書に示されているセレンの投与量.....69
表 2.7.3-42 海外の亜セレン酸ナトリウム注射製剤の承認状況一覧.....71
表 2.7.3-43 国内使用実態調査結果の概要.....73
表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧.....75
表 2.7.3-45 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（過小投与）（短期試験）.....81
表 2.7.3-46 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（過小投与）（長期試験）.....82
表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）.....83
表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）.....89

図 目次

図 2.7.3-1 血清セレン濃度の経時的推移（短期試験）.....18
図 2.7.3-2 血清セレン濃度の経時的推移（長期試験）.....18
図 2.7.3-3 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（短期試験）.....20
図 2.7.3-4 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（長期試験）.....20
図 2.7.3-5 血清セレン濃度の経時的推移（性別）（短期試験）.....21
図 2.7.3-6 血清セレン濃度の経時的推移（性別）（長期試験）.....22
図 2.7.3-7 血清セレン濃度の経時的推移（TPN）（短期試験）.....24
図 2.7.3-8 血清セレン濃度の経時的推移（投与経路別）（長期試験）.....25
図 2.7.3-9 血清セレン濃度の経時的推移（年齢2区分）（短期試験）.....27
図 2.7.3-10 血清セレン濃度の経時的推移（年齢4区分）（短期試験）.....28
図 2.7.3-11 血清セレン濃度の経時的推移（年齢2区分）（長期試験）.....28
図 2.7.3-12 血清セレン濃度の経時的推移（年齢4区分）（長期試験）.....29
図 2.7.3-13 血清セレン濃度の経時的推移（1歳以上5歳以下）（長期試験）.....29
図 2.7.3-14 血清セレン濃度の経時的推移（腎障害）（長期試験）.....34

図 2.7.3-15 血清セレン濃度の経時的推移（過小投与）（短期試験） 38
図 2.7.3-16 血清セレン濃度の経時的推移（過小投与）（長期試験） 38
図 2.7.3-17 血清セレン濃度の経時的推移（個々）（長期試験） 43
図 2.7.3-18 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（個々）（長期試験） 44

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALD	Aldolase：アルドラーゼ
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
AST	Aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノ基転移酵素
CI	Confidence Interval：信頼区間
CK	Creatine Kinase：クレアチンキナーゼ
CPK	Creatine Phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CRC	Clinical Research Coordinator：治験コーディネーター
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy：持続的腎代替療法
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Central Vein：中心静脈
DIV	Drip Infusion of Vein：末梢点滴静注
EN	Enteral Nutrition：経腸栄養
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
FT_4	Free Thyroxine：遊離サイロキシン
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
LDH	Lactate Dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MCV	Mean Corpuscular Volume：平均赤血球容積
PN	Parenteral Nutrition：静脈栄養
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PS	Performance Status：一般状態
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
SLE	Systemic Lupus Erythematosus：全身性エリテマトーデス
T_3	3,5,3'-Triiodothyronine：3,5,3'-トリヨードサイロニン
T_4	Thyroxine：サイロキシン
TBSA	Total Body Surface Area：総体表面積
TSH	Thyroid Stimulating Hormone：甲状腺刺激ホルモン
TPN	Total Parenteral Nutrition：中心静脈栄養

本項において、評価資料とした 2 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

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

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

アセレンド注 100 μg（開発コード FPF3400 ; 以下「本剤」という。）の目標適応症「低セレン血症」に対する有効性は、セレン欠乏を示す患者及びセレンの補充を必要とする患者を対象に検討した。有効性評価に用いた臨床試験は短期試験及び長期試験の 2 試験である。

短期試験及び長期試験は、ともに多施設共同オープン試験として実施した。短期試験は、セレン欠乏を示す患者を対象にセレンとして 1 日 100 μg（11 歳以下は 2 μg/kg）を 4 週間連日投与し、有効性及び安全性を検討した検証的試験である。長期試験は本剤の用法・用量の変更を許容し、セレンとして 1 日 50～200 μg（11 歳以下は 1～4 μg/kg）を長期的に投与した際の有効性及び安全性を検討した検証的試験である。短期試験及び長期試験では「低セレン血症」を「血清セレン濃度が基準値下限未満である状態」と定義した。血清セレン濃度の基準値は、国内の報告から年齢別に表 2.7.3-23 の通り設定した。

有効性を検討した臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示した。なお、長期試験において 1 例に重大な GCP 違反（CRC による同意書への医師署名代筆）が認められ、解析対象集団から完全除外となった。当該症例は、短期試験に組み入れられた症例でもあり、短期試験においても原資料への医師署名代筆が認められたことから短期試験の解析対象集団からも完全除外とした。

表 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性試験の概要

試験番号	FPF3400-03-01（短期試験）	FPF3400-03-02（長期試験）
試験施設数/場所	24/国内	34/国内
試験開始日 登録状況 総登録数/登録目標数	[redacted]年[redacted]月 完了 16/40	[redacted]年[redacted]月 完了 49/40
デザイン	多施設共同オープン試験	多施設共同オープン試験
投与量 投与方法、投与経路	100 μg/日（12歳以上） 2 μg/kg/日（11歳以下） 中心静脈より点滴静注	50～200 μg/日（12歳以上） 1～4 μg/kg/日（11歳以下） 静脈内注射又は点滴静注
試験の目的	検証的試験	検証的試験
登録時/投与完了時の被験者数	16/16	49/38*)
試験期間	4週間	製造販売承認日まで
男性/女性**) 年齢の中央値（範囲）**)	9/6 27.0歳（6～67歳）	28/20 14.5歳（1～79歳）
診断 選択基準	低セレン血症 血清セレン濃度基準値下限未満	低セレン血症 1. 短期試験に参加 2. 院内セレン製剤投与中 3. 血清セレン濃度基準値下限未満
主たるエンドポイント	投与4週間後における血清セレン濃度の投与前からの変化量	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

*) 投与 52 週間後まで投与完了した被験者数

**) 重大な GCP 違反により解析対象集団から完全除外となった 1 例を除く

2.7.3.2 個々の試験又は調査結果の要約

本剤の臨床的有効性を検討した試験結果の要約を以下に示した。

2.7.3.2.1 FPF3400-03-01 試験（短期試験）

短期試験は TPN 施行中のセレン欠乏を示す患者を対象に、本剤 100 μg/日（11 歳以下は 2 μg/kg/日）を連日中心静脈より点滴静注にて投与した場合の有効性及び安全性を検討した試験である。本試験は多施設共同オープン試験とし、投与期間は 4 週間とした。

適格性検査時に血清セレン濃度が基準値下限未満となった患者 16 例が組み入れられ、全例が投与を開始された。重大な GCP 違反により解析から完全除外となった 1 例を除く 15 例を有効性解析対象集団（FAS、PPS）とした。

1) 主要評価項目

主要評価項目である「治験薬投与前後の血清セレン濃度の測定値及び変化量」を表 2.7.3-2 に示した。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 週間後又は中止・脱落時（投与後）は 9.06±1.90 であった。投与前から投与後の変化量は 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 治験薬投与前後の血清セレン濃度の測定値及び変化量（短期試験）

投与時期	例数	測定値（μg/dL）	投与前からの変化量（μg/dL）	95%信頼区間	対応のある t 検定
投与前	15	3.36±2.33	5.70±2.42	4.36～7.04	［ p<0.0001* ］
4 週間後/中止時	15	9.06±1.90			

測定値、投与前からの変化量は平均値±SD で示した。
4 週間後/中止時は、投与 4 週間後又は中止・脱落時を示す。
Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-1

2) 副次的評価項目

副次的評価項目である血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前 107.15±79.11、1 週間後 173.59±53.67、2 週間後 195.71±48.08、4 週間後 216.52±49.92 と経時的な上昇を示した。投与前から投与 4 週間後又は中止・脱落時の変化量は 109.37±90.40 であり、統計的な有意差が認められた（p=0.0004、有意水準両側 5.0%）。（Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 14.2-2）

セレン欠乏時の臨床症状として報告されている爪、毛髪、筋力、筋肉痛の各臨床所見についてその経過を観察したが、4 週間の評価では変化が確認できなかった。（Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-4、表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8）

2.7.3.2.2 FPF3400-03-02 試験（長期試験）

長期試験ではセレンの補充を必要とする患者を対象に、本剤を点滴静注又は静脈内注射した場合の長期的な有効性及び安全性を多施設共同オープン試験により検討した。投与期間は、本剤が継続的な投与が必要な薬剤であること、本剤の代替となる医薬品が承認されていないこと等から判断し、製造販売承認日までとした。なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との相談をふまえ、投与 52 週間後までのデータを評価資料とした。

セレンの補充が必要と判断された患者 49 例が組み入れられ、全例に投与が開始された。重大な GCP 違反により解析から完全除外となった 1 例を除く 48 例を有効性解析対象集団（FAS）とした。また、有効性解析対象集団（PPS）は、治験実施計画書に規定されていない投与方法にて投与した 2 例を除いた 46 例とした。

1) 主要評価項目

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」を表 2.7.3-3 に示した。基準値範囲内維持達成率は、各評価時期において血清セレン濃度が基準値範囲内となった症例の割合と定義した。

治験薬投与後の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 60.0～77.8%であった。最終評価時の血清セレン濃度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。

表 2.7.3-3 血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率（長期試験）

投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
投与前	48	21	43.8	29.5～58.8
1 週間後	10	6	60.0	26.2～87.8
2 週間後	9	7	77.8	40.0～97.2
4 週間後	47	30	63.8	48.5～77.3
8 週間後	46	31	67.4	52.0～80.5
12 週間後	44	30	68.2	52.4～81.4
16 週間後	43	30	69.8	53.9～82.8
20 週間後	43	31	72.1	56.3～84.7
24 週間後	43	29	67.4	51.5～80.9
28 週間後	42	31	73.8	58.0～86.1
32 週間後	38	23	60.5	43.4～76.0
36 週間後	39	26	66.7	49.8～80.9
40 週間後	39	26	66.7	49.8～80.9
44 週間後	39	26	66.7	49.8～80.9
48 週間後	38	24	63.2	46.0～78.2
52 週間後	38	28	73.7	56.9～86.6
最終評価時	48	35	72.9	58.2～84.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-1

2) 副次的評価項目

血清セレン濃度を測定した連続する 2 点（追跡調査時の検査は除く）において共に基準値範囲内となった期間の総和を基準値範囲内維持期間として定義し、評価した。投与期間（日、平均値±SD）316.6±104.4 に対し、基準値範囲内維持期間（日、平均値±SD）は 166.9±127.3 となった。（Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.3-1、表 11.4-2）

治験薬投与開始前の血清セレン濃度が基準値下限未満であった症例は、投与開始症例 48 例中 27 例であった。投与 24 週間（168 日）後の時点では、25 例中 5 例が基準値範囲内に未到達であったが、投与 44 週間（308 日）後には治験薬を投与継続した全ての症例で基準値範囲内に一度は到達した。なお、治験薬投与中に血清セレン濃度が一

度も基準値範囲内に到達しなかった症例は 2 例であり、治験薬投与開始日から 8 日及び 76 日で治験薬投与を中止した症例であった。(Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-4)

投与前の血清セレン濃度の測定値（μg/dL、平均値±SD）は、7.87±2.43、最終評価時は 10.28±1.67 となり、統計的な有意差が認められた（p<0.0001、有意水準両側 5.0%）。治験薬投与後の平均値は 9.48～11.01 μg/dL の範囲で推移した。（Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-3）

血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）も血清セレン濃度と同様の推移を示した。投与前は 196.22±57.84、最終評価時は 219.95±76.60 となり、統計的な有意差が認められた（p=0.0283、有意水準両側 5.0%）。治験薬投与後の平均値は 179.94～231.19 U/L で推移した。(Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-5)

セレン欠乏時の臨床症状として報告されている爪、毛髪、筋力、筋肉痛の各臨床所見についてその経過を観察したところ、全体として変化を確認できなかった。投与前に異常がみられた症例の一部では本剤の投与によって臨床所見の改善が確認され、個々の症例において臨床所見が悪化した症例はみられなかった。（Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9、表 11.4-10）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効性は短期試験及び長期試験の結果に基づいて検討した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びその他の特性

各試験における人口統計学的特性を表 2.7.3-4～表 2.7.3-6 に示した。

短期試験に組み入れられた症例の年齢は 6～67 歳、長期試験に組み入れられた症例の年齢は 1～79 歳となり、短期試験には 1 歳以上 5 歳以下の年齢区分の症例が組み入れられなかった。それに伴い、身長、体重の各項目の最小値に違いがみられたが、全体としては大きな差はみられなかった。

長期試験は TPN 施行中の患者に限定せず、セレンの補充を必要とする患者を対象としたことから、短期試験とは異なり、原疾患が慢性腎臓病の症例が組み入れられた。

その他の人口統計学的特性に大きな差はみられなかった。

表 2.7.3-4 被験者背景

項目		短期試験（n=15） 例数 （%）	長期試験（n=48） 例数 （%）
性別	男	9 （60.0）	28 （58.3）
	女	6 （40.0）	20 （41.7）
（同意取得時）年齢（歳）	例数	15	48
	平均値	28.0	26.5
	標準偏差	21.3	24.9
	最小値	6	1
	中央値	27.0	14.5
	最大値	67	79
	95%信頼区間	16.2～39.8	19.3～33.7
（同意取得時）年齢（カテゴリー）	1～5 歳	0 （0.0）	10 （20.8）
	6～11 歳	5 （33.3）	11 （22.9）
	12～18 歳	2 （13.3）	7 （14.6）
	19 歳以上	8 （53.3）	20 （41.7）
身長（cm）	例数	15	48
	平均値	142.27	131.09
	標準偏差	28.54	34.25
	最小値	89.6	60.6
	中央値	146.00	141.70
	最大値	172.1	175.5
	95%信頼区間	126.47～158.08	121.14～141.03
身長（カテゴリー）	100cm 未満	1 （6.7）	11 （22.9）
	100～120cm 未満	4 （26.7）	11 （22.9）
	120～140cm 未満	1 （6.7）	1 （2.1）
	140～160cm 未満	4 （26.7）	12 （25.0）
	160cm 以上	5 （33.3）	13 （27.1）
体重（kg）	例数	15	48
	平均値	35.86	32.17
	標準偏差	19.03	19.40
	最小値	9.0	4.2
	中央値	36.40	26.90
	最大値	66.0	69.3
	95%信頼区間	25.32～46.40	26.53～37.80
体重（カテゴリー）	10kg 未満	1 （6.7）	4 （8.3）
	10～20kg 未満	3 （20.0）	17 （35.4）
	20～30kg 未満	3 （20.0）	3 （6.3）
	30～40kg 未満	1 （6.7）	4 （8.3）
	40～50kg 未満	3 （20.0）	7 （14.6）
	50kg 以上	4 （26.7）	13 （27.1）

Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 11.2-1、CTD 5.3.5.2.3　表 11.2-1

表 2.7.3-5 疾患に関する集計

項目		短期試験（n=15） 例数 （%）	長期試験（n=48） 例数 （%）
原疾患名	クローン病	2 （13.3）	7 （14.6）
	ヒルシュスプルング病	0 （0.0）	2 （4.2）
	ヒルシュスプルング病類縁疾患	1 （6.7）	7 （14.6）
	吸収不良症候群	1 （6.7）	1 （2.1）
	強皮症	1 （6.7）	1 （2.1）
	食道閉鎖症術後胃食道逆流症	0 （0.0）	1 （2.1）
	先天性食道閉鎖症	1 （6.7）	0 （0.0）
	先天性微絨毛萎縮症	1 （6.7）	1 （2.1）
	短腸症候群	4 （26.7）	15 （31.3）
	短腸症候群、多発性腸閉鎖症術後	0 （0.0）	1 （2.1）
	短腸症候群（ヒルシュスプルング病術後）	0 （0.0）	1 （2.1）
	腸管機能不全	1 （6.7）	1 （2.1）
	腸機能障害	0 （0.0）	1 （2.1）
	潰瘍性大腸炎	1 （6.7）	0 （0.0）
	慢性仮性腸閉塞	0 （0.0）	1 （2.1）
	慢性仮性腸閉塞症	1 （6.7）	1 （2.1）
	慢性機能性腸閉塞	0 （0.0）	1 （2.1）
	慢性腎臓病	0 （0.0）	5 （10.4）
	慢性特発性偽性腸閉塞症	1 （6.7）	1 （2.1）
罹病期間（月）	例数	15	48
	平均値	116.9	137.3
	標準偏差	118.2	138.9
	最小値	2	1
	中央値	72.0	78.0
	最大値	360	540
	95%信頼区間	51.5～182.4	96.9～177.6
栄養療法投与経路（重複集計）	経静脈	12 （80.0）	36 （75.0）
	経腸	4 （26.7）	19 （39.6）
	その他	1 （6.7）	2 （4.2）
栄養療法施行期間（月）	例数	15	41
	平均値	38.8	56.7
	標準偏差	45.1	53.9
	最小値	1	0
	中央値	17.0	51.0
	最大値	173	207
	95%信頼区間	13.8～63.8	39.7～73.7
一般状態	PS0	4 （26.7）	18 （37.5）
	PS1	5 （33.3）	15 （31.3）
	PS2	2 （13.3）	3 （6.3）
	PS3	2 （13.3）	7 （14.6）
	PS4	2 （13.3）	5 （10.4）

Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 11.2-2、CTD 5.3.5.2.3　表 11.2-2

表 2.7.3-6 既往歴・合併症・併用薬剤に関する集計

項目		短期試験(n=15) 例数（%）	長期試験(n=48) 例数（%）
アレルギー歴	無	7（46.7）	26 （54.2）
	有	8（53.3）	22 （45.8）
医薬品副作用歴	無	10（66.7）	33 （68.8）
	有	5（33.3）	15 （31.3）
既往歴	無	1（6.7）	4 （8.3）
	有	14（93.3）	44 （91.7）
合併症	無	1（6.7）	3 （6.3）
	有	14（93.3）	45 （93.8）
併用薬剤	有	15（100.0）	48 （100.0）

Data source: CTD 5.3.5.2.2 表 11.2-3、CTD 5.3.5.2.3 表 11.2-3

2.7.3.3.1.2 選択・除外基準の比較

各試験における主な選択・除外基準を表 2.7.3-7 に示した。

短期試験は、セレン欠乏を示す TPN 施行患者を対象に計画した。TPN 療法に使用される高カロリー栄養輸液にはセレンは含まれていない。また、経腸栄養剤の一部にはセレンが含有しているが、内容の変更を許容しないことで、本剤による有効性をより正確に示すことができると考えた。そのため、TPN 療法に経腸栄養療法を併用している場合は、経腸栄養剤の内容を投与開始 4 週間前から変更しないことを選択基準とし、投与開始予定日 4 週間前から院内セレン製剤又はセレンの補給又は強化を目的とした食品を摂取した患者を除外基準とした。

一方で長期試験では TPN 施行患者に限定せず、セレンの補充が必要な患者を対象としたため、セレン摂取の有無は問わないこととした。また、セレンの補充を必要とする患者を、「短期試験に参加した患者（継続投与患者）」「院内セレン製剤を投与中の患者（切替投与患者）」「セレン欠乏を示す患者（末梢静脈新規投与患者）」とし、それぞれに選択基準・除外基準を設定した。

表 2.7.3-7 主な選択基準と除外基準

	短期試験	長期試験		
		継続投与患者	切替投与患者	末梢静脈新規投与患者
選択基準		短期試験に参加し、セレンの継続的な投与が必要な患者	院内セレン製剤を投与中の患者	
	TPN 療法のみ、若しくは TPN 療法に経腸栄養療法を併用している患者。経腸栄養療法を併用している場合は、投与開始予定日4週間前よりその内容を変更しないこと。		TPN 療法のみ、若しくは TPN 療法に経腸栄養療法を併用している患者	少なくとも1週間は末梢静脈からの連日投与が可能な患者
	同意取得時1歳以上の患者	同意取得時1歳以上の患者	同意取得時1歳以上の患者	同意取得時1歳以上の患者
	適格性検査における血清セレン濃度が基準値範囲未満の患者			適格性検査における血清セレン濃度が基準値範囲未満の患者
	TPN 療法が4週間以上必要と見込まれる患者	TPN 療法が6ヵ月以上見込まれる患者	TPN 療法が6ヵ月以上見込まれる患者	
	乳幼児においてミルクを経口摂取している場合、ミルクの内容が変更されない患者			
除外基準	セレンに過敏症のある患者		セレンに過敏症のある患者	セレンに過敏症のある患者
	投与開始予定日4週間前から院内セレン製剤又はセレンの補給又は強化を目的とした食品を摂取した患者	短期試験を中止した患者		過去に治験薬を投与したことのある患者
	妊娠を希望する女性患者	妊娠を希望する女性患者	妊娠を希望する女性患者	妊娠を希望する女性患者
	同意取得前6ヵ月以内に他の治験に参加した患者	同意取得前6ヵ月以内に他の治験に参加した患者	同意取得前6ヵ月以内に他の治験に参加した患者	同意取得前6ヵ月以内に他の治験に参加した患者
	担当医が不適当と判断した患者	担当医が不適当と判断した患者	担当医が不適当と判断した患者	担当医が不適当と判断した患者

2.7.3.3.1.3 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

短期試験の対象患者は、「セレン欠乏を示す患者」である。長期試験の対象患者は「セレンの補充を必要とする患者」であり、「セレン欠乏を示す患者」及び「セレンを補充している患者」と定義した。「セレン欠乏を示す患者」は、血清セレン濃度のみで判定した。

現在、日本国内において「低セレン血症」に関するガイドラインは存在しない。「低セレン血症」に類似のガイドラインとして、日本臨床栄養学会が編集した「セレン欠乏症の診療指針 2016 [1)]」には「セレン欠乏症」の診断基準が表 2.7.3-8 のように記載されている。「セレン欠乏症」の診断基準ではセレン欠乏症状の診断が必須となっているが、本剤の目標適応症はセレン欠乏症ではなく低セレン血症であることからセレン欠乏症状の診断は必須ではなく、血清セレン濃度のみを指標とすることに問題はないと考えた。

セレン欠乏症の診療指針 2016 と、短期試験及び長期試験で使用した血清セレン濃度の基準値下限を表 2.7.3-9 に示した。基準値下限は、セレン欠乏症の診療指針 2016 の方が低く設定されていた。短期試験及び長期試験で「セレン欠乏を示す患者」として治験に組み入れられた 25 例のうち、治験薬投与前の血清セレン濃度がセレン欠乏症の診療指針 2016 の基準値以下の症例は 22 例であった。短期試験又は長期試験へ組み入れられたセレン欠乏を示す症例の血清セレン濃度は、設定の厳しいセレン欠乏症の診療指針 2016 の基準も概ね満たしており、低セレン血症として組み入れられた症例の選定に問題はないと言える。

なお、セレン欠乏症の診療指針 2016 には、短期試験及び長期試験で基準とした血清セレン濃度の基準値（表 2.7.3-23）も一例として引用されており、低セレン血症の診断基準として表 2.7.3-23 の基準値が使用される可能性もある。

長期試験にて対象としている「セレンを補充している患者」は、短期試験において本剤を投与している患者、もしくは院内セレン製剤を投与している患者が対象となる。これらの患者群は本剤の販売後、院内セレン製剤等から本剤に切り替える可能性の高い患者であり、市販後に使用が予想される患者集団として適当である。

以上のことから、短期試験及び長期試験に登録された症例は、日常診療下における「低セレン血症」と診断される集団と大きな差はないと考えた。

表 2.7.3-8 セレン欠乏症の診断基準

1. 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす	
1） 爪・皮膚	爪白色化・爪変形、皮膚炎、脱毛・毛髪の変色
2） 心筋障害	心筋症、虚血性心疾患、不整脈、頻脈
3） 筋症状	下肢の筋肉痛、筋力低下、歩行困難
4） 血液症状	赤血球の大球性変化、大球性貧血
5） 検査所見	T_3低値、AST・ALT 上昇、CPK 上昇
6） 心電図変化	ST 低下、T 波陰転化
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される	
3. 血清セレン値	
年齢	血清セレン値（μg/dL）
0～5歳	≦6.0
6～14歳	≦7.0
15～18歳	≦8.0
19歳～	≦10.0
4. セレンを補充することにより症状が改善する	

Definite（確定診断）：上記項目の 1. 2. 3. 4. をすべて満たすもの

Probable：セレン補充前に 1. 2. 3. を満たすもの。セレン補充治療の適応となる。

表 2.7.3-9 血清セレン濃度基準値下限の比較

	短期試験 長期試験		セレン欠乏症の 診療指針 2016
年齢（歳）	男性（μg/dL）	女性（μg/dL）	男女共通 （μg/dL）
0			6.0
1	6.7	6.6	
2	6.9	7.2	
3	7.0	7.6	
4	7.2	7.8	
5	7.3	7.8	
6	7.5	7.8	7.0
7	7.7	8.0	
8	7.8	8.2	
9	7.7	8.3	
10	7.6	8.3	
11	7.8	8.4	
12	7.8	8.5	
13	7.8	8.6	
14	7.7	8.7	
15	8.1	8.8	8.0
16	8.6	9.0	
17	8.9	9.2	
18	9.1	9.3	
19≦	10.5	10.5	10.0

2.7.3.3.1.4 中止・脱落症例

長期試験における中止・脱落症例の一覧を表 2.7.3-24 に示した。なお、短期試験では投

与開始症例全例が 4 週間の投与を完了しており、中止・脱落症例はみられなかった。

長期試験において治験薬を投与した 48 例中、投与 52 週間後までに治験を中止した症例は 11 例であった。11 例のうち、最も多い理由は同意の撤回（5 例）であった。合併症又は有害事象のために中止した症例は 1 例であった。投与経路の消失のために本剤の投与を中止となった症例も 1 例みられた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

短期試験及び長期試験の有効性評価項目は血清セレン濃度、血漿 GSH-Px 活性、臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）であった。各試験の有効性評価項目について、表 2.7.3-25 に示した。

このうち、血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性について、短期試験と長期試験の結果を比較した。

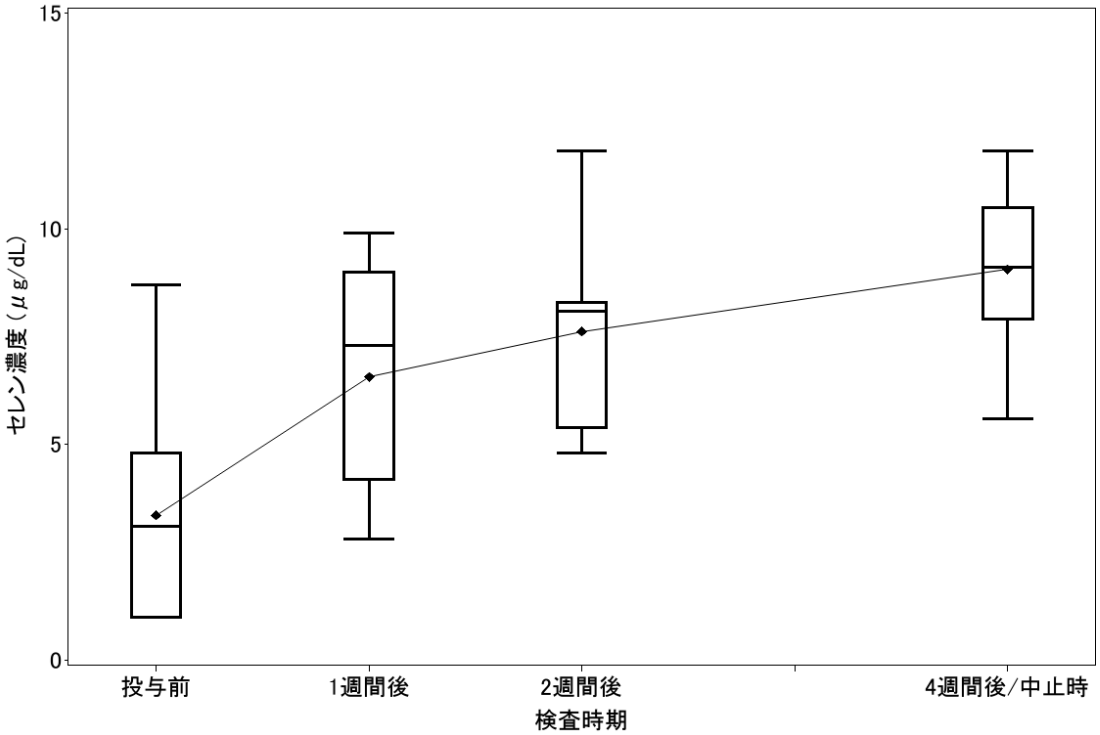
1) 血清セレン濃度

血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-1 及び図 2.7.3-2 に、血清セレン濃度基準値下限到達率（短期試験）及び血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（長期試験）を表 2.7.3-10 に示した。血清セレン濃度基準値下限到達率と血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率は異なる評価方法であるが、短期試験においては、全例が血清セレン濃度基準値下限未満の状態で投与開始しており、基準値下限到達後に再度基準値下限未満になる症例がみられなかったことから、血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率との比較は可能であると考えた。

また、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）は、表 2.7.3-26 及び表 2.7.3-27 に示した。

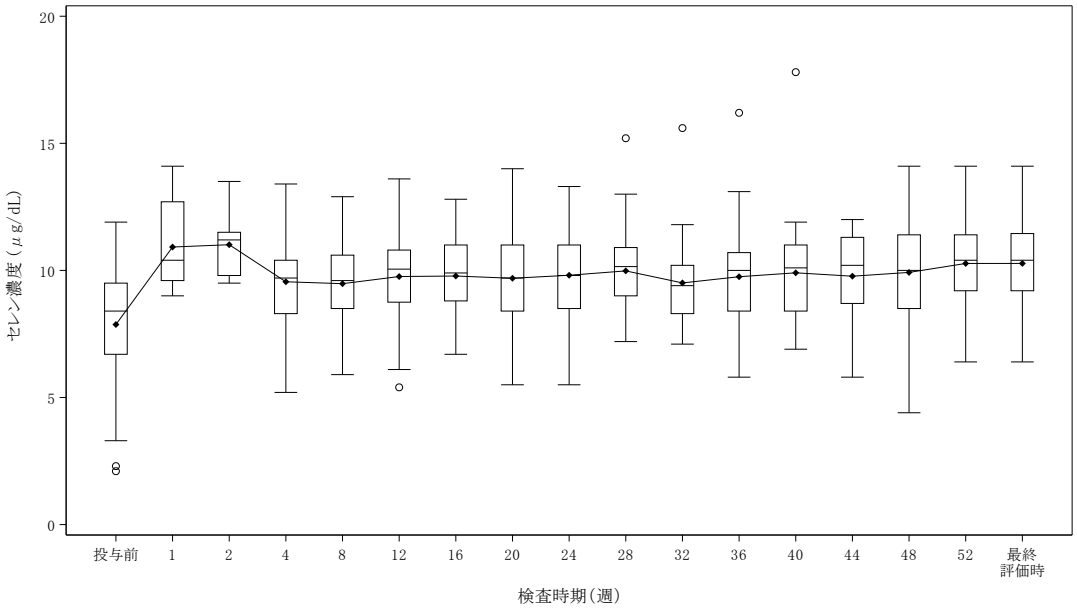
2 試験とも、投与 4 週間後で血清セレン濃度の有意な上昇が確認された。投与 4 週間後の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は短期試験が 9.06±1.90、長期試験が 9.55±1.60 となった。長期試験では投与 4 週間後以降、大きな変動なく推移し、投与 24 週間後は 9.81±1.64、投与 52 週間後では 10.27±1.68 となった。

また、基準値範囲内に達した症例の割合は投与 4 週間でおおよそ 60%（短期試験；60.0%、長期試験；63.8%）となった。長期試験における投与 4 週間以降の基準値範囲内維持達成率は、投与 24 週間後、投与 52 週間後でそれぞれ 67.4%（43 例中 29 例）、73.7%（38 例中 28 例）となった。



Data source: CTD 5.3.5.2.2　図 14.2-1

図 2.7.3-1 血清セレン濃度の経時的推移（短期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-2

図 2.7.3-2 血清セレン濃度の経時的推移（長期試験）

表 2.7.3-10 血清セレン濃度基準値下限到達率（短期試験）及び血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（長期試験）

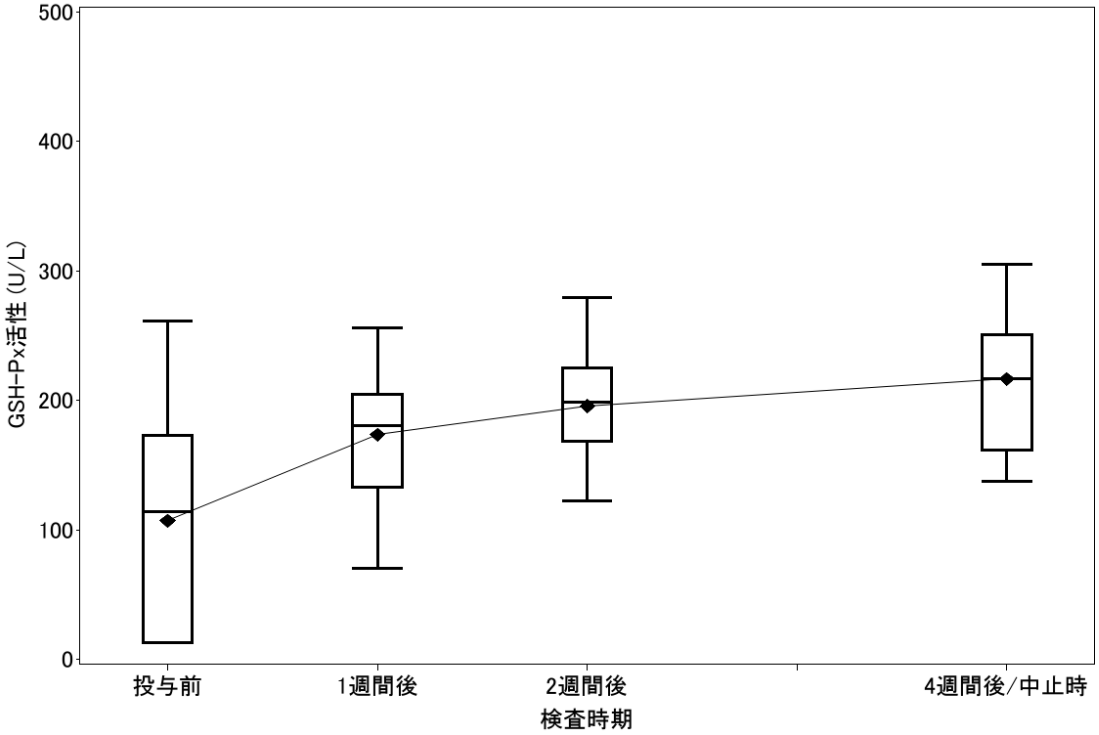
投与時期	短期試験（血清セレン濃度基準値下限到達率）				長期試験（血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率）			
	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
投与前	15	0	0.0	—	48	21	43.8	29.5～58.8
1 週間後	15	1	6.7	0.2～31.9	10	6	60.0	26.2～87.8
2 週間後	15	5	33.3	11.8～61.6	9	7	77.8	40.0～97.2
4 週間後	15	9	60.0	32.3～83.7	47	30	63.8	48.5～77.3
8 週間後					46	31	67.4	52.0～80.5
12 週間後					44	30	68.2	52.4～81.4
16 週間後					43	30	69.8	53.9～82.8
20 週間後					43	31	72.1	56.3～84.7
24 週間後					43	29	67.4	51.5～80.9
28 週間後					42	31	73.8	58.0～86.1
32 週間後					38	23	60.5	43.4～76.0
36 週間後					39	26	66.7	49.8～80.9
40 週間後					39	26	66.7	49.8～80.9
44 週間後					39	26	66.7	49.8～80.9
48 週間後					38	24	63.2	46.0～78.2
52 週間後					38	28	73.7	56.9～86.6
最終評価時	15	9	60.0	32.3～83.7	48	35	72.9	58.2～84.7

Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-3、CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-1

2)　血漿 GSH-Px 活性

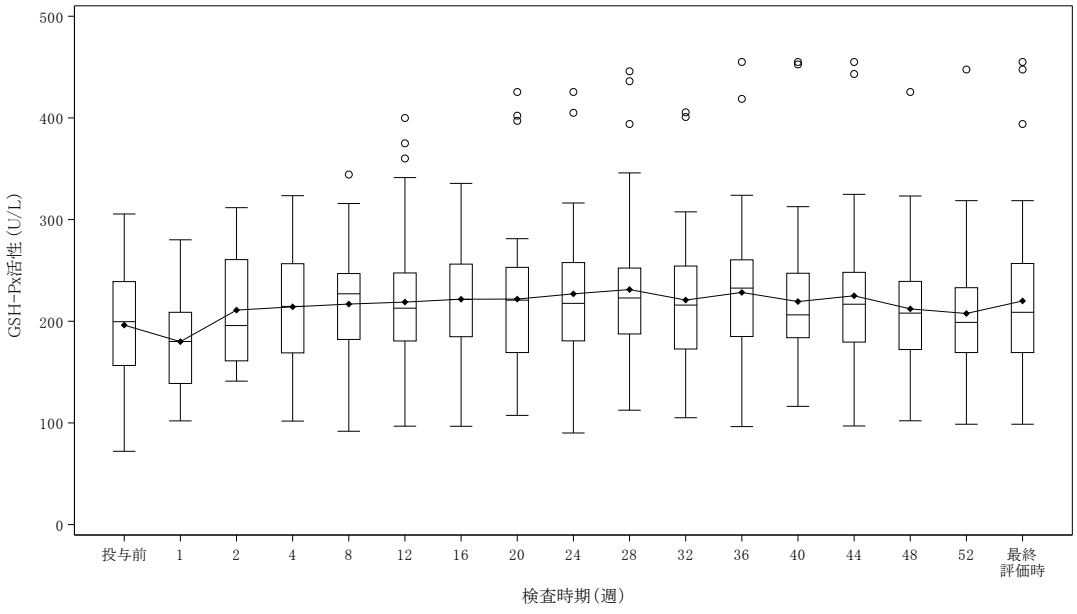
血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4 に示した。測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95% CI）は、表 2.7.3-28 及び表 2.7.3-29 に示した。

血漿 GSH-Px 活性も血清セレン濃度と同様に、投与 4 週間後を目安に増加傾向を示し、投与 4 週間後の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は短期試験が 216.52±49.92、長期試験が 214.17±57.18 となった。長期試験では投与 4 週間以降、大きな変動なく推移し、投与 24 週間後は 226.94±67.12、投与 52 週間後では 207.64±64.53 となった。



Data source: CTD 5.3.5.2.2　図 14.2-2

図 2.7.3-3 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（短期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-5

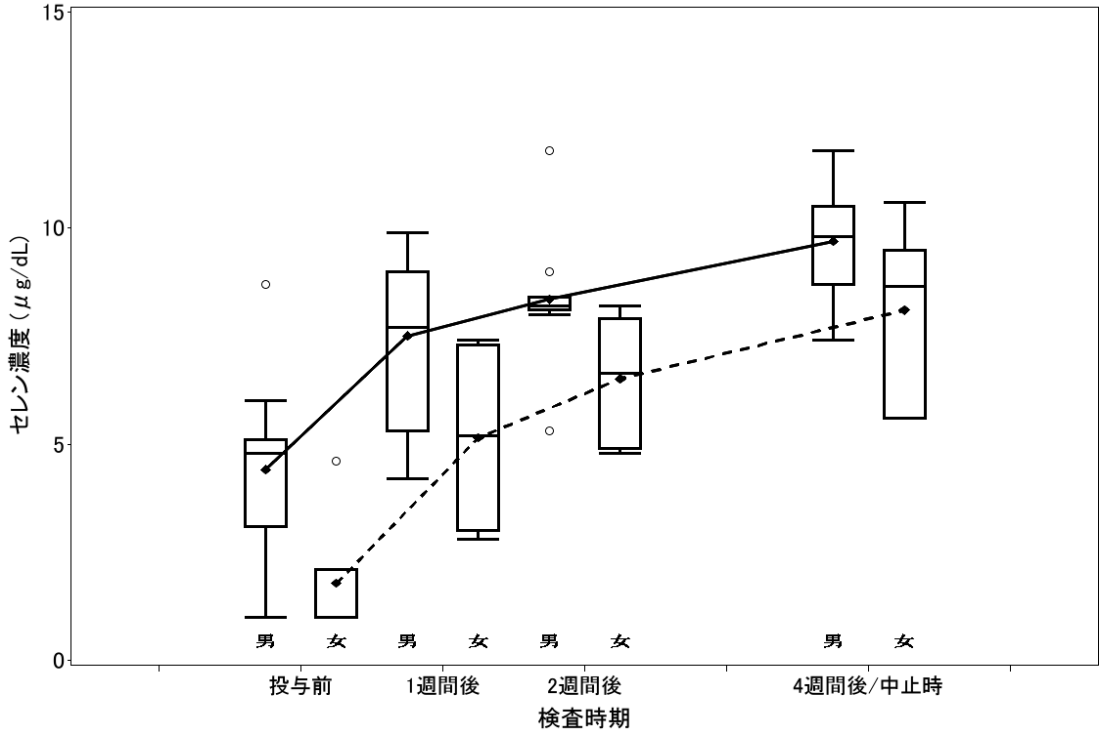
図 2.7.3-4 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（長期試験）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1) 性別

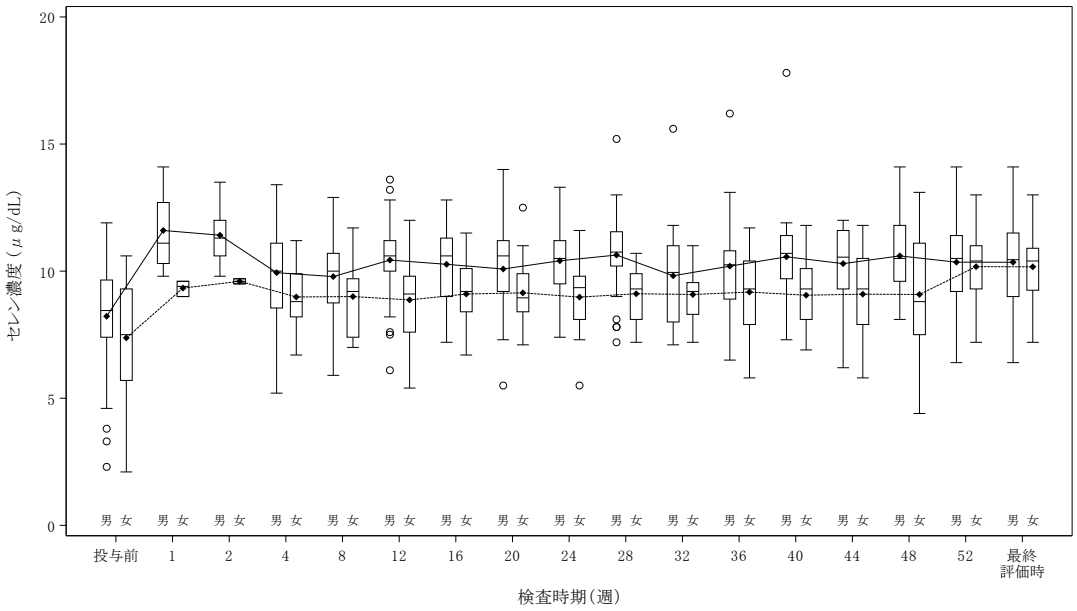
性別の部分集団における本剤の有効性について、短期試験及び長期試験それぞれで部分集団解析を行い、血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-5 及び図 2.7.3-6 に示した。また、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）は、表 2.7.3-30 及び表 2.7.3-31 に示した。

短期試験における血清セレン濃度基準値下限到達率を表 2.7.3-11 に、長期試験の各評価時期における性別の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率を表 2.7.3-12 に示した。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、その後維持されていることから、性別にかかわらず、本剤の有効性を示すことができた。



Data source: CTD 5.3.5.2.2　図 14.2-3

図 2.7.3-5 血清セレン濃度の経時的推移（性別）（短期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-7

図 2.7.3-6 血清セレン濃度の経時的推移（性別）（長期試験）

表 2.7.3-11 血清セレン濃度基準値下限到達率（性別）（短期試験）

分類		1 週間後	2 週間後	4 週間後/中止時
男	対象例数	9	9	9
	基準値到達症例数	1	4	6
	到達率(%)	11.1	44.4	66.7
	95%信頼区間	0.3～48.2	13.7～78.8	29.9～92.5
女	対象例数	6	6	6
	基準値到達症例数	0	1	3
	到達率(%)	0.0	16.7	50.0
	95%信頼区間	0.0～45.9	0.4～64.1	11.8～88.2

表 2.7.3-12 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（性別）（長期試験）

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率(%)	95%信頼区間
男	投与前	28	13	46.4	27.5～66.1
	1 週間後	7	5	71.4	29.0～96.3
	2 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
	4 週間後	28	18	64.3	44.1～81.4
	8 週間後	28	18	64.3	44.1～81.4
	12 週間後	25	19	76.0	54.9～90.6
	16 週間後	25	20	80.0	59.3～93.2
	20 週間後	25	20	80.0	59.3～93.2
	24 週間後	25	19	76.0	54.9～90.6
	28 週間後	24	21	87.5	67.6～97.3
	32 週間後	22	12	54.5	32.2～75.6
	36 週間後	22	15	68.2	45.1～86.1
	40 週間後	22	17	77.3	54.6～92.2
	44 週間後	22	14	63.6	40.7～82.8
	48 週間後	21	17	81.0	58.1～94.6
	52 週間後	21	16	76.2	52.8～91.8
	最終評価時	28	21	75.0	55.1～89.3
女	投与前	20	8	40.0	19.1～63.9
	1 週間後	3	1	33.3	0.8～90.6
	2 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	4 週間後	19	12	63.2	38.4～83.7
	8 週間後	18	13	72.2	46.5～90.3
	12 週間後	19	11	57.9	33.5～79.7
	16 週間後	18	10	55.6	30.8～78.5
	20 週間後	18	11	61.1	35.7～82.7
	24 週間後	18	10	55.6	30.8～78.5
	28 週間後	18	10	55.6	30.8～78.5
	32 週間後	16	11	68.8	41.3～89.0
	36 週間後	17	11	64.7	38.3～85.8
	40 週間後	17	9	52.9	27.8～77.0
	44 週間後	17	12	70.6	44.0～89.7
	48 週間後	17	7	41.2	18.4～67.1
	52 週間後	17	12	70.6	44.0～89.7
	最終評価時	20	14	70.0	45.7～88.1

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-12

2)　投与経路

本剤の投与経路は、点滴静注又は静脈内注射（TPN、DIV、Bolus）を想定している。初回投与経路別の本剤の有効性について部分集団解析を行い、血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8 に示した。また、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）は、表 2.7.3-26 及び表 2.7.3-32 に示した。短期試験の各評価時期における血清セレン濃度基準値下限到達率を表 2.7.3-13 に示した。また、長期試験の投与経路別の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率を表 2.7.3-14 に示した。

なお、短期試験に参加した症例の投与経路は全て TPN であった。また、長期試験において DIV で投与した 5 例のうち、1 例（症例番号 [redacted]）は投与 1 週間後より

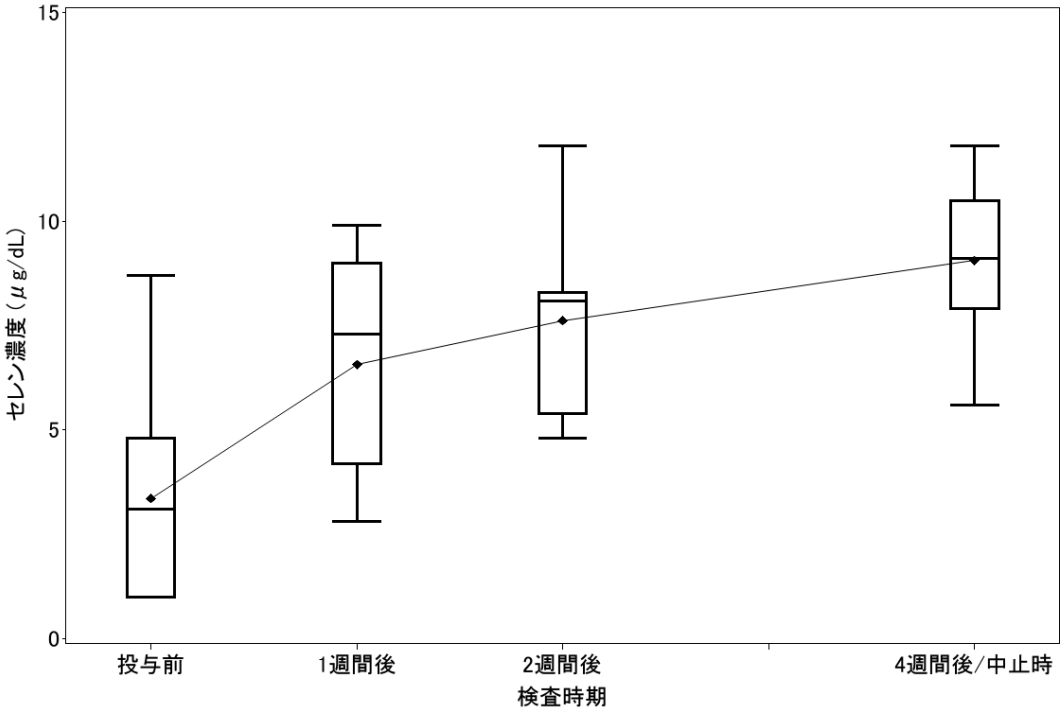
Bolus での投与へ切り替えているが、投与 52 週間後まで DIV として集計した。

TPN、DIV、Bolus のいずれの部分集団においても、投与 4 週間後の時点で血清セレン濃度が有意に上昇していることを確認した。

治験薬投与前の血清セレン濃度の平均値が短期試験（TPN；3.36 μg/dL）と、長期試験（TPN；7.73 μg/dL、DIV；9.24 μg/dL、Bolus；7.54 μg/dL）で大きく異なった。TPN（短期試験；3.36 μg/dL、長期試験；7.73 μg/dL）については、短期試験がセレン欠乏を示す患者を対象に、一方で長期試験がセレンを補充している患者を対象にしているためであると考えられる。また、DIV、Bolus の患者（DIV；9.24 μg/dL、Bolus；7.54 μg/dL）は、セレン欠乏を示す患者を対象としているにも関わらず短期試験（3.36 μg/dL）より血清セレン濃度が高い傾向にあった。こちらは、組み入れられた症例の病態やセレン摂取状況が異なるためであると考えられる。

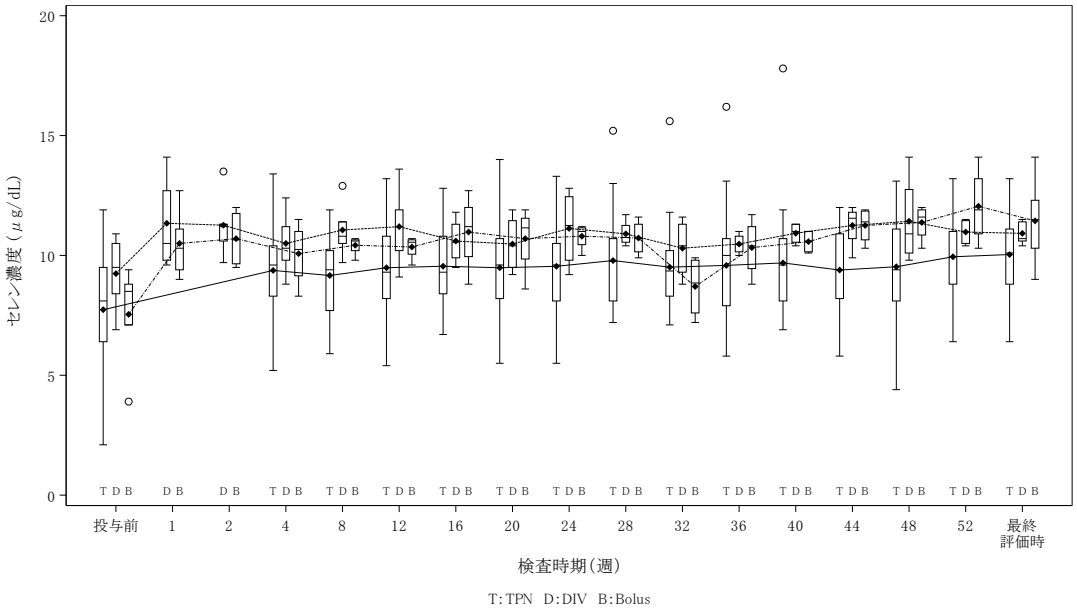
末梢静脈投与（DIV、Bolus）にて本剤を投与した 10 例の血清セレン濃度の測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）を表 2.7.3-33 に、年齢別の血清セレン濃度の測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）を表 2.7.3-34 に示した。末梢静脈投与とした場合も、投与 4 週間後の時点で血清セレン濃度が有意に上昇していることを確認した。

いずれの投与経路においても投与 4 週間後の時点で有意に血清セレン濃度が上昇し、その後維持されていることから、投与経路にかかわらず、本剤の有効性を示すことができた。



Data source: CTD 5.3.5.2.2　図 14.2-1

図 2.7.3-7 血清セレン濃度の経時的推移（TPN）（短期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-17

図 2.7.3-8 血清セレン濃度の経時的推移（投与経路別）（長期試験）

表 2.7.3-13 血清セレン濃度基準値下限到達率（TPN）（短期試験）

	1 週間後	2 週間後	4 週間後/中止時
対象例数	15	15	15
基準値到達症例数	1	5	9
到達率(%)	6.7	33.3	60.0
95%信頼区間	0.2～31.9	11.8～61.6	32.3～83.7

Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-3

表 2.7.3-14 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（投与経路別）（長期試験）

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率(%)	95%信頼区間
TPN	投与前	38	18	47.4	31.0～64.2
	4 週間後	38	25	65.8	48.6～80.4
	8 週間後	37	24	64.9	47.5～79.8
	12 週間後	35	23	65.7	47.8～80.9
	16 週間後	35	25	71.4	53.7～85.4
	20 週間後	35	26	74.3	56.7～87.5
	24 週間後	35	24	68.6	50.7～83.1
	28 週間後	34	26	76.5	58.8～89.3
	32 週間後	30	21	70.0	50.6～85.3
	36 週間後	31	22	71.0	52.0～85.8
	40 週間後	31	21	67.7	48.6～83.3
	44 週間後	31	20	64.5	45.4～80.8
	48 週間後	30	19	63.3	43.9～80.1
	52 週間後	30	22	73.3	54.1～87.7
	最終評価時	38	28	73.7	56.9～86.6
DIV	投与前	5	3	60.0	14.7～94.7
	1 週間後	5	4	80.0	28.4～99.5
	2 週間後	5	5	100.0	47.8～100.0
	4 週間後	5	3	60.0	14.7～94.7
	8 週間後	5	4	80.0	28.4～99.5
	12 週間後	5	4	80.0	28.4～99.5
	16 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	20 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	24 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	28 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	32 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	36 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	40 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	44 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	48 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	52 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	最終評価時	5	4	80.0	28.4～99.5
Bolus	投与前	5	0	0.0	0.0～52.2
	1 週間後	5	2	40.0	5.3～85.3
	2 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	4 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	8 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	12 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	16 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	20 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	24 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	28 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	32 週間後	4	0	0.0	0.0～60.2
	36 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	40 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	44 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	48 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	52 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	最終評価時	5	3	60.0	14.7～94.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-17

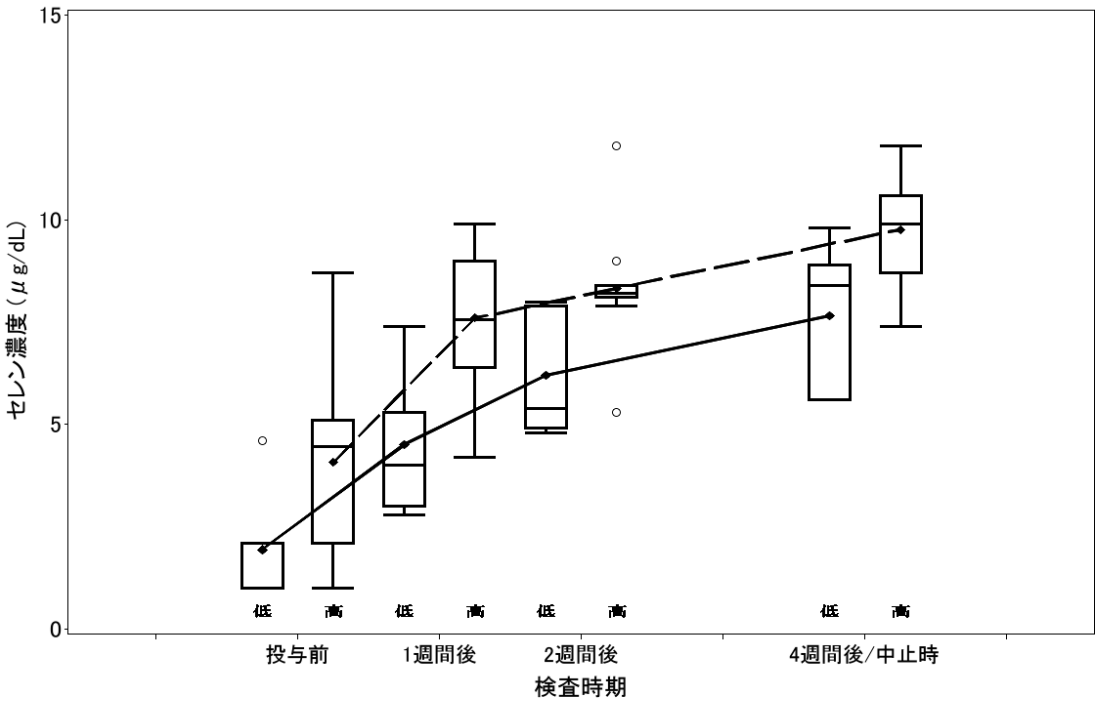
3) 小児

小児における本剤の有効性について、短期試験及び長期試験それぞれで部分集団解析を行い、血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-9～図 2.7.3-12 に示した。また、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）は、表 2.7.3-35～表 2.7.3-38 に示した。

また、短期試験の各評価時期における年齢別の血清セレン濃度の基準値下限到達率を表 2.7.3-15 及び表 2.7.3-16 に示した。長期試験の各評価時期における年齢別の血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率を表 2.7.3-17 及び表 2.7.3-18 に示した。

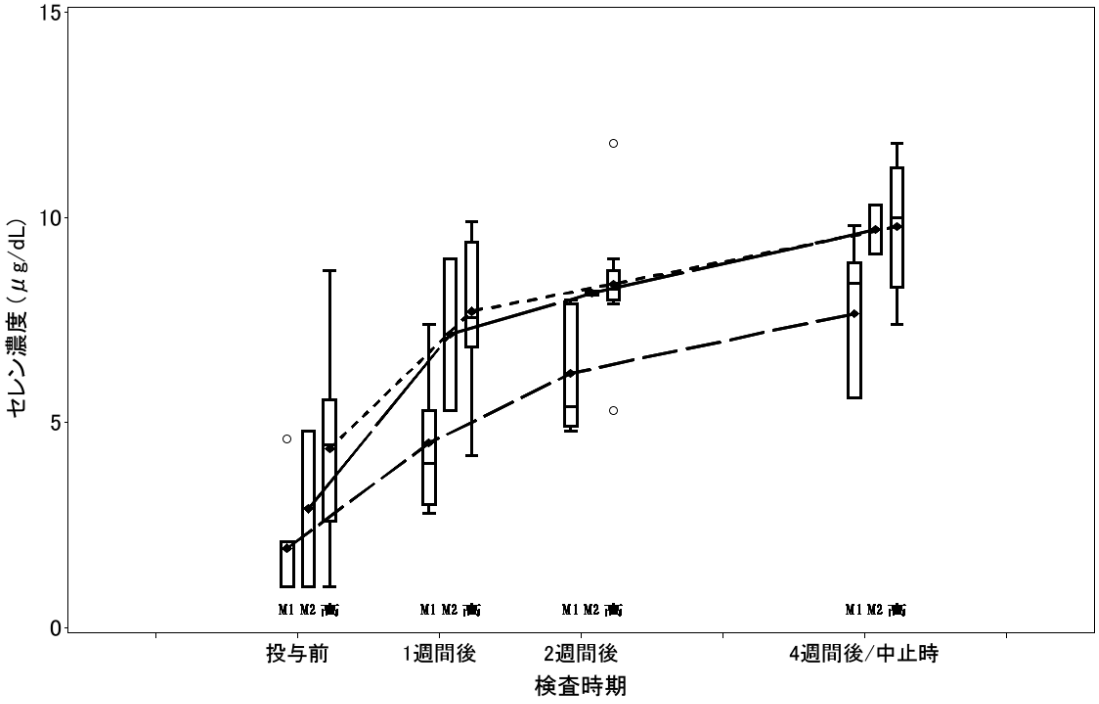
1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上のいずれの部分集団においても、血清セレン濃度が維持されていることから、小児においても本剤の有効性を示すことができた。

また、小児のうち特に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、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。いずれの年齢においても、血清セレン濃度が維持されていることから、小児に対する本剤の有効性を示すことができた。



Data source: CTD 5.3.5.2.2 図 14.2-4

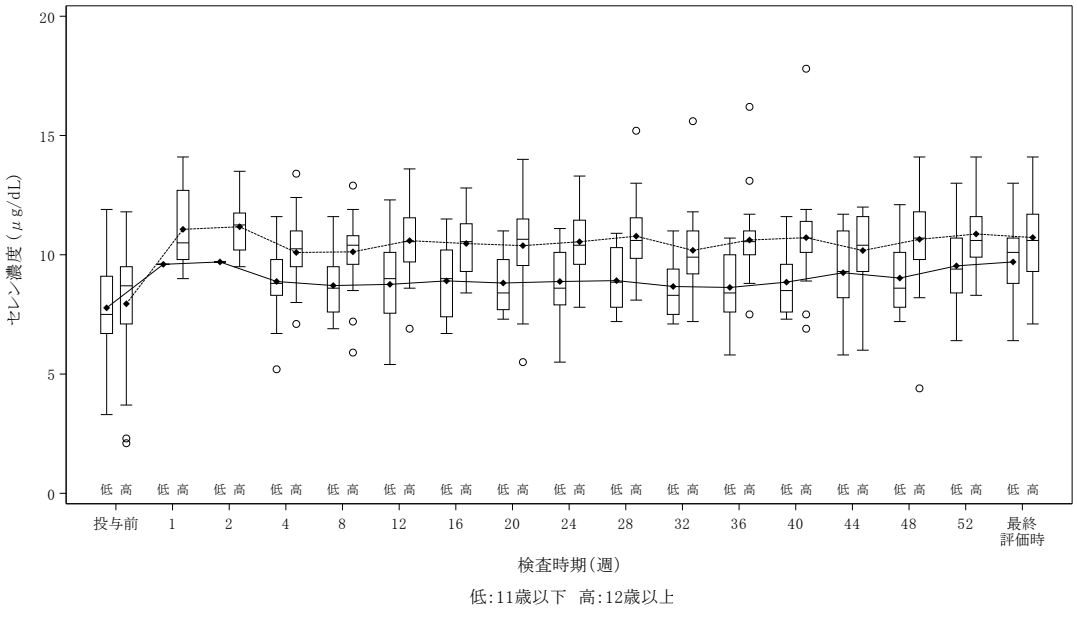
図 2.7.3-9 血清セレン濃度の経時的推移（年齢 2 区分）（短期試験）



低：1～5歳， M1：6～11歳， M2：12～18歳， 高：19歳以上

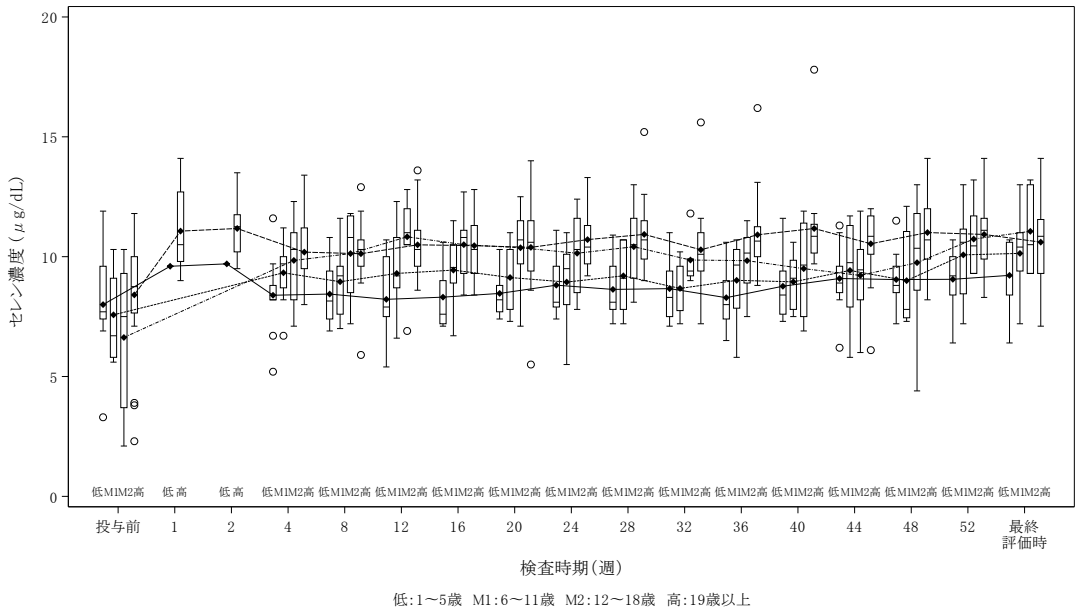
Data source: CTD 5.3.5.2.2　図 14.2-5

図 2.7.3-10 血清セレン濃度の経時的推移（年齢 4 区分）（短期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-9

図 2.7.3-11 血清セレン濃度の経時的推移（年齢 2 区分）（長期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-11

図 2.7.3-12 血清セレン濃度の経時的推移（年齢 4 区分）（長期試験）

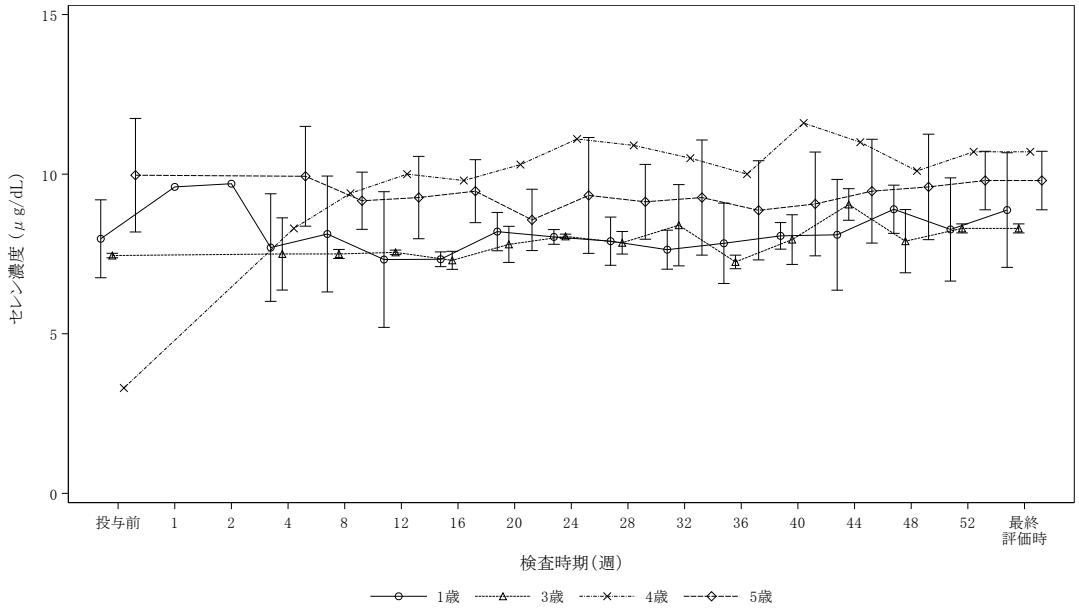


図 2.7.3-13 血清セレン濃度の経時的推移（1 歳以上 5 歳以下）（長期試験）

表 2.7.3-15 血清セレン濃度基準値下限到達率（年齢 2 区分）（短期試験）

分類		1 週間後	2 週間後	4 週間後/中止時
11 歳以下	対象例数	5	5	5
	基準値到達症例数	0	2	3
	到達率(%)	0.0	40.0	60.0
	95%信頼区間	0.0～52.2	5.3～85.3	14.7～94.7
12 歳以上	対象例数	10	10	10
	基準値到達症例数	1	3	6
	到達率(%)	10.0	30.0	60.0
	95%信頼区間	0.3～44.5	6.7～65.2	26.2～87.8

表 2.7.3-16 血清セレン濃度基準値下限到達率（年齢 4 区分）（短期試験）

分類		1 週間後	2 週間後	4 週間後/中止時
1～5 歳	対象例数	0	0	0
	基準値到達症例数			
	到達率(%)			
	95%信頼区間			
6～11 歳	対象例数	5	5	5
	基準値到達症例数	0	2	3
	到達率(%)	0.0	40.0	60.0
	95%信頼区間	0.0～52.2	5.3～85.3	14.7～94.7
12～18 歳	対象例数	2	2	2
	基準値到達症例数	1	2	2
	到達率(%)	50.0	100.0	100.0
	95%信頼区間	1.3～98.7	15.8～100.0	15.8～100.0
19 歳以上	対象例数	8	8	8
	基準値到達症例数	0	1	4
	到達率(%)	0.0	12.5	50.0
	95%信頼区間	0.0～36.9	0.3～52.7	15.7～84.3

表 2.7.3-17 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（年齢 2 区分）（長期試験）

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
11 歳以下	投与前	21	13	61.9	38.4～81.9
	1 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	2 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	4 週間後	21	18	85.7	63.7～97.0
	8 週間後	21	17	81.0	58.1～94.6
	12 週間後	20	16	80.0	56.3～94.3
	16 週間後	19	16	84.2	60.4～96.6
	20 週間後	19	15	78.9	54.4～93.9
	24 週間後	19	16	84.2	60.4～96.6
	28 週間後	18	15	83.3	58.6～96.4
	32 週間後	17	14	82.4	56.6～96.2
	36 週間後	17	12	70.6	44.0～89.7
	40 週間後	17	13	76.5	50.1～93.2
	44 週間後	17	14	82.4	56.6～96.2
	48 週間後	17	11	64.7	38.3～85.8
	52 週間後	17	14	82.4	56.6～96.2
	最終評価時	21	18	85.7	63.7～97.0
12 歳以上	投与前	27	8	29.6	13.8～50.2
	1 週間後	9	5	55.6	21.2～86.3
	2 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
	4 週間後	26	12	46.2	26.6～66.6
	8 週間後	25	14	56.0	34.9～75.6
	12 週間後	24	14	58.3	36.6～77.9
	16 週間後	24	14	58.3	36.6～77.9
	20 週間後	24	16	66.7	44.7～84.4
	24 週間後	24	13	54.2	32.8～74.4
	28 週間後	24	16	66.7	44.7～84.4
	32 週間後	21	9	42.9	21.8～66.0
	36 週間後	22	14	63.6	40.7～82.8
	40 週間後	22	13	59.1	36.4～79.3
	44 週間後	22	12	54.5	32.2～75.6
	48 週間後	21	13	61.9	38.4～81.9
	52 週間後	21	14	66.7	43.0～85.4
	最終評価時	27	17	63.0	42.4～80.6

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-13

表 2.7.3-18 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（年齢 4 区分）（長期試験）

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
1～5 歳	投与前	10	8	80.0	44.4～97.5
	1 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	2 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	4 週間後	10	8	80.0	44.4～97.5
	8 週間後	10	9	90.0	55.5～99.7
	12 週間後	10	8	80.0	44.4～97.5
	16 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	20 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	24 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	28 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	32 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	36 週間後	9	6	66.7	29.9～92.5
	40 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	44 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	48 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	52 週間後	9	8	88.9	51.8～99.7
	最終評価時	10	9	90.0	55.5～99.7
6～11 歳	投与前	11	5	45.5	16.7～76.6
	4 週間後	11	10	90.9	58.7～99.8
	8 週間後	11	8	72.7	39.0～94.0
	12 週間後	10	8	80.0	44.4～97.5
	16 週間後	10	8	80.0	44.4～97.5
	20 週間後	10	7	70.0	34.8～93.3
	24 週間後	10	8	80.0	44.4～97.5
	28 週間後	9	7	77.8	40.0～97.2
	32 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
	36 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
	40 週間後	8	5	62.5	24.5～91.5
	44 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
	48 週間後	8	3	37.5	8.5～75.5
	52 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
	最終評価時	11	9	81.8	48.2～97.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-14

表 2.7.3-18 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（年齢 4 区分）（長期試験）続き

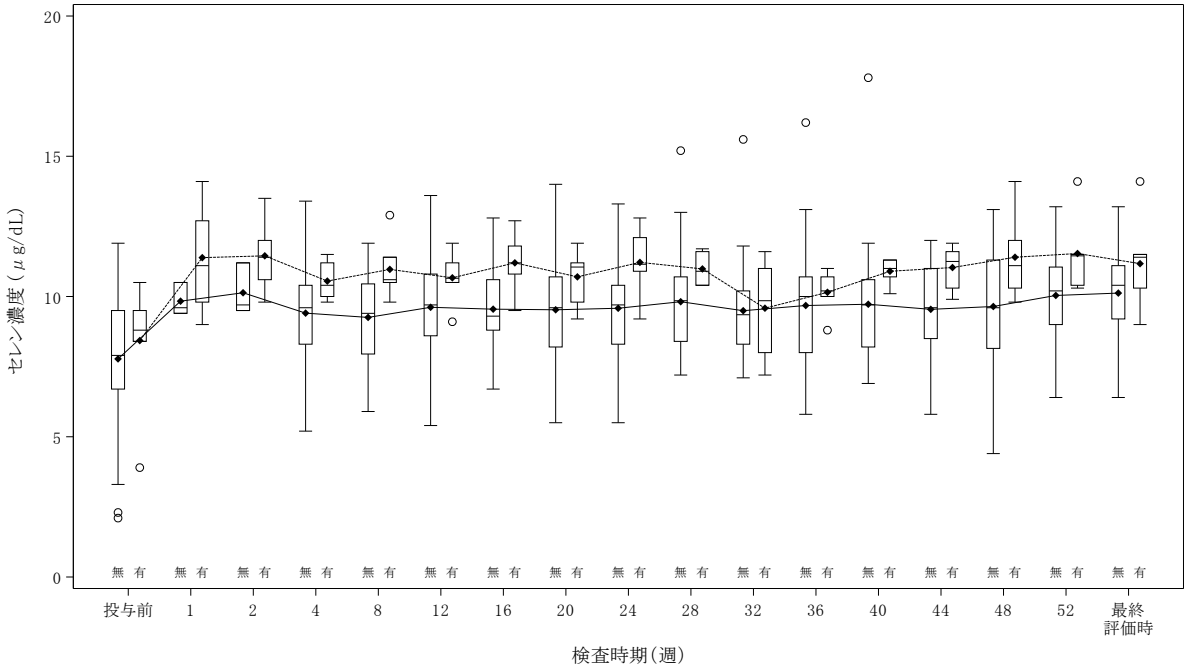
分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
12～18 歳	投与前	7	3	42.9	9.9～81.6
	4 週間後	7	5	71.4	29.0～96.3
	8 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
	12 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
	16 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
	20 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
	24 週間後	7	5	71.4	29.0～96.3
	28 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
	32 週間後	5	3	60.0	14.7～94.7
	36 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	40 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
	44 週間後	6	2	33.3	4.3～77.7
	48 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
	52 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	最終評価時	7	6	85.7	42.1～99.6
19 歳以上	投与前	20	5	25.0	8.7～49.1
	1 週間後	9	5	55.6	21.2～86.3
	2 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
	4 週間後	19	7	36.8	16.3～61.6
	8 週間後	18	8	44.4	21.5～69.2
	12 週間後	17	8	47.1	23.0～72.2
	16 週間後	17	8	47.1	23.0～72.2
	20 週間後	17	10	58.8	32.9～81.6
	24 週間後	17	8	47.1	23.0～72.2
	28 週間後	17	10	58.8	32.9～81.6
	32 週間後	16	6	37.5	15.2～64.6
	36 週間後	16	9	56.3	29.9～80.2
	40 週間後	16	9	56.3	29.9～80.2
	44 週間後	16	10	62.5	35.4～84.8
	48 週間後	15	9	60.0	32.3～83.7
	52 週間後	15	9	60.0	32.3～83.7
	最終評価時	20	11	55.0	31.5～76.9

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-14

4)　腎障害

腎障害を有する症例に対する本剤の有効性について、部分集団解析を行い、血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-14 に示した。短期試験には腎障害を有する症例の組み入れがなかったため、長期試験でのみ検討した。また、測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）は、表 2.7.3-40 に、各評価時期における部分集団別の血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率を表 2.7.3-19 に示した。

腎障害の有無に関わらず、いずれの部分集団においても血清セレン濃度が維持されていることから、腎障害を有する症例においても本剤の有効性を示すことができた。



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-15

図 2.7.3-14 血清セレン濃度の経時的推移（腎障害）（長期試験）

表 2.7.3-19 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（腎障害）（長期試験）

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率(%)	95%信頼区間
無	投与前	41	20	48.8	32.9～64.9
	1 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	2 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	4 週間後	41	27	65.9	49.4～79.9
	8 週間後	40	26	65.0	48.3～79.4
	12 週間後	38	25	65.8	48.6～80.4
	16 週間後	37	25	67.6	50.2～82.0
	20 週間後	37	27	73.0	55.9～86.2
	24 週間後	37	24	64.9	47.5～79.8
	28 週間後	36	27	75.0	57.8～87.9
	32 週間後	32	21	65.6	46.8～81.4
	36 週間後	33	24	72.7	54.5～86.7
	40 週間後	33	21	63.6	45.1～79.6
	44 週間後	33	22	66.7	48.2～82.0
	48 週間後	32	21	65.6	46.8～81.4
	52 週間後	32	24	75.0	56.6～88.5
	最終評価時	41	31	75.6	59.7～87.6
有	投与前	7	1	14.3	0.4～57.9
	1 週間後	7	4	57.1	18.4～90.1
	2 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	4 週間後	6	3	50.0	11.8～88.2
	8 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	12 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	16 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	20 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
	24 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	28 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
	32 週間後	6	2	33.3	4.3～77.7
	36 週間後	6	2	33.3	4.3～77.7
	40 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
	44 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
	48 週間後	6	3	50.0	11.8～88.2
	52 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
	最終評価時	7	4	57.1	18.4～90.1

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-16

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報解析

2.7.3.4.1 FPF3400-03-01 試験（短期試験）

短期試験から、中心静脈栄養療法施行中の血清セレン濃度が基準値下限未満の症例に対する本剤の用法・用量として、100 μg/日（1 歳以上 11 歳以下は 2 μg/kg/日）4 週間連日投与の使用経験を得た。

本剤を投与した 15 例のうち、9 例が投与 4 週間後までに血清セレン濃度が基準値範囲内となり、全体として血清セレン濃度が上昇する傾向を示したこと、4 週間の投与で血清セレン濃度が基準値上限を超えた症例がみられなかったことから、セレン欠乏を示す患者に対する初回投与量は短期試験で設定した用法・用量で問題ないと考えられた。

2.7.3.4.2 FPF3400-03-02 試験（長期試験）

長期試験から、セレンの補充を必要とする症例に対する本剤の長期的な用法・用量として、1 日 50～200 μg/日（1 歳以上 11 歳以下は 1～4 μg/kg/日）にて投与する使用経験を得た。

投与間隔については、症例により月 1 回投与から連日投与まで幅があったが、血清セレン濃度を定期的にモニタリングすることで、本剤を投与完了した 48 例のうち 35 例が最終評価時において血清セレン濃度基準値範囲内となった。血清セレン濃度が維持された期間は平均 166.9 日となった。長期試験の平均投与期間が 316.6 日であることから、血清セレン濃度は概ね維持されたといえる。また、血清セレン濃度が基準値上限を超えた症例が 1 例みられたが、副作用はなく、1 ヵ月の休薬により血清セレン濃度は基準値上限を下回った。以上より、セレンの補充を示す患者に対する維持投与量は長期試験で設定した用法・用量で問題ないと考えられた。

本剤の投与経路は中心静脈及び末梢静脈投与としており、いずれの投与経路においても同様の結果が得られたことから、末梢静脈投与における維持投与量も長期試験で設定した用法・用量で問題ないと考えられた。

2.7.3.4.3 国内外のガイドラインなどに記載されているセレン製剤の用法・用量

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注射製剤の添付文書に記載されている用法・用量は、20～500 μg/日であった。また、小児における用法・用量は 1～5 μg/kg/日であった。表 2.7.3-41 及び表 2.7.3-42 に一覧を示した。

また、国内の医療機関に対して院内セレン製剤の使用実態調査を実施し、協力を得た 7 施設より 21 症例の調査票を回収した。調査結果の概要を表 2.7.3-43 に示した。院内セレン製剤としては亜セレン酸ナトリウム又は亜セレン酸が使用されており、開始時用量は 12 歳以上に対しては 50～200 μg/日、11 歳以下に対しては 10～200 μg/日であった。維持用量は 12 歳以上に対しては 100～200 μg/日、11 歳以下に対しては 10～385 μg/日であった。短期試験及び長期試験と同様に、体重あたりで投与量を設定している症例もみられた。用法はすべての症例が中心静脈から投与されており、週 3 回又は連日の投与間隔で使用されていた。治療効果は不定期との回答を得た 1 例を除き、すべての症例で定期的（1～6 ヵ月毎）に測定するセレン濃度にて評価しており、本剤の臨床試験で使用した評価と大きな差異はみられなかった。

亜セレン酸注射製剤を使用した国内症例報告を調査し、表 2.7.3-44 に一覧を示した。28 報 40 例の症例報告について、用法用量、投与期間、用法用量調節、セレン濃度、セレン欠乏症状等について精査した。12 歳以上の症例報告については、本試験とほぼ同様の用法・用量で投与されていた。11 歳以下の小児については、投与量の設定に一定の基準がなく、規則性がみられなかったものの、概ね本試験と同様の用法・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、実診療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・用量と大差ないことが示された。

2.7.3.4.4 推奨される用法・用量

低セレン血症患者を対象とした本剤の臨床試験の用法・用量は、国外のガイドライン等の記載内容及び、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。

本剤は過量投与に注意すべき薬剤であるが、長期試験において 52 週間の投与を行った結果、血清セレン濃度が基準値上限を超えた症例は 48 例中 1 例のみであった。また、本剤の投与量を調節することで、全体の約 60%の症例で血清セレン濃度が基準値範囲内に維持される結果が得られた。

本剤を TPN で投与する際は、高カロリー静脈栄養輸液に混注することを想定している。この場合、高カロリー静脈栄養輸液の切替時期や調製方法の都合による本剤の過小投与が問題となる。実際に、TPN 実施症例において短期試験では 15 例中 8 例、長期試験では 38 例中 27 例に過小投与が確認された。

短期試験における過小投与症例と過小投与以外の症例の血清セレン濃度の測定値及び投与前からの変化量の要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%CI）を表 2.7.3-45 に、経時的推移を図 2.7.3-15 に示した。投与前と比較した血清セレン濃度は、過小と過小以外共に投与 1、2、4 週間後において統計学的に有意な差を示した。また、長期試験における過小投与症例と過小投与以外の症例の血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率を表 2.7.3-46 に、血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.3-16 に示した。短期試験及び長期試験で確認された過小投与は、本剤の有効性に影響はなかったと考える。

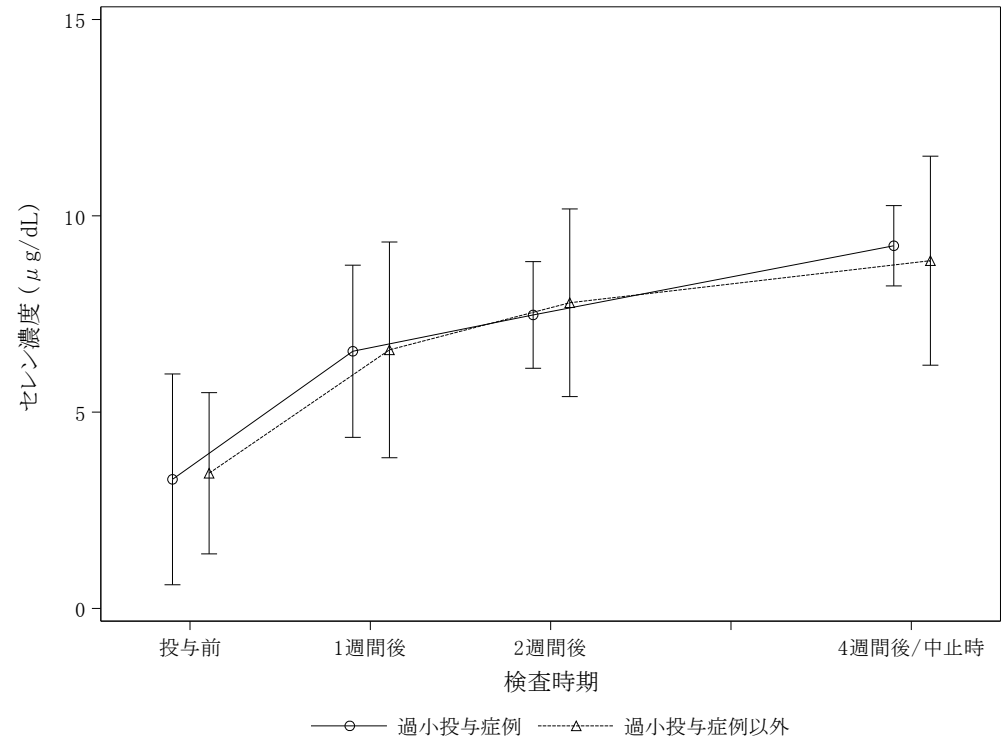


図 2.7.3-15 血清セレン濃度の経時的推移（過小投与）（短期試験）

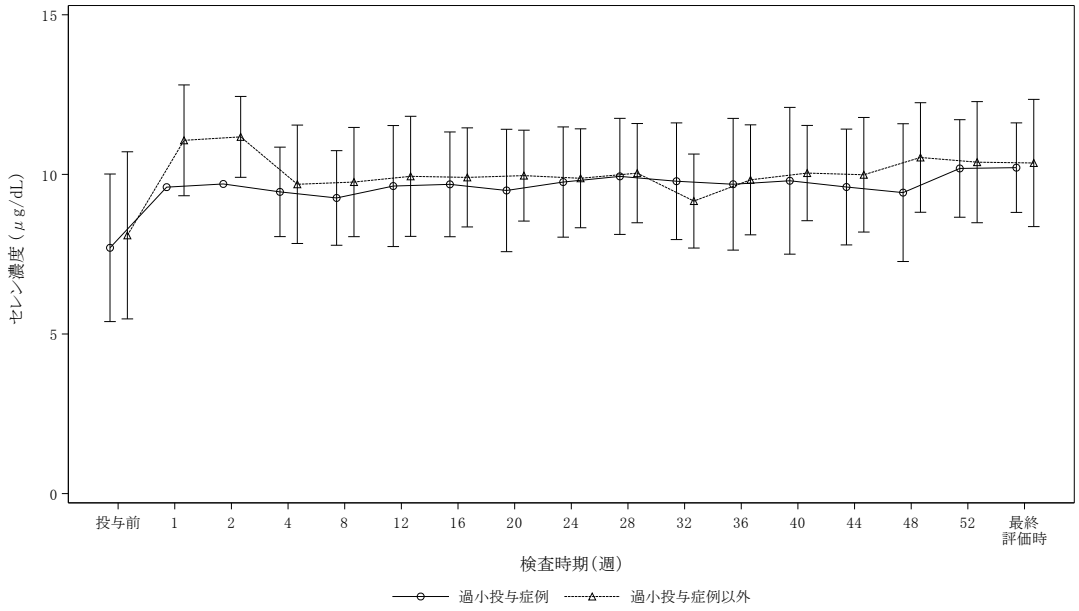


図 2.7.3-16 血清セレン濃度の経時的推移（過小投与）（長期試験）

本剤の投与経路として TPN を選択した場合、HPN を実施する場合が考えられる。HPN では、薬剤の管理を患者自身が実施することから、投薬不十分となり、有効性に影響がでる可能性が考えられる。TPN を実施した症例のうち、HPN を実施した症例は短期試験で 15

例中 9 例（60.0%）、長期試験で 38 例中 35 例（92.1%）であった。そのため、HPN 実施による影響は短期試験及び長期試験の結果に反映されると考えられる。短期試験及び長期試験全体として有効性に問題がなかったことから、HPN 実施による有効性に対する影響はほぼないと考えられた。

短期試験及び長期試験では、治験であることを鑑み 1 歳以上を対象とした。そのため、1 歳未満の患者に対しての有効性及び安全性は確立されていない。なお、1 歳以上 5 歳以下の小児における本剤の有効性は、「2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 3)小児」に示し、考察した。いずれの年齢区分においても、有効性に差はみられなかった。また、国内症例報告において、1 歳未満の患者に対しても亜セレン酸ナトリウム製剤の使用が報告されていることから、1 歳未満の患者に対しての本剤の有効性及び安全性は確立されていないものの、本剤を投与することに問題はないと考えられる。

長期試験は 52 週間の投与期間となることから、治験計画時に想定できない医療上の理由による用量調整として、担当医師の判断の用量及び投与頻度の変更を可と規定している。担当医師が医学的判断により本剤を減量した症例毎の減量理由について、1 歳以上 11 歳以下を表 2.7.3-20 に、12 歳以上を表 2.7.3-21 にそれぞれ示した。減量には、1 日投与量の減量と投与頻度の減少による減量があった。全 13 例 24 件（1 歳以上 11 歳以下 3 例 4 件、12 歳以上 10 例 20 件）の減量例について、減量後の血清セレン濃度は 10 例 14 件（1 歳以上 11 歳以下 3 例 4 件、12 歳以上 7 例 10 件）で基準値範囲内であったことから、個々の症例に応じた理由の減量は適切であったと考える。また、1 日投与量の調節以外に投与頻度の調節による減量も行われ、減量後の 1 日投与量が治験実施計画書における最低投与量であったのは、1 例 2 件（症例番号 [redacted]、1[redacted] 歳）であった。この症例は、週 1 回 50 μg/日の投与であったにも関わらず、血清セレン濃度は基準値範囲内に維持される結果が得られた。

このように、症例により血清セレン濃度を維持するのに必要な本剤の用量が大きく異なることから、1 歳以上 11 歳以下及び 12 歳以上の症例の投与量調節は、申請する用法・用量の通り、症状に応じて適宜増減することが妥当と考えた。しかしながら、長期試験において 48 例中 1 例に基準値上限を超えた症例がみられたことから、適宜血清セレン濃度のモニタリングを実施し、投与の評価をする必要があると考えられる。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。

表 2.7.3-20 症例毎の減量理由（1 歳以上 11 歳以下）（長期試験）

症例番号	年齢	減量日	減量理由（症例一覧参照）	分類**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	被験者の血清セレン濃度等を考慮し [redacted]月[redacted]日より投与間隔を連日から月～金曜投与、土、日休薬に変更した。	b
[redacted]	[redacted]	[redacted]	血中セレン濃度安定しており TPN 連日投与によるストレス軽減目的のため投与。 16週目からは週6日投与とした。さらに20週5日投与としている。 * 1週間単位での治験薬投与量（レベル2）は変更せずに、投与頻度を週6日投与から週5日投与に変更した結果、治験薬調製上の都合により減量となった。	d
		[redacted]	被験者の栄養状態を総合的に評価した結果、必要カロリーを確保できておらず TPN 栄養を強化すべきと考え、投与36週目からは週6日投与とした。 * 1週間単位での治験薬投与量（レベル2）は変更せずに、投与頻度を週4日投与から週6日投与に変更した結果、治験薬調製上の都合により減量となった。	d
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日は36μg/日で投与予定であったが、オーダーミスのため27μg/日の投与となった。	d

* ：症例一覧より減量理由を確認できなかった箇所は、モニタリング報告書より確認した。
** : a : 有害事象の発現による減量
b : 血清セレン濃度を考慮した減量
c : 被験者の負担軽減を目的とした減量
d : その他

表 2.7.3-21 症例毎の減量理由（12 歳以上）（長期試験）

症例番号	年齢	減量日	減量理由（症例一覧参照）	分類**
[redacted]	5[redacted]	[redacted]	記載なし * 発疹、背部痛及び筋肉痛の発現により治験薬を休薬した後、減量し再開となった。	a
[redacted]	6[redacted]	[redacted] [redacted]	被験者の来院頻度および血清セレン濃度の推移を考慮して投与間隔（[redacted]～:1回/週、[redacted]～:1回/2週）を変更した。	b, c
[redacted]	1[redacted]	[redacted]	記載なし * 血清セレン濃度が安定していたため、治験開始前に使用していた院内セレン製剤と同量に減量した。	b
		[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日有害事象NO1の経過観察のため、投与間隔を7日ごとにした。	a
[redacted]	3[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬投与1週間後からは2～4週に1回の投与間隔に変更した。	c
		[redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬は2-4w に1回の投与間隔とした。	c
[redacted]	6[redacted]	[redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬投与1週間後からは4回/週（透析毎）の投与間隔に変更した。	c
		[redacted]	被験者が[redacted]に退院となったため、被験者への負担を考慮し週1回の投与間隔に変更した。	c
[redacted]	6[redacted]	[redacted] [redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬投与1週間後からは1回/週の投与間隔に変更、[redacted]より1回/2週の投与間隔に変更し治験薬投与量を増量した。	c
[redacted]	7[redacted]	[redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬投与1週間後からは3回/週（透析毎）の投与間隔に変更した。	c
[redacted]	7[redacted]	[redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬投与1週間後からは3回/週（透析毎）の投与間隔に変更した。	c
[redacted]	6[redacted]	[redacted]	被験者への負担を考慮し、治験薬投与1週間後からは3回/週（透析毎）の投与間隔に変更した。	c
		[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験外泊のため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間は投与間隔を2回/週に変更した。	d
[redacted]	3[redacted]	[redacted]	血清セレン濃度測定結果を考慮し、[redacted]より投与間隔を1日おきへ変更した。	b
		[redacted]	血清セレン濃度測定結果を考慮し、[redacted]より投与間隔を2日おきへ変更した。	b

* ：症例一覧より減量理由を確認できなかった箇所は、モニタリング報告書より確認した。
** ：a：有害事象の発現による減量
b：血清セレン濃度を考慮した減量
c：被験者の負担軽減を目的とした減量
d：その他

本剤は TPN、DIV、Bolus 投与を想定しており、各投与経路の切り替えを可能としている。長期試験が投与経路の切り替えを可能とした試験デザインであったが、投与経路の切替えを実施した症例は 1 例のみ（症例番号 [redacted]）であった。その理由は被験者の来院負担等を考慮した切替えで、切替え後の有効性及び安全性に大きな問題はなかった。

投与経路切替えによる有効性について十分なデータはない。しかしながら、本剤を継続的に投与することで、投与 52 週間後まで 60.0～77.8%の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率を得た。いずれの投与経路でも同様の結果が得られていることより、投与経路を

切替えた場合も有効性に大きな差はないものと考えた。安全性についても、いずれの投与経路でも問題がなかったことより、投与経路の切替えにおいても問題ないと考える。

また、長期試験では投与経路切替の実施は 1 例と少なかったが、市販後の対象患者においては、本剤を中心静脈より投与する際の中心静脈カテーテルの感染や破損等による投与経路消失時など、投与経路の切替えが必要となるケースが想定される。

以上より、投与経路の切替えについて特別な条件や注意事項を設ける必要はないと考えた。

これらより総合的に判断し、100 μg/日（11 歳以下は 2 μg/kg/日）を開始時用量として適宜投与量の変更を可能とした本剤の用法・用量は適切と考え、「低セレン血症」に対する本剤の用法・用量を以下のように設定した。

〔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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤投与開始時及び用量変更時には、血清セレン濃度の確認を行うこと。また、本剤投与中は過量投与に注意し、血清セレン濃度を確認し同一用量を漫然と投与しないこと。

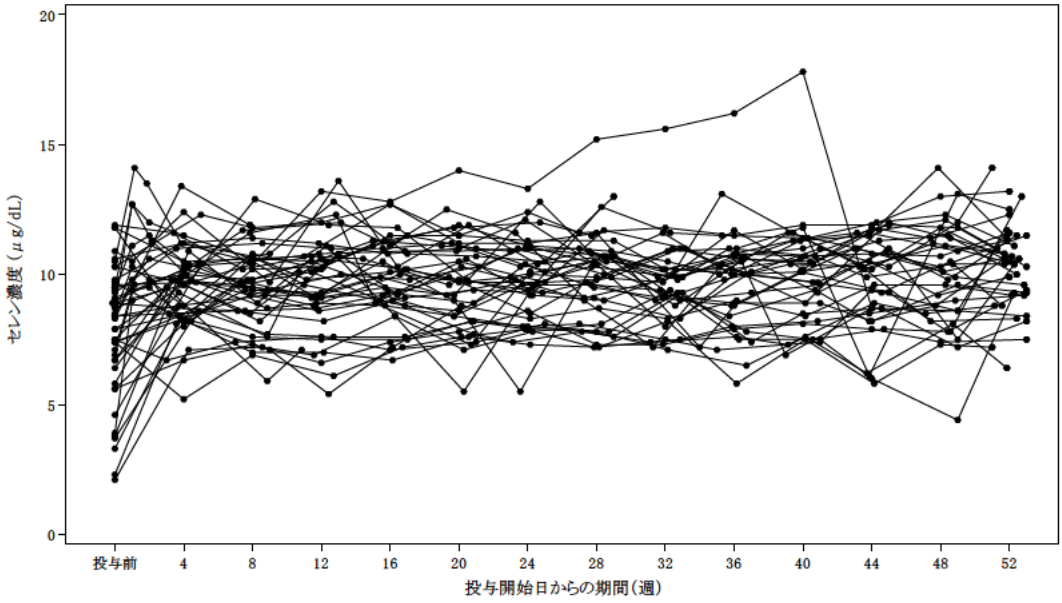
(2) 本剤の増量を行う場合は、増量幅をセレンとして 1 日あたりの用量で 12 歳以上の患者では 50 μg、12 歳未満の患者では 1 μg/kg（体重 50 kg 以上の場合は 50 μg）までとすること。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期試験における個々の症例の血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を図 2.7.3-17 及び図 2.7.3-18 に示した。また、個々の測定値の一覧を表 2.7.3-47 及び表 2.7.3-48 に示した。血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性は、変動はあるものの、投与 52 週間後まで維持された。

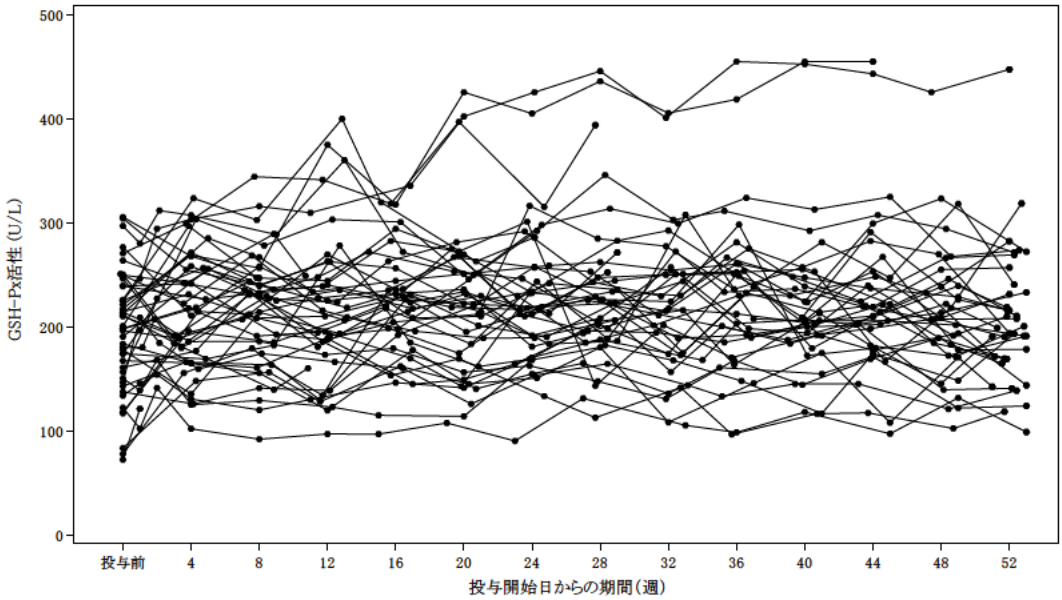
また、長期試験において、治験薬を休薬した症例の休薬期間及び休薬直前から 3 回分の血清セレン濃度測定値を表 2.7.3-22 に示した。休薬開始・終了日に採血を実施していないため、単純に休薬による影響を考察することはできないが、休薬終了直後に血清セレン濃度を測定している症例では、休薬前に比べて血清セレン濃度の減少がみられた。特に 20 日以上休薬している症例では、休薬期間が長いこと、また長期試験で規定された採血間隔が 28 日であるため休薬中もしくは投与再開直後に採血されていることから、血清セレン濃度の低下が顕著にみられた。以上より、本剤投与によって血清セレン濃度が維持されていることが改めて示唆された。また、投与再開後の血清セレン濃度の測定値は、ほとんどの症例において休薬前の値まで回復した。休薬前の値まで回復していない症例においても、本剤の投与を継続することで徐々に休薬前の値に回復する様子がみられた。

このことから、投与 52 週間後まで本剤投与による低セレン血症の改善効果は持続し、効果の減弱は認められなかったといえる。



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 14.2-1

図 2.7.3-17 血清セレン濃度の経時的推移（個々）（長期試験）



Data source: CTD 5.3.5.2.3　図 14.2-4

図 2.7.3-18 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（個々）（長期試験）

表 2.7.3-22 治験薬休薬前後の血清セレン濃度の推移一覧（長期試験）

症例番号	性別 年齢	投与時期	休薬状況			血清セレン濃度(μg/dL) 採血日		
			開始日	終了日	休薬日数			
[redacted]	女 5[redacted]	～ 24 週後	[redacted]	[redacted]	8	9.4 [redacted]	9.6 [redacted]	9.3 [redacted]
[redacted]	男 5[redacted]	～8週後	[redacted]	[redacted]	4	13.4 [redacted]	11.9 [redacted]	
[redacted]	男 3[redacted]	～4週後	[redacted]	[redacted]	6	11.8 [redacted]	8.0 [redacted]	10.2 [redacted]
		～ 12 週後	[redacted]	[redacted]	5	10.2 [redacted]	10.3 [redacted]	11.5 [redacted]
[redacted]	女 6[redacted]	～ 44 週後	[redacted]	[redacted]	4	11.8 [redacted]	6.1 [redacted]	13.1 [redacted]
			[redacted]	[redacted]	22			
[redacted]	男 5[redacted]	～8週後	[redacted]	[redacted]	50	9.5 [redacted]	5.9 [redacted]	7.1 [redacted]
[redacted]	男 [redacted]	～ 28 週後	[redacted]	[redacted]	16	9.6 [redacted]	11.0 [redacted]	10.0 [redacted]
[redacted]	男 [redacted]	～ 28 週後	[redacted]	[redacted]	3	11.0 [redacted]	10.7 [redacted]	10.2 [redacted]
		～ 44 週後	[redacted]	[redacted]	12	10.6 [redacted]	11.6 [redacted]	10.9 [redacted]
[redacted]	女 [redacted]	～8週後	[redacted]	[redacted]	11	8.8 [redacted]	9.2 [redacted]	9.2 [redacted]
[redacted]	女 [redacted]	～ 16 週後	[redacted]	[redacted]	16	9.3 [redacted]	10.2 [redacted]	9.8 [redacted]
		～ 44 週後	[redacted]	[redacted]	2	9.3 [redacted]	7.8 [redacted]	9.4 [redacted]
		～ 48 週後	[redacted]	[redacted]	7	9.3 [redacted]	7.8 [redacted]	9.4 [redacted]
[redacted]	女 [redacted]	～ 20 週後	[redacted]	[redacted]	2	6.7 [redacted]	7.6 [redacted]	7.3 [redacted]
		～ 48 週後	[redacted]	[redacted]	3	5.8 [redacted]	7.3 [redacted]	7.2 [redacted]
[redacted]	女 [redacted]	～ 12 週後	[redacted]	[redacted]	1	8.6 [redacted]	8.7 [redacted]	9.2 [redacted]
		～ 40 週後	[redacted]	[redacted]	1	7.8 [redacted]	7.5 [redacted]	7.9 [redacted]
			[redacted]	[redacted]	1			
		～ 52 週後	[redacted]	[redacted]	1	7.8 [redacted]	13.0 [redacted]	
[redacted]	女 [redacted]	～8週後	[redacted]	[redacted]	7	8.2 [redacted]	7.1 [redacted]	5.4 [redacted]
		～ 12 週後	[redacted]	[redacted]	4	7.1 [redacted]	5.4 [redacted]	7.2 [redacted]
[redacted]	男 5[redacted]	～ 16 週後	[redacted]	[redacted]	3	13.2 [redacted]	12.8 [redacted]	14.0 [redacted]
		～ 44 週後	[redacted]	[redacted]	28	17.8 [redacted]	8.7 [redacted]	

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-9、表 16.2-15

表 2.7.3-22 治験薬休薬前後の血清セレン濃度の推移一覧（長期試験）続き

症例番号	性別 年齢	投与時期	休薬状況 開始日	休薬状況 終了日	休薬 日数	血清セレン濃度(μg/dL) 採血日		
[redacted]	男 1[redacted]	～ 32 週後	[redacted]	[redacted]	30	10.3 [redacted]	9.2 [redacted]	8.9 [redacted]
[redacted]	男 4[redacted]	～ 16 週後	[redacted]	[redacted]	30	8.4 [redacted]	5.5 [redacted]	9.5 [redacted]
[redacted]	女 3[redacted]	～8週後	[redacted]	[redacted]	29	10.2 [redacted]	8.4 [redacted]	9.1 [redacted]
[redacted]	男 [redacted]	～ 36 週後	[redacted]	[redacted]	1	10.5 [redacted]	10.0 [redacted]	11.6 [redacted]
			[redacted]	[redacted]	4	10.0 [redacted]	11.6 [redacted]	11.0 [redacted]
[redacted]	男 [redacted]	～ 16 週後	[redacted]	[redacted]	1	12.3 [redacted]	8.9 [redacted]	7.3 [redacted]
		～ 20 週後	[redacted]	[redacted]	15	8.9 [redacted]	7.3 [redacted]	10.1 [redacted]
[redacted]	女 [redacted]	～ 20 週後	[redacted]	[redacted]	6	11.5 [redacted]	11.0 [redacted]	10.1 [redacted]
		～ 28 週後	[redacted]	[redacted]	5	10.1 [redacted]	10.7 [redacted]	9.0 [redacted]
		～ 32 週後	[redacted]	[redacted]	6	10.7 [redacted]	9.0 [redacted]	9.3 [redacted]
		～ 48 週後	[redacted]	[redacted]	1	7.5 [redacted]	10.4 [redacted]	
		～ 52 週後	[redacted]	[redacted]	3			
[redacted]	男 [redacted]	～4週後	[redacted]	[redacted]	5	6.7 [redacted]	9.3 [redacted]	7.6 [redacted]
		～8週後	[redacted]	[redacted]	7	9.3 [redacted]	7.6 [redacted]	10.1 [redacted]
[redacted]	女 1[redacted]	～ 12 週後	[redacted]	[redacted]	11	7.2 [redacted]	6.9 [redacted]	8.4 [redacted]
		～ 44 週後	[redacted]	[redacted]	39	6.0 [redacted]	4.4 [redacted]	9.3 [redacted]
[redacted]	男 [redacted]	～4週後	[redacted]	[redacted]	1	7.9 [redacted]	8.6 [redacted]	7.7 [redacted]
[redacted]	女 [redacted]	～ 32 週後	[redacted]	[redacted]	33	9.0 [redacted]	7.2 [redacted]	10.4 [redacted]
[redacted]	女 1[redacted]	～ 12 週後	[redacted]	[redacted]	5	11.7 [redacted]	12.0 [redacted]	11.1 [redacted]
		～ 40 週後	[redacted]	[redacted]	8	10.5 [redacted]	6.9 [redacted]	8.7 [redacted]
[redacted]	男 7[redacted]	～ 32 週後	[redacted]	[redacted]	34	11.6 [redacted]	7.2 [redacted]	8.8 [redacted]

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-9、表 16.2-15

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-23 血清セレン濃度基準値一覧

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

表 2.7.3-24 中止・脱落理由の詳細（長期試験）

症例番号	投与経路	同意取得日	投与開始日	中止・脱落日	中止までの経過日数	中止・脱落理由
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	58	20 歳以上の被験者：本人による拒否若しくは自由意思による同意の撤回、又は代諾者による拒否若しくは自由意思におる同意の撤回
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	76	TPN 療法を中止した場合
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	195	20 歳以上の被験者：本人による拒否若しくは自由意思による同意の撤回、又は代諾者による拒否若しくは自由意思におる同意の撤回
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	204	6 歳以上 19 歳以下の被験者：本人による拒否若しくは自由意思によるアセントの撤回、又は両親/法的保護者による拒否若しくは自由意思による同意の撤回
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	200	6 歳以上 19 歳以下の被験者：本人による拒否若しくは自由意思によるアセントの撤回、又は両親/法的保護者による拒否若しくは自由意思による同意の撤回
[redacted]	DIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	92	その他（経腸栄養が可能になり栄養剤からセレンがとれるようになったため。）
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	316	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した場合
[redacted]	Bolus	[redacted]	[redacted]	[redacted]	8	被験者が転院した場合
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	170	6 歳以上 19 歳以下の被験者：本人による拒否若しくは自由意思によるアセントの撤回、又は両親/法的保護者による拒否若しくは自由意思による同意の撤回
[redacted]	TPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	76	被験者が転院した場合
[redacted]	Bolus	[redacted]	[redacted]	[redacted]	358	被験者が転院した場合

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-11

表 2.7.3-25 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目

	短期試験（FPF3400-03-01）	長期試験（FPF3400-03-02）
主要 評価項目	血清セレン濃度における治験薬投与前値と治験薬投与4週間後又は中止・脱落時の値の変化量について評価する。	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：各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内への到達を評価し、基準値範囲内に維持される被験者の割合を評価する。
副次的 評価項目		血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間：投与期間中における基準値範囲内維持期間を評価する。
		血清セレン濃度維持に必要な投与量：血清セレン濃度が基準値範囲内に維持する場合における最大投与量及び最小投与量を評価する。
	血清セレン濃度の経時的推移：治験薬投与開始日投与前からの推移を示し、経時的に有効性を評価する。	血清セレン濃度の経時的推移：治験薬投与開始日投与前からの推移を示し、経時的に有効性を評価する。
	血清セレン濃度の基準値下限到達率：血清セレン濃度が投与期間内に基準値下限に達した被験者数を総計し、基準値下限到達率を評価する。	血清セレン濃度の基準値下限到達率：投与開始日投与前の時点で血清セレン濃度が基準値下限に未到達の被験者において、投与期間内に基準値下限に到達した被験者割合を、基準値下限到達率として評価する。
	血漿 GSH-Px 活性の経時的推移：治験薬投与開始日投与前からの推移を示し、経時的に有効性を評価する。	血漿 GSH-Px 活性の経時的推移：治験薬投与開始日投与前からの推移を示し、経時的に有効性を評価する。
	臨床所見の改善率：セレン欠乏症状（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）を示す被験者における臨床所見の改善率を評価する。	臨床所見の改善率：セレン欠乏症状（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）を示す被験者における臨床所見の改善率を評価する。

表 2.7.3-26 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（短期試験）

	測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
投与前	15	3.36	2.33	1.0	3.10	8.7	2.07～4.65								
1 週間後	15	6.57	2.37	2.8	7.30	9.9	5.25～7.88	15	3.21	1.41	1.1	3.00	6.3	2.43～3.99	p<0.0001*
2 週間後	15	7.62	1.84	4.8	8.10	11.8	6.60～8.64	15	4.26	1.97	0.3	3.90	7.1	3.17～5.35	p<0.0001*
4 週間後/中止時	15	9.06	1.90	5.6	9.10	11.8	8.01～10.11	15	5.70	2.42	1.8	4.60	9.3	4.36～7.04	［ p<0.0001* ］

Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 14.2-1

表 2.7.3-27 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（長期試験）

	測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
投与前	48	7.87	2.43	2.1	8.40	11.9	7.16～8.58								
1 週間後	10	10.92	1.70	9.0	10.40	14.1	9.70～12.14	10	2.53	1.54	-0.4	2.50	5.1	1.43～3.63	p=0.0006*
2 週間後	9	11.01	1.28	9.5	11.20	13.5	10.02～12.00	9	2.12	0.91	0.3	2.20	3.2	1.43～2.82	p=0.0001*
4 週間後	47	9.55	1.60	5.2	9.70	13.4	9.08～10.02	47	1.60	2.19	-3.8	1.20	7.1	0.95～2.24	p<0.0001*
8 週間後	46	9.48	1.59	5.9	9.60	12.9	9.01～9.95	46	1.55	2.50	-2.8	1.25	7.1	0.80～2.29	p=0.0001*
12 週間後	44	9.76	1.87	5.4	10.05	13.6	9.19～10.33	44	1.80	2.81	-4.3	1.25	8.2	0.95～2.65	p=0.0001*
16 週間後	43	9.78	1.59	6.7	9.90	12.8	9.29～10.27	43	1.80	2.44	-2.8	1.30	7.7	1.04～2.55	p<0.0001*
20 週間後	43	9.69	1.72	5.5	9.70	14.0	9.16～10.22	43	1.71	2.40	-2.3	0.90	7.4	0.97～2.45	p<0.0001*
24 週間後	43	9.81	1.64	5.5	9.80	13.3	9.31～10.31	43	1.83	2.62	-2.9	1.40	7.8	1.02～2.63	p<0.0001*
28 週間後	42	9.98	1.69	7.2	10.15	15.2	9.45～10.51	42	1.96	2.93	-2.8	1.45	8.8	1.05～2.87	p<0.0001*
32 週間後	38	9.51	1.69	7.1	9.40	15.6	8.95～10.06	38	1.31	2.88	-2.1	0.45	7.9	0.36～2.25	p=0.0081*
36 週間後	39	9.75	1.90	5.8	10.00	16.2	9.14～10.37	39	1.57	2.74	-1.3	0.50	8.3	0.68～2.46	p=0.0010*
40 週間後	39	9.91	1.97	6.9	10.10	17.8	9.27～10.54	39	1.72	2.83	-1.4	1.00	9.9	0.81～2.64	p=0.0005*
44 週間後	39	9.77	1.79	5.8	10.20	12.0	9.19～10.35	39	1.59	2.64	-4.5	1.20	8.2	0.73～2.45	p=0.0006*
48 週間後	38	9.92	2.02	4.4	10.00	14.1	9.26～10.59	38	1.73	2.76	-3.6	1.15	8.5	0.82～2.64	p=0.0004*
52 週間後	38	10.27	1.68	6.4	10.40	14.1	9.72～10.83	38	2.08	2.62	-3.5	1.55	7.4	1.22～2.94	p<0.0001*
最終評価時	48	10.28	1.67	6.4	10.40	14.1	9.79～10.76	48	2.40	2.67	-3.5	1.90	8.4	1.63～3.18	p<0.0001*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-3

表 2.7.3-28 血漿 GSH-Px 活性の測定値及び治験薬投与前からの変化量（短期試験）

	測定値（U/L）							投与前からの変化量（U/L）							
投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
投与前	15	107.15	79.11	12.5	114.40	261.5	63.35～150.96								
1 週間後	15	173.59	53.67	70.2	180.60	256.0	143.87～203.31	15	66.43	53.17	-5.5	72.90	159.9	36.99～95.88	p=0.0003*
2 週間後	15	195.71	48.08	122.0	198.50	279.8	169.09～222.34	15	88.56	66.30	-5.0	89.20	212.3	51.84～125.28	p=0.0001*
4 週間後/中止時	15	216.52	49.92	137.3	217.00	305.5	188.87～244.17	15	109.37	90.40	-44.5	103.40	293.0	59.31～159.43	p=0.0004*

Data source: CTD 5.3.5.2.2　表 14.2-2

表 2.7.3-29 血漿 GSH-Px 活性の測定値及び治験薬投与前からの変化量（長期試験）

	測定値（U/L）							投与前からの変化量（U/L）							
投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
投与前	46	196.22	57.84	72.1	199.55	305.5	179.05～213.40								
1 週間後	9	179.94	59.15	102.0	180.10	280.1	134.47～225.41	9	13.19	28.81	-20.1	11.80	62.3	-8.96～35.34	p=0.2070
2 週間後	8	210.96	63.27	141.1	195.75	311.7	158.06～263.86	8	32.38	19.63	14.8	23.65	69.4	15.97～48.78	p=0.0023*
4 週間後	45	214.17	57.18	101.8	214.60	323.5	196.99～231.35	45	15.19	50.33	-70.6	5.40	146.8	0.07～30.31	p=0.0490*
8 週間後	45	216.90	53.79	91.8	227.00	344.3	200.74～233.06	45	17.92	47.04	-106.9	17.60	121.5	3.79～32.05	p=0.0141*
12 週間後	42	218.85	70.60	96.8	212.85	399.9	196.85～240.85	42	22.58	57.93	-63.9	13.00	174.0	4.53～40.63	p=0.0155*
16 週間後	42	221.67	55.76	96.7	221.40	335.6	204.30～239.05	42	25.40	54.88	-95.8	17.85	148.5	8.30～42.50	p=0.0046*
20 週間後	42	221.79	71.19	107.4	220.75	425.5	199.61～243.98	42	25.52	69.02	-94.1	14.15	204.3	4.01～47.03	p=0.0212*
24 週間後	42	226.94	67.12	90.1	217.60	425.5	206.02～247.86	42	30.67	64.72	-72.9	17.25	200.7	10.50～50.83	p=0.0038*
28 週間後	41	231.19	72.70	112.5	222.90	445.8	208.24～254.14	41	35.64	73.55	-82.1	27.50	221.0	12.42～58.86	p=0.0035*
32 週間後	37	220.84	70.01	105.1	215.90	405.5	197.49～244.18	37	28.71	69.25	-129.2	29.30	184.3	5.61～51.80	p=0.0163*
36 週間後	37	228.34	74.56	96.4	232.60	455.0	203.48～253.20	37	36.21	72.97	-77.8	20.30	230.2	11.88～60.54	p=0.0046*
40 週間後	38	219.35	72.20	116.3	206.30	455.0	195.62～243.08	38	27.07	68.35	-81.3	13.15	233.8	4.61～49.54	p=0.0195*
44 週間後	38	225.04	74.28	97.0	216.75	455.0	200.62～249.45	38	32.76	71.46	-84.2	10.65	233.8	9.27～56.25	p=0.0076*
48 週間後	37	212.16	64.30	102.1	208.00	425.5	190.72～233.60	37	20.66	57.76	-72.1	17.70	200.7	1.40～39.92	p=0.0362*
52 週間後	37	207.64	64.53	98.7	198.90	447.6	186.12～229.15	37	16.14	64.73	-63.7	2.80	222.8	-5.45～37.72	p=0.1381
最終評価時	46	219.95	76.60	98.7	208.80	455.0	197.21～242.70	46	23.73	71.00	-86.3	10.70	233.8	2.65～44.82	p=0.0283*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-5

表 2.7.3-30 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（性別）（短期試験）

		測定値							投与前からの変化量							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
男	投与前	9	4.41	2.25	1.0	4.80	8.7	2.68～6.14								
	1 週間後	9	7.51	2.13	4.2	7.70	9.9	5.88～9.15	9	3.10	1.29	1.1	3.20	4.7	2.11～4.09	p<0.0001*
	2 週間後	9	8.36	1.65	5.3	8.20	11.8	7.08～9.63	9	3.94	2.28	0.3	3.60	7.1	2.19～5.70	p=0.0008*
	4 週間後/中止時	9	9.70	1.57	7.4	9.80	11.8	8.49～10.91	9	5.29	2.68	1.8	4.30	9.3	3.23～7.35	p=0.0003*
女	投与前	6	1.78	1.45	1.0	1.00	4.6	0.26～3.30								
	1 週間後	6	5.15	2.13	2.8	5.20	7.4	2.91～7.39	6	3.37	1.69	1.8	2.90	6.3	1.59～5.14	p=0.0045*
	2 週間後	6	6.52	1.64	4.8	6.65	8.2	4.79～8.24	6	4.73	1.43	3.3	4.15	6.9	3.23～6.24	p=0.0005*
	4 週間後/中止時	6	8.10	2.07	5.6	8.65	10.6	5.93～10.27	6	6.32	2.03	4.3	6.00	8.5	4.18～8.45	p=0.0006*

表 2.7.3-31 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（性別）（長期試験）

		測定値							投与前からの変化量							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
男	投与前	28	8.23	2.46	2.3	8.45	11.9	7.27～9.18								
	1週間後	7	11.60	1.58	9.8	11.10	14.1	10.13～13.07	7	2.17	1.51	-0.4	1.80	3.9	0.78～3.57	p=0.0089*
	2週間後	7	11.41	1.16	9.8	11.30	13.5	10.34～12.48	7	1.99	0.99	0.3	2.10	3.2	1.07～2.90	p=0.0018*
	4週間後	28	9.94	1.69	5.2	10.00	13.4	9.28～10.59	28	1.71	2.43	-3.8	1.45	7.1	0.77～2.66	p=0.0009*
	8週間後	28	9.79	1.63	5.9	10.00	12.9	9.15～10.42	28	1.56	2.63	-2.8	1.25	7.1	0.54～2.58	p=0.0040*
	12週間後	25	10.44	1.81	6.1	10.60	13.6	9.69～11.18	25	2.17	2.90	-1.7	1.70	8.2	0.98～3.37	p=0.0010*
	16週間後	25	10.27	1.58	7.2	10.60	12.8	9.61～10.92	25	2.00	2.59	-2.8	1.70	7.7	0.94～3.07	p=0.0007*
	20週間後	25	10.08	1.87	5.5	10.60	14.0	9.31～10.85	25	1.82	2.53	-2.3	1.00	7.4	0.77～2.87	p=0.0015*
	24週間後	25	10.41	1.57	7.4	10.50	13.3	9.76～11.05	25	2.14	2.78	-2.6	1.60	7.8	1.00～3.29	p=0.0008*
	28週間後	24	10.63	1.77	7.2	10.75	15.2	9.88～11.38	24	2.29	3.39	-2.8	1.45	8.8	0.86～3.72	p=0.0030*
	32週間後	22	9.82	1.99	7.1	9.95	15.6	8.94～10.70	22	1.26	3.28	-2.1	0.35	7.9	-0.19～2.72	p=0.0853
	36週間後	22	10.20	2.05	6.5	10.25	16.2	9.29～11.11	22	1.64	3.05	-1.3	0.55	8.3	0.29～3.00	p=0.0199*
	40週間後	22	10.56	2.16	7.3	10.70	17.8	9.61～11.52	22	2.01	3.26	-1.4	1.05	9.9	0.57～3.45	p=0.0087*
	44週間後	22	10.30	1.53	6.2	10.55	12.0	9.62～10.97	22	1.74	2.69	-1.5	1.05	8.2	0.55～2.94	p=0.0063*
	48週間後	21	10.60	1.62	8.1	10.50	14.1	9.86～11.34	21	2.01	2.92	-3.6	1.20	8.5	0.69～3.34	p=0.0049*
	52週間後	21	10.35	1.73	6.4	10.50	14.1	9.56～11.14	21	1.77	2.81	-3.5	1.30	7.4	0.49～3.05	p=0.0093*
	最終評価時	28	10.35	1.77	6.4	10.45	14.1	9.66～11.04	28	2.13	2.89	-3.5	1.65	8.4	1.00～3.25	p=0.0006*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-31 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（性別）（長期試験）続き

		測定値							投与前からの変化量							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
女	投与前	20	7.38	2.36	2.1	7.50	10.6	6.27～8.48								
	1 週間後	3	9.33	0.31	9.0	9.40	9.6	8.57～10.09	3	3.37	1.51	2.3	2.70	5.1	-0.40～7.13	p=0.0613
	2 週間後	2	9.60	0.14	9.5	9.60	9.7	8.33～10.87	2	2.60	0.28	2.4	2.60	2.8	0.06～5.14	p=0.0489*
	4 週間後	19	8.98	1.29	6.7	8.80	11.2	8.36～9.60	19	1.43	1.83	-1.5	1.20	5.0	0.55～2.31	p=0.0032*
	8 週間後	18	9.00	1.43	7.0	9.20	11.7	8.29～9.71	18	1.52	2.35	-2.6	1.10	6.0	0.35～2.69	p=0.0139*
	12 週間後	19	8.87	1.60	5.4	9.10	12.0	8.10～9.64	19	1.31	2.69	-4.3	0.80	6.8	0.01～2.61	p=0.0477*
	16 週間後	18	9.10	1.36	6.7	9.20	11.5	8.42～9.78	18	1.51	2.26	-2.5	1.15	6.3	0.38～2.63	p=0.0117*
	20 週間後	18	9.14	1.37	7.1	8.95	12.5	8.46～9.83	18	1.55	2.26	-1.2	0.70	6.2	0.43～2.67	p=0.0097*
	24 週間後	18	8.98	1.38	5.5	9.35	11.6	8.29～9.66	18	1.38	2.39	-2.9	1.00	5.7	0.20～2.57	p=0.0249*
	28 週間後	18	9.11	1.11	7.2	9.30	10.7	8.56～9.66	18	1.52	2.21	-1.1	1.05	6.0	0.42～2.61	p=0.0096*
	32 週間後	16	9.08	1.07	7.2	9.20	11.0	8.51～9.65	16	1.37	2.32	-1.4	1.00	7.3	0.14～2.60	p=0.0319*
	36 週間後	17	9.18	1.56	5.8	9.30	11.7	8.38～9.98	17	1.48	2.36	-1.2	0.50	6.1	0.26～2.69	p=0.0202*
	40 週間後	17	9.05	1.31	6.9	9.30	11.8	8.38～9.72	17	1.35	2.20	-1.4	1.00	6.7	0.22～2.48	p=0.0219*
	44 週間後	17	9.09	1.93	5.8	9.30	11.8	8.10～10.08	17	1.39	2.65	-4.5	1.20	6.6	0.03～2.76	p=0.0454*
	48 週間後	17	9.08	2.20	4.4	8.80	13.1	7.95～10.22	17	1.38	2.60	-2.8	1.10	7.4	0.04～2.72	p=0.0436*
	52 週間後	17	10.18	1.66	7.2	10.40	13.0	9.32～11.03	17	2.48	2.38	-0.5	1.90	7.2	1.25～3.70	p=0.0006*
	最終評価時	20	10.17	1.56	7.2	10.40	13.0	9.44～10.90	20	2.80	2.33	-0.5	2.15	7.2	1.70～3.89	p<0.0001*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-32 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（投与経路別）（長期試験）

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
TPN	投与前	38	7.73	2.53	2.1	8.10	11.9	6.90～8.57								
	4週間後	38	9.37	1.62	5.2	9.60	13.4	8.84～9.91	38	1.64	2.42	-3.8	1.15	7.1	0.84～2.43	p=0.0002*
	8週間後	37	9.16	1.56	5.9	9.40	11.9	8.64～9.68	37	1.46	2.68	-2.8	0.80	7.1	0.57～2.36	p=0.0021*
	12週間後	35	9.49	1.91	5.4	9.30	13.2	8.83～10.14	35	1.77	3.13	-4.3	1.00	8.2	0.69～2.84	p=0.0021*
	16週間後	35	9.55	1.58	6.7	9.30	12.8	9.00～10.09	35	1.83	2.64	-2.8	1.20	7.7	0.92～2.73	p=0.0002*
	20週間後	35	9.49	1.77	5.5	9.60	14.0	8.88～10.09	35	1.77	2.63	-2.3	0.80	7.4	0.86～2.67	p=0.0003*
	24週間後	35	9.55	1.63	5.5	9.60	13.3	8.99～10.11	35	1.83	2.82	-2.9	1.00	7.8	0.86～2.79	p=0.0005*
	28週間後	34	9.79	1.81	7.2	9.75	15.2	9.15～10.42	34	2.03	3.21	-2.8	1.10	8.8	0.91～3.15	p=0.0008*
	32週間後	30	9.51	1.76	7.1	9.35	15.6	8.85～10.17	30	1.56	3.08	-1.8	0.40	7.9	0.41～2.71	p=0.0097*
	36週間後	31	9.58	2.06	5.8	10.00	16.2	8.83～10.34	31	1.65	2.96	-1.3	0.40	8.3	0.56～2.73	p=0.0042*
	40週間後	31	9.69	2.15	6.9	9.60	17.8	8.90～10.47	31	1.75	3.14	-1.4	0.90	9.9	0.60～2.90	p=0.0041*
	44週間後	31	9.39	1.79	5.8	9.40	12.0	8.73～10.05	31	1.45	2.89	-4.5	0.90	8.2	0.39～2.51	p=0.0088*
	48週間後	30	9.53	2.01	4.4	9.40	13.1	8.78～10.28	30	1.59	3.02	-3.6	1.10	8.5	0.46～2.72	p=0.0074*
	52週間後	30	9.94	1.64	6.4	9.95	13.2	9.33～10.56	30	2.01	2.81	-3.5	1.25	7.4	0.96～3.06	p=0.0005*
	最終評価時	38	10.04	1.67	6.4	10.10	13.2	9.49～10.59	38	2.30	2.85	-3.5	1.55	8.4	1.36～3.24	p<0.0001*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-32 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（投与経路別）（長期試験）続き

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
DIV	投与前	5	9.24	1.63	6.9	9.50	10.9	7.22～11.26								
	1 週間後	5	11.34	1.97	9.6	10.50	14.1	8.89～13.79	5	2.10	1.62	-0.4	2.70	3.6	0.08～4.12	p=0.0446*
	2 週間後	5	11.26	1.40	9.7	11.20	13.5	9.52～13.00	5	2.02	1.07	0.3	2.20	3.0	0.69～3.35	p=0.0136*
	4 週間後	5	10.50	1.37	8.8	10.30	12.4	8.80～12.20	5	1.26	0.73	0.3	1.50	1.9	0.36～2.16	p=0.0179*
	8 週間後	5	11.06	1.20	9.7	10.80	12.9	9.57～12.55	5	1.82	2.05	-1.2	2.10	3.9	-0.73～4.37	p=0.1186
	12 週間後	5	11.20	1.71	9.1	11.20	13.6	9.08～13.32	5	1.96	1.19	0.7	2.40	3.3	0.48～3.44	p=0.0214*
	16 週間後	4	10.60	0.96	9.5	10.55	11.8	9.07～12.13	4	0.78	1.23	-0.6	0.70	2.3	-1.18～2.73	p=0.2971
	20 週間後	4	10.48	1.21	9.2	10.40	11.9	8.55～12.40	4	0.65	0.31	0.3	0.65	1.0	0.16～1.14	p=0.0249*
	24 週間後	4	11.13	1.63	9.2	11.25	12.8	8.53～13.72	4	1.30	2.27	-0.5	0.65	4.4	-2.32～4.92	p=0.3357
	28 週間後	4	10.90	0.56	10.4	10.75	11.7	10.01～11.79	4	1.08	1.42	-0.2	1.05	2.4	-1.18～3.33	p=0.2266
	32 週間後	4	10.30	1.25	8.8	10.40	11.6	8.31～12.29	4	0.48	1.73	-2.1	1.25	1.5	-2.27～3.22	p=0.6202
	36 週間後	4	10.48	0.43	10.0	10.45	11.0	9.80～11.15	4	0.65	1.42	-0.5	0.25	2.6	-1.61～2.91	p=0.4275
	40 週間後	4	10.93	0.45	10.4	11.00	11.3	10.21～11.64	4	1.10	1.24	-0.5	1.30	2.3	-0.87～3.07	p=0.1730
	44 週間後	4	11.25	0.93	9.9	11.55	12.0	9.78～12.72	4	1.43	0.50	1.0	1.30	2.1	0.63～2.22	p=0.0107*
	48 週間後	4	11.43	1.90	9.8	10.90	14.1	8.40～14.45	4	1.60	1.53	0.3	1.25	3.6	-0.84～4.04	p=0.1283
	52 週間後	4	10.98	0.56	10.4	11.00	11.5	10.09～11.86	4	1.15	1.10	-0.3	1.45	2.0	-0.60～2.90	p=0.1270
	最終評価時	5	10.92	0.50	10.4	10.70	11.5	10.30～11.54	5	1.68	1.52	-0.3	2.00	3.8	-0.21～3.57	p=0.0687

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-32 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（投与経路別）（長期試験）続き

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
Bolus	投与前	5	7.54	2.20	3.9	8.50	9.4	4.80～10.28								
	1週間後	5	10.50	1.47	9.0	10.30	12.7	8.67～12.33	5	2.96	1.49	1.7	2.30	5.1	1.11～4.81	p=0.0112*
	2週間後	4	10.70	1.24	9.5	10.65	12.0	8.73～12.67	4	2.25	0.79	1.3	2.25	3.2	1.00～3.50	p=0.0105*
	4週間後	4	10.08	1.34	8.3	10.25	11.5	7.95～12.20	4	1.63	0.74	1.1	1.35	2.7	0.45～2.80	p=0.0216*
	8週間後	4	10.43	0.42	9.8	10.60	10.7	9.76～11.09	4	1.98	1.11	1.2	1.55	3.6	0.20～3.75	p=0.0383*
	12週間後	4	10.35	0.51	9.6	10.55	10.7	9.54～11.16	4	1.90	0.59	1.1	2.00	2.5	0.96～2.84	p=0.0075*
	16週間後	4	10.98	1.62	8.8	11.20	12.7	8.40～13.55	4	2.53	1.05	1.7	2.25	3.9	0.85～4.20	p=0.0173*
	20週間後	4	10.70	1.44	8.6	11.15	11.9	8.40～13.00	4	2.25	0.51	1.5	2.45	2.6	1.44～3.06	p=0.0030*
	24週間後	4	10.80	0.55	10.0	11.00	11.2	9.93～11.67	4	2.35	0.49	1.7	2.40	2.9	1.57～3.13	p=0.0025*
	28週間後	4	10.73	0.74	9.9	10.70	11.6	9.55～11.90	4	2.28	0.86	1.0	2.65	2.8	0.90～3.65	p=0.0132*
	32週間後	4	8.70	1.31	7.2	8.85	9.9	6.61～10.79	4	0.25	2.08	-1.6	0.00	2.6	-3.06～3.56	p=0.8256
	36週間後	4	10.33	1.21	8.8	10.40	11.7	8.40～12.25	4	1.88	2.04	0.0	1.45	4.6	-1.36～5.11	p=0.1626
	40週間後	4	10.58	0.49	10.1	10.60	11.0	9.79～11.36	4	2.13	0.83	1.3	2.05	3.1	0.81～3.44	p=0.0142*
	44週間後	4	11.25	0.75	10.3	11.40	11.9	10.06～12.44	4	2.80	1.63	0.9	2.80	4.7	0.21～5.39	p=0.0412*
	48週間後	4	11.38	0.76	10.3	11.60	12.0	10.17～12.58	4	2.93	1.18	1.5	2.95	4.3	1.05～4.80	p=0.0157*
	52週間後	4	12.05	1.59	10.3	11.90	14.1	9.51～14.59	4	3.60	1.61	1.8	3.70	5.2	1.03～6.17	p=0.0210*
	最終評価時	5	11.44	1.94	9.0	11.50	14.1	9.03～13.85	5	3.90	1.55	1.8	4.70	5.2	1.97～5.83	p=0.0049*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-33 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（末梢静脈投与）（長期試験）

	測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
投与前	10	8.39	2.03	3.9	8.65	10.9	6.94～9.84								
1週間後	10	10.92	1.70	9.0	10.40	14.1	9.70～12.14	10	2.53	1.54	-0.4	2.50	5.1	1.43～3.63	p=0.0006*
2週間後	9	11.01	1.28	9.5	11.20	13.5	10.02～12.00	9	2.12	0.91	0.3	2.20	3.2	1.43～2.82	p=0.0001*
4週間後	9	10.31	1.29	8.3	10.30	12.4	9.32～11.30	9	1.42	0.71	0.3	1.50	2.7	0.88～1.97	p=0.0003*

表 2.7.3-34 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（末梢静脈投与、年齢 4 区分）（長期試験）

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
1～5 歳	投与前	1	6.90		6.9	6.90	6.9									
	1 週間後	1	9.60		9.6	9.60	9.6		1	2.70		2.7	2.70	2.7		
	2 週間後	1	9.70		9.7	9.70	9.7		1	2.80		2.8	2.80	2.8		
	4 週間後	1	8.80		8.8	8.80	8.8		1	1.90		1.9	1.90	1.9		
6～11 歳	投与前	0														
	1 週間後	0														
	2 週間後	0														
	4 週間後	0														
12～18 歳	投与前	0														
	1 週間後	0														
	2 週間後	0														
	4 週間後	0														
19 歳以上	投与前	9	8.56	2.08	3.9	8.80	10.9	6.95～10.16								
	1 週間後	9	11.07	1.74	9.0	10.50	14.1	9.73～12.40	9	2.51	1.63	-0.4	2.30	5.1	1.26～3.76	p=0.0017*
	2 週間後	8	11.18	1.27	9.5	11.25	13.5	10.12～12.23	8	2.04	0.93	0.3	2.15	3.2	1.26～2.82	p=0.0004*
	4 週間後	8	10.50	1.24	8.3	10.40	12.4	9.47～11.53	8	1.36	0.73	0.3	1.35	2.7	0.75～1.98	p=0.0012*

表 2.7.3-35 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 2 区分）（短期試験）

		測定値							投与前からの変化量							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
11 歳以下	投与前	5	1.94	1.56	1.0	1.00	4.6	0.00～3.88								
	1 週間後	5	4.50	1.90	2.8	4.00	7.4	2.14～6.86	5	2.56	0.62	1.8	2.80	3.2	1.79～3.33	p=0.0008*
	2 週間後	5	6.20	1.61	4.8	5.40	8.0	4.20～8.20	5	4.26	1.00	3.3	3.90	5.9	3.02～5.50	p=0.0007*
	4 週間後/中止時	5	7.66	1.95	5.6	8.40	9.8	5.24～10.08	5	5.72	1.68	4.3	4.60	7.7	3.64～7.80	p=0.0016*
12 歳以上	投与前	10	4.07	2.38	1.0	4.45	8.7	2.37～5.77								
	1 週間後	10	7.60	1.90	4.2	7.55	9.9	6.24～8.96	10	3.53	1.60	1.1	3.90	6.3	2.38～4.68	p<0.0001*
	2 週間後	10	8.33	1.56	5.3	8.20	11.8	7.21～9.45	10	4.26	2.36	0.3	3.90	7.1	2.57～5.95	p=0.0003*
	4 週間後/中止時	10	9.76	1.51	7.4	9.90	11.8	8.68～10.84	10	5.69	2.80	1.8	5.50	9.3	3.69～7.69	p=0.0001*

表 2.7.3-36 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 4 区分）（短期試験）

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
1～5 歳	投与前	0														
	1 週間後	0														
	2 週間後	0														
	4 週間後/中止時	0														
6～11 歳	投与前	5	1.94	1.56	1.0	1.00	4.6	0.00～3.88								
	1 週間後	5	4.50	1.90	2.8	4.00	7.4	2.14～6.86	5	2.56	0.62	1.8	2.80	3.2	1.79～3.33	p=0.0008*
	2 週間後	5	6.20	1.61	4.8	5.40	8.0	4.20～8.20	5	4.26	1.00	3.3	3.90	5.9	3.02～5.50	p=0.0007*
	4 週間後/中止時	5	7.66	1.95	5.6	8.40	9.8	5.24～10.08	5	5.72	1.68	4.3	4.60	7.7	3.64～7.80	p=0.0016*
12～18 歳	投与前	2	2.90	2.69	1.0	2.90	4.8	-21.24～27.04								
	1 週間後	2	7.15	2.62	5.3	7.15	9.0	-16.36～30.66	2	4.25	0.07	4.2	4.25	4.3	3.61～4.89	p=0.0075*
	2 週間後	2	8.15	0.07	8.1	8.15	8.2	7.51～8.79	2	5.25	2.62	3.4	5.25	7.1	-18.26～28.76	p=0.2157
	4 週間後/中止時	2	9.70	0.85	9.1	9.70	10.3	2.08～17.32	2	6.80	3.54	4.3	6.80	9.3	-24.97～38.57	p=0.2243
19 歳以上	投与前	8	4.36	2.40	1.0	4.45	8.7	2.36～6.37								
	1 週間後	8	7.71	1.89	4.2	7.55	9.9	6.13～9.30	8	3.35	1.77	1.1	3.30	6.3	1.87～4.83	p=0.0011*
	2 週間後	8	8.38	1.77	5.3	8.25	11.8	6.90～9.85	8	4.01	2.42	0.3	3.90	6.9	1.99～6.03	p=0.0022*
	4 週間後/中止時	8	9.78	1.68	7.4	10.00	11.8	8.37～11.18	8	5.41	2.80	1.8	5.50	8.5	3.07～7.75	p=0.0009*

表 2.7.3-37 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 2 区分）（長期試験）

		測定値							投与前からの変化量							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
11 歳以下	投与前	21	7.78	1.96	3.3	7.50	11.9	6.88～8.67								
	1 週間後	1	9.60		9.6	9.60	9.6		1	2.70		2.7	2.70	2.7		
	2 週間後	1	9.70		9.7	9.70	9.7		1	2.80		2.8	2.80	2.8		
	4 週間後	21	8.88	1.49	5.2	8.80	11.6	8.20～9.56	21	1.10	1.87	-2.2	0.90	5.0	0.26～1.95	p=0.0134*
	8 週間後	21	8.71	1.36	6.9	8.60	11.6	8.09～9.33	21	0.93	2.17	-2.6	0.30	6.1	-0.05～1.92	p=0.0622
	12 週間後	20	8.76	1.77	5.4	9.00	12.3	7.93～9.59	20	0.93	2.64	-4.3	0.15	6.7	-0.30～2.16	p=0.1314
	16 週間後	19	8.91	1.48	6.7	9.00	11.5	8.19～9.62	19	1.03	2.00	-2.5	1.10	6.5	0.06～1.99	p=0.0386*
	20 週間後	19	8.82	1.20	7.3	8.40	11.0	8.24～9.39	19	0.94	2.11	-2.3	0.70	7.0	-0.08～1.95	p=0.0687
	24 週間後	19	8.88	1.48	5.5	8.60	11.1	8.16～9.59	19	1.00	2.44	-2.9	0.50	7.8	-0.18～2.18	p=0.0907
	28 週間後	18	8.92	1.37	7.2	8.85	10.9	8.24～9.60	18	0.96	2.27	-1.9	0.40	7.6	-0.18～2.09	p=0.0926
	32 週間後	17	8.67	1.26	7.1	8.30	11.0	8.02～9.32	17	0.58	2.06	-1.4	0.10	7.2	-0.48～1.64	p=0.2618
	36 週間後	17	8.63	1.53	5.8	8.40	10.7	7.85～9.41	17	0.54	2.13	-1.3	-0.10	6.7	-0.55～1.64	p=0.3104
	40 週間後	17	8.85	1.30	7.3	8.50	11.6	8.19～9.52	17	0.76	2.30	-1.4	0.30	8.3	-0.42～1.95	p=0.1892
	44 週間後	17	9.25	1.76	5.8	9.30	11.7	8.34～10.15	17	1.16	2.30	-1.4	0.60	7.7	-0.02～2.34	p=0.0542
	48 週間後	17	9.02	1.60	7.2	8.60	12.1	8.20～9.85	17	0.94	2.38	-2.8	0.70	6.8	-0.29～2.16	p=0.1245
	52 週間後	17	9.54	1.69	6.4	9.40	13.0	8.67～10.40	17	1.45	2.21	-1.9	1.00	7.4	0.31～2.58	p=0.0157*
	最終評価時	21	9.70	1.56	6.4	10.10	13.0	8.99～10.41	21	1.92	2.23	-1.9	1.50	7.4	0.91～2.94	p=0.0008*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-37 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 2 区分）（長期試験）続き

		測定値							投与前からの変化量							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
12 歳以上	投与前	27	7.94	2.78	2.1	8.70	11.8	6.85～9.04								
	1 週間後	9	11.07	1.74	9.0	10.50	14.1	9.73～12.40	9	2.51	1.63	-0.4	2.30	5.1	1.26～3.76	p=0.0017*
	2 週間後	8	11.18	1.27	9.5	11.25	13.5	10.12～12.23	8	2.04	0.93	0.3	2.15	3.2	1.26～2.82	p=0.0004*
	4 週間後	26	10.10	1.49	7.1	10.25	13.4	9.49～10.70	26	2.00	2.38	-3.8	1.50	7.1	1.03～2.96	p=0.0002*
	8 週間後	25	10.12	1.49	5.9	10.40	12.9	9.51～10.74	25	2.06	2.68	-2.8	1.90	7.1	0.95～3.17	p=0.0008*
	12 週間後	24	10.59	1.54	6.9	10.55	13.6	9.94～11.24	24	2.53	2.80	-1.7	2.00	8.2	1.34～3.71	p=0.0002*
	16 週間後	24	10.47	1.33	8.4	10.55	12.8	9.91～11.03	24	2.40	2.62	-2.8	2.00	7.7	1.30～3.51	p=0.0002*
	20 週間後	24	10.38	1.78	5.5	10.65	14.0	9.63～11.14	24	2.32	2.48	-1.2	1.60	7.4	1.27～3.36	p=0.0001*
	24 週間後	24	10.55	1.37	7.8	10.40	13.3	9.97～11.13	24	2.48	2.63	-2.6	2.25	7.4	1.37～3.59	p=0.0001*
	28 週間後	24	10.78	1.47	8.1	10.60	15.2	10.16～11.40	24	2.71	3.18	-2.8	1.90	8.8	1.37～4.06	p=0.0004*
	32 週間後	21	10.19	1.70	7.2	9.90	15.6	9.41～10.96	21	1.90	3.33	-2.1	1.40	7.9	0.38～3.41	p=0.0170*
	36 週間後	22	10.62	1.72	7.5	10.55	16.2	9.86～11.38	22	2.36	2.94	-1.0	1.25	8.3	1.06～3.67	p=0.0011*
	40 週間後	22	10.72	2.03	6.9	10.70	17.8	9.82～11.62	22	2.46	3.02	-1.1	1.60	9.9	1.12～3.80	p=0.0010*
	44 週間後	22	10.18	1.74	6.0	10.40	12.0	9.40～10.95	22	1.92	2.89	-4.5	1.45	8.2	0.64～3.20	p=0.0052*
	48 週間後	21	10.65	2.07	4.4	10.70	14.1	9.70～11.59	21	2.38	2.94	-3.6	2.30	8.5	1.04～3.71	p=0.0014*
	52 週間後	21	10.87	1.45	8.3	10.60	14.1	10.21～11.53	21	2.60	2.86	-3.5	2.00	7.3	1.30～3.90	p=0.0005*
	最終評価時	27	10.72	1.64	7.1	10.60	14.1	10.07～11.37	27	2.78	2.95	-3.5	2.00	8.4	1.61～3.95	p<0.0001*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-38 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 4 区分）（長期試験）

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
1～5 歳	投与前	10	8.00	2.24	3.3	7.70	11.9	6.40～9.60								
	1 週間後	1	9.60		9.6	9.60	9.6		1	2.70		2.7	2.70	2.7		
	2 週間後	1	9.70		9.7	9.70	9.7		1	2.80		2.8	2.80	2.8		
	4 週間後	10	8.39	1.68	5.2	8.40	11.6	7.19～9.59	10	0.39	2.01	-2.2	0.10	5.0	-1.05～1.83	p=0.5540
	8 週間後	10	8.44	1.34	6.9	8.15	10.8	7.48～9.40	10	0.44	2.61	-2.6	-0.15	6.1	-1.43～2.31	p=0.6069
	12 週間後	10	8.22	1.75	5.4	7.90	10.7	6.97～9.47	10	0.22	2.94	-4.3	-0.25	6.7	-1.88～2.32	p=0.8180
	16 週間後	9	8.31	1.29	7.1	7.60	10.6	7.32～9.30	9	0.19	2.53	-2.5	-0.30	6.5	-1.76～2.13	p=0.8283
	20 週間後	9	8.47	0.96	7.4	8.20	10.3	7.73～9.20	9	0.34	2.66	-2.3	-0.10	7.0	-1.70～2.39	p=0.7081
	24 週間後	9	8.81	1.40	7.4	8.10	11.1	7.73～9.89	9	0.69	2.77	-1.4	0.00	7.8	-1.44～2.82	p=0.4767
	28 週間後	9	8.63	1.26	7.2	8.10	10.9	7.66～9.60	9	0.51	2.77	-1.9	0.00	7.6	-1.62～2.64	p=0.5954
	32 週間後	9	8.67	1.44	7.1	8.30	11.0	7.56～9.78	9	0.54	2.66	-1.4	-0.30	7.2	-1.50～2.59	p=0.5558
	36 週間後	9	8.29	1.36	6.5	8.00	10.6	7.25～9.33	9	0.17	2.50	-1.3	-0.70	6.7	-1.75～2.08	p=0.8462
	40 週間後	9	8.77	1.47	7.3	8.40	11.6	7.64～9.90	9	0.64	2.98	-1.4	0.00	8.3	-1.65～2.94	p=0.5351
	44 週間後	9	9.09	1.52	6.2	8.90	11.3	7.92～10.26	9	0.97	2.75	-1.4	0.50	7.7	-1.15～3.08	p=0.3232
	48 週間後	9	9.04	1.24	7.2	8.80	11.5	8.09～10.00	9	0.92	2.31	-0.8	0.10	6.8	-0.85～2.70	p=0.2650
	52 週間後	9	9.06	1.34	6.4	9.20	10.7	8.03～10.08	9	0.93	2.65	-1.9	0.70	7.4	-1.10～2.97	p=0.3213
	最終評価時	10	9.22	1.36	6.4	9.20	10.7	8.24～10.20	10	1.22	2.66	-1.9	0.85	7.4	-0.68～3.12	p=0.1804

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-38 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 4 区分）（長期試験）続き

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
6～11 歳	投与前	11	7.57	1.76	5.6	6.70	10.3	6.39～8.76								
	4 週間後	11	9.33	1.21	6.7	9.70	11.2	8.52～10.14	11	1.75	1.54	-0.6	1.40	4.0	0.72～2.79	p=0.0036*
	8 週間後	11	8.95	1.39	7.0	9.20	11.6	8.02～9.89	11	1.38	1.67	-0.8	0.90	5.2	0.26～2.50	p=0.0206*
	12 週間後	10	9.30	1.72	6.6	9.20	12.3	8.07～10.53	10	1.64	2.23	-1.1	1.00	5.9	0.05～3.23	p=0.0447*
	16 週間後	10	9.44	1.50	6.7	9.55	11.5	8.36～10.52	10	1.78	1.01	0.3	1.50	3.4	1.06～2.50	p=0.0003*
	20 週間後	10	9.13	1.35	7.3	9.10	11.0	8.16～10.10	10	1.47	1.39	-0.5	1.00	4.5	0.48～2.46	p=0.0085*
	24 週間後	10	8.94	1.63	5.5	9.50	11.0	7.78～10.10	10	1.28	2.21	-2.9	1.45	3.8	-0.30～2.86	p=0.1005
	28 週間後	9	9.20	1.48	7.2	9.10	10.7	8.06～10.34	9	1.40	1.69	-1.1	1.60	4.9	0.10～2.70	p=0.0380*
	32 週間後	8	8.68	1.12	7.2	8.65	10.2	7.74～9.61	8	0.63	1.29	-1.3	0.45	2.6	-0.45～1.70	p=0.2134
	36 週間後	8	9.01	1.70	5.8	9.65	10.7	7.59～10.44	8	0.96	1.69	-1.1	0.65	3.7	-0.45～2.38	p=0.1520
	40 週間後	8	8.95	1.17	7.5	9.10	10.6	7.98～9.92	8	0.90	1.37	-1.4	0.95	2.5	-0.24～2.04	p=0.1053
	44 週間後	8	9.43	2.10	5.8	9.75	11.7	7.67～11.18	8	1.38	1.82	-1.0	1.25	5.0	-0.15～2.90	p=0.0701
	48 週間後	8	9.00	2.02	7.3	7.80	12.1	7.31～10.69	8	0.95	2.61	-2.8	1.40	5.4	-1.24～3.14	p=0.3383
	52 週間後	8	10.08	1.96	7.2	10.60	13.0	8.44～11.71	8	2.03	1.55	0.1	1.75	4.3	0.73～3.32	p=0.0077*
	最終評価時	11	10.14	1.65	7.2	10.40	13.0	9.03～11.25	11	2.56	1.63	0.1	2.40	4.9	1.47～3.66	p=0.0004*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-38 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 4 区分）（長期試験）続き

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
12～18 歳	投与前	7	6.63	3.16	2.1	7.50	10.3	3.71～9.55								
	4 週間後	7	9.84	1.74	7.1	10.30	12.3	8.23～11.45	7	3.21	1.91	0.7	2.80	5.8	1.45～4.98	p=0.0043*
	8 週間後	7	10.13	1.75	7.2	10.80	11.8	8.51～11.74	7	3.50	2.53	-0.4	4.20	6.2	1.16～5.84	p=0.0106*
	12 週間後	7	10.83	1.93	6.9	11.00	12.8	9.05～12.61	7	4.20	2.64	1.7	4.50	8.2	1.75～6.65	p=0.0057*
	16 週間後	7	10.50	1.38	8.4	10.80	12.7	9.22～11.78	7	3.87	2.16	1.3	3.60	6.3	1.88～5.86	p=0.0032*
	20 週間後	7	10.37	1.73	7.1	10.70	12.5	8.77～11.97	7	3.74	2.36	0.8	5.00	6.2	1.56～5.92	p=0.0057*
	24 週間後	7	10.14	1.61	7.8	10.30	12.4	8.65～11.63	7	3.51	2.13	1.0	4.10	5.9	1.55～5.48	p=0.0047*
	28 週間後	7	10.41	1.63	8.1	10.50	13.0	8.91～11.92	7	3.79	2.93	1.3	1.60	8.4	1.07～6.50	p=0.0142*
	32 週間後	5	9.86	1.13	9.0	9.40	11.8	8.45～11.27	5	3.00	3.13	0.3	1.50	7.3	-0.88～6.88	p=0.0984
	36 週間後	6	9.83	1.45	7.5	10.15	11.5	8.31～11.35	6	2.87	2.44	0.0	2.25	6.1	0.31～5.43	p=0.0346*
	40 週間後	6	9.50	2.06	6.9	9.65	11.9	7.33～11.67	6	2.53	2.93	-0.6	1.85	6.7	-0.54～5.61	p=0.0876
	44 週間後	6	9.22	2.05	6.0	9.45	11.9	7.07～11.37	6	2.25	2.60	-0.7	1.40	6.6	-0.47～4.97	p=0.0872
	48 週間後	6	9.75	3.05	4.4	10.35	13.0	6.55～12.95	6	2.78	2.40	0.7	2.40	7.4	0.26～5.30	p=0.0362*
	52 週間後	6	10.73	1.50	9.3	10.45	13.2	9.16～12.31	6	3.77	2.80	0.4	3.55	7.2	0.83～6.71	p=0.0216*
	最終評価時	7	11.06	1.62	9.3	10.50	13.2	9.56～12.55	7	4.43	3.10	0.4	4.20	8.4	1.56～7.30	p=0.0092*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-38 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（年齢 4 区分）（長期試験）続き

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
19 歳以上	投与前	20	8.41	2.56	2.3	8.75	11.8	7.21～9.60								
	1 週間後	9	11.07	1.74	9.0	10.50	14.1	9.73～12.40	9	2.51	1.63	-0.4	2.30	5.1	1.26～3.76	p=0.0017*
	2 週間後	8	11.18	1.27	9.5	11.25	13.5	10.12～12.23	8	2.04	0.93	0.3	2.15	3.2	1.26～2.82	p=0.0004*
	4 週間後	19	10.19	1.43	8.0	10.20	13.4	9.50～10.88	19	1.55	2.43	-3.8	1.20	7.1	0.38～2.72	p=0.0124*
	8 週間後	18	10.12	1.44	5.9	10.30	12.9	9.41～10.84	18	1.50	2.59	-2.8	1.55	7.1	0.21～2.79	p=0.0249*
	12 週間後	17	10.49	1.41	8.6	10.30	13.6	9.77～11.22	17	1.84	2.63	-1.7	1.90	7.3	0.49～3.19	p=0.0108*
	16 週間後	17	10.46	1.34	8.4	10.30	12.8	9.77～11.15	17	1.80	2.61	-2.8	1.70	7.7	0.46～3.14	p=0.0117*
	20 週間後	17	10.39	1.85	5.5	10.60	14.0	9.44～11.34	17	1.73	2.34	-1.2	1.00	7.4	0.52～2.93	p=0.0078*
	24 週間後	17	10.71	1.28	9.2	10.40	13.3	10.05～11.37	17	2.05	2.75	-2.6	1.70	7.4	0.64～3.47	p=0.0072*
	28 週間後	17	10.93	1.43	9.0	10.70	15.2	10.20～11.66	17	2.27	3.26	-2.8	2.20	8.8	0.60～3.95	p=0.0110*
	32 週間後	16	10.29	1.87	7.2	10.10	15.6	9.29～11.28	16	1.55	3.42	-2.1	1.25	7.9	-0.27～3.37	p=0.0898
	36 週間後	16	10.91	1.76	8.8	10.65	16.2	9.98～11.85	16	2.18	3.15	-1.0	0.75	8.3	0.49～3.86	p=0.0146*
	40 週間後	16	11.18	1.88	9.7	10.85	17.8	10.17～12.18	16	2.44	3.15	-1.1	1.45	9.9	0.76～4.12	p=0.0074*
	44 週間後	16	10.54	1.53	6.1	10.85	12.0	9.72～11.36	16	1.80	3.07	-4.5	1.45	8.2	0.17～3.43	p=0.0329*
	48 週間後	15	11.01	1.53	8.2	10.70	14.1	10.16～11.85	15	2.21	3.19	-3.6	2.00	8.5	0.45～3.98	p=0.0176*
	52 週間後	15	10.93	1.48	8.3	11.10	14.1	10.11～11.75	15	2.13	2.84	-3.5	1.90	7.3	0.56～3.70	p=0.0113*
	最終評価時	20	10.61	1.68	7.1	10.85	14.1	9.82～11.39	20	2.20	2.74	-3.5	1.95	7.3	0.92～3.48	p=0.0020*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-39 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（1 歳以上 5 歳以下）（長期試験）

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率(%)	95%信頼区間
1 歳	投与前	4	4	100.0	39.8～100.0
	1 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	2 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	4 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
	8 週間後	4	4	100.0	39.8～100.0
	12 週間後	4	2	50.0	6.8～93.2
	16 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	20 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	24 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	28 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	32 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	36 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	40 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	44 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	48 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	52 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	最終評価時	4	3	75.0	19.4～99.4
2 歳	投与前	0			
	1 週間後	0			
	2 週間後	0			
	4 週間後	0			
	8 週間後	0			
	12 週間後	0			
	16 週間後	0			
	20 週間後	0			
	24 週間後	0			
	28 週間後	0			
	32 週間後	0			
	36 週間後	0			
	40 週間後	0			
	44 週間後	0			
	48 週間後	0			
	52 週間後	0			
	最終評価時	0			
3 歳	投与前	2	1	50.0	1.3～98.7
	4 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	8 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	12 週間後	2	2	100.0	15.8～100.0
	16 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	20 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	24 週間後	2	2	100.0	15.8～100.0
	28 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	32 週間後	2	2	100.0	15.8～100.0
	36 週間後	2	0	0.0	0.0～84.2
	40 週間後	2	2	100.0	15.8～100.0
	44 週間後	2	2	100.0	15.8～100.0
	48 週間後	2	1	50.0	1.3～98.7
	52 週間後	2	2	100.0	15.8～100.0
	最終評価時	2	2	100.0	15.8～100.0

表 2.7.3-39 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（1 歳以上 5 歳以下）（長期試験）続き

分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率(%)	95%信頼区間
4 歳	投与前	1	0	0.0	0.0～97.5
	4 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	8 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	12 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	16 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	20 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	24 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	28 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	32 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	36 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	40 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	44 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	48 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	52 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
	最終評価時	1	1	100.0	2.5～100.0
5 歳	投与前	3	3	100.0	29.2～100.0
	4 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	8 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	12 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	16 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	20 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	24 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	28 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	32 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	36 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	40 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
	44 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	48 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	52 週間後	3	3	100.0	29.2～100.0
	最終評価時	3	3	100.0	29.2～100.0

表 2.7.3-40 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（腎障害）（長期試験）

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のある t 検定
無	投与前	41	7.78	2.49	2.1	7.90	11.9	6.99～8.56								
	1 週間後	3	9.83	0.59	9.4	9.60	10.5	8.38～11.29	3	1.53	1.69	-0.4	2.30	2.7	-2.66～5.72	p=0.2559
	2 週間後	3	10.13	0.93	9.5	9.70	11.2	7.83～12.44	3	1.83	1.34	0.3	2.40	2.8	-1.50～5.17	p=0.1418
	4 週間後	41	9.41	1.64	5.2	9.60	13.4	8.89～9.93	41	1.63	2.33	-3.8	1.20	7.1	0.90～2.37	p<0.0001*
	8 週間後	40	9.26	1.54	5.9	9.40	11.9	8.76～9.75	40	1.51	2.66	-2.8	0.85	7.1	0.66～2.36	p=0.0009*
	12 週間後	38	9.62	1.95	5.4	9.70	13.6	8.97～10.26	38	1.85	3.02	-4.3	1.20	8.2	0.86～2.84	p=0.0006*
	16 週間後	37	9.55	1.55	6.7	9.30	12.8	9.03～10.06	37	1.76	2.59	-2.8	1.20	7.7	0.90～2.62	p=0.0002*
	20 週間後	37	9.53	1.77	5.5	9.60	14.0	8.94～10.12	37	1.74	2.56	-2.3	0.90	7.4	0.89～2.59	p=0.0002*
	24 週間後	37	9.58	1.59	5.5	9.70	13.3	9.05～10.11	37	1.79	2.77	-2.9	1.00	7.8	0.87～2.72	p=0.0004*
	28 週間後	36	9.81	1.76	7.2	9.85	15.2	9.22～10.41	36	1.99	3.14	-2.8	1.10	8.8	0.92～3.05	p=0.0006*
	32 週間後	32	9.49	1.71	7.1	9.35	15.6	8.88～10.11	32	1.48	3.06	-2.1	0.40	7.9	0.38～2.58	p=0.0102*
	36 週間後	33	9.68	2.04	5.8	10.00	16.2	8.96～10.40	33	1.68	2.93	-1.3	0.40	8.3	0.64～2.72	p=0.0025*
	40 週間後	33	9.72	2.09	6.9	9.70	17.8	8.98～10.46	33	1.72	3.07	-1.4	0.90	9.9	0.63～2.81	p=0.0029*
	44 週間後	33	9.54	1.83	5.8	9.60	12.0	8.89～10.19	33	1.54	2.86	-4.5	1.10	8.2	0.53～2.55	p=0.0040*
	48 週間後	32	9.64	2.00	4.4	9.60	13.1	8.92～10.36	32	1.64	2.97	-3.6	1.10	8.5	0.57～2.71	p=0.0038*
	52 週間後	32	10.04	1.65	6.4	10.20	13.2	9.44～10.63	32	2.03	2.81	-3.5	1.25	7.4	1.02～3.05	p=0.0003*
	最終評価時	41	10.12	1.65	6.4	10.40	13.2	9.60～10.64	41	2.35	2.82	-3.5	1.60	8.4	1.46～3.24	p<0.0001*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-40 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（腎障害）（長期試験）続き

		測定値（μg/dL）							投与前からの変化量（μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
有	投与前	7	8.43	2.12	3.9	8.80	10.5	6.47～10.39								
	1 週間後	7	11.39	1.84	9.0	11.10	14.1	9.69～13.09	7	2.96	1.37	1.4	3.20	5.1	1.69～4.23	p=0.0013*
	2 週間後	6	11.45	1.26	9.8	11.40	13.5	10.12～12.78	6	2.27	0.72	1.3	2.15	3.2	1.51～3.02	p=0.0006*
	4 週間後	6	10.55	0.67	9.8	10.40	11.5	9.85～11.25	6	1.37	0.86	0.3	1.30	2.7	0.46～2.27	p=0.0117*
	8 週間後	6	10.97	1.07	9.8	10.60	12.9	9.84～12.09	6	1.78	0.90	0.9	1.55	3.4	0.84～2.73	p=0.0047*
	12 週間後	6	10.67	0.93	9.1	10.65	11.9	9.69～11.64	6	1.48	0.74	0.7	1.50	2.4	0.70～2.26	p=0.0045*
	16 週間後	6	11.20	1.07	9.5	11.20	12.7	10.08～12.32	6	2.02	1.28	0.3	2.00	3.9	0.68～3.35	p=0.0117*
	20 週間後	6	10.70	1.00	9.2	11.05	11.9	9.65～11.75	6	1.52	1.09	0.3	1.60	2.6	0.37～2.66	p=0.0191*
	24 週間後	6	11.22	1.22	9.2	11.15	12.8	9.93～12.50	6	2.03	1.52	-0.3	2.05	4.4	0.43～3.63	p=0.0222*
	28 週間後	6	10.98	0.57	10.4	10.90	11.7	10.39～11.58	6	1.80	1.12	-0.1	2.30	2.8	0.63～2.97	p=0.0110*
	32 週間後	6	9.58	1.70	7.2	9.85	11.6	7.80～11.36	6	0.40	1.48	-1.6	1.25	1.5	-1.15～1.95	p=0.5370
	36 週間後	6	10.15	0.76	8.8	10.20	11.0	9.35～10.95	6	0.97	1.21	-0.5	0.75	2.6	-0.31～2.24	p=0.1087
	40 週間後	6	10.90	0.45	10.1	11.00	11.3	10.43～11.37	6	1.72	0.63	0.8	1.70	2.5	1.05～2.38	p=0.0011*
	44 週間後	6	11.03	0.79	9.9	11.25	11.9	10.21～11.86	6	1.85	0.93	0.9	1.80	3.4	0.87～2.83	p=0.0046*
	48 週間後	6	11.40	1.59	9.8	11.10	14.1	9.74～13.06	6	2.22	1.22	0.3	2.30	3.6	0.93～3.50	p=0.0067*
	52 週間後	6	11.53	1.37	10.3	11.45	14.1	10.09～12.97	6	2.35	1.29	0.9	2.00	4.7	1.00～3.70	p=0.0066*
	最終評価時	7	11.17	1.58	9.0	11.40	14.1	9.71～12.63	7	2.74	1.57	0.9	2.00	5.1	1.29～4.19	p=0.0036*

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 14.2-8

表 2.7.3-41 国内外のガイドライン、成書に示されているセレンの投与量

ガイドライン名	対象	推奨使用量
セレン欠乏症の診療指針 2016（日本臨床栄養学会）[1]	静脈栄養療法施行時のセレン欠乏の予防	「日本人の食事摂取基準2015年版」[4]の推奨量を目安に経口又は経静脈的に投与
	小児：セレン欠乏の予防	「日本人の食事摂取基準2015年版」[4]の推奨量を目安に経口又は経静脈的に投与
	小児：セレン欠乏症	2～5 μg/日を静脈又は経口投与
	成人：セレン欠乏症	100～500 μg/日を静脈又は経口投与
静脈経腸栄養学会ガイドライン 第3版[5]	新生児・小児：3ヵ月を超える静脈栄養	3～5 μg/kg/日
病院薬局製剤 第6版[6]	-	100～200 μg/日
病院薬局製剤事例集[7]	-	100～200 μg/日
	小児	10～50 μg/日、1～3 μg/kg/日
ASPEN position paper 2012[8]	静脈栄養療法施行時	60～100 μg/日
	新生児・小児： 静脈栄養療法施行時	2 μg/kg/日
ASPEN 2004[9]	早産児（体重3 kg 未満）： 静脈栄養療法施行時	1.5～2 μg/kg/日
	新生児（体重3～10 kg）： 静脈栄養療法施行時	2 μg/kg/日
	小児（体重10～40 kg）： 静脈栄養療法施行時	1～2 μg/kg/日
	青年（体重40 kg 以上）： 静脈栄養療法施行時	40～60 μg/日
	成人： 静脈栄養療法施行時	20～60 μg/日
ESPEN 2016[10]	成人：静脈栄療法施行時	60～100 μg/日
ESPEN 2009[11-14]	腎不全: 静脈栄養療法施行時	50～70 μg/日の投与が有効かもしれない
	HPN 時	0.4～0.9 μmol/日 （31.6～71.1 μg/日）
	集中治療:静脈栄養療法施行時	重大な疾患の場合、市販の製剤に存在する範囲（20～70 μg/日）から増量
	周術期:静脈栄養療法施行時	20～60 μg/日
ESPEN/ESPGHAN 2005[15]	低出生体重児:静脈栄養療法施行時	2～3 μg/kg/日
AuSPEN 2014[16]	15歳以上:短期及び長期静脈栄養療法施行時	60～100 μg/日 増量を検討すべき状態: 重症疾患; 20％ TBSA 以上の熱傷、CRRT 減量を検討すべき状態: なし

表 2.7.3-41 国内外のガイドライン、成書に示されているセレンの投与量 続き

ガイドライン名	対象	推奨使用量
AuSPEN 1999 [17)]	早産児:静脈栄養療法施行時	0.016～0.025 μmol/kg/日 （1.26～1.97 μg/kg/日）
	乳児（0～1歳）：静脈栄養療法施行時	0.025～0.04 μmol/kg/日 （1.97～3.16 μg/kg/日）
	小児（1～15歳）：静脈栄養療法施行時	0.03 μmol/kg/日 （2.37 μg/kg/日）
	成人：静脈栄養療法施行時	0.4～1.5 μmol/日 （31.6～118.4 μg/日）

表 2.7.3-42 海外の亜セレン酸ナトリウム注射製剤の承認状況一覧

商品名（製造業者）	承認国	承認された投与経路*)	承認された用量
Cefasel（Cefak KG）	ドイツ [18)]	iv	100～300 μg/日
CYSEL（biosyn Arzneimittel GmbH）	ドイツ [19)]	iv, im	100 μg/日（短期間では最大300 μg/日） SIRS/敗血症など、極端なセレン欠乏症では、1000 μg/日（最大2000 μg/日）
Selen（Fresenius Kabi Austria GmbH）	オーストリア [20)]	iv, po	・成人 1～2アンプル（200～400 μg）/日
Selen Aguettant（Laboratoire AGUETTANT）	オーストリア [21)] チェコ [22)]	iv	・成人 セレンとして60～100 μg/日（最大400 μg/日） ・幼児 2 μg/kg/日 ・低出生体重児 2～3 μg/kg/日 ・小児 2 μg/kg/日（最大30 μg/日）
Selenase（biosyn Arzneimittel GmbH）	イギリス [23)] オランダ [24)] オーストリア [25)] スロバキア [26)] チェコ [27)]	iv, im	・成人 セレンとして100～200 μg/日（最大500 μg/日） ・小児 治療開始時の投与量は2 μg/kg/日、維持療法では1 μg/kg/日 年齢別の最大投与量は以下のとおり 年齢（歳）　（μg/日） 1～3　60 4～6　90 7～10　130 11～14　200 15～17　250
	スイス [28)]	iv, im	・成人 セレンとして100～200 μg/日（最大500 μg/日） ・小児 2 μg/kg/日
	ポルトガル [29)]	iv, im	セレンとして100～200 μg/日（最大500 μg/日）
	ドイツ [30)]	iv, im	100 μg/日（最大300 μg/日） SIRS/敗血症など、極端なセレン欠乏症では、1000 μg/日（最大2000 μg/日）
	韓国 [31)]	iv, im	100 μg/日（最大200 μg/日）
SELENIO（Jenson Pharmaceutical Services Ltd）	イタリア [32)]	iv	・成人 セレンとして60～100 μg/日（最大400 μg/日） ・幼児 2～3 μg/kg/日 ・小児 2 μg/kg/日（最大30 μg/日）

2017 年 1 月確認

*) iv：静脈内注射、im：筋肉内注射、po：経口投与

表 2.7.3-42 海外の亜セレン酸ナトリウム注射製剤の承認状況一覧 続き

商品名（製造業者）	承認国	承認された投与経路*)	承認された用量
SELENIUM（Laboratoire AGUETTANT）	アイルランド 33) イギリス 34)	iv	・成人 セレンとして60～100 μg/日（最大400 μg/日） ・幼児 2～3 μg/kg/日 ・小児 2 μg/kg/日（最大30 μg/日）
SELENIUM（Jenson Pharmaceutical Services Ltd）	ドイツ 35)	iv	・成人 セレンとして60～100 μg/日（最大400 μg/日） ・幼児 2 μg/kg/日 ・低出生体重児 2～3 μg/kg/日 ・小児 2 μg/kg/日（最大30 μg/日）
SELENIUM Aguettant（Laboratoire AGUETTANT）	ベルギー 36)	iv	・成人 セレンとして60～100 μg/日（最大400 μg/日） ・幼児 2 μg/kg/日 ・低出生体重児 2～3 μg/kg/日 ・小児 2 μg/kg/日（最大30 μg/日）
SELENIUM INJECTABLE A（Laboratoire AGUETTANT）	フランス 37)	iv	・成人　30～150 μg/日 ・小児　2～5 μg/kg/日 ・幼児　2～10 μg/kg/日 ・乳児　2～4 μg/kg/日
Selesyn（biosyn Arzneimittel GmbH）	アイルランド 38) イタリア 39) ハンガリー 40)	iv, im	・成人 セレンとして100～200 μg/日（最大500 μg/日） ・小児 治療開始時の投与量は2 μg/kg/日、維持療法では1 μg/kg/日 年齢別の最大投与量は以下のとおり 年齢（歳）　（μg/日） 1～3　60 4～6　90 7～10　130 11～14　200 15～17　250
SELIT（biosyn Arzneimittel GmbH）	ドイツ 41)	iv, im	100 μg/日

2017 年 1 月確認

*) iv：静脈内注射、im：筋肉内注射、po：経口投与

表 2.7.3-43 国内使用実態調査結果の概要

項目		例数（%）
性別	男性	13（61.9）
	女性	8（38.1）
年齢	1歳未満	1（4.8）
	1歳以上6歳未満	8（38.1）
	6歳以上12歳未満	3（14.3）
	12歳以上18歳未満	3（14.3）
	18歳以上	6（28.6）
	平均値（歳）	11.97
	標準偏差（歳）	9.03
	最小値（ヵ月）	6
	中央値（歳）	10.67
	最大値（歳）	29
体重	10 kg 未満	3（14.3）
	10 kg 以上30 kg 未満	13（61.9）
	30 kg 以上	5（23.8）
	平均値（kg）	21.7
	標準偏差（kg）	11.87
基礎疾患	ヒルシュスプルング病類縁疾患	6（28.6）
	短腸症候群	5（23.8）
	ヒルシュスプルング病	4（19.0）
	難治性下痢症	1（4.8）
	潰瘍性大腸炎	1（4.8）
	クローン病	1（4.8）
	ミトコンドリア異常症	1（4.8）
	SLE 性腸炎	1（4.8）
	食道閉鎖症	1（4.8）
投与開始基準	低セレン血症（基準値以下）	15（71.4）
	セレン欠乏症	3（14.3）
	予防投与	3（14.3）
開始時期（TPN 開始後）	PN 開始時	5（23.8）
	TPN 開始後3ヵ月以内	4（19.0）
	TPN 開始後1年以内	2（9.5）
	TPN 開始後3年以内	5（23.8）
	TPN 開始後3年以上	3（14.3）
	不明	2（9.5）
開始時用量	2 μg/kg/day	5（23.8）
	10 μg/day	2（9.5）
	25 μg/day	1（4.8）
	50 μg/day	6（28.6）
	100 μg/day	3（14.3）
	150 μg/day	1（4.8）
	200 μg/day	3（14.3）

表 2.7.3-43 国内使用実態調査結果の概要 続き

項目		例数（%）
維持用量	2 μg/kg/day	2（9.5）
	5 μg/kg/day	2（9.5）
	10 μg/day	1（4.8）
	25 μg/day	1（4.8）
	50 μg/day	2（9.5）
	100 μg/day	8（38.1）
	150 μg/day	2（9.5）
	200 μg/day	2（9.5）
	385 μg/day	1（4.8）
投与経路	CV	21（100）
投与間隔	連日	20（95.2）
	週3回	1（4.8）
投与期間	1年未満	6（28.6）
	1以上3年未満	7（33.3）
	3年以上	8（38.1）
	平均値（年）	5.53
	標準偏差（年）	7.76
	最小値（日）	10
	中央値（年）	2.42
	最大値（年）	29
用量調整（増量）	あり	11（52.4）
	なし	10（47.6）
増量基準（重複集計）	基準値下限未到達	10（47.6）
	体重・成長のため	3（14.3）
用量調整（減量）	なし	21（100）
モニタリング頻度	1ヵ月毎	7（33.3）
	2ヵ月毎	1（4.8）
	3ヵ月毎	3（14.3）
	3～6ヵ月毎	2（9.5）
	6ヵ月毎	7（33.3）
	不定期	1（4.8）
セレン欠乏症の臨床症状	なし	18（85.7）
	あり	3（14.3）
臨床症状（重複集計）	毛髪	2（9.5）
	爪	2（9.5）
	筋力低下	1（4.8）
	下肢筋力低下	1（4.8）
	下肢痛	1（4.8）
	倦怠感	1（4.8）
セレンの副作用	なし	21（100）

表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧

症例番号	原疾患名 Se 投与開始時年齢・性別（体重）	栄養療法	セレン非補充期間	セレン欠乏症状	低セレン血症	用法用量：Se として	投与期間	用法用量調節：理由	基準値（検体の種類）	投与前	投与後	投与開始時	投与開始後に改善（改善までの投与期間）	セレンの副作用
1 [42]	短腸症候群 3m・女	TPN	2m	○	○	16→27 μg/kg/日 連日 TPN	2m	増量：基準値下限未到達	8.9-12.7 (血清)	3.8	開始投与量：7.6→9.6（2w） 増量後：過剰濃度呈さず	皮膚炎、脱毛	脱毛 皮膚炎（2w）	-
2 [43]	短腸症候群、総排泄腔 4m・女	TPN+EN	4m	-	○	30 μg/日 2 回/週 TPN	7m	中止：基準値上限到達	6-7 (血中)	< 1.0	7m：8.2	-	-	-
3 [44]	先天性回腸閉鎖症 4m・男(5.8kg)	TPN+EN	-	○	○	5 μg/kg/日 連日 TPN	3w	中止：経口摂取が十分量	-	0.9	5d：6.0 10d：6.8	不整脈	不整脈（5d）	-
4 [43]	Extensive aganglionosis による短腸症候群 6m・男	TPN+EN →EN →TPN	6m	-	○	30 μg/日 2 回/週 TPN	3m	-	6-7 (血中)	< 1.0	3m：約 5.5	-	-	-
5 [45]	胆道閉鎖症、肝硬変、空腸穿孔 6m・男	TPN→EN	1.5m	○	○	5 μg/kg/日 連日 TPN	6m	-	5-15 (血清)	< 2.0	1m：2.6 3m：11.9 6m：13.4	発育不全、脱毛、仮性白皮症	脱毛、仮性白皮症（2m） 発育不全（6m）	-
6 [45]	超低体重、食道閉鎖症、短腸症候群 6m・女	TPN →TPN+EN	4m	○	○	5 μg/kg/日 連日 TPN	6m	-	5-15 (血清)	3.2	1m：6.1 3m：8.4	発育不全、脱毛、仮性白皮症	脱毛、仮性白皮症（2m） 発育不全（3m）	-
7 [43]	短腸症候群、成長障害 9m・男	TPN+EN	9m	-	○	30 μg/日 2 回/週 TPN	1y	休薬：腸炎発現 再投与：基準値下限未到達	6-7 (血中)	1	1y：4.5	-	-	-
8 [45]	Hypoganglionosis (神経節細胞減少症) 1y3m・男	TPN →TPN+EN	1y3m	○	○	5→3 μg/kg/日 連日 TPN	5m	減量：不明	5-15 (血清)	< 2.0	1m：< 2.0 3m：5.2 6m：10.0	発育不全、脱毛、仮性白皮症	脱毛、仮性白皮症（2m） 発育不全（6m）	-

表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧 続き

症例番号	原疾患名 Se 投与開始時年齢・性別（体重）	栄養療法	セレン非補充期間	セレン欠乏症状	低セレン血症	用法用量：Se として	投与期間	用法用量調節：理由	基準値（検体の種類）	投与前	投与後	投与開始時	投与開始後に改善（改善までの投与期間）	セレンの副作用
9 [46]	短腸症候群 1y6m・男	TPN	-	○	○	20 μg/日 TPN	1m≦	-	-	感度以下	10.3	麻痺性腸閉塞症状	麻痺性腸閉塞症状	-
10 [47]	特発性仮性腸閉塞症 2y3m・男	TPN	2y3m	○	○	100 μg/日 連日→隔日→1回/週 TPN	5m	減量：基準値下限到達	8.5-15 (血漿)	7	4m：約 10	毛髪変化、下肢筋肉痛	下肢筋肉痛	-
11 [48]	ヒルシュスプルング病類縁疾患 3y10m・女	TPN	3y10m	-	○	0.8 μg/kg/日 連日 TPN	10m	-	2.0 程度 (血清)	感度以下	8m：約 2.5	-	-	-
12 [49]	ヒルシュスプルング病類縁疾患 4y2m・女	TPN+EN	-	○	○	40→50 μg/日 連日 TPN	-	増量：基準値下限未到達	0.28*age+7.25 (血清)	0	開始投与量：十分な血中濃度得ず 増量後：8-10（正常域維持）	拡張型心筋症による心不全	-	-
13 [48]	短小腸症 4y9m・女	TPN	4y9m	-	○	0.6 μg/kg/日 連日 TPN	10m	-	2.0 程度 (血清)	感度以下	9m：約 4.5	-	-	-
14 [50]	絞扼性イレウス、短腸症候群 4y・男(10kg)	TPN	2y	-	○	100→200 μg/日 連日 TPN	3m	休薬：感染時 再投与：基準値下限未到達	8-11.4 (血漿)	1.92	14d：6.59 28d：9.19 4w：基準値内 Se 投与中止：一時的に低下 再投与：速やかに基準値に復した	-	-	-

表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧 続き

症例番号	原疾患名 Se 投与開始時年齢・性別（体重）	栄養療法	セレン非補充期間	セレン欠乏症状	低セレン血症	用法用量：Se として	投与期間	用法用量調節：理由	基準値（検体の種類）	投与前	投与後	投与開始時	投与開始後に改善（改善までの投与期間）	セレンの副作用
15 [48]	非特異的多発性小腸潰瘍 10y9m・女	TPN	1y	-	○	0.4 μg/kg/日 連日 TPN	6m	-	(血清)	1.8	3m：約 2.5	-	-	-
16 [50]	ヒルシュスプルング病類縁疾患、短腸症候群 10y・男(25kg)	TPN	10y	○	○	100→200 μg/日 連日 TPN	7m	休薬：欠乏症状消失 再投与：欠乏症状再発現	9.3-14.3 (血漿)	8.54	14d：9.43 4w：基準値内 Se 投与中止 56d：7.05 再投与 112d：11.24	下肢筋肉痛	下肢筋肉痛（4m）	-
17 [51]	慢性特発性仮性腸閉塞症 11y・女	TPN	3y2m	○	○	50 μg/日 連日 TPN	1y1m	-	10.7-17.1 (血清)	≦ 1.0	2m：約 9（基準値下限まで上昇） 9m：約 9	下肢筋肉痛	下肢筋肉痛（64d）	-
18 [52]	急性虫垂炎、多臓器不全 14y・男(33kg)	TPN	-	○	-	100 μg/日 連日 TPN	32d	-	5-15 (血中)	8.3	約 2w：7.6 投与中止後退院時：6.1	大球性貧血、両足部違和感・疼痛、心機能低下	大球性貧血、両足部違和感・疼痛、心機能低下	-
19 [53]	慢性特発性仮性腸閉塞症 14y・女	TPN	14y	○	○	100 μg/日 連日 TPN	1y	-	-	2	1y：10.3	胸部不快感、上下肢のしびれ感、筋肉痛、血中 CPK の上昇	両下肢のしびれ感、筋肉痛、血中 CPK の上昇	-
20 [54]	クローン病 20y・女	TPN→EN	2y	○	○	100 μg/日 連日 TPN	2w	中止：投与ルート変更	-	0.3	2w：4.9	下肢筋肉痛、陰性 T 波	下肢筋肉痛、陰性 T 波（2w）	-
21 [55]	クローン病 21y・男	TPN	2m	-	○	100 μg/日 連日 TPN	3m	-	9.6-18.3 (血清)	5.6	3m：約 5.6	-	-	-
22 [56]	クローン病 25y・男	TPN+EN	1y5m	○	○	50 μg/日 連日 TPN	3m	-	10.7-17.1 (血清)	0	3m：4.1	背部筋肉痛、四肢の筋力低下	背部筋肉痛、四肢の筋力低下（3m）	-

表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧 続き

症例番号	原疾患名 Se 投与開始時年齢・性別（体重）	栄養療法	セレン非補充期間	セレン欠乏症状	低セレン血症	用法用量：Se として	投与期間	用法用量調節：理由	基準値（検体の種類）	投与前	投与後	投与開始時	投与開始後に改善（改善までの投与期間）	セレンの副作用
23 [57]	外傷性膵十二指腸損傷 26y・男	TPN	3m	○	○	100 μg/日 連日→1 回/週 TPN	103d	中止：保険診療上の制約	-	5.5	3m：8.2（正常値下限の 85%） 投与終了 6m：9.5（投与終了後は食事療法）	頭髪変色、手指の爪変性、下肢筋肉痛、皮膚の光沢	下肢筋肉痛（1m） 皮膚の光沢（3m） 手指の爪変性（6m） 頭髪変色（10m）	-
24 [58]	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、硬化性被嚢性腹膜炎 27y・男	EN →TPN+EN	2y3m	○	○	200 μg/日 連日 TPN	4m≦	休薬：欠乏症状改善 再投与：基準値下限未到達	9.7-14.7 (血漿)	< 2.5	4w 以降：4.6-9.3 を維持	拡張型心筋症	拡張型心筋症（徐々に）	-
25 [59]	クローン病 28y・男	TPN	5y9m	○	○	100 μg/日 連日 TPN	38d	-	8.6-15 (血漿)	6.2	5w：9.6	鬱血性心筋症	鬱血性心筋症（1m）	-
26 [60]	クローン病、短腸症候群 35y・女(48kg)	TPN	4y	○	○	200→100 μg/日 連日 TPN	1y7.5m	減量：基準値下限到達 中止：退院	-	< 2.5	開始投与量：< 2.5 減量後：< 2.5	爪の白床化、下肢疲労、大血球症	爪の白床化、大血球症（数週間）	-
27 [61]	慢性特発性偽性腸閉塞症 37y・男	TPN	13y	○	○	100→200 μg/日 連日 TPN	150d	休薬：精査加療目的 中止：基準値下限到達、退院	9.7-16 (血中)	0.1	開始投与量 100d：3.9 増量 50d：9.6	CPK 上昇、LDH 上昇、ALD 上昇、四肢近位筋の筋力低下	CPK 上昇、四肢近位筋の筋力低下（117d）	-

表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧 続き

症例番号	原疾患名 Se 投与開始時年齢・性別（体重）	栄養療法	セレン非補充期間	セレン欠乏症状	低セレン血症	用法用量：Se として	投与期間	用法用量調節：理由	基準値（検体の種類）	投与前	投与後	投与開始時	投与開始後に改善（改善までの投与期間）	セレンの副作用
28 [62]	クローン病、短腸症候群 38y・男	TPN+EN	7y	○	○	200 μg/日 連日 TPN	1y10m	-	12.2-35.8 (血清)	3.6	徐々に増加（値不明）	視覚障害、四肢の感覚異常、思考障害、深部腱反射亢進、四肢の痙攣、除皮質姿勢、意識障害、脆弱爪、爪床白化、大血球症、T3 低下、T4 上昇、CK 上昇	爪床白化、大血球症、T3 低下、T4 上昇	-
29 [63]	クローン病 40y・男(55.5kg)	TPN	3y2m	○	○	100 μg/日 連日→1 回/週 TPN（12h/日）	5m	減量：一定の欠乏症状改善と血清セレン濃度の上昇	10.6-17.4 (血清)	< 2.0	4w：約 11 23w：約 7.5	毛髪巻き毛、視力低下、構音障害、爪床の白色化、両上下肢しびれ、両上下肢筋力低下、MCV, AST, ALT、FT4、TSH 上昇	肝酵素異常（1w） 不整脈、MCV 上昇（1m） 爪床の白色化、毛髪巻き毛（10w）	-
30 [55]	クローン病 41y・男	TPN	5y6m	-	○	100 μg/日 連日 TPN	9m	-	9.6-18.3 (血清)	near zero	9m：約 6	-	-	-
31 [64]	短腸症候群 56y・男(58kg)	TPN	15y	-	○	40→80→120 μg/週 TPN	1y4m	増量：基準値下限未到達	11.8 (血清)	4.0	増量後：2.0→5.3	-	-	-
32 [65]	胃全摘、イレウス 59y・男	TPN	8y	○	○	250 μg/日 連日 TPN	2m	-	-	1.95	-	左前腕部痛、両下腿部痛	左前腕部痛、両下腿部痛（57d）	-

表 2.7.3-44 亜セレン酸注射製剤の国内症例報告一覧 続き

症例番号	原疾患名 Se 投与開始時年齢・性別（体重）	栄養療法	セレン非補充期間	セレン欠乏症状	低セレン血症	用法用量：Se として	投与期間	用法用量調節：理由	基準値（検体の種類）	投与前	投与後	投与開始時	投与開始後に改善（改善までの投与期間）	セレンの副作用
33[64]	短腸症候群 60y・女(43kg)	TPN	5y	-	○	40→80→120 μg/週 TPN	9m	増量：基準値下限未到達	11.8 (血清)	11.0	2m：上昇 増量後： 9.0→9.7	-	-	-
34[66]	直腸癌再発 62y・男(58.2kg)	TPN	1y	○	○	50 μg/日 合計 29 日 TPN	1m	-	10-19 (血中)	4.6	2w：8.2	頻脈、循環器症状	頻脈	-
35[67]	残胃がん、術後吸収不良 65y・男	EN	11y	○	○	100 μg/日 連日 末梢静注	20d	中止：経口剤に切替	9.6-16 (血漿)	0.9	10d：6.5 20d：9.1	動悸、倦怠感、息切れ、筋肉痛、筋力低下、毛髪の脱色	動悸、倦怠感、筋肉痛、筋力低下、毛髪の脱色（20d）	-
36[68]	短腸症候群、絞扼性イレウス 68y・男(58kg)	TPN+EN →TPN	8y4m	○	○	50 μg/日 連日 TPN	3m	-	-	< 2	3m：10	下肢痛、下肢の筋力低下、爪床部白色化、視力低下、MCV 上昇	爪床部白色化、MCV 上昇（1m） 下肢痛（3m）	-
37[67]	食道がん、術後吸収不良 71y・男	EN	7y	○	○	100 μg/日連日末梢静注	10d	中止：経口剤に切替	9.6-16(血漿)	5.5	10d：9.8	倦怠感、息切れ、筋肉痛、筋力低下	息切れ、筋肉痛、筋力低下（10d）	-
38[67]	十二指腸乳頭部がん、術後吸収不良 73y・男	EN	7y	○	○	100 μg/日 連日 末梢静注	10d	中止：経口剤に切替	9.6-16 (血漿)	3.0	10d：9.0	歩行障害、筋肉痛、筋力低下	歩行障害、筋肉痛、筋力低下（10d）	-
39[67]	十二指腸乳頭部がん、術後吸収不良 76y・男	EN	7y	○	○	100 μg/日 連日 末梢静注	10d	中止：経口剤に切替	9.6-16 (血漿)	8.0	10d：10.0	手足の冷感、筋肉痛、筋力低下	手足の冷感、筋肉痛、筋力低下（10d）	-
40[69]	急性心筋梗塞後ねたきり 78y・男(55.4kg)	TPN	2～3m	○	○	50 μg/日 連日 TPN	3w	中止：欠乏症状改善	10.6-17.4 (血清)	8.3	3w：10.2	腕と足の筋力低下	腕と足の筋力低下（3w）	-

表 2.7.3-45 血清セレン濃度の測定値及び治験薬投与前からの変化量（過小投与）（短期試験）

		測定値 （μg/dL）							投与前からの変化量 （μg/dL）							
分類	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	例数	平均	標準偏差	最小	中央値	最大	95%信頼区間	対応のあるt検定
過小投与症例	投与前	8	3.29	2.68	1.0	2.60	8.7	1.04～5.53								
	1週間後	8	6.55	2.19	4.0	6.30	9.9	4.72～8.38	8	3.26	1.71	1.1	3.10	6.3	1.84～4.69	p=0.0010*
	2週間後	8	7.48	1.36	5.3	7.95	9.0	6.34～8.61	8	4.19	2.37	0.3	3.90	7.1	2.21～6.17	p=0.0016*
	4週間後/中止時	8	9.24	1.02	7.4	9.30	10.5	8.38～10.09	8	5.95	2.63	1.8	5.85	9.3	3.75～8.15	p=0.0004*
過小投与症例以外	投与前	7	3.44	2.05	1.0	4.10	6.0	1.54～5.34								
	1週間後	7	6.59	2.75	2.8	7.40	9.8	4.04～9.13	7	3.14	1.11	1.8	3.00	4.7	2.12～4.17	p=0.0003*
	2週間後	7	7.79	2.39	4.8	8.20	11.8	5.58～10.00	7	4.34	1.57	2.1	3.90	6.7	2.89～5.79	p=0.0003*
	4週間後/中止時	7	8.86	2.66	5.6	8.70	11.8	6.40～11.32	7	5.41	2.32	1.9	4.60	8.5	3.27～7.56	p=0.0008*

表 2.7.3-46 血清セレン濃度基準値範囲内維持達成率（過小投与）（長期試験）

分類	過小投与症例				過小投与症例以外			
投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	基準値範囲内維持達成率(%)	95%信頼区間	対象例数	基準値範囲内症例数	基準値範囲内維持達成率(%)	95%信頼区間
投与前	27	12	44.4	25.5～64.7	21	9	42.9	21.8～66.0
1 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0	9	5	55.6	21.2～86.3
2 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0	8	6	75.0	34.9～96.8
4 週間後	27	20	74.1	53.7～88.9	20	10	50.0	27.2～72.8
8 週間後	26	17	65.4	44.3～82.8	20	14	70.0	45.7～88.1
12 週間後	26	19	73.1	52.2～88.4	18	11	61.1	35.7～82.7
16 週間後	25	18	72.0	50.6～87.9	18	12	66.7	41.0～86.7
20 週間後	25	17	68.0	46.5～85.1	18	14	77.8	52.4～93.6
24 週間後	25	19	76.0	54.9～90.6	18	10	55.6	30.8～78.5
28 週間後	24	18	75.0	53.3～90.2	18	13	72.2	46.5～90.3
32 週間後	21	17	81.0	58.1～94.6	17	6	35.3	14.2～61.7
36 週間後	22	16	72.7	49.8～89.3	17	10	58.8	32.9～81.6
40 週間後	22	14	63.6	40.7～82.8	17	12	70.6	44.0～89.7
44 週間後	22	15	68.2	45.1～86.1	17	11	64.7	38.3～85.8
48 週間後	21	11	52.4	29.8～74.3	17	13	76.5	50.1～93.2
52 週間後	21	17	81.0	58.1～94.6	17	11	64.7	38.3～85.8
最終評価時	27	22	81.5	61.9～93.7	21	13	61.9	38.4～81.9

表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血清セレン濃度（μg/dL）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、4[redacted]、TPN	女、5[redacted]、TPN	男、6[redacted]、DIV	男、5[redacted]、TPN	男、3[redacted]、TPN	女、6[redacted]、TPN	男、5[redacted]、TPN	男、4[redacted]、TPN
適格性検査			10.0					
投与開始日投与前	2.3	9.5	10.5	8.3	11.8	10.6	8.7	11.8
1 週間後			14.1					
2 週間後			13.5					
4 週間後	8.1	9.9	11.2	13.4	8.0	11.2	9.5	10.4
8 週間後	9.4	9.2	11.4	11.9	10.2	10.7	5.9	9.6
12 週間後	8.8	8.6	11.2		10.3	9.8		10.1
16 週間後	10.0	9.1	10.8		11.5	10.1		9.0
20 週間後	9.7	9.4	11.0		11.5	10.5		10.6
24 週間後又は中止・脱落時	9.7	9.3	12.1		11.3	9.7	7.1	9.2
28 週間後	10.5	9.9	10.4		11.3	9.8		9.0
32 週間後	10.2	11.0	11.6		10.2	10.9		10.0
36 週間後	10.0	10.0	10.0		10.8	11.0		13.1
40 週間後	9.7	9.7	11.3		10.7	11.8		11.6
44 週間後	9.3	10.9	11.5		10.8	6.1		10.3
48 週間後	10.5	9.9	14.1		10.7	13.1		8.2
52 週間後又は中止・脱落時	8.8	9.6	11.4		11.6	12.5		8.3

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血清セレン濃度（μg/dL）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	男、3[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN
適格性検査								
投与開始日投与前	11.9	9.8	8.4	9.1	7.4	4.6	5.8	5.6
1 週間後								
2 週間後								
4 週間後	11.6	11.2	8.8	10.4	8.4	10.4	9.8	8.2
8 週間後	10.2	10.5	9.2	9.4	9.8	10.8	8.2	7.0
12 週間後	10.7	10.8	9.2	9.3	10.2	12.8	10.8	7.0
16 週間後	10.6	10.9	10.5	10.2	11.3	10.8	9.2	6.7
20 週間後	9.6	10.9	9.0	9.8	11.8	10.7	10.3	7.6
24 週間後又は中止・脱落時	11.0	11.0	5.5	9.4	12.0	10.5	9.6	7.3
28 週間後	10.0	10.7	10.3	9.1				7.2
32 週間後	11.0	10.2	9.9	8.3				8.2
36 週間後	10.6	10.2	10.7	10.0				5.8
40 週間後	10.5	10.6	9.3	10.1				7.5
44 週間後	11.3	11.6	10.2	9.3				5.8
48 週間後	11.5	10.9	11.2	7.8				7.3
52 週間後又は中止・脱落時	10.0	11.3	10.8	9.4	11.5	13.0	10.7	7.2

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血清セレン濃度（μg/dL）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	女、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	女、[redacted]、DIV	男、5[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	女、6[redacted]、Bolus	女、[redacted]、TPN	男、4[redacted]、TPN
適格性検査			6.3			4.6		
投与開始日投与前	8.9	9.7	6.9	7.9	8.9	3.9	5.6	3.8
1 週間後			9.6					
2 週間後			9.7					
4 週間後	8.7	8.2	8.8	9.6	9.6		6.7	10.9
8 週間後	8.6	7.1	10.8	10.4	8.5		7.3	8.9
12 週間後	8.7	5.4	10.2	13.2	10.6		6.6	11.1
16 週間後	9.2	7.2		12.8	10.2		7.4	8.4
20 週間後	8.4	8.8		14.0	9.7		7.8	5.5
24 週間後又は中止・脱落時	8.0	8.3	10.7	13.3	9.9	9.0	8.6	9.5
28 週間後	7.8	8.7		15.2	10.5		7.3	12.6
32 週間後	9.3	8.3		15.6	9.2		7.3	11.6
36 週間後	7.8	9.0		16.2	8.9		7.9	11.5
40 週間後	7.5	8.4		17.8	8.9		8.1	11.4
44 週間後	7.9	9.6		8.7	8.2		7.9	12.0
48 週間後	7.8	9.6			9.6		7.4	12.3
52 週間後又は中止・脱落時	13.0	9.2			9.3		7.5	11.1

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血清セレン濃度（μg/dL）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	女、3[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	女、1[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN
適格性検査								
投与開始日投与前	9.0	3.3	6.4	10.3	6.7	9.3	2.1	7.5
1 週間後								
2 週間後								
4 週間後	10.2	8.3	10.0	9.7	9.3	11.0	7.1	6.7
8 週間後	測定不可	9.4	11.6	9.5	7.6	11.2	7.2	7.4
12 週間後	9.1	10.0	12.3	9.2		11.0	6.9	7.6
16 週間後	9.3	9.8	8.9	11.5		11.0	8.4	7.1
20 週間後	8.9	10.3	7.3	11.0		11.2	7.1	7.4
24 週間後又は中止・脱落時	10.4	11.1	10.1	10.1	10.1	10.3	7.8	8.1
28 週間後	9.5	10.9		10.7		10.9	8.1	7.6
32 週間後	9.1	10.5		9.0		9.9	9.4	9.3
36 週間後	8.8	10.0		9.3		10.8	7.5	7.4
40 週間後	10.1	11.6		9.6		11.4	7.5	8.5
44 週間後	10.5	11.0		11.0		10.2	6.0	8.7
48 週間後	9.2	10.1		7.5		11.8	4.4	7.2
52 週間後又は中止・脱落時	9.9	10.7		10.4		10.5	9.3	8.2

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血清セレン濃度（μg/dL）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	女、1[redacted]、TPN	男、3[redacted]、DIV	女、[redacted]、TPN	女、1[redacted]、TPN
適格性検査						9.2		
投与開始日投与前	8.4	7.4	9.6	7.9	3.7	10.9	6.7	7.5
1 週間後						10.5		
2 週間後						11.2		
4 週間後	8.5	8.3	9.7	8.6	8.2	12.4	9.8	10.3
8 週間後	8.6	7.6	8.7	7.7	9.7	9.7	9.6	11.7
12 週間後	8.2	7.5	8.9	7.6	10.5	13.6	9.1	12.0
16 週間後	9.0	7.5	8.8	7.6	9.3	10.3	9.9	11.1
20 週間後	7.7	8.2	8.4	8.2	9.9	11.9	9.2	12.5
24 週間後又は中止・脱落時	7.4	8.0	9.6	7.9	8.5	10.4	9.8	11.6
28 週間後	7.8	8.1	9.6	7.2	9.7	10.7	9.0	9.1
32 週間後	7.4	7.5	9.4	7.5	9.0	8.8	7.2	
36 週間後	7.6	7.1	8.4	8.0	9.8	10.6	10.4	10.5
40 週間後	7.3	7.4	9.4	8.2	10.4	10.4	8.9	6.9
44 週間後	8.9	9.4	8.2	8.5	10.3	12.0	11.7	8.7
48 週間後	8.5	8.6	8.8	9.0	11.1	11.4	12.1	8.6
52 週間後又は中止・脱落時	8.8	8.4	10.6	9.2	10.4	10.6	11.0	11.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-47 血清セレン濃度測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血清セレン濃度（μg/dL）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	男、6[redacted]、DIV	男、6[redacted]、DIV	男、7[redacted]、Bolus	男、7[redacted]、Bolus	男、6[redacted]、Bolus	女、3[redacted]、Bolus
適格性検査			8.2	10.2	10.0	7.8	8.9	6.6
投与開始日投与前	7.4	10.3	8.4	9.5	8.8	8.5	9.4	7.1
1 週間後			9.8	12.7	12.7	10.3	11.1	9.4
2 週間後			10.6	11.3	12.0	9.8	11.5	9.5
4 週間後	5.2	12.3	10.3	9.8	11.5	10.0	10.5	8.3
8 週間後	6.9	11.8	10.5	12.9	10.6	9.8	10.6	10.7
12 週間後	6.1	12.0	9.1	11.9	10.7	10.6	10.5	9.6
16 週間後	7.2	12.7	9.5	11.8	12.7	11.3	11.1	8.8
20 週間後	7.6	11.5	9.2	9.8	11.2	11.1	11.9	8.6
24 週間後又は中止・脱落時	7.9	12.4	12.8	9.2	11.2	10.9	11.1	10.0
28 週間後	7.8	11.6	10.8	11.7	11.6	11.0	10.4	9.9
32 週間後	7.1	11.8	9.8	11.0	7.2	9.9	8.0	9.7
36 週間後	6.5	11.5	11.0	10.3	8.8	10.7	10.1	11.7
40 週間後	7.6	11.9	10.7	11.3	10.1	11.0	11.0	10.2
44 週間後	6.2	11.9	9.9	11.6	11.0	11.9	10.3	11.8
48 週間後	8.1	13.0	10.4	9.8	10.3	11.8	12.0	11.4
52 週間後又は中止・脱落時	6.4	13.2	10.4	11.5	11.5	10.3	14.1	12.3

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性（U/L）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、4[redacted]、TPN	女、5[redacted]、TPN	男、6[redacted]、DIV	男、5[redacted]、TPN	男、3[redacted]、TPN	女、6[redacted]、TPN	男、5[redacted]、TPN	男、4[redacted]、TPN
投与開始日投与前	77.5	214.4	180.2	200.7	217.0	276.4	246.3	160.7
1 週間後			180.1					
2 週間後			207.2					
4 週間後	155.4	231.1	185.6	296.8	271.4	210.8	184.1	176.6
8 週間後	179.1	208.3	185.9	247.1	240.2	257.8	139.4	233.0
12 週間後	129.4	210.1	173.0		262.5	233.6		180.6
16 週間後	226.0	230.9	179.1		256.2	244.0		217.6
20 週間後	221.5	201.1	156.1		222.4	250.7		183.3
24 週間後又は中止・脱落時	219.0	190.2	162.4		233.7	258.8	160.0	243.4
28 週間後	222.5	222.9	147.4		282.7	262.1		188.5
32 週間後	188.8	243.7	130.5		292.6	254.3		272.3
36 週間後	192.0	189.5	167.7		248.7	260.4		233.3
40 週間後	201.8	205.9	144.1		223.6	247.2		236.4
44 週間後	221.1	205.6	168.9		253.2	237.0		219.3
48 週間後	182.7	201.5	189.2		208.4	228.7		207.1
52 週間後又は中止・脱落時	164.7	191.2	169.0		231.3	215.5		207.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性（U/L）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	男、3[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN
投与開始日投与前	211.1	198.4	142.8	239.2	270.5	190.4	250.1	137.3
1 週間後								
2 週間後								
4 週間後	181.0	217.7	166.0	226.4	299.1	255.7	179.5	125.7
8 週間後	230.7	191.0	163.2	232.6	344.3	225.1	229.3	140.9
12 週間後	247.5	195.3	133.9	240.1	341.3	235.3	206.2	138.6
16 週間後	272.0	169.6	235.0	223.3	318.3	217.5	229.0	192.1
20 週間後	253.0	142.8	267.9	233.7	397.1	229.7	194.9	220.0
24 週間後又は中止・脱落時	246.1	232.1	210.0	212.0	315.2	212.6	217.3	257.7
28 週間後	198.6	244.3	229.1	247.2				226.2
32 週間後	250.4	249.7	172.7	250.8				224.1
36 週間後	253.6	250.8	232.6	252.3				298.2
40 週間後	179.1	208.9	213.9	255.1				172.3
44 週間後	214.5	291.0	219.9	221.7				179.5
48 週間後	246.0	225.9	184.3	172.2				145.2
52 週間後又は中止・脱落時	210.4	216.3	169.2	191.0	394.0	271.3	252.3	190.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性（U/L）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	女、[redacted]、TPN	男、5[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	女、6[redacted]、Bolus	女、[redacted]、TPN	男、4[redacted]、TPN	女、3[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN
投与開始日投与前	250.7	221.2	167.3	72.1	305.5	156.5	239.0	117.9
1 週間後								
2 週間後								
4 週間後	222.4	268.7	165.2		267.8	303.3	241.5	195.7
8 週間後	268.3	256.5	160.5		246.9	278.0	192.5	184.9
12 週間後	215.6	375.0	188.7		244.2	303.1	187.5	209.2
16 週間後	198.5	317.6	144.8		294.1	300.7	204.4	195.7
20 週間後	174.4	425.5	149.2		269.3	245.6	212.0	189.0
24 週間後又は中止・脱落時	217.9	405.0	164.1	121.0	232.6	292.1	316.3	189.3
28 週間後	233.8	436.1	201.9		225.8	345.9	284.7	206.3
32 週間後	229.9	405.5	173.9		215.1	302.8	277.4	156.5
36 週間後	275.2	418.7	250.3		260.6	311.3	236.0	200.7
40 週間後	252.9	>455	191.3		224.2	292.3	257.2	183.8
44 週間後	166.5	>455	177.3		299.3	307.4	282.4	202.9
48 週間後	218.2		193.6		323.2	294.1	269.8	139.3
52 週間後又は中止・脱落時	318.6		143.6		272.1	271.3	193.8	140.7

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性（U/L）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN	女、1[redacted]、TPN	女、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN
投与開始日投与前	225.9	304.1	263.7	249.7	83.2	210.1	214.0	183.5
1 週間後								
2 週間後								
4 週間後	323.5	254.8	241.9	242.1	147.8	191.2	191.5	164.8
8 週間後	302.6	239.3	289.2	227.0	156.2	207.0	235.5	155.4
12 週間後	399.9	262.8		223.4	127.9	269.5	191.7	119.6
16 週間後	319.6	208.3		262.9	161.9	235.9	198.0	177.7
20 週間後	262.8	210.0		281.2	145.0	214.5	251.3	140.2
24 週間後又は中止・脱落時	285.9	241.7	248.8	291.7	150.6	183.4	229.7	154.6
28 週間後		235.6		242.9	182.2	186.2	184.6	164.9
32 週間後		174.9		229.4	167.6	307.6	201.2	135.6
36 週間後		238.2		281.2	147.8	207.4	230.1	160.7
40 週間後		281.3		238.7	116.5	205.8	229.9	154.6
44 週間後		247.0		219.0	174.1	267.1	248.1	171.3
48 週間後		318.1		254.9	148.2	177.6	232.2	121.7
52 週間後又は中止・脱落時		240.4		256.8	193.2	178.3	171.5	123.8

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号							
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路							
	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性（U/L）							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	女、[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	女、1[redacted]、TPN	男、3[redacted]、DIV	女、[redacted]、TPN	女、1[redacted]、TPN	男、[redacted]、TPN	男、1[redacted]、TPN
投与開始日投与前	225.2	174.0	116.7	296.9	196.1	197.8	177.9	212.7
1 週間後				280.1				
2 週間後				311.7				
4 週間後	256.6	168.9	214.6	307.2	188.8	218.3	135.2	285.1
8 週間後	235.7	182.1	212.0	288.6	210.6	243.3	213.9	266.8
12 週間後	238.9	278.1	227.3	360.1	194.4	218.3	193.3	225.0
16 週間後	282.4	184.8	236.3	271.9	219.5	231.8	214.6	231.9
20 週間後	272.4	161.7	267.0	249.8	274.7	218.6	231.6	235.8
24 週間後又は中止・脱落時	301.0	168.6	256.9	298.0	212.3	216.6	191.5	180.7
28 週間後	143.1	204.9	253.0	313.5	195.9	225.3	208.2	193.5
32 週間後	201.4	215.9	211.1	299.2	194.4		257.1	217.3
36 週間後	170.3	163.5	266.5	323.9	185.0		198.2	212.4
40 週間後	191.9	212.9	248.0	312.7	199.8	187.3	193.9	203.9
44 週間後	198.2	181.8	224.2	324.8	202.2	209.1	239.6	210.4
48 週間後	208.0	171.2	266.3	267.5	222.0	239.2	191.3	238.4
52 週間後又は中止・脱落時	190.2	200.4	269.1	273.6	198.9	218/7	209.9	282.2

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

表 2.7.3-48 血漿 GSH-Px 活性測定結果一覧（長期試験）続き

	症例番号					
	性別、同意取得時年齢、初回投与経路					
	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性（U/L）					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
実施時期	男、6[redacted]、DIV	男、6[redacted]、DIV	男、7[redacted]、Bolus	男、7[redacted]、Bolus	男、6[redacted]、Bolus	女、3[redacted]、Bolus
投与開始日投与前	174.2	146.5	133.7	122.1	150.3	224.8
1 週間後	196.8	208.8	145.5	102.0	138.8	246.4
2 週間後	227.1	184.3	154.0	141.1	168.1	294.2
4 週間後	258.3	159.3	130.4	101.8	124.9	303.3
8 週間後	229.2	174.1	119.9	91.8	129.1	315.8
12 週間後	185.7	166.2	129.9	96.8	122.7	309.6
16 週間後	153.1	159.9	146.2	96.7	114.8	335.6
20 週間後	169.2	125.7	141.2	107.4	113.8	402.2
24 週間後又は中止・脱落時	133.2	153.2	170.4	90.1	168.1	425.5
28 週間後	112.5	164.3	187.5	131.1	180.2	445.8
32 週間後	141.5	143.7	167.9	105.1	108.1	400.9
36 週間後	96.4	133.0	203.1	98.3	145.6	>455
40 週間後	116.3	145.0	206.7	117.9	174.7	452.6
44 週間後	117.1	145.0	202.1	97.0	107.7	443.2
48 週間後	102.1	120.8	213.5	131.6	170.4	425.5
52 週間後又は中止・脱落時	118.3	138.6	233.0	98.7	142.2	447.6

Data source: CTD 5.3.5.2.3　表 16.2-6、表 16.2-15

2.7.3.7 参考文献

1) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016.
2) 飯田暢子. セレン[Se]. 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.
3) 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.
4) 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.
5) 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.
6) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.
7) 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.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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.
12) 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.
13) 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..
14) 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.
15) 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.
16) 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.
17) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999
18) Cefasel 添付文書（ドイツ）
19) CYSEL 添付文書（ドイツ）
20) Selen 添付文書（オーストリア）
21) Selen Aguettant 添付文書（オーストリア）
22) Selen Aguettant 添付文書（チェコ）
23) Selenase 添付文書（イギリス）
24) Selenase 添付文書（オランダ）
25) Selenase 添付文書（オーストリア）
26) Selenase 添付文書（スロバキア）
27) Selenase 添付文書（チェコ）

28) Selenase 添付文書（スイス）
29) Selenase 添付文書（ポルトガル）
30) Selenase 添付文書（ドイツ）
31) Selenase 添付文書（韓国）
32) SELENIO 添付文書（イタリア）
33) SELENIUM 添付文書（アイルランド）
34) SELENIUM 添付文書（イギリス）
35) SELENIUM 添付文書（ドイツ）
36) SELENIUM Aguettant 添付文書（ベルギー）
37) SELENIUM INJECTABLE A 添付文書（フランス）
38) Selesyn 添付文書（アイルランド）
39) Selesyn 添付文書（イタリア）
40) Selesyn 添付文書（ハンガリー）
41) SELIT 添付文書（ドイツ）
42) 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.
43) 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.
44) 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.
45) 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.
46) 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.
47) 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.
48) 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.
49) 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.
50) 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.
51) 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.
52) 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.
53) 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.
54) 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.

55) 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.
56) 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.
57) 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.
58) 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.
59) 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.
60) 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.
61) 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.
62) 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.
63) 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.
64) 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.
65) 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.
66) 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.
67) 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.
68) 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.
69) 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.