

日本標準商品分類番号
873919

貯法	室温保存(30℃以下)
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

肝蛋白代謝改善剤

処方箋医薬品*

*承認番号	22000AMX02062
*薬価収載	2008年12月
*販売開始	2008年12月
再審査結果	1992年6月

カンテック錠200mg

KANTEC® TABLETS

マロチラート錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

黄疸、腹水、肝性脳症のいずれかの症状のある患者[症状が悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

1 錠中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
カンテック錠200mg	マロチラート200mg	バレイショデンプン、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナバロウ

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
カンテック錠200mg	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色				㉔411
			9.6	5.4	365	

【効能・効果】

下記疾患における肝機能の改善
肝硬変(代償性)

【用法・用量】

通常成人は、マロチラートとして、1日600mg(3錠)を3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 食道静脈瘤のある患者[症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

黄疸等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと(特に投与後2、4、6週の検査は必ず行うこと)。

3. 副作用

承認前の調査1,282例中報告された副作用は7.5%(96例)で、主な副作用は食欲不振、嘔吐等の消化器症状7.4%(95例)、発疹、そう痒感等の皮膚症状2.3%(30例)、眠気、頭痛等の精神神経症状0.6%(8例)であった。

承認後における使用成績調査(6年間)12,773例中報告された副作用は11.7%(1,489例)で、主な副作用は食欲不振、嘔吐等の消化器症状5.3%(673例)、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン上昇等の肝機能異常6.0%(766例)、発疹、そう痒感等の皮膚症状1.6%(210例)、眠気、頭痛等の精神神経症状0.4%(54例)等であった。

(1) 重大な副作用(頻度不明^{注)})

黄疸、腹水、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの高度上昇等の重篤な肝障害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し、適切な処置を行うこと。

なお、黄疸等の症状は食欲不振、悪心等の消化器症状が先行してあらわれることがあるので、これらの症状についても観察を十分に行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等	
過敏症	発疹、そう痒感等	
消化器	食欲不振、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢、口内炎、口渇	便秘
精神神経系	頭痛	眠気、めまい、しびれ感
血液	白血球減少、血小板減少	赤血球減少、好酸球増加等
その他	倦怠感、発熱、α-フェトプロテイン上昇	

注) 自発報告による副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

5. 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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

7. 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。)

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人及び肝硬変患者にマロチラート200mg(本剤1錠分)を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは次のとおりであった。

	健康成人(n=5)		肝硬変患者(n=4)	
	未変化体	血漿中主代謝物 モノエステル体	未変化体	血漿中主代謝物 モノエステル体
Tmax(hr)	1.40±0.25	2.20±0.49	3.25±1.03	5.25±2.25
Cmax(μg/mL)	0.04±0.01	10.13±1.57	0.83±0.19	4.41±0.70
t _{1/2} (hr)	1.06±0.32	2.36±0.35	6.72±1.09	8.36±1.34

(mean±SE)

2. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-マロチラート20mg/kgを経口投与した場合、体内組織器官に広く分布し、投与後1ないし8時間後に最高濃度を示した。放射能濃度は肝及び腎に高く、脳が最も低かった。これらの組織器官からの消失は血中濃度とほぼ同様に推移し、特に蓄積する組織器官は認められなかった。

3. 代謝

健康成人にマロチラートを経口投与した場合、本剤は加水分解され、血漿中主代謝物としてモノエステル体、尿中代謝物としてモノエステル体のグルクロナイド抱合体及びマロン酸モノイソプロピルエステルが認められている^{2,3)}。

なお、これらの代謝物には肝蛋白代謝改善作用は認められていない。

4. 排泄

(1) 主な排泄経路

健康成人にマロチラート100、200及び400mgを単回経口投与した場合、尿中への代謝物(グルクロナイド抱合体、マロン酸モノイソプロピルエステル)の排泄率は、投与後48時間で投与量の37~48%であった。また同様に200mgを単回経口投与した場合の糞中への未変化体の排泄率は、投与量の0.04%であった²⁾。

(2) 肝クリアランス

健康成人及び肝硬変患者にマロチラート200mg(本剤1錠分)を単回経口投与した場合の未変化体の肝固有クリアランスは、それぞれ88.94L/hr/kg及び0.74L/hr/kgであった¹⁾。

【臨床成績】

マロチラート1日600mg、12週経口投与での二重盲検比較試験^{4,5)}において、本剤は血清総蛋白、アルブミン、コリンエステラーゼ、血清総コレステロールを有意に上昇させており、肝蛋白代謝改善作用が認められている。

また、肝硬変患者(103例)に対するマロチラート1日600mg、24週以上の長期投与試験⁶⁾では、肝蛋白代謝、トランスアミナーゼの改善に伴い、膠質反応、γ-グロブリン等の改善もみられており、肝機能改善度は改善以上では21.4%(22例)、やや改善を含めると56.3%(58例)であり、全般改善度は改善以上では20.4%(21例)、やや改善を含めると59.2%(61例)であった。

長期投与試験の症例中、倦怠感、不快感、そう痒感等随伴する自覚症状のある74例の改善度は改善以上では23.0%(17例)、やや改善を含めると63.5%(47例)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

肝細胞に作用し、RNA合成促進⁷⁾及びリポゾームの活性化⁸⁾により蛋白合成能を高め、蛋白代謝改善作用⁹⁾を発現し、肝細胞の賦活作用ならびに肝線維化進展抑制作用¹⁰⁾を示す。

2. 肝蛋白代謝改善作用

(1) ラットでマロチラート投与により肝総蛋白、特にマイクロゾーム画分蛋白への¹⁴C-ロイシンの取り込みは用量依存的に増加し、肝細胞での蛋白合成促進作用が認められている。しかもこの作用は蛋白合成能が低下した肝で著明であった⁸⁾。またラットで³H-シチジンのRNA、ヌクレオチドプールへの取り込みが増加し、肝細胞でのRNA合成促進作用も認められている⁷⁾。

(2) 四塩化炭素によるラット肝硬変モデルの実験で、経口投与により血清総蛋白、アルブミン、コリンエステラーゼ活性及び肝総蛋白の低下に対する改善作用、血清トランスアミナーゼ活性の上昇、血清総コレステロールの低下に対して正常レベルへの回復作用が明らかにされている^{9,10)}。

(3) ラット肝硬変での部分切除肝の実験で、蛋白合成促進作用が認められている¹¹⁾。

3. 肝線維化進展抑制作用

ラット肝硬変及び卵黄感受肝線維症モデルの実験で、経口投与によりマロチラートは肝中の4-ヒドロキシプロリン量(コラーゲン線維の指標)の増加を抑制し、病理組織学的にも結合織の増生・線維形成の抑制及び改善作用が認められている。

4. 肝脂質代謝改善作用

四塩化炭素、エチオニン¹²⁾等によるラット脂肪肝での脂質代謝異常の改善作用及び肝脂質の過酸化の低下作用¹⁰⁾が認められている。

5. 急性肝障害発症抑制作用

四塩化炭素、D-ガラクトサミン¹³⁾等によるラット急性肝障害モデルの実験で、経口投与により血清トランスアミナーゼ活性の上昇を抑制し、肝障害発症抑制効果が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

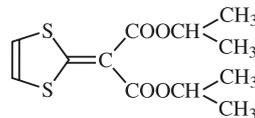
一般名：マロチラート(Malotilate)

化学名：diisopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonate

分子式：C₁₂H₁₆O₄S₂

分子量：288.38

構造式：



性状：微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。メタノール、酢酸エチル又はクロロホルムに極めて溶けやすく、エタノール又はヘキサンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。

融点：50~53℃又は60~63℃

【包装】

カンテック錠200mg (PTP)100錠

【主要文献】

- 1) 安原 一ほか：臨床薬理 1985；16(1)：207-208
- 2) 安原 一ほか：臨床薬理 1982；13(4)：559-572
- 3) 伯水英夫：薬物動態 1993；8(3)：379-389
- 4) 鈴木 宏ほか：医学のあゆみ 1983；124(11)：1020-1044
- 5) 平山千里ほか：肝胆膵 1982；5(2)：331-340
- 6) 鈴木 宏ほか：Prog Med. 1983；3(7)：1389-1409
- 7) 今泉洋子ほか：日本薬理学雑誌 1982；79(4)：285-291
- 8) Imaizumi Y, et al. : Jpn J Pharmacol. 1982；32(2)：369-375
- 9) Sugimoto T : T. Oda, N. Tygstrup, eds. Hepatotrophic Agent Malotilate : Excerpta Medica 1983：1-8
- 10) 加藤 稔ほか：日本薬理学雑誌 1982；80(1)：83-91
- 11) 五十嵐省吾ほか：肝臓 1980；21(1)：1-7
- 12) 中山貞男ほか：昭和医学会雑誌 1979；39(6)：613-620
- 13) 広岡慎吾ほか：医薬品研究 1982；13(5)：1046-1052

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120-189-132



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1