

貯法：室温保存  
有効期間：3年

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<sup>注)</sup>

承認番号	販売開始
20600AMZ01109000	1994年 8月

# セロシオン<sup>®</sup>カプセル10

SEROCION<sup>®</sup> Capsules



注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 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。

## 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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Mg、乳糖水和物、カプセル本体にラウリル硫酸Na

### 3.2 製剤の性状

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
重量	白色 220mg(内容物：180mg) 白色	
識別コード	Sc281	

## 4. 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

## 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。

## 6. 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。

## 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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]

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。

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)で乳汁中への移行が報告されている。

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。

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。

## 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。

### 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。

### 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

## 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。

## 16. 薬物動態

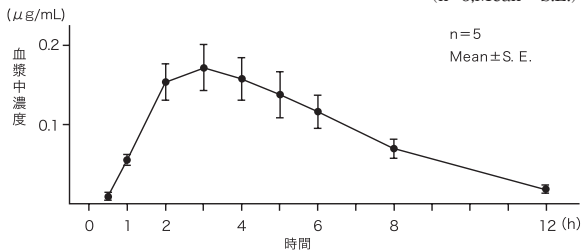
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性(5例)にプロバゲルマニウム15mg<sup>注)</sup>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<sup>1)</sup>。

T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0→∞</sub> (μg・h/mL)
2.8±0.2	0.174±0.029	2.4±0.2	1.17±0.17

(n=5, Mean±S.E.)



#### 16.4 代謝

健康成人男性(5例)にプロバゲルマニウム120mg<sup>注)</sup>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<sup>2),3)</sup>。

#### 16.5 排泄

健康成人男性(5例)にプロバゲルマニウム30mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したときの尿中排泄率(0-24時間)は空腹時投与で41.9±3.7%、食後投与で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<sup>1)</sup>。

注)本剤の承認された用法及び用量は、通常成人には、プロバゲルマニウムとして、1日30mgを3回に分けて、毎食後に経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験(二重盲検比較試験及び一般臨床試験)

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、本剤の有効性が認められた。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<sup>4)-9)</sup>。

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)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

プロバゲルマニウムは、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。

### 18.2 ウイルス感染防御作用

18.2.1 単純ヘルペスⅡ型ウイルス感染マウスの死亡率を低減させた<sup>10)</sup> (*in vivo*)。

18.2.2 ワクシニアウイルス感染マウスに発現するポック数を抑制した<sup>11)</sup> (*in vivo*)。

### 18.3 免疫賦活作用

#### 18.3.1 細胞性免疫及び液性免疫賦活作用

免疫能低下マウスの遅延型過敏反応や抗体産生増強作用が認められた<sup>12)-14)</sup> (*in vivo*)。

#### 18.3.2 T細胞賦活作用

コンカナバリンA(ConA)によるマウスリンパ球、ConA及びフィトヘマグルチニンP(PHA-P)によるヒトリンパ球幼若化反応の促進作用が認められた<sup>12),15),16)</sup> (*in vitro*)。

#### 18.3.3 細胞障害性T細胞(Tc細胞)誘導作用

マウスのアロジェニックTc細胞及びウイルス特異的Tc細胞の誘導を促進した<sup>17),18)</sup> (*in vivo*)。

マウス及びヒトのマクロファージにおけるIL-1産生(*in vitro*)、マウスにおけるIL-2産生(*in vitro*)及びIFN-γ産生(*in vivo*)増強作用が認められた<sup>15),17),19)-21)</sup>。

#### 18.3.4 NK細胞活性化作用

マウスにおけるNK細胞活性化作用が認められた<sup>17)</sup> (*in vivo*)。

#### 18.3.5 IFN産生増強作用

インフルエンザウイルス感染マウスのIFN-α/β産生増強作用が認められた<sup>20)</sup> (*in vivo*)。

インフルエンザウイルスを感染させたヒト末梢血リンパ球におけるIFN産生増強作用が認められた<sup>22)</sup> (*in vitro*)。

### 18.4 肝障害に対する作用

マウス又はラットを用いた試験で四塩化炭素、ガラクトサミン等による急性肝障害に対して血清トランスアミナーゼの上昇を抑制した<sup>23)</sup> (*in vivo*)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：プロバゲルマニウム(Propagermanium)

化学名：3-Oxygermylpropionic acid polymer

分子式：(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>GeO<sub>3.5</sub>)<sub>n</sub>

化学構造式：[(O<sub>1/2</sub>)<sub>3</sub>GeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH]<sub>n</sub>

性状：本品は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。

本品は水に溶けにくく、エタノール(95)、アセトン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン又はヘキサンにほとんど溶けない。本品は0.02mol/L水酸化ナトリウム液に溶ける。

構造式：



R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH

融点：約230℃(分解)

## 22. 包装

100カプセル(PTP10カプセル×10)

## 23. 主要文献

- 1) 伊藤 圓 他：薬理と治療. 1990; 18(6): 2231-2270
- 2) 社内資料：ヒト排泄尿のHPLC分析
- 3) 社内資料：ヒト尿中二酸化ゲルマニウムの分析
- 4) 平山千里 他：肝胆臓. 1990; 20(6): 1069-1084
- 5) 平山千里 他：臨牀と研究. 1990; 67(4): 1227-1241
- 6) 平山千里 他：医学のあゆみ. 1990; 154(10): 663-680
- 7) 矢野右人 他：医学と薬学. 1990; 24(1): 212-230
- 8) 森實敏夫 他：医学と薬学. 1990; 24(1): 243-257
- 9) 辻 博 他：臨牀と研究. 1990; 67(10): 3219-3223
- 10) Fujita H, et al.: 応用薬理. 1990; 39(4): 385-388
- 11) 社内資料：ワクシニアウイルス感染症に対する作用
- 12) 石渡義郎 他：応用薬理. 1994; 47(2): 155-164
- 13) 石渡義郎 他：基礎と臨床. 1990; 24(1): 301-308
- 14) 社内資料：担瘤マウスの抗体産生に対する作用
- 15) 社内資料：T細胞賦活作用(1)
- 16) 社内資料：T細胞賦活作用(2)
- 17) 鈴木栄二 他：基礎と臨床. 1990; 24(1): 309-318
- 18) 社内資料：細胞障害性T細胞誘導作用(1)
- 19) 各務伸一 他：肝胆臓. 1990; 21(1): 135-141
- 20) 石渡義郎 他：基礎と臨床. 1990; 24(1): 319-324
- 21) 社内資料：細胞障害性T細胞誘導作用(2)
- 22) 社内資料：IFN産生増強作用
- 23) 浅野恭一 他：基礎と臨床. 1990; 24(1): 337-347

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター  
〒461-8631 名古屋市中区東外堀町35番地  
TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **株式会社 三和化学研究所**  
SKK 名古屋市中区東外堀町35番地 〒461-8631