2.7.5 参考文献

2.7.5.1 参考文献（2.7.2）

1) Mas A, Jiang JY, Sarkar B. Selenite metabolism in rat and human blood. Biol Trace Elem Res. 1988;15:97-110.（参考資料 CTD 5.4.27）
2) Sandholm M. Function of erythrocytes in attaching selenite-se onto specific plasma proteins. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1975;36(4): 321-7.（参考資料 CTD 5.4.40）
3) Haratake M, Hongoh M, Miyauchi M, Hirakawa R, Ono M; Nakayama M, Albumin- mediated selenium transfer by a selenotrisulfide relay mechanism. Inorg Chem. 2008;47(14):6273-80.（参考資料 CTD 5.4.10）
4) Harrison I, Littlejohn D, Fell GS. Distribution of selenium in human blood plasma and serum. Analyst. 1996;121(2):189-94. （参考資料 CTD 5.4.11）
5) Shimada T, El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Sutter TR, Guengerich FP, Yamazaki H. Inhibition of human cytochrome P450-catalyzed oxidations of xenobiotics and procarcinogens by synthetic organoselenium compounds. Cancer Res. 1997;57(21):4757- 64.（参考資料 CTD 5.4.47）
6) Jereb M, Falk R, Jereb B, Lindhe C. Radiation dose to the human body from intravenously administered ^{75}Se-sodium selenite. J Nucl Med. 1975;16(9):846-50.（参考資料 CTD 5.4.17）
7) Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [^{75}Se]selenite in young women. Br. J. Nutr. 1974;32(1):47-57.（参考資料 CTD 5.4.52）
8) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Grunwald E. Effect of dietary selenium restriction on selected parameters of selenium status in men with high life-long intake. J Nutr Biochem. 1999;10(10):564-72.（参考資料 CTD 5.4.16）
9) Janghorbani M, Xia Y, Ha P, Whanger PD, Butler JA, Olesik JW, Daniels L. Metabolism of selenite in men with widely varying selenium status. J Am Coll Nutr. 1999;18(5):462-9.（参考資料 CTD 5.4.15）
10) Kremer D, Ilgen G, Feldmann J. GC-ICP-MS determination of dimethylselenide in human breath after ingestion of 77Se-enriched selenite: monitoring of in-vivo methylation of selenium. Anal Bioanal Chem. 2005;383(3):509-15.（参考資料 CTD 5.4.21）
11) Kuehnelt D, Juresa D, Kienzl N. Marked individual variability in the levels of trimethylselenonium ion in human urine determined by HPLC/ICPMS and HPLC/vapor generation/ICPMS. Anal Bioanal Chem. 2006;386(7-8):2207-12.（参考資料 CTD 5.4.22）
12) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.（参考資料 CTD 5.4.12）
13) Lane HW, Lotspeich CA, Moore CE, Ballard J, Dudrick SJ, Warren DC. The effect of selenium supplementation on selenium status of patients receiving chronic total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(2):177-82.（参考資料 CTD 5.4.23）
14) Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhøj J, Jarnum S. Selenium depletion in patients on home parenteral nutrition the effect of selenium supplementation. Biol Trace Elem Res. 1993;39(1):81-90.（参考資料 CTD 5.4.35）

15) Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Christiansen J, Laursen H, Kristensen JH, et al. The effect of selenium supplementation on skeletal and cardiac muscle in selenium-depleted patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995;19(5):351-5.（参考資料 CTD 5.4.36）
16) Rannem T, Hylander E, Ladefoged K, Staun M, Tjellesen L, Jarnum S. The metabolism of [^{75}Se]selenite in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1996;20(6): 412-6.（参考資料 CTD 5.4.37）
17) 山東 勤弥. 長期静脈栄養施行時のセレン動態に関する研究. 外科と代謝・栄養. 1989;23(4):225-38.（参考資料 CTD 5.4.74）
18) Martin RF, Young VR, Blumberg J, Janghorbani M. Ascorbic acid-selenite interactions in humans studied with an oral dose of $^{74}SeO_3^{(2-)}$. Am J Clin Nutr. 1989;49(5):862-9.（参考資料 CTD 5.4.26）
19) Van Dael P, Davidsson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. Pediatr Res. 2002;51(1):71-5.（参考資料 CTD 5.4.53）
20) Moser-Veillon PB, Mangels AR, Patterson KY, Veillon C. Utilization of two different chemical forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of speciation in nutrition. Analyst. 1992;117(3):559-62.（参考資料 CTD 5.4.31）
21) Milly K, Wit L, Diskin C, Tulley R. Selenium in renal failure patients. Nephron. 1992;61(2):139-44. （参考資料 CTD 5.4.29）
22) Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitius J, Wasowicz W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. J Trace Elem Med Biol. 2004;17(4):291-9.（参考資料 CTD 5.4.57）
23) Richard MJ, Ducros V, Forêt M, Arnaud J, Coudray C, Fusselier M, et al. Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. Time-course of glutathione peroxidase repletion and lipid peroxidation decrease. Biol Trace Elem Res. 1993;39(2-3):149-59.（参考資料 CTD 5.4.38）
24) Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. Acta Biochim Pol. 2003;50(4):1147-54.（参考資料 CTD 5.4.6）
25) Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Kinetics of a single administration of 74Se-selenite by oral and intravenous routes in adult humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988;12(4):351-5.（参考資料 CTD 5.4.25）
26) Gasiewicz TA, Smith JC. The metabolism of selenite by intact rat erythrocytes in vitro. Chem Biol Interact. 1978;21(2-3):299-313.（参考資料 CTD 5.4.9）
27) 寺田 淳, 吉田 稔, 小山 洋, 佐藤 洋, 中田 雅弘, 中田 幸之介, ほか. 小児 TPN 施行患者におけるセレン含有蛋白質の動態－セレノプロテイン P 及びグルタチオンペルオキシダーゼについて－ 静脈・経腸栄養. 1999;14(1):228-31.（参考資料 CTD 5.4.81）
28) 江崎 信芳, 三原 久明. セレンタンパク質の機能と生合成. Biomed Res Trace Elem. 2008;19(4):308-16.（参考資料 CTD 5.4.63）
29) 厚生労働省.「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書.（参考資料 CTD

5.4.67）
30) Chen W, Nakadaira H, Tsunoda M, Mano H, Takagi S, Yamamoto M, et al. Selenium contents in human gallbladder bile. Tohoku J Exp Med. 1990;161(3):257-9.
31) Juresa D, Blanusa M, Francesconi KA. Biological availability of selenosugars in rats. Chem Biol Interact. 2007;168(3):203-10.
32) Lobinski R, Edmonds JS, Suzuki KT, and Uden P C. Species-selective determination of compounds in biological materials. Pure Appl. Chem. 2000;72(3):447-61.
33) Francesconi KA, Pannier F. Selenium metabolites in urine: a critical overview of past work and current status. Clin Chem. 2004;50(12):2240-53.
34) Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW. Metabolic fate of selected selenium compounds in laboratory animals and man. Drug Metab Rev. 1982;13(2):271-318.
35) Navarro M, López H, Ruiz ML, González S, Pérez V, López MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. Sci Total Environ. 1995;175(3):245-52.
36) Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, Motley AK, Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(4):804-10.
37) Sunde RA（吉田 宗弘. 訳）. セレン. 最新栄養学 第 9 版 (Bowman BA and Russell RM, eds. (木村 修一, 小林 修平, 翻訳監修)). 建帛社, 東京, 2007: 478-96.（参考資料 CTD 5.4.51）
38) Schnell RC, Early JL, Deimling MJ, Merrick BA, Davies MH. Effect of acute and repeated selenium treatment on hepatic monooxygenase enzyme activity in male rats. Toxicol Lett. 1983;17(1-2):193-200.
39) Ishikawa M, Sasaki M, Koiwai K, Ozaki M, Takayanagi Y, Sasaki K. Inhibition of hepatic mixed-function oxidase enzymes in mice by acute and chronic treatment with selenium. J Pharmacobiodyn. 1992;15(8):377-85.
40) 児玉 浩子, 浅桐 公男, 位田 忍, 恵谷 ゆり, 小山 洋, 曹 英樹, ほか. セレン欠乏症の診療指針 2016. 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 2016.（参考資料 CTD 5.4.69）Available from: http://www.jscn.gr.jp/pdf/selen2016.pdf
41) 日本静脈経腸栄養学会. 新生児の静脈栄養. 静脈経腸栄養学会ガイドライン 第 3 版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 東京: 照林社; 2013: p201-10.（参考資料 CTD 5.4.84）
42) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.（参考資料 CTD 5.4.85）
43) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤事例集―院内製剤の調製及び使用に関する指針準拠. 2013. p35-6.（参考資料 CTD 5.4.86）
44) Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi–Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. ASPEN Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. Nutr Clin Pract. 2012;27(4):440-91.（参考資料 CTD 5.4.54）

45) Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.（参考資料 CTD 5.4.30）
46) Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.（参考資料 CTD 5.4.34）
47) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr. 2009;28(4):401-14.（参考資料 CTD 5.4.4）
48) Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr. 2009;28(4):467-79.（参考資料 CTD 5.4.49）
49) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28(4):387-400.（参考資料 CTD 5.4.48）
50) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009;28(4):378-86.（参考資料 CTD 5.4.3）
51) B. Koletzko, C. Agostoni, P. Ball, V. Carnielli, C. Chaloner, J. Clayton, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:S39–46. （参考資料 CTD 5.4.1）
52) Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(4):545-54.（参考資料 CTD 5.4.33）
53) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999.（参考資料 CTD 5.4.39）
54) Strachan S, Wyncoll D. Selenium in critically ill patients. JICS. 2009;10(1):38-43.（参考資料 CTD 5.4.50）
55) Cefasel 添付文書（ドイツ）
56) CYSEL 添付文書（ドイツ）
57) Selen 添付文書（オーストリア）
58) Selen Aguettant 添付文書（オーストリア）
59) Selen Aguettant 添付文書（チェコ）
60) Selenium Aguettant 添付文書（ベルギー）
61) Selenase 添付文書（オランダ）
62) Selenase 添付文書（オーストリア）
63) Selenase 添付文書（スロバキア）
64) Selenase 添付文書（チェコ）
65) Selenase 添付文書（スイス）（参考資料 CTD 5.4.43）
66) Selenase 添付文書（ポルトガル）

67) Selenase 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.44）
68) Selenase 添付文書（韓国）
69) SELENIO 添付文書（イタリア）
70) SELENIUM 添付文書（アイルランド）
71) SELENIUM 添付文書（イギリス）
72) SELENIUM 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.46）
73) SELENIUM 添付文書（フランス）（参考資料 CTD 5.4.45）
74) Selenase 添付文書（イギリス）（参考資料 CTD 5.4.42）
75) Selesyn 添付文書（アイルランド）
76) Selesyn 添付文書（イタリア）
77) Selesyn 添付文書（ハンガリー）
78) SELIT 添付文書（ドイツ）
79) Wallaeys B, Cornelis R, Mees L, Lameire N. Trace elements in serum, packed cells, and dialysate of CAPD patients. Kidney Int. 1986;30(4):599-604.（参考資料 CTD 5.4.55）
80) Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P, Barboutis K. Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. Nephron. 1985;41(3):217-22.（参考資料 CTD 5.4.18）
81) Leung A, Henderson I, Fell G, HallD, Kennedy AC. Selenium deficiency in chronic ureamia and dialysis. Proc Eur Dial Transplant Soc-Eur Ren Assoc. 1985;22:1134-8.（参考資料 CTD 5.4.24）
82) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.（参考資料 CTD 5.4.60）
83) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 諭史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91. （参考資料 CTD 5.4.88）
84) Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 1983;37(2):319-28. （参考資料 CTD 5.4.20）
85) 北野 良博, 横森 欣司, 大倉 充久. 長期静脈栄養に伴うセレン欠乏症との関連が疑われる拡張型心筋症の 1 例. 小児外科. 1992;24(7):827-31. （参考資料 CTD 5.4.66）

2.7.5.2 参考文献（2.7.3）

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.（参考資料 CTD 5.4.69）
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.（参考資料 CTD 5.4.58）
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.（参考資料 CTD 5.4.78）
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.（参考資料 CTD 5.4.67）

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.（参考資料 CTD 5.4.84）
6) 日本病院薬剤師会 監修. 病院薬局製剤 第 6 版. 2008. p45-7.（参考資料 CTD 5.4.85）
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.（参考資料 CTD 5.4.86）
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.（参考資料 CTD 5.4.54）
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.（参考資料 CTD 5.4.30）
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. （参考資料 CTD 5.4.34）
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.（参考資料 CTD 5.4.4）
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.（参考資料 CTD 5.4.49）
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.（参考資料 CTD 5.4.48）
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.（参考資料 CTD 5.4.3）
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.（参考資料 CTD 5.4.1）
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.（参考資料 CTD 5.4.33）
17) Russell D. AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. 1999（参考資料 CTD 5.4.39）
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）（参考資料 CTD 5.4.42）
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）（参考資料 CTD 5.4.43）
29) Selenase 添付文書（ポルトガル）
30) Selenase 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.44）
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）（参考資料 CTD 5.4.46）
36) SELENIUM Aguettant 添付文書（ベルギー）
37) SELENIUM INJECTABLE A 添付文書（フランス）（参考資料 CTD 5.4.45）
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.（参考資料 CTD 5.4.76）
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.（参考資料 CTD 5.4.70）
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.（参考資料 CTD 5.4.87）
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.（参考資料 CTD 5.4.28）
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.（参考資料 CTD 5.4.80）
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.（参考資料 CTD 5.4.92）

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.（参考資料 CTD 5.4.93）
49) 祐野 彰治, 橘都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.（参考資料 CTD 5.4.95）
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.（参考資料 CTD 5.4.83）
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.（参考資料 CTD 5.4.72）
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.（参考資料 CTD 5.4.82）
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.（参考資料 CTD 5.4.71）
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.（参考資料 CTD 5.4.88）
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.（参考資料 CTD 5.4.12）
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.（参考資料 CTD 5.4.64）
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.（参考資料 CTD 5.4.62）
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.（参考資料 CTD 5.4.94）
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.（参考資料 CTD 5.4.91）
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.（参考資料 CTD 5.4.14）
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.（参考資料 CTD 5.4.32）

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.（参考資料 CTD 5.4.19）
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.（参考資料 CTD 5.4.60）
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.（参考資料 CTD 5.4.96）
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.（参考資料 CTD 5.4.59）
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.（参考資料 CTD 5.4.79）
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.（参考資料 CTD 5.4.56）
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.（参考資料 CTD 5.4.68）
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.（参考資料 CTD 5.4.65）

2.7.5.3 参考文献（2.7.4）

1) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14.xls
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAEv4.0 日本語訳）
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf
2) Cefasel 添付文書（ドイツ）
3) CYSEL 添付文書（ドイツ）
4) Selen 添付文書（オーストリア）
5) Selen Aguettant 添付文書（オーストリア）
6) Selen Aguettant 添付文書（チェコ）
7) Selenase 添付文書（イギリス）（参考資料 CTD 5.4.42）
8) Selenase 添付文書（オランダ）
9) Selenase 添付文書（オーストリア）
10) Selenase 添付文書（スロバキア）
11) Selenase 添付文書（チェコ）

12) Selenase 添付文書（スイス）（参考資料 CTD 5.4.43）
13) Selenase 添付文書（ポルトガル）
14) Selenase 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.44）
15) Selenase 添付文書（韓国）
16) SELENIO 添付文書（イタリア）
17) SELENIUM 添付文書（アイルランド）
18) SELENIUM 添付文書（イギリス）
19) SELENIUM 添付文書（ドイツ）（参考資料 CTD 5.4.46）
20) SELENIUM Aguettant 添付文書（ベルギー）
21) SELENIUM INJECTABLE A 添付文書（フランス）（参考資料 CTD 5.4.45）
22) Selesyn 添付文書（アイルランド）
23) Selesyn 添付文書（イタリア）
24) Selesyn 添付文書（ハンガリー）
25) SELIT 添付文書（ドイツ）
26) 嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.（参考資料 CTD 5.4.76）
27) 五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.（参考資料 CTD 5.4.70）
28) 畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.（参考資料 CTD 5.4.87）
29) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.（参考資料 CTD 5.4.28）
30) 千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, ほか. セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える短腸症候群の 1 例（多価不飽和脂肪酸の抗酸化物質としてのセレンの意義）. 外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.（参考資料 CTD 5.4.80）
31) 宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, ほか. 長期高カロリー輸液施行時のセレン欠乏およびその他の諸問題に関する検討. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.（参考資料 CTD 5.4.92）
32) 村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, ほか. 小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.（参考資料 CTD 5.4.93）
33) 祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科. 1996;28(10):1236-42.（参考資料 CTD 5.4.95）

34) 中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹. 長期経静脈栄養児のセレン補充療法における各種セレン指標の経時的変動. 日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.（参考資料 CTD 5.4.83）
35) 澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝. 長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏を来した慢性特発性仮性腸閉塞症の 1 例. 鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.（参考資料 CTD 5.4.72）
36) 照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾. 完全静脈栄養管理中に心不全を呈し、カルニチン･セレン投与にて改善した 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.（参考資料 CTD 5.4.82）
37) 斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, ほか. 長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. 日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.（参考資料 CTD 5.4.71）
38) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 論史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.（参考資料 CTD 5.4.88）
39) Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. Nutrition. 2000;16(1):22-6.（参考資料 CTD 5.4.12）
40) 岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好. 経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の 1 例. 日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.（参考資料 CTD 5.4.64）
41) 上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, ほか. 膵頭十二指腸切除術後に発生したセレン(Se)欠乏症の 1 例. 日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.（参考資料 CTD 5.4.62）
42) 望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行. セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症を合併した SEP の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.（参考資料 CTD 5.4.94）
43) 松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟. 長期高カロリー輸液中に心筋症を来したセレン欠乏症の 1 例. 日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.（参考資料 CTD 5.4.91）
44) Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, et al. Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition. Intern Med. 2003;42(2):154-7.（参考資料 CTD 5.4.14）
45) Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, et al. Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.（参考資料 CTD 5.4.32）
46) Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, et al. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.（参考資料 CTD 5.4.19）

47) 伊藤 明美, 水落 雄一朗, 嘉村 由美子, 太田 美穂, 竹山 廣光, 祖父江 和哉. 在宅中心静脈栄養導入 3 年でセレン欠乏により多様な臨床症状を呈した 1 例. 静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.（参考資料 CTD 5.4.60）
48) 鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, ほか. 亜セレン酸院内製剤投与の増量中に血中および毛髪中セレン濃度が測定し得た長期 HPN の 2 例. 癌と化学療法. 2013;40(Suppl.II):227-9.（参考資料 CTD 5.4.96）
49) 石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, ほか. セレン欠乏をきたした長期 HPN の 1 症例. 栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.（参考資料 CTD 5.4.59）
50) 高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, ほか. 直腸癌再発術後に難治性腸瘻と短腸状態のためにセレン欠乏を呈した 1 例. 三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.（参考資料 CTD 5.4.79）
51) Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, et al. Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. Nutrition. 1996;12(1):40-3.（参考資料 CTD 5.4.56）
52) 甲谷 孝史. 短腸症候群長期静脈栄養管理中に生じたセレン欠乏症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.（参考資料 CTD 5.4.68）
53) 奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男. 微量元素欠乏における問題点の考察 −セレン欠乏. 亜鉛欠乏の症例経験から−. 日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.（参考資料 CTD 5.4.65）
54) 厚生労働省.「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書.（参考資料 CTD 5.4.67）

2.7.5.4 参考文献（2.7.6）

1) 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. （参考資料 CTD 5.4.58）
2) 高橋章, 杉浦正彦. 血清中セレンの測定法. Biomed Res Trace Elements. 1991;2(2):267-8.（参考資料 CTD 5.4.78）
3) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14.xls
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAEv4.0 日本語訳）
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf
4) 嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, ほか. 長期完全静脈栄養中にセレン欠乏症と考えられる皮膚炎を呈した 1 乳児例. 日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.（参考資料 CTD 5.4.76）
5) 五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, ほか. 短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. 小児外科. 1996;28(10):1230-5.（参考資料 CTD 5.4.70）
6) 畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二. 長期静脈栄養管理中に不整脈を伴うセレン欠乏症を呈した 1 乳児例. 日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.（参考資料

CTD 5.4.87）

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

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....8
2.7.6.1 健常人を対象とした FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験―第 I 相オープン試験―....10
2.7.6.1.1 試験方法の概略....10
2.7.6.1.2 被験者の内訳....14
2.7.6.1.3 試験結果....15
2.7.6.1.4 結論及び考察....22
2.7.6.2 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―....24
2.7.6.2.1 試験方法の概略....24
2.7.6.2.2 被験者の内訳....28
2.7.6.2.3 試験結果....34
2.7.6.2.4 結論及び考察....54
2.7.6.3 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－....56
2.7.6.3.1 試験方法の概略....56
2.7.6.3.2 被験者の内訳....64
2.7.6.3.3 試験結果....71
2.7.6.3.4 結論及び考察....112
2.7.6.4 個々の症例報告のまとめ....115
2.7.6.4.1 国内の症例報告....115
2.7.6.5 使用実態調査....146
2.7.6.5.1 使用実態調査の概要....146
2.7.6.5.2 使用実態調査の結果....148
2.7.6.6 参考文献....152

表 目次

表 2.7.6-1 血清セレン濃度基準値（μg Se/dL）....9
表 2.7.6-2 検査、観察、調査、評価項目のスケジュール（第 I 相試験）....13
表 2.7.6-3 被験者背景（第 I 相試験）....15
表 2.7.6-4 NRS の推移（第 I 相試験）....16
表 2.7.6-5 NRS 変化の推移（第 I 相試験）....16
表 2.7.6-6 NRS（治験終了時までの検査時期以外での血管痛出現の有無）（第 I 相試験）....16
表 2.7.6-7 NRS（検査時期以外での血管痛）（第 I 相試験）....16
表 2.7.6-8 臨床所見（注入に伴う反応）（第 I 相試験）....17
表 2.7.6-9 臨床所見（注入部位血管外漏出）（第 I 相試験）....17
表 2.7.6-10 臨床所見（注射部位反応）（第 I 相試験）....17
表 2.7.6-11 臨床所見（痛みが消失しない場合における痛み消失までの最長時間）（第 I 相試験）....18
表 2.7.6-12 臨床所見（自覚症状）（第 I 相試験）....18
表 2.7.6-13 有害事象の発現例数（第 I 相試験）....19
表 2.7.6-14 副作用の発現例数（第 I 相試験）....19
表 2.7.6-15 有害事象の発現頻度（第 I 相試験）....19
表 2.7.6-16 Grade 別有害事象の発現頻度（第 I 相試験）....20
表 2.7.6-17 血清セレン濃度（第 I 相試験）....22
表 2.7.6-18 治験薬投与による血清セレン濃度の変化（投与 3 時間前からの変化量）（第 I

相試験）.....22
表 2.7.6-19　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール（短期試験）.....28
表 2.7.6-20　被験者背景（短期試験）.....30
表 2.7.6-21　疾患に関する集計（短期試験）.....31
表 2.7.6-22　既往歴・合併症・併用薬剤に関する集計（短期試験）.....32
表 2.7.6-23　適格性に関する集計（短期試験）.....33
表 2.7.6-24　投与前と投与 4 週間後の血清セレン濃度の変化量（短期試験）.....34
表 2.7.6-25　血清セレン濃度の要約統計量（短期試験）.....36
表 2.7.6-26　血清セレン濃度基準値下限到達率（短期試験）.....37
表 2.7.6-27　血漿 GSH-Px 活性の要約統計量（短期試験）.....39
表 2.7.6-28　血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（性別）（短期試験）.....41
表 2.7.6-29　血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（年齢 2 区分）（短期試験）.....42
表 2.7.6-30　血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（年齢 4 区分）（短期試験）.....43
表 2.7.6-31　有害事象の簡潔な要約（短期試験）.....46
表 2.7.6-32　全ての有害事象の集計（短期試験）.....48
表 2.7.6-33　部分集団別有害事象の簡潔な要約（短期試験）.....53
表 2.7.6-34　12 歳以上の被験者の投与量一覧（長期試験）.....62
表 2.7.6-35　1 歳以上 11 歳以下の被験者の投与量一覧（長期試験）.....63
表 2.7.6-36　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール［継続投与患者・切替投与患者］（長期試験）.....63
表 2.7.6-37　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール［末梢静脈新規投与患者］（長期試験）.....64
表 2.7.6-38　被験者背景（長期試験）.....66
表 2.7.6-39　疾患に関する集計（長期試験）.....68
表 2.7.6-40　既往歴・合併症・併用薬剤に関する集計（長期試験）.....70
表 2.7.6-41　セレンに関するデータの集計（長期試験）.....70
表 2.7.6-42　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（長期試験）.....71
表 2.7.6-43　血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間（長期試験）.....72
表 2.7.6-44　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（性別）（長期試験）.....78
表 2.7.6-45　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（年齢 2 区分）（長期試験）.....81
表 2.7.6-46　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（年齢 4 区分）（長期試験）.....84
表 2.7.6-47　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（高齢者）（長期試験）.....87
表 2.7.6-48　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（腎障害）（長期試験）.....90
表 2.7.6-49　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（初回投与経路）（長期試験）.....93
表 2.7.6-50　有害事象の簡潔な要約（長期試験）.....96
表 2.7.6-51　全ての有害事象の集計（長期試験）.....97
表 2.7.6-52　部分集団別有害事象の簡潔な要約（長期試験）.....109
表 2.7.6-53　臨床試験文献 01.....116
表 2.7.6-54　臨床試験文献 02.....117

表 2.7.6-55　臨床試験文献 03 118
表 2.7.6-56　臨床試験文献 04 119
表 2.7.6-57　臨床試験文献 05 120
表 2.7.6-58　臨床試験文献 06 121
表 2.7.6-59　臨床試験文献 07 122
表 2.7.6-60　臨床試験文献 08 123
表 2.7.6-61　臨床試験文献 09 124
表 2.7.6-62　臨床試験文献 10 126
表 2.7.6-63　臨床試験文献 11 127
表 2.7.6-64　臨床試験文献 12 128
表 2.7.6-65　臨床試験文献 13 129
表 2.7.6-66　臨床試験文献 14 130
表 2.7.6-67　臨床試験文献 15 131
表 2.7.6-68　臨床試験文献 16 132
表 2.7.6-69　臨床試験文献 17 133
表 2.7.6-70　臨床試験文献 18 134
表 2.7.6-71　臨床試験文献 19 135
表 2.7.6-72　臨床試験文献 20 136
表 2.7.6-73　臨床試験文献 21 137
表 2.7.6-74　臨床試験文献 22 138
表 2.7.6-75　臨床試験文献 23 139
表 2.7.6-76　臨床試験文献 24 140
表 2.7.6-77　臨床試験文献 25 141
表 2.7.6-78　臨床試験文献 26 142
表 2.7.6-79　臨床試験文献 27 144
表 2.7.6-80　臨床試験文献 28 145
表 2.7.6-81　外部臨床研究受託研究の概要 147

図 目次

図 2.7.6-1　解析対象集団（第 I 相試験） 14
図 2.7.6-2　解析対象集団（短期試験） 29
図 2.7.6-3　血清セレン濃度の経時的推移（短期試験） 35
図 2.7.6-4　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（短期試験） 38
図 2.7.6-5　血漿 GSH-Px 活性の推移図（性別 Box plot）（短期試験） 44
図 2.7.6-6　血漿 GSH-Px 活性の推移図（年齢 2 区分別 Box plot）（短期試験） 45
図 2.7.6-7　血漿 GSH-Px 活性の推移図（年齢 4 区分別 Box plot）（短期試験） 46
図 2.7.6-8　解析対象集団（長期試験） 65
図 2.7.6-9　基準値範囲内維持期間の分布（長期試験） 72
図 2.7.6-10　血清セレン濃度の経時的推移（長期試験） 73
図 2.7.6-11　血清セレン濃度の変化量の経時的推移（長期試験） 73
図 2.7.6-12　血清セレン濃度基準値下限到達率（長期試験） 74
図 2.7.6-13　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（長期試験） 75
図 2.7.6-14　血漿 GSH-Px 活性の変化量の経時的推移（長期試験） 75
図 2.7.6-15　血清セレン濃度の経時的推移（性別）（長期試験） 79
図 2.7.6-16　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（性別）（長期試験） 79
図 2.7.6-17　血清セレン濃度の経時的推移（年齢 2 区分）（長期試験） 82
図 2.7.6-18　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（年齢 2 区分）（長期試験） 82
図 2.7.6-19　血清セレン濃度の経時的推移（年齢 4 区分）（長期試験） 85

図 2.7.6-20　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（年齢 4 区分）（長期試験）.....86
図 2.7.6-21　血清セレン濃度の経時的推移（高齢者区分）（長期試験）.....88
図 2.7.6-22　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（高齢者区分）（長期試験）.....88
図 2.7.6-23　血清セレン濃度の経時的推移（腎障害）（長期試験）.....91
図 2.7.6-24　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（腎障害）（長期試験）.....91
図 2.7.6-25　血清セレン濃度の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）.....94
図 2.7.6-26　血清セレン濃度の変化量の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）.....94
図 2.7.6-27　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）.....95
図 2.7.6-28　血漿 GSH-Px 活性の変化量の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）.....95

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
BMI	Body Mass Index：体重 (kg)/身長 $(m)^2$
CI	Confidence Interval：信頼区間
CRC	Clinical Research Coordinator：治験コーディネーター
CTCAE v4.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0：有害事象共通用語規準第4版 （有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳 JCOG/JSCO 版は JCOG ホームページからの引用とした）
DIV	Drip Infusion of Vein：末梢点滴静注
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HBs	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
NRS	Numerical Rating Scale：数値的評価スケール
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
PT	Preferred Term：基本語
QTc	補正 QT
QTcB	Bazett 補正法による QT
QTcF	Fridericia 補正法による QT
SD	Standard Deviation：標準偏差
SOC	System Organ Class：器官別大分類
SP	Safety Population：安全性に関する解析対象集団
TPN	Total Parenteral Nutrition：中心静脈栄養

略語一覧表（検査値）

分類	語句略語	名称	単位
血液学	Ba	好塩基球	%
	Hb	ヘモグロビン	g/dL
	Ly	リンパ球	%
	MCV	平均赤血球容積	fL
	Mo	単球	%
	Neu	好中球	%
血液生化学	Alb	アルブミン	g/dL
	ALP	アルカリホスファターゼ	IU/L
	ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	IU/L
	AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）	IU/L
	BUN	尿素窒素	mg/dL
	Ca	カルシウム	mg/dL
	CK (CPK)	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）	IU/L
	Cl	クロール	mEq/L
	Cu	銅	µg/dL
	eGFR	推算糸球体濾過量	mL/min/1.73m^2
	γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	IU/L
	K	カリウム	mEq/L
	LDH	乳酸脱水素酵素	IU/L
	Na	ナトリウム	mEq/L
	Se	セレン	µg/dL
	T-Bil	総ビリルビン	mg/dL
	T-Cho	総コレステロール	mg/dL
	TG	中性脂肪	mg/dL
	TP	総蛋白	g/dL
	Zn	亜鉛	µg/dL
血清学	β_2-MG	β_2-マイクログロブリン	mg/dL
その他	GSH-Px	グルタチオンペルオキシダーゼ	U/L

本項において、評価資料とした 3 試験の臨床試験名を以下のように記載する。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

開発相	試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量、投与期間、投与経路	症例数	対象	試験の進行状況、報告書の種類
第 I 相	FPF3400-01-01	健常人において、FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性について検討する。	非盲検、非対照	200 μg/日 1分程度かけて上腕静脈内に静脈内注射 1日（単回投与）	目標症例数：10例 登録例数：11例 FAS：11例 PPS：10例 SP：11例	日本人 健康成人男性志願者	完了 総括報告書
第 III 相	FPF3400-03-01	TPN 療法施行中のセレン欠乏を示す患者における FPF3400 の有効性及び安全性を検討する。	非盲検、非対照	1歳以上11歳以下； 2 μg/kg/日 12歳以上；100 μg/日 中心静脈栄養剤に混合し 6-24時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 4週間	目標症例数：40例 登録例数：16例 FAS：15例 PPS：15例 SP：15例	日本人 TPN 療法施行中のセレン欠乏を示す患者	完了 総括報告書
第 III 相	FPF3400-03-02	TPN 療法施行中のセレン補充を必要とする患者を対象とした FPF3400の継続長期投与時及び FPF3400 に切り替えた際の長期投与時における有効性及び安全性を検討する。 セレン欠乏を示す患者における FPF3400 の末梢静脈からの投与時の有効性及び安全性について検討する。	非盲検、非対照	［開始時］ 1歳以上11歳以下； 2 μg/kg/日 12歳以上；100 μg/日 ［投与量調節］ 1歳以上11歳以下； 1～4 μg/kg/日 12歳以上； 50～200 μg/日 ・中心静脈栄養剤に混合し 6-24時間かけて中心静脈内に持続点滴静注 ・静脈内注射又は末梢点滴静注 52週間（中間解析時）	目標症例数：40例 登録例数：49例 FAS：48例 PPS：46例 SP：48例	日本人 TPN 療法施行中のセレン補充を必要とする患者及びセレン欠乏を示す患者	実施中 総括報告書

表 2.7.6-1　血清セレン濃度基準値（μg Se/dL）

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

1 歳以上 18 歳以下：「日本人小児の臨床検査基準値」（1997）[1)]

19 歳以上：高橋，杉浦（1991）[2)] の基準値

2.7.6.1 健常人を対象とした FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性についての検討試験—第 I 相オープン試験—

2.7.6.1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健常人において、FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性について検討する。
試験デザイン及び対象の種類	非盲検、非対照
対象患者	1) 選択基準 以下のすべての項目に該当する者 (1) 事前検査にて治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適切であると判断した者 なお、検査項目に基準値の逸脱が認められる場合においても、治験参加に問題ないと治験責任医師又は治験分担医師が医学的に判断した被験者については、選択基準を満たすものとした。 (2) BMI［体重（kg）/身長（m）^{2}］が 18.5 以上 25.0 未満にある者 (3) 本人が治験責任医師又は治験分担医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる者 2) 除外基準 以下のいずれかの基準に該当する者は除外した。 (1) 治験薬の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症がある者 (2) 消化管、心臓、肝臓、腎臓、血管、がん、アレルギー、精神疾患等の疾患を有する、又はその既往歴が治験参加に支障があると治験責任医師又は治験分担医師に判断された者 (3) アルコール又は薬物依存症である者 (4) 治験薬投与 2 日前から治験終了までの期間にアルコールを摂取する者及び激しい運動を行う者 (5) 注射により、失神又は気分が悪くなるなど何らかの症状を呈したことがある者 (6) 知覚障害、片麻痺などにより、正常な痛みの評価に支障がある者 (7) 意識レベルが清明でない者 (8) 治験薬投与日の 1 週間前から最終の検査及び観察終了までに、痛みの評価に影響を及ぼす他の薬剤（解熱鎮痛剤、向精神薬等）を服用する必要がある者

	(9) 同意取得前 6 ヵ月以内に他の治験又は臨床試験に参加し、薬剤の投与を受けた者 (10) 事前検査時の血清セレン濃度が成人の基準値の上限（17.3 μg/dL）を超える者 (11) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者 (12) 治験薬投与前 12 週間以内に 400 mL 以上の献血をした者、又は治験薬投与前 4 週間以内に成分献血若しくは 200 mL 以上の献血をした者 (13) その他、治験責任医師又は治験分担医師に本試験の参加者として不適当と判断された者
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 目標症例数：10 例 登録例数：11 例 FAS：11 例 PPS：10 例
使用薬剤	被験薬：FPF3400 一般名：亜セレン酸ナトリウム（和名）、Sodium selenite（洋名） 成分・含量（1 バイアル中）：亜セレン酸ナトリウム 219 μg （セレンとして 100 μg） 剤型：注射剤 製造番号（有効年月日）：[redacted]（[redacted]年[redacted]月）
用法・用量	1) 投与方法 FPF3400（セレンとして 200 μg/4 mL）を日局生理食塩液（6 mL）で希釈し、全量 10 mL とした注射液を予め確保された静脈内ルートに 1 分程度かけて上腕静脈内に投与した。 2) 投与量 FPF3400 を 2 バイアル（セレンとして 200 μg/日）
投与期間	1 日
併用薬および併用療法	禁止事項 1) 飲食物 (1) 投与当日の朝食は可とした。その後は水とお茶以外の飲食物を禁止した。 (2) アルコール飲料は、投与の 2 日前から禁止した。 2) 喫煙 投与当日は、喫煙を禁止した。 3) 運動 激しい運動は、投与の 2 日前から禁止した。
検査・観察項目	検査、観察、調査、評価項目のスケジュールを表 2.7.6-2 に示した。

および時期	
評価方法および評価基準	1) 主要評価項目 (1) 血管痛（NRS）の推移 (2) 臨床所見（注射部位反応、注入に伴う反応、注射部位血管外漏出、自覚症状） 2) 安全性評価項目 (1) モニター心電図 (2) 標準 12 誘導心電図（臥位：QTc 評価を含む） (3) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数） (4) 血清セレン濃度 (5) 臨床検査 (6) 有害事象
解析方法	1) 解析したデータセット 主要評価項目・安全性評価項目の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。また、参考として治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）で解析を行うこととした。 2) 主要評価項目 (1) NRS (2) 各評価時期及び被験者が痛みを訴えた時点で、NRS の推移を測定し、評価した。 (3) 「注入に伴う反応」、「注入部位血管外漏出」および「注射部位反応」 (4) CTCAE v4.0 [3)] の Grade に基づき各評価時に測定し、その推移を評価した。また、痛みが消失しない場合は、痛みの消失まで追跡を行い、消失までの最長時間を求めた。 3) 安全性評価項目 (1) 心電図（モニター、標準 12 誘導）、バイタルサイン、臨床検査 i) 定量的データの検査：治験薬の投与前値と比較し評価した。 ii) 定性データの検査：治験薬の投与前と比較し評価した。 (2) 有害事象 治験薬投与開始後に発生した有害事象について、有害事象発現例数、発現件数及び頻度、因果関係の有無による有害事象発現例数、発現件数及び頻度により要約を行った。因果関係が否定できない有害事象については、程度による集計も行った。
代表施設名および施設数	[redacted] 1 施設
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6-2　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール（第 I 相試験）

各時期		投与14日前	投与3時間前	観察期間						
実施時期				投与30分前	投与時	投与後				投与1時間後又は中止・脱落時
						1分	5分	15分	30分	
許容範囲(分)		+7日	±10	±5	0	±15秒	±1	±1	±5	±5
治験参加の同意取得		○								
事前検査 *		○								
治験薬投与					○					
主要評価項目										
NRS **				○		○	○	○	○	○
副次的評価項目										
臨床所見 **				○		○	○	○	○	○
心電図	モニター ***			←	―	―	―	―	―	→
	標準12誘導（臥位：QTc評価を含む)	○	○							○
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）		○	○	○			○			○
血清セレン濃度測定		○	○							○
臨床検査		○	○							○
有害事象						←	―	―	―	→

*事前検査の項目は、選択・除外基準、被験者背景、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン、血清セレン濃度測定、臨床検査、知覚検査とする。

**被験者が痛みを訴えた際は実施時期に限らず評価を行う。

***モニター心電図は実施時間の許容範囲を無しとする。

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 9.5.1a

2.7.6.1.2 被験者の内訳

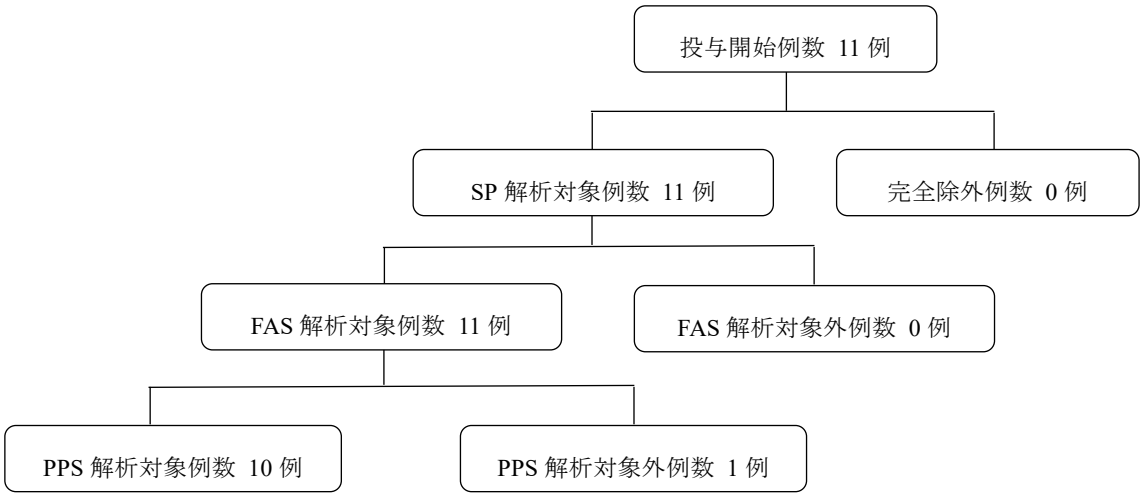
1) 被験者の内訳

本試験の同意取得症例は 28 例、登録前脱落症例は 17 例、登録症例は 11 例であり、そのうち解析対象から完全除外とした不適格例は 0 例であった。

登録症例及び投与開始症例は 11 例であり、投与開始症例のうち投与終了例が 10 例、中止・脱落例が 1 例であった。

中止・脱落例の理由は、合併症又は偶発症により治験薬の投与継続困難（発現症状：疼痛、腫脹、血管外漏出、体温上昇）であった。痛みに関する発現症状（疼痛、腫脹、血管外漏出）は、いずれも痛みの消失まで追跡を行い、体温上昇は、被験者の安全性が確保されるまで追跡調査を実施した。

解析対象集団を図 2.7.6-1 に示した。本試験の主要評価項目である安全性解析対象例数は、被験者として適格性を確認され、治験薬投与が行われた 11 例であった。



Data source：CTD 5.3.5.2.1　図 11.1a

図 2.7.6-1　解析対象集団（第 I 相試験）

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

主要評価項目における FAS 11 例の被験者背景を表 2.7.6-3 に示した。事前検査時における血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は 11.90±1.36、同意取得時における年齢（歳、平均値±SD）は 27.18±5.58 であった。身長（cm、平均値±SD）は 173.10±4.25、体重（kg、平均値±SD）は 65.95±7.12 であった。アレルギー歴は「有」が 0 例（0.00%）、「無」が 11 例（100.00%）、医薬品副作用歴は「有」が 0 例（0.00%）、「無」が 11 例（100.00%）、既往歴は「有」が 2 例（18.18%）、「無」が 9 例（81.82%）、合併症は「有」が 0 例（0.00%）、「無」が 11 例（100.00%）であった。

表 2.7.6-3　被験者背景（第 I 相試験）

項目		n	平均値	標準偏差	
血清セレン濃度【事前検査時】	全体（単位：μg/dL）	11	11.90	1.36	
	10.0~10.9 μg/dL	2	—	—	
	11.0~11.9 μg/dL	5	—	—	
	12.0~12.9 μg/dL	2	—	—	
	13.0~13.9 μg/mL	0	—	—	
	14.0~14.9 μg/mL	2	—	—	
年齢【同意取得時年齢】	全体（単位：歳）	11	27.18	5.58	
	20~29 歳	6	—	—	
	30~39 歳	5	—	—	
	40~49 歳	0	—	—	
身長	全体（単位：cm）	11	173.10	4.25	
	160.0~169.9 cm	3	—	—	
	170.0~179.9 cm	8	—	—	
体重	全体（単位：kg）	11	65.95	7.12	
	50.0~59.9 kg	2	—	—	
	60.0~69.9 kg	5	—	—	
	70.0~79.9 kg	4	—	—	
項目		n	無・有	度数	構成比（%）
アレルギー歴		11	無	11	100.00
			有	0	0.00
医薬品副作用歴		11	無	11	100.00
			有	0	0.00
既往歴		11	無	9	81.82
			有	2	18.18
合併症		11	無	11	100.00
			有	0	0.00

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.2a

2.7.6.1.3 試験結果

2.7.6.1.3.1 安全性

1)　主要評価項目

(1) NRS の推移

NRS の推移を表 2.7.6-4、NRS 変化の推移を表 2.7.6-5、治験終了時までの検査時期以外での血管痛出現の有無を表 2.7.6-6、検査時期以外での血管痛を表 2.7.6-7 に示した。

各評価時期での NRS（平均値±SD）は、投与 30 分前で 0.54±0.82、投与 1 分後で 0.45±1.50、投与 5 分後で 0.10±0.31、投与 15 分後で 0.00±0.00、投与 30 分後で 0.00±0.00、投与 1 時間後又は中止・脱落時で 0.18±0.60 であった。いずれの時期においても信頼区間内であったことより各評価時期における差は認められなかった。また、治験終

了時までの検査時期以外での血管痛の出現、消失はなかった。NRS 変化の推移は、いずれの評価時期においても有意な変化は認められなかった。

表 2.7.6-4　NRS の推移（第 I 相試験）

項目	n	平均値	標準偏差	最小値	最大値	95%CI
投与30分前	11	0.54	0.82	0	2	-0.00～1.09
投与1分後	11	0.45	1.50	0	5	-0.55～1.46
投与5分後	10	0.10	0.31	0	1	-0.12～0.32
投与15分後	10	0.00	0.00	0	0	－
投与30分後	10	0.00	0.00	0	0	－
投与1時間後又は中止・脱落時	11	0.18	0.60	0	2	-0.22～0.58

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1a

表 2.7.6-5　NRS 変化の推移（第 I 相試験）

項目	n	平均値	標準偏差	t	p 値
投与 30 分前	11	0.00	0.00	－	－
投与 1 分後	11	0.09	1.75	0.17	0.867
投与 5 分後	10	-0.30	0.48	-1.96	0.081
投与 15 分後	10	-0.40	0.69	-1.80	0.103
投与 30 分後	10	-0.40	0.69	-1.80	0.103
投与 1 時間後又は中止・脱落時	11	-0.18	0.98	-0.61	0.552

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1b

表 2.7.6-6　NRS（治験終了時までの検査時期以外での血管痛出現の有無）（第 I 相試験）

n	無・有	度数	%
11	無	11	100.00
	有	0	0.00

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1c

表 2.7.6-7　NRS（検査時期以外での血管痛）（第 I 相試験）

項目	n（有）	平均値	標準偏差	95%CI	p 値
血管痛出現時	0	－	－	－	－
血管痛消失時	0	－	－	－	－

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1d

(2) 臨床所見「注入に伴う反応」、「注入部位血管外漏出」及び「注射部位反応」の Grade 推移

臨床所見の Grade 推移を表 2.7.6-8～表 2.7.6-10、痛みが消失しなかった例数及び痛みが消失しない場合における痛み消失までの最長時間を表 2.7.6-11 に示した。注入に伴う反応は、投与 1 分後時に「有」が 1 例（Grade 2）であった。注入部位血管外漏出は、投与 1 分後時及び投与 1 時間後又は中止・脱落時に「有」が 1 例でいずれも Grade 2 であった。注射部位反応は、投与 30 分前時に「有」が 2 例　（Grade 1）、

投与 1 分後時に「有」が 3 例（Grade 1：2 例、Grade 2：1 例）、投与 5 分後時、投与 15 分後時及び投与 30 分後時に「有」がいずれも 2 例（Grade 1）で、投与 1 時間後又は中止・脱落時に「有」が 3 例（Grade 1）であった。また、痛みが消失しなかった例数及び痛みが消失しない場合における痛み消失までの最長時間は、注入に伴う反応及び注入部位血管外漏出は「有」がいずれも 0 例、注射部位反応は「有」3 例で、消失までの最長時間は 155 分、158 分、215 分であった。

表 2.7.6-8　臨床所見（注入に伴う反応）（第 I 相試験）

項目	n（有）	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
投与 30 分前時	0	0	0	0	0	0
投与 1 分後時	1	0	1	0	0	0
投与 5 分後時	0	0	0	0	0	0
投与 15 分後時	0	0	0	0	0	0
投与 30 分後時	0	0	0	0	0	0
投与 1 時間後又は中止・脱落時	0	0	0	0	0	0

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1e

表 2.7.6-9　臨床所見（注入部位血管外漏出）（第 I 相試験）

項目	n（有）	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
投与 30 分前時	0	0	0	0	0	0
投与 1 分後時	1	0	1	0	0	0
投与 5 分後時	0	0	0	0	0	0
投与 15 分後時	0	0	0	0	0	0
投与 30 分後時	0	0	0	0	0	0
投与 1 時間後又は中止・脱落時	1	0	1	0	0	0

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1f

表 2.7.6-10　臨床所見（注射部位反応）（第 I 相試験）

項目	n（有）	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
投与 30 分前時	2	2	0	0	0	0
投与 1 分後時	3	2	1	0	0	0
投与 5 分後時	2	2	0	0	0	0
投与 15 分後時	2	2	0	0	0	0
投与 30 分後時	2	2	0	0	0	0
投与 1 時間後又は中止・脱落時	3	3	0	0	0	0

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1g

表 2.7.6-11　臨床所見（痛みが消失しない場合における痛み消失までの最長時間）
（第 I 相試験）

項目	n（有）	発現時刻 （時:分:秒）	消失時刻 （時:分:秒）	消失までの最長時間
注入に伴う反応	0	－	－	－
注入部位血管外漏出	0	－	－	－
注射部位反応	3	13:15:00	15:50:00	155 分
		13:00:00	16:35:00	215 分
		12:42:00	15:20:00	158 分

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1h

(3) 臨床所見（自覚症状）の推移

臨床所見（自覚症状）の推移を表 2.7.6-12 に示した。投与 30 分前時に「有」が 4 例、投与 1 分後時に「有」が 1 例、投与 5 分後時に「有」が 1 例、投与 1 時間後時又は中止・脱落時に「有」が 1 例であった。

表 2.7.6-12　臨床所見（自覚症状）（第 I 相試験）

項目	n（有）	内容
投与30分前時	4	痛み、痛み軽度、刺入部に少し痛みを感じる
投与1分後時	1	痛み
投与5分後時	1	刺入部に軽度痛み
投与15分後時	0	－
投与30分後時	0	－
投与1時間後時 又は中止・脱落時	1	痛み

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 11.4.1.1i

2)　副次的評価項目

該当なし。

3)　有害事象（副作用）の表示

(1) 有害事象の簡潔な要約

SP 11 例中、治験薬投与終了時までにみられた有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現件数は 7 件であった。内訳は、因果関係なし以外（副作用）が 5 件、因果関係なしが 2 件であった。死亡例、及びその他の重篤な有害事象は 0 件であった。その他の重要な有害事象（本剤との因果関係が否定できない有害事象であり、かつ Grade 3 の症状と判定された有害事象）は 0 件であった。

(2) 有害事象の表示

有害事象の発現例数、副作用の発現例数、有害事象の発現頻度及び Grade 別有害事象の発現頻度を表 2.7.6-13～表 2.7.6-16 に示した。

有害事象は SP 11 例中 4 例（36.36%）に発現し、そのうち副作用は 2 例（18.18%）であった。有害事象の発現件数は 7 件であり、そのうち因果関係なしが 2 件、因果

関係なし以外（副作用）が 5 件であった。有害事象の発現頻度は、血管障害が 1 例（9.09%）発現し、血管痛（Grade 1）であった。臨床検査は 3 例（27.27%）発現した。その内訳は体温上昇（Grade 1）が 2 例（18.18%）、体温低下（Grade 2）が 1 例（9.09%）であった。一般・全身障害および投与部位の状態が 3 例（27.27%）発現した。その内訳は疼痛 1 例（9.09%）、注入部位腫脹 1 例（9.09%）、血管外漏出 1 例（9.09%）であり、いずれも Grade 2 であった。

表 2.7.6-13　有害事象の発現例数（第 I 相試験）

安全性解析対象例数	11 例
有害事象あり	4 例
有害事象なし	7 例

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 12.2.2a

表 2.7.6-14　副作用の発現例数（第 I 相試験）

安全性解析対象例数	11 例
副作用あり	2 例
副作用なし	9 例

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 12.2.2b

表 2.7.6-15　有害事象の発現頻度（第 I 相試験）

	例数（%）		因果関係	
			なし以外	なし
全症例	11	(100.00)		
血管障害	1	(9.09)		
血管痛	1	(9.09)		1 (9.09)
臨床検査	3	(27.27)		
体温上昇	2	(18.18)	1 (9.09)	1 (9.09)
体温低下	1	(9.09)	1 (9.09)	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(27.27)		
疼痛	1	(9.09)	1 (9.09)	
注入部位腫脹	1	(9.09)	1 (9.09)	
注入部位血管外漏出	1	(9.09)	1 (9.09)	
合計（件数）	7		5	2

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 12.2.2c

表 2.7.6-16　Grade 別有害事象の発現頻度（第 I 相試験）

	例数（%）	程度	
		Grade 1	Grade 2
全症例	11 (100.00)		
血管障害	1 (9.09)		
血管痛	1 (9.09)	1 (9.09)	
臨床検査	3 (27.27)		
体温上昇	2 (18.18)	2 (18.18)	
体温低下	1 (9.09)		1 (9.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (27.27)		
疼痛	1 (9.09)		1 (9.09)
注入部位腫脹	1 (9.09)		1 (9.09)
注入部位血管外漏出	1 (9.09)		1 (9.09)
合計（件数）	7	3	4

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 12.2.2d

(3) 有害事象の分析

i) 重篤度別有害事象

いずれの有害事象も Grade 2 以内であった。血管痛については因果関係なしが 1 件認められた。体温上昇は因果関係なし、なし以外がそれぞれ 1 件であった。体温低下は因果関係なし以外が 1 件であった。疼痛、注入部位腫脹及び注入部位血管外漏出は、因果関係なし以外がそれぞれ 1 件であった。

ii) 副作用

SP 11 例中、治験薬投与終了までにみられた副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現件数は 5 件であった。副作用は 2 例（18.18%）にみられた。このうち、重篤な副作用は 0 例であった。

4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本試験では死亡例はみられなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

本試験では、有害事象の発現による死亡はなかった。治験薬との因果関係が否定できない、その他の重篤な有害事象はなかった。

(3) 他の重要な有害事象

本試験では、重篤な有害事象以外の著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、及びそれにより治験薬の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を行った有害事象はみられなかった。

5) 臨床検査値の評価

投与 3 時間前時及び投与 1 時間後又は中止・脱落時の臨床検査を CTD 5.3.5.2.1 表 12.4.2.1b、表 12.4.2.1c に、投与 3 時間前時からの変化量及び定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.1 表 12.4.2.1d, e に、異常変動発現頻度を CTD 5.3.5.2.1 表 12.4.2.1f に示した。投与 3 時間前時及び投与 1 時間後又は中止・脱落時の臨床検査は、いずれも 95%信頼区間内であり、各臨床検査項目内における有意な個体差は認められなかった。投与 3 時間前時からの変化量は、T-Bil で p＝0.004、AST（GOT）で p＝0.037、CK（CPK）で p＝0.032、BUN で p<0.001 であり、他の臨床検査項目はいずれも有意な変化を示さなかった（p>0.05）。異常変動発現頻度は、いずれの項目も 0.00%（0 例/11 例）であった。投与 3 時間前時に異常値を示した被験者数は、白血球数（1 例）、CK（CPK）（2 例）、T-Cho（4 例）、TG（3 例）であった。投与 1 時間後又は中止・脱落時に異常値を示した被験者数は、赤血球数（1 例）、T-Bil（2 例）、LDH（2 例）、CK（CPK）（1 例）、T-Cho（5 例）、TG（5 例）であった。

6) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 標準 12 誘導心電図（臥位）

標準 12 誘導心電図の投与 3 時間前時、投与 1 時間後時又は中止・脱落時及び投与 3 時間前からの変化量を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1a～表 12.5.1c に、定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1d に、異常変動発現頻度を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1e に示した。投与 3 時間前時と投与 1 時間後又は中止・脱落時を比較した結果、QRS 幅の有意な短縮（p＝0.027）を認めたが、異常変動は認められなかった。

(2) モニター心電図

モニター心電図の定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1f に、異常変動発現頻度を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1g に示した。投与 30 分前時～投与 15 分前時と比較して投与 15 分前時～投与時において、期外収縮出現「無」から「有」への変化が 1 例、上室性期外収縮「無」から「有」への変化が 1 例、その他の異常「無」から「有」への変化が 1 例、所見「無」から「有」が 4 例あった。同様に、投与時～投与 15 分後時においては、所見「無」から「有」が 2 例、投与 15 分後時～投与 30 分時は、所見「無」から「有」が 0 例、投与 30 分後時～投与 45 分時は、期外収縮出現「無」から「有」への変化が 1 例、上室性期外収縮「無」から「有」への変化が 1 例、所見「無」から「有」が 1 例、投与 45 分後時～投与 1 時間後時は、所見「無」から「有」が 0 例であったが、異常変動は認められなかった。

(3) バイタルサイン

投与 3 時間前時、投与 30 分前時、投与 5 分後時及び投与 1 時間後又は中止・脱落時のバイタルサインを CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1h～表 12.5.1k に、投与 30 分前時からの変化量を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1l、表 12.5.1m に、異常変動発現頻度を CTD 5.3.5.2.1 表 12.5.1n に示した。バイタルサインの投与 30 分前時からの変化量は、投与 5 分後時及び投与 1 時間後又は中止・脱落時のいずれにおいても有意な変化を認めなかっ

たが、異常変動発現頻度は、体温 27.27%（3 例/11 例）であり、血圧、脈拍数及び呼吸数は 0.00%（0 例/11 例）であった。

(4) 血清セレン濃度

血清セレン濃度を表 2.7.6-17、治験薬投与による血清セレン濃度の変化（投与 3 時間前からの変化量）を表 2.7.6-18 に示した。事前検査における血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、11.90±1.36、投与 3 時間前は 11.52±0.97、投与 1 時間後又は中止・脱落時は 13.70±1.76 であり、有意な上昇を認めたが（p<0.001）、いずれも基準値範囲内であった。

表 2.7.6-17　血清セレン濃度（第 I 相試験）

項目	単位	n	平均値	標準偏差	最小値	最大値	95%CI
事前検査	μg/dL	11	11.90	1.36	10.10	14.30	10.99～12.82
投与 3 時間前	μg/dL	11	11.52	0.97	10.10	13.40	10.87～12.18
投与 1 時間後又は中止・脱落時	μg/dL	11	13.70	1.76	11.80	16.80	12.51～14.88

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 12.5.1o

表 2.7.6-18　治験薬投与による血清セレン濃度の変化（投与 3 時間前からの変化量）（第 I 相試験）

項目	単位	n	平均値	標準偏差	最小値	最大値	t	p 値
血清セレン濃度変化量	μg/dL	11	2.17	1.09	-0.1	3.8	6.58	<0.001

Data source：CTD 5.3.5.2.1　表 12.5.1p

2.7.6.1.4 結論及び考察

本試験は、FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性を検討するため、第 I 相試験を実施した。試験は、健康な日本人成人男性志願者を対象とし、FPF3400 を末梢静脈内投与した。

本試験の登録症例数は 11 例、治験薬投与症例数は 11 例であり、文書による同意が適切に取得されていた。各被験者は、治験実施計画書に規定された選択基準、除外基準を満たしており、治験参加に特に問題はみられなかった。

各被験者は、日局生理食塩液で希釈された FPF3400 を、予め確保された静脈内ルートに静脈内に投与された。投与開始後の中止・脱落症例は 1 例であった。治験実施計画書からの逸脱は 1 例で認められた。規定の検査が実施時期の許容範囲内に実施されなかった逸脱であったため、PPS 解析から除外された。その他、特に問題はみられなかった。

主要評価項目である NRS は、投与前における平均値±SD は 0.54±0.82 であり、95%CI は-0.00～1.09 であった。その後、投与 1, 5, 15, 30 分後及び投与 1 時間後又は中止・脱落時における経時変化は、それぞれ 0.45±1.50（95%CI : -0.55～1.46）、0.10±0.31（95%CI : -0.12～0.32）、0.00±0.00（95%CI : -）、0.00±0.00（95%CI : -）及び 0.18±0.60（95%CI : -0.22～0.58）であった。各時期とも信頼区間内であったことから、各評価時期間の差は認められ

なかった。これらより、治験薬投与後の NRS は、投与前と比較して悪化傾向を示さず、また、有意な変化を示さなかったと考えられた。

安全性について、SP 11 例において、治験薬投与終了時までにみられた有害事象の発現件数は 7 件（因果関係が否定できない：5 件、因果関係なし：2 件）であった。因果関係が否定できない有害事象 5 件のうち、Grade 3 以上と判定された有害事象は 0 件であった。また、死亡例、及びその他の重篤な有害事象は 0 件であった。

以上より、FPF3400 の末梢静脈内投与時における安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.2 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—

2.7.6.2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	TPN 療法施行中のセレン欠乏を示す患者における FPF3400 の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン及び対象の種類	非盲検、非対照
対象患者	1) 選択基準 以下のすべての項目に該当する患者 (1) 以下のいずれかを満たす患者 i) TPN 療法のみを施行している患者 ii) TPN 療法に経腸栄養療法を併用しており、経腸栄養療法の内容を投与開始予定日 4 週間前より変更せず、投与開始以後も継続が見込まれる患者 (2) 同意取得時 1 歳以上の患者で、入院・外来を問わない。 なお、試験開始にあたり、安全性確保のため一定期間は入院とした。 (3) 適格性検査による血清セレン濃度が基準値下限未満の患者 (4) TPN 療法が 4 週間以上必要と見込まれる患者 (5) 乳幼児において、担当医師が必要と判断し、ミルクを経口摂取している場合は、その内容を投与開始予定日 4 週間前より変更せず、投与開始以後も継続が見込まれる患者 (6) 以下のいずれかを満たす患者 i) 同意取得時 20 歳以上の患者：本人が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、同意の能力を欠くこと等により、本人からの同意取得が困難な場合、代諾者となるべき者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 ii) 同意取得時 6 歳以上 19 歳以下の患者：本人が担当医師からアセント説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思によるアセントが文書にて得られ、かつ患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、アセントの能力を欠くこと等により、本人からのアセント取得が困難な場合、患者の両親/法的保護者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 iii) 同意取得時 1 歳以上 5 歳以下の患者：患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた

	後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。 2) 除外基準 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 (1) 治験薬の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症のある患者 (2) 投与開始予定日 4 週間前から院内セレン製剤及びセレンを配合した製剤の投与、並びにセレン補給又は強化を目的とした食品の摂取を行った患者 (3) 妊娠中、授乳中あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者 (4) 同意取得前 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 (5) 合併症や臓器障害等によって治験の安全な遂行又は妥当な判定が困難等の理由により、担当医師が不適当と判断した患者
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 目標症例数：40 例 登録例数：16 例 SP：15 例 FAS：15 例 PPS：15 例
使用薬剤	被験薬：FPF3400 一般名：亜セレン酸ナトリウム（和名）、Sodium selenite（洋名） 成分・含量（1 バイアル中）：亜セレン酸ナトリウム 219 μg （セレンとして 100 μg） 剤形：注射剤 製造番号（有効年月日）： [redacted]（[redacted] 年 [redacted] 月）（[redacted] 年 [redacted] 月）（[redacted] 年 [redacted] 月） [redacted]（[redacted] 年 [redacted] 月）（[redacted] 年 [redacted] 月）（[redacted] 年 [redacted] 月） [redacted]（[redacted] 年 [redacted] 月）
用法・用量	1) 投与方法 FPF3400 を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に 6～24 時間かけて持続点滴静注した。これを 4 週間連日施行した。投与期間中は投与方法を変更不可とした。 また、血清セレン濃度が基準値上限（表 2.7.6-1）を超えた場合は休薬し、その後、上限を下回ったら投与を再開した。 2) 投与量 (1) 投与開始時 12 歳以上の被験者：FPF3400 を 1 バイアル（セレンとして 100 μg）/日投与した。 (2) 投与開始時 1 歳以上 11 歳以下の被験者：FPF3400 をセレンとして 2 μg/kg/日投与した（上限を 100 μg/日とした）。なお、投

	与期間中に 12 歳になった被験者の投与量は変更不可とした。
投与期間	4 週間
併用薬および併用療法	1) 併用禁止薬 同意取得日より投与 4 週間後又は中止・脱落時までは、院内セレン製剤、セレンを配合した製剤の投与を禁止した。 2) 禁止事項 以下の事項を禁止とした。 (1) 同意取得日より投与 4 週間後又は中止・脱落時までは、セレンの補給又は強化を目的とした食品の摂取を禁止した。 (2) 投与開始日より投与 4 週間後又は中止・脱落時までは、TPN 療法のみを施行している被験者は中心静脈以外の経路からの栄養摂取を禁止した。 (3) 投与開始日より投与 4 週間後又は中止・脱落時までは、TPN 療法に経腸栄養療法を併用している被験者はこれら以外の経路からの栄養摂取を禁止した。また、経腸栄養の内容の変更は、投与開始予定日の 4 週間前から投与 4 週間後又は中止・脱落時まで禁止した。
検査・観察項目および時期	検査、観察、調査、評価項目のスケジュールを表 2.7.6-19 に示した。
評価方法および評価基準	1) 主要評価項目 血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量 2) 副次的評価項目 (1) 有効性評価 i) 血清セレン濃度の経時的推移 ii) 血清セレン濃度の基準値下限（表 2.7.6-1）到達率 iii) 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移 iv) 臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率 (2) 安全性評価 i) 臨床検査 ii) 標準 12 誘導心電図（臥位：QTcB 及び QTcF 評価を含む） iii) 心エコー（担当医師の医学的判断により必要と判断された場合） iv) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重 v) 有害事象
解析方法	1) 解析したデータセット 有効性の解析対象集団は、FAS 解析対象集団とした。また、参考として PPS 解析対象集団で解析を行うこととした。SP 解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。 2) 有効性の評価

	(1) 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した。 (2) 副次的評価項目 i) 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した。 ii) 血清セレン濃度基準値下限到達率 : 血清セレン濃度が投与期間内に基準値下限（表 2.7.6-1）に達した被験者数を総計し、基準値下限到達率を評価した。 iii) 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した。 iv) 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した。 3) 安全性評価 (1) 臨床検査 i) 定量的データの検査 : 治験薬の投与前値と比較し評価した。 ii) 定性データの検査 : 治験薬の投与前と比較し評価した。 (2) 標準 12 誘導心電図（臥位 : QTcB 及び QTcF 評価を含む） (3) 心エコー（担当医師の医学的判断により必要と判断された場合） (4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重 (5) 有害事象 治験薬投与開始後に発生した有害事象について、有害事象発現例数、発現件数及び頻度、因果関係の有無による有害事象発現例数、発現件数及び頻度により要約を行った。因果関係が否定できない有害事象については、程度による集計も行った。
代表施設名および施設数	[redacted] [redacted] 他 21 施設 23 診療科
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6-19　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール（短期試験）

各時期	投与開始4週間前	投与開始2週間前	投与期間				
実施時期			投与開始日		投与開始1週間後	投与開始2週間後	投与開始4週間後又は中止・脱落時
			投与前	投与後			
許容範囲(日)		+9	±0		±2	±2	+2
同意取得・評価項目							
治験参加の同意	○						
適格性検査		○					
患者背景	○						
FPF3400の投薬状況				←→			
併用薬剤の使用状況		←→					
輸液剤及び経腸栄養剤の使用状況	←→						
有効性に関する項目							
血清セレン濃度		○	○		○	○	○
血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性			●		●	●	●
臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）			●		△	△	●
安全性に関する項目							
臨床検査			●		●	●	●
標準12誘導心電図（臥位：QTcB及びQTcF評価を含む）			●		●	●	●
心エコー			△		△	△	△
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重			●		●	●	●
有害事象				←→			

○：必須

●：必須。ただし、医療上やむを得ないものである場合は必須としない。

△：必要に応じて実施

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 9.5-1

2.7.6.2.2 被験者の内訳

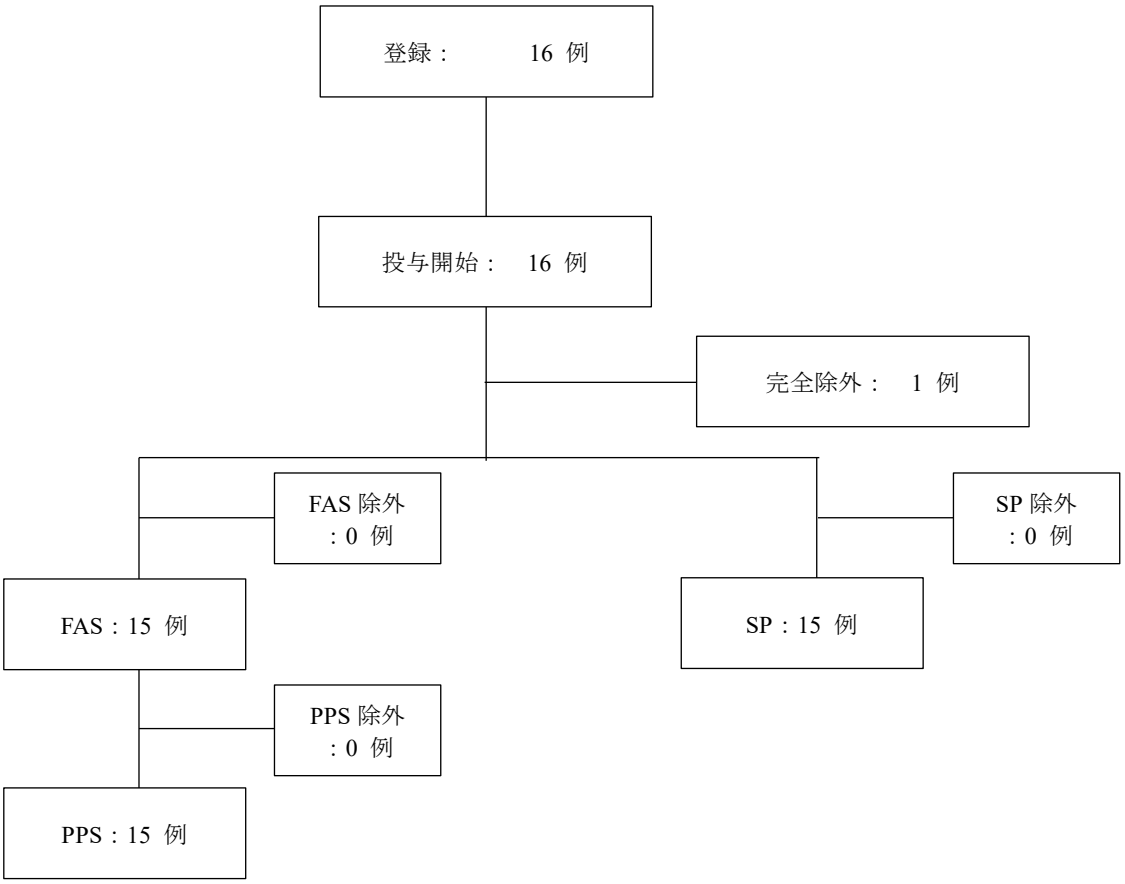
1)　被験者の内訳

本試験の同意取得症例は 19 例であり、そのうち登録前脱落症例が 3 例であった。

残る 16 例を登録し、治験薬投与を開始した。登録症例における年齢区分の内訳は、1 歳以上 5 歳以下 1 例、6 歳以上 11 歳以下 5 例、12 歳以上 18 歳以下 2 例、19 歳以上 8 例であった。1 歳以上 5 歳以下の区分で、重大な GCP 違反があり、有効性及び安全性評価から完全に除外する症例が 1 例あった。なお、重大な GCP 違反の内容は「医師署名を医師の許可なく CRC が代筆した。」であった。

投与開始症例 16 例のうち、全例が投与終了し、中止・脱落症例は 0 例、FPF3400-03-02 試験継続症例は 14 例であった。

データ固定後における解析対象集団の構成を図 2.7.6-2 に示した。



Data source：CTD 5.3.5.2.2 図 11.1-1

図 2.7.6-2 解析対象集団（短期試験）

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 15 例の被験者背景を表 2.7.6-20～表 2.7.6-23 に示した。本試験では、有効性解析対象集団（FAS、PPS）と安全性解析対象集団（SP）は同一であった。

被験者の性別は、FAS 15 例中男性 9 例（60.0%）、女性 6 例（40.0%）であった。同意取得時の年齢（歳、平均値±SD）は 28.0±21.3 であった。

身長（cm、平均値±SD）は 142.27±28.54、最小値 89.6、中央値 146.00、最大値 172.1、体重（kg、平均値±SD）は 35.86±19.03、最小値 9.0、中央値 36.40、最大値 66.0 であった。

原疾患名は、15 例全例が消化管に関連したものであり、最も割合が高かったのは短腸症候群であった（4 例、26.7%）。罹病期間は、年齢に依存して長期化する傾向を示した。

栄養療法投与経路は、15 例全例が中心静脈又は経静脈であり、15 例中 4 例（26.7%）で経腸（胃瘻、腸瘻等）を併用していた。栄養療法施行期間に年齢区分別の傾向はみられなかった。

一般状態は、年齢区分別では、PS0 又は PS1 の被験者は 19 歳以上の区分で、PS3 又は PS4 の被験者は、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下の区分で多くみられた。

既往歴、合併症については、いずれの年齢区分においても「有」の被験者割合が高かった。

適格性検査における血清セレン濃度は、年齢の上昇に従い平均値、中央値及び最大値は増加した。各年齢区分とも、最小値は検出限界の下限値未満であった。

表 2.7.6-20　被験者背景（短期試験）

項目		解析対象例数（n＝15） 例数　（%）
性別	男	9　（60.0）
	女	6　（40.0）
（同意取得時）年齢（歳）	例数	15
	平均値	28.0
	標準偏差	21.3
	最小値	6
	中央値	27.0
	最大値	67
	95%信頼区間	16.2～39.8
（同意取得時）年齢（カテゴリー）	6～11 歳	5　（33.3）
	12～18 歳	2　（13.3）
	19 歳以上	8　（53.3）
身長（cm）	例数	15
	平均値	142.27
	標準偏差	28.54
	最小値	89.6
	中央値	146.00
	最大値	172.1
	95%信頼区間	126.47～158.08
身長（カテゴリー）	100cm 未満	1　（6.7）
	100～120cm 未満	4　（26.7）
	120～140cm 未満	1　（6.7）
	140～160cm 未満	4　（26.7）
	160cm 以上	5　（33.3）
体重（kg）	例数	15
	平均値	35.86
	標準偏差	19.03
	最小値	9.0
	中央値	36.40
	最大値	66.0
	95%信頼区間	25.32～46.40
体重（カテゴリー）	10kg 未満	1　（6.7）
	10～20kg 未満	3　（20.0）
	20～30kg 未満	3　（20.0）
	30～40kg 未満	1　（6.7）
	40～50kg 未満	3　（20.0）
	50kg 以上	4　（26.7）

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.2-1

表 2.7.6-21　疾患に関する集計（短期試験）

項目		1～5 歳 （n=0） 例数　（%）	6～11 歳 （n=5） 例数　（%）	12～18 歳 （n=2） 例数　（%）	19 歳以上 （n=8） 例数　（%）	解析対象例数 （n=15） 例数　（%）
原疾患名	クローン病	0	0　（0.0）	0　（0.0）	2　（25.0）	2　（13.3）
	ヒルシュスプルング病類縁疾患	0	1　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
	吸収不良症候群	0	1　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
	強皮症	0	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（12.5）	1　（6.7）
	先天性食道閉鎖症	0	0　（0.0）	1　（50.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
	先天性微絨毛萎縮症	0	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（12.5）	1　（6.7）
	短腸症候群	0	0　（0.0）	1　（50.0）	3　（37.5）	4　（26.7）
	腸管機能不全	0	1　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
	潰瘍性大腸炎	0	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（12.5）	1　（6.7）
	慢性仮性腸閉塞症	0	1　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
	慢性特発性偽性腸閉塞症	0	1　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
罹病期間（月）	例数	0	5	2	8	15
	平均値		71.8	95.0	150.6	116.9
	標準偏差		18.8	110.3	152.1	118.2
	最小値		49	17	2	2
	中央値		72.0	95.0	72.0	72.0
	最大値		99	173	360	360
	95%信頼区間		48.4～95.2	-896.1～1086.1	23.5～277.8	51.5～182.4
栄養療法投与経路（重複集計）	経静脈	0	2　（40.0）	2　（100.0）	8　（100.0）	12　（80.0）
	経腸	0	1　（20.0）	1　（50.0）	2　（25.0）	4　（26.7）
	その他	0	1　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（6.7）
栄養療法施行期間（月）	例数	0	5	2	8	15
	平均値		44.0	95.0	21.5	38.8
	標準偏差		21.7	110.3	28.3	45.1
	最小値		14	17	1	1
	中央値		55.0	95.0	8.5	17.0
	最大値		62	173	72	173
	95%信頼区間		17.0～71.0	-896.1～1086.1	-2.2～45.2	13.8～63.8

項目		1～5 歳 (n=0) 例数　(%)	6～11 歳 (n=5) 例数　(%)	12～18 歳 (n=2) 例数　(%)	19 歳以上 (n=8) 例数　(%)	解析対象例数 (n=15) 例数　(%)
一般状態	PS0	0	0　(0.0)	0　(0.0)	4　(50.0)	4　(26.7)
	PS1	0	2　(40.0)	1　(50.0)	2　(25.0)	5　(33.3)
	PS2	0	1　(20.0)	0　(0.0)	1　(12.5)	2　(13.3)
	PS3	0	1　(20.0)	0　(0.0)	1　(12.5)	2　(13.3)
	PS4	0	1　(20.0)	1　(50.0)	0　(0.0)	2　(13.3)

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.2-2

表 2.7.6-22　既往歴・合併症・併用薬剤に関する集計（短期試験）

項目		1～5 歳 (n=0) 例数　(%)	6～11 歳 (n=5) 例数　(%)	12～18 歳　(n=2) 例数　(%)	19 歳以上　(n=8) 例数　(%)	解析対象例数 (n=15) 例数　(%)
アレルギー歴	無	0	1　(20.0)	1　(50.0)	5　(62.5)	7　(46.7)
	有	0	4　(80.0)	1　(50.0)	3　(37.5)	8　(53.3)
医薬品副作用歴	無	0	3　(60.0)	2　(100.0)	5　(62.5)	10　(66.7)
	有	0	2　(40.0)	0　(0.0)	3　(37.5)	5　(33.3)
既往歴	無	0	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(12.5)	1　(6.7)
	有	0	5　(100.0)	2　(100.0)	7　(87.5)	14　(93.3)
合併症	無	0	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(12.5)	1　(6.7)
	有	0	5　(100.0)	2　(100.0)	7　(87.5)	14　(93.3)
併用薬剤	有	0	5　(100.0)	2　(100.0)	8　(100.0)	15　(100.0)

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.2-3

表 2.7.6-23　適格性に関する集計（短期試験）

項目		1～5 歳 （n=0） 例数　（%）	6～11 歳 （n=5） 例数　（%）	12～18 歳　（n=2） 例数　（%）	19 歳以上　（n=8） 例数　（%）	解析対象例数 （n=15） 例数　（%）
血清セレン濃度	例数	0	5	2	8	15
	平均値		1.94	2.85	4.59	3.47
	標準偏差		1.52	2.62	2.57	2.46
	最小値		1.0	1.0	1.0	1.0
	中央値		1.00	2.85	4.25	2.90
	最大値		4.5	4.7	9.0	9.0
	95%信頼区間		0.05～3.83	-20.66～26.36	2.44～6.73	2.11～4.84

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.2-4

2.7.6.2.3 試験結果

2.7.6.2.3.1 有効性

1) 主要評価項目

主要評価項目「血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量」を表 2.7.6-24 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・脱落時は 9.06±1.90 であった。投与前から投与 4 週間後又は中止・脱落時の変化量は 5.70±2.42 であり、統計的な有意差が認められた。

表 2.7.6-24　投与前と投与 4 週間後の血清セレン濃度の変化量（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			

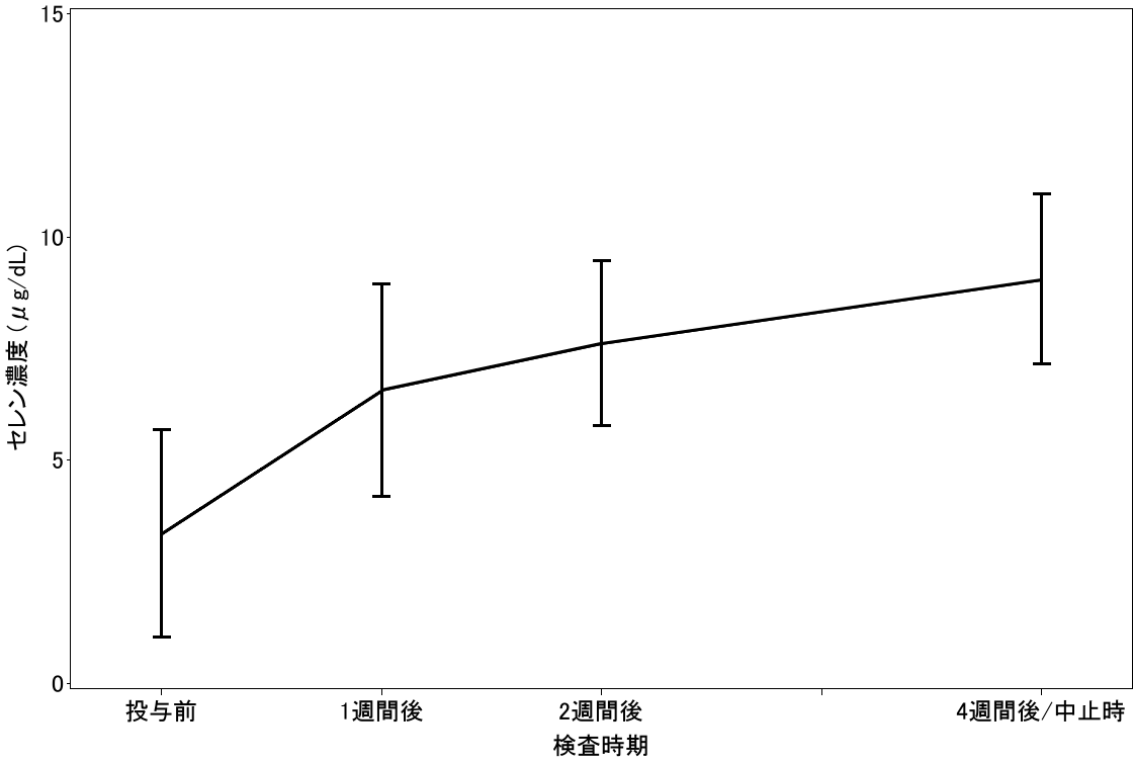
測定値、投与前からの変化量は平均値±標準偏差で示した。
4 週間後/中止時は、投与 4 週間後又は中止・脱落時を示す。
Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-1

2) 副次的評価項目

(1) 血清セレン濃度の経時的推移

血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.6-3 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、標準偏差、最小値、中央値、最大値、95% CI）は表 2.7.6-25 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、1 週間後は 6.57±2.37、2 週間後 7.62±1.84、4 週間後 9.06±1.90 と経時的に上昇傾向を示した。



Data source：CTD 5.3.5.2.2　図 11.4-1

図 2.7.6-3　血清セレン濃度の経時的推移（短期試験）

表 2.7.6-25　血清セレン濃度の要約統計量（短期試験）

	測定値							投与前からの変化量							
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

(2) 血清セレン濃度基準値下限到達率

血清セレン濃度基準値下限到達率を表 2.7.6-26 に示した。

投与 1 週間後の基準値下限到達率は 6.7%（基準値到達症例数 1 例）、2 週間後は 33.3%（5 例）、4 週間後又は中止・脱落時は 60.0%（9 例）であり、投与期間に依存して上昇傾向を示した。

表 2.7.6-26　血清セレン濃度基準値下限到達率（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

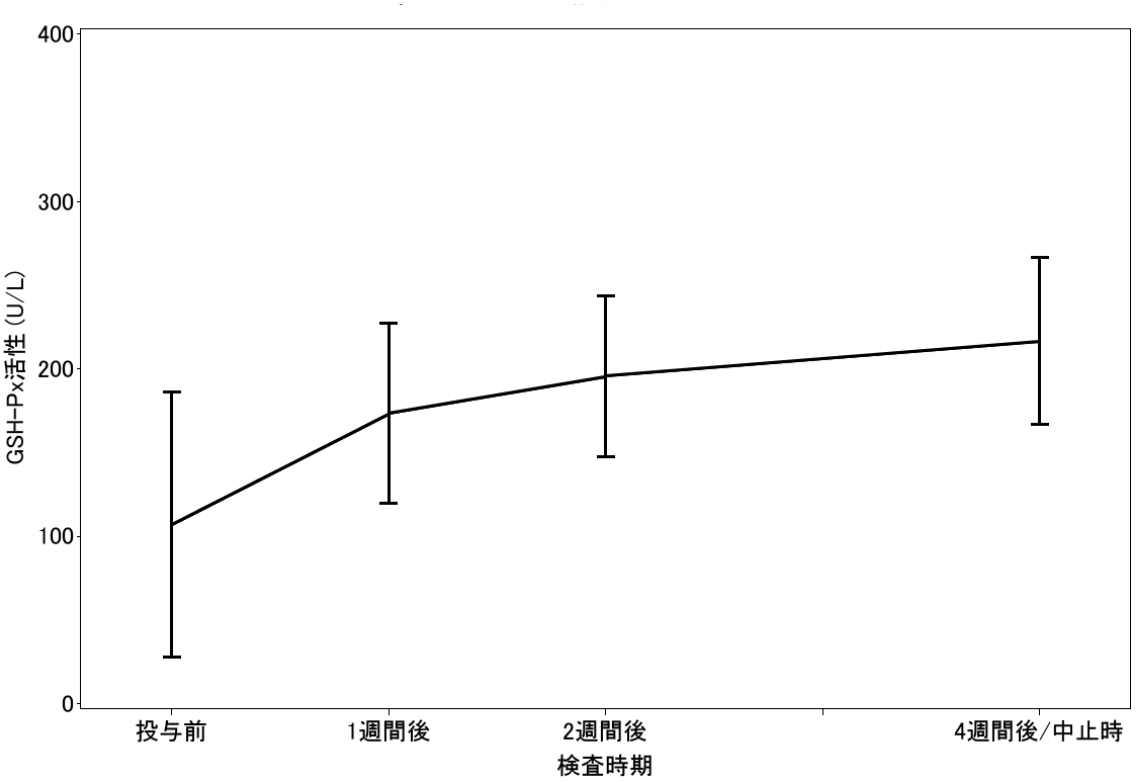
Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-3

(3) 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移

血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を図 2.7.6-4 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、標準偏差、最小値、中央値、最大値、95 %CI）は表 2.7.6-27 に示した。

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 と経時的に上昇傾向を示した。

投与前からの変化量は 1 週間後 66.43±53.17、2 週間後 88.56±66.30、4 週間後又は中止・脱落時 109.37±90.40 であり統計的な有意差が認められた。



Data source：CTD 5.3.5.2.2　図 11.4-2

図 2.7.6-4　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（短期試験）

表 2.7.6-27　血漿 GSH-Px 活性の要約統計量（短期試験）

	測定値							投与前からの変化量							
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

(4) 臨床所見の改善率

i) 爪

爪の改善率を CTD 5.3.5.2.2 表 11.4-4 に示した。爪の症状について、投与前所見は「無」が 14 例、「有」が 1 例であった。

投与前の色の変化は、15 例すべてが「無」であり、形状の変化及びその他は「無」が 14 例、「有」が 1 例であった。

投与前の症状「有」の 1 例に「無」の 3 例を加え、合わせて 4 例が 1 週間後、2 週間後に観察を実施した。その結果、色、形状、その他について 4 例すべて変化なし、投与 4 週間後又は中止・脱落時では 15 例すべてが変化なしであり、改善率はいずれの検査時期も 0.0%であった。

ii) 毛髪

毛髪の改善率を CTD 5.3.5.2.2 表 11.4-5 に示した。毛髪の症状について、投与前所見は「無」が 13 例、「有」が 2 例であった。

投与前において、色の変化及び形状の変化は、「無」が 14 例、「有」が 1 例であり、その他の変化は 15 例すべてが「無」であった。

投与前所見が「有」の 2 例に「無」の 2 例を加えた 4 例が 1 週間後、2 週間後に観察を実施した。その結果、色、形状、その他について 4 例すべて変化なし、投与 4 週間後又は中止・脱落時では 15 例すべてが変化なしであった。改善率はいずれの評価時期も 0.0%であった。

iii) 筋力（握力・下肢筋力）、筋肉痛

(i) 握力

各評価時期における握力を CTD 5.3.5.2.2 表 11.4-6 に示した。投与前と比較して投与後の各評価時期で明らかな増加はみられなかった。投与前と投与 4 週間後の変化量（kg、平均値±SD）は、1.51±2.83 であり、統計的に有意な差を示さなかった（p＝0.1070）。また、投与 4 週間後の変化率（%、平均値±SD）は、6.03±11.37 であった。

4 例が欠測となったが、いずれも小児症例であり、その理由は立位不安定、脳性まひによる測定困難であった。

(ii) 下肢筋力

各評価時期における下肢筋力を CTD 5.3.5.2.2 表 11.4-7 に示した。投与前と比較して投与後の各評価時期で明らかな増加はみられなかった。投与前と投与 4 週間後の変化量（kg、平均値±SD）は、2.03±3.93 であり、統計的に有意な差を示さなかった（p＝0.1008）。また、投与 4 週間後の変化率（%、平均値±SD）は、21.50±34.82 であった。3 例が欠測となったが、いずれも小児症例であり、その理由は疼痛、脳性まひによる測定困難であった。

(iii) 筋肉痛

各評価時期における筋肉痛所見の有無、及び「有」の Grade 判定を CTD 5.3.5.2.2 表 11.4-8 に示した。投与前評価実施症例数は 13 例、このうち、投与開始前「無」の症例は 12 例、「有」（Grade 1）は 1 例であった。以降、投与 4 週間後まで経時的な変化は認められなかった。2 例が欠測となったが、いずれも小児症例であり、その理由は脳性まひによる運動障害、脳性まひによる測定困難であった。

2.7.6.2.3.2 有効性（部分集団）

1) 血清セレン濃度

FAS 15 例の血清セレン濃度を性別、年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）を部分集団とし、「主要評価項目」の「血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量」と同様、解析した。

(1) 性別

性別の血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量を表 2.7.6-28 に示した。

男性（9 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 4.41±2.25 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 9.70±1.57、投与前からの変化量は 5.29±2.68 であった。

女性（6 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 1.78±1.45 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 8.10±2.07、投与前からの変化量は 6.32±2.03 であった。

表 2.7.6-28　血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（性別）（短期試験）

分類	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
男	投与前	9	4.41 ± 2.25			
	1 週間後	9	7.51 ± 2.13	3.10 ± 1.29	2.11～4.09	p<0.0001*
	2 週間後	9	8.36 ± 1.65	3.94 ± 2.28	2.19～5.70	p＝0.0008*
	4 週間後/中止時	9	9.70 ± 1.57	5.29 ± 2.68	3.23～7.35	p＝0.0003*
女	投与前	6	1.78 ± 1.45			
	1 週間後	6	5.15 ± 2.13	3.37 ± 1.69	1.59～5.14	p＝0.0045*
	2 週間後	6	6.52 ± 1.64	4.73 ± 1.43	3.23～6.24	p＝0.0005*
	4 週間後/中止時	6	8.10 ± 2.07	6.32 ± 2.03	4.18～8.45	p＝0.0006*

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-9

(2) 年齢 2 区分

投与量別にあたる年齢 2 区分の血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量を表 2.7.6-29 に示した。

投与量を 2 μg/kg/日で算出する 11 歳以下（5 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 1.94±1.56 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 7.66±1.95 であった。投与前からの変化量は 5.72±1.68 であった。

投与量が 100 μg/日である 12 歳以上（10 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 4.07±2.38 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 9.76±1.51 であった。投与前からの変化量は 5.69±2.80 であった。

表 2.7.6-29　血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（年齢 2 区分）（短期試験）

分類	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
11 歳以下	投与前	5	1.94 ± 1.56			
	1 週間後	5	4.50 ± 1.90	2.56 ± 0.62	1.79～3.33	p＝0.0008*
	2 週間後	5	6.20 ± 1.61	4.26 ± 1.00	3.02～5.50	p＝0.0007*
	4 週間後/中止時	5	7.66 ± 1.95	5.72 ± 1.68	3.64～7.80	p＝0.0016*
12 歳以上	投与前	10	4.07 ± 2.38			
	1 週間後	10	7.60 ± 1.90	3.53 ± 1.60	2.38～4.68	p<0.0001*
	2 週間後	10	8.33 ± 1.56	4.26 ± 2.36	2.57～5.95	p＝0.0003*
	4 週間後/中止時	10	9.76 ± 1.51	5.69 ± 2.80	3.69～7.69	p＝0.0001*

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-10

(3) 年齢 4 区分

年齢 4 区分の血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量を表 2.7.6-30 に示した。なお、1 歳以上 5 歳以下区分は 0 例であった。

6 歳以上 11 歳以下（5 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 1.94±1.56 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 7.66±1.95 であった。投与前からの変化量は 5.72±1.68 であった。

12 歳以上 18 歳以下（2 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 2.90±2.69 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 9.70±0.85 であった。投与前からの変化量は 6.80±3.54 であった。

19 歳以上（8 例）の血清セレン濃度（μg/dL、平均値±SD）は、投与前 4.36±2.40 に対して 4 週間後又は中止・脱落時 9.78±1.68 であった。投与前からの変化量は 5.41±2.80 であった。

表 2.7.6-30　血清セレン濃度の治験薬投与前後における変化量（年齢 4 区分）（短期試験）

分類	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
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 週間後	5	4.50 ± 1.90	2.56 ± 0.62	1.79～3.33	p＝0.0008*
	2 週間後	5	6.20 ± 1.61	4.26 ± 1.00	3.02～5.50	p＝0.0007*
	4 週間後/中止時	5	7.66 ± 1.95	5.72 ± 1.68	3.64～7.80	p＝0.0016*
12～18 歳	投与前	2	2.90 ± 2.69			
	1 週間後	2	7.15 ± 2.62	4.25 ± 0.07	3.61～4.89	p＝0.0075*
	2 週間後	2	8.15 ± 0.07	5.25 ± 2.62	-18.26～28.76	p＝0.2157
	4 週間後/中止時	2	9.70 ± 0.85	6.80 ± 3.54	-24.97～38.57	p＝0.2243
19 歳以上	投与前	8	4.36 ± 2.40			
	1 週間後	8	7.71 ± 1.89	3.35 ± 1.77	1.87～4.83	p＝0.0011*
	2 週間後	8	8.38 ± 1.77	4.01 ± 2.42	1.99～6.03	p＝0.0022*
	4 週間後/中止時	8	9.78 ± 1.68	5.41 ± 2.80	3.07～7.75	p＝0.0009*

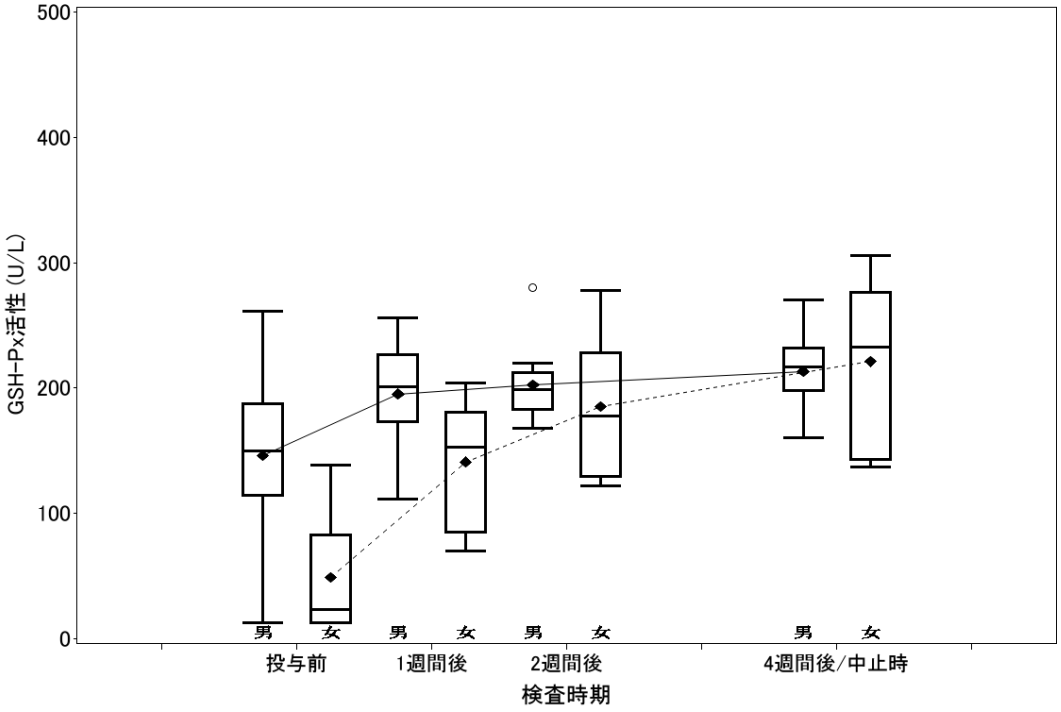
Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 11.4-11

2)　血漿 GSH-Px 活性

FAS 15 例の血漿 GSH-Px 活性を性別、年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）を部分集団とし、「副次的評価項目」の「血漿 GSH-Px 活性の経時的推移」と同様、解析した。

(1)　性別

性別の血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（Box プロット）を図 2.7.6-5 に示した。男性（9 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後又は中止・脱落時についてそれぞれ 145.99±70.90、195.33±43.21、202.60±33.83、213.41±36.09 であり、経時的に上昇傾向を示した。女性（6 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後又は中止・脱落時についてそれぞれ 48.90±51.88、140.97±54.30、185.38±66.55、221.18±69.65 であり、経時的に上昇傾向を示した。



Data source：CTD 5.3.5.2.2　図 11.4-3

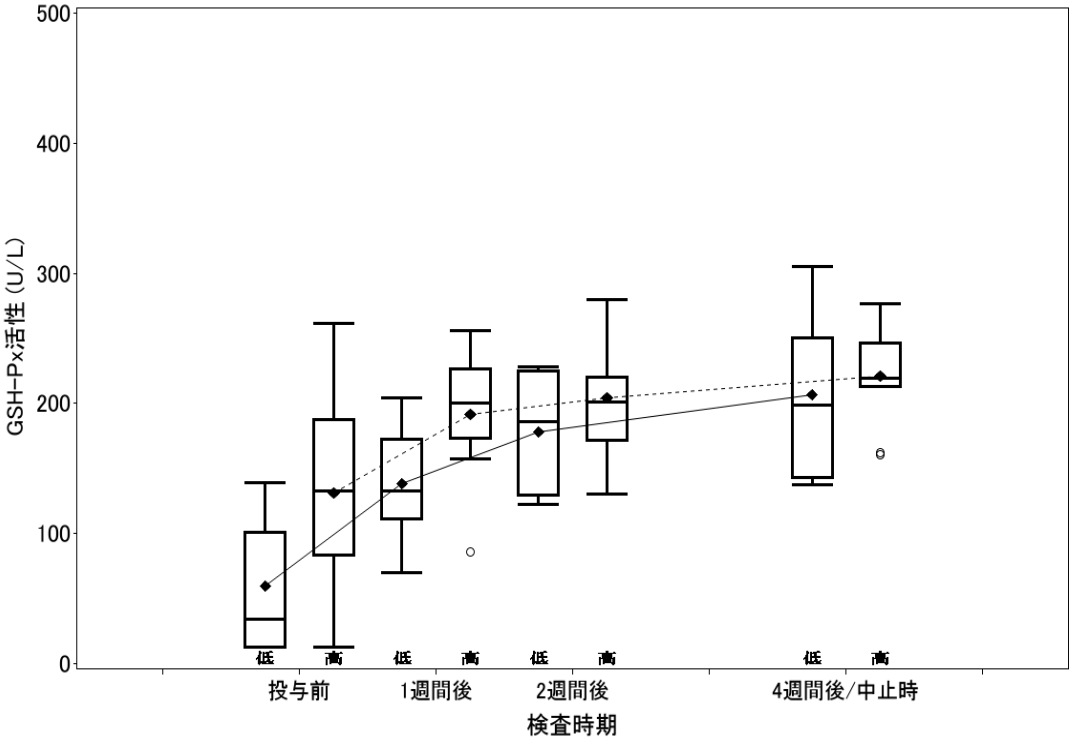
図 2.7.6-5　血漿 GSH-Px 活性の推移図（性別 Box plot）（短期試験）

(2) 年齢 2 区分

投与量別にあたる年齢 2 区分の血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（Box プロット）を図 2.7.6-6 に示した。

11 歳以下（5 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後又は中止・脱落時についてそれぞれ 59.70±57.16、138.24±52.26、178.04±50.65、206.94±71.88 であり、経時的に上昇傾向を示した。

12 歳以上（10 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後又は中止・脱落時についてそれぞれ 130.88±80.04、191.26±47.17、204.55±46.86、221.31±38.78 であり、経時的に上昇傾向を示した。



Data source：CTD 5.3.5.2.2　図 11.4-4

図 2.7.6-6　血漿 GSH-Px 活性の推移図（年齢 2 区分別 Box plot）（短期試験）

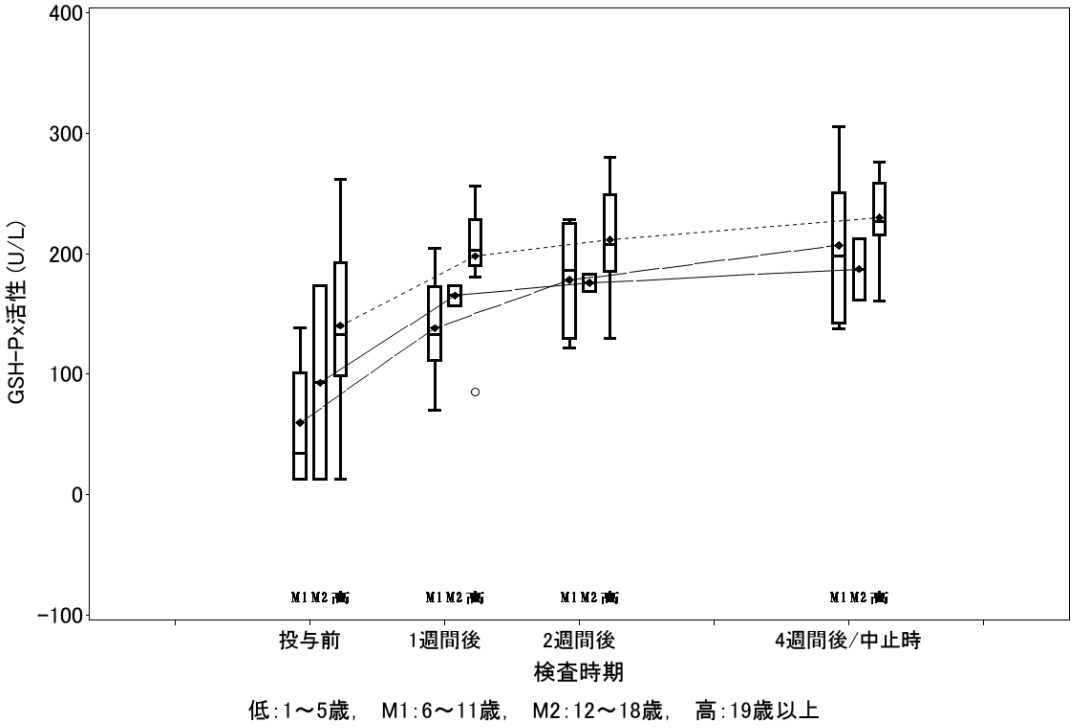
(3) 年齢 4 区分

年齢 4 区分の血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（Box プロット）を図 2.7.6-7 に示した。

6 歳以上 11 歳以下（5 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、1 歳以上 5 歳以下の症例が 0 であるため、年齢 2 区分と同一データである。

12 歳以上 18 歳以下（2 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後又は中止・脱落時についてそれぞれ 92.90±113.70、165.15±11.53、175.75±10.54、187.30±35.92 であり、経時的に上昇傾向を示した。

19 歳以上（8 例）の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後又は中止・脱落時についてそれぞれ 140.38±76.64、197.79±50.98、211.75±50.11、229.81±36.56 であり、経時的に上昇傾向を示した。



Data source：CTD 5.3.5.2.2　図 11.4-5

図 2.7.6-7　血漿 GSH-Px 活性の推移図（年齢 4 区分別 Box plot）（短期試験）

2.7.6.2.3.3 安全性

1)　有害事象（副作用）の表示

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6-31 に示した。

有害事象は、SP 15 例中 11 例（73.3%）で発現した。そのうち、CTCAE v4.0 [3] により Grade 3 以上と判定された有害事象は 15 例中 3 例（20.0%）でみられた。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）が 15 例中 3 例（20.0%）で発現した。

重篤な有害事象は 2 例（13.3%）でみられたが、死亡例はなかった。

表 2.7.6-31　有害事象の簡潔な要約（短期試験）

	安全性解析対象 (n＝15)		
	例数	%	95%信頼区間
有害事象	11	73.3	44.9～92.2
Grade 3 以上の有害事象	3	20.0	4.3～48.1
関連性が否定できない有害事象	3	20.0	4.3～48.1
重篤な有害事象	2	13.3	1.7～40.5

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 12.2-1

(2)　有害事象の表示

全ての有害事象の集計を表 2.7.6-32 に示した。

有害事象は、SP 15 例中 11 例（73.3%）22 件発現した。そのうち、重篤な有害事象は 2 例（13.3%）2 件であった。副作用は 3 例（20.0%）3 件発現した。重篤な副作用はみられなかった。

20%以上の発現がみられた有害事象は、SOC 別では感染症および寄生虫症が 3 例（20.0%）発現し、そのうち医療機器関連感染（Grade 3）、感染（Grade 3）およびウイルス性上気道感染（Grade 1）が各 1 例（6.7%）であった。また、胃腸障害は 3 例（20.0%）発現し、その内訳は悪心（Grade 1）、胃腸出血（Grade 1）、口内炎（Grade 1）、肛門出血（Grade 1）が各 1 例（6.7%）であった。また、20%以上の発現がみられた PT はなかった。

表 2.7.6-32　全ての有害事象の集計（短期試験）

		安全性解析対象 (n=15)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
いずれかの有害事象	11 (73.3)	9 (60.0)	4 (26.7)	3 (20.0)			10 (66.7)	3 (20.0)	11 (73.3)	2 (13.3)
いずれかの有害事象(件数)	22	14	5	3			19	3	20	2
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	1 (6.7)		2 (13.3)			3 (20.0)		1 (6.7)	2 (13.3)
ウイルス性上気道感染	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
医療機器関連感染	1 (6.7)			1 (6.7)			1 (6.7)			1 (6.7)
感染	1 (6.7)			1 (6.7)			1 (6.7)			1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (6.7)	1 (6.7)		1 (6.7)			1 (6.7)		1 (6.7)	
高尿酸血症	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
低カリウム血症	1 (6.7)			1 (6.7)			1 (6.7)		1 (6.7)	
精神障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
うつ病	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
眼障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
羞明	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
耳および迷路障害	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
回転性めまい	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
血管障害	1 (6.7)		1 (6.7)				1 (6.7)		1 (6.7)	
血管炎	1 (6.7)		1 (6.7)				1 (6.7)		1 (6.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)				1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	
鼻出血	1 (6.7)	1 (6.7)						1 (6.7)	1 (6.7)	
喘息	1 (6.7)		1 (6.7)				1 (6.7)		1 (6.7)	
胃腸障害	3 (20.0)	3 (20.0)					3 (20.0)		3 (20.0)	
悪心	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
胃腸出血	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
口内炎	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
肛門出血	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	1 (6.7)						1 (6.7)	1 (6.7)	
発疹	1 (6.7)	1 (6.7)						1 (6.7)	1 (6.7)	
腎および尿路障害	1 (6.7)		1 (6.7)					1 (6.7)	1 (6.7)	
腎機能障害	1 (6.7)		1 (6.7)					1 (6.7)	1 (6.7)	

		安全性解析対象 (n=15)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)				2 (13.3)		2 (13.3)	
カテーテル留置部位疼痛	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
注入部位血管外漏出	1 (6.7)		1 (6.7)				1 (6.7)		1 (6.7)	
発熱	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
製品の問題	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	
医療機器閉塞	1 (6.7)	1 (6.7)					1 (6.7)		1 (6.7)	

(3) 有害事象の分析

i) 重篤度別有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、SP 15 例中 3 例（20.0%）でみられた。PT 別では、医療機器関連感染、感染、低カリウム血症が各 1 例（6.7%）認められたが、いずれも因果関係なしであった。このうち、重篤な有害事象と判定された PT は、医療機器関連感染、感染であった。

ii) 副作用

副作用は、SP 15 例中 3 例（20.0%）でみられた。PT 別では、鼻出血、発疹、腎機能障害が各 1 例（6.7%）みられたが、いずれも Grade 2 以下であった。Grade 3 以上で副作用と認められた有害事象は 0 例（0.0%）であった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本試験では死亡例はみられなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

本試験では、有害事象の発現による死亡はなかった。治験薬との因果関係が否定できない、その他の重篤な有害事象はなかった。

(3) 他の重要な有害事象

本試験では、重篤な有害事象以外の著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、及びそれにより治験薬の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を行った有害事象はみられなかった。

3) 臨床検査値の評価

SP 15 例について、各評価時期における臨床検査異常値を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-5 に、治験薬投与前後の臨床検査値、及び投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-6 に、尿検査の定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-7 に、異常変動発現頻度を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-8 にそれぞれに示した。治験薬投与前後の臨床検査値を比較した結果、投与 1 週間後では、AST（46.2±19.9→61.1±32.2 IU/L、p＝0.0314）、ALT（61.1±39.9→77.5±40.7 IU/L、p＝0.0480）、LDH（186.1±58.2→204.7±63.7 IU/L、p＝0.0203）、K（4.147±0.331→4.363±0.435 mEq/L、p＝0.0198）が有意に増加した。投与 2 週間後では、Ly（28.46±8.26→34.55±11.44％、p＝0.0079）が有意に増加し、Neu（58.64±9.15→52.63±11.82%、p＝0.0090）が有意に減少した。投与 4 週間後又は中止時では、MCV（92.89±7.91→91.74±8.03 fL、p＝0.0332）、Mo（7.48±2.27→6.35±2.86%、p＝0.0373）、Ba（0.55±0.53→0.39±0.45%、p＝0.0473）が有意に減少した。その他の項目は治験薬投与前後で有意差がなかった。

また、施設間での基準値特性はみられなかった。

【追加解析】

本試験では、18 歳以上の被験者について、血清クレアチニンの推算式を用いて eGFR の算出を行った。治験薬投与前後の算出値を比較した結果、投与期間を通して有意差はみられなかった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図の治験薬投与前後の測定値、及び投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-10 に、定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-11 に示した。治験薬投与前後の測定値を比較した結果、投与 2 週間後に QTcB（416.2±28.4→427.6±20.5 msec、p＝0.0018）、QTcF（398.5±22.0→408.9±15.5 msec、p＝0.0093）の有意な延長を認めたが、異常は認められなかった。

(2) 心エコー

心エコーの治験薬投与前後の測定値、及び投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-12 に、定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-13 に示した。治験薬投与期間を通して心エコーの測定を継続した症例は 1 例であり、本試験としての評価はできなかったものの、本症例について治験薬投与前後で特筆すべき傾向はみられなかった。

(3) バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重の治験薬投与前後の測定値と、投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.2 表 14.3-14 に示した。治験薬投与前後の測定値を比較した結果、いずれも有意差はみられなかった。

2.7.6.2.3.4 安全性（部分集団）

1) 有害事象（副作用）の表示

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象は、性別、年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）を部分集団とし、集計を行った。部分集団別の有害事象の概要を表 2.7.6-33 に示した。

i) 性別

性別では、男性 9 例中 6 例（66.7%）、女性 6 例中 5 例（83.3%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は男性 1 例（11.1%）、女性 2 例（33.3%）で認められた。また、副作用は男性 2 例（22.2%）、女性 1 例（16.7%）で認められた。重篤な有害事象は女性 2 例（33.3%）で発現し、男性ではみられなかった。

ii) 年齢 2 区分

年齢 2 区分では、11 歳以下 5 例中 3 例（60.0%）、12 歳以上 10 例中 8 例（80.0%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は 11 歳以下 1 例（20.0%）、

12 歳以上 2 例（20.0%）で認められた。また、副作用は 11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 2 例（20.0%）で認められた。重篤な有害事象は 11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 1 例（10.0%）で発現した。

iii) 年齢 4 区分

年齢 4 区分では、6 歳以上 11 歳以下 5 例中 3 例（60.0%）、12 歳以上 18 歳以下 2 例中 1 例（50.0%）、19 歳以上 8 例中 7 例（87.5%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は 6 歳以上 11 歳以下 1 例（20.0%）、19 歳以上 2 例（25.0%）で認められ、12 歳以上 18 歳以下ではみられなかった。また、副作用は 6 歳以上 11 歳以下 1 例（20.0%）、19 歳以上 2 例（25.0%）で発現し、12 歳以上 18 歳以下では認められなかった。重篤な有害事象は、6 歳以上 11 歳以下 1 例（20.0%）、19 歳以上 1 例（12.5%）で発現し、12 歳以上 18 歳以下ではみられなかった。

表 2.7.6-33　部分集団別有害事象の簡潔な要約（短期試験）

				安全性解析対象 (n＝15)		
因子	分類	対象例数		発現例数	%	95%信頼区間
性別	男	9	有害事象	6	66.7	29.9～92.5
			Grade3 以上の有害事象	1	11.1	0.3～48.2
			関連性が否定できない有害事象	2	22.2	2.8～60.0
			重篤な有害事象	0	0.0	0.0～33.6
	女	6	有害事象	5	83.3	35.9～99.6
			Grade3 以上の有害事象	2	33.3	4.3～77.7
			関連性が否定できない有害事象	1	16.7	0.4～64.1
			重篤な有害事象	2	33.3	4.3～77.7
年齢 2 区分	11 歳以下	5	有害事象	3	60.0	14.7～94.7
			Grade3 以上の有害事象	1	20.0	0.5～71.6
			関連性が否定できない有害事象	1	20.0	0.5～71.6
			重篤な有害事象	1	20.0	0.5～71.6
	12 歳以上	10	有害事象	8	80.0	44.4～97.5
			Grade3 以上の有害事象	2	20.0	2.5～55.6
			関連性が否定できない有害事象	2	20.0	2.5～55.6
			重篤な有害事象	1	10.0	0.3～44.5
年齢 4 区分	1～5 歳	0	有害事象	0		
			Grade3 以上の有害事象	0		
			関連性が否定できない有害事象	0		
			重篤な有害事象	0		
	6～11 歳	5	有害事象	3	60.0	14.7～94.7
			Grade3 以上の有害事象	1	20.0	0.5～71.6
			関連性が否定できない有害事象	1	20.0	0.5～71.6
			重篤な有害事象	1	20.0	0.5～71.6
	12～18 歳	2	有害事象	1	50.0	1.3～98.7
			Grade3 以上の有害事象	0	0.0	0.0～84.2
			関連性が否定できない有害事象	0	0.0	0.0～84.2
			重篤な有害事象	0	0.0	0.0～84.2
	19 歳以上	8	有害事象	7	87.5	47.3～99.7
			Grade3 以上の有害事象	2	25.0	3.2～65.1
			関連性が否定できない有害事象	2	25.0	3.2～65.1
			重篤な有害事象	1	12.5	0.3～52.7

Data source：CTD 5.3.5.2.2　表 12.2-2

(2) 有害事象の分析

i) 性別

いずれかの性別で 20%以上の発現がみられた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症（男性 0 例（0.0%）、女性 3 例（50.0%））、呼吸器、胸郭および縦隔障害（男性 0 例（0.0%）、女性 2 例（33.3%））、胃腸障害（男性 2 例（22.2%）、女性 1 例（16.7%））であった。発現率が 20%以上の PT は認められず、性別による発現傾向はみられなかった。

ii) 年齢 2 区分

年齢 2 区分のうち、いずれかの年齢区分で 20%以上の発現がみられた SOC は、

感染症および寄生虫症（11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 2 例（20.0%））、眼障害（11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 0 例（0.0%））、呼吸器、胸郭および縦隔障害（11 歳以下 2 例(40.0%)、12 歳以上 0 例(0.0%))、胃腸障害(11 歳以下 0 例(0.0%)、12 歳以上 3 例(30.0%))、一般･全身障害および投与部位の状態(11 歳以下 0 例(0.0%)、12 歳以上 2 例（20.0%））であった。また、PT 別では、感染、羞明、鼻出血、喘息がいずれも 11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 0 例（0.0%）であった。年齢 2 区分による発現傾向はみられなかった。

iii) 年齢 4 区分

年齢 4 区分のうち、いずれかの年齢区分で 20%以上の発現がみられた SOC は、感染症および寄生虫症（6 歳以上 11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 2 例（25.0%））、眼障害（6 歳以上 11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%））、呼吸器、胸郭および縦隔障害（6 歳以上 11 歳以下 2 例（40.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%））、胃腸障害（6 歳以上 11 歳以下 0 例（0.0%）、12 歳以上 18 歳以下 1 例（50.0%）、19 歳以上 2 例（25.0%））、一般・全身障害および投与部位の状態（6 歳以上 11 歳以下 0 例(0.0%)、12 歳以上 18 歳以下 0 例(0.0%)、19 歳以上 2 例(25.0%)）であった。PT 別では、感染、羞明、鼻出血、喘息がいずれも 6 歳以上 11 歳以下 1 例（20.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%）、口内炎が 6 歳以上 11 歳以下 0 例（0.0%）、12 歳以上 18 歳以下 1 例（50.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%）であったが、偶発症であり、明らかな発現傾向はみられなかった。

(3) バイタルサイン及び体重

バイタルサインは、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）を部分集団とし、集計を行った。

治験薬投与前後の測定値を比較した結果、投与 4 週間後又は中止・脱落時に 19 歳以上で体温の有意な上昇（36.54±0.42→36.74±0.39℃、p＝0.0499）が認められたが、異常はみられなかった。

2.7.6.2.4 結論及び考察

本試験は、1 歳以上の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て FPF3400 の有効性及び安全性を評価するために実施した。

有効性評価に関し、登録された被験者へ FPF3400 を中心静脈内へ持続点滴静注することにより、血清セレン濃度は統計学的に有意な上昇を示した。また、この上昇は、投与 1 週間後から投与 4 週間後又は中止・脱落時まで経時的な傾向を示し、4 週間後又は中止・脱落時には投与期間中に有効性解析対象集団の 60%が基準値下限に到達した。

血清セレン濃度の経時的な上昇傾向は、いずれの年齢区分、性別でも認められた。血漿 GSH-Px 活性は、血清セレン濃度と同様、投与期間中に上昇する傾向を示した。

セレン欠乏時の臨床症状の改善率を検討したが、投与開始前に症状「無」の症例が多かったことから、評価困難であった。なお、投与前症状「有」の症例では、投与期間中に改善を認めなかった。

安全性評価において、重篤な有害事象は2件、Grade 3以上の有害事象は3件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定されていた。副作用は3件発現したが、発現傾向に一定の方向性を認めなかった。性別、年齢区分別による有害事象の発現傾向に一定の方向性は認められなかった。また、QT 延長は認められなかった。安全性評価項目に対して臨床上有意と考えられる事象の発現は認められず、安全性評価に対して問題はないと考えられた。

以上より、中心静脈栄養療法施行中のセレン欠乏を示す患者に対し、治験薬FPF3400を中心静脈内に連日4週間点滴静注することに対する有効性が検証された。

また、安全性について、FPF3400投与期間中臨床上問題はないと考えられた。ただし、本試験の投与期間である4週間の投与では基準値下限未到達症例があり、臨床症状の改善が認められなかったことから、臨床症状を含む低セレン血症の改善には、更なる投与期間の延長が必要と考えられた。

2.7.6.3 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－

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	1) TPN 療法施行中のセレン補充を必要とする患者を対象としたFPF3400の継続長期投与時及びFPF3400に切り替えた際の長期投与時における有効性及び安全性を検討する。 2) セレン欠乏を示す患者における FPF3400 の末梢静脈からの投与時の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン及び対象の種類	非盲検、非対照
対象患者	1) 選択基準 (1) 継続投与患者 以下のすべての項目に該当する患者 i) FPF3400-03-01 試験を終了又は終了予定で、入院又は在宅にてセレンの継続投与が必要かつ継続可能と担当医師が判断した患者 ii) TPN 療法が 6 ヵ月間以上必要と見込まれる患者 iii) 同意取得時 1 歳以上の患者 iv) 以下のいずれかを満たす患者 (i) 同意取得時 20 歳以上の患者：本人が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、同意の能力を欠くこと等により、本人からの同意取得が困難な場合、代諾者となるべき者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 (ii) 同意取得時 6 歳以上 19 歳以下の患者：本人が担当医師からアセント説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思によるアセントが文書にて得られ、かつ患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、アセントの能力を欠くこと等により、本人からのアセント取得が困難な場合、患者の両親/法的保護者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 (iii) 同意取得時 1 歳以上 5 歳以下の患者：患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者 (2) 切替投与患者 以下のすべての項目に該当する患者 i) セレン製剤を中心静脈より投与継続中かつ継続可能と担当

	医師が判断した患者 ii) 以下のいずれかに該当する患者 (i) TPN 療法のみを施行している患者 (ii) TPN 療法に経腸栄養療法のみを併用している患者 iii) TPN 療法が 6 ヵ月間以上必要と見込まれる患者 iv) 一定期間の入院が可能な患者 v) 同意取得時 1 歳以上の患者 vi) 以下のいずれかを満たす患者 (i) 同意取得時 20 歳以上の患者：本人が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、同意の能力を欠くこと等により、本人からの同意取得が困難な場合、代諾者となるべき者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 (ii) 同意取得時 6 歳以上 19 歳以下の患者：本人が担当医師からアセント説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思によるアセントが文書にて得られ、かつ患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、アセントの能力を欠くこと等により、本人からのアセント取得が困難な場合、患者の両親/法的保護者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 (iii) 同意取得時 1 歳以上 5 歳以下の患者：患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者 (3) 末梢静脈新規投与患者 以下のすべての項目に該当する患者 i) 少なくとも 1 週間は末梢静脈からの連日投与（末梢点滴静注、静脈内注射）が可能と担当医師が判断した患者 ii) 一定期間の入院が可能な患者 iii) 同意取得時 1 歳以上の患者 iv) 適格性検査による血清セレン濃度が基準値下限（表 2.7.6-1）未満の患者 v) 以下のいずれかを満たす患者 (i) 同意取得時 20 歳以上の患者：本人が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、同意の能力を欠くこと等により、本人からの同意取得が困難な場合、代諾者となるべき者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 (ii) 同意取得時 6 歳以上 19 歳以下の患者：本人が担当医師からアセント説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思に

	よるアセントが文書にて得られ、かつ患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者。ただし、アセントの能力を欠くこと等により、本人からのアセント取得が困難な場合、患者の両親/法的保護者の同意を得ることにより治験参加を可とした。 (iii) 同意取得時 1 歳以上 5 歳以下の患者：患者の両親/法的保護者が担当医師から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる患者 2) 除外基準 (1) 継続投与患者 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 i) FPF3400-03-01 試験において治験を中止した患者 ii) 妊娠中、授乳中あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者 iii) 同意取得前 6 ヵ月以内に FPF3400-03-01 試験以外の他の治験に参加した患者 iv) 合併症や臓器障害等によって治験の安全な遂行又は妥当な判定が困難等の理由により、担当医師が不適当と判断した患者 (2) 切替投与患者 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 i) 治験薬の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症のある患者 ii) 妊娠中、授乳中あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者 iii) 同意取得前 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 iv) 合併症や臓器障害等によって治験の安全な遂行又は妥当な判定が困難等の理由により、担当医師が不適当と判断した患者 (3) 末梢静脈新規投与患者 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 i) 治験薬の有効成分であるセレン及び他の含有成分に過敏症のある患者 ii) 妊娠中、授乳中あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者 iii) 同意取得前 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 iv) 過去に FPF3400 を投与したことのある患者 v) 合併症や臓器障害等によって治験の安全な遂行又は妥当な判定が困難等の理由により、担当医師が不適当と判断した患

	者
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 目標症例数：40 例 登録例数：49 例 SP：48 例 FAS：48 例 PPS：46 例
使用薬剤	被験薬：FPF3400 一般名：亜セレン酸ナトリウム（和名）、Sodium Selenite（洋名） 成分・含量（1 バイアル中）：亜セレン酸ナトリウム 219 μg（セレンとして 100 μg） 剤型：注射剤 製造番号（有効年月日）： [redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月）
用法・用量	1)　投与方法 (1)　継続投与患者、切替投与患者 投与期間中、連日 FPF3400 を混合した中心静脈栄養剤を中心静脈内に 6～24 時間かけて持続点滴静注した。なお、投与経路の切替を可能とした。 (2)　末梢静脈新規投与患者 投与期間中、1 週間以上連日 FPF3400 を末梢静脈内に投与（末梢点滴静注・静脈内注射）した。末梢点滴静注の場合は FPF3400 を混合した電解質輸液剤又は栄養輸液剤を末梢静脈内に点滴静注した。静脈内注射の場合は、FPF3400 を希釈せず又は日局生理食塩液で希釈し、静脈内注射した。なお、投与経路の切替を可能とした。 2)　投与量 (1)　開始時投与量 i)　継続投与患者、切替投与患者 以下の開始時投与量にて、連日投与した。 (i)　投与開始時 12 歳以上の被験者：FPF3400 を 1 バイアル（セレンとして 100 μg）/日投与した。 (ii)　投与開始時 1 歳以上 11 歳以下の被験者：FPF3400 をセレンとして 2 μg/kg/日投与した（上限を 100 μg/日とした）。 ii)　末梢静脈新規投与患者

	以下の開始時投与量にて、1 週間以上連日投与した。 (i) 投与開始時 12 歳以上の被験者：FPF3400 を 1 バイアル（セレンとして 100 μg）/日投与した。 (ii) 投与開始時 1 歳以上 11 歳以下の被験者：FPF3400 をセレンとして 2 μg/kg/日投与した（上限を 100 μg/日とした）。 (2) 投与量調節 投与量調節時の投与量一覧を表 2.7.6-34、表 2.7.6-35 に示した。 i) 血清セレン濃度基準値下限未満（表 2.7.6-1） 1 レベル増量（最大レベル 4） ii) 血清セレン濃度基準値下限以上基準値上限以下 投与量を維持した。ただし、担当医師の判断により 1 レベル増量あるいは減量することは可とした（最小レベル 1、最大レベル 4）。 iii) 血清セレン濃度基準値上限を超えた場合 休薬。血清セレン濃度が基準値上限以下に到達後、1 レベル減量して投与再開とした（最小レベル 1）。 iv) 担当医師が医学的判断より用量や投与間隔の調節を必要と判断する場合 投与量の適宜増減を可とした（最小レベル 1、最大レベル 4）。また、投与間隔についても適宜延長を可とした。なお、その理由を症例報告書に記入する。ただし、禁止事項に該当する場合は不可とした。
投与期間	製造販売承認日又は中止・脱落時まで
併用薬および併用療法	1) 併用禁止薬 投与期間中は、院内セレン製剤、セレンを配合した製剤の投与を禁止した。 2) 禁止事項 1 日当たりの治験薬投与量を増量する場合は、血清セレン濃度を確認するまでさらなる治験薬の増量、及びセレンの補給又は強化を目的とした食品の変更（セレン摂取量として増量）を禁止した。 セレンの補給又は強化を目的とした食品を変更（セレン摂取量として増量）する場合は、1 週間後に追加測定する血清セレン濃度を確認するまでさらなる治験薬の増量、及びセレンの補給又は強化を目的とした食品の変更（セレン摂取量として増量）を禁止した。 3) 変更可能療法 治験実施中、経腸栄養剤（乳児において摂取しているミルクを

	含む）及びセレンの補給又は強化を目的とした食品の変更は担当医師の判断により可能とした。
検査・観察項目および時期	検査、観察、調査、評価項目のスケジュールを表 2.7.6-36、表 2.7.6-37 に示した。
評価方法および評価基準	1) 主要評価項目 各評価時期における血清セレン濃度の基準値（表 2.7.6-1）範囲内維持達成率 2) 副次的評価項目 (1) 有効性評価 i) 血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間 ii) 血清セレン濃度維持に必要な投与量 iii) 血清セレン濃度の経時的推移 iv) 血清セレン濃度の基準値下限到達率 v) 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移 vi) 臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率 (2) 安全性評価 i) 臨床検査 ii) 標準 12 誘導心電図（臥位：QTcB 及び QTcF 評価を含む） iii) 心エコー（担当医師の医学的判断により必要と判断された場合） iv) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重 v) 有害事象
解析方法	1) 解析したデータセット 有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。また、参考として治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）で解析を行うこととした。安全性に関する解析対象集団（SP）は、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。 2) 有効性の評価 (1) 主要評価項目 各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率：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した。 (2) 副次的評価項目 i) 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した。 ii) 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した。

	iii) 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した。 iv) 血清セレン濃度基準値下限到達率 : 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（表 2.7.6-1）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した。 v) 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した。 vi) 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した。 3) 安全性の評価 (1) 臨床検査 i) 定量的データの検査 : 治験薬の投与前値と比較し評価した。 ii) 定性データの検査 : 治験薬の投与前と比較し評価した。 (2) 標準 12 誘導心電図（臥位 : QTcB 及び QTcF 評価を含む） (3) 心エコー（担当医師の医学的判断により必要と判断された場合） (4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重 (5) 有害事象 治験薬投与開始後に発生した有害事象について、有害事象発現例数、発現件数及び頻度、因果関係の有無による有害事象発現例数、発現件数及び頻度により要約を行った。因果関係が否定できない有害事象については、程度による集計も行った。
代表施設名および施設数	[redacted] [redacted] 他 31 施設 33 診療科
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月～製造販売承認日

表 2.7.6-34　12 歳以上の被験者の投与量一覧（長期試験）

レベル	投与量（μg/日）
1	50
2	100
3	150
4	200

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 9.4-1

表 2.7.6-35　1 歳以上 11 歳以下の被験者の投与量一覧（長期試験）

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

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 9.4-2

表 2.7.6-36　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール［継続投与患者・切替投与患者］（長期試験）

各時期		投与期間						
実施時期	投与開始前	投与開始日			投与経路切替日	末梢点滴静注・静脈内注射への投与経路切替日		製造販売承認日又は中止・脱落時
		投与前	投与後	4週間毎	投与前	1週間後	2週間後	
許容範囲(日)		±0		±7	±0	+2	±2	+14（中止・脱落時は+2）
同意取得・評価項目								
治験参加の同意	○							
適格性確認	○							
患者背景		○						
FPF3400の投薬状況			←	—	—	—	—	→
併用薬剤の使用状況*)	←	—	—	—	—	—	—	→
輸液剤及び経腸栄養剤の使用状況*)	←	—	—	—	—	—	—	→
有効性に関する項目								
血清セレン濃度		○		○	○	○	○	○
血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性		●		●				●
臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）		●		△				●
安全性に関する項目								
臨床検査		●		●				●
標準12誘導心電図（臥位：QTcB及びQTcF評価を含む）		●		●				●
心エコー		△		△				△
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重		●		●				●
有害事象			←	—	—	—	—	→

○：必須

●：必須。ただし、医療上やむを得ないものである場合は必須としない。

△：必要に応じて実施

*) 継続投与被験者については投与開始日から、切替投与被験者については治験薬投与開始 2 週間前から製造販売承認日又は中止・脱落時までに実施する。

※ 末梢点滴静注・静脈内注射へ投与経路を切り替えた場合、切替後の投与経路で投与継続中であれば投与経路切替日から 1 及び 2 週間後に血清セレン濃度を追加測定する。

※ 「セレンの補給又は強化を目的とした食品」を摂取する場合は、これらを変更（セレン摂取量として増量）した 1 週間後（許容範囲：±2 日）に血清セレン濃度を追加測定する。

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 9.5-2

表 2.7.6-37　検査、観察、調査、評価項目のスケジュール［末梢静脈新規投与患者］（長期試験）

各時期	投与開始2週間前	投与期間								
実施時期		投与開始日					投与経路切替日	末梢点滴静注・静脈内注射への投与経路切替日		製造販売承認日又は中止・脱落時
		投与前	投与後	1週間後	2週間後	4週間毎	投与前	1週間後	2週間後	
許容範囲(日)	+9	±0		+2	±2	±7	±0	+2	±2	+14（中止・脱落時は+2）
同意取得・評価項目										
治験参加の同意	○									
適格性検査	○									
患者背景	○									
FPF3400の投薬状況			←							→
併用薬剤の使用状況	←									→
輸液剤及び経腸栄養剤の使用状況（使用している場合）	←									→
有効性に関する項目										
血清セレン濃度	○	○		○	○	○	○	○	○	○
血漿グルタチオンペルオキシダーゼ活性		●		●	●	●				●
臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）		●		△	△	△				●
安全性に関する項目										
臨床検査		●		●	●	●				●
標準12誘導心電図（臓位：QTcB及びQTcF評価を含む）		●		●	●	●				●
心エコー		△		△	△	△				△
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）及び体重		●		●	●	●				●
有害事象			←							→

○：必須

●：必須。ただし、医療上やむを得ないものである場合は必須としない。

△：必要に応じて実施

※ 末梢点滴静注・静脈内注射へ投与経路を切り替えた場合、切替後の投与経路で投与継続中であれば投与経路切替日から 1 及び 2 週間後に血清セレン濃度を追加測定する。

※ 「セレンの補給又は強化を目的とした食品」を摂取する場合はこれらを変更（セレン摂取量として増量）した 1 週間後（許容範囲：±2 日）に血清セレン濃度を追加測定する。

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 9.5-3

2.7.6.3.2 被験者の内訳

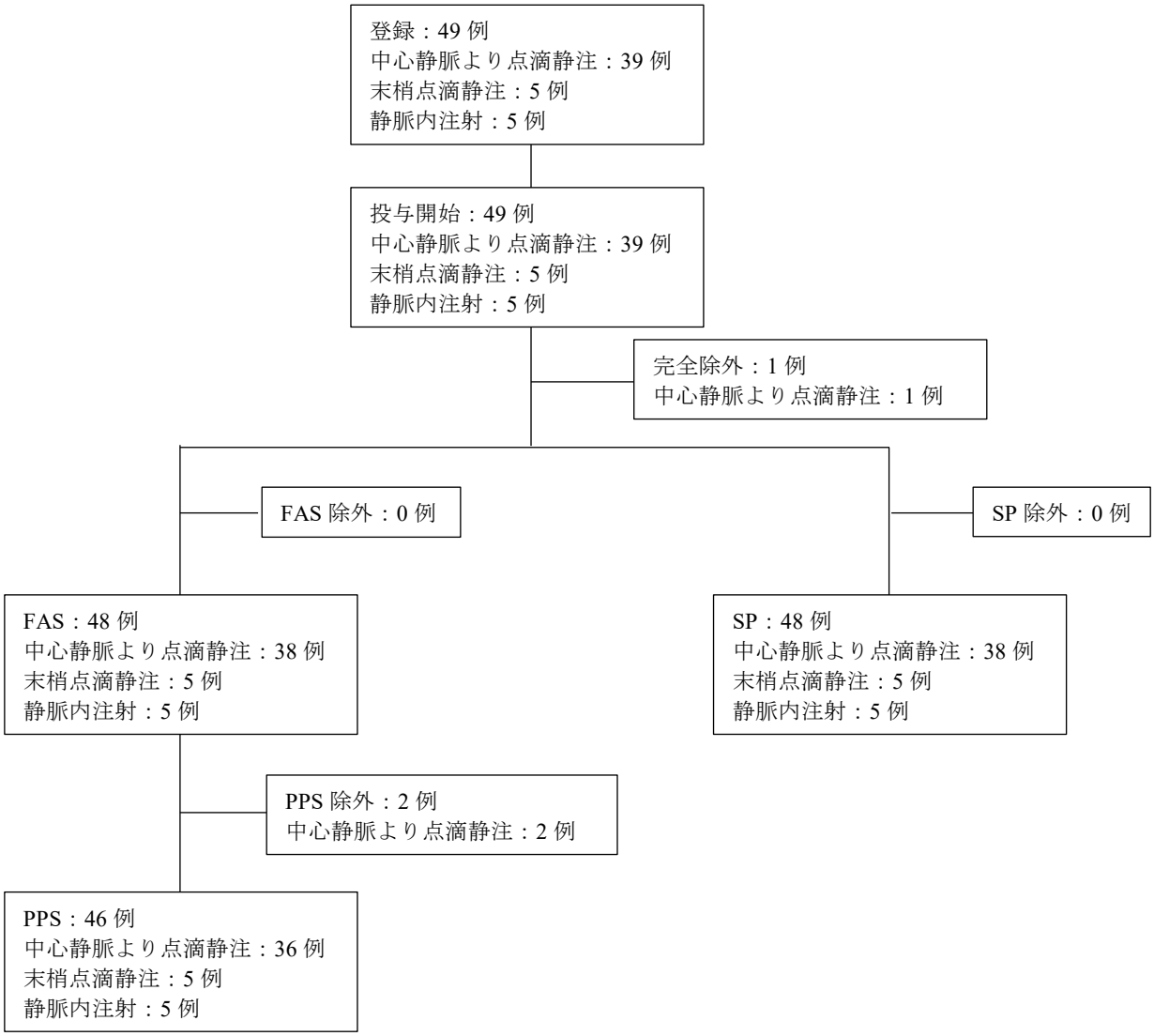
1)　被験者の内訳

本試験の同意取得症例は 52 例であり、そのうち登録前脱落症例が 3 例であった。

残る 49 例を登録し、治験薬投与を開始した。登録症例における年齢区分の内訳は、1 歳以上 5 歳以下 11 例、6 歳以上 11 歳以下 11 例、12 歳以上 18 歳以下 7 例、19 歳以上 20 例であった。1 歳以上 5 歳以下の区分で、重大な GCP 違反があり、有効性及び安全性評価から完全に除外する症例が 1 例あった。なお、重大な GCP 違反の内容は「医師署名を医師の許可なく CRC が代筆した。」であった。また、登録症例における対象患者の内訳は、継続投与患者 14 例、切替投与患者 25 例、末梢静脈新規投与患者 10 例であった。

投与開始症例 49 例のうち、43 例が 24 週間の投与を終了し、38 例が 52 週間の投与を終了した。中止・脱落症例は投与開始から投与 24 週間後終了までに 6 例、投与 24 週間後から投与 52 週間後終了までに 5 例であった。

データ固定後における解析対象集団の構成を図 2.7.6-8 に示した。



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.1-1

図 2.7.6-8　解析対象集団（長期試験）

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 48 例の被験者背景を表 2.7.6-38～表 2.7.6-41 に示した。

本試験では、男性 28 例、女性 20 例を解析対象として組み入れた。同意取得時の年齢の平均値は 26.5 歳であり、最小値が 1 歳、最大値が 79 歳と幅広く症例を組み入れた。初回投与経路としては TPN が最も多く 38 例、DIV 及び Bolus の症例はそれぞれ 5 例となった。

原疾患別で最も例数が多かったものは短腸症候群であった（15 例、31.3%）。セレンの補充が必要な患者として、TPN 療法施行中の被験者が多く組み入れられたため、短腸症候群、クローン病、ヒルシュスプルング類縁疾患等、消化管疾患の症例が多くなった。

栄養療法を実施していた 39 例のうち、36 例が経静脈栄養療法を使用し、18 例が経腸栄養療法を併用していた。経腸栄養療法のみを実施していたのは 1 例であった。栄養療法施行期間に年齢区分別の傾向はみられなかった。

一般状態は、1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、19 歳以上の年齢区分においては PS0 又は 1 の比較的一般状態の良好な症例の割合が高かった。一方で、12 歳以上 18 歳以下の年齢区分では PS4 が 7 例中 4 例を占めていた。

既往歴、合併症は、いずれの年齢区分においても「有」の割合が高かった。

いずれの年齢区分においても、治験薬投与前の血清セレン濃度に特定の傾向はみられなかった。投与前血清セレン濃度が基準値下限未満の症例は、FAS 48 例中 27 例であり、ほぼ半数の症例にみられた。院内セレン製剤使用の有無は、使用していない症例が 48 例中 23 例、使用している症例が 48 例中 25 例であり、ほぼ同数であった。

表 2.7.6-38　被験者背景（長期試験）

項目		FAS （n＝48） 例数 （%）
性別	男	28 （58.3）
	女	20 （41.7）
妊娠又は授乳	無	48 （100.0）
同意取得時年齢（歳）	例数	48
	平均値	26.5
	標準偏差	24.9
	最小値	1
	中央値	14.5
	最大値	79
	95%信頼区間	19.3～33.7
同意取得時年齢（年齢4区分）	1～5歳	10 （20.8）
	6～11歳	11 （22.9）
	12～18歳	7 （14.6）
	19歳以上	20 （41.7）
身長（cm）	例数	48
	平均値	131.09
	標準偏差	34.25
	最小値	60.6
	中央値	141.70
	最大値	175.5
	95%信頼区間	121.14～141.03
身長（カテゴリー）	100cm未満	11 （22.9）
	100～120cm未満	11 （22.9）
	120～140cm未満	1 （2.1）
	140～160cm未満	12 （25.0）
	160cm以上	13 （27.1）
体重（kg）	例数	48
	平均値	32.17
	標準偏差	19.40
	最小値	4.2
	中央値	26.90
	最大値	69.3
	95%信頼区間	26.53～37.80

項目		FAS （n＝48） 例数 （%）
体重（カテゴリー）	10kg未満	4 （8.3）
	10～20kg未満	17 （35.4）
	20～30kg未満	3 （6.3）
	30～40kg未満	4 （8.3）
	40～50kg未満	7 （14.6）
	50kg以上	13 （27.1）
同意取得時年齢（年齢2区分）	11歳以下	21 （43.8）
	12歳以上	27 （56.3）
同意取得時年齢（高齢者区分）	65歳未満	42 （87.5）
	65歳以上	6 （12.5）
腎障害	無	41 （85.4）
	有	7 （14.6）
投与経路	TPN	38 （79.2）
	DIV	5 （10.4）
	Bolus	5 （10.4）

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 11.2-1

表 2.7.6-39　疾患に関する集計（長期試験）

項目		1～5歳 (n=10) 例数　(%)	6～11歳 (n=11) 例数　(%)	12～18歳 (n=7) 例数　(%)	19歳以上 (n=20) 例数　(%)	FAS (n=48) 例数　(%)
原疾患名	クローン病	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(14.3)	6　(30.0)	7　(14.6)
	ヒルシュスプルング病	2　(20.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	2　(4.2)
	ヒルシュスプルング病類縁疾患	3　(30.0)	4　(36.4)	0　(0.0)	0　(0.0)	7　(14.6)
	吸収不良症候群	0　(0.0)	1　(9.1)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(2.1)
	強皮症	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(5.0)	1　(2.1)
	食道閉鎖症術後胃食道逆流症	1　(10.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(2.1)
	先天性微絨毛萎縮症	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(5.0)	1　(2.1)
	短腸症候群	3　(30.0)	2　(18.2)	5　(71.4)	5　(25.0)	15　(31.3)
	短腸症候群、多発性腸閉鎖症術後	1　(10.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	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)	0　(0.0)	1　(14.3)	0　(0.0)	1　(2.1)
	腸管機能不全	0　(0.0)	1　(9.1)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(2.1)
	腸機能障害	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(5.0)	1　(2.1)
	慢性仮性腸閉塞	0　(0.0)	1　(9.1)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(2.1)
	慢性仮性腸閉塞症	0　(0.0)	1　(9.1)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(2.1)
	慢性機能性腸閉塞	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(5.0)	1　(2.1)
	慢性腎臓病	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	5　(25.0)	5　(10.4)
	慢性特発性偽性腸閉塞症	0　(0.0)	1　(9.1)	0　(0.0)	0　(0.0)	1　(2.1)
罹病期間（月）	例数	10	11	7	20	48
	平均値	38.7	77.3	127.7	223.0	137.3
	標準偏差	23.0	29.5	83.1	172.9	138.9
	最小値	12	11	8	1	1
	中央値	43.0	78.0	156.0	211.5	78.0
	最大値	71	119	216	540	540
	95%信頼区間	22.3～55.1	57.5～97.1	50.8～204.6	142.0～303.9	96.9～177.6
栄養療法	無	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)	5　(25.0)	5　(10.4)
	有	2　(20.0)	2　(18.2)	3　(42.9)	4　(20.0)	11　(22.9)

項目		1～5歳 (n=10) 例数 (%)	6～11歳 (n=11) 例数 (%)	12～18歳 (n=7) 例数 (%)	19歳以上 (n=20) 例数 (%)	FAS (n=48) 例数 (%)
栄養療法投与経路	経静脈のみ	2 (20.0)	5 (45.5)	2 (28.6)	9 (45.0)	18 (37.5)
	経腸のみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.1)
	その他のみ	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (4.2)
	経静脈、経腸併用	7 (70.0)	3 (27.3)	5 (71.4)	3 (15.0)	18 (37.5)
栄養療法施行期間（月）	例数	10	10	7	14	41
	平均値	37.9	58.1	88.7	53.1	56.7
	標準偏差	23.7	35.6	71.4	66.9	53.9
	最小値	7	0	6	1	0
	中央値	42.0	61.5	96.0	17.0	51.0
	最大値	71	117	189	207	207
	95%信頼区間	20.9～54.9	32.6～83.6	22.7～154.8	14.5～91.7	39.7～73.7
一般状態	PS0	7 (70.0)	2 (18.2)	3 (42.9)	6 (30.0)	18 (37.5)
	PS1	1 (10.0)	6 (54.5)	0 (0.0)	8 (40.0)	15 (31.3)
	PS2	1 (10.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (6.3)
	PS3	1 (10.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	5 (25.0)	7 (14.6)
	PS4	0 (0.0)	1 (9.1)	4 (57.1)	0 (0.0)	5 (10.4)
臨床症状（爪）	無	10 (100.0)	11 (100.0)	6 (85.7)	19 (95.0)	46 (95.8)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.0)	2 (4.2)
臨床症状（毛髪）	無	10 (100.0)	10 (90.9)	6 (85.7)	19 (95.0)	45 (93.8)
	有	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (5.0)	3 (6.3)
筋力低下（握力）	無	1 (10.0)	7 (63.6)	3 (42.9)	10 (50.0)	21 (43.8)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	7 (14.6)
	不明	9 (90.0)	4 (36.4)	4 (57.1)	3 (15.0)	20 (41.7)
筋力低下（下肢筋力）	無	1 (10.0)	7 (63.6)	3 (42.9)	10 (50.0)	21 (43.8)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	7 (14.6)
	不明	9 (90.0)	4 (36.4)	4 (57.1)	3 (15.0)	20 (41.7)

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 11.2-2

表 2.7.6-40　既往歴・合併症・併用薬剤に関する集計（長期試験）

項目		1～5 歳 （n=10） 例数　（%）	6～11 歳 （n=11） 例数　（%）	12～18 歳 （n=7） 例数　（%）	19 歳以上 （n=20） 例数　（%）	FAS （n=48） 例数　（%）
アレルギー歴	無	5　（50.0）	4　（36.4）	5　（71.4）	12　（60.0）	26　（54.2）
	有	5　（50.0）	7　（63.6）	2　（28.6）	8　（40.0）	22　（45.8）
医薬品副作用歴	無	9　（90.0）	7　（63.6）	6　（85.7）	11　（55.0）	33　（68.8）
	有	1　（10.0）	4　（36.4）	1　（14.3）	9　（45.0）	15　（31.3）
既往歴	無	1　（10.0）	0　（0.0）	2　（28.6）	1　（5.0）	4　（8.3）
	有	9　（90.0）	11　（100.0）	5　（71.4）	19　（95.0）	44　（91.7）
合併症	無	2　（20.0）	0　（0.0）	0　（0.0）	1　（5.0）	3　（6.3）
	有	8　（80.0）	11　（100.0）	7　（100.0）	19　（95.0）	45　（93.8）
併用薬剤	有	10　（100.0）	11　（100.0）	7　（100.0）	20　（100.0）	48　（100.0）

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 11.2-3

表 2.7.6-41　セレンに関するデータの集計（長期試験）

項目		1～5 歳　（n=10） 例数　（%）	6～11 歳 （n=11） 例数　（%）	12～18 歳 （n=7） 例数　（%）	19 歳以上 （n=20） 例数　（%）	FAS　（n=48） 例数　（%）
投与前血清セレン濃度（μg/dL）	例数	10	11	7	20	48
	平均値	8.00	7.57	6.63	8.41	7.87
	標準偏差	2.24	1.76	3.16	2.56	2.43
	最小値	3.3	5.6	2.1	2.3	2.1
	中央値	7.70	6.70	7.50	8.75	8.40
	最大値	11.9	10.3	10.3	11.8	11.9
	95%信頼区間	6.40～9.60	6.39～8.76	3.71～9.55	7.21～9.60	7.16～8.58
	基準値下限未満	2　（20.0）	6　（54.5）	4　（57.1）	15　（75.0）	27　（56.3）
	基準値範囲内	8　（80.0）	5　（45.5）	3　（42.9）	5　（25.0）	21　（43.8）
院内セレン製剤使用	無	1　（10.0）	5　（45.5）	1　（14.3）	16　（80.0）	23　（47.9）
	有	9　（90.0）	6　（54.5）	6　（85.7）	4　（20.0）	25　（52.1）

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 11.2-4

2.7.6.3.3 試験結果

2.7.6.3.3.1 有効性

1) 主要評価項目

各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率を表 2.7.6-42 に示した。

治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 43.8%であり、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。なお、最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 72.9%であり、投与前の 43.8%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

表 2.7.6-42 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（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

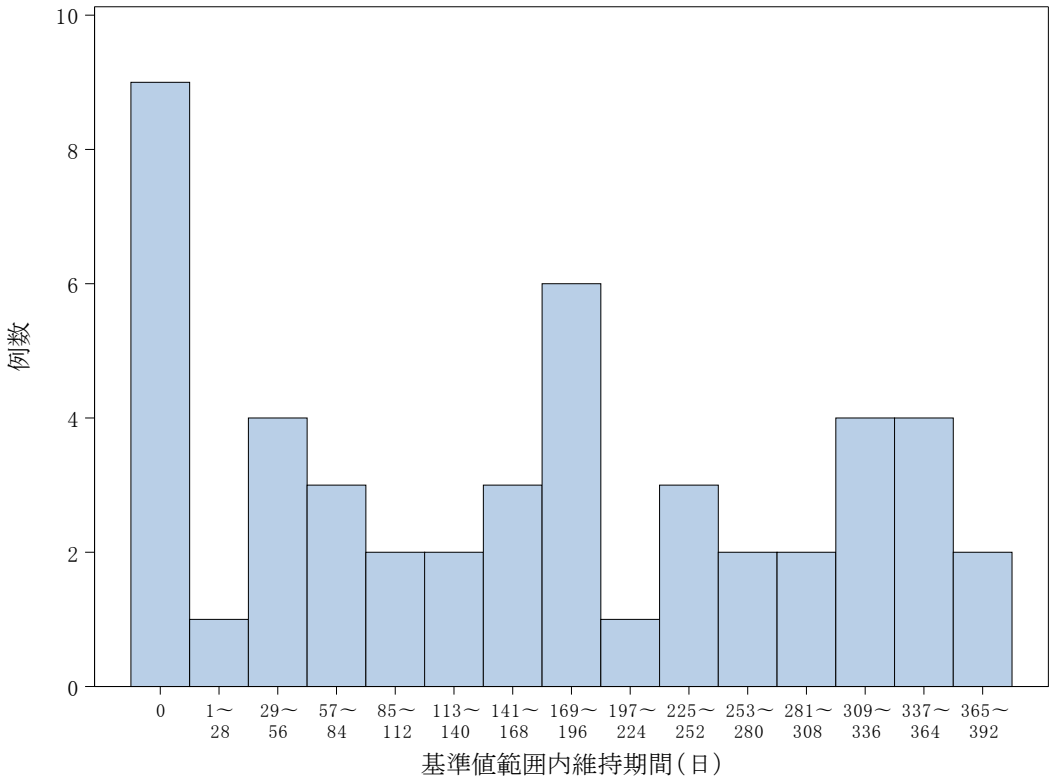
(1) 血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間

血清セレン濃度を測定した連続する 2 点の評価時期（追跡調査時の血清セレン濃度検査は除く）においてともに基準値範囲内となった期間の総和を「基準値範囲内維持期間」として定義し、投与 52 週間後までの血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間を表 2.7.6-43 に示した。また、症例ごとの基準値範囲内維持期間の分布を図 2.7.6-9 に示した。基準値範囲内維持期間（日、平均値±SD）は 166.9±127.3 であった。28 日ごとに区分すると、全区分に症例が分布し、一定の傾向は示さなかった。基準値範囲内維持期間の最頻値は 0 日で 9 例であった。

表 2.7.6-43　血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間（長期試験）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
維持期間（日）	48	166.9	127.3	0	171.0	370

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表11.4-2



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-1

図 2.7.6-9　基準値範囲内維持期間の分布（長期試験）

(2) 血清セレン濃度維持に必要な投与量

血清セレン濃度を測定した連続する 2 点の評価時期（追跡調査時の血清セレン濃度検査は除く）においてともに基準値範囲内となった期間における最終投与量を「血清セレン濃度の維持に必要な投与量」として定義した。

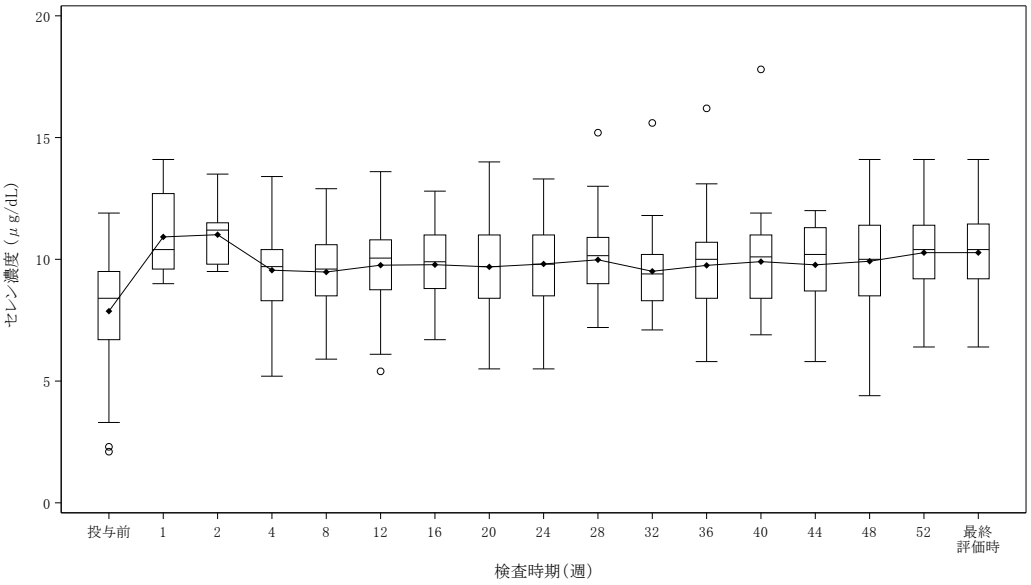
血清セレン濃度の維持に必要な投与量は、11 歳以下で 8.5～80 μg/日、12 歳以上で 50～200 μg/日となった。また、投与間隔は連日から月 1 回投与まで様々であった。

(3) 血清セレン濃度の経時的推移

血清セレン濃度の経時的推移を図 2.7.6-10 に、血清セレン濃度の変化量の経時的推移を図 2.7.6-11 に示した。変化量は治験薬投与前と比較して示した。

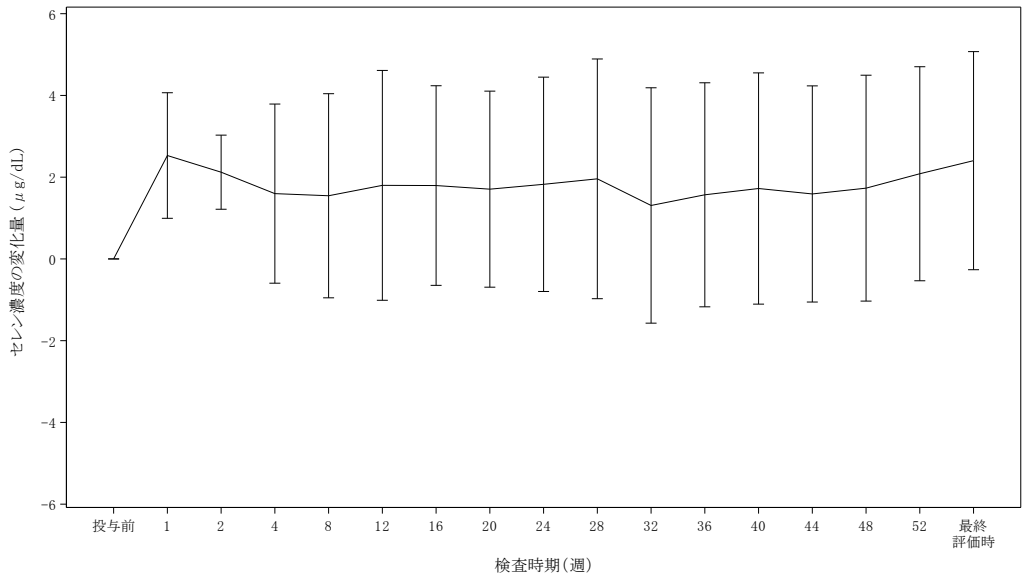
投与前の血清セレン濃度の測定値（μg/dL、平均値±SD）は 7.87±2.43、最終評価時は 10.28±1.67 となり、有意な上昇を示した（$p<0.0001$）。治験薬投与後は 9.48～11.01 μg/dL の範囲で推移した。

治験薬投与後の血清セレン濃度の変化量（μg/dL、平均値）は+1.31～+2.53 で推移し、すべての評価時期において正の値をとった。



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-2

図 2.7.6-10　血清セレン濃度の経時的推移（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-3

図 2.7.6-11　血清セレン濃度の変化量の経時的推移（長期試験）

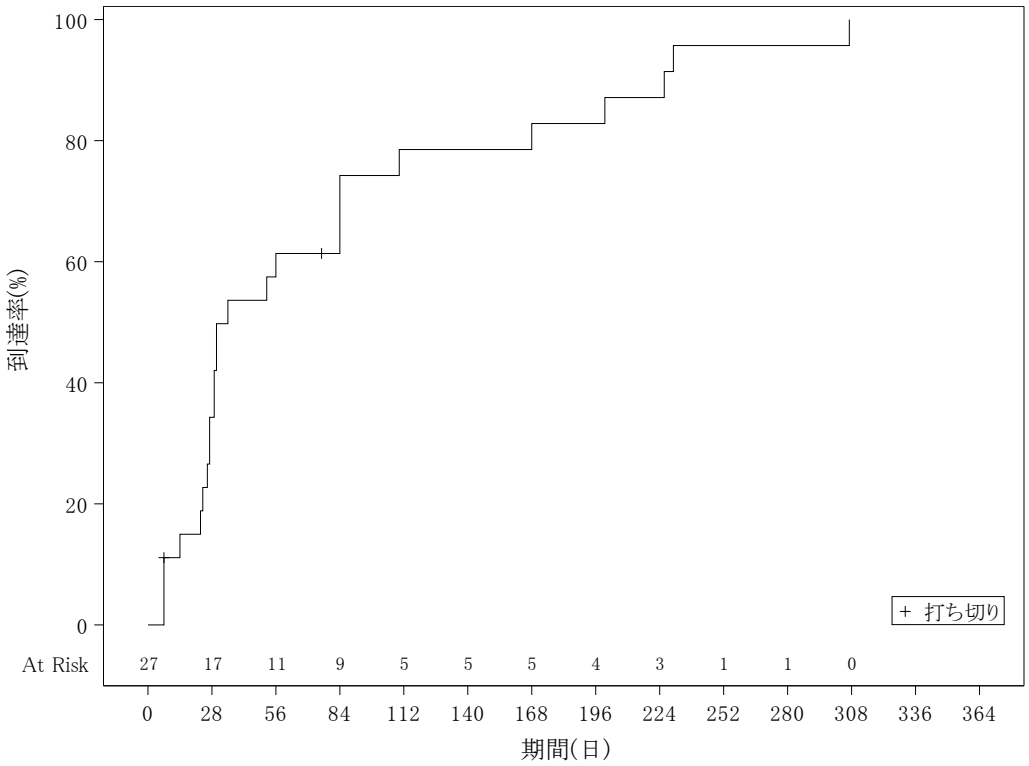
(4) 血清セレン濃度の基準値下限到達率

治験薬投与開始前の検査において、血清セレン濃度が基準値下限未満であった症例は、FAS 48 例中 27 例にみられた。これら 27 例のうち、各評価時期までに基準値

下限に一度も到達していない症例数及び血清セレン濃度基準値下限到達率を図 2.7.6-12 に示した。

投与 16 週間後（112 日）の時点では、20 例が基準値下限に到達し、投与 308 日後にはすべての症例が基準値下限に到達した。

なお、治験薬投与中に一度も基準値下限に到達しなかった症例は 2 例であった。いずれも、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

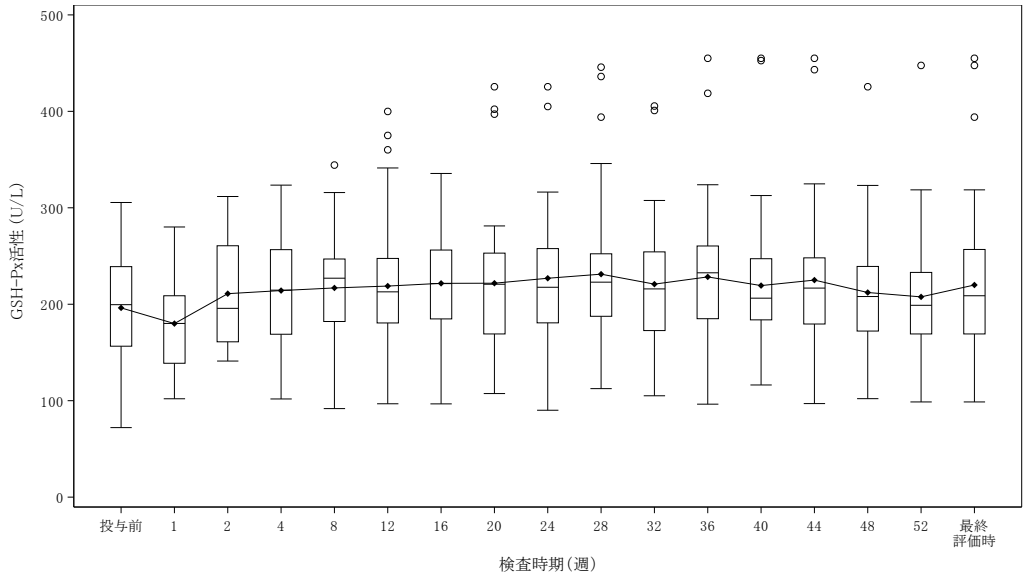
図 2.7.6-12　血清セレン濃度基準値下限到達率（長期試験）

(5) 血漿 GSH-Px 活性の経時的推移

血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を図 2.7.6-13 に、血漿 GSH-Px 活性の変化量の経時的推移を図 2.7.6-14 に示した。なお、2 例が採血困難等を理由に欠測となったため、評価例数は FAS の 48 例に満たなかった。変化量は治験薬投与前と比較して示した。

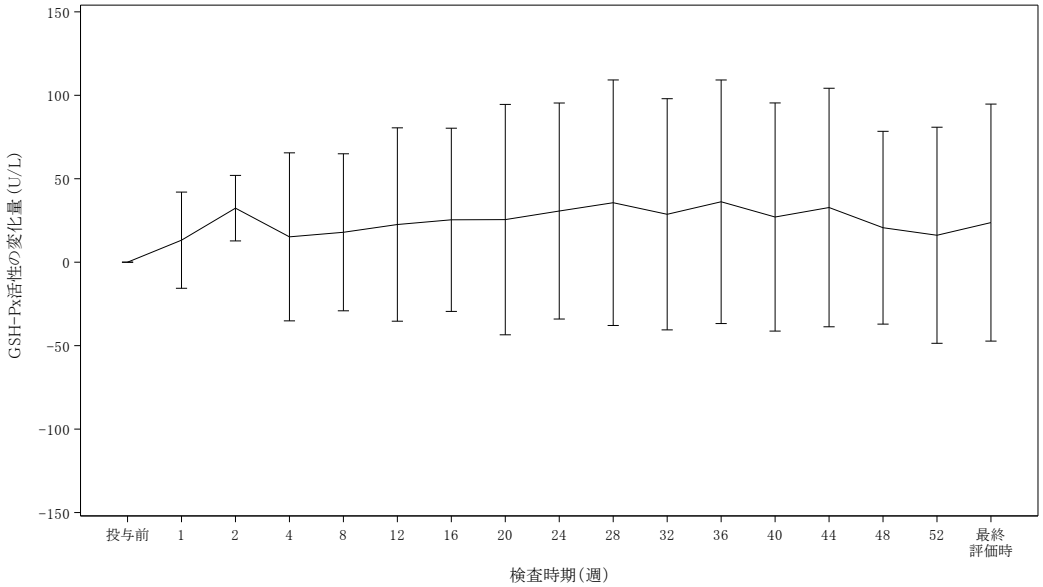
投与前の血漿 GSH-Px 活性（U/L、平均値±SD）は 196.22±57.84、最終評価時は 219.95±76.60 となり、有意な上昇を示した（p＝0.0283）。また、治験薬投与後は 179.94～231.19 U/L で推移した。

治験薬投与後の血漿 GSH-Px 活性の変化量（U/L、平均値）は、+13.19～+36.21 で推移し、すべての評価時期において正の値をとった。



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-5

図 2.7.6-13　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-6

図 2.7.6-14　血漿 GSH-Px 活性の変化量の経時的推移（長期試験）

(6) 臨床所見（爪、毛髪、筋力、筋肉痛）の改善率

i) 爪

爪の改善率を CTD 5.3.5.2.3 表 11.4-6 に示した。

色について投与前所見「無」が 47 例、「有」が 1 例であった。最終評価時の評価が実施された 18 例のうち、1 例に改善がみられ、改善率は 5.6%であった。

同様の結果が形状及びその他の所見でもみられた。爪に関するすべての評価項目で、悪化と評価された症例はなかった。

ii) 毛髪

毛髪の改善率を CTD 5.3.5.2.3 表 11.4-7 に示した。

色について投与前所見「無」が 46 例、「有」が 2 例であった。最終評価時の評価が実施された 19 例のうち、2 例に改善がみられ、改善率は 10.5%であった。

形状について投与前所見「無」が 47 例、「有」が 1 例であった。最終評価時の評価が実施された 19 例のうち、2 例に改善がみられ、改善率は 10.5%であった。

その他の所見については、投与前所見「無」が 48 例であった。最終評価時の評価が実施された 19 例全例が変化なしの評価であった。投与 20 週間後に悪化と判定された症例が 1 例みられたが、投与 24 週間後の評価時には投与前に比べ変化なしの状態に改善した。

iii) 筋力（握力・下肢筋力）、筋肉痛

握力及び下肢筋力の評価については、測定困難を理由に治験薬投与開始前の測定が欠測となった症例が 20 例あった。

(i) 握力

各評価時期における握力の変化量の推移を CTD 5.3.5.2.3 表 11.4-8 に示した。

握力は、一時的な低下がみられたものの、最終評価時においては、有意な変動はみられなかった。

また、測定値、変化量、及び変化率についても検討したものの、特筆すべき変動はみられなかった。

(ii) 下肢筋力

各評価時期における下肢筋力の変化量の推移を CTD 5.3.5.2.3 表 11.4-9 に示した。

下肢筋力は、各評価時期において、有意な変動はみられなかった。

また、測定値、変化量、及び変化率についても検討したものの、特筆すべき変動はみられなかった。

(iii) 筋肉痛

各評価時期における筋肉痛の評価を CTD 5.3.5.2.3 表 11.4-10 に示した。

治験薬投与後に筋肉痛の評価を実施した 18 例中、15 例が投与前に筋肉痛の症状がない症例であった。投与前に症状がみられた 3 例のうち、1 例で最終評価時の筋肉痛の評価に改善がみられた。

2.7.6.3.3.2 有効性（部分集団）

性別、年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）、小児、高齢者、腎障害を有する患者、治験薬初回投与経路（TPN、DIV、Bolus）を部分集団とし主要評価項目及び、副次的評価項目

である血清セレン濃度並びに血漿 GSH-Px 活性の経時的推移について解析を行った。

1) 性別

性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 2.7.6-44 に示した。また、血清セレン濃度（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-15 へ、血漿 GSH-Px 活性（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-16 に示した。

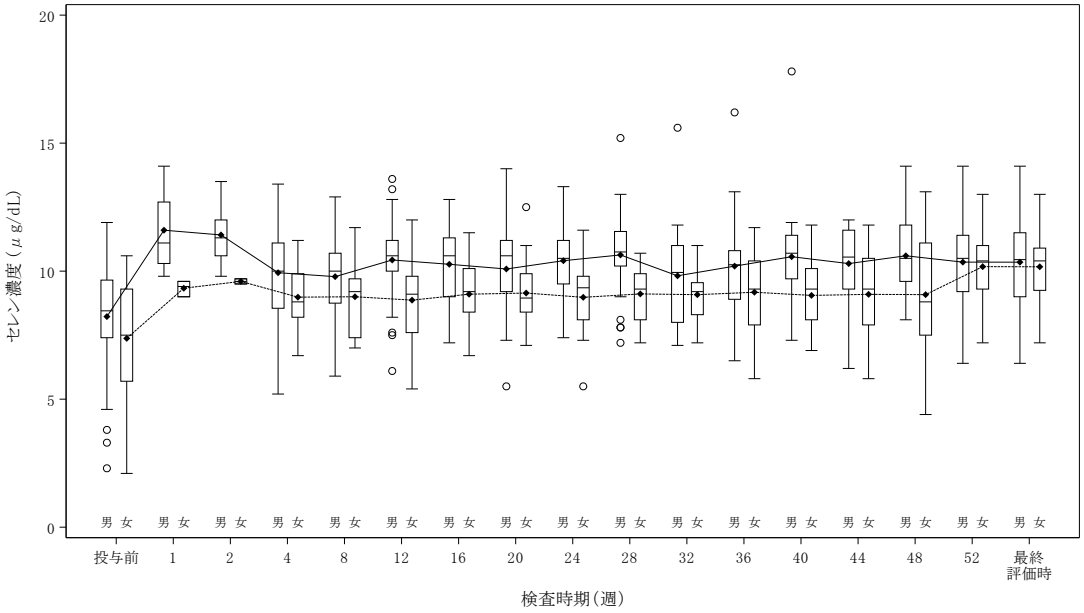
治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は男性で 46.4%、女性で 40.0%であった。治験薬投与後の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は男性が 63.6～87.5%、女性が 33.3～72.2%で推移した。最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は男性 75.0%、女性 70.0%であり、投与前の 46.4%、40.0%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を検討したが、各部分集団で特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6-44　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（性別）（長期試験）

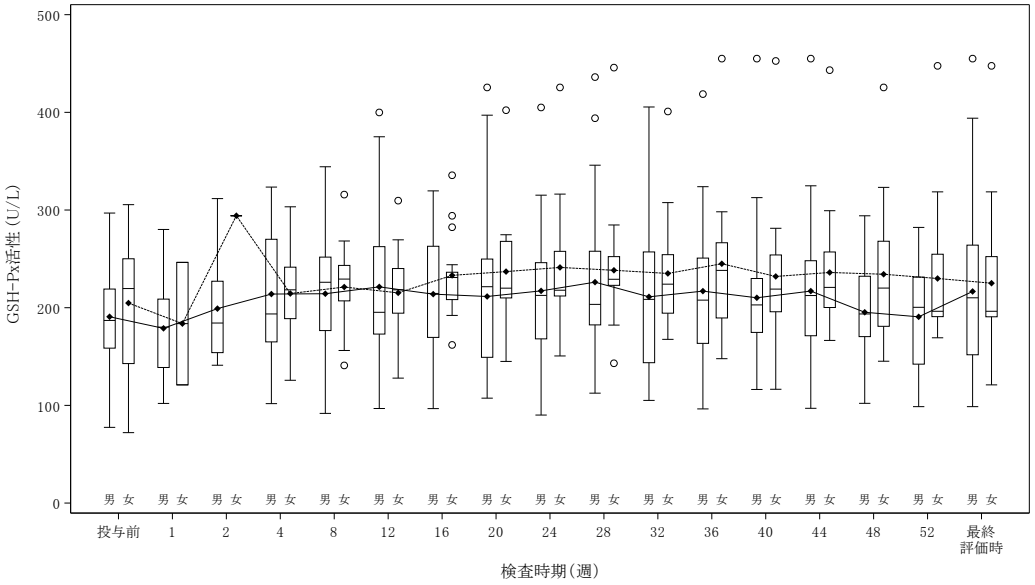
因子	分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
性別	男	投与前	28	13	46.4	27.5～66.1
		1 週間後	7	5	71.4	29.0～96.3
		2 週間後	7	6	85.7	42.1～99.6
		4 週間後	28	18	64.3	44.1～81.4
		8 週間後	28	18	64.3	44.1～81.4
		12 週間後	25	19	76.0	54.9～90.6
		16 週間後	25	20	80.0	59.3～93.2
		20 週間後	25	20	80.0	59.3～93.2
		24 週間後	25	19	76.0	54.9～90.6
		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



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-7

図 2.7.6-15　血清セレン濃度の経時的推移（性別）（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-8

図 2.7.6-16　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（性別）（長期試験）

2) 年齢 2 区分

投与量の設定方法の異なる 11 歳以下と 12 歳以上で区分したとき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 2.7.6-45 に示した。また、血清セレン濃度（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-17 へ、血漿 GSH-Px 活性（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-18 に示した。

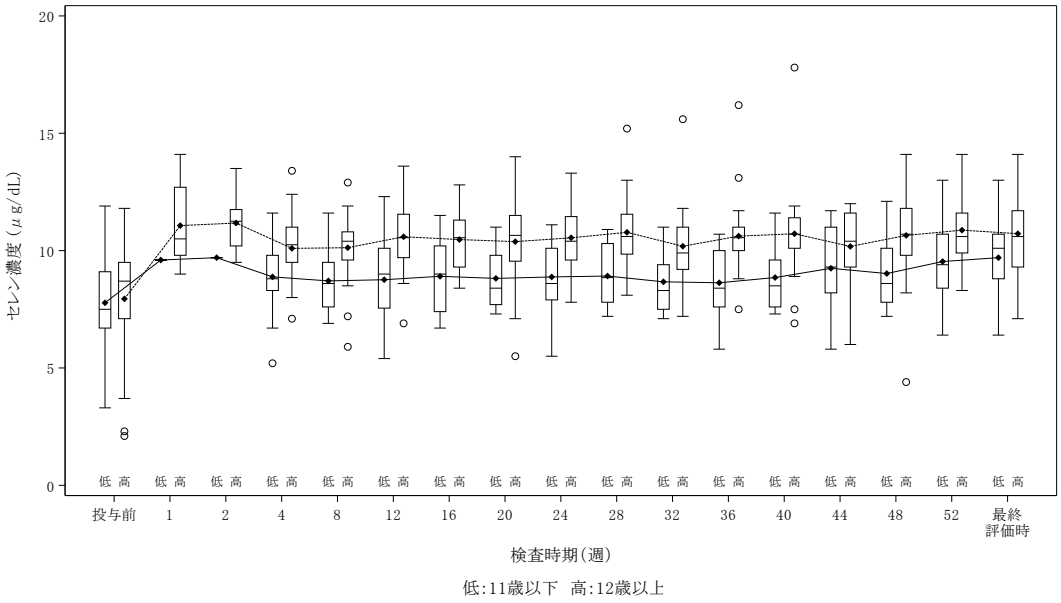
治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 11 歳以下で 61.9%、12 歳以上で 29.6%であった。治験薬投与後の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 11 歳以下が 64.7～100.0%、12 歳以上が 42.9～75.0%で推移した。最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 11 歳以下 85.7%、12 歳以上 63.0%であり、投与前の 61.9%、29.6%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を検討したところ、投与 52 週間後にかけて維持されているものの、11 歳以下の集団のほうが 12 歳以上の集団よりも血清セレン濃度が低い傾向にあった。その他、各部分集団で特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6-45　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（年齢 2 区分）（長期試験）

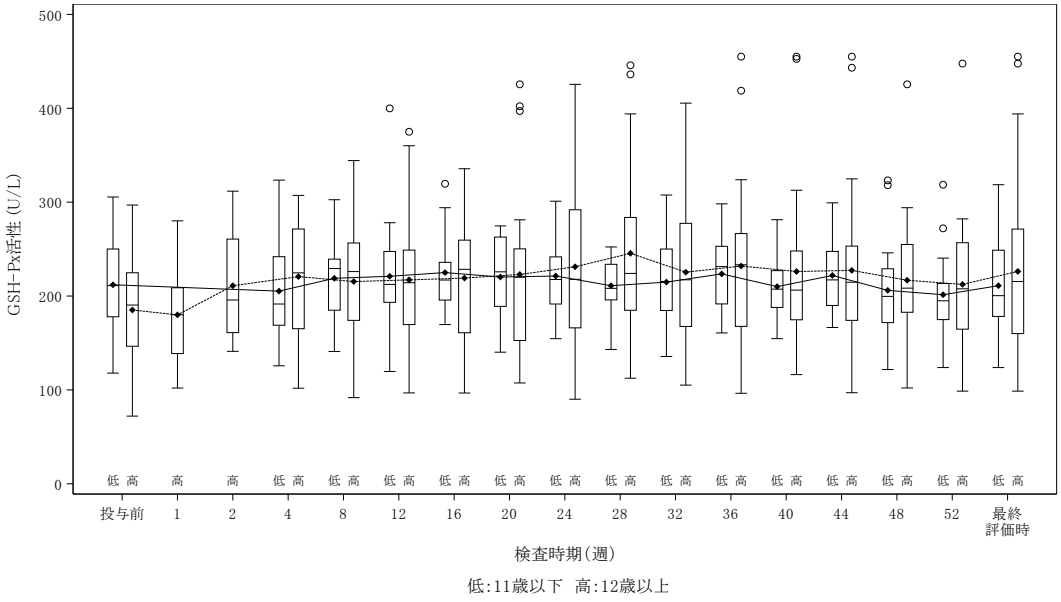
因子	分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
年齢 2 区分	11 歳以下	投与前	21	13	61.9	38.4～81.9
		1 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
		2 週間後	1	1	100.0	2.5～100.0
		4 週間後	21	18	85.7	63.7～97.0
		8 週間後	21	17	81.0	58.1～94.6
		12 週間後	20	16	80.0	56.3～94.3
		16 週間後	19	16	84.2	60.4～96.6
		20 週間後	19	15	78.9	54.4～93.9
		24 週間後	19	16	84.2	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



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-9

図 2.7.6-17　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 11.4-10

図 2.7.6-18　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（年齢 2 区分）（長期試験）

3) 年齢 4 区分

年齢 4 区分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 2.7.6-46 に示した。また、血清セレン濃度（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-19 へ、血漿 GSH-Px 活性（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-20 に示した。

治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 1 歳以上 5 歳以下で 80.0%、6 歳以上 11 歳以下で 45.5%、12 歳以上 18 歳以下で 42.9%、19 歳以上で 25.0%であった。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 1 歳以上 5 歳以下が 66.7～100.0%、6 歳以上 11 歳以下が 37.5～90.9%、12 歳以上 18 歳以下が 33.3～85.7%、19 歳以上が 36.8～75.0%で推移した。最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率はすべての区分で投与前と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

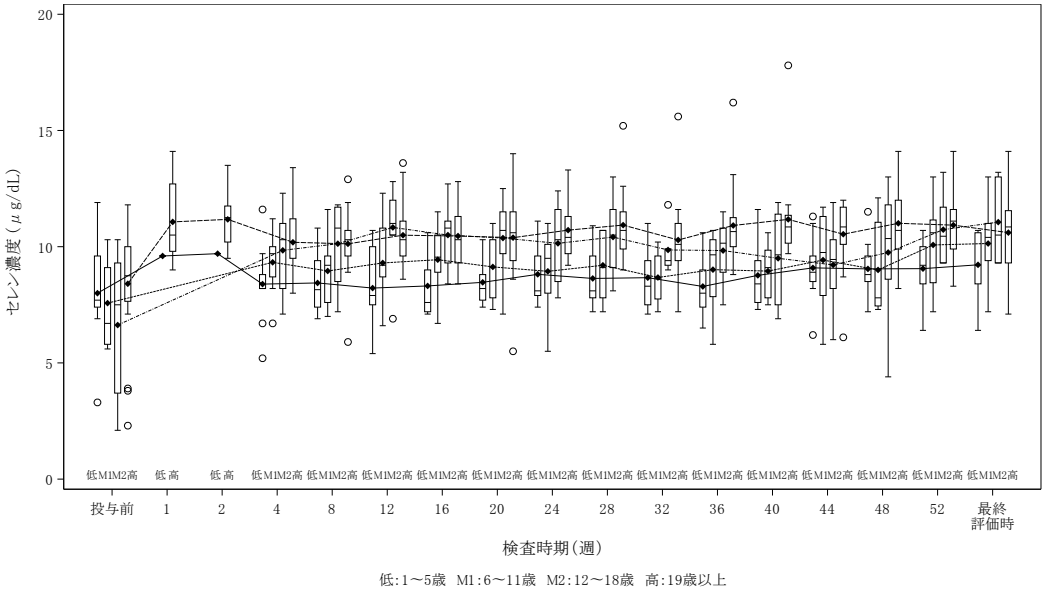
血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を検討したところ、年齢 2 区分の場合と同様に、投与 52 週間後にかけて維持されているものの、年齢が上がるにつれ血清セレン濃度が高い傾向がみられた。その他、各部分集団で特筆すべき事項はみられなかった。

表 2.7.6-46　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（年齢 4 区分）（長期試験）

因子	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
年齢 4 区分	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
	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

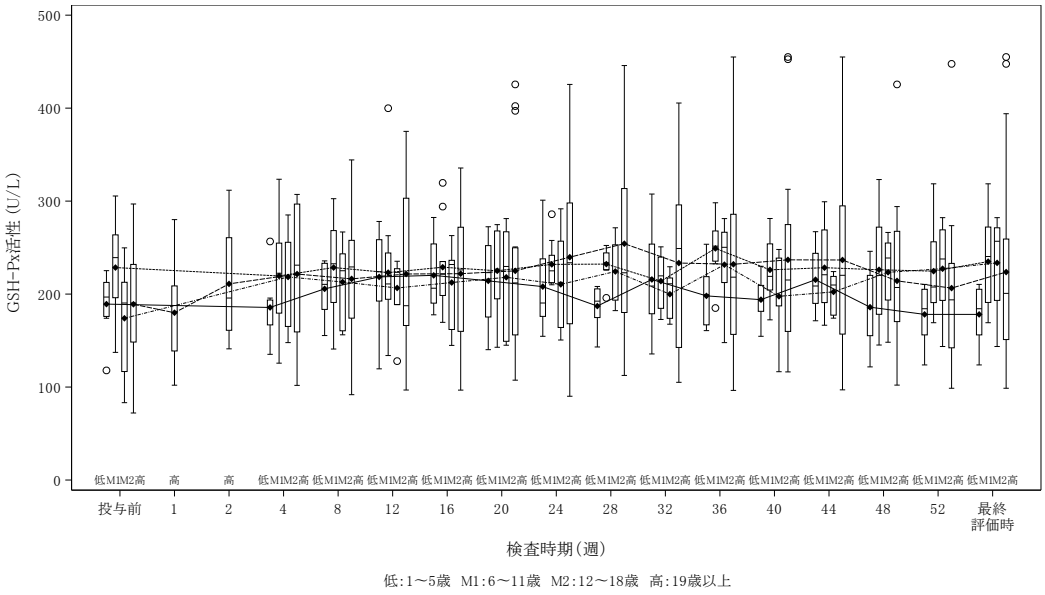
因子	分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
	19 歳以上	投与前	20	5	25.0	8.7～49.1
		1 週間後	9	5	55.6	21.2～86.3
		2 週間後	8	6	75.0	34.9～96.8
		4 週間後	19	7	36.8	16.3～61.6
		8 週間後	18	8	44.4	21.5～69.2
		12 週間後	17	8	47.1	23.0～72.2
		16 週間後	17	8	47.1	23.0～72.2
		20 週間後	17	10	58.8	32.9～81.6
		24 週間後	17	8	47.1	23.0～72.2
		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



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-11

図 2.7.6-19　血清セレン濃度の経時的推移（年齢 4 区分）（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-12

図 2.7.6-20　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（年齢 4 区分）（長期試験）

4)　小児

1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下の各集団において、最終評価時の基準値範囲内維持達成率は投与前を上回っており、全体と差はみられなかった（表 2.7.6-46）。

血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移においても検討したが、特筆すべき事項はみられなかった（図 2.7.6-19 及び図 2.7.6-20）。

5)　高齢者

高齢者区分（65 歳未満、65 歳以上）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 2.7.6-47 に示した。また、血清セレン濃度（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-21 へ、血漿 GSH-Px 活性（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-22 に示した。

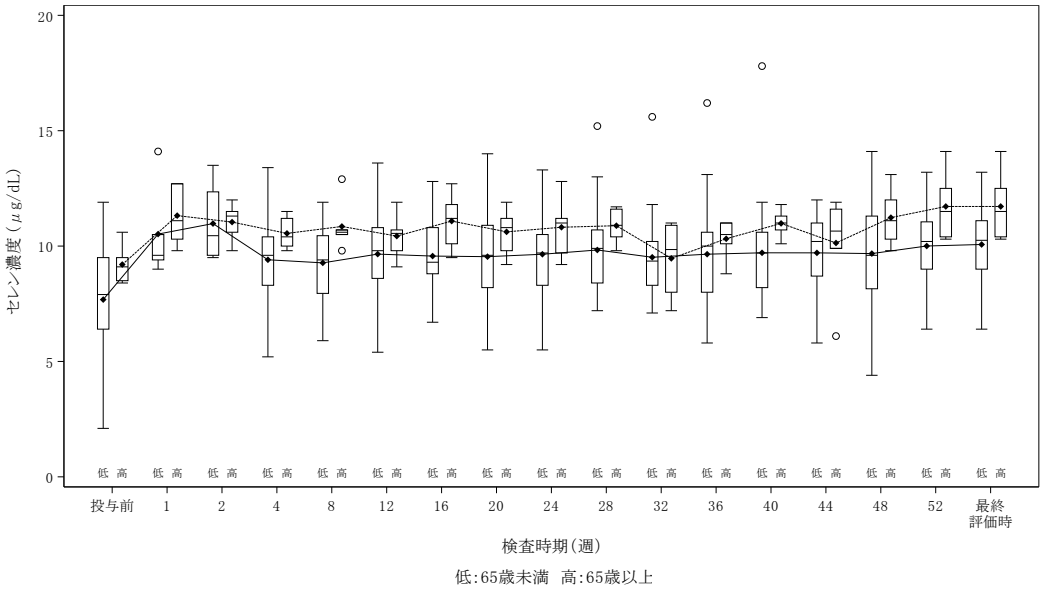
治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 65 歳未満で 47.6%、65 歳以上で 16.7%であった。治験薬投与後の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 65 歳未満が 60.0～75.0%、65 歳以上が 33.3～83.3%で推移した。最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は 65 歳未満で 73.8%、65 歳以上で 66.7%であり、投与前の 47.6%、16.7%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を検討したところ、年齢 2 区分、年齢 4 区分の場合と同様に、投与 52 週間後にかけて維持されているものの、65 歳以上の集団において血清セレン濃度が高い傾向がみられた。しかしながら、血漿 GSH-Px 活性は 65 歳以上の方が低い傾向にあった。

表 2.7.6-47　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（高齢者）（長期試験）

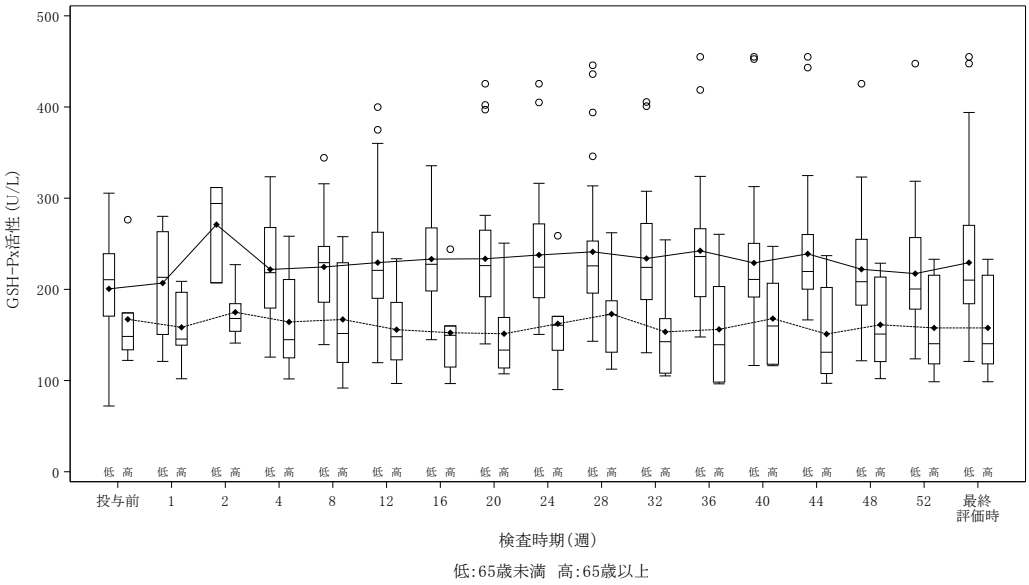
因子	分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
高齢者区分	65 歳未満	投与前	42	20	47.6	32.0～63.6
		1 週間後	5	3	60.0	14.7～94.7
		2 週間後	4	3	75.0	19.4～99.4
		4 週間後	41	27	65.9	49.4～79.9
		8 週間後	40	26	65.0	48.3～79.4
		12 週間後	38	26	68.4	51.3～82.5
		16 週間後	37	26	70.3	53.0～84.1
		20 週間後	37	27	73.0	55.9～86.2
		24 週間後	37	25	67.6	50.2～82.0
		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	23	69.7	51.3～84.4
		40 週間後	33	21	63.6	45.1～79.6
		44 週間後	33	23	69.7	51.3～84.4
		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	42	31	73.8	58.0～86.1
	65 歳以上	投与前	6	1	16.7	0.4～64.1
		1 週間後	5	3	60.0	14.7～94.7
		2 週間後	5	4	80.0	28.4～99.5
		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	4	66.7	22.3～95.7
		16 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
		20 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
		24 週間後	6	4	66.7	22.3～95.7
		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	3	50.0	11.8～88.2
		40 週間後	6	5	83.3	35.9～99.6
		44 週間後	6	3	50.0	11.8～88.2
		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	6	4	66.7	22.3～95.7

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 11.4-15



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-13

図 2.7.6-21　血清セレン濃度の経時的推移（高齢者区分）（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-14

図 2.7.6-22　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（高齢者区分）（長期試験）

6) 腎障害

腎障害の有無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 2.7.6-48 に示した。また、血清セレン濃度（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-23 へ、血漿 GSH-Px 活性（測定値）の経時的推移を図 2.7.6-24 に示した。

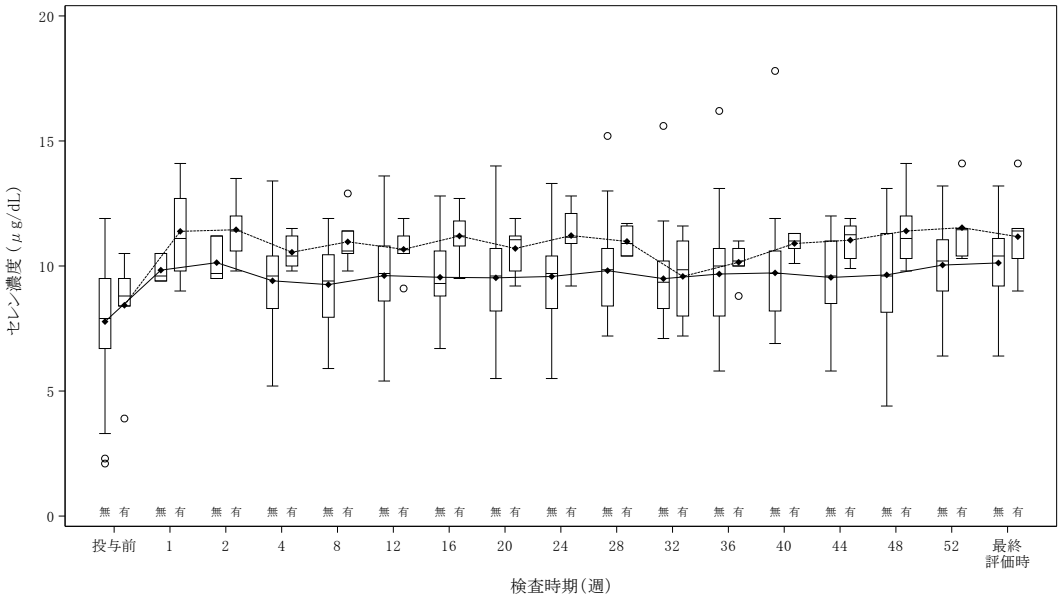
腎障害を有する集団の定義を併用薬剤に透析用剤が含まれる患者とした。治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は腎障害「無」が 48.8%、腎障害「有」が 14.3%であった。治験薬投与後の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は腎障害「無」が 65.0～75.6%、腎障害「有」が 33.3～83.3%で推移した。最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は腎障害「無」で 75.6%、腎障害「有」で 57.1%であり、投与前の 48.8%、14.3%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を検討したところ、いずれの集団においても投与 52 週間後にかけて維持されているものの、腎障害を有する集団において、血漿 GSH-Px が低い傾向にあった。

表 2.7.6-48　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（腎障害）（長期試験）

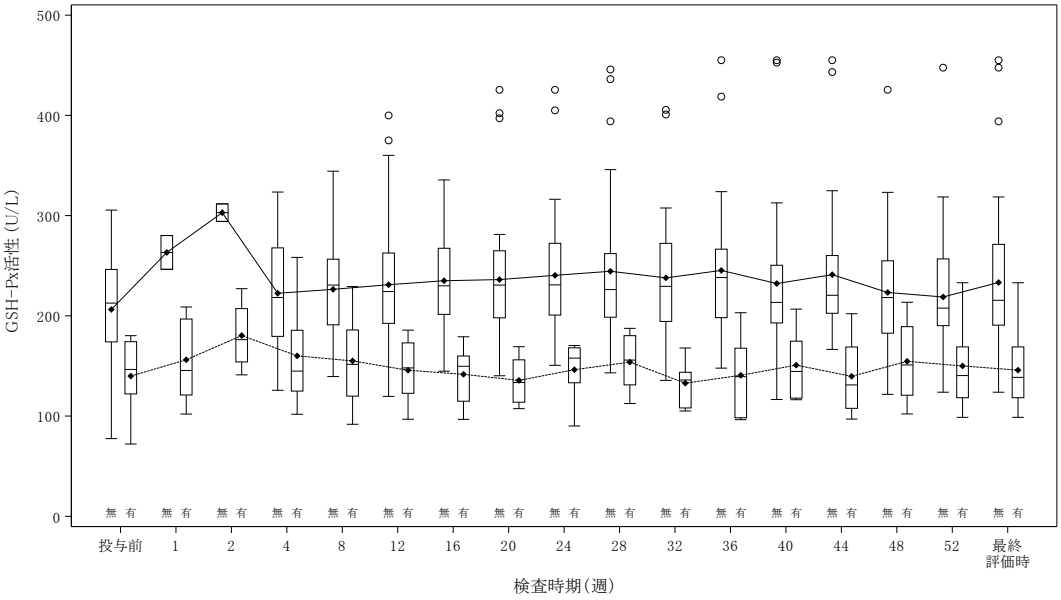
因子	分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
腎障害	無	投与前	41	20	48.8	32.9～64.9
		1 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
		2 週間後	3	2	66.7	9.4～99.2
		4 週間後	41	27	65.9	49.4～79.9
		8 週間後	40	26	65.0	48.3～79.4
		12 週間後	38	25	65.8	48.6～80.4
		16 週間後	37	25	67.6	50.2～82.0
		20 週間後	37	27	73.0	55.9～86.2
		24 週間後	37	24	64.9	47.5～79.8
		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



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-15

図 2.7.6-23　血清セレン濃度の経時的推移（腎障害）（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-16

図 2.7.6-24　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（腎障害）（長期試験）

7) 初回投与経路

初回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 2.7.6-49 に示した。また、血清セレン濃度（測定値及び投与前からの変化量）の経時的推移を図 2.7.6-25 及び図 2.7.6-26 へ、血漿 GSH-Px 活性（測定値及び投与前からの変化量）の経時的推移を図 2.7.6-27 及び図 2.7.6-28 に示した。

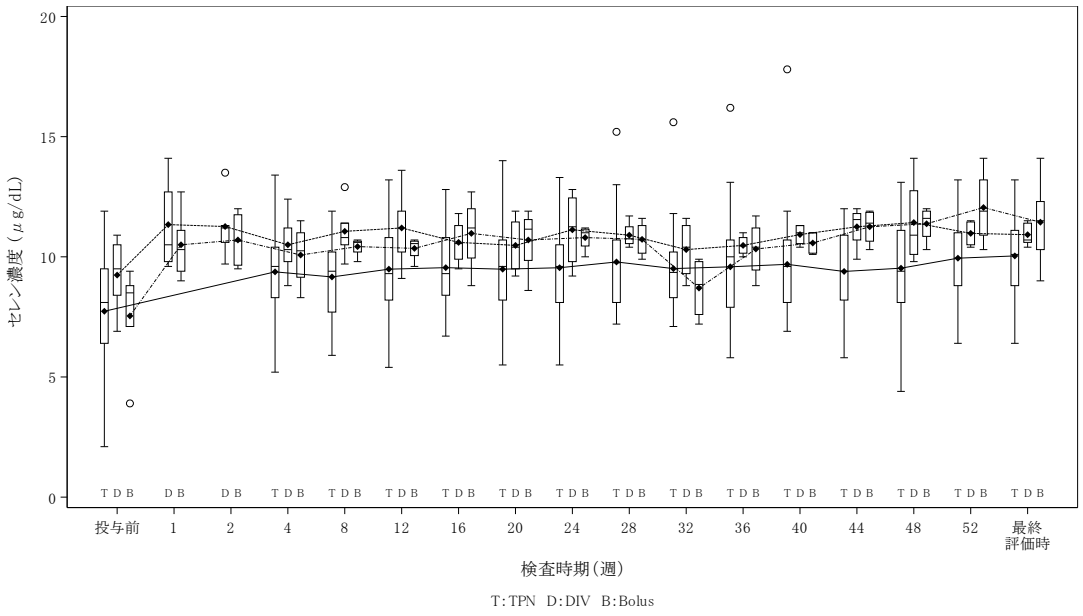
治験薬投与前の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は TPN が 47.4%、DIV が 60.0%、Bolus が 0.0%であった。治験薬投与後の各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は TPN が 63.3～76.5%、DIV が 50.0～100.0%、Bolus が 0.0～75.0%で推移した。最終評価時の血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は TPN で 73.7%、DIV で 80.0%、Bolus で 60.0%であり、投与前の 47.4%、60.0%、0.0%と比較して高い基準値範囲内維持達成率を示した。

血清セレン濃度及び血漿 GSH-Px 活性の経時的推移を検討したところ、いずれの集団においても投与 52 週間後にかけて維持されていることが確認された。

表 2.7.6-49　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（初回投与経路）（長期試験）

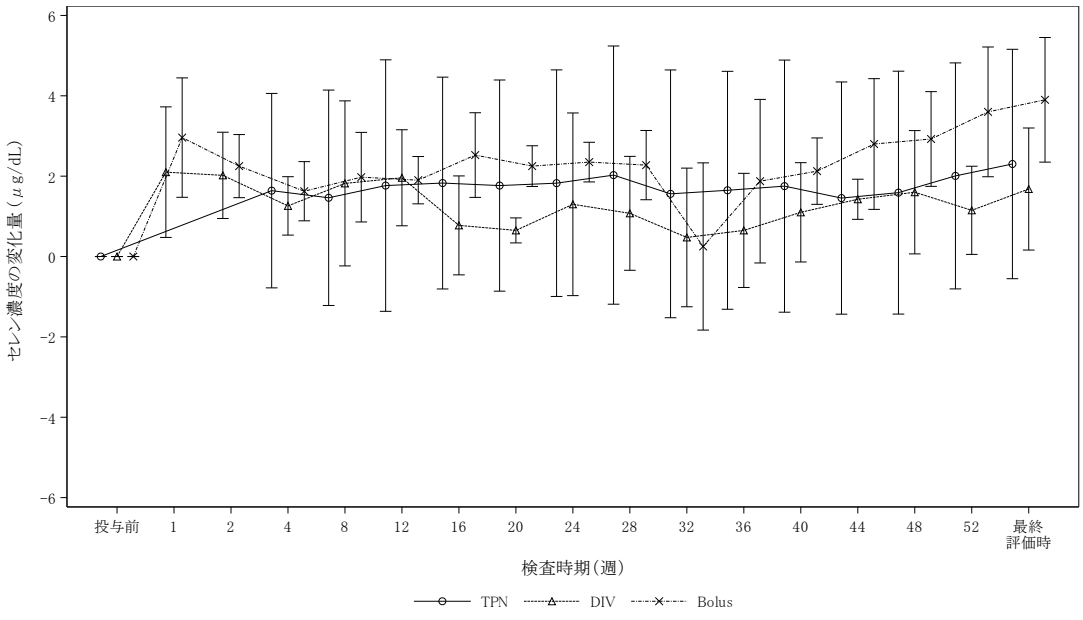
因子	分類	投与時期	対象例数	基準値範囲内症例数	達成率（%）	95%信頼区間
投与経路	TPN	投与前	38	18	47.4	31.0～64.2
		4 週間後	38	25	65.8	48.6～80.4
		8 週間後	37	24	64.9	47.5～79.8
		12 週間後	35	23	65.7	47.8～80.9
		16 週間後	35	25	71.4	53.7～85.4
		20 週間後	35	26	74.3	56.7～87.5
		24 週間後	35	24	68.6	50.7～83.1
		28 週間後	34	26	76.5	58.8～89.3
		32 週間後	30	21	70.0	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



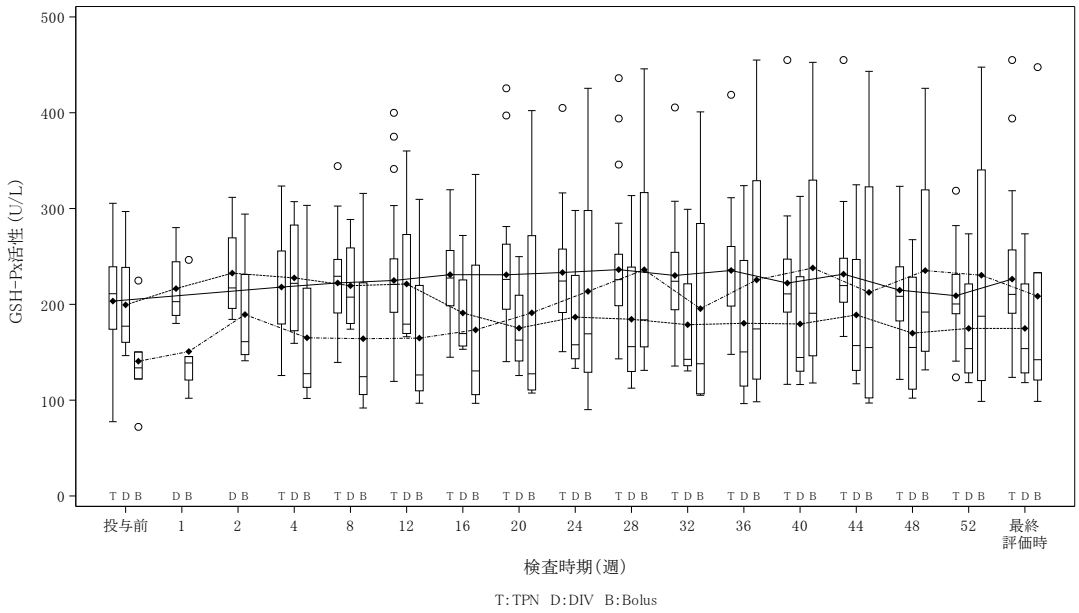
Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-17

図 2.7.6-25　血清セレン濃度の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）



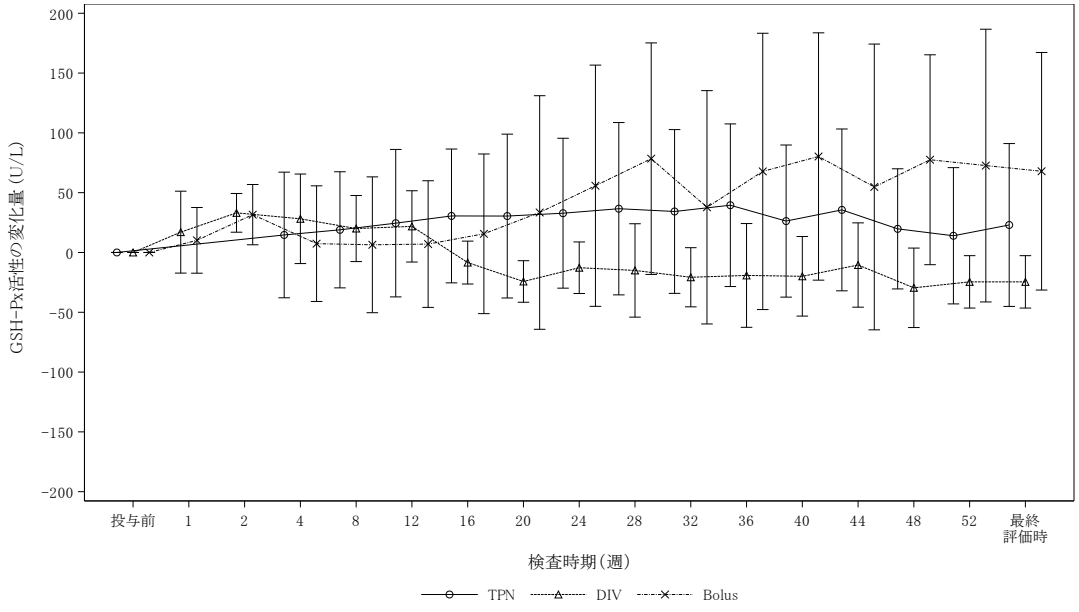
Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-18

図 2.7.6-26　血清セレン濃度の変化量の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-19

図 2.7.6-27　血漿 GSH-Px 活性の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）



Data source：CTD 5.3.5.2.3　図 11.4-20

図 2.7.6-28　血漿 GSH-Px 活性の変化量の経時的推移（初回投与経路）（長期試験）

2.7.6.3.3.3 安全性

1)　有害事象（副作用）の表示

(1)　有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6-50 に示した。

有害事象は、SP 48 例中 47 例（97.9%）で発現した。そのうち、CTCAE v4.0[3)] により Grade 3 以上と判定された有害事象は 48 例中 34 例（70.8%）で認められた。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）が 7 例（14.6%）で発現した。

重篤な有害事象は 36 例（75.0%）でみられ、そのうち死亡例は 1 例（2.1%）であった。

表 2.7.6-50　有害事象の簡潔な要約（長期試験）

	安全性解析対象 (n＝48)		
	例数	%	95%信頼区間
有害事象	47	97.9	88.9～99.9
Grade 3 以上の有害事象	34	70.8	55.9～83.0
関連性が否定できない有害事象	7	14.6	6.1～27.8
重篤な有害事象	36	75.0	60.4～86.4

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 12.2-1

(2) 有害事象の表示

治験薬投与開始後に発現した全ての有害事象の集計を表 2.7.6-51 に示した。

有害事象は、SP 48 例中 47 例（97.9%）328 件発現した。そのうち、重篤な有害事象は 36 例（75.0%）69 件であった。副作用は 7 例（14.6%）11 件発現した。

20%以上の発現がみられた有害事象は、SOC 別では感染症および寄生虫症が 41 例（85.4%）、皮膚および皮下組織障害が 22 例（45.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態が 20 例（41.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 21 例（43.8%）、胃腸障害が 18 例（37.5%）、傷害、中毒および処置合併症が 18 例（37.5%）、代謝および栄養障害が 14 例（29.2%）、臨床検査が 13 例（27.1%）、筋骨格系および結合組織障害が 10 例（20.8%）であった。

PT 別では、医療機器関連感染が 25 例（52.1%）で、最も高い発現率となった。その他、PT 別で 20%以上の発現がみられた事象は、ウイルス性上気道感染が 16 例（33.3%）、発熱が 11 例（22.9%）、上気道の炎症が 10 例（20.8%）であった。

表 2.7.6-51　全ての有害事象の集計（長期試験）

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
いずれかの有害事象	47 (97.9)	37 (77.1)	38 (79.2)	33 (68.8)	9 (18.8)		47 (97.9)	7 (14.6)	46 (95.8)	36 (75.0)
いずれかの有害事象(件数)	328	105	141	68	14		317	11	259	69
感染症および寄生虫症	41 (85.4)	6 (12.5)	25 (52.1)	27 (56.3)	2 (4.2)		41 (85.4)	1 (2.1)	30 (62.5)	27 (56.3)
医療機器関連感染	25 (52.1)		4 (8.3)	21 (43.8)			25 (52.1)		6 (12.5)	19 (39.6)
ウイルス性上気道感染	16 (33.3)	4 (8.3)	11 (22.9)	1 (2.1)			16 (33.3)		15 (31.3)	1 (2.1)
肺炎	4 (8.3)		1 (2.1)	3 (6.3)			4 (8.3)			4 (8.3)
菌血症	3 (6.3)			3 (6.3)			3 (6.3)			3 (6.3)
帯状疱疹	3 (6.3)		3 (6.3)				3 (6.3)		3 (6.3)	
インフルエンザ	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)	
ウイルス感染	2 (4.2)	1 (2.1)		1 (2.1)			2 (4.2)		2 (4.2)	
胃腸炎	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
感染	2 (4.2)	1 (2.1)		1 (2.1)			1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
気管支炎	2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)			2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)
結膜炎	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)	
敗血症	2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)			2 (4.2)
アデノウイルス性上気道感染	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
ブドウ球菌感染	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	
咽頭炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
急性中耳炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
口腔カンジダ症	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
口腔ヘルペス	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
細菌性腸炎	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
上気道感染	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
真菌性腸炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
丹毒	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
注入部位蜂巣炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
尿路感染	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
膿痂疹	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	
白癬感染	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
皮膚真菌感染	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
鼻炎	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
副鼻腔炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
腹膜炎	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
埋込み部位膿瘍	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	
扁桃炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)			1 (2.1)
リンパ節転移	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)			1 (2.1)
再発食道癌	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)			1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	6 (12.5)		2 (4.2)	2 (4.2)	2 (4.2)		6 (12.5)		5 (10.4)	1 (2.1)
鉄欠乏性貧血	2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)			2 (4.2)		2 (4.2)	
貧血	2 (4.2)			1 (2.1)	1 (2.1)		2 (4.2)		2 (4.2)	
リンパ節炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
播種性血管内凝固	1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)			1 (2.1)
免疫系障害	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.2)				3 (6.3)		3 (6.3)	
食物アレルギー	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
薬物過敏症	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
内分泌障害	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)	
甲状腺機能低下症	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
副腎機能不全	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
代謝および栄養障害	14 (29.2)	4 (8.3)	8 (16.7)	3 (6.3)	1 (2.1)		13 (27.1)	1 (2.1)	10 (20.8)	4 (8.3)
脱水	5 (10.4)	1 (2.1)	4 (8.3)				5 (10.4)		4 (8.3)	1 (2.1)
低カリウム血症	4 (8.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)		4 (8.3)		3 (6.3)	1 (2.1)
亜鉛欠乏	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
栄養障害	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
栄養補給障害	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
高尿酸血症	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
食欲亢進	1 (2.1)	1 (2.1)						1 (2.1)	1 (2.1)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
低アルブミン血症	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
低亜鉛血症	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
精神障害	2 (4.2)	2 (4.2)					2 (4.2)		2 (4.2)	
うつ病	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
社交不安障害	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
神経系障害	5 (10.4)	2 (4.2)	2 (4.2)	3 (6.3)			5 (10.4)		5 (10.4)	2 (4.2)
てんかん	2 (4.2)			2 (4.2)			2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)
頚動脈狭窄	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
振戦	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
脊髄症	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
末梢性ニューロパチー	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
眼障害	5 (10.4)	3 (6.3)	2 (4.2)				5 (10.4)	1 (2.1)	5 (10.4)	
角膜炎	1 (2.1)	1 (2.1)						1 (2.1)	1 (2.1)	
眼球乾燥症	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
眼脂	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
眼瞼炎	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
羞明	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
霰粒腫	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
耳および迷路障害	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
耳不快感	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
心臓障害	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)			1 (2.1)
心膜炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)			1 (2.1)
血管障害	3 (6.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)			3 (6.3)		2 (4.2)	1 (2.1)
出血	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
深部静脈血栓症	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
静脈炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (43.8)	11 (22.9)	10 (20.8)	2 (4.2)	3 (6.3)		21 (43.8)		18 (37.5)	5 (10.4)
上気道の炎症	10 (20.8)	3 (6.3)	6 (12.5)	1 (2.1)			10 (20.8)		8 (16.7)	2 (4.2)
鼻出血	6 (12.5)	5 (10.4)	1 (2.1)				6 (12.5)		6 (12.5)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
誤嚥性肺炎	3 (6.3)		2 (4.2)	1 (2.1)			3 (6.3)		2 (4.2)	1 (2.1)
喘息	2 (4.2)		1 (2.1)		1 (2.1)		2 (4.2)		2 (4.2)	
しゃっくり	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
アレルギー性鼻炎	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
咳嗽	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
気胸	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)			1 (2.1)
呼吸不全	1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)			1 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
高粘稠性気管支分泌物	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
小児喘息	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
肺気腫	1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)			1 (2.1)
鼻閉	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
鼻漏	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
扁桃肥大	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
胃腸障害	18 (37.5)	7 (14.6)	8 (16.7)	7 (14.6)	1 (2.1)		18 (37.5)		13 (27.1)	8 (16.7)
嘔吐	4 (8.3)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)			4 (8.3)		3 (6.3)	1 (2.1)
腸炎	3 (6.3)		2 (4.2)		1 (2.1)		3 (6.3)		1 (2.1)	2 (4.2)
下痢	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
便秘	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)
アフタ性潰瘍	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
亜イレウス	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
胃腸出血	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
機能性胃腸障害	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
急性膵炎	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	
血便排泄	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
口唇潰瘍	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
口内炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
痔出血	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
腸閉塞	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
吐血	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
腹痛	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
腹部膨満	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
変色歯	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
肝胆道系障害	5 (10.4)		1 (2.1)	3 (6.3)	2 (4.2)		5 (10.4)		5 (10.4)	
肝機能異常	5 (10.4)		1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.2)		5 (10.4)		5 (10.4)	
高ビリルビン血症	2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)		2 (4.2)	
胆管結石	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	
皮膚および皮下組織障害	22 (45.8)	12 (25.0)	11 (22.9)				22 (45.8)	1 (2.1)	21 (43.8)	1 (2.1)
過剰肉芽組織	4 (8.3)	4 (8.3)					4 (8.3)		4 (8.3)	
接触皮膚炎	4 (8.3)		4 (8.3)				4 (8.3)		4 (8.3)	
褥瘡性潰瘍	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)				3 (6.3)		3 (6.3)	
そう痒症	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
汗疹	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
紅斑	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)	
発疹	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)
皮膚乾燥	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
皮膚剥脱	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
アトピー性皮膚炎	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
円形脱毛症	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
脱毛症	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
皮膚炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
皮膚腫脹	1 (2.1)		1 (2.1)					1 (2.1)	1 (2.1)	
薬疹	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
筋骨格系および結合組織障害	10 (20.8)	5 (10.4)	5 (10.4)				9 (18.8)	1 (2.1)	10 (20.8)	1 (2.1)
背部痛	5 (10.4)	2 (4.2)	3 (6.3)				4 (8.3)	1 (2.1)	4 (8.3)	1 (2.1)
筋肉痛	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)				3 (6.3)		2 (4.2)	1 (2.1)
関節拘縮	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
関節痛	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
筋力低下	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
頚部痛	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
四肢痛	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
全身性エリテマトーデス	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
腎および尿路障害	6 (12.5)	4 (8.3)	3 (6.3)				5 (10.4)	1 (2.1)	6 (12.5)	
腎機能障害	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.2)	
緊張性膀胱	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
血尿	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
低緊張性膀胱	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
排尿困難	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
慢性腎臓病	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (41.7)	12 (25.0)	8 (16.7)	3 (6.3)			18 (37.5)	2 (4.2)	18 (37.5)	2 (4.2)
発熱	11 (22.9)	8 (16.7)	1 (2.1)	2 (4.2)			11 (22.9)		11 (22.9)	
倦怠感	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.2)				1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)
浮腫	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
末梢性浮腫	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	
カテーテル留置部位紅斑	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
カテーテル留置部位疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
血管穿刺部位そう痒感	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
血管穿刺部位紅斑	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
穿刺部位疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
注入部位血管外漏出	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
臨床検査	13 (27.1)	5 (10.4)	4 (8.3)	4 (8.3)	1 (2.1)		10 (20.8)	3 (6.3)	12 (25.0)	1 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (6.3)		1 (2.1)	2 (4.2)			2 (4.2)	1 (2.1)	3 (6.3)	
体重減少	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)	
リンパ球数減少	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
肝機能検査異常	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
肝酵素上昇	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)		1 (2.1)	
血中亜鉛減少	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
血中亜鉛増加	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
心電図ＱＴ延長	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
心電図異常	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
体重増加	1 (2.1)	1 (2.1)						1 (2.1)	1 (2.1)	
単球数減少	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
尿中血陽性	1 (2.1)	1 (2.1)						1 (2.1)	1 (2.1)	
白血球数減少	1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)			1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	18 (37.5)	10 (20.8)	9 (18.8)	2 (4.2)			18 (37.5)		16 (33.3)	2 (4.2)
挫傷	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.2)				3 (6.3)		3 (6.3)	
節足動物刺傷	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.2)				3 (6.3)		3 (6.3)	
転倒	3 (6.3)	3 (6.3)					3 (6.3)		3 (6.3)	
靭帯捻挫	2 (4.2)		2 (4.2)				2 (4.2)		2 (4.2)	
くも膜下出血	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
外耳道擦過傷	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
骨折	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
擦過傷	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
処置による疼痛	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
消化管損傷	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
上腕骨骨折	1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)			1 (2.1)
脊椎圧迫骨折	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
創傷	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
創傷出血	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
爪裂離	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
熱傷	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
皮膚創傷	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
裂傷	1 (2.1)	1 (2.1)					1 (2.1)		1 (2.1)	
外科および内科処置	4 (8.3)	2 (4.2)	2 (4.2)				4 (8.3)		4 (8.3)	
抜歯	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)				3 (6.3)		3 (6.3)	

		安全性解析対象 (n=48)								
	例数 (%)	程度					治験薬との因果関係		重篤度	
SOC / PT	計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	関連なし	否定できず	非重篤	重篤
智歯抜歯	1 (2.1)		1 (2.1)				1 (2.1)		1 (2.1)	
製品の問題	4 (8.3)	1 (2.1)	2 (4.2)	1 (2.1)			4 (8.3)		3 (6.3)	1 (2.1)
医療機器破損	2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)			2 (4.2)		1 (2.1)	1 (2.1)
医療機器閉塞	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)				2 (4.2)		2 (4.2)	

(3) 有害事象の分析

i) 重篤度別有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、SP 48 例中 34 例（70.8%）で認められた。Grade 3 以上の有害事象のうち、20%以上の発現が認められた SOC は、感染症および寄生虫症が 27 例（56.3%）であり、PT 別では医療機器関連感染が 21 例（43.8%）であった。

ii) 副作用

副作用は、SP 48 例中 7 例（14.6%）で認められた。複数例でみられた SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態で 2 例（4.2%）であり、その内訳（PT）は、いずれも「倦怠感」であった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本試験では、死亡例が 1 例みられ、「肺気腫」であった。本事象は治験薬投与開始前より当該被験者にみられた合併症であった。治験薬投与期間に症状が増悪することはなく、治験薬休薬中に増悪が確認されたため、治験薬との因果関係は否定された。

(2) その他の重篤な有害事象

本試験では、治験薬との因果関係が否定できない、その他の重篤な有害事象（PT）が 1 例でみられ、「倦怠感」であった。事象発現時には Na、K、Cl の低下を伴った。本症例では、電解質補正と 4 日間の休薬により症状の軽減がみられたため、治験薬を再開した。しかし、治験薬の再開後、倦怠感の再発が認められたことから、被験者と相談の上、治験中止に至った。治験の中止後も電解質補正、微量元素補給が臨機に行われ、発現から 43 日後に回復した。倦怠感の原因が特定できなかったことから、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された。

(3) 他の重要な有害事象

本試験では、重篤な有害事象以外の著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常及びそれにより治験薬の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を行った有害事象（PT）として、「高ビリルビン血症」、「肝機能異常」及び「貧血」が認められた。いずれも重篤度は Grade 4 であったが、治験薬との因果関係は否定された。

また、治験薬の休薬を必要とした非重篤な有害事象（PT）が 1 例でみられ、「倦怠感」であった。発現時には ALT、LDH、K の上昇を伴った。治験薬との因果関係は「関連ないらしい」と判断され、治験薬を 30 日間休薬した。治験薬の再開以降、倦怠感の再発は認められなかった。

3) 臨床検査値の評価

各評価時期における被験者ごとの臨床検査値を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-7 に、治験薬投与前後の臨床検査値及び投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-8 に、尿検査の定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-9 に、異常変動発現頻度を表 14.3-10

にそれぞれ示した。治験薬投与前後の臨床検査値を比較した結果、投与 2 週間後の Cl（103.87±3.81→103.78±5.09 mEq/L、p＝0.0407）、投与 4 週間後の AST（44.4±29.8→50.1±32.6 IU/L、p＝0.0292）、ALT（53.4±42.3→64.1±56.2 IU/L、p＝0.0389）、投与 8 週間後の ALT（53.4±42.3→68.4±70.1 IU/L、p＝0.0426）、投与 16 週間後の CK（78.8±62.3→115.2±119.4 IU/L、p＝0.0256）、投与 28 週間後の TP（6.75±0.84→6.98±0.96 g/dL、p＝0.0214）、投与 36 週間後の Alb（3.60±0.53→3.75±0.58 g/dL、p＝0.0481）、Na（138.12±3.48→138.91±1.99 mEq/L、p＝0.0414）、投与 40 週間後の Na（138.12±3.48→138.89±2.52 mEq/L、p＝0.0393）、投与 48 週間後の Ba（0.49±0.38→0.29±0.26%、p＝0.0067）、Na（138.12±3.48→138.81±2.36 mEq/L、p＝0.0404）で有意な変動がみられた。Na は投与 36、40、48 週間後で有意な上昇がみられたが、特筆すべき傾向はみられなかった。また、有意差がみられた他の項目について、一定方向への明らかな変動はみられなかった。その他の項目は治験薬投与前後で有意差がなかった。

また、施設間での基準値特性はみられなかった。

【追加解析】

本試験では、18 歳以上の被験者について、血清クレアチニンの推算式を用いて eGFR の算出を行った。治験薬投与前後の算出値を比較した結果、投与 12 週間後に有意な変動（62.66±53.21→60.70±46.83 mL/分/1.73m^2、p＝0.0483）がみられたが、一定方向への明らかな変動はみられなかった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図の治験薬投与前後の測定値及び投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-12 に、定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-13 に示した。治験薬投与前後の測定値を比較した結果、投与 8 週間後の心拍数（91.0±26.0→85.8±20.5 回/分、p＝0.0452）、投与 40 週間後の QTcB（436.3±37.3→447.1±35.6 msec、p＝0.0352）に有意な変動がみられたが、一過性であり、また、一定方向への明らかな変動はみられなかった。その他の項目は治験薬投与前後で有意差がなかった。

本試験では、標準 12 誘導心電図に関連する有害事象として、Grade 2 の「心電図 QT 延長」及び Grade 1 の「心電図異常」が認められた。いずれも非重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 心エコー

心エコーの治験薬投与前後の測定値及び投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-14 に、定性データのシフト表を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-15 に治験薬投与期間を通して心エコーの測定を継続した症例は 1 例であり、本試験としての評価はできなかったものの、本症例について治験薬投与前後で特筆すべき傾向はみられなかった。

(3) バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重の治験薬投与前後の測定値と、投与前からの変化量を CTD 5.3.5.2.3 表 14.3-16 に示した。バイタルサインの治験薬投与前後の測定値を比

較した結果、投与 1 週間後の呼吸数（20.3±6.8→19.0±6.3 回/分、p＝0.0140）、投与 4 週間後の収縮期血圧（104.1±16.0→108.6±20.2 mmHg、p＝0.0214）、呼吸数（20.3±6.8→21.9±6.0 回/分、p＝0.0499）、投与 12 週間後の収縮期血圧（104.1±16.0→108.9±21.8 mmHg、p＝0.0314）、投与 40 週間後の収縮期血圧（104.1±16.0→112.0±23.8 mmHg、p＝0.0294）、投与 44 週間後の呼吸数（20.3±6.8→22.5±9.1 回/分、p＝0.0453）に有意な変動がみられたが、一定方向への明らかな変動は認められなかった。

本試験では、バイタルサイン及び体重に関連する有害事象（PT）として、Grade 2 の「体重減少」が 2 例で認められたが、いずれも非重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬との因果関係が否定できない「体重増加」が認められたが、重症度は Grade 1 であり、安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.3.3.4 安全性（部分集団）

1) 有害事象（副作用）の表示

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象は、性別、年齢 2 区分（11 歳以下、12 歳以上）、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）、高齢者区分（65 歳未満、65 歳以上）、腎障害（「無」、「有」）、投与経路（TPN、DIV、Bolus）を部分集団とし、集計を行った。部分集団別有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6-52 に示した。

i) 性別

性別では、男性 28 例中 28 例（100.0%）、女性 20 例中 19 例（95.0%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は、男性 19 例（67.9%）、女性 15 例（75.0%）で認められた。また、副作用は男性 3 例（10.7%）、女性 4 例（20.0%）で認められた。重篤な有害事象は男性 20 例（71.4%）、女性 16 例（80.0%）で発現した。

ii) 年齢 2 区分

年齢 2 区分では、11 歳以下 21 例中 21 例（100.0%）、12 歳以上 27 例中 26 例（96.3%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は、11 歳以下 18 例（85.7%）、12 歳以上 16 例（59.3%）で認められた。また、副作用は 11 歳以下 2 例（9.5%）、12 歳以上 5 例（18.5%）で認められた。重篤な有害事象は 11 歳以下 19 例（90.5%）、12 歳以上 17 例（63.0%）で発現した。

iii) 年齢 4 区分

年齢 4 区分では、1 歳以上 5 歳以下 10 例中 10 例（100.0%）、6 歳以上 11 歳以下 11 例中 11 例（100.0%）、12 歳以上 18 歳以下 7 例中 7 例（100.0%）、19 歳以上 20 例中 19 例（95.0%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は、1 歳以上 5 歳以下 8 例（80.0%）、6 歳以上 11 歳以下 10 例（90.9%）、12 歳以上 18 歳以下 3 例（42.9%）、19 歳以上 13 例（65.0%）で認められた。また、副作用は 6 歳以上 11 歳以下 2 例（18.2%）、12 歳以上 18 歳以下 2 例（28.6%）、19 歳以上 3 例

（15.0%）で認められ、1 歳以上 5 歳以下では認められなかった。重篤な有害事象は、1 歳以上 5 歳以下 9 例（90.0%）、6 歳以上 11 歳以下 10 例（90.9%）、12 歳以上 18 歳以下 3 例（42.9%）、19 歳以上 14 例（70.0%）で発現した。

iv) 高齢者

高齢者区分では、65 歳未満 42 例中 41 例（97.6%）、65 歳以上 6 例中 6 例（100.0%）で有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象は、65 歳未満 30 例（71.4%）、65 歳以上 4 例（66.7%）で認められた。また、副作用は 65 歳未満 7 例（16.7%）で認められ、65 歳以上では認められなかった。重篤な有害事象は 65 歳未満 32 例（76.2%）、65 歳以上 4 例（66.7%）で発現した。

v) 腎障害

腎障害の有無別では、「無」41 例中 41 例（100.0%）、「有」7 例中 6 例（85.7%）で有害事象が発現した。そのうち、Grade 3 以上の有害事象は、「無」31 例（75.6%）、「有」3 例（42.9%）で認められた。また、副作用は「無」7 例（17.1%）で認められ、腎障害「有」では認められなかった。重篤な有害事象は「無」33 例（80.5%）、「有」3 例（42.9%）で発現した。

vi) 初回投与経路

投与経路別では、TPN 38 例中 38 例（100.0%）、DIV 5 例中 5 例（100.0%）、Bolus 5 例中 4 例（80.0%）で有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象は、TPN 29 例（76.3%）、DIV 2 例（40.0%）、Bolus 3 例（60.0%）で認められた。また、副作用は TPN 7 例（18.4%）で認められ、DIV、Bolus では認められなかった。重篤な有害事象は、TPN 31 例（81.6%）、DIV 2 例（40.0%）、Bolus 3 例（60.0%）で発現した。

表 2.7.6-52　部分集団別有害事象の簡潔な要約（長期試験）

				安全性解析対象 (n＝48)		
因子	分類	対象例数		発現例数	%	95%信頼区間
性別	男	28	有害事象	28	100.0	87.7～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	19	67.9	47.6～84.1
			関連性が否定できない有害事象	3	10.7	2.3～28.2
			重篤な有害事象	20	71.4	51.3～86.8
	女	20	有害事象	19	95.0	75.1～99.9
			Grade 3 以上の有害事象	15	75.0	50.9～91.3
			関連性が否定できない有害事象	4	20.0	5.7～43.7
			重篤な有害事象	16	80.0	56.3～94.3
年齢 2 区分	11 歳以下	21	有害事象	21	100.0	83.9～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	18	85.7	63.7～97.0
			関連性が否定できない有害事象	2	9.5	1.2～30.4
			重篤な有害事象	19	90.5	69.6～98.8
	12 歳以上	27	有害事象	26	96.3	81.0～99.9
			Grade 3 以上の有害事象	16	59.3	38.8～77.6
			関連性が否定できない有害事象	5	18.5	6.3～38.1
			重篤な有害事象	17	63.0	42.4～80.6
年齢 4 区分	1～5 歳	10	有害事象	10	100.0	69.2～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	8	80.0	44.4～97.5
			関連性が否定できない有害事象	0	0.0	0.0～30.8
			重篤な有害事象	9	90.0	55.5～99.7
	6～11 歳	11	有害事象	11	100.0	71.5～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	10	90.9	58.7～99.8
			関連性が否定できない有害事象	2	18.2	2.3～51.8
			重篤な有害事象	10	90.9	58.7～99.8
	12～18 歳	7	有害事象	7	100.0	59.0～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	3	42.9	9.9～81.6
			関連性が否定できない有害事象	2	28.6	3.7～71.0
			重篤な有害事象	3	42.9	9.9～81.6
	19 歳以上	20	有害事象	19	95.0	75.1～99.9
			Grade 3 以上の有害事象	13	65.0	40.8～84.6
			関連性が否定できない有害事象	3	15.0	3.2～37.9
			重篤な有害事象	14	70.0	45.7～88.1
高齢者区分	65 歳未満	42	有害事象	41	97.6	87.4～99.9
			Grade 3 以上の有害事象	30	71.4	55.4～84.3
			関連性が否定できない有害事象	7	16.7	7.0～31.4
			重篤な有害事象	32	76.2	60.5～87.9
	65 歳以上	6	有害事象	6	100.0	54.1～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	4	66.7	22.3～95.7
			関連性が否定できない有害事象	0	0.0	0.0～45.9
			重篤な有害事象	4	66.7	22.3～95.7
腎障害	無	41	有害事象	41	100.0	91.4～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	31	75.6	59.7～87.6
			関連性が否定できない有害事象	7	17.1	7.2～32.1
			重篤な有害事象	33	80.5	65.1～91.2
	有	7	有害事象	6	85.7	42.1～99.6
			Grade 3 以上の有害事象	3	42.9	9.9～81.6
			関連性が否定できない有害事象	0	0.0	0.0～41.0
			重篤な有害事象	3	42.9	9.9～81.6

				安全性解析対象 (n＝48)		
因子	分類	対象例数		発現例数	%	95%信頼区間
投与経路	TPN	38	有害事象	38	100.0	90.7～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	29	76.3	59.8～88.6
			関連性が否定できない有害事象	7	18.4	7.7～34.3
			重篤な有害事象	31	81.6	65.7～92.3
	DIV	5	有害事象	5	100.0	47.8～100.0
			Grade 3 以上の有害事象	2	40.0	5.3～85.3
			関連性が否定できない有害事象	0	0.0	0.0～52.2
			重篤な有害事象	2	40.0	5.3～85.3
	Bolus	5	有害事象	4	80.0	28.4～99.5
			Grade 3 以上の有害事象	3	60.0	14.7～94.7
			関連性が否定できない有害事象	0	0.0	0.0～52.2
			重篤な有害事象	3	60.0	14.7～94.7

Data source：CTD 5.3.5.2.3　表 12.2-2

(2) 有害事象の分析

i) 性別

いずれかの性別で 20%以上の発現がみられた PT は、医療機器関連感染（男性 12 例（42.9%）、女性 13 例（65.0%））、ウイルス性上気道感染（男性 11 例（39.3%）、女性 5 例（25.0%））、上気道の炎症（男性 5 例（17.9%）、女性 5 例（25.0%））、発熱（男性 7 例（25.0%）、女性 4 例（20.0%））であった。

性別による有害事象の発現傾向はみられなかった。

ii) 年齢 2 区分

年齢 2 区分のうち、いずれかの年齢区分で 20%以上の発現がみられた PT は、医療機器関連感染（11 歳以下 16 例（76.2%）、12 歳以上 9 例（33.3%））、ウイルス性上気道感染（11 歳以下 7 例（33.3%）、12 歳以上 9 例（33.3%））、上気道の炎症（11 歳以下 8 例（38.1%）、12 歳以上 2 例（7.4%））、発熱（11 歳以下 4 例（19.0%）、12 歳以上 7 例（25.9%））であった。

医療機器関連感染は、11 歳以下で発現率が高い傾向がみられた。

iii) 年齢 4 区分

年齢 4 区分のうち、いずれかの年齢区分で 20%以上の発現がみられた PT は、医療機器関連感染（1 歳以上 5 歳以下 8 例（80.0%）、6 歳以上 11 歳以下 8 例（72.7%）、12 歳以上 18 歳以下 3 例（42.9%）、19 歳以上 6 例（30.0%））、ウイルス性上気道感染（1 歳以上 5 歳以下 3 例（30.0%）、6 歳以上 11 歳以下 4 例（36.4%）、12 歳以上 18 歳以下 1 例（14.3%）、19 歳以上 8 例（40.0%））、脱水（1 歳以上 5 歳以下 3 例（30.0%）、6 歳以上 11 歳以下 1 例（9.1%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 1 例（5.0%））、上気道の炎症（1 歳以上 5 歳以下 6 例（60.0%）、6 歳以上 11 歳以下 2 例（18.2%）、12 歳以上 18 歳以下 1 例（14.3%）、19 歳以上 1 例（5.0%））、鼻出血（1 歳以上 5 歳以下 0 例（0.0%）、6 歳以上 11 歳以下 1 例（9.1%）、12 歳以上 18 歳

以下 2 例（28.6%）、19 歳以上 3 例（15.0%））、腸炎（1 歳以上 5 歳以下 2 例（20.0%）、6 歳以上 11 歳以下 1 例（9.1%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%））、肝機能異常（1 歳以上 5 歳以下 2 例（20.0%）、6 歳以上 11 歳以下 1 例（9.1%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 2 例（10.0%））、過剰肉芽組織（1 歳以上 5 歳以下 4 例（40.0%）、6 歳以上 11 歳以下 0 例（0.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%））、発熱（1 歳以上 5 歳以下 2 例（20.0%）、6 歳以上 11 歳以下 2 例（18.2%）、12 歳以上 18 歳以下 3 例（42.9%）、19 歳以上 4 例（20.0%））、医療機器破損（1 歳以上 5 歳以下 2 例（20.0%）、6 歳以上 11 歳以下 0 例（0.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 0 例（0.0%））、節足動物刺傷（1 歳以上 5 歳以下 2 例（20.0%）、6 歳以上 11 歳以下 0 例（0.0%）、12 歳以上 18 歳以下 0 例（0.0%）、19 歳以上 1 例（5.0%））であった。

医療機器関連感染は年齢の上昇と共に発現率が低下した。また、上気道の炎症についても、年齢の上昇と発現率の低下がみられた。

iv) 高齢者

高齢者区分のうち、いずれかの区分で 20%以上の発現がみられた PT は、医療機器関連感染（65 歳未満 24 例（57.1%）、65 歳以上 1 例（16.7%））、ウイルス性上気道感染（65 歳未満 12 例（28.6%）、65 歳以上 4 例（66.7%））、帯状疱疹（65 歳未満 1 例（2.4%）、65 歳以上 2 例（33.3%））、上気道の炎症（65 歳未満 10 例（23.8%）、65 歳以上 0 例（0.0%））、鼻出血（65 歳未満 4 例（9.5%）、65 歳以上 2 例（33.3%））、褥瘡性潰瘍（65 歳未満 1 例（2.4%）、65 歳以上 2 例（33.3%））、皮膚剥脱（65 歳未満 0 例（0.0%）、65 歳以上 2 例（33.3%））、発熱（65 歳未満 10 例（23.8%）、65 歳以上 1 例（16.7%））、転倒（65 歳未満 1 例（2.4%）、65 歳以上 2 例（33.3%））であった。

ウイルス性上気道感染及び帯状疱疹は、65 歳以上で高い発現率を示した。また、皮膚剥脱が 65 歳以上で 2 例（33.3%）認められたが、いずれも外傷によるものと判断された。褥瘡性潰瘍についても、65 歳以上で高い発現率を示した。一方で、医療機器関連感染は 65 歳以上で発現率が低い傾向を示した。

v) 腎障害

腎障害の有無別において、いずれかの区分で 20%以上の発現がみられた PT は、医療機器関連感染（「無」25 例（61.0%）、「有」0 例（0.0%））、ウイルス性上気道感染（「無」11 例（26.8%）、「有」5 例（71.4%））、帯状疱疹（「無」1 例（2.4%）、「有」2 例（28.6%））、上気道の炎症（「無」10 例（24.4%）、「有」0 例（0.0%））、鼻出血（「無」4 例（9.8%）、「有」2 例（28.6%））、褥瘡性潰瘍（「無」1 例（2.4%）、「有」2 例（28.6%））、皮膚剥脱（「無」0 例（0.0%）、「有」2 例（28.6%））、発熱（「無」11 例（26.8%）、「有」0 例（0.0%））、転倒（「無」1 例（2.4%）、「有」2 例（28.6%））であった。

医療機器関連感染は、腎障害「無」で発現率が高かった。

vi) 初回投与経路

投与経路別の発現率について、DIV、Bolus は 1 例で発現率 20%となるため、いずれかの投与経路で発現率が 20%より高い有害事象のみ以下に記載した。

いずれかの投与経路で発現率が 20%より高かった PT は、医療機器関連感染（TPN 24 例（63.2%）、DIV 1 例（20.0%）、Bolus 0 例（0.0%））、ウイルス性上気道感染（TPN 10 例（26.3%）、DIV 3 例（60.0%）、Bolus 3 例（60.0%））、上気道の炎症（TPN 10 例（26.3%）、DIV 0 例（0.0%）、Bolus 0 例（0.0%））、褥瘡性潰瘍（TPN 1 例（2.6%）、DIV 0 例（0.0%）、Bolus 2 例（40.0%））、皮膚剥脱（TPN 0 例（0.0%）、DIV 0 例（0.0%）、Bolus 2 例（40.0%））、発熱（TPN 10 例（26.3%）、DIV 1 例（20.0%）、Bolus 0 例（0.0%））であった。

医療機器関連感染は、TPN で発現率が高い傾向がみられた。

(3) バイタルサイン及び体重

バイタルサインは、年齢 4 区分（1 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 18 歳以下、19 歳以上）、投与経路（TPN、DIV、Bolus）を部分集団とし、集計を行った。

i) 年齢 4 区分

年齢 4 区分では、1 歳以上 5 歳以下で明らかな体重の増加傾向がみられた。その他、全ての項目においても、いずれかの投与群に有意差はみられたものの、一定方向への明らかな変動はみられなかった。

ii) 投与経路

投与経路別では、TPN 区分で期間を通して体重の有意な変動がみられた。その他、脈拍数を除く全ての項目においても、いずれかの投与群に有意差がみられたものの、一定方向への明らかな変動はなかった。

2.7.6.3.4 結論及び考察

本試験は、短期試験に参加した患者、院内セレン製剤を中心静脈より投与継続中の患者、及びセレン欠乏を示す患者を対象として、FPF3400 の長期投与時における有効性及び安全性を評価するために実施した。

本試験の同意取得症例数は 52 例、登録症例数は 49 例、治験薬投与開始症例数は 49 例であり、治験開始前の同意は適切に取得された。各被験者は、治験実施計画書に規定された選択基準を満たし、除外基準に抵触していないことが確認されたことから、治験参加に問題はなかった。ただし、治験薬投与開始後、重大な GCP 違反により 1 例が完全除外となったため、48 例を解析対象とした。

各被験者は、FPF3400 を点滴静注又は静脈内注射された。治験薬投与開始後から投与 52 週間後までに、11 例が中止となった。治験実施計画書からの逸脱は 45 例で、そのうち、

有効性のデータに影響を与える可能性のある逸脱が 2 例で認められたため、PPS から除外された。FAS は 48 例、PPS は 46 例となった。

有効性の主要評価項目である各評価時期における血清セレン濃度の基準値範囲内維持達成率は治験薬投与開始から投与 52 週間後までの各評価時期において 60.0～77.8%となり、最終評価時は投与前を上回った。この結果は、いずれの部分集団でも同様の傾向が認められた。

また、副次的評価項目について、以下のとおりの結果を得た。

血清セレン濃度の基準値下限到達率は、治験薬投与開始前時点で血清セレン濃度が基準値下限未満であった 27 例のうち、投与 52 週間後までに中止した 2 例を除いたすべての症例が基準値範囲内に一度は到達した。

血清セレン濃度の経時的推移は治験薬投与前の 7.87±2.43 μg/dL から最終評価時の 10.28±1.67 μg/dL に有意な上昇を示した。血清セレン濃度の変化量は治験薬投与開始から投与 52 週間後において、+1.31～+2.53 μg/dL の間で推移した。

血清セレン濃度を測定した連続する 2 点の評価時期において、ともに基準値範囲内となった時間の総和である血清セレン濃度の基準値範囲内維持期間の平均値は、全投与期間 364 日のうち 166.9 日であった。また、維持期間 0 日の症例が 48 例中 9 例でみられた。

血清セレン濃度の維持に必要な投与量は、11 歳以下で 8.5～80 μg/日、12 歳以上で 50～200 μg/日であった。

血漿 GSH-Px 活性は、血清セレン濃度と同様の推移を示した。

セレン欠乏時に報告されている臨床症状の改善率を検討したが、投与開始前に症状「無」の症例が多かったことから、評価は困難であった。なお、症状「有」の症例では、52 週間の投与期間中に改善を認めた症例もみられた。

以上のことから、FPF3400 の血清セレン濃度基準値維持のための FPF3400 の長期的な投与の必要性が示唆された。また、FPF3400 の投与量設定についても適切と考える。

安全性評価において、有害事象は 48 例中 47 例（97.9%）328 件発現した。PT 別では、医療機器関連感染が 25 例（52.1%）で、最も高い発現率となった。TPN を施行している患者では、中心静脈カテーテルに関連した感染症を発現するリスクが高いことが要因として推測された。重篤な有害事象は 48 例中 36 例（75.0%）69 件、Grade 3 以上の有害事象は 34 例（70.8%）82 件発現した。副作用は 7 例（14.6%）11 件発現した。そのうち重篤な副作用が 1 例（2.1%）1 件みられた。部分集団ごとに解析を行った結果、性別による有害事象の発現傾向はみられなかった。一方、年齢区分、高齢者区分、腎障害、投与経路による有害事象の発現傾向に一定の方向性は認められたものの、臨床的意義はないと推測された。

個別の有害事象として、死亡例が 1 例みられ、「肺気腫」であった。本事象は、治験薬投与開始前よりみられた合併症の増悪であり、治験薬休薬中の発現であったことから、治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な副作用として「倦怠感」が 1 例で発現した。本事象は、倦怠感の原因が特定できなかったことから、治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判断され、その後、被験者の同意の撤回により治験中止となった。他の重要な有害事象のうち、因果関係が否定できない非重篤な有害事象が 1 例で認められ、「倦怠感」であった。治験薬との因果関係は「関連ないらしい」と判断され、治験薬を 30 日間休薬した。治験薬の再開以降、倦怠感の再発は認められなかった。本試験では、因果関係

が否定できない「倦怠感」が 2 例で発現したが、いずれの症例においても電解質異常が認められており、電解質異常の改善とともに倦怠感が消失したことが考察された。従って、本試験において、特に重要視すべきと思われる死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象はみられなかった。

他の安全性評価項目について、標準 12 誘導心電図で QTcB の有意な延長がみられたが、一過性であり、一定方向への明らかな変動はみられなかった。その他の安全性評価項目も含め、臨床上意義があると考えられる事象の発現は認められなかったため、FPF3400 の安全性に問題はないと考えられる。

以上より、セレンの補充を必要とする患者に、治験薬 FPF3400 を長期投与することに対する有効性及び安全性が検証された。

2.7.6.4 個々の症例報告のまとめ

2.7.6.4.1 国内の症例報告

現時点では、国内で先行する亜セレン酸ナトリウム注射剤の治験はない。以下に国内での亜セレン酸ナトリウム及び亜セレン酸の静脈内投与の症例報告を示す。

セレン投与開始時年齢、セレン補充までの栄養療法（期間）、投与期間、セレン濃度（投与後）はいずれも、亜セレン酸製剤の静脈内投与を基準として記載した。また、栄養療法の期間は静脈栄養及び経腸栄養（ミルク除く）の期間として記載した。

亜セレン酸製剤の経口投与、経腸投与の情報は必要に応じ記載した。

各種セレン濃度は、単位を「μg/dL」または「μg/100 g」に換算し記載した。

表 2.7.6-53　臨床試験文献 01

	内容
タイトル	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. [4)]
著者	嶋田 恵子, 植田 紀美子, 梶本 吉孝, 松木 裕子, 吉川 真紀子, 山岡 完次, 馬場 美子, 納谷 保子, 松尾 吉庸.
文献	日本小児科学会雑誌. 2000;104(3):361-4.
目的	TPN 管理中の乳児に皮膚炎を伴う低セレン血症を認めたため報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の胎便性腹膜炎術後の短腸症候群（胎便性腹膜炎による腸瘻からの大量の腸液喪失）の早産児：1例（女児、3ヵ月） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（2ヵ月） ・ セレン欠乏症状：皮膚炎、脱毛
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	16 μg/kg/日、連日、TPN、約2ヵ月 →27 μg/kg/日、連日、TPN、期間不明
投与期間	2ヵ月以上
併用薬、併用療法	TPN 成分：グルコース、アミノ酸、銅、亜鉛、鉄、マンガン、ヨウ素、ビタミン A、D、E、K、B_1、B_2、B_6、B_{12}、C、ニコチン酸アミド、パントテン酸、葉酸、ビオチン
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度（基準値：8.9～12.7 μg/dL） ・ 血清銅、亜鉛濃度 ・ 臨床所見
有効性	・ 投与前血清セレン濃度は3.8 μg/dL であったが、16 μg/kg/日投与により7.6 μg/dL（投与後期間不明）、9.6 μg/dL（2週間後）へ上昇した。 ・ 難治性皮膚炎（口周、前頸部、両下肢遠位部、陰部、殿部）は、投与2週間後に劇的に改善し、前頭部の顕著な脱毛も緩徐に改善した。皮膚炎は亜鉛及びビタミンの増量等で改善しなかった。 ・ その後、血清セレン濃度が基準値下限付近であったため、投与約2ヵ月後に27 μg/kg/日に増量したが、過剰濃度は示さなかった。
安全性	・ 使用した用量（最大27 μg/kg/日）で、過剰症状は認めなかった。 ・ 肝不全、消化管出血、肺出血、脳出血を合併し、生後9ヵ月にて死亡した（ただし、セレン投与に起因する副作用であるとする記述はない）。
代表施設名	大阪府立病院 小児科（日本）

表 2.7.6-54　臨床試験文献 02

<table>
<tr><th></th><th>内容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>短腸症候群長期静脈栄養でみられたセレン欠乏症. [5)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>五味 明, 岡松 孝男, 八塚 正四, 松村 光芳, 鈴木 淳一, 渡井 有, 椛澤 由博, 鈴木 孝明, 平井 慶徳.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>小児外科. 1996;28(10):1230-5.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>セレン欠乏に対する特殊セレン製剤の使用方法を報告し、至適投与量の文献的考察を行う。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>・TPN 施行中の短腸症候群の患者：3例
<table>
<tr><th>文献内
症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与
開始時年齢</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの
栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>短腸症候群</td><td>9ヵ月</td><td>男性</td><td>TPN+EN</td><td>9ヵ月</td></tr>
<tr><td>2</td><td>短腸症候群、総排泄腔症</td><td>4ヵ月</td><td>女性</td><td>TPN+EN</td><td>4ヵ月</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Extensive aganglionosis
による短腸症候群</td><td>6ヵ月</td><td>男性</td><td>TPN+EN
→EN
→TPN</td><td>6ヵ月</td></tr>
</table>
・セレン欠乏症状：なし</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>30 μg/日、2回/週、点滴静注（4時間/日、TPN 施行）</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：約1年
症例2：約7ヵ月
症例3：約3ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>TPN 成分：記載なし（セレン非含有）
ED 成分
症例1：エレンタール P®、ML-2®（特殊ミルク）
症例2：エレンタール P®、希釈母乳
症例3：エレンタール P®、市販調整乳</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸投与前後の血中セレン濃度及び臨床所見を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・血中セレン濃度（基準値：6～7 μg/dL）
・臨床所見</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>＜症例1＞
・投与前血中セレン濃度は1 μg/dL と低値であったが、投与後は当科の小児標準付近まで上昇した。腸炎により一時投与中止し、1ヵ月後に血中セレン濃度が低下したため再投与した。初回投与より1年後（22ヵ月齢）に4.5 μg/dL を維持した

＜症例2＞
・投与前血中セレン濃度は1.0 μg/dL 未満と低値であった。投与期間中2週間の休薬を行ったがセレン濃度の低下は認めず、徐々に上昇傾向を示した。投与7ヵ月後に8.2 μg/dL と基準値上限に達したため再度休薬した。

＜症例3＞
・投与前血中セレン濃度は1.0 μg/dL 未満と低値であったが、投与3ヵ月後に小児標準付近まで上昇した。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>・セレンに起因すると思われる腎機能（血中 BUN、Cr、尿中 NAG、β2-MG）、肝機能（GOT、GPT、γ-GTP）、心機能（ECG、心エコー）の異常は認めなかった。</td></tr>
<tr><td>代表施設名</td><td>昭和大学 医学部 小児外科（日本）</td></tr>
</table>

表 2.7.6-55　臨床試験文献 03

	内容
タイトル	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. [6]
著者	畑沢 千秋, 加藤 哲夫, 蛇口 達造, 小山 研二.
文献	日本小児外科学会雑誌. 1991;27(2):261-5.
目的	TPN 管理中の乳児に不整脈を伴う低セレン血症を認めたため報告する。
対象患者、症例数	TPN あるいは EN 施行中の先天性回腸閉鎖症の乳児 : 1例（男児、4ヵ月（5.8 kg）） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（期間不明） 生後2週目の入院時に TPN 管理とし、術後6週目から EN に移行 ・ セレン欠乏症状：不整脈
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	5 μg/kg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）
投与期間	3週間
併用薬、併用療法	TPN 成分 : グルコース、アミノ酸、脂肪乳剤、総合ビタミン剤、微量元素（Cu, Zn, Fe, I, Mn） EN 成分：エレンタール P®、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）ミルク、ボンラクト® 塩酸メキシレチン 50 mg/日
検査・観察項目	・ 血漿セレン濃度 ・ 赤血球中セレン濃度 ・ 心電図検査 ・ 心エコー検査 ・ 胸部 X 線
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の各セレン指標及び心機能を比較
有効性	・ 投与前血漿セレン濃度は0.9 μg/dL と著しい低値を示したが、投与5日後は6.0 μg/dL、投与10日後には6.8 μg/dL へ上昇した。経口摂取が十分となったのちに投与を中止したが、その後も安定していた。 ・ 投与前赤血球中セレン濃度は8.0 μg/dL、投与10日後は7.5 μg/dL であった。投与中止後も安定していた。 ・ 不整脈は投与5日後にほぼ消失し、投与中止後も再発は認めなかった。 ・ 経口摂取が十分量となったため、計3週間でセレン投与は中止した。
安全性	記載なし
代表施設名	秋田大学 第1外科（日本）

表 2.7.6-56　臨床試験文献 04

<table>
<tr><th></th><th>内容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. [7)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, Nishimoto Y, Kitajima J, Hikino S, Hara T, Nakashima K, Nakashima K, Oishi R, Taguchi T.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Nutrition. 2007;23(11-12):782-7.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>小児のセレン欠乏症状を報告する。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>TPN 施行中の短腸症候群の患者: 3例
（6例のうち、亜セレン酸製剤の静脈内投与3例を抜粋）
<table>
<tr><th>文献内
症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与
開始時年齢</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの
栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>腸管神経節細胞僅少症</td><td>1歳3ヵ月</td><td>男性</td><td>TPN+EN</td><td>1年3ヵ月</td></tr>
<tr><td>4</td><td>胆道閉鎖症、肝硬変、空腸穿孔</td><td>6ヵ月</td><td>男性</td><td>TPN
→EN</td><td>1.5ヵ月</td></tr>
<tr><td>5</td><td>超低体重、食道閉鎖症、短腸症候群</td><td>6ヵ月</td><td>女性</td><td>TPN+EN
→EN
→TPN</td><td>6ヵ月</td></tr>
</table>
・セレン欠乏症状：発育不全、脱毛、仮性白皮症</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>症例1：5.0 μg/kg/日、連日、経鼻胃チューブ、1ヵ月
→3.0 μg/kg/日、連日、経静脈的（TPN 施行）
症例4：5.0 μg/kg/日、連日、経静脈的（TPN 施行）
症例5：5.0 μg/kg/日、連日、経静脈的（TPN 施行）</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：6ヵ月
症例4：6ヵ月
症例5：6ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・ 血清セレン濃度（基準値：5～15 μg/dL）
・ 臨床所見</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>＜症例1＞
・ 投与前血清セレン濃度は2.0 μg/dL 未満であり、経鼻胃チューブ投与1ヵ月後も2.0 μg/dL 未満であった。静脈内投与2ヵ月後に5.2 μg/dL、5ヵ月後には10.0 μg/dL に上昇した
・ 投与1～2ヵ月後に仮性白皮症及び脱毛が、投与6ヵ月後に発育不全（体重増加不良）（体重: -6.5 SD → -1.9 SD）が改善した。

＜症例4＞
・ 投与前血清セレン濃度は2.0 μg/dL 未満であったが、投与1ヵ月後は2.6 μg/dL、3ヵ月後は11.9 μg/dL、6ヵ月後は13.4 μg/dL と経時的に上昇した。
・ 投与1～2ヵ月後に仮性白皮症及び脱毛が、投与6ヵ月後に発育不全（体重増加不良）（体重: -3.3 SD → -2.3 SD）が改善した。

＜症例5＞
・ 投与前血清セレン濃度は3.2 μg/dL であったが、投与1ヵ月後は6.1 μg/dL、3ヵ月後は8.4 μg/dL と経時的に上昇した。
・ 投与1～2ヵ月後に仮性白皮症及び脱毛が、投与3ヵ月後に発育不全（体重増加不良）（体重: -6.1 SD → -4.3 SD）が改善した。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>代表施設名</td><td>九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野（日本）</td></tr>
</table>

表 2.7.6-57　臨床試験文献 05

	内容
タイトル	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）. [8]
著者	千葉 正博, 眞田 裕, 川野 晋也, 中神 智和, 鈴木 孝明, 鈴木 淳一, 小池 能宣, 土岐 彰.
文献	外科と代謝・栄養. 2010;44(3);75.
目的	セレン欠乏が腸蠕動に影響を及ぼしたと考える、短腸症候群症例の臨床経過を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の短腸症候群患者：1例（男児、1歳6ヵ月） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（期間不明） ・ セレン欠乏症状：麻痺性腸閉塞症状
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	50 μg/日、連日、経胃瘻、1ヵ月 →（50 μg/日、連日、経胃瘻 ＋ 20 μg/日、連日、経静脈投与（TPN 施行））期間不明
投与期間	経胃瘻投与を含め、1ヵ月以上
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度 ・ 臨床所見 ・ 血液生化学検査
有効性	・ 投与前血清セレン濃度は測定感度以下であったが、経胃瘻投与の約1ヵ月後には6.3 μg/dL に、その後経静脈投与を併用した結果10.3 μg/dL まで上昇した。 ・ 麻痺性腸閉塞症状は、血清セレン濃度が10.3 μg/L になった前後で消失した。 ・ 投与後 NOx が正常化し、血中脂肪酸分画で抗炎症作用を有する γ-リノレンサン、ジホモ γ-リノレンサン、ω3脂肪酸の構成比率が上昇した。
安全性	記載なし
代表施設名	昭和大学藤が丘病院 小児外科（日本）

表 2.7.6-58　臨床試験文献 06

	内容
タイトル	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. [9]
著者	宮田 憲一, 保田 静枝, 上領 尚美, 浜田 秀子, 多木 秀雄, 船戸 正久, 浅津 民夫, 辻本 嘉助.
文献	JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1989;11(4):506-9.
目的	長期 TPN 施行でセレン欠乏及びその他の諸問題を呈した症例を報告する。
対象患者、症例数	HPN 施行中の特発性仮性腸閉塞症の患者: 1例（男児、2歳3ヵ月） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（2年3ヵ月（一時期 EN 併用） ・ セレン欠乏症状: 毛髪色調変化（茶褐色）、下肢筋肉痛
使用薬剤	セレン製剤（大阪大学 山東先生より提供: 亜セレン酸）
用法・用量	100 μg/日、連日、TPN 施行、110日 →100 μg/日、隔日、TPN 施行、34日 →100 μg/日、1回/週、TPN 施行、期間不明
投与期間	5ヵ月以上
併用薬、併用療法	TPN 成分：記載なし EN 成分：ED-P® TM-4®（微量元素含有製剤）
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後のセレン濃度（血漿、赤血球）及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血漿セレン濃度（基準値：8.5～15 μg/dL） ・ 赤血球中セレン濃度 ・ 血清銅、亜鉛濃度 ・ 臨床所見（毛髪: 外観、筋力: レントゲン撮影）
有効性	・ 投与前血漿セレン濃度は7 μg/dL と低値であったが、投与4ヵ月後は約10 μg/dL と上昇した。その後投与頻度を隔日、1回/週に変更した。 ・ 赤血球中セレン濃度は、投与前は11.2 μg/dL と低値であったが、100 μg/日の連日投与により改善した。 ・ 毛髪色調変化（茶褐色）は、TPN 施行後6ヵ月後より発現したが、TPN 終了後9ヵ月で黒色に変化した（セレンとの関係性の記載はない）。
安全性	記載なし
代表施設名	淀川キリスト教病院 薬剤部 小児科、外科（日本）

表 2.7.6-59　臨床試験文献 07

<table>
<tr><td></td><td>内容</td></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>小児長期栄養管理におけるセレン補充療法. [10)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>村橋 修, 岩田 啓之, 岸田 喜彦, 梅田 隆司, 飯尾 賢治, 石黒 士雄, 伊藤 喬廣, 原田 徹, 渡辺 芳夫, 二村 雄次.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>JJPEN: The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1992;14(12):1711-4.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>長期栄養管理を必要とした低セレン血症の小児外科患者へのセレン補充療法の効果を報告する。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>TPN 施行中の小児外科の患者: 3例
（6症例のうち、亜セレン酸製剤の静脈内投与3症例を抜粋）
<table>
<tr><th>文献内
症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与
開始時年齢</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの
栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>短小腸症</td><td>4歳9ヵ月</td><td>－</td><td>TPN</td><td>4年9ヵ月</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ヒルシュスプルング病
類縁疾患</td><td>3歳10ヵ月</td><td>－</td><td>TPN</td><td>3年10ヵ月</td></tr>
<tr><td>3</td><td>非特異的多発性小腸潰瘍</td><td>10歳9ヵ月</td><td>－</td><td>TPN</td><td>1年</td></tr>
</table>
・ セレン欠乏症状：なし</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>症例1：0.6 μg/kg/日、連日、経静脈（TPN 施行）
症例2：0.8 μg/kg/日、連日、経静脈（TPN 施行）
症例3：0.4 μg/kg/日、連日、経静脈（TPN 施行）</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：10ヵ月
症例2：10ヵ月
症例3：6ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・ 血清セレン濃度（基準値：2.0 μg/dL 程度）</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>＜症例1＞
・ 投与前は測定感度以下であったが、投与8ヵ月後は約4.5 μg/dL に上昇した。

＜症例2＞
・ 投与前は測定感度以下であったが、投与9ヵ月後は約2.5 μg/dL に上昇した。

＜症例3＞
・ 投与前は1.8 μg/dL であったが、投与3ヵ月後は約2.5 μg/dL に上昇した。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>代表施設名</td><td>名古屋大学医学部附属病院分院 外科（日本）</td></tr>
</table>

表 2.7.6-60　臨床試験文献 08

	内容
タイトル	セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. [11]
著者	祐野 彰治, 橋都 浩平, 仲西 博子, 土屋 恵司, 大川 澄男.
文献	小児外科. 1996;28(10):1236-42.
目的	長期 TPN 施行中に拡張型心筋症を併発しセレン欠乏症との関連が疑われる症例を経験したため報告する。
対象患者、症例数	TPN 及び EN 施行中のヒルシュスプルング病類縁疾患の患者：1例（女児、4歳2ヵ月（12.5 kg））（セレン投与2例のうち、投与量が明確な1例を抜粋） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（期間不明） ・ セレン欠乏症状：拡張型心筋症による心不全
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	3.2 μg/kg/日（40 μg/日）、連日、経静脈的投与（TPN 施行）、期間不明 →4 μg/kg/日（50 μg/日）、連日、経静脈的投与（TPN 施行）、期間不明
投与期間	約300日（図より）
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度、各心機能検査を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度（基準値：0.28*年齢+7.25 μg/dL（4歳；約8.4）） ・ 心エコー検査（左室駆出率） ・ 心電図検査 ・ 臨床検査（GOT、GPT、LDH）
有効性	・ 投与前血清セレン濃度は0 μg/dL であった。3.2 μg/kg/日（40 μg/日）投与で十分な血中濃度は得られず、4 μg/kg/日（50 μg/日）に増量したところ、8～10 μg/dL に上昇し正常域を維持した。 ・ 左室拡大、左室駆出率低下（0.22）、心電図異常（T 波平坦化）より拡張型心筋症による心不全と診断された。投与後に左室駆出率の改善は認めなかった。 ・ 投与前は GOT、GPT、LDH 上昇を認めたが、投与後の評価の記載はない。
安全性	記載なし
代表施設名	日本赤十字社医療センター 小児外科、小児科（日本）

表 2.7.6-61　臨床試験文献 09

<table>
<tr><th></th><th>内容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>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. [12)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>中田 雅弘, 中田 幸之介, 保尊 正幸, 寺田 淳, 串田 一樹.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>日本小児外科学会雑誌. 1996;32(5):769-75.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>血中セレン濃度が異常低下した長期 TPN 施行患児に対してセレン製剤投与後にセレン指標値の変動を観察したため報告する。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>TPN 施行中の短腸症候群の患者：2例
<table>
<tr><th>文献内症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与開始時年齢（体重）</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>ヒルシュスプルング病類縁疾患、短腸症候群</td><td>10歳（25 kg）</td><td>男性</td><td>TPN</td><td>10年</td></tr>
<tr><td>2</td><td>絞扼性イレウス、短腸症候群</td><td>4歳（10 kg）</td><td>男性</td><td>TPN</td><td>2年</td></tr>
</table>
・ セレン欠乏症状：下肢筋肉痛（症例1）、なし（症例2）</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜症例1＞
100 μg/日（4 μg/kg/日）、連日、TPN 輸液に添加、約3ヵ月
→約2ヵ月休薬
→200 μg/日（8 μg/kg/日）、連日、TPN 輸液に添加、約7ヵ月
→100 μg/日（4 μg/kg/日）、連日、TPN 輸液に添加、約1ヵ月

＜症例2＞
100 μg/日（5 μg/kg/日）、連日、TPN 輸液に添加、約2ヵ月
→約2ヵ月休薬
→200 μg/日（10 μg/kg/日）、連日、TPN 輸液に添加、約4ヵ月
→100 μg/日（5 μg/kg/日）、連日、TPN 輸液に添加、約2ヵ月</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：約11ヵ月
症例2：約8ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>TPN 成分：記載なし</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸ナトリウム投与前後の各セレン指標及び臨床所見を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・ 血漿セレン濃度（基準値（μg /dL）：新生児・乳児期：4.60±4.15／幼児期：9.69±1.65／学童期以降：11.81±2.50）
・ 赤血球中セレン濃度
・ GSH-Px 活性（血漿、赤血球）
・ セレン排泄量（尿）
・ 臨床所見</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>内容</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>＜症例1＞
・各セレン指標の推移は以下の表の通り。
<table>
<tr><td>セレン指標</td><td>投与前</td><td>100 μg/日
(3ヵ月)</td><td>休薬
(2ヵ月)</td><td>200 μg/日
(7ヵ月)</td><td>100 μg/日
(1ヵ月)</td></tr>
<tr><td>血漿セレン濃度
(μg/dL)</td><td>8.54</td><td>14日: 9.43※</td><td>中止56日:
7.05</td><td>再投与12日:
11.24※</td><td>※</td></tr>
<tr><td>赤血球中セレン濃度
(μg/g Hb)</td><td>0.26</td><td>84日: 0.61</td><td>中止56日:
0.48</td><td>再投与12日:
0.73</td><td>※</td></tr>
<tr><td>血漿 GSH-Px 活性
(U/mL)</td><td>163.5※</td><td>変動※</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>赤血球中 GSH-Px 活性
(U/mg)</td><td>14.1</td><td>77日:17.22※</td><td>再び低下</td><td>投与開始252日 (再投与約3ヵ月): 回復※</td><td>－</td></tr>
<tr><td>尿中セレン排泄量
(μg/日)</td><td>5.5</td><td>28日: 19.8
58日: 50.8</td><td>－</td><td>99.9</td><td>－</td></tr>
<tr><td>尿中セレン排泄率
(%)</td><td>－</td><td>28日: 16.5
58日: 42.3</td><td>－</td><td>52</td><td>－</td></tr>
</table>
※基準値範囲内
・両下肢筋肉痛は、投与84日後頃より消失したが、中止56日後に再発した。再投与112日後に症状は再び消失した。

＜症例2＞
・各セレン指標の推移は以下の表の通り。
<table>
<tr><td>セレン指標</td><td>投与前</td><td>100 μg/日
(3ヵ月)</td><td>休薬
(2ヵ月)</td><td>200 μg/日
(7ヵ月)</td><td>100 μg/日
(1ヵ月)</td></tr>
<tr><td>血漿中セレン濃度
(μg/dL)</td><td>1.92</td><td>14日: 6.59
28日: 9.19※</td><td>一時的に低下</td><td>速やかに回復※</td><td>※</td></tr>
<tr><td>赤血球中セレン濃度
(μg/g Hb)</td><td>0.2</td><td>28日: 0.27
56日: 0.30</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>血漿中 GSH-Px 活性
(U/mL)</td><td>88.6</td><td>28日: 141.0※</td><td>中止49日:
基準値以下</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>赤血球中 GSH-Px 活性
(U/mg)</td><td>14.30※</td><td>－</td><td>中止49日:
基準値以下</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>尿中セレン排泄量
(μg/日)</td><td>8.7</td><td>28日: 35</td><td>中止49日:
低下</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>尿中セレン排泄率
(%)</td><td>－</td><td>28日: 43
12日間: 47.4</td><td>－</td><td>13日間:
60.2</td><td>－</td></tr>
</table>
※基準値範囲内</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>代表施設名</td><td>聖マリアンナ医科大学 第3外科（日本）</td></tr>
</table>

表 2.7.6-62　臨床試験文献 10

	内容
タイトル	長期中心静脈栄養経過中にセレン欠乏をきたした慢性特発性仮性腸閉塞症の1例.[13]
著者	澤田 隆, 林 貴史, 清水 哲, 河村 良寛, 岸 清志, 星加 忠孝.
文献	鳥取医学雑誌. 1999;27(2):102-5.
目的	長期 TPN 施行でセレン欠乏症を来たした症例を報告する。
対象患者、症例数	長期 TPN 施行中の慢性特発性仮性腸閉塞症の患者：1例（女児、11歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（3年2ヵ月） ・ セレン欠乏症状：下肢筋肉痛
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	50 μg/日、連日、TPN に補充
投与期間	1年1ヵ月
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度（基準値：10.7～17.1 μg/dL） ・ 臨床所見
有効性	・ 投与前血清セレン濃度は1.0 μg/dL 以下で基準値下限未満であったが、投与約2ヵ月後には約9 μg/dL と基準値下限付近まで速やかに上昇した。 ・ 下肢筋肉痛は、投与64日後に軽快した。
安全性	記載なし
代表施設名	鳥取県立中央病院 小児外科、小児科（日本）

表 2.7.6-63　臨床試験文献 11

	内容
タイトル	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.[14]
著者	照井 慶太, 小松 秀吾, 篠塚 俊介, 平本 龍吾.
文献	日本小児外科学会雑誌. 2011;47(7):1026-32.
目的	TPN 管理中に心不全を呈した短腸症候群に対し、セレン及びカルニチンの投与により心不全が改善したことから、TPN 管理における微量元素欠乏の重要性を再認識したので報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の急性虫垂炎、多臓器不全の患者：1例（男児、14歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（期間不明） ・ セレン欠乏症状：大球性貧血、両足部違和感・疼痛、心機能低下
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	100 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）
投与期間	32日
併用薬、併用療法	L-カルニチン（エルカルチン®）：2 g/日（亜セレン酸ナトリウム投与の3日前から）、経腸投与
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の各セレン指標及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血中セレン濃度（基準値（μg/dL）成人：9.5～14.7／小児：5～15） ・ 血中遊離カルニチン濃度 ・ 臨床所見 ・ 心エコー検査 ・ MCV
有効性	・ 血中セレン濃度は、投与前の心不全時には8.3 μg/dL で成人標準値を僅かに下回る程度であったが、小児標準値の範囲内であった。投与約2週間後は7.6 μg/dL で大きな変化はなかった。 ・ 遊離カルニチン濃度は、投与前の心不全時には血中遊離カルニチン25.0 nmol/ mL（標準値: 36～74）、アシルカルニチン5.7 nmol/ mL（標準値: 6～23）で、いずれも標準値下限を僅かに下回った。L-カルニチン投与により大きな変化はなかった。 ・ 大球性貧血、下肢筋肉痛、及び心機能低下は、亜セレン酸ナトリウム及び L-カルニチン投与の約2ヵ月後に軽快した。
安全性	記載なし
代表施設名	松戸市立病院 小児医療センター 小児外科（日本）

表 2.7.6-64　臨床試験文献 12

	内容
タイトル	長期 TPN 施行中にみられたセレン欠乏症の臨床経過. [15]
著者	斎藤 敦子, 太田 留奈, 渡辺 克也, 大内 美南, 絹巻 宏, 五十嵐 隆, 岩田 力, 早川 浩.
文献	日本小児科学会雑誌. 1992;96(3):698.
試験目的	臨床症状を伴ったセレン欠乏を経験したので報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の慢性特発性仮性腸閉塞症の患者：1例（女児、14歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（14年） ・ セレン欠乏症状：胸部不快感、上下肢のしびれ感、筋肉痛、血中 CPK 上昇
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	100 μg/日、連日、経静脈的投与（TPN 施行）
投与期間	1年
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血中セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血中セレン濃度 ・ 臨床所見 ・ CPK
有効性	・ 投与前血中セレン濃度は2 μg/dL であったが、投与1年後には10.3 μg/dL に上昇し、正常化した。 ・ 胸部不快感、上下肢のしびれ感、筋肉痛、血中 CPK 上昇は、投与後徐々に改善した。
安全性	記載なし
代表施設名	東京大学医学部附属病院分院 小児科（日本）

表 2.7.6-65　臨床試験文献 13

	内容
タイトル	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. [16]
著者	福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 諭史, 坂本 健一郎, 辻川 知之, 佐々木 雅也, 吉岡 うた子, 井上 久行, 藤山 佳秀, 馬場 忠雄.
文献	消化と吸収. 1995;18(2):88-91.
目的	栄養療法施行中にセレン欠乏症を呈したクローン病の1症例の報告をする。
対象患者、症例数	TPN 及び EN 施行中のクローン病（大腸型）患者：1例（女性、20歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（2年） 入院中は TPN を中心に、在宅中は HEN を中心に治療 ・ セレン欠乏症状：下肢筋肉痛、陰性 T 波
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	100 μg/日、連日、経静脈的（TPN 施行）、2週間 →（退院後）経口（用量記載なし）にて投与継続、期間不明
投与期間	2週間以上
併用薬、併用療法	TPN 成分：Cu、Zn 混入 EN 成分：エレンタール® プレドニゾロン 10～40 mg/日、サラゾスルファピリジン 2～4.5 g/日
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度 ・ 心電図検査 ・ 臨床所見
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血清セレン濃度、心電図、臨床所見を比較
有効性	・ 投与前血清セレン濃度は0.3 μg/dL であったが、投与2週間後に4.9 μg/dL まで上昇した。 ・ 心電図異常及び筋肉痛は、投与2週後に改善した。 ・ 臨床症状の軽快退院後は、亜セレン酸ナトリウムの TPN 投与を中止し、経腸栄養と併用して、経口投与を行った。経口投与後もセレン欠乏症状は認めなかった。
安全性	記載なし
代表施設名	滋賀医科大学 第2内科（日本）

表 2.7.6-66　臨床試験文献 14

<table>
<tr><th></th><th>内容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. [17)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Nutrition. 2000;16(1):22-6.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>TPN 施行患者で TPN 溶液へのセレン補給による薬物動態を評価する。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>HPN 施行中のクローン病の患者：2例
<table>
<tr><th>症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与開始時年齢</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>クローン病</td><td>21歳</td><td>男性</td><td>TPN</td><td>2ヵ月</td></tr>
<tr><td>2</td><td>クローン病</td><td>41歳</td><td>男性</td><td>TPN</td><td>5年6ヵ月</td></tr>
</table>
・セレン欠乏症状：なし</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>100 μg/日、連日、TPN</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：3ヵ月
症例2：9ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸ナトリウム投与前後の各種セレン指標を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・血清セレン濃度（基準値：13.95±4.35 μg/dL）
・赤血球中セレン濃度（基準値：23.35±9.55 μg/dL）
・血清 GSH-Px 活性（基準値：708.0±253.0 IU/L）
・赤血球中 GSH-Px 活性（基準値：49.5±33.1 IU/g Hg）
・尿中セレン排泄量（基準値：45.6±20.0 μg/g Cr）</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>＜症例1＞
・血清セレン濃度は、投与前は5.6 μg/dL と低値であった。投与後も一貫して低値で、投与3ヵ月後は約5.6 μg/dL であった。
・赤血球中セレン濃度は、投与前は8 μg/dL と低値であった。投与後も一貫して低値であった。
・血清 GSH-Px 活性は、投与前は基準値の範囲内であった。投与開始後3ヵ月の経過中、一時的に基準値以下を示したが、最終的には基準値を満たした。
・赤血球中 GSH-Px 活性は、投与前は基準値の範囲内であった。投与開始後3ヵ月の経過中、一時的に基準値以下を示したが、最終的には基準値を満たした。
・尿中セレン排泄は、投与前は基準値の範囲内にあり、投与後ただちに2倍に上昇した。

＜症例2＞
・血清中セレン濃度は、投与前はほぼ0 μg/dL と極めて低値であった。投与後は漸増し、投与9ヵ月後は約6 μg/dL に上昇した。
・赤血球中セレン濃度は、投与前はほぼ0 μg/dL と極めて低値であった。投与後も一貫して低値を示した。
・血清中 GSH-Px 活性は、投与前はほぼ0 IU/L と極めて低値であった。投与後は漸増し、投与9ヵ月後は基準値下限に上昇した。
・赤血球中 GSH-Px 活性は、投与前はほぼ0 IU/g Hg と極めて低値であった。投与9ヵ月後には基準値下限まで上昇した。
・尿中セレン排泄は、投与前はほぼ0 μg/g Cr と極めて低値であった。投与5ヵ月後まで検出されなかったが、投与9ヵ月後には基準値下限まで上昇した。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>代表施設名</td><td>天理よろづ相談所病院 臨床病理部（日本）</td></tr>
</table>

表 2.7.6-67　臨床試験文献 15

	内容
タイトル	経過中にセレン欠乏を認めたクローン病の1例. [18]
著者	岡本 和美, 吉田 博, 細井 義行, 斉藤 和好.
文献	日本静脈・経腸栄養研究会誌. 1993;8:130-1.
目的	長期 TPN のクローン病患者でセレン欠乏症を認め、亜セレン酸ナトリウム補充により症状の軽減を認めたので報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中のクローン病の患者：1例（男性、25歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（1年5ヵ月） ・ セレン欠乏症状：背部筋肉痛、四肢の筋力低下
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	50 μg/日、連日、TPN
投与期間	3ヵ月
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度（基準値：10.7～17.1 μg/dL） ・ 臨床所見 ・ GOT、GPT、ALP
有効性	・ 血清セレン濃度は、投与前は0 μg/dL であり、3ヵ月の投与期間中は低値のまま推移した。投与3ヵ月後は4.1 μg/dL であった。 ・ 血清セレン濃度は、投与の7ヵ月前より低値であった。 ・ 投与後まもなく、背部筋肉痛、四肢の筋力低下が消失した。
安全性	記載なし
代表施設名	岩手医科大学 第1外科（日本）

表 2.7.6-68　臨床試験文献 16

	内容
タイトル	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. [19]
著者	上西 宏, 松橋 延壽, 日比 俊也, 河合 雅彦, 山森 積雄, 古市 信明, 三沢 恵一, 大橋 広文.
文献	日本外科系連合学会誌. 1999;24(5):802-5.
目的	膵頭十二指腸切除術後の栄養吸収障害に伴い発生したセレン欠乏症を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の外傷性膵十二指腸損傷の患者：1例（男性、26歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（3ヵ月） ・ セレン欠乏症状：頭髪変色、手指の爪変性、下肢筋肉痛、皮膚の光沢
使用薬剤	亜セレン酸
用法・用量	100 μg/日、連日、26日、TPN →100 μg/日、1回/週、11週間、TPN
投与期間	103日
併用薬、併用療法	膵酵素剤（下痢のコントロール、亜セレン酸の中止後）
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度 ・ 血清銅、亜鉛濃度 ・ 臨床所見
有効性	・ 血清セレン濃度は、投与前は5.5 μg/dl と低値であった。投与3ヵ月後は8.2 μg/dl に上昇し、正常値下限の85%程度となった。 ・ 投与終了後は食事療法を施行し、投与終了6ヵ月後には9.5 μg/dl に上昇し、ほぼ正常域となった。 ・ 下肢の筋肉痛は、投与後まもなく改善し始め、約1ヵ月で完全に消失した。 ・ 皮膚の光沢は、投与開始後約1ヵ月で消退を始め、約3ヵ月で消失した。 ・ 手指の湿疹様変化や手指の爪変性（爪床変化）は、栄養状態の改善とともに徐々に軽快し、約半年で正常化した。 ・ 頭髪変色（脱色性変化）は、投与開始約3ヵ月後に黒色化が始まり、血清セレン濃度が正常化した投与終了約6ヵ月後に完全に正常化した。
安全性	記載なし
代表施設名	岐阜県立岐阜病院　外科（日本）

表 2.7.6-69　臨床試験文献 17

	内容
タイトル	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. [20]
著者	望月 英樹, 横田 眞二, 金子 一也, 黄 英茂, 石井 純一郎, 勝田 真行.
文献	日本透析医学会雑誌. 2001;34(6):1095-9.
目的	セレン欠乏症に起因すると思われる拡張型心筋症をきたした硬化性被嚢性腹膜炎（SEP）の1症例を経験したため報告する。
対象患者、症例数	TPN 及び EN 施行中のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者：1例（男性、27歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（2年3ヵ月） ・ セレン欠乏症状：拡張型心筋症
使用薬剤	亜セレン酸、セレン酵母
用法・用量	亜セレン酸、200 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行） （症状改善後はセレン酵母50 μg/日を経口摂取し、血中セレン濃度が再低下時に亜セレン酸を静脈内投与）
投与期間	4ヵ月以上
併用薬、併用療法	TPN 成分：記載なし EN 成分：エンシュア・リキッド®、リーナレン®
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血漿セレン濃度、心機能、臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血漿セレン濃度（基準値：9.7～14.7 μg/dL） ・ 血漿 GSH-Px 活性 ・ 心電図検査 ・ 胸部 X 線 ・ 心臓超音波検査 ・ 臨床所見
有効性	・ 血漿セレン濃度は、投与前は2.5 μg/dL 未満（測定感度以下）であった。静脈内投与4週目以降は上昇し、4.6～9.3 μg/dL を維持した。 ・ 血漿 GSH-Px 活性は、静脈内投与2週目は140 U/L で基準値以下であった。 ・ 静脈投与開始後、心胸郭比が低下し、左室駆出率が改善した。 ・ 亜セレン酸の静脈内投与によりセレン欠乏症状が改善したため、セレン酵母50 μg/日の経口摂取に変更した。経過中、血清セレン濃度が再度低下した場合には、亜セレン酸の静脈内投与を再開した。
安全性	記載なし
代表施設名	北里大学医学部附属病院 泌尿器科（日本）

表 2.7.6-70　臨床試験文献 18

	内容
タイトル	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. [21]
著者	松末 智, 柏原 貞夫, 友永 轟.
文献	日本外科学会雑誌. 1987;88(4):483-8.
目的	約5年半の TPN 施行中に発生した心筋障害がセレン欠乏に起因すると思われる一例を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中のクローン病の患者：1例（男性、28歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（5年9ヵ月） ・ セレン欠乏症状：鬱血性心筋症（心胸郭比（CTR）＝0.5） TPN 開始1ヵ月で亜鉛欠乏症、9ヵ月でビオチン欠乏症を合併
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	100 μg/日、連日、TPN
投与期間	38日
併用薬、併用療法	TPN 成分: ブドウ糖、アミノ酸、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、Sovita Iset、Trace Mineral（森下）（Fe、Zn、Cu、I 含有） PN 成分（末梢）: Intralipid®
評価方法、評価基準	亜セレン酸投与前後の血中セレン濃度、心機能、臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血漿セレン濃度（基準値：8.6～15.0 μg/dL） ・ 赤血球中セレン濃度（基準値：10.0～19.4μg/dL） ・ 赤血球中 GSH-Px 活性 ・ 臨床所見 ・ 心機能（胸部 X 線、心電図、心エコー） ・ GPT、GOT、CPK
有効性	・ 血漿セレン濃度は、投与前は6.2 μg/dL と低値であり、投与5週後は9.6 μg/dL に上昇した。 ・ 赤血球中セレン濃度は、投与前は9.3 μg/dL であり、投与5週後は13.6 μg/dL に上昇した。 ・ 赤血球中 GSH-Px 活性は、投与5週後は23.5 U/gHb に上昇した。 ・ 投与1ヵ月後に症状、不整脈が完全に消失し、胸部 X 線写真像でも改善傾向を認めた（CTR＝0.47）。
安全性	記載なし
代表施設名	天理よろづ相談所病院 腹部外科、循環器内科（日本）

表 2.7.6-71　臨床試験文献 19

	内容
タイトル	Selenium Deficiency in a Patient with Crohn's Disease Receiving Long-term Total Parenteral Nutrition [22)]
著者	Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, Ono H, Honda K, Mori T, Seike M, Yoshimatsu H, Sakata T.
文献	Intern Med. 2003;42(2):154-7.
目的	長期 TPN により爪床白色化、大赤血球症を呈したクローン病患者を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中のクローン病により短腸症候群となった患者：1例（女性、35歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（4年） ・ セレン欠乏症状：爪床白色化、下肢疲労、大血球症
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	200 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）、2週間 →100 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）、19ヵ月
投与期間	1年7.5ヵ月
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血漿中セレン濃度、臨床所見を比較
検査・観察項目	・血漿セレン濃度（基準値：15.1～28.9 μg/dL） ・臨床所見 ・胸部 X 線、ECG、超音波心臓検査
有効性	・ 血漿セレン濃度は、投与前は測定感度（2.5 μg/dL）以下であった。200 μg/日投与後も一貫して測定感度以下であった。 ・ 投与数週間後に、セレン欠乏症状は顕著に改善した。 ・ 退院に伴い、亜セレン酸ナトリウム投与を中止した。
安全性	記載なし
代表施設名	大分医科大学 第一内科（日本）

表 2.7.6-72　臨床試験文献 20

	内容
タイトル	Mitochondrial abnormalities in selenium-deficient myopathy. [23)]
著者	Osaki Y, Nishino I, Murakami N, Matsubayashi K, Tsuda K, Yokoyama YI, Morita M, Onishi S, Goto YI, Nonaka I.
文献	Muscle Nerve. 1998;21(5):637-9.
目的	長期 TPN 施行でセレン欠乏性ミオパチーを呈した症例の筋所見を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の慢性特発性偽性腸閉塞症の患者：1例（男性、37歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（13年） ・ セレン欠乏症状：CPK 上昇、LDH 上昇、ALD 上昇、四肢近位筋の筋力低下
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	100 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）、100日 →200 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）、50日
投与期間	150日
併用薬、併用療法	TPN 成分：21%ブドウ糖溶液、アミノ酸混合液、リン酸、総合ビタミン剤、微量元素（鉄、マンガン、亜鉛、銅、ヨウ素）
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血中セレン濃度、臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血中セレン濃度（基準値：9.7～16.0 μg/dL） ・ 生化学検査（CPK、LDH、ALD） ・ 筋生検（大腿；筋細胞の壊死） ・ 神経学的所見（筋力、深部腱反射、感覚神経） ・ 胸部 X 線検査 ・ 筋電図（右上腕二頭筋、右大腿四頭筋；筋疾患変化）
有効性	・ 血中セレン濃度は、投与前0.1 μg/dL と著明に低下していた。100 μg/日投与100日後も3.9 μg/dL と低値であった。200 μg/日に増量投与50日後には9.6 μg/dL に上昇・正常化した。 ・ CPK 値（正常値：38～150）は100 μg/日投与後も3,591 IU/L、2,410 IU/L と高値で、筋力低下も持続した。200 μg/日に増量投与50日後に休薬したが、休薬の4ヵ月後に筋力は正常化した。 ・ 投与による筋力改善後の筋所見の報告はない
安全性	記載なし
代表施設名	高知医科大学 第一内科（日本）

表 2.7.6-73　臨床試験文献 21

	内容
タイトル	Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long-term total parenteral nutrition: possible relationship to selenium deficiency. [24)]
著者	Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, Fujishima M.
文献	Postgrad Med J. 1994;70(821):215-9.
目的	長期 TPN 施行中にセレン欠乏を来たし進行性脳症を呈したクローン病の1例を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中のクローン病により短腸症候群となった患者：1例（男性、38歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（7年） ・ セレン欠乏症状：視力障害、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
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	200 μg/日、連日、静脈内投与（TPN 施行）
投与期間	1年10ヵ月
併用薬、併用療法	TPN 成分：グルコース、アミノ酸、リン酸、ビタミン（A、B1、B2、B6、B12、C、D、E、K）、微量元素（鉄、亜鉛、ヨウ素、銅）、葉酸、ニコチン酸、ビオチン、パントテン酸、脂質（1回/週）
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血中セレン濃度、臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血中セレン濃度（基準値：12.2～35.8 μg/dL） ・ 血漿 GSH-Px 活性 ・ 血液生化学検査 ・ 臨床所見
有効性	・ 血中セレン濃度は、投与前3.6 μg/dL と極めて低値であり、投与後は徐々に上昇した（値不明）。 ・ 血漿中 GSH-Px 活性は、投与前19 U/L と低値であり、投与後は182 U/L まで急速に回復し、その後は一貫して正常値を示した。 ・ MCV、血清 T3値、血清 T4値は、投与後すべて正常化した。 ・ 四肢の痙縮は、投与後わずかに減少し、爪色は正常化したが、その他の神経学的改善はなかった。
安全性	記載なし
代表施設名	九州大学 第二内科（日本）

表 2.7.6-74　臨床試験文献 22

	内容
タイトル	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. [25]
著者	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.
文献	静脈経腸栄養. 2011;26(3):991-5.
目的	HPN 管理中に膵炎を繰り返し、十分な経口セレン摂取が出来なかった為にセレン欠乏症に陥り、これまでに報告のない毛髪形態変化（巻毛）を含む多様な臨床症状を呈した患者を経験したため報告する。
対象患者、症例数	HPN 施行中のクローン病により小腸・上行結腸及び小腸・結腸左半切除術を施行した患者：1例（男性、40歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（3年2ヵ月） ・ セレン欠乏症状：毛髪巻き毛、視力低下、構音障害、爪床白色化、両上下肢しびれ、両上下肢筋力低下、MCV 上昇、AST 上昇、ALT 上昇、FT4上昇、TSH 上昇
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム、セレンサプリメント
用法・用量	亜セレン酸ナトリウム、100 μg/日、連日、TPN（12時間/日）、約13週間 →（亜セレン酸ナトリウム、100 μg/日、1回/週、静脈内投与 ／ セレンサプリメント、50 μg/日、連日、経口投与）併用
投与期間	約5ヵ月
併用薬、併用療法	・ TPN 成分：記載なし ・ スクラルファート内用液、ビフィズス菌・ラクトミン配合散、メシル酸カモスタット錠、酢酸トコフェロール錠、有胞子性乳酸菌散
評価方法、評価基準	・ 亜セレン酸ナトリウム投与前後の血清中セレン濃度を含む各血液生化学検査値及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度（基準値：10.6～17.4 μg/dL） ・ 血液生化学検査 ・ 臨床所見 ・ 心電図検査
有効性	・ 血清セレン濃度は、投与前は2.0 μg/dL 以下であったが、投与4週間後に約11 μg/dL に上昇し正常化した。 ・ MCV は、投与前は109.1 fL であったが、投与4週間後は正常化した。 ・ 視力障害、構音障害、歩行障害、手指の運動・感覚障害は、投与3週間後に徐々に改善した。 ・ 房室ブロックは、投与4週間後に正常化した。 ・ 爪床白色化は、投与5週間後に改善し始め、10週間後に正常化した。 ・ 毛髪変化（巻き毛）は、投与10週間後に改善し、直毛が生え始めた。 ・ 視力障害、構音障害、上下肢機能障害は、完全回復に至らなかったが、投与24週後には改善傾向を認めた。 ・ 一定の症状改善と血清セレン濃度の上昇を認めたことから、13週間の連日投与を中止し、14週目からは外来での投与を想定し週1回100 μg 静脈内投与とセレンサプリメント経口摂取50 μg/日へ変更した。
安全性	記載なし
代表施設名	名古屋市立大学病院 臨床栄養管理、消化器外科、麻酔・危機管理医学、NST（日本）

表 2.7.6-75　臨床試験文献 23

<table>
<tr><th></th><th>内容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>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. [26)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>鷲澤 尚宏, 小園 幸輝, 長沼 広和, 木村 友紀, 佐藤 行彦, 酒井 正博, 千野 賢一, 下田 正人, 鈴木 隆, 大嶋 陽幸, 金子 弘真.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>癌と化学療法. 2013;40 Suppl.II 227-9.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>長期 HPN 施行の短腸症候群の2例を対象に血清及び毛髪中セレン濃度を測定し得たので報告する。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>HPN 施行中の短腸症候群の患者：2例

<table>
<tr><th>文献内
症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与
開始時年齢</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの
栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>短腸症候群</td><td>56歳</td><td>男性</td><td>TPN</td><td>15年</td></tr>
<tr><td>2</td><td>短腸症候群</td><td>60歳</td><td>女性</td><td>TPN</td><td>5年</td></tr>
</table>

・ セレン欠乏症状：なし</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>40→80→120 μg/週、TPN 輸液に混注</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：1年4ヵ月
症例2：9ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸ナトリウム投与前後の血清中セレン濃度及び臨床所見を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・ 血清セレン濃度（基準値：11.8 μg/dL）
・ 毛髪中セレン濃度（基準値：217～520 ppb）
・ 臨床所見</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>＜症例1＞
・ 血清セレン濃度は、投与前は4.0 μg/dL と低値であった。増量前に基準値下限未満であったので増量した結果、5.3 μg/dL に上昇した。
・ 毛髪中セレン濃度は、投与前189 ppb であり、投与後は278 ppb と徐々に基準値に近づいたものの低値で推移した。

＜症例2＞
・ 血清セレン濃度は、投与前は11.0 μg/dL であった。増量前に9.0 μg/dL と基準値下限未満であったので増量した結果、9.7 μg/dL に上昇した。
・ 毛髪中セレン濃度は、投与前は291 ppb、投与後は200 ppb と徐々に基準値に近づいたものの低値で推移した。

・ 2症例で、セレン投与量と血清中セレン濃度に相関はなかったが、セレン投与量と毛髪中セレン濃度の間には有意な正の相関を認めた。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>・ 観察期間中、セレン欠乏症状及び中毒症状は、両症例で発現せず、臨床的な異常はなかった。</td></tr>
<tr><td>代表施設名</td><td>東邦大学医療センター大森病院 栄養治療センター（日本）</td></tr>
</table>

表 2.7.6-76　臨床試験文献 24

	内容
タイトル	セレン欠乏をきたした長期 HPN の1症例 [27]
著者	石川 修司, 山田 明生, 五十嵐 三知郎, 関 暢彦, 重田 博, 金子 英影, 荘 正幸, 岩崎 光彦, 亀谷 忍、寺田 淳.
文献	栄養-評価と治療. 1995;12(1):50-1.
目的	8年間 HPN を施行中に筋肉痛を主訴に著明な低セレン血症をきたした症例を報告する。
対象患者、症例数	HPN 施行中の胃全摘、イレウスの患者：1例（男性、59歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（8年） ・ セレン欠乏症状：左前腕部痛、両下肢部痛
使用薬剤	セレン
用法・用量	250 μg/日、連日、TPN 施行
投与期間	2ヵ月
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	セレン製剤投与前後の血中セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血中セレン濃度 ・ 臨床所見
有効性	・ 血中セレン濃度は、投与前は1.95 μg/dL と極めて低値であった。投与後濃度は不明である。 ・ 左前腕部痛、両下肢部痛は投与57日後に消失した。
安全性	記載なし
代表施設名	聖マリアンナ医科大学 第2外科（日本）

表 2.7.6-77　臨床試験文献 25

	内容
タイトル	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. [28)]
著者	高原 紗知子, 中上 美絵, 山地 瑞穂, 合田 佳史, 福田 絹, 高橋 朋美, 守谷 正美, 篠永 浩, 後藤 拓朗, 遠藤 出, 木村 年秀, 水田 稔.
文献	三豊総合病院雑誌. 2015;36:33-6.
目的	難治性腸瘻と短腸状態のために長期 TPN 管理を行った患者に対しセレンの投与を行ったので、その経過を報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の直腸癌術後再発の患者：1例（男性、60歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN（1年） ・ セレン欠乏症状：頻脈、循環器症状
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム（病院薬局製剤2008より）
用法・用量	50 μg/日、連日、経口（TPN 施行） →休薬、2ヵ月 →50 μg/日、連日、経静脈（TPN 施行）
投与期間	約2ヵ月
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血中セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血中セレン濃度（基準値：10～19 μg/dL） ・ 臨床所見
有効性	・ 血中セレン濃度は、静脈内投与前（セレン経口投与中）は4.6 μg/dL であった。静脈内投与2週後は8.2 μg/dL に上昇した。 ・ 頻脈は静脈内投与後に消失し、独歩にて歩行可能となった。
安全性	記載なし
代表施設名	三豊総合病院 NST（日本）

表 2.7.6-78　臨床試験文献 26

<table>
<tr><th></th><th>内容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Four cases of selenium deficiency in postoperative long-term enteral nutrition. [29)]</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Yagi M, Tani T, Hashimoto T, Shimizu K, Nagakawa T, Miwa K, Miyazaki I.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Nutrition. 1996;12(1):40-3.</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>膵切除及び食道切除術後の長期経腸栄養継続中に観察されたセレン欠乏症例を報告する。</td></tr>
<tr><td>対象患者、症例数</td><td>術後消化吸収障害に対し EN 施行中の膵切除及び食道切除術後の患者：4例
<table>
<tr><th>文献内
症例 No.</th><th>原疾患名</th><th>セレン投与
開始時年齢</th><th>性別</th><th colspan="2">セレン補充までの
栄養療法及び期間</th></tr>
<tr><td>1</td><td>残胃癌、術後吸収不良</td><td>65歳</td><td>男性</td><td>EN</td><td>11年</td></tr>
<tr><td>2</td><td>十二指腸乳頭部癌、術後吸収不良</td><td>73歳</td><td>男性</td><td>EN</td><td>7年</td></tr>
<tr><td>3</td><td>十二指腸乳頭部癌、術後吸収不良</td><td>76歳</td><td>男性</td><td>EN</td><td>7年</td></tr>
<tr><td>4</td><td>食道癌、術後吸収不良</td><td>71歳</td><td>男性</td><td>EN</td><td>7年</td></tr>
</table>
・ セレン欠乏症状
症例1：動悸、倦怠感、息切れ、筋肉痛、筋力低下、毛髪の脱色
症例2：歩行障害、筋肉痛、筋力低下
症例3：手足の冷感、筋肉痛、筋力低下
症例4：全身倦怠感、息切れ、筋肉痛、筋力低下</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>亜セレン酸、亜セレン酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>亜セレン酸、100 μg/日、連日、末梢静注（TPN 非施行）
→亜セレン酸ナトリウム、60 μg/日、連日、経口投与</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>症例1：20日（→60日、経口）
症例2：10日（→40日、経口）
症例3：10日（→60日、経口）
症例4：10日（→30日、経口）</td></tr>
<tr><td>併用薬、併用療法</td><td>EN 成分：アミノ酸、デキストリン、微量元素（亜鉛、銅、鉄）
ビタミン D、E、A、Ca、脂肪乳剤、アヘンチンキ（症例1, 2）、インスリン（症例1, 4）、グルカゴン（症例1）、消化酵素剤</td></tr>
<tr><td>評価方法、評価基準</td><td>亜セレン酸投与前後の血漿セレン濃度及び臨床所見を比較</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>・ 血漿セレン濃度（基準値：9.6～16 μg/dL）
・ 臨床所見</td></tr>
</table>

	内容
有効性	＜症例1＞ ・ 血漿セレン濃度は、投与前0.9 μg/dL であり、末梢静脈投与10日後に6.5 μg/dL、20日後に9.1μg/dL に上昇した。その後、経口投与を継続することで9.7 μg/dL と正常範囲を維持した。 ・ 動悸、全身倦怠感、息切れ、筋肉痛、筋力低下、毛髪の脱色は、末梢静脈内投与20日後にすべて改善した。 ＜症例2＞ ・ 血漿セレン濃度は、投与前は3.0 μg/dL であり、末梢静脈投与10日後に9.0 μg/dL に上昇した。その後、経口投与を継続することで12.6 μg/dL と正常範囲を維持した。 ・ 歩行障害、筋肉痛、筋力低下は、末梢静脈投与10日後にすべて改善した。 ＜症例3＞ ・ 血漿セレン濃度は、投与前は3.0 μg/dL であり、末梢静脈投与10日後に9.0 μg/dL に上昇した。その後、経口投与を継続することで12.6 μg/dL と正常範囲を維持した。 ・ 手足の冷感、筋肉痛、筋力低下は、末梢静脈投与10日後にすべて改善した。 ＜症例4＞ ・ 血漿セレン濃度は、投与前は5.5 μg/dL であり、投与10日後に9.8 μg/dL に上昇し、その後に経口投与を継続することで11.5 μg/dL と正常範囲を維持した。 ・ 全身倦怠感、筋肉痛、筋力低下は、末梢静脈投与10日後にすべて改善した。
安全性	記載なし
代表施設名	金沢大学 医学部 第2外科（日本）

表 2.7.6-79　臨床試験文献 27

	内容
タイトル	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. [30]
著者	甲谷 孝史.
文献	日本臨床外科学会雑誌. 2009;70(3):746-50.
目的	短腸症候群で比較的欄期間の TPN 施行例に生じたセレン欠乏症を経験したため報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の短腸症候群の患者：1例（男性、68歳） ・ セレン補充までの栄養療法及び期間：TPN、EN（8年4ヵ月） ・ セレン欠乏症状：下肢痛、下肢筋力低下、爪床部白色化、視力低下、MCV 上昇
使用薬剤	セレン製剤
用法・用量	50 μg/日、連日、経静脈内的（TPN 施行；24時間）
投与期間	3ヵ月
併用薬、併用療法	記載なし
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度 ・ 臨床所見
有効性	・ 血清セレン濃度は、投与前は2 μg/dL 未満であり、投与3ヵ月後は10 μg/dL まで上昇した。 ・ 爪床部白色化、MCV 上昇は、投与1ヵ月後に改善した。 ・ 下肢痛は、投与3ヵ月に改善した。 ・ 視力障害、食欲不振は投与により改善しなかった。
安全性	記載なし
代表施設名	宇和島市立吉田病院 外科（日本）

表 2.7.6-80　臨床試験文献 28

	内容
タイトル	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—[31]
著者	奥本 真史, 要田 裕子, 北村 智樹, 近森 正和, 中西 紀男.
文献	日本農村医学会雑誌. 2011;60(4):548-54.
目的	微量元素欠乏症に対する検査や治療の問題点を考察したので報告する。
対象患者、症例数	TPN 施行中の急性心筋梗塞後ねたきりの患者：1例（男性、78歳） （2例のうち、亜セレン酸製剤の静脈内投与1症例を抜粋） ・ セレン補充までの栄養療法及び機関：TPN（2～3ヵ月） ・ セレン欠乏症状：腕と足の筋力低下
使用薬剤	亜セレン酸ナトリウム
用法・用量	50 μg/日、連日、TPN へ混注、3週間 （→30 μg Se/日、連日、胃瘻（半消化態栄養剤））
投与期間	3週間（→3ヵ月、胃瘻）
併用薬、併用療法	TPN 成分：660～940 kcal、総合ビタミン剤、微量元素製剤、脂肪乳剤（110 kcal）
評価方法、評価基準	亜セレン酸ナトリウム投与前後の血清セレン濃度及び臨床所見を比較
検査・観察項目	・ 血清セレン濃度（基準値：10.6～17.4 μg/dL） ・ 臨床所見
有効性	・ 血清セレン濃度は、投与前8.3 μg/dL であり、投与3週間後は10.2 μg/dL まで回復した。濃度が上昇したので、セレン注射の使用は3ヵ月で終了した。 ・ 腕と足の筋力低下は、投与3週間後には改善傾向にあった。
安全性	記載なし
代表施設名	府中総合病院 薬剤部、栄養科、内科（日本）

2.7.6.5 使用実態調査

国内における院内セレン製剤（注射剤）の使用実態について、個々の症例の詳細な情報（患者年齢、投与開始基準、用法・用量、用量調節方法、投与期間等）を調査する目的で、外部臨床研究受託研究を実施した。

主幹医療機関として[redacted] 研究責任医師として[redacted]に委託した。対象施設は FPF3400 の臨床試験実施施設の中で、院内セレン製剤を調製している施設とし、協力を得た 7 施設より 21 症例の調査票を回収した。

2.7.6.5.1 使用実態調査の概要

院内セレン製剤（注射剤）の使用実態の概要を表 2.7.6-81 に示した。

表 2.7.6-81　外部臨床研究受託研究の概要

研究課題名	セレン製剤（注射剤）に関する使用実態調査
主幹研究機関	[redacted]
協力医療機関	[redacted]
研究責任医師	[redacted]
主要評価項目	主要評価項目は設定せず、カルテ情報（患者背景、セレン製剤の投与開始基準、セレン製剤の用法・用量、その他）を後方視的に収集する（アンケート調査）。
研究概要（背景）	現在、我が国において、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とした FPF3400（亜セレン酸ナトリウム注射剤）（藤本製薬株株式会社）の治験が実施中である。 ・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－（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－（長期試験） 両治験において FPF3400の用法・用量等は、海外の亜セレン酸ナトリウム注射剤の添付文書等をもとに設定された。
研究概要（目的）	本調査研究では、国内における院内セレン製剤の使用実態について、個々の症例の詳細な情報を調査するために、短期試験及び長期試験に参加した実施医療機関等を対象として、本調査票記入日現在、院内セレン製剤を静脈内投与中（中心静脈・末梢静脈）の患者（上記治験参加患者を除く）について、過去5年を最長として個々の症例の情報（患者年齢、投与開始基準、用法・用量、用量調節方法、投与期間等）を後方視的に調査し、得られた情報を[redacted]で取りまとめ、藤本製薬株式会社は本報告書を FPF3400の承認申請時の参考資料とする。
研究概要（方法）	調査実施期間：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日から平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（解析期間を含む）
	対象： 選択基準 1）本調査への参加の同意取得時に、院内セレン製剤を静脈内投与中（中心静脈・末梢静脈）の患者 除外基準 1）現在、FPF3400（亜セレン酸ナトリウム注射剤）の治験に参加中の患者 2）同意取得前に、FPF3400（亜セレン酸ナトリウム注射剤）の治験に参加した患者
	利用するカルテ情報： 1）患者背景 性別、年齢（生年月日）、体重、原疾患、栄養療法の有無、栄養療法の投与経路及び施行期間 2）セレン製剤の投与開始基準 基準、投与開始時の血中セレン濃度、セレン濃度測定の対象検体、測定先、採用基準値、投与量設定の根拠、予防的投与の開始時期 3）セレン製剤の用法・用量 成分名、投与状況（投与期間における投与量、投与間隔、投与経路）、開始時投与量、用量調節方法（用量調節の判断基準の有無、増量/減量/休薬/中止/再投与基準及びその理由） 4）その他 セレンのモニタリング方法及びその詳細、副作用の詳細

	情報等の保存： 保管期間は、研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間とする。 保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。
調査結果	21例 [redacted]（3例）、[redacted]（8例）、[redacted]（4例）、[redacted]（3例）、[redacted]（2例）、[redacted]（1例）、[redacted]（0例）

2.7.6.5.2 使用実態調査の結果

1) 患者背景

(1) 性別

全 21 例中、男性 13 例（61.9%）、女性 8 例（38.1%）であった。

(2) 体重

体重（kg、平均値±SD）は 21.7±11.87 であった。

全 21 例中、10 kg 未満は 3 例（14.3%）、10 kg 以上 30 kg 未満は 13 例（61.9%）、30 kg 以上は 5 例（23.8%）であった。

(3) 年齢

年齢（歳、平均値±SD）は 11.97±9.03 であった（中央値：10.67 歳、最小値：6 ヵ月、最大値：29 歳）。

今回の調査における症例の年齢分布は、全 21 例中、1 歳未満 1 例（4.8%）、1 歳以上 6 歳未満 8 例（38.1%）、6 歳以上 12 歳未満 3 例（14.3%）、12 歳以上 18 歳未満 3 例（14.3%）、18 歳以上 6 例（28.6%）であった。

(4) 原疾患

原疾患については、全 21 例中、ヒルシュスプルング病類縁疾患 6 例（28.6%）、短腸症候群 5 例(23.8%)、ヒルシュスプルング病 4 例(19.0%)、難治性下痢症 1 例(4.8%)、潰瘍性大腸炎 1 例(4.8%)、クローン病 1 例(4.8%)、ミトコンドリア異常症 1 例(4.8%)、SLE 性腸炎 1 例（4.8%）、食道閉鎖症 1 例（4.8%）であり、今回の検討では、腸管機能不全（ヒルシュスプルング病類縁疾患、ヒルシュスプルング病）と短腸症候群が多い結果であった。

(5) 栄養療法の有無

栄養療法の有無については、全 21 例で、中心静脈を使用した静脈栄養が行われていた。

(6) 栄養療法施行期間

静脈栄養の施行期間（ヵ月、平均値±SD）は、全 21 例中、不明 1 例を除き、86.8±90.9 であり、最短で 4 ヵ月、最長で 348 ヵ月（29 年）であった。

なお、1 年未満のものは 2 例（10.0%）であり、1 年以上 5 年未満が 7 例（35.0%）、5 年以上 10 年未満が 7 例（35.0%）、10 年以上施行しているものが 4 例（20.0%）という結果であった。

2) 投与開始基準

(1) セレンの投与開始基準

低セレン血症のため、セレン投与が行われたものが 15 例（71.4%）あり、これはすべて、血中セレン濃度が採用基準値下限未満であった。

他の症例では、セレン欠乏症を生じたものが 3 例（14.3%）あり、それらでは毛髪変化と爪の変化があったものが 1 例、下肢痛と筋力低下、毛髪変化と爪の変化があったものが 1 例、下肢筋力低下と倦怠感を認めたものが 1 例という内容だった。また、血中セレン濃度は問題ないが、セレン低下が予測されるための予防投与が 3 例（14.3%）に行われていた。

(2) セレン投与開始時の血中セレン濃度

セレン投与開始時の血中濃度は、2.0 μg/dL 未満 6 例（28.6%）、2.0 μg/dL 以上 5.0 μg/dL 未満 5 例（23.8%）、5.0 μg/dL 以上 8.0 μg/dL 未満 4 例（19.0%）、8.0 μg/dL 以上 4 例（19.0%）であり、不明は 2 例（9.5%）であった。

(3) 血中セレン濃度測定のための検体

血中セレン濃度測定のための検体は、全血が 7 例（33.3%）、血清 12 例（57.1%）、その他 2 例（院内測定）（9.5%）であった。

(4) 検体測定の測定先

検体の測定先は、21 例中、外注として SRL へ依頼されたものが 13 例（61.9%）であり、その他の 8 例は外注として BML に 3 例（14.3%）、院内での測定が 5 例（23.8%）であった。

(5) 血中セレン濃度の採用基準値

全例、小児におけるセレン濃度の基準値に基づいて判断されていた。

(6) セレンの投与開始時期

セレンの投与開始時期は、全 21 例中、TPN 開始時 5 例（23.8%）、TPN 開始後 3 ヵ月以内 4 例（19.0%）、TPN 開始後 1 年以内 2 例（9.5%）、TPN 開始後 3 年以内 5 例（23.8%）、TPN 開始後 3 年以上 3 例（14.3%）、不明 2 例（9.5%）であった。

3) セレン

(1) セレン成分名

使用しているセレン製剤の成分は、全 21 例中、亜セレン酸ナトリウム 15 例（71.4%）、亜セレン酸 6 例（28.6%）であり、亜セレン酸ナトリウムが約 3/4 に使用されていた。

(2) 投与状況

i) 投与期間・時間

投与期間（年、平均値±SD）は 5.53±7.76 であった（中央値：2.42 年、最小値：10 日、最大値：29 年）。これらを詳細に検討すると、1 年未満 6 例（28.6%）1 年以上 3 年未満 7 例（33.3%）、3 年以上 8 例（38.1%）という結果であった。

また投与時間は、6 時間 1 例（4.8%）、12 時間 7 例（33.3%）、12 時間以上 24 時間以下 13 例（61.9%）であった。

ii) 投与量＜維持投与量＞

全 21 例中、体重換算しているのは 4 例あり、2 μg/kg/日が 2 例（9.5%）、5 μg/kg/日が 2 例（9.5%）であった。一方、定量として投与されている施設でも、年齢や体重を考慮した定量を決め投与を行っており、10 μg/日 1 例（4.8%）、25 μg/日 1 例（4.8%）、50 μg/日 2 例（9.5%）、100 μg/日 8 例（38.1%）、150 μg/日 2 例（9.5%）、200 μg/日 2 例（9.5%）、385 μg/日 1 例（4.8%）という投与量であった。

なお、年齢で区切った場合を検討したところ、6 歳未満の 9 例では、2 μg/kg/日 1 例、5 μg/kg/日 2 例、10 μg/日 1 例、25 μg/日 1 例、50 μg/日 1 例、100 μg/日 3 例であった。一方、6 歳以上 12 例では、2 μg/kg/日 1 例、50 μg/日 1 例、100 μg/日 5 例、150 μg/日 2 例、200 μg/日 2 例、385 μg/日 1 例という結果であった。

iii) 投与間隔

全 21 例中、連日投与が 20 例（95.2%）、週 3 回の投与が 1 例（4.8%）であった。

iv) 投与経路

全例で、中心静脈より点滴静注が行われていた。

(3) セレンの投与開始量

投与開始時の投与量は、7 例が体重換算で行われており、内訳は 2 μg/kg/日 5 例（23.8%）、10 μg/日 2 例（9.5%）であった。定量投与されている例は 14 例あり、25 μg/日 1 例（4.8%）、50 μg/日 6 例（28.6%）、100 μg/日 3 例（14.3%）、150 μg/日 1 例（4.8%）、200 μg/日 3 例（14.3%）という内容であった。

年齢別でみてみると、6 歳未満 9 例中では、2 μg/kg/日 3 例、10 μg/日 2 例、25 μg/日 1 例、50 μg/日 3 例という投与量であり、6 歳以上 12 例では 2 μg/kg/日 2 例、50 μg/日 3 例、100 μg/日 3 例、150 μg/日 1 例、200 μg/日 3 例という投与量となっていた。

(4) 投与量調節方法

全 21 例中、投与量の調整を行った例は、増量があった例が 11 例（52.4%）（基準値下限未到達 10 例、体重・成長のため 3 例（重複有））、増量なし 10 例（47.6%）であり、全例で減量したものはなかった。

4) セレンのモニタリング方法

(1) 血中セレン濃度のモニタリング

i) 血中セレン濃度の測定頻度

血中セレン濃度の測定頻度は、1 ヵ月に 1 回が 7 例（33.3%）、2 ヵ月に 1 回が 1 例（4.8%）、3 ヵ月に 1 回は 3 例（14.3%）、3〜6 ヵ月に 1 回が 2 例（9.5%）、6 ヵ月に 1 回が 7 例（33.3%）、不定期が 1 例（4.8%）であった。

ii) セレン投与による基準値への到達の有無

全例でセレン投与により、基準値下限値への到達を認めていた。

(2) セレン欠乏症状

全 21 例中、症状なしが 18 例（85.7%）、症状ありは 3 例（14.3%）あり、毛髪と爪の変化があったものが 1 例、下肢痛と筋力低下及び毛髪と爪の変化があったものが 1 例、下肢筋力低下と倦怠感が認められたものが 1 例であった。

(3) セレンの副作用

全例にセレン投与による副作用は認めていなかった。

2.7.6.6 参考文献

1） 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.

2） 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.

3） Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14.xls
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAEv4.0 日本語訳）
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf

4） 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.

5） 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.

6） 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.

7） 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.

8） 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.

9） 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.

10） 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.

11） 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.

12） 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.

13） 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.

14） 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.

15） 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.

16) 福田 方子, 馬場 正道, 木村 敏郎, 全 活, 名生 諭史, 坂本 健一郎, ほか. 栄養療法施行中のクローン病患者における血清セレン値. 消化と吸収. 1995;18(2):88-91.
17) 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.
18) 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.
19) 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.
20) 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.
21) 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.
22) 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.
23) 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.
24) 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.
25) 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.
26) 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.
27) 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.
28) 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.
29) 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.
30) 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.

31) 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.