

貯 法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	21800AMX10227000
販売開始	1994年6月

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

プログルメタシンマレイン酸塩錠剤

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

ミリダシン[®]錠 90mg

Miridacin[®] tablets

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍が悪化するおそれがある。〕[9.1.1 参照]
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常が悪化するおそれがある。〕
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者 [9.1.5 参照]
- 2.6 重篤な高血圧症の患者 [9.1.6 参照]
- 2.7 重篤な膵炎の患者 [9.1.7 参照]
- 2.8 本剤の成分又はインドメタシン、サリチル酸系化合物（アスピリン等）に過敏症の既往歴のある患者
- 2.9 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発するおそれがある。〕[9.1.8 参照]
- 2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.11 トリアムテレンを投与中の患者 [10.1 参照]

- 8.2 本剤の活性代謝物のインドメタシンで過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等が報告されているので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患を合併している患者においては投与後の患者の状態に十分注意すること。[9.8 参照]
- 8.3 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し、本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - ・長期投与する場合には定期的に尿検査、血液検査、肝機能検査及び眼科的検査等を行うこと。[11.1.13 参照]
 - ・薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.4 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように十分に注意すること。

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 消化性潰瘍の既往歴のある患者
プロスタグランジン合成阻害作用により胃粘膜防御能が低下するため、消化性潰瘍が再発するおそれがある。[2.1、11.1.1 参照]
 - 9.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者
本剤を継続投与する場合には十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。
 - 9.1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）
血液の異常が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.6 参照]
 - 9.1.4 出血傾向のある患者
血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。[11.1.6、11.1.10 参照]
 - 9.1.5 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）
プロスタグランジン合成阻害作用により水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能異常が悪化するおそれがある。[2.5 参照]
 - 9.1.6 高血圧症の患者（重篤な高血圧症の患者を除く）
プロスタグランジン合成阻害作用により水、ナトリウムの貯留が起こるため、血圧が上昇するおそれがある。[2.6 参照]
 - 9.1.7 膵炎の患者（重篤な膵炎の患者を除く）
本剤の活性代謝物のインドメタシンで急性膵炎が報告されており、症状が悪化するおそれがある。[2.7 参照]
 - 9.1.8 気管支喘息の患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）
喘息発作を誘発するおそれがある。[2.9 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミリダシン錠90mg
有効成分	1錠中 プログルメタシンマレイン酸塩90mg
添加剤	結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	ミリダシン錠90mg		
性状	白色～淡黄色の扁平球状のフィルムコーティング錠で、においはない。		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	8.0	3.7	195
識別コード	TC140		

4. 効能又は効果

下記疾患の消炎、鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

6. 用法及び用量

プログルメタシンマレイン酸塩として、通常、成人1回90mgを1日3回食直後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

8. 重要な基本的注意

8.1 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

9.1.9 てんかん、パーキンソン症候群等の中枢神経系疾患、潰瘍性大腸炎又はクローン病の患者

本剤の活性代謝物のインドメタシンで、これらの疾患の悪化が報告されており、これらの疾患が悪化するおそれがある。

9.1.10 SLE（全身性エリテマトーデス）の患者

非ステロイド性消炎鎮痛剤（フェニルブタゾン）でSLEを悪化させたとの報告がある。また、本剤の活性代謝物のインドメタシンをSLE患者に投与したところ、急性腎障害を起こしたとの報告がある。

9.1.11 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分にを行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。プロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、腎機能障害が悪化するおそれがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎機能障害が悪化又は再発するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害が悪化又は再発するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。[2.10 参照]

- ・本剤の活性代謝物のインドメタシンで、妊娠後期に投与したところ、胎児循環持続症（PFC）、胎児の動脈管収縮、動脈管開存症、胎児腎不全、胎児腸穿孔、羊水過少症が起きたとの報告がある。また、妊娠後期に投与したところ早期出産した新生児に壊死性腸炎の発生率が高いとの報告、及び消化管穿孔、頭蓋内出血が起きたとの報告がある。
- ・本剤の活性代謝物のインドメタシンにおいて、動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている¹⁾。
- ・妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行³⁾が、また、本剤の活性代謝物のインドメタシンでヒト母乳中への移行⁴⁾が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児には他剤が無効又は使用できない関節リウマチの場合にのみ本剤の投与を考慮するとともに、投与する場合には必要最小限の使用にとどめるなど、慎重に投与すること。小児において本剤の活性代謝物のインドメタシンの経口投与で大量投与により重篤な副作用（感染症の不顕性化、肝炎）が報告されている。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど必要最小限の使用にとどめ患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用があらわれやすい。[8.2 参照]

10. 相互作用

本剤の活性代謝物のインドメタシンと次の医薬品との併用による相互作用が報告されている。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアムテレン（トリテレン等） [2.11 参照]	相互に副作用が増強され、急性腎障害を起こすことがある。	トリアムテレンによる腎血流量の低下に基づく腎機能障害のために代償的に腎でのプロスタグランジン合成が亢進されるが、インドメタシンによりそのプロスタグランジン合成が阻害されるためと考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	インドメタシンの血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。	腎尿細管での両薬の排泄部位での競合、インドメタシンの胆汁排泄減少により、インドメタシンの排泄が抑制され、インドメタシンの血中濃度が上昇するためと考えられている。
アスピリン	消化器系の副作用の発現率が上昇する。また、インドメタシンの作用が減弱されることがある。	機序不明
抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリン クロビドグレル等	これらの医薬品の作用を増強し、出血の危険性が増大することがある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行うこと。	インドメタシンのプロスタグランジン合成阻害作用により血小板凝集が抑制される。また、インドメタシンが血漿蛋白結合部位でワルファリンを遊離させ、その抗凝血作用を増強させると考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇し、その副作用を増強するので、メトトレキサートの量を調節すること。	インドメタシンのプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が減少し、メトトレキサートの尿細管分泌を抑制するためと考えられている。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	インドメタシンのプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が減少し、リチウムの腎排泄が減少するためと考えられている。
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度が上昇し、作用が増強されることが報告されているので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。	インドメタシンのプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、ジゴキシンの腎排泄が減少するためと考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎毒性が増強されることがあるので、腎機能に注意すること。	インドメタシンのプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少するためと考えられている。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリル塩酸塩 テモカプリル塩酸塩等 A-II受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム等	これらの医薬品の降圧作用を減弱させることがある。	インドメタシンが血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、血圧を上昇させることがある。
ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリル塩酸塩 テモカプリル塩酸塩等 A-II受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム等	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 フロセミド等チアジド系及びその類似降圧利尿剤 ヒドロクロチアジド等	これらの医薬品の利尿降圧作用が减弱されることがある。	インドメタシンがプロスタグランジン合成を阻害して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン	これらの医薬品の降圧作用の減弱、腎機能障害患者で重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	インドメタシンの腎におけるプロスタグランジン合成阻害によると考えられている。

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 消化管穿孔（頻度不明）、消化管出血（0.1%未満）、消化管潰瘍（0.1%未満）、腸管の狭窄・閉塞（頻度不明）、潰瘍性大腸炎（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.2 ショック（頻度不明）

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（発疹、浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

11.1.4 喘息発作（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎（いずれも頻度不明）

11.1.6 血小板減少（0.1%未満）、出血傾向（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）、再生不良性貧血（頻度不明）、骨髄抑制（頻度不明）

[9.1.3、9.1.4 参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

11.1.8 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.9 痙攣、昏睡、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.10 性器出血（頻度不明）

[9.1.4 参照]

11.1.11 うっ血性心不全、肺水腫（いずれも頻度不明）

11.1.12 血管浮腫（頻度不明）

11.1.13 角膜混濁、網膜障害（いずれも頻度不明）

関節リウマチ患者等に長期連用して、角膜混濁及び網膜障害があらわれたとの報告があるので、前駆症状（霧視等の視覚異常）があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	胃痛、悪心・嘔吐、消化不良、食欲不振、下痢、腹痛、口内炎	便秘、口渇、腹部膨満感、舌炎、口角炎	
血液		貧血、白血球減少、好酸球増多	
過敏症	発疹・発赤、そう痒感	蕁麻疹	
感覚器		味覚障害、眼の充血、霧視、羞明、視力障害、耳鳴	複視、口中苦味
腎臓		蛋白尿、BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿、尿量減少	
肝臓	肝機能異常（AST・ALT上昇等）	Al-P上昇	
精神神経系		めまい、頭痛、眠気、しびれ、ふるえ	
循環器		動悸、血圧上昇、胸部圧迫感、胸内苦悶感	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	浮腫	全身倦怠感、脱力感、発熱、ほてり、頻尿、尿糖、関節痛	

注）発現頻度は使用成績調査を含む⁵⁾。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤では過量投与の報告はないが、本剤の活性代謝物のインドメタシンで、痙攣、錯乱、失見当識等が報告されている。

13.2 処置

本剤の活性代謝物のインドメタシンは透析では除去されないとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

胃腸障害の発現を少なくするため、食直後に服用又は食物、ミルク、制酸剤等とともに服用することが望ましい。

14.2 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（マウス）で、本剤の活性代謝物のインドメタシンとレンチナンとの併用により、消化管潰瘍、消化管穿孔があらわれたとの報告がある。

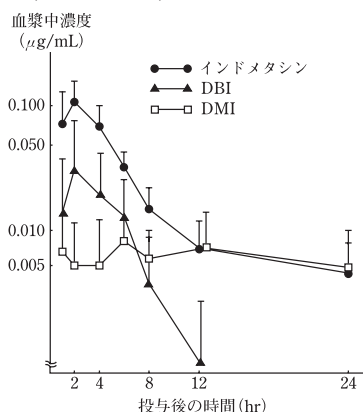
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子にプログルメタシンマレイン酸塩90mgを経口投与した結果、血漿中濃度は図の如く、未変化体は検出されず、代謝物はインドメタシン、デスベンゾイルインドメタシン（以下DBIと略す）及びデスメチルインドメタシン（以下DMIと略す）であった⁶⁾。

代謝物	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hr)
インドメタシン	2.4±1.2	0.113±0.049	2.0*
DBI	1.9±1.0	0.045±0.041	
DMI	7.2±4.7	0.015±0.008	

(n=10, mean±S.D., ただし※：mean)



16.3 分布

蛋白結合率は、プログルメタシンマレイン酸塩で32%、デスプログルミドプログルメタシン（以下DPPと略す）で13%、インドメタシンで86%であった（ヒト血清、*in vitro*）⁷⁾。

16.5 排泄

尿中には未変化体は検出されず、0～48時間での排泄量は中間代謝物のDPPが0.4%、その主代謝物のインドメタシンが4.3%、更に代謝されたDBI及びDMIがそれぞれ6.1%及び2.4%であった⁶⁾。

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

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎の患者を対象に本剤90mgを1日3回経口投与した二重盲検比較試験を含む複数の臨床試験を合算した結果、効果判定可能症例は760例で、有効率は中等度改善以上47.9% (364/760例)、軽度改善以上72.1% (548/760例)であった。疾患別の有効率は次のとおりであった⁸⁻²¹⁾。

疾患	有効率	
	中等度改善以上	軽度改善以上
関節リウマチ	26.8% (78/291)	56.0% (163/291)
変形性関節症	62.9% (122/194)	82.5% (160/194)
腰痛症	63.0% (85/135)	84.4% (114/135)
頸肩腕症候群	62.8% (49/78)	80.8% (63/78)
肩関節周囲炎	48.4% (30/62)	77.4% (48/62)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

*in vitro*で、精囊腺(ヒツジ)ミクロゾームを用いたプロスタグランジンE₂生成、血小板(ウサギ)を用いたトロンボキサンB₂生成の抑制作用がほとんどみられず、*in vivo*でアラキドン酸誘発の突然死(ウサギ)抑制作用がみられること等より、プログルメタシンマレイン酸塩は主として活性代謝物のインドメタシンに変換されてシクロオキシゲナーゼを阻害し、効果を発揮するものと考えられる。

また、*in vitro*で、プログルメタシンマレイン酸塩及びその中間代謝物のDPPに、多形核白血球(モルモット)を用いた5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸生成の抑制作用が認められている²²⁾。

18.2 抗炎症作用

慢性・亜急性炎症であるアジュバント関節炎(ラット)、カラゲニン肉芽嚢内滲出液(ラット)、綿球法による肉芽増殖(ラット)に対し、等モル量のインドメタシンと同等あるいはそれ以上の抑制作用を示した。また、急性炎症のカラゲニン胸膜炎(ラット)、カラゲニン足趾浮腫(ラット)、紫外線紅斑(モルモット)、血管透過性亢進(マウス)に対し、等モル量のインドメタシンと同等ないしやや弱い抑制作用を示した²³⁾。

18.3 鎮痛作用

フェニルキノロンWrithing(マウス)、硝酸銀関節炎疼痛(ラット)、アジュバント関節炎疼痛(ラット)に対して等モル量のインドメタシンとほぼ同等の抑制作用を示した²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プログルメタシンマレイン酸塩
(Proglumetacin Maleate)

化学名：3-[4-[2-(1-*p*-Chlorobenzoyl-5-methoxy-2-methylindol-3-ylacetoxylethyl)-1-piperazinyl]propyl(±)-4-benzamido-*N,N*-dipropylglutaramate dimaleate

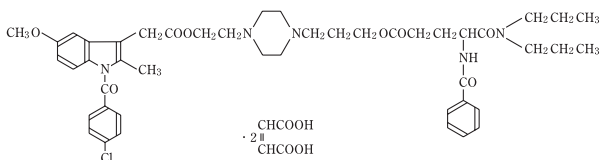
分子式：C₄₆H₅₈ClN₅O₈ · 2C₄H₄O₄

分子量：1076.58

性状：淡黄色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド又は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：144~148℃

分配係数：クロロホルム層にほぼ全て分配(クロロホルム/水系溶媒、pH2~12)

22. 包装

PTP包装：100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×10×10)

バラ包装：1000錠(プラスチックボトル、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) 草薙隆夫 他：先天異常. 1977; 17: 177-185
- 2) 古橋忠和 他：Proglumetacin maleateのラット胎生期動脈管収縮作用に関する試験，社内資料，研究報告書No.34
- 3) 永山績夫 他：応用薬理. 1986; 32(3): 537-552
- 4) Eeg-Olofsson, O., et al.: Lancet. 1978; The 2(8082): 215-215
- 5) 光井忠雄 他：ミリダシンカプセル・錠の使用成績調査一副作用に関する集計一，社内資料，研究報告書No.110
- 6) 菅原幸子 他：薬理と治療. 1986; 14(10): 6293-6307
- 7) 永山績夫 他：応用薬理. 1986; 32(3): 571-582
- 8) 斎藤輝信 他：リウマチ. 1986; 26(5): 377-388
- 9) 御巫清允 他：薬理と治療. 1986; 14(10): 6557-6576
- 10) 御巫清允 他：基礎と臨床. 1986; 20(14): 7317-7332
- 11) 斎藤輝信 他：薬理と治療. 1986; 14(10): 6577-6588
- 12) 山根繁 他：薬理と治療. 1986; 14(10): 6589-6598
- 13) 菅原幸子 他：薬理と治療. 1986; 14(10): 6599-6609
- 14) 木村千仞 他：薬理と治療. 1986; 14(10): 6611-6630
- 15) 佐本敏秋 他：基礎と臨床. 1986; 20(14): 7333-7343
- 16) 赤坂嘉久 他：基礎と臨床. 1986; 20(14): 7345-7351
- 17) 富岡孝允 他：基礎と臨床. 1986; 20(14): 7299-7315
- 18) 岡崎太郎 他：薬理と治療. 1986; 14(11): 7205-7225
- 19) 鳥飼勝隆 他：基礎と臨床. 1986; 20(16): 8422-8436
- 20) 三宅俊和 他：薬理と治療. 1992; 20(9): 3789-3799
- 21) 井口傑 他：薬理と治療. 1992; 20(9): 3801-3809
- 22) Ono, N., et al.: Japan. J. Pharmacol. 1986; 42(3): 431-439
- 23) 小野尚彦 他：日薬理誌. 1986; 88(1): 33-46
- 24) 小野尚彦 他：日薬理誌. 1986; 88(2): 77-84

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27

TEL 0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町1-27