

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

経口B型慢性肝炎治療剤
プロパゲルマニウムカプセル
処方箋医薬品

セロシオン[®]カプセル10

SEROCION[®] Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中プロパゲルマニウム10mg
一般名	和名：プロパゲルマニウム（JAN） 洋名：Propagermanium（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1994年7月1日 薬価基準収載年月日：1994年8月26日 販売開始年月日：1994年8月29日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/

本IFは2023年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

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

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

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

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	16
2.	薬物速度論的パラメータ	17
3.	母集団（ポピュレーション）解析	18
4.	吸収	18
5.	分布	18
6.	代謝	19
7.	排泄	20
8.	トランスポーターに関する情報	20
9.	透析等による除去率	20
10.	特定の背景を有する患者	21
11.	その他	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1.	警告内容とその理由	22
2.	禁忌内容とその理由	22
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5.	重要な基本的注意とその理由	22
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	23
7.	相互作用	24
8.	副作用	25
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	27
10.	過量投与	27
11.	適用上の注意	27
12.	その他の注意	27
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	28
2.	毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	30
2.	有効期間	30
3.	包装状態での貯法	30
4.	取扱い上の注意	30
5.	患者向け資材	30
6.	同一成分・同効薬	30
7.	国際誕生年月日	30
8.	製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	30
9.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	30
11.	再審査期間	30
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	31
13.	各種コード	31
14.	保険給付上の注意	31

X I. 文献	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	35
2. その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

有機ゲルマニウム化合物の医薬品への応用は 1960 年代より考えられていた。佐藤隆一らは、細胞性免疫を高める有機ゲルマニウム化合物に着目し、1978 年新規有機ゲルマニウム化合物であるプロパゲルマニウムを合成した。

プロパゲルマニウムは、宿主の免疫能を賦活するとともにウイルス感染時のインターフェロン (IFN) 産生を増強する。臨床試験では、B 型慢性肝炎に対して、全般改善度、有用度ともにプラセボと比較して有用性が確認された。株式会社三和化学研究所は 1990 年 8 月 30 日にセロシオン®カプセル 10 として承認申請を行い、1994 年 7 月 1 日に承認され、1994 年 8 月 29 日に発売を開始した。

2000 年 9 月 29 日に再審査申請を行った結果、2003 年 11 月 26 日薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を受けた。

2. 製品の治療学的特性

(1) B 型慢性肝炎の原因療法剤である。

1) IFN 産生増強作用により HB ウイルス増殖抑制が期待できる。

2) 免疫増強作用により HB ウイルス排除が期待できる。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) ウイルスマーカーの改善に有用である。

HBe 抗原、HBe 抗体等のウイルスマーカーの改善が期待できる。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(3) 投与しやすい経口剤であり、外来治療に有用である。

B 型慢性肝炎患者の QOL を考慮した経口剤である。

(4) 重大な副作用として B 型慢性肝炎の急性増悪があらわれることがある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セロシオン®カプセル 10

(2) 洋名

SEROCION® Capsules 10

(3) 名称の由来

SERO : 血液 (血液・血清)

CION : 「SCION」 めばえ

Seroconversion の前後を取って SEROCION

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プロパゲルマニウム (JAN)

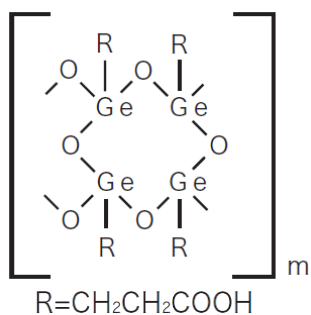
(2) 洋名 (命名法)

Propagermanium (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

-ium その他の化合物

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : (C₃H₅GeO_{3.5})_n

分子量 : (9.29±5.72) × 10⁴ (プロパゲルマニウムプロピルエステルの分子量から換算した重量平均分子量)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-Oxygermylpropionic acid polymer (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : SK-818

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに酸味がある。

(2) 溶解性

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	「日局」による溶解性の表現
水	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール (95)	10000mL 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10000mL 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない
ジクロロメタン	10000mL 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000mL 以上	ほとんど溶けない

0.02mol/L 水酸化ナトリウム液に溶ける。

(3) 吸湿性

38℃、50、61、75、79、85、91%RH に保った容器中に 8 日間保存したが、いずれも重量変化は 1.0%以下であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 約 230℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 4.16

(6) 分配係数

測定温度 37℃

pH	1.0	4.0	9.0
P	1.047×10^{-2}	*	*

* : n-オクタノール層中にプロパゲルマニウムは検出されなかった。

(7) その他の主な示性値

pH : 2.94~2.96 (20℃、0.5%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
長期保存試験 ¹⁾		室温	39 ヶ月	透明ガラス瓶 (密栓)	規格内		
加速試験 ²⁾		室温	6 ヶ月				
		40℃、75%RH					
苛酷 試験 ³⁾	温度	40℃	12 ヶ月	開放容器	7 日目より変化が認められ、その変化は 28 日間で完全に終了し、分解物の生成が認められた。		
		50℃					
		60℃					
	湿度	38℃、100%RH	28 日			開放容器	規格内
		38℃、91%RH					
		38℃、75%RH					
		38℃、50%RH					
		30℃、100%RH					
	光	20℃、100%RH	3 日			石英シャーレ (密閉)	規格内
		キセノンフェードメーター					
		室内散乱光	6 ヶ月		28 日目に分解物が認められた。		

測定項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、含量

(2) 水溶液中の安定性⁴⁾

プロパゲルマニウムを下記の溶媒で 1% に調製し保存した。

溶媒	光照射条件	保存条件	保存期間	結果
水	10,000 lx	40℃	3 日間	変化なし
0.1mol/L 塩酸	10,000 lx	40℃	3 日間	変化なし
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	10,000 lx	40℃	3 日間	変化なし

測定項目：HPLC 法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 呈色反応(1) (カルボキシル基の確認)
- (2) 呈色反応(2) (ゲルマニウムの確認)
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

- (1) 中和滴定法 (3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体として定量)
- (2) 原子吸光光度法 (ゲルマニウムを定量)

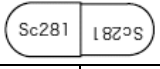
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	セロシオンカプセル 10	
色・剤形	頭部白色、胴部白色の 4 号硬カプセル剤で、内容物は白色の粒状粉末であり、においはなく、味はわずかに酸味がある。	
外形	頭部	胴部
		
	白色	白色
重量	220mg (内容物 : 180mg)	
識別コード	Sc281	

(3) 識別コード

Sc281

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	セロシオンカプセル 10
有効成分	1 カプセル中プロパゲルマニウム 10mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

不純物として考えられるものは以下に示すものである。

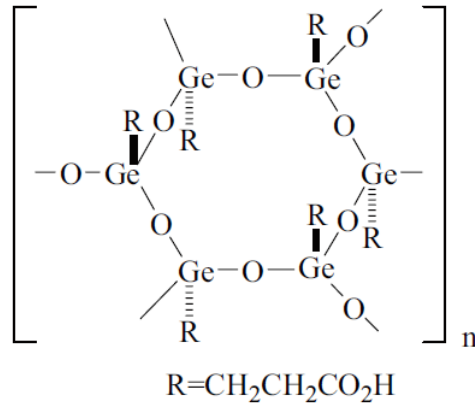
(出発物質) 二酸化ゲルマニウム

(中間体) 3-トリクロロゲルミルプロピオン酸

(反応溶媒) アセトン

(副生成物) repagermanium

構造式：



分子式：(C₁₈H₃₀Ge₆O₂₁)_n

(分解物) D-1

構造式：[(O_{1/2})₃GeCH₂CH₂COOH]_n

分子式：(C₃H₅GeO_{3.5})_n

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ⁵⁾		室温	39 ヶ月	PTP+ アルミ袋包装	規格内
加速試験 ⁶⁾		室温	6 ヶ月	PTP+ アルミ袋包装	
		40℃、75%RH			
苛酷 試験 ⁷⁾	温度	50℃	4 ヶ月	透明ガラス瓶 (密栓)	15 日目で 1.5~1.9%、180 日で 14.2~23.5%の分解物 が確認された。分解に伴い カプセルの着色及び変形、 特異なおおいが認められ た。
	湿度	40℃、75%RH	180 日	開放容器	
	光	キセノンフェ ードメーター	3 日	石英シャーレ (密閉)	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、重量偏差試験、崩壊試験、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 カプセル (PTP10 カプセル×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー包装 : ポリエチレン、アルミ箔

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカーの改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用にあたっては、HBe 抗原が陽性であることを確認すること。また、トランスアミナーゼ、アルブミン、凝固系、血小板数等を測定し、肝硬変を疑わせる所見を伴わない慢性肝炎であることを確認すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1 日 30mg を 3 回に分けて、毎食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与⁸⁾

健康成人男性 5 例にプロパゲルマニウム 15mg、30mg、60mg、120mg、240mg を空腹時、30mg を食後単回投与した。その結果、自覚症状、聴診、生理学的検査、臨床検査（血清生化学的検査、血液学的検査、内分泌学的検査、尿検査、心電図）を実施したが、プロパゲルマニウムに起因すると思われる異常は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1 日 30mg を 3 回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

2) 反復投与⁹⁾

健康成人男性 5 例にプロパゲルマニウム 60mg を 1 日 3 回食後 7 日間投与した結果、自覚症状、聴診、生理学的検査、臨床検査（血清生化学的検査、血液学的検査、内分泌学的検査、尿検査、心電図）を実施したが、プロパゲルマニウムに起因すると思われる異常は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1 日 30mg を 3 回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験¹⁰⁾

B型慢性肝炎患者121例を対象に、プロパゲルマニウム30mg/日投与群、60mg/日投与群、90mg/日投与群の3群に分け、封筒法により1日3回毎食後に12週間投与し、有用性、至適用量を検討した。その結果、肝機能検査成績のうち投与開始時に対して投与12週後に有意な改善がみられたのは30mg群のAST(GOT)、Al-P、 γ -GTP、60mg群の γ -GTPであり (t検定 : $p < 0.05$)、90mg群では認められなかった。肝機能検査項目別重症度の推移からみた改善度においては、30mg群でAST(GOT)、ALT(GPT)の有意な改善が認められた (Wilcoxonの1標本検定 : $p < 0.05$)。HBe抗原消失率は30mg群で18.2% (4/22例)であり、60mg群、90mg群ではHBe抗原消失例は認められなかった。HBe抗原は30mg群で有意な低下がみられた (t検定 : $p < 0.05$)。

副作用は、30mg群8.7% (4/46例)、60mg群2.7% (1/37例)、90mg群7.9% (3/38例)に認められた。30mg群において全身倦怠感、軟便、舌の荒れ、腹部膨満感・悪心が各2.2% (1/46例)、60mg群において顔面丘疹が2.7% (1/37例)、90mg群において関節痛 (手首)、浮腫、胸やけ、全身倦怠感が各2.6% (1/38例)であった。

以上より、至適用量は30mg/日と考えられた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験¹¹⁾

B型慢性肝炎患者78例を対象に、プロパゲルマニウム15mg/日投与群、30mg/日投与群に分け、1日3回毎食後に12週間投与する二重盲検群間比較試験を行い、有用性、至適用量を検討した。その結果、肝機能検査成績のうち、AST、ALTは30mg群で有意な低下を示し (t検定 : $p < 0.001$)、15mg群に比べその低下は有意であった (t検定 : $p < 0.05$)。HBe抗原量は30mg群で低下傾向がみられた。

副作用は、15mg群2.9% (1/34例)、30mg群5.7% (2/35例)に認められた。15mg群において下腹部痛が2.9% (1/34例)、30mg群において発疹、発熱、食欲不振、全身倦怠感、好酸球増多が各2.9% (1/35例)に認められた。

以上より、至適用量は30mg/日と考えられた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

② 比較試験¹²⁾

B型慢性肝炎患者182例を対象に、プロパゲルマニウム30mg/日投与群 (S群) 101例とプラセボ群 (P群) 81例に分け、1日3回毎食後に16週間投与する二重盲検群間比較試験を行った。その結果、肝機能改善度、全般改善度、有用度のいずれにおいてもS群はP群に比べて有意に優れていた (Mann-WhitneyのU検定 : $p < 0.001$)。肝機能検査成績のうち投与開始時に対する16週間後の変動量を群間比較すると、S群はALT、総コレステロールでP群に比べて有意な改善がみられた (t検定 : $p < 0.05$)。HBe抗原・抗体系に関して、投与開始時に対する16週間後の変動量を群間比較すると、HBe抗原量、HBe抗体のいずれにおいてもS群はP群に比べてHBe抗原量の有意な低下、HBe抗体の有意な上昇が認められた (t検定 : $p < 0.05$)。

副作用はS群3.2% (3/95例)、P群11.3% (8/71例) に認められた。S群で認められた副作用は好酸球増多が2.1% (2/95例)、食欲不振が1.1% (1/95例) であった。

2) 安全性試験¹³⁾

B型慢性肝炎患者 34 例を対象に、プロパゲルマニウム 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食後に原則 1 年間経口投与し、肝組織像、肝機能検査成績などを指標に有効性及び安全性を検討した。その結果、肝組織所見改善率は 41.7% (10/24 例)、主治医判定による肝機能改善率は 62.5% (20/32 例) であり、相関性が認められた。HBe 抗原消失率は 26.1% (6/23 例) であった。副作用は、皮疹、痒痒感、全身倦怠感が 2.9% (1/34 例) に認められたが、継続投与にて回復した。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査、特別調査実施

該当資料なし (SBR 未作成のため)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験 (二重盲検比較及び一般臨床試験)¹⁰⁻¹⁵⁾

HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎患者においてプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施し、肝機能改善度、全般改善度、安全度、有用度等を用いて判定した結果、本剤の有用性が認められた。本剤 30mg 投与における二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験 249 例での HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎の有効率は下記のとおりである。

疾患名	有効以上	やや有効以上
HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎	32.9% (82/249)	62.2% (155/249)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロンアルファ
インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)
インターフェロンベータ
ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)
ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肝臓

作用機序：本剤は、IL-1、IL-2、IFN- γ 産生増強等により細胞障害性 T 細胞、NK 細胞を賦活化し、ウイルス感染細胞を破壊する。また、抗体産生能増強によりウイルス関連抗原の排除を促す。更に、IFN- α/β 産生増強により、ウイルスの増殖を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ウイルス感染防御作用

① *in vitro*における抗ウイルス作用¹⁶⁾

プロパゲルマニウムの抗ウイルス活性を DNA 及び RNA ウイルスに対する細胞変性効果 (CPE : cytopathogenic effect) 抑制試験により判定したところ、抗ウイルス作用を示さなかった。

② 単純ヘルペス II 型ウイルス (HSV-2) 感染マウスに対する作用 (*in vivo*)¹⁶⁾

プロパゲルマニウムの抗ウイルス活性を、マウスに HSV-2 を口唇感染させ、プロパゲルマニウムをウイルス感染 24、12 時間前及びウイルス感染後は 1 日 1 回 4 日間経口投与して検討した結果、マウスのウイルス感染を阻害し、生存日数を有意に延長した。

HSV-2 感染マウスに対する作用

薬物	投与量 (mg/kg)	抗ウイルス作用		
		S/T	MST \pm SE (day)	PST
対照群	—	0/10	10.3 \pm 0.51	—
プロパゲルマニウム	1	2/10	>12.4 \pm 2.94	>2.1
	10	5/10*	>21.6 \pm 3.02**	>11.3
	100	5/10*	>23.1 \pm 2.87***	>12.8

S/T : ウイルス感染後 30 日目の生存匹数/全匹数

MST \pm SE : 平均生存日数 \pm 標準誤差を示す。

PST : 延命日数

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (t 検定)

③ ワクシニアウイルス感染症に対する作用 (*in vivo*)¹⁷⁾

ワクシニアウイルス感染マウスを用い、プロパゲルマニウムのウイルス感染防御作用について検討した。ワクシニアウイルスをマウスの尾静脈より接種し、接種直後にプロパゲルマニウムを単回経口投与した結果、ワクシニアウイルス感染マウスの尾に生じたポック数はプロパゲルマニウム 1mg/kg 及び 10mg/kg の投与で有意に抑制された。

ワクシニアウイルス感染症に対する作用

薬物	投与量 (mg/kg)	ポック数
対照群	—	16.5±2.2
プロパゲルマニウム	1	5.6±1.0***
	10	7.8±1.7**

各値は 9-10 匹の平均値±標準誤差を示す。

** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (t 検定)

2) 免疫賦活作用

①細胞性免疫及び液性免疫賦活作用 (*in vivo*)¹⁸⁻²⁰⁾

a) 免疫能低下マウスの遅延型過敏症 (DTH) 反応

Sarcoma-180 (S-180) 担癌マウスとハイドロコーチゾン処理マウスを用いてプロパゲルマニウムの免疫学的作用を羊赤血球 (SRBC) を抗原とした DTH 反応を指標として調べた。その結果、担癌マウスにおいて、S-180 移植の 4 日前にプロパゲルマニウムを単回経口投与した場合と S-180 移植後プロパゲルマニウムを 5 日間連続経口投与した場合ともに DTH 反応低下を有意に回復させた (Student の t 検定 : $p < 0.05$)。また、プロパゲルマニウムの経口投与 4 日後にハイドロコーチゾン処理したマウスについて、ハイドロコーチゾン処理による DTH 反応低下を有意に回復させた (Student の t 検定 : $p < 0.05$)。

b) 免疫能低下マウスの抗体産生増強作用

S-180 担癌マウスとハイドロコーチゾン処理マウスを用いてプロパゲルマニウムの免疫学的作用を SRBC を抗原とした抗体産生細胞数 (PFC 数) を指標として調べた。その結果、S-180 移植の 9 日後よりプロパゲルマニウムを 5 日間連続経口投与した担癌マウスについて、S-180 細胞移植による脾細胞 PFC 数の低下を正常レベルまで回復させた。また、ハイドロコーチゾン処理の翌日からプロパゲルマニウムを 3 日間連続経口投与したハイドロコーチゾン処理マウスについて、ハイドロコーチゾン処理による脾細胞 PFC 数の低下を正常レベルまで回復させた。

②T細胞賦活作用 (*in vitro*)^{18, 21, 22)}

a) マウスリンパ球幼若化反応

マウスの脾細胞を $0.1 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ のプロパゲルマニウムを含む培養液に浮遊させ、T 細胞マイトジェンとしてコンカナバリン A (ConA) または B 細胞マイトジェンとして lipopolysaccharide (LPS) を加えたところ、プロパゲルマニウム単独では幼若化を引き起こすことはなく、LPS による幼若化にも影響しなかったが、ConA による幼若化については広い用量域で幼若化促進作用が認められ、特にプロパゲルマニウム $6.3 \mu\text{g/mL}$ が至適用量であった。この結果から、プロパゲルマニウムが T 細胞に作用して免疫賦活作用を示すことが確認された。

b) ヒト末梢血リンパ球幼若化反応

ヒト末梢血リンパ球を含む培養液に ConA またはフィトヘマグルチニン (PHA-P) 存在下でプロパゲルマニウム 0.047~100 μ g/mL までの用量を添加して培養したところ、ConA 刺激による幼若化だけではなく、PHA-P でもプロパゲルマニウム 2.2~10 μ g/mL で有意な幼若化反応促進作用がみられた (Student の t 検定 : $p < 0.05$)。この結果から、いずれのマイトジェン存在下でもプロパゲルマニウムは有意にヒト末梢血リンパ球幼若化反応を増強することが確認された。

③細胞障害性T細胞 (Tc細胞) 誘導作用

a) Tc 細胞誘導に及ぼす作用 (*in vivo*)

同じアロ抗原を持つ Tc 細胞と、腫瘍細胞 EL-4 を同時にマウス腹腔内に混合移植して、マウスの生存日数で Tc 細胞誘導の程度を評価した結果、無投与群の平均生存日数は 17.0 \pm 0.27 日で、プロパゲルマニウムの 1mg/kg 投与群では 17.6 \pm 0.38 日、10mg/kg では 18.1 \pm 0.35 日、100mg/kg では 17.5 \pm 0.27 日といずれも延命効果がみられ、プロパゲルマニウムには Tc 細胞の誘導増強作用があると示唆された²³⁾。

単純ヘルペス I 型ウイルス (HSV-1) をマウスの腹腔内に接種し、接種翌日よりプロパゲルマニウムを 4 日間連続経口投与し、6 日目に HSV-1 特異的 Tc 細胞活性を測定した。その結果、プロパゲルマニウム投与群では 0.2mg/kg から作用の発現がみられ、1mg/kg をピークに 10mg/kg まで有意な Tc 細胞活性の上昇が認められた (Student の t 検定 : $p < 0.05$)²⁴⁾。

b) IL-1、IL-2、IFN 産生、IL-2 receptor (IL-2R) 発現に対する作用

マウス腹腔内マクロファージをプロパゲルマニウムを含む培地で培養し、培養上清中の IL-1 量を測定したところ、IL-1 の産生を高めることが確認された²³⁾。 (*in vitro*) ヒトのマクロファージを培養中にインドメサシンを加え、マクロファージのサプレッサー機能を除去することではじめてプロパゲルマニウムによる IL-1 の産生に対する増強作用が確認された。ヒト T 細胞による IL-2 産生においても同様の傾向が確認された²⁵⁾。 (*in vitro*)

マウスの脾細胞を ConA (1.6 μ g/mL) 存在下で 0.1~100 μ g/mL の濃度のプロパゲルマニウムを添加し、24 時間培養後培養上清を採取し、IL-2 活性を測定した結果、プロパゲルマニウム単独では IL-2 産生に影響を及ぼさなかったが、ConA 存在下でプロパゲルマニウムは 0.1~100 μ g/mL の広い用量域で IL-2 産生を有意に増強した (Student の t 検定 : $p < 0.05$)²¹⁾。 (*in vitro*)

BCG 感作マウスにプロパゲルマニウムを経口投与し IFN 活性を測定したところ、コントロール群では 129IU/mL であったのに対し、プロパゲルマニウム投与群は 1mg/kg で 3.7 倍、10mg/kg で 5.0 倍とそれぞれ IFN 活性を有意に増強し (Student の t 検定 : それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$)、増加した IFN は γ 型であることが示唆された²⁶⁾。 (*in vivo*)

マウスの脾細胞の *in vitro* 抗 SRBC 抗体産生の実験系でリンパ球サブセットの変動に対するプロパゲルマニウムの作用を調べたところ、培養 2 日目まで IL-2R 陽性細胞の比率をプロパゲルマニウム 1 μ g/mL、10 μ g/mL でコントロール群に対しそれぞれ 1.28 倍、1.16 倍に増加した。この結果から、プロパゲルマニウムはリンパ球の IL-2R 発現増強を介して免疫系に作用することが示唆された²⁷⁾。 (*in vitro*)

④NK細胞活性化作用²³⁾

マウスにプロパゲルマニウムを 0.1、1、10、100mg/kg になるように混餌して単回経口投与し、24 時間後に NK 細胞活性を測定した。その結果、NK 細胞の活性上昇が確認された。

(*in vivo*)

また、マウスの脾細胞を調製し培地で培養した後、種々の濃度のプロパゲルマニウムまたは Poly I:C を添加して NK 細胞活性を測定したところ、プロパゲルマニウムはいずれの濃度でも NK 細胞を活性化しなかったが、NK 細胞に直接働いて活性化させる Poly I:C は濃度に応じて NK 細胞の活性がみられた。したがって、プロパゲルマニウムは NK 細胞を直接活性化するのではないことが示唆された。(*in vitro*)

⑤IFN産生増強作用

マウスにインフルエンザウイルスを気管内接種し、直後にプロパゲルマニウムを単回経口投与した結果、肺ホモジネート遠心上清と血清中の IFN 活性は増強作用を示した。肺で産生増強した IFN は IFN- α/β であった²⁶⁾。(*in vivo*)

インフルエンザウイルスに感染したヒト末梢血単球の IFN 産生増強作用について試験を実施したところ、プロパゲルマニウムは 2 μ g/mL で作用が認められ、5~10 μ g/mL で作用が一定のレベルに達した²⁸⁾。(*in vitro*)

3) 実験的肝障害に対する作用 (*in vivo*)²⁹⁾

四塩化炭素 (マウス)、D-galactosamine (ラット) 及び 1-naphtylisothiocyanate (マウス) 等の肝毒性化合物により誘発される肝障害において、プロパゲルマニウムは 1~10mg/kg を 5 日間連続経口投与することにより、いずれの場合も血清トランスアミナーゼの上昇を抑制した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

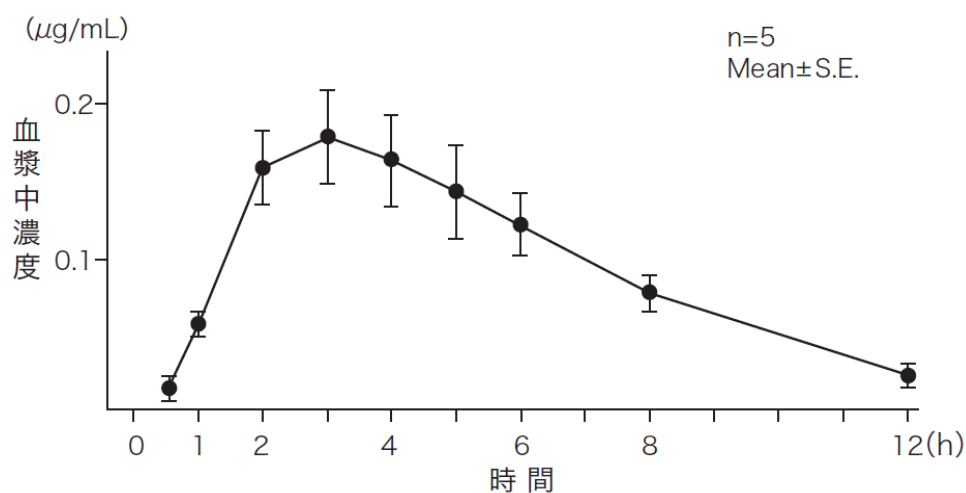
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁸⁾

健康成人男性5例にプロパゲルマニウム15mgを空腹時単回経口投与した結果、血漿中薬物濃度は約3時間で最高に達し、生物学的半減期は約2.5時間であった。

T_{max} (h)	C_{max} (μ g/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (μ g \cdot h/mL)
2.8 ± 0.2	0.174 ± 0.029	2.4 ± 0.2	1.17 ± 0.17

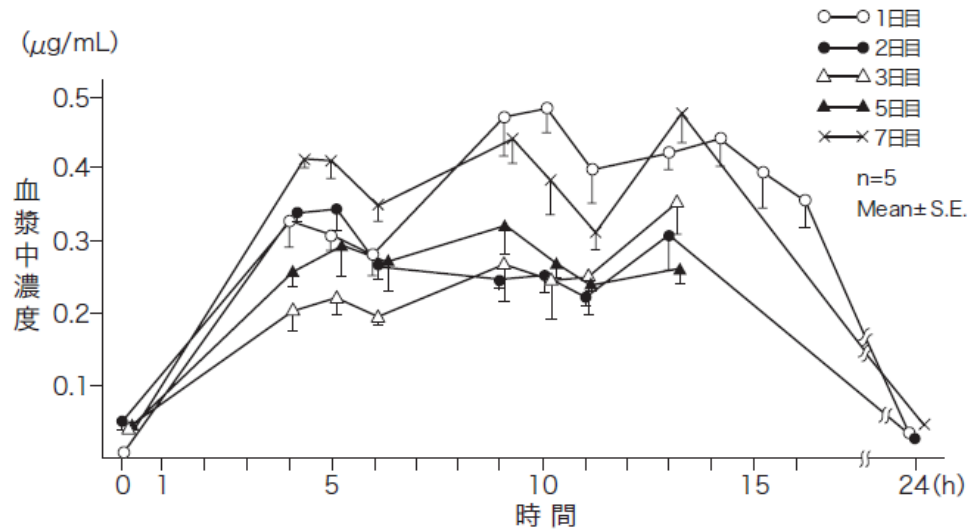
(n=5, Mean \pm S.E.)



注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

2) 連続投与⁹⁾

健康成人男性5例にプロパゲルマニウム60mgを1日3回、1週間食後に連続経口投与したとき、1日目と比べ、2日目、3日目、5日目でやや低かったが、7日目ではほぼ同じ血漿中濃度を示した。



注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響⁸⁾

健康成人男性5例にプロパゲルマニウム15mgを空腹時に、30mgを空腹時と食後それぞれ経口投与した時の薬物動態パラメータを測定した結果、食後投与のAUCおよびC_{max}は空腹時の約1/2であった。

投与量		T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0→∞} (μg·h/mL)	Kel (h ⁻¹)	T _{1/2} (h)	尿中排泄率 (%)
15mg	空腹時	2.8±0.2	0.174±0.029	1.17±0.17	0.301±0.022	2.36±0.20	52.9±7.3
30mg	空腹時	3.2±0.2	0.269±0.031	1.77±0.17	0.290±0.008	2.40±0.07	41.9±3.7
	食後	3.8±0.2	0.137±0.009	0.838±0.060	0.317±0.009	2.19±0.06	20.7±1.9

尿中排泄率は0~24h

(n=5, Mean±S.E.)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁸⁾

Kel=0.290±0.008(h⁻¹) (健康成人男性5例、30mg 空腹時単回経口投与)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁰⁾

結紮ループ法にて雄性ラットの胃、十二指腸、小腸（上部、下部）、盲腸、結腸で吸収実験を行った結果、1時間後の吸収率は盲腸を除いてほぼ10%と一様であり、差のないことが確認され、特異的吸収部位は認められなかった。

吸収部位	プロパゲルマニウム吸収率 (% of dose)	
	1h	3h
胃	9.8±2.4 (5)	
十二指腸	11.3±1.7 (5)	13.9±3.4 (6)
小腸上部	8.4±2.6 (4)	12.9±2.0 (6)
小腸下部	10.4±1.2 (5)	12.3±3.4 (5)
盲腸	1.4±0.7 (5)	3.4±1.0 (5)
結腸	6.6±0.5 (5)	5.9±2.9 (5)

() : n, Mean±S.E.

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³¹⁾

絶食雄性ラットに¹⁴C-プロパゲルマニウム 5mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィーを実施したところ、投与後全体を通して、中枢神経系の放射能は最も低く、投与後6時間で全体の放射能は低下し、投与後120時間でいずれの組織にも放射能は認められなかった。一方、雄性ラットに¹⁴C-プロパゲルマニウム 1.5mg/kg を静脈内投与した時の全身オートラジオグラフィーを実施したところ、ほぼ全身に放射能が認められたが、中枢神経系は経口投与群と同様極めて低い放射能であったことから、血液—脳関門を通過しにくいものと推察される。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³²⁾

妊娠ラットに ¹⁴C-プロパゲルマニウム 5mg/kg を単回経口投与した際の投与後 2 時間における胎仔の放射能は妊娠 12 日目及び 18 日目ラットとも母体血液より低く、移行性は低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³²⁾

授乳中ラットに ¹⁴C-プロパゲルマニウム 5mg/kg を単回経口投与した際の乳汁中放射能は薬物投与後 4 時間ではほぼ最高に達し、その濃度は血中と同程度であった。それ以降は乳汁中濃度の消失が緩やかで血中濃度を上回ったが、投与後 96 時間で定量限界以下となり残留性のないことが示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³¹⁾

雄性ラットに ¹⁴C-プロパゲルマニウム 5mg/kg を単回経口投与後の組織内分布は消化管、消化管内容物、膀胱、腎及び肝が高い放射能を示したが、他の組織への移行性は低かった。投与後 120 時間ではいずれの組織においても最高濃度の 30%以下あるいは検出限界以下にあり、プロパゲルマニウムは特定の組織に残留することなく体外へ排泄されることが考えられた。雄性ラットに ¹⁴C-プロパゲルマニウム 5mg/kg を 21 回反復経口投与した際、いずれの組織も 14 回投与以後は一定の濃度で推移する傾向を示した。21 回投与後の組織内濃度は大部分の組織で投与後 1.5 時間に最高濃度を示し、投与後 120 時間にはいずれの組織も減少し、長期にわたり残留する傾向を示さなかった。

(6) 血漿蛋白結合率³³⁾

4%ヒト血清アルブミン (*in vitro*) : 0.6~6.9%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性にプロパゲルマニウム 120mg を単回経口投与した結果、構造単位 (3-oxygermylpropionic acid) は代謝されないことを確認した^{34,35)}。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1 日 30mg を 3 回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

<参考：動物試験データ ラット>³⁰⁾

雄性ラットに¹⁴C-プロパゲルマニウム 25mg/kg を経口投与後の放射能及びGeの血液中の挙動及び尿中への排泄量、さらには呼気中への排泄率から、生体内でプロパゲルマニウムの基本骨格である3-オキシゲルミルプロピオン酸はそれ以上代謝されないことが確認された。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁶⁾

雄性ラットにプロパゲルマニウム 1.0mg/kg、100mg/kg を単回経口投与または1日1回を7日経口投与後24時間の肝重量、チトクロームP-450、アミノピリンN-脱メチル化酵素活性及びアニリン水酸化酵素活性を測定した結果、いずれの評価項目も対照群と差が認められなかった。この結果から、プロパゲルマニウムは酵素誘導能を有さないことが示唆された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路⁸⁾

尿中、糞中

(2)排泄率

健康成人男性5例にプロパゲルマニウム 30mg を単回経口投与したときの尿中排泄率(0-24時間)は空腹時投与 41.9±3.7%、食後投与 20.7±1.9%であった。一方、空腹時投与における糞中排泄率(0-72時間)は50.1±7.4%であった⁸⁾。

注)本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人には、プロパゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与する。」である。

<参考：動物試験データ ラット>³⁰⁾

雄性ラットに¹⁴C-プロパゲルマニウム 5mg/kg を経口投与または1.5mg/kg を静脈内投与した結果、静脈内投与時の胆汁中排泄率は糞中の排泄率と近似したことより、プロパゲルマニウムは胆汁中に排泄されても、腸肝循環のないことが示唆された。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

慢性肝炎が急性増悪することがあり、死亡例が報告されている。

(解説)

本剤の製造販売後に、「B型慢性肝炎の急性増悪」による死亡例が報告されたことから、その旨記載し、慢性肝炎の急性増悪に対して注意を喚起した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 黄疸のある患者 [B型慢性肝炎が重症化することがある。]
- 2.2 肝硬変の患者、あるいは肝硬変の疑われる患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 黄疸が発現した症例に死亡例が報告されているので「黄疸のある患者」への投与を禁忌とした。
- 2.2 肝硬変の症例では一般に肝予備能が低下している場合が多く、B型慢性肝炎が重症化することがあるため設定した。
- 2.3 一般的注意として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 B型慢性肝炎の急性増悪があらわれることがあるので、次の点に注意すること。

8.1.1 本剤投与開始時

本剤の投与にあたり HBV-DNA（あるいは DNA-P）を測定し、著しい増加がみられないことを確認すること。B型慢性肝炎においては、自然経過でウイルス量の増加を伴う急性増悪があらわれることがある。

8.1.2 本剤投与中

- (1) HBV-DNA（あるいは DNA-P）を定期的に測定し、著しい増加が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な他の療法を考慮すること。HBV-DNA（あるいは DNA-P）の著しい増加が認められた場合には、B型慢性肝炎の急性増悪があらわれることがある
- (2) 肝機能検査を定期的に（特に投与開始直後は2、4、6週）行うこと。
- (3) 本剤服用中に眼球・皮膚の黄染、褐色尿がみられた場合には、直ちに連絡するよう患者に注意を与えること。

8.2 本剤の臨床効果を確認するため、下記の点に注意すること。

- 8.2.1 投与開始16週目に、ウイルスマーカー（HBe抗原等）を含めた臨床検査を実施し、ウイルスマーカーの改善がみられなかった場合には、他の療法を考慮すること。
- 8.2.2 本剤投与中は、4週ごとに臨床検査を実施すること。なお、肝機能検査については投与開始直後2、4、6週に実施すること。[8.1.2 参照]
- 8.2.3 HBe 抗原の陰性化がみられた場合は投与を終了すること。

(解説)

- 8.1 定期的に肝機能を検査することにより、肝機能障害の増悪、黄疸がみられた場合及びこれらを疑う症状があらわれた場合すみやかに対処することを徹底するために設定した。
- 8.2 本剤はHBe 抗原を低下させることにより肝炎の沈静化〔ALT (GPT) などの肝機能検査〕がみられる薬剤である。また、第Ⅲ相二重盲検試験においては投与期間を16週と設定し、プラセボ群に比べHBe 抗原の低下が有意に優れていることが確認されている。従って、投与開始後16週においてHBe 抗原の低下がみられない場合には漫然と使用すべきではなく、HBe 抗原の陰性化がみられた時点で投与終了と考えている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬剤過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 黄疸の既往歴のある患者

B型慢性肝炎の急性増悪等があらわれることがある。

9.1.3 インターフェロン投与終了直後の患者

インターフェロン投与終了後にはウイルス量の増加、肝機能の悪化が起こることがある。

(解説)

- 9.1.1 動物試験では抗原性はみられていないが、臨床試験では過敏症状（そう痒、皮疹、蕁麻疹、発疹、湿疹）の副作用が報告されているので設定した。
- 9.1.2 本剤投与によるB型慢性肝炎の急性増悪例において、本剤投与以前に黄疸歴がある症例がみられているため設定した。
- 9.1.3 インターフェロン投与終了直後に本剤を使用し、B型慢性肝炎の急性増悪がみられた症例が報告されたため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

本剤は、主として腎臓から排泄され、また、腎不全（片腎摘出）モデルラットにおいて血中濃度が上昇するとの報告がある。

(解説)

- 9.2.1 腎障害患者での使用経験はないが、本剤は主として腎臓から排泄されるため、重篤な腎障害のある患者では本剤の排泄率が低下し、血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者、あるいは肝硬変の疑われる患者

投与しないこと。B型慢性肝炎が重症化することがある。[2.2 参照]

(解説)

9.3.1 肝硬変の症例では一般に肝予備能が低下している場合が多く、B型慢性肝炎が重症化することがあるため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

9.5 本剤には生殖能への影響や催奇形性は認められていないが、投与経験がないため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験（ラット）で母乳中への移行が報告されている。

(解説)

9.6 動物実験で乳汁移行、胎盤通過が報告されているため設定した。（「VII. 5. 分布」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では低用量（例えば1日20mg）から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、血中濃度が高くなるおそれがある。

(解説)

9.8 本剤は腎排泄型の薬剤であることから、高齢者の場合、腎機能の低下により血中濃度が上昇する可能性があるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 B型慢性肝炎の急性増悪（頻度不明）

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う重篤な肝機能障害、肝不全があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒、蕁麻疹、湿疹	
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、腹部膨満感、胸やけ、口内炎、胃もたれ感	腹痛、便秘
精神神経系	めまい、振戦、頭痛、手足のしびれ、抑うつ	眠気、不眠
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	黄疸、ビリルビン値上昇
血液	好酸球増多、白血球減少	
その他	倦怠感、関節痛、血圧上昇、胸痛、発熱、浮腫	脱毛、月経異常

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	130	341	429
調査症例数	747	1,268	2,015
副作用の発現症例数	49	172	221
副作用の発現件数	80	263	343
副作用の発現症例率	6.56%	13.56%	10.97%

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計
	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	11 (1.47)	19 (1.50)	30 (1.49)
湿疹	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
蕁麻疹	3 (0.40)	-	3 (0.15)
痒痒(症)	5 (0.67)	4 (0.32)	9 (0.45)
脱毛(症)	-	6 (0.47)	6 (0.30)
丘疹	1 (0.13)	-	1 (0.05)
発疹(皮疹)	4 (0.54)	8 (0.63)	12 (0.60)
筋・骨格系障害	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
関節痛	1 (0.13)	-	1 (0.05)
筋肉痛	-	1 (0.08)	1 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	5 (0.67)	13 (1.03)	18 (0.89)
肩こり	-	2 (0.16)	2 (0.10)
眩暈	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
四肢振戦	1 (0.13)	-	1 (0.05)
頭痛	1 (0.13)	4 (0.32)	5 (0.25)
頭重(感)	-	2 (0.16)	2 (0.10)
四肢しびれ(感)	-	1 (0.08)	1 (0.05)
手指のしびれ(感)	-	1 (0.08)	1 (0.05)
手足のしびれ	1 (0.13)	-	1 (0.05)
めまい	-	3(0.24)	3 (0.15)
ふらつき	1 (0.13)	-	1 (0.05)
視覚障害	0 (0.00)	1 (0.08)	1 (0.05)
眼痛	-	1 (0.08)	1 (0.05)
その他の特殊感覚障害	0 (0.00)	1 (0.08)	1 (0.05)
味覚低下	-	1 (0.08)	1 (0.05)
精神障害	1 (0.13)	7 (0.55)	8 (0.40)
眠気	-	4 (0.32)	4 (0.20)
不眠(症)	-	2 (0.16)	2 (0.10)
抑うつ状態	1 (0.13)	2 (0.16)	3 (0.15)
消化管障害	22 (2.95)	48 (3.79)	70 (3.47)
胃潰瘍	-	1 (0.08)	1 (0.05)
嘔気(悪心)	5 (0.67)	10 (0.79)	15 (0.74)
嘔吐	3 (0.40)	-	3 (0.15)
下痢(軟便)	4 (0.54)	5 (0.39)	9 (0.45)
口唇のあれ	-	1 (0.08)	1 (0.05)
口内炎	2 (0.27)	3 (0.24)	5 (0.25)
口唇潰瘍	1 (0.13)	-	1 (0.05)
口内乾燥	1 (0.13)	-	1 (0.05)
歯肉腫脹	-	1 (0.08)	1 (0.05)
胃もたれ感	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
胸やけ	2 (0.27)	1 (0.08)	3 (0.15)
食欲不振	6 (0.80)	10 (0.79)	16 (0.79)
食思不振	-	2 (0.16)	2 (0.10)
舌荒れ	1 (0.13)	-	1 (0.05)
腹痛	-	2 (0.16)	2 (0.10)
胃不快感	-	3 (0.24)	3 (0.15)
上腹部痛	2 (0.27)	2 (0.16)	4 (0.20)
下腹部痛	1 (0.13)	-	1 (0.05)
右季肋部痛	1 (0.13)	-	1 (0.05)
回盲部痛	1 (0.13)	-	1 (0.05)
心窩部不快感	1 (0.13)	2 (0.16)	3 (0.15)

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計
	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
心窩部痛	1 (0.13)	2 (0.16)	3 (0.15)
心窩部重圧感	-	1 (0.08)	1 (0.05)
便秘	-	2 (0.16)	2 (0.10)
腹部膨満感	2 (0.27)	8 (0.63)	10 (0.50)
腹鳴	-	1 (0.08)	1 (0.05)
肝臓・胆管系障害	4 (0.54)	83 (6.55)	87 (4.32)
黄疸	-	7 (0.55)	7 (0.35)
慢性肝炎の増悪	-	1 (0.08)	1 (0.05)
肝機能異常	-	1 (0.08)	1 (0.05)
肝機能障害	-	11 (0.87)	11 (0.55)
肝機能障害の増悪	-	6 (0.47)	6 (0.30)
肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT))	-	13 (1.03)	13 (0.65)
肝障害	-	2 (0.16)	2 (0.10)
DNA ポリメラーゼ上昇	-	4 (0.32)	4 (0.20)
AST (GOT) 上昇	4 (0.54)	34 (2.68)	38 (1.89)
ALT (GPT) 上昇	4 (0.54)	36 (2.84)	40 (1.99)
ビリルビン値上昇	-	3 (0.24)	3 (0.15)
血清トランスアミンナーゼ上昇	-	5 (0.39)	5 (0.25)
代謝・栄養障害	1 (0.13)	3 (0.24)	4 (0.20)
LDH 上昇	-	1 (0.08)	1 (0.05)
高コレステロール血症	-	1 (0.08)	1 (0.05)
尿糖陽性	1 (0.13)	-	1 (0.05)
低アルブミン血症	-	1 (0.08)	1 (0.05)
心・血管障害(一般)	2 (0.27)	1 (0.08)	3 (0.15)
高血圧	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
血圧上昇	1 (0.13)	-	1 (0.05)
赤血球障害	0 (0.00)	1 (0.08)	1 (0.05)
貧血	-	1 (0.08)	1 (0.05)
白血球・網内系障害	4 (0.54)	2 (0.16)	6 (0.30)
好酸球増多	3 (0.40)	-	3 (0.15)
白血球減少(症)	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
白血球増多(症)	-	1 (0.08)	1 (0.05)
血小板・出血凝血障害	0 (0.00)	3 (0.24)	3 (0.15)
血小板減少(症)	-	3 (0.24)	3 (0.15)
女性生殖(器)障害	0 (0.00)	3 (0.24)	3 (0.15)
月経不順	-	1 (0.08)	1 (0.05)
月経延長	-	1 (0.08)	1 (0.05)
無月経	-	1 (0.08)	1 (0.05)
一般的全身障害	8 (1.07)	25 (1.97)	33 (1.64)
胸痛	1 (0.13)	-	1 (0.05)
発熱	1 (0.13)	1 (0.08)	2 (0.10)
疲労	-	1 (0.08)	1 (0.05)
倦怠(感)	6 (0.80)	1 (0.08)	7 (0.35)
全身倦怠(感)	-	20 (1.58)	20 (0.99)
腹水	-	2 (0.16)	2 (0.10)
浮腫	1 (0.13)	-	1 (0.05)

(再審査終了時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号 (PTP の誤飲対策について) により設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁷⁾

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用い、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、末梢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、血液及び泌尿器に及ぼす影響について検討した結果、いずれも特記すべき作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{38, 39)}

(LD₅₀ mg/kg)

動物種		投与経路			
		経口	静脈内*	腹腔内	皮下*
マウス	♂	5600	>200	1250	>4000
	♀	5800	>200	1300	>4000
ラット	♂	7700	>200	1750	>4000
	♀	7050	>200	1670	>4000
イヌ	♂	>4000	—	—	—

*: 投与可能最大量

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット

ラットに3ヵ月連続経口投与(256~4000mg/kg)した結果、体重増加抑制、摂水量増加、軟便・下痢等が認められた。また、これらの変化は1ヵ月の休薬によりすべて回復又は回復傾向を示した。ラットにおける無影響量は、256mg/kgと推定された⁴⁰⁾。

また、12ヵ月連続経口投与(83~750mg/kg)した結果、軟便・下痢、盲腸の拡張、摂水量増加等が認められた。また、これらの変化は2ヵ月の休薬によりすべて回復した。ラットにおける無影響量は、83mg/kgと推定された⁴¹⁾。

2) イヌ

イヌに3ヵ月連続経口投与(320~2000mg/kg)した結果、軟便・下痢、嘔吐、流涎、軽度な体重増加抑制、摂水量増加等が認められた。また、これらの変化は1ヵ月の休薬によりすべて回復した。イヌにおける無影響量は、320mg/kg未満と推定された⁴²⁾。

また、12ヵ月連続経口投与(89~800mg/kg)した結果、軟便・下痢、嘔吐等が認められた。また、これらの変化は2ヵ月の休薬によりすべて回復した。イヌにおける無影響量は、89mg/kg未満と推定された⁴³⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験^{44, 45)}

マウスにおける 78 週間経口投与及びラットにおける 104 週間経口投与によるがん原性試験を行った結果、いずれにも腫瘍発生は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁶⁻⁴⁹⁾

妊娠前及び妊娠初期のラットに 350、700、1400mg/kg、器官形成期のラットに 1000、2000、4000mg/kg、器官形成期のウサギに 75、150、300mg/kg、周産期及び授乳期のラットに 750、1500、3000mg/kg のプロパゲルマニウムを経口投与した結果、影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性：モルモットを用いたアナフィラキシーショック誘発試験、PCA 反応及びオクタロニー法による寒天ゲル内沈降反応での抗体検査により抗原性試験を行った結果、いずれにも抗原性は認められなかった⁵⁰⁾。

変異原性：細菌を用いた復帰変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を行った結果、変異原性は認められなかった⁵¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セロシオンカプセル 10 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：プロパゲルマニウム 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り
患者向け医薬品ガイド：有り
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セロシオン カプセル 10	1994年7月1日	20600AMZ01109000	1994年8月26日	1994年8月29日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2003年11月26日
再審査結果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：1994年7月1日～2000年6月30日

12. 投与期間制限に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
セロシオン カプセル 10	3919007M1021	3919007M1021	108450401	610406385

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：プロパゲルマニウム長期保存試験
- 2) 社内資料：プロパゲルマニウム加速試験
- 3) 社内資料：プロパゲルマニウム苛酷試験
- 4) 社内資料：プロパゲルマニウム水溶液中安定性
- 5) 社内資料：セロシオンカプセル 10 長期保存試験
- 6) 社内資料：セロシオンカプセル 10 加速試験
- 7) 社内資料：セロシオンカプセル 10 苛酷試験
- 8) 伊藤 圓 他：薬理と治療. 1990 ; 18(6) : 2231-2270
- 9) 伊藤 圓 他：薬理と治療. 1990 ; 18(7) : 2631-2674
- 10) 平山千里 他：肝胆膵. 1990 ; 20(6) : 1069-1084
- 11) 平山千里 他：臨牀と研究. 1990 ; 67(4) : 1227-1241
- 12) 平山千里 他：医学のあゆみ. 1990 ; 154(10) : 663-680
- 13) 矢野右人 他：医学と薬学. 1990 ; 24(1) : 212-230
- 14) 森實敏夫 他：医学と薬学. 1990 ; 24(1) : 243-257
- 15) 辻 博 他：臨牀と研究. 1990 ; 67(10) : 3219-3223
- 16) Fujita H, et al : 応用薬理. 1990 ; 39(4) : 385-388
- 17) 社内資料：ワクシニアウイルス感染症に対する作用
- 18) 石渡義郎 他：応用薬理. 1994 ; 47(2) : 155-164
- 19) 石渡義郎 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 301-308
- 20) 社内資料：担癌マウスの抗体産生に対する作用
- 21) 社内資料：T細胞賦活作用 (1)
- 22) 社内資料：T細胞賦活作用 (2)
- 23) 鈴木栄二 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 309-318
- 24) 社内資料：細胞障害性 T 細胞誘導作用 (1)
- 25) 各務伸一 他：肝胆膵. 1990 ; 21(1) : 135-141
- 26) 石渡義郎 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 319-324
- 27) 社内資料：細胞障害性 T 細胞誘導作用 (2)
- 28) 社内資料：IFN 産生増強作用
- 29) 浅野恭一 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 337-347
- 30) 堀 康祐 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(5) : 2447-2458
- 31) 堀 康祐 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(5) : 2459-2474
- 32) 堀 康祐 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(5) : 2475-2481
- 33) 社内資料：タンパク結合率の測定
- 34) 社内資料：ヒト排泄尿の HPLC 分析
- 35) 社内資料：ヒト尿中二酸化ゲルマニウムの分析
- 36) 社内資料：プロパゲルマニウムの酵素誘導能試験
- 37) 浅野恭一 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 375-395
- 38) 神田和美 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 5-18
- 39) 宮崎 讓 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 19-34
- 40) 神田和美 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 46-89
- 41) 中川博司 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 144-177
- 42) 宮崎 讓 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 92-141
- 43) 宮崎 讓 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 179-214
- 44) 社内資料：マウスにおける 78 週間混餌投与による発癌性試験
- 45) 社内資料：ラットにおける 104 週間混餌投与による発癌性試験
- 46) 早坂郁夫 他：基礎と臨牀. 1990 ; 24(1) : 215-226

- 47) 早坂郁夫 他：基礎と臨床. 1990 ; 24(1) : 227-252
- 48) 早坂郁夫 他：基礎と臨床. 1990 ; 24(1) : 253-261
- 49) 佐藤利和 他：基礎と臨床. 1990 ; 24(1) : 263-281
- 50) 神田和実 他：基礎と臨床. 1990 ; 24(1) : 283-287
- 51) 須藤鎮世 他：基礎と臨床. 1990 ; 24(1) : 289-299

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし