

proglumetacin maleate (JAN)
プログルメタシンマレイン酸塩
インドール酢酸系消炎鎮痛剤

114

【基本電子添文】 ミリダシン錠2024年10月改訂

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕《ミリダシン錠 1993.11.30承認》

ミリダシン Miridacin 〔経〕錠90mg（大鵬薬品）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中90mg

【効能・効果】 次の疾患の消炎、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

【用法・用量】 プログルメタシンマレイン酸塩として、1回90mg、1日3回食直後経口投与（増減）

用法関連注意：他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい

【禁忌】 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〕（特定背景関連注意①②参照） 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〕 ③重篤な肝機能障害のある患者（特定背景関連注意③④参照） ④重篤な腎機能障害のある患者（特定背景関連注意②⑤参照） ⑤重篤な心機能不全のある患者（特定背景関連注意①⑥参照） ⑥重篤な高血圧症の患者（特定背景関連注意①⑦参照） ⑦重篤な肺炎の患者（特定背景関連注意①⑧参照） 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 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〕（特定背景関連注意①⑨参照） ⑩妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④参照） ⑪トリウムテレンを投与中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 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 ②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（特定背景関連注意⑦参照） ③慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し、用いる場合には次の事項を考慮する ④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（重大な副作用⑩参照） ⑤薬物療法以外の療法も考慮する ⑥眠気、めまい等が現れることがあるので、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十分に注意する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②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（禁忌①、重大な副作用②参照） ③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。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 ④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（重大な副作用⑦参照） ⑤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（重大な副作用⑦⑧参照） ⑥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（禁忌⑤参照） ⑦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（禁忌⑥参照） ⑧肺炎の患者（重篤な肺炎の患者を除く）：本剤の活性代謝物のインドメタシンで急性肺炎が報告されており、症状が悪化するおそれがある（禁忌⑦参照） ⑨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（禁忌⑨参照） ⑩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 ⑪SLE（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 ⑫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、観察を十分に行い慎重に投与する。感染症を不顕性化するおそれがある ⑬腎機能障害患者 ⑭重篤な腎機能障害のある患者：投与しない。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（禁忌④参照） ⑮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 ⑯肝機能障害患者 ⑰重篤な肝機能障害のある患者：投与しない。肝機能障害が悪化するおそれがある（禁忌③参照） ⑱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 ⑲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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある（禁忌⑩参照） ⑳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 ㉑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 ㉒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 ㉓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が報告されている ㉔小児等 ㉕小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉖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。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 **⑦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。副作用が現れやすい（重要な基本的注意**②**参照）

【相互作用】 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

①併用禁忌

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） （禁忌 ① 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

②併用注意

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 ・レビパリン ・クロビドグレル等	これらの医薬品の作用を増強し、出血の危険性が增大することがある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う	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	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	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	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-遮断薬 ・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、更に腎機能が悪化するおそれがある	機序不明
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 ・ヒドロクロロチアジド等	これらの医薬品の利尿降圧作用が減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 ・スピロノラクトン等 エブレレノン	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 **㊶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）：（特定背景関連注意**①****㊶**参照） **㊷ショック**（頻度不明） **㊸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）が現れることがある **㊹喘息発作**（頻度不明） **㊺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） **㊻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）：（特定背景関連注意**①****㊸****㊹****㊺**参照） **㊼皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、剥脱性皮膚炎**（いずれも頻度不明） **㊽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、黄疸が現れることがある **㊾痙攣、昏睡、錯乱**（いずれも頻度不明） **㊿性器出血**（頻度不明）：（特定背景関連注意**①****㊾**参照） **㊿うつ血性心不全、肺水腫**（いずれも頻度不明） **①血管浮腫**（頻度不明） **㊿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現れたとの報告があるので、前駆症状（霧視等の視覚異常）が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意**③**参照） **㊿心筋梗塞、脳血管障害**（いず

れも頻度不明)：心筋梗塞，脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象が現れることがある

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，口渴，腹部膨満感，舌炎，口角炎	
血液		貧血，白血球減少，好酸球增多	
過敏症	発疹・発赤，瘙痒感	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	
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	

発現頻度は使用成績調査を含む

【過量投与】①症状：本剤では過量投与の報告はないが，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 ②処置：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 【適用上の注意】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 【その他の注意】①薬剤投与時の注意：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 ②非臨床試験に基づく情報：動物実験（マウス）で，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，消化管穿孔が現れたとの報告がある 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度：健康成人男子（10例）に90mg経口投与後の血漿中に未変化体は検出されず，血漿中の代謝物の最高濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）はインドメタシン 2.4 ± 1.2 時間後 $0.113 \pm$

0.049 ，半減期は平均 2.0 時間，デスベンゾイルインドメタシン（DBI） 1.9 ± 1.0 時間後 0.045 ± 0.041 及びデスメチルインドメタシン（DMI） 7.2 ± 4.7 時間後 0.015 ± 0.008 ②分布：蛋白結合率は，本剤 32% ，デスプログルミドプログルメタシン（DPP） 13% ，インドメタシン 86% （ヒト血清，*in vitro*） ③排泄：尿中に未変化体は検出されず， $0 \sim 48$ 時間での排泄量は，中間代謝物のDPP 0.4% ，その主代謝物のインドメタシン 4.3% ，更に代謝されたDBI 6.1% 及びDMI 2.4% 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 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，効果判定可能例数は 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）。疾患別の有効率は次のとおり

疾患	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)

【薬効薬理】①作用機序：*in vitro*で，精囊腺（ヒツジ）ミクロソームを用いたプロスタグランジン E_2 生成，血小板（ウサギ）を用いたトロンボキサン B_2 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，本剤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，効果を発揮すると考えられる。*in vitro*で，本剤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 ②抗炎症作用：慢性・亜急性炎症のアジュバント関節炎，カラゲニン肉芽囊内浸出液，綿球法による肉芽増殖（以上ラット）で，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。急性炎症のカラゲニン胸膜炎，カラゲニン足蹠浮腫（以上ラット），紫外線紅斑（モルモット），血管透過性亢進（マウス）で，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 ③鎮痛作用：フェニルキノンWrithing（マウス），硝酸銀関節炎疼痛，アジュバント関節炎疼痛（以上ラット）で，等モル量のインドメタシンとほぼ同等の抑制作用

【性状】プログルメタシンマレイン酸塩は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（ $1 \rightarrow 20$ ）は旋光性を示さない。融点： $144 \sim 148^\circ\text{C}$