2016年10月改訂（第2版）

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| ８７３９１９ |

# 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2013に準拠して作成

経口B型慢性肝炎治療剤

●処方箋医薬品

# セロシオン®カプセル10

# SEROCION® Cap.10

（プロパゲルマニウムカプセル）

| | |
| --- | --- |
| 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を含有 |
| 一般名 | 和名：プロパゲルマニウム（JAN）<br>洋名：Propagermanium（JAN, INN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：1994年 7月 1日<br>薬価基準収載年月日：1994年 8月 26日<br>発売年月日：1994年 8月 29日 |
| 開発・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<br>TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305<br>医療関係者向けホームページ<br>http://med.skk-net.com/ |

本IFは2016年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した.

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページhttp://www.pmda.go.jp/にてご確認ください.

ＩＦ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，添付文書と略す）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る．

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した．

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第２小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，ＩＦと略す）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した．その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて， 平成 10 年 9 月に日病薬学術第３小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた．

更に 10 年が経過し，医薬品情報の創り手である製薬企業，使い手である医療現場の薬剤師，双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて，平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてＩＦ記載要領 2008 が策定された．

ＩＦ記載要領 2008 では，ＩＦを紙媒体の冊子として提供する方式から，ＰＤＦ等の電磁的データとして提供すること（e－ＩＦ）が原則となった．この変更にあわせて，添付文書において「効能・効果の追加」，「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加した最新版の e－ＩＦが提供されることとなった．

最新版の e－ＩＦは，（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている．日本病院薬剤師会では，e－ＩＦを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して，薬価基準収載にあわせて e－ＩＦの情報を検討する組織を設置して，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年４回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し，製薬企業にとっても，医師・薬剤師等にとっても，効率の良い情報源とすることを考えた．そこで今般，ＩＦ記載要領の一部改訂を行いＩＦ記載要領 2013 として公表する運びとなった．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，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薬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．

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦ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ＩＦは，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，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．

［ＩＦの様式］

①規格はＡ４版，横書きとし，原則として９ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする．ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする．

②ＩＦ記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する.

③表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，2 頁にまとめる.

［ＩＦの作成］

①ＩＦは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される.

②ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する.

③添付文書の内容を補完するとのＩＦの主旨に沿って必要な情報が記載される.

④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない.

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「ＩＦ記載要領 2013」と略す）により作成されたＩＦは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（ＰＤＦ）から印刷して使用する．企業での製本は必須ではない.

［ＩＦの発行］

①「ＩＦ記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる.

②上記以外の医薬品については，「ＩＦ記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない.

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される.

３．ＩＦの利用にあたって

「ＩＦ記載要領 2013」においては，ＰＤＦファイルによる電子媒体での提供を基本としている．情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である.

電子媒体のＩＦについては，医薬品医療機器総合機構ホーム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」に従って作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ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薬剤師等自らが内容を充実させ，ＩＦ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，ＩＦが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する.

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取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

ＩＦを薬剤師等の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頂きたい．しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある．ＩＦは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない.

また製薬企業は，ＩＦがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある.

（2013 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・製剤学的特性 …… 1
Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 …… 2
２．一般名 …… 2
３．構造式又は示性式 …… 2
４．分子式及び分子量 …… 2
５．化学名（命名法） …… 2
６．慣用名，別名，略号，記号番号 …… 2
７．CAS 登録番号 …… 2
Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 …… 3
２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 4
３．有効成分の確認試験法 …… 4
４．有効成分の定量法 …… 4
Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 …… 5
２．製剤の組成 …… 5
３．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 …… 5
４．製剤の各種条件下における安定性 …… 6
５．調製法及び溶解後の安定性 …… 6
６．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 6
７．溶出性 …… 6
８．生物学的試験法 …… 6
９．製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
１０．製剤中の有効成分の定量法 …… 6
１１．力価 …… 6
１２．混入する可能性のある夾雑物 …… 7
１３．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 7
１４．その他 …… 7
Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 …… 8
２．用法及び用量 …… 8
３．臨床成績 …… 8
Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 11
２．薬理作用 …… 11
Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移・測定法 …… 15
２．薬物速度論的パラメータ …… 16

３．吸収 17
４．分布 17
５．代謝 18
６．排泄 19
７．トランスポーターに関する情報 19
８．透析等による除去率 19
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 20
２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 20
３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 20
４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 20
５．慎重投与内容とその理由 20
６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 21
７．相互作用 22
８．副作用 22
９．高齢者への投与 24
１０．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 24
１１．小児等への投与 24
１２．臨床検査結果に及ぼす影響 24
１３．過量投与 24
１４．適用上の注意 24
１５．その他の注意 25
１６．その他 25
Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 26
２．毒性試験 26
Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 28
２．有効期間又は使用期限 28
３．貯法・保存条件 28
４．薬剤取扱い上の注意点 28
５．承認条件等 28
６．包装 28
７．容器の材質 28
８．同一成分・同効薬 28
９．国際誕生年月日 29
１０．製造販売承認年月日及び承認番号 29
１１．薬価基準収載年月日 29
１２．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 29
１３．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 29
１４．再審査期間 29
１５．投薬期間制限医薬品に関する情報 29

１６．各種コード……29
１７．保険給付上の注意……29
ＸＩ．文献
１．引用文献……30
２．その他の参考文献……31
ＸⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況……32
２．海外における臨床支援情報……32
ＸⅢ．備考
その他の関連資料……33

# 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・製剤学的特性

（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.3.(5)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）副作用発現率は承認時で 6.56%(49/747 例)、使用成績調査で 13.56%(172/1268 例)で、主な症状は、AST(GOT)上昇 38 件(1.89%)、ALT(GPT)上昇 40 件(1.99%)、倦怠感 27 件(1.34%)、食欲不振 18 件(0.89%)であった。

なお、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.副作用」の項参照）

## 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® Cap. 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）

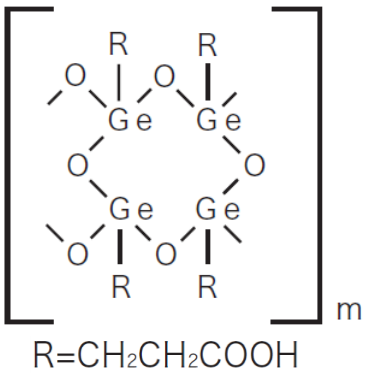
（２）洋　名（命名法）：Propagermanium（JAN, INN）

（３）ステム：-ium　その他の化合物

### ３．構造式又は示性式

化学構造式：$[(O_{1/2})_3\ GeCH_2CH_2COOH]_n$

構造式：




### ４．分子式及び分子量

分子式：$(C_3H_5GeO_{3.5})_n$

分子量：(9.29±5.72)×$10^4$（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）

3-oxygermylpropionic acid polymer（IUPAC）

### ６．慣用名，別名，略号，記号番号

SK-818（治験番号）

### ７．CAS 登録番号

1834584-83-6

## 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

| 溶媒名 | 本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 | 溶解性 |
|---|---|---|
| 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 | $1.047\times10^{-2}$ | ＊ | ＊ |

＊：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

<table>
<tr><th colspan="2">試験項目</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験[1)]</td><td>室温</td><td>39 ヵ月</td><td rowspan="6">透明ガラス瓶<br>（密栓）</td><td rowspan="6">変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験[2)]</td><td>室温</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td></tr>
<tr><td>40℃、75%RH</td></tr>
<tr><td rowspan="9">苛酷<br>試験[3)]</td><td rowspan="3">温度</td><td>40℃</td><td rowspan="3">12 ヵ月</td></tr>
<tr><td>50℃</td></tr>
<tr><td>60℃</td></tr>
<tr><td rowspan="6">湿度</td><td>38℃、100%RH</td><td rowspan="6">28 日</td><td rowspan="6">開放容器</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>38℃、91%RH</td><td rowspan="3">変化なし</td></tr>
<tr><td>38℃、75%RH</td></tr>
<tr><td>38℃、50%RH</td></tr>
<tr><td>30℃、100%RH</td><td rowspan="2">28 日目に分解物が認められた。</td></tr>
<tr><td>20℃、100%RH</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td>キセノンフェードメーター</td><td>3 日</td><td rowspan="2">石英シャーレ<br>（密閉）</td><td rowspan="2">変化なし</td></tr>
<tr><td>室内散乱光</td><td>6 ヵ月</td></tr>
</table>

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

（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）

## ４．有効成分の定量法

（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，外観及び性状

１）区別：硬カプセル剤

２）外観：

| | 頭　部 | 胴　部 |
|---|---|---|
| 外　形 | | |
| | 白　色 | 白　色 |
| 識別コード | 重量(内容物)mg | |
| Sc281 | 220(180) | |

３）性状：セロシオンカプセル 10 は、頭部白色、胴部白色の 4 号硬カプセル剤である。
本品の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。

#### （２）製剤の物性

該当資料なし

#### （３）識別コード

Sc281

#### （４）pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### ２．製剤の組成

#### （１）有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中プロパゲルマニウム 10mg を含有

#### （２）添加物

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、及びカプセル本体にラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

#### （３）その他

該当しない

### ３．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## ４．製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験項目</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験[5)]</td><td>室温</td><td>39 ヵ月</td><td>PTP＋<br>アルミ袋包装</td><td rowspan="4">変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験[6)]</td><td>室温</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td rowspan="2">PTP＋<br>アルミ袋包装</td></tr>
<tr><td>40℃、75%RH</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷<br>試験[7)]</td><td>温度</td><td>50℃</td><td>4 ヵ月</td><td>透明ガラス瓶<br>(密栓)</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>40℃、75%RH</td><td>180 日</td><td>開放容器</td><td>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、特異なにおいが認められた。</td></tr>
<tr><td>光</td><td>キセノンフェードメーター</td><td>3 日</td><td>石英シャーレ<br>(密閉)</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

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

## ５．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## ６．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## ７．溶出性

該当資料なし

## ８．生物学的試験法

該当しない

## ９．製剤中の有効成分の確認試験法

（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）

## １０．製剤中の有効成分の定量法

原子吸光光度法

## １１．力価

該当しない

## １２．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。

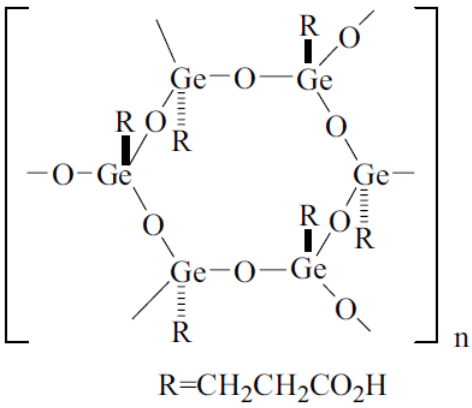
（出発物質）二酸化ゲルマニウム

（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：$(C_{18}H_{30}Ge_6O_{21})_n$

（分 解 物）D-1

構造式：$[(O_{1/2})_3GeCH_2CH_2COOH]_n$

分子式：$(C_3H_5GeO_{3.5})_n$

## １３．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## １４．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．用法及び用量

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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。

### ３．臨床成績

#### （１）臨床データパッケージ

該当資料なし

#### （２）臨床効果 [8-13]

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の結果、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） |

#### （３）臨床薬理試験

１）単回投与試験[14]

健康成人男子5名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。

１４）伊藤　圓　他：薬理と治療 18(6)：2231，1990

注）本剤の承認されている用法・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）反復投与試験[15]

健康成人男子5名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。

１４）伊藤　圓　他：薬理と治療 18(7)：2631，1990

注）本剤の承認されている用法・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）探索的試験[8)]

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（Wilcoxson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。

８）平山千里　他：肝胆膵 20(6)：1069, 1990

注）本剤の承認されている用法・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。

（５）検証的試験

１）無作為化並行用量反応試験[9)]

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(GOT)、ALT(GPT)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。

９）平山千里　他：臨牀と研究 67(4)：1227, 1990

注）本剤の承認されている用法・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[10)]

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(GPT)、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。

１０）平山千里　他：医学のあゆみ 154(10)：663, 1990

3）安全性試験[11)]

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、瘙痒感、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。

１１）矢野右人　他：医学と薬学 24(1)：212, 1990

（6）治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### １．薬理学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±SE（day） | PST |
| 対照群 | － | 0/10 | 10.3±0.51 | － |
| プロパゲルマウニム | 1 | 2/10 | ＞12.4±2.94 | ＞2.1 |
| | 10 | 5/10* | ＞21.6±3.02** | ＞11.3 |
| | 100 | 5/10* | ＞23.1±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±SE：平均生存日数±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 0.1～100μg/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 6.3μg/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 0.047～100μg/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 2.2～10μg/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±0.27日で、プロパゲルマニウムの1mg/kg投与群では17.6±0.38日、10mg/kgでは18.1±0.35日、100mg/kgでは17.5±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（1.6μg/mL）存在下で0.1～100μg/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 0.1～100μg/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日目でIL-2R陽性細胞の比

率をプロパゲルマニウム1μg/mL、10μg/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2μg/mLで作用が認められ、5～10μg/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l-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・測定法

#### （1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### （2）最高血中濃度到達時間

「Ⅶ.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

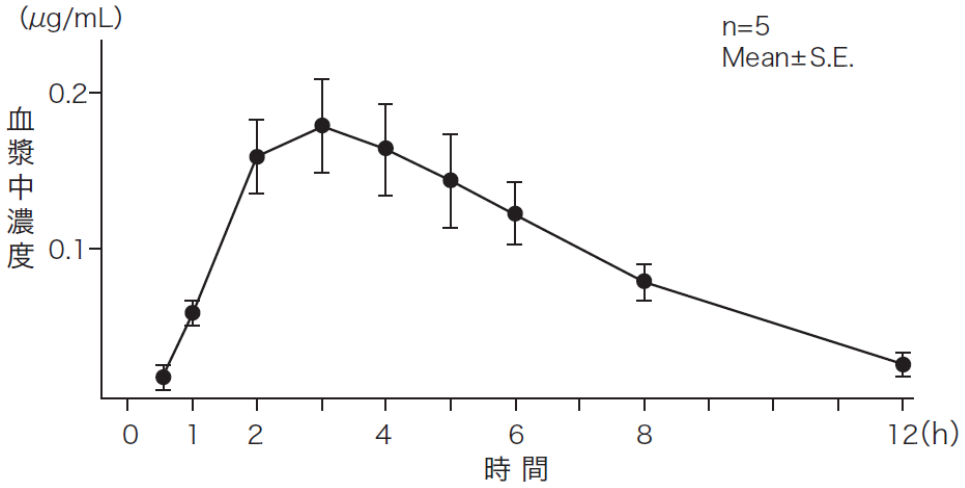
#### （3）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与[14)]

健康成人男子5名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) | $C_{max}$ (μg/mL) | $T_{1/2}$ (h) | $AUC_{0\to\infty}$ (μg・h/mL) |
|---|---|---|---|
| 2.8±0.2 | 0.174±0.029 | 2.4±0.2 | 1.17±0.17 |

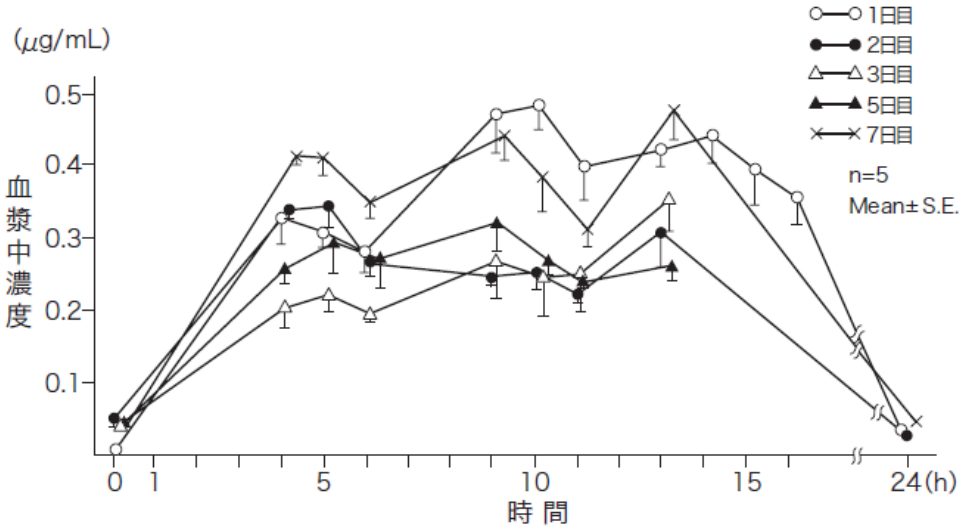
(n=5, Mean±S.E.)




注）本剤の承認されている用法・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[15)]

健康成人男子5名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・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）中毒域

該当資料なし

### （5）食事・併用薬の影響[14)]

健康成人男子5名にプロパゲルマニウム15mgを空腹時に、30mgを空腹時と食後ぞれぞれ経口投与した時の薬物動態パラメーターを測定した結果、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) | $AUC_{0\to\infty}$ (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・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。

### （6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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）バイオアベイラビリティ

該当資料なし

（4）**消失速度定数**[14)]

Kel＝0.290±0.008($h^{-1}$)（健康成人男子5名、30mg空腹時単回経口投与）

注）本剤の承認されている用法・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。

（5）**クリアランス**

該当資料なし

（6）**分布容積**

該当資料なし

（7）**血漿蛋白結合率**[30)]

4%ヒト血清アルブミン（*in vitro*）：0.6～6.9%

## 3．吸収

該当資料なし

＜参考：動物試験データ　ラット＞[31)]

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.

## 4．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＞[32)]

絶食雄性ラットに$^{14}$C-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$^{14}$C-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＞[33)]

妊娠ラットに $^{14}$C-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＞[33)]

授乳中ラットに $^{14}$C-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＞[32)]

雄性ラットに $^{14}$C-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 $^{14}$C-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。

## 5．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

健康成人男子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・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＞[31)]

雄性ラットに $^{14}$C-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（CYP450 等）の分子種

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比率

該当しない

（5）活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6．排泄

（1）排泄部位及び経路[14)]

尿中、糞中

（2）排泄率

健康成人男子 5 名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[14)]。

注）本剤の承認されている用法・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＞[31)]

雄性ラットに $^{14}$C-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

## 7．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8．透析等による除去率

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

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（原則禁忌を含む）

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

（解説）

（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）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。
（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使用上の注意とその理由

該当しない

### 4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照

### 5．慎重投与内容とその理由

（1）薬剤過敏症の既往歴のある患者
（2）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。］
（3）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。］
（4）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。］
（5）高齢者［「Ⅷ.9.高齢者への投与」の項参照］

（解説）

（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（瘙痒、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。
（2）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）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。

（4）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。

（5）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。

## ６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

（1）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。

（2）**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。

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）。

2）本剤投与中

a)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）。

b)**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。

c)**肝機能障害の増悪、黄疸**があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

d)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。

（3）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。

1）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［上記(2)の項参照］）。

2）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）

（1）本剤の使用に際して、確認していただきたいこととして設定した。（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

（2）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。

（3）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。

## ７．相互作用

### （１）併用禁忌とその理由

該当しない

### （２）併用注意とその理由

該当しない

## ８．副作用

### （１）副作用の概要

総症例2,015例中、副作用が報告されたのは221例（10.97%）であった。その主な症状は、AST（GOT）上昇38件（1.89%）、ALT（GPT）上昇40件（1.99%）、倦怠感27件（1.34%）、食欲不振18件（0.89%）であった。［再審査終了時］

### （２）重大な副作用と初期症状

**B型慢性肝炎の急性増悪：** 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ので、定期的に（特に投与開始直後は2、4、6週）肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### （３）その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|---|---|---|
| 過敏症[注1)] | 発疹、瘙痒、蕁麻疹 | 湿疹 |
| 消化器 | 食欲不振、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満感、胸やけ、口内炎 | 胃もたれ感 |
| 精神神経系 | 抑うつ[注1)]、眠気、めまい、頭痛、手足のしびれ | 不眠、振戦 |
| 肝臓[注2)] | 黄疸、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇 | |
| 血液[注1)] | 好酸球増多 | 白血球減少 |
| その他 | 月経異常、脱毛、倦怠感、血圧上昇 | 発熱、関節痛、胸痛、浮腫 |

注1）症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2）観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

## （4）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） |
| 瘙痒（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）

（5）基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

（6）薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

（3）本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

（1）薬剤過敏症の既往歴のある患者

**その他の副作用**

過敏症[注1)]：発疹、瘙痒、蕁麻疹（0.1～5%未満）、湿疹（頻度不明）

注1）症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## ９．高齢者への投与

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。］

## １０．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

（2）授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

（解説）

（1）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。

（2）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.4.分布」の項参照）

## １１．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## １２．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## １３．過量投与

該当資料なし

## １４．適用上の注意

**薬剤交付時：**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報告されている）

## １５．その他の注意

該当しない

## １６．その他

該当資料なし

## 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」参照）

（２）副次的薬理試験

該当資料なし

（３）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。

（４）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)]

（$LD_{50}$ 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 ヵ月連続経口投与し（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）生殖発生毒性試験**

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[44-47)]。

**（４）その他の特殊毒性**

１）抗原性[48)]

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。

２）変異原性[49)]

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。

３）がん原性[50,51)]

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。

## 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．有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

### ３．貯法・保存条件

室温保存

### ４．薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

**薬剤交付時**：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報告されている）

**患者向医薬品ガイド：**有り

**くすりのしおり：**有り

#### （3）調剤時の留意点について

該当しない

### ５．承認条件等

該当しない

### ６．包装

100カプセル（PTP10カプセル×10）

### ７．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

### ８．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：インターフェロン製剤（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、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、ペグインターフェロンアルファ-2b）

## ９．国際誕生年月日

不明

## １０．製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1994 年 7 月 1 日

承認番号：20600AMZ01109000

## １１．薬価基準収載年月日

1994 年 8 月 26 日

## １２．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

## １３．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2003 年 11 月 26 日

再審査結果内容：薬事法第 14 条第 2 項の各号のいずれにも該当しない。

## １４．再審査期間

1994 年 7 月 1 日～2000 年 6 月 30 日

## １５．投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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掲示事項等（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。

## １６．各種コード

| 販売名 | HOT（9 桁）番号 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---|---|---|---|
| セロシオンカプセル 10 | 108450401 | 3919007M1021 | 610406385 |

## １７．保険給付上の注意

該当しない

## ＸＩ．文献

### １．引用文献


１）（株）三和化学研究所　社内資料（プロパゲルマニウム長期保存試験）
２）（株）三和化学研究所　社内資料（プロパゲルマニウム加速試験）
３）（株）三和化学研究所　社内資料（プロパゲルマニウム苛酷試験）
４）（株）三和化学研究所　社内資料（プロパゲルマニウム水溶液中安定性）
５）（株）三和化学研究所　社内資料（セロシオンカプセル10長期保存試験）
６）（株）三和化学研究所　社内資料（セロシオンカプセル10加速試験）
７）（株）三和化学研究所　社内資料（セロシオンカプセル10苛酷試験）
８）平山千里　他：肝胆膵 20(6)：1069，1990　J500359
９）平山千里　他：臨牀と研究 67(4)：1227，1990　J500360
１０）平山千里　他：医学のあゆみ 154(10)：663，1990　J500361
１１）矢野右人　他：医学と薬学 24(1)：212，1990　J500362
１２）森實敏夫　他：医学と薬学 24(1)：243，1990　J500365
１３）辻　博　他：臨牀と研究 67(10)：3219，1990　J500366
１４）伊藤　圓　他：薬理と治療 18(6)：2231，1990　J500356
１５）伊藤　圓　他：薬理と治療 18(7)：2631，1990　J500357
１６）Fujita H，et al：応用薬理 39(4)：385，1990　J500352
１７）（株）三和化学研究所　社内資料（ワクシニアウイルス感染症に対する作用）　J522284
１８）石渡義郎　他：応用薬理 47(2)：155，1994　J503500
１９）石渡義郎　他：基礎と臨床 24(1)：301，1990　J500337
２０）（株）三和化学研究所　社内資料（担癌マウスの抗体産生に対する作用）　J522286
２１）（株）三和化学研究所　社内資料（T細胞賦活作用（1））　J522287
２２）（株）三和化学研究所　社内資料（T細胞賦活作用（2））　J522288
２３）鈴木栄二　他：基礎と臨床 24(1)：309，1990　J500338
２４）（株）三和化学研究所　社内資料（細胞障害性T細胞誘導作用（1））　J522289
２５）各務伸一　他：肝胆膵 21(1)：135，1990　J500355
２６）石渡義郎　他：基礎と臨床 24(1)：319，1990　J500339
２７）（株）三和化学研究所　社内資料（細胞障害性T細胞誘導作用（2））　J522290
２８）（株）三和化学研究所　社内資料（IFN産生増強作用）　J522291
２９）浅野恭一　他：基礎と臨床 24(1)：337，1990　J500341
３０）（株）三和化学研究所　社内資料（タンパク結合率の測定）　J522292
３１）堀　康祐　他：基礎と臨床 24(5)：2447，1990　J500347
３２）堀　康祐　他：基礎と臨床 24(5)：2459，1990　J500348
３３）堀　康祐　他：基礎と臨床 24(5)：2475，1990　J500349
３４）（株）三和化学研究所　社内資料（ヒト排泄尿のHPLC分析）　J522282
３５）（株）三和化学研究所　社内資料（ヒト尿中二酸化ゲルマニウムの分析）　J522283
３６）（株）三和化学研究所　社内資料（プロパゲルマニウムの酵素誘導能試験）　J522293
３７）浅野恭一　他：基礎と臨床 24(1)：375，1990　J500346
３８）神田和実　他：基礎と臨床 24(1)：5，1990　J500324
３９）宮崎　譲　他：基礎と臨床 24(1)：19，1990　J500325

４０）神田和美　他：基礎と臨床 24(1)：46, 1990　　J500327
４１）中川博司　他：基礎と臨床 24(1)：144, 1990　　J500329
４２）宮崎　譲　他：基礎と臨床 24(1)：92, 1990　　J500328
４３）宮崎　譲　他：基礎と臨床 24(1)：179, 1990　　J500330
４４）早坂郁夫　他：基礎と臨床 24(1)：215, 1990　　J500331
４５）早坂郁夫　他：基礎と臨床 24(1)：227, 1990　　J500332
４６）早坂郁夫　他：基礎と臨床 24(1)：253, 1990　　J500333
４７）佐藤利和　他：基礎と臨床 24(1)：263, 1990　　J500334
４８）神田和実　他：基礎と臨床 24(1)：283, 1990　　J500335
４９）須藤鎮世　他：基礎と臨床 24(1)：289, 1990　　J500336
５０）（株）三和化学研究所　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）J522294
５１）（株）三和化学研究所　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）J522295

## ２．その他の参考文献

該当資料なし

## ＸⅡ．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

### その他の関連資料

該当資料なし