

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 2008 に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

ミリダシン錠 90mg

Miridacin® tablet 90mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中にプログルメタシンマレイン酸塩 90mg を含有
一般名	和名：プログルメタシンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Proglumetacin Maleate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2006年2月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 発売年月日：1994年6月3日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室 TEL：0120-20-4527 FAX：03-3293-2451 受付時間：9時00分～17時30分（土・日・祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.taiho.co.jp/

本 IF は 2009 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ① 規格は A4 判、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。
- ② I F 記載要項に基づき作成し、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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2008(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)」により作成された I F 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。

【I Fの発行】

- ⑥ 「I F記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ⑦ 上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ⑧ 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 I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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もあり、その取り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

I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

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…………… 3
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…………… 6
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…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 治療上注意が必要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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 24
3. 吸 収…………… 25
4. 分 布…………… 25
5. 代 謝…………… 25
6. 排 泄…………… 27
7. 透析等による除去率…………… 28

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…………… 29
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 29
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由…………… 29
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由…………… 30
5. 慎重投与内容とその理由…………… 30
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法…………… 31
7. 相互作用…………… 31
8. 副作用…………… 33
9. 高齢者への投与…………… 38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 39
11. 小児等への投与…………… 39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 39
13. 過量投与…………… 39
14. 適用上の注意…………… 40
15. その他の注意…………… 40
16. その他…………… 40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 41
2. 毒性試験…………… 42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 45
2. 有効期間又は使用期限…………… 45
3. 貯法・保存条件…………… 45
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 45
5. 承認条件等…………… 45
6. 包装…………… 45
7. 容器の材質…………… 45
8. 同一成分・同効薬…………… 45
9. 国際誕生年月日…………… 45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 45
11. 薬価基準収載年月日…………… 45
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…………… 46

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容…………… 46
14. 再審査期間…………… 46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 46
16. 各種コード…………… 46
17. 保険給付上の注意…………… 46

XI. 文献

1. 引用文献…………… 47
2. その他の参考文献…………… 50

XII. 参考資料

1. 主な海外での発売状況…………… 51
2. 海外における臨床支援情報…………… 51

XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イタリアのロッタ社において、インドメタシンの消化管障害を軽減する目的で一連のインドメタシン誘導体を検討した結果、インドメタシンと同等の抗炎症・鎮痛効果をもち、さらに消化管障害の弱い化合物としてプログルメタシンマレイン酸塩が選定された。

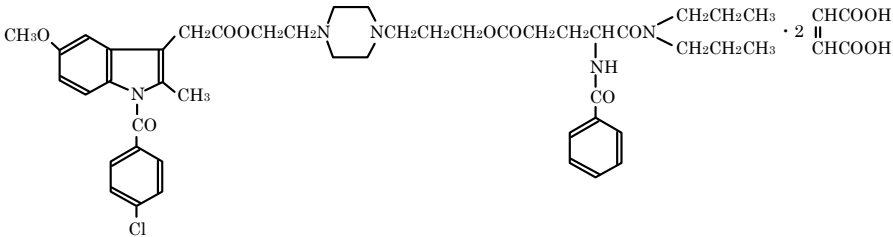
本邦では、1974年に大鵬薬品工業株が基礎的検討を開始し、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対する消炎、鎮痛において有用性が確認され、1988年9月20日にミリダシンカプセルが承認された。その後、より服用が容易な剤型である錠剤について生物学的同等性が確認され、1993年11月30日にミリダシン錠が承認された。また、1996年3月7日には再審査結果が通知された。また、2006年2月3日にミリダシン錠90mgが販売名変更代替新規承認された。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

プログルメタシンマレイン酸塩は、生体内において主に活性物質であるインドメタシン等に代謝されてその効果を発揮することが示唆されている。基礎的研究によると、等モル量のインドメタシンと比較して低毒性、特に胃粘膜障害作用が少なく、かつ綿球法による肉芽腫、アジュバント関節炎等に対して同等あるいはそれ以上の抗炎症作用並びにほぼ同等な鎮痛作用が確認されている。

また臨床的にも、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対する消炎・鎮痛効果に優れ、消化器系副作用が軽減され、その有用性が確認されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ミリダシン錠 90mg
(2) 洋名	Miridacin tablet 90mg
(3) 名称の由来	proglumide と indometacin に由来
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	プログルメタシンマレイン酸塩 (JAN)
(2) 洋名(命名法)	Proglumetacin Maleate (JAN)
(3) ステム	インドメタシン系抗炎症剤：-metacin
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₄₆ H ₅₈ ClN ₅ O ₈ ・2C ₄ H ₄ O ₄ 分子量：1076.58
5. 化学名(命名法)	3-[4-[2-(1- <i>p</i> -Chlorobenzoyl-5-methoxy-2-methylindol-3-yl)acetoxy]ethyl]-1-piperazinyl]propyl (±)-4-benzamido- <i>N,N</i> -dipropylglutaramate dimaleate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	別 名：Protacine 治験記号：CR-604
7. CAS 登録番号	59209-40-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

温度 25°C、相対湿度 22~94%の条件下で、相対湿度の上昇に伴い、水分量が若干増加し(相対湿度 94%で 0.95%増加)、弱い吸湿性が認められた。

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

融点：144~148°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=3.30$ (ピペラジニウムイオンの第一解離)、 $pK_{a2}=5.25$ (マレイン酸の第二解離)、 $pK_{a3}=6.88$ (ピペラジニウムイオンの第二解離)

(6) 分配係数

プログルメタシンマレイン酸塩をクロロホルムに溶解した後、各種の pH 緩衝液(pH 2~12)を加え激しく振り混ぜたが、いずれの pH においても水層への移行は認められなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光度：*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。

紫外外部吸収

UV_{max} (クロロホルム)：322nm (ϵ_{max} ：6,110)

(エタノール)：320nm (ϵ_{max} ：5,980)

(メタノール)：319nm (ϵ_{max} ：6,260)

(水)：320nm (ϵ_{max} ：6,700)

(0.01mol/L 塩酸)：320nm (ϵ_{max} ：6,770)

2. 有効成分の各種条件下 における安定性

(1) 各種条件下における安定性

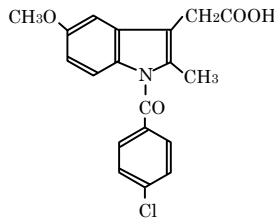
試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C、RH 75%	2年	気密容器	変化なし	
苛酷試験	熱	40°C	6ヵ月	気密容器	変化なし
		60°C	6ヵ月	気密容器	2~4%の含量低下
	湿度	40°C、RH 75%	6ヵ月	開封容器	色調変化、3~5%の含量低下
	光	直射日光下	6ヵ月	気密容器 (透明ガラス瓶)	着色変化
	溶液状態	37°C、pH 2~10 (緩衝液・エタノール混液)	—	—	pH 4付近において最も安定であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

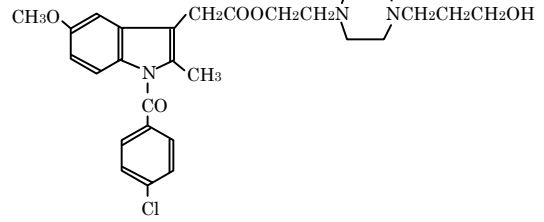
2. 有効成分の各種条件下における安定性 (つづき)

(2) 強制分解における生成物

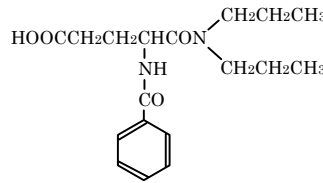
・インドメタシン



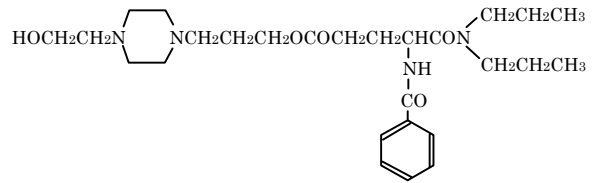
・デスプログルミドプログルメタシン(DPP)



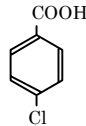
・プログルミド



・3-[4-(2-ヒドロキシ)エチル-1-ピペラジニル]プロピル(±)-4-ベンザミド-*N,N*-ジプロピルグルタラム酸(PPG)



・*p*-クロル安息香酸



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品のメタノール溶液(3→1000) 5mLに、氷水中で4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 2mLを静かに加えて穏やかに振り混ぜるとき、液の下層は赤色を呈し、更に振り混ぜ混和するとき、液の色は帯青緑色に変わる。
- (2) 本品 0.1g をとり、水 5mL を加えて激しく振り混ぜ、ろ過する。ろ液に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を加えるとき、試液の赤色は直ちに消える。
- (3) 本品のメタノール溶液(1→50)をろ紙上にスポットし、ドラーゲンドルフ試液を噴霧するとき、スポットはだいたい色を呈する。
- (4) 本品 0.12g をとり、*N,N*-ジメチルホルムアミド 1mL 及びメタノール 1mL を加えて溶かすとき、液の色は黄色である。これに水酸化ナトリウム試液 1mL を加えて振り混ぜるとき、液の色は退色する。更に塩酸 2mL を加えて振り混ぜるとき、白色綿状の浮遊物を生じる。
- (5) 本品 0.05g をとり、塩酸 5mL を加え、還流冷却器を付けて油浴中で 1 時間還流する。冷後、8mol/L 水酸化ナトリウム試液、水酸化ナトリウム試液又は 1mol/L 塩酸試液を用いて中和し、ろ過する。ろ液にニンヒドリン試液 1mL を加えて 2 分間加熱後、15 分間放置するとき液は紫色を呈する。

4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法の指示薬法による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別、規格及び性状

区 別：フィルムコーティング錠

規格及び性状：白色～淡黄色の扁平球状のフィルムコーティング錠で、
お
いはない。

外 形			直 径 (mm)	厚 み (mm)	重 量 (mg)
表 面	裏 面	側 面			
			8.0	3.7	195

- (2) 製剤の物性

崩壊試験：日本薬局方一般試験法・崩壊試験法の「適当なコーティング剤
で剤皮を施した錠剤」に準じて試験を行うときこれに適合する。

硬 度：自動硬度計を使用して錠剤の硬度(直径方向)を測定した。

結果 5.7～9.6kg (n=10×7 ロット)

- (3) 識別コード

TC140(錠剤に表示)

- (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 錠中にプログルメタシンマレイン酸塩 90mg を含有する。

- (2) 添加物

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) その他

該当なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性
に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
	長期保存試験	室 温	3 年	PTP+アルミ袋	変化なし(規格の範囲内)
				ポリ袋+乾燥剤+ポリ容器	変化なし(規格の範囲内)
	加速試験	40℃、RH75%	6 ヶ月	PTP+アルミ袋	変化なし(規格の範囲内)
				ポリ袋+乾燥剤+ポリ容器	変化なし(規格の範囲内)
	苛酷試験	40℃	6 ヶ月	無包装	6 ヶ月後に含量が2~3%低下したが、他は変化なし。
40℃、RH75%		6 ヶ月	無包装	2 ヶ月後より色調の変化と乾燥減量の増加が認められ、6 ヶ月後には崩壊時間の延長と約14%の含量低下が認められた。	
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(物理化学的变化)	該当資料なし				
7. 溶出性	該当試料なし				
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	<p>(1) 本品を粉末とし、クロロホルムを加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。次に減圧下でクロロホルムを留去し乾固する。残留物にメタノールを加えて溶かし、試料溶液とする。この液を氷水中にて冷やした後、これを取り出し、直ちに <i>p</i>-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を静かに加えて穏やかに振り混ぜるとき、液の下層は赤色を呈し、更に振り混ぜ混和するとき、液の色は帯青緑色に変わる。</p> <p>(2) プログルメタシンマレイン酸塩にメタノールを加えて溶かし、標準溶液とする。(1)で得た試料溶液及び標準溶液につき、日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液を薄層クロマトグラフ用シリカゲル及び酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を用いて調製した薄層板にスポットする。次にベンゼン/シクロヘキサン/クロロホルム/メタノール混液(2:1:1:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの Rf 値は等しい。</p>				
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィーによる。				

IV. 製剤に関する項目

11. 力 価	該当しない。
12. 混入する可能性のある 夾雑物	分解物：・ インドメタシン ・ デスプログルミドプログルメタシン(DPP) ・ 3-[4-(2-ヒドロキシ)エチル-1-ピペラジニル]プロピル (±)-4-ベンザミド- <i>N,N</i> -ジプロピルグルタラム酸(PPG)
13. 治療上注意が必要な 容器に関する情報	該当しない
14. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データ

パッケージ

(2009 年 4 月以降

承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果^{1~14)}

全国延べ 184 施設で実施された二重盲検比較、一般臨床及び長期臨床を含む臨床試験の成績を集計した結果、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)であった。疾患別の有効率は次のとおりである。

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 例)	56.0% (163/291 例)
変形性関節症	62.9% (122/194 例)	82.5% (160/194 例)
腰 痛 症	63.0% (85/135 例)	84.4% (114/135 例)
頸肩腕症候群	62.8% (49/ 78 例)	80.8% (63/ 78 例)
肩関節周囲炎	48.4% (30/ 62 例)	77.4% (48/ 62 例)

(3) 臨床薬理試験：

忍容性試験¹⁵⁾

臨床第 I 相試験

6 名の健康人に対してプログルメタシンマレイン酸塩を 225、270、450 及び 540mg/日 (分 3) の順に 1 週間ずつ合計 4 週間投与した。全例スケジュールどおり投与が行われ、副作用 (自他覚症状) は認められなかった。臨床検査値においては一過性のヘモグロビン濃度軽度低減が 2 例に、BUN 値の軽度上昇、一過性の便潜血反応陽性化傾向 (±)、GOT、GPT の一時的僅かな上昇が各 1 例に認められたが、これら臨床検査成績はいずれも臨床的に特に問題とすべき明らかな異常とは考えられず、耐薬性は良好な薬剤と考えられた。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

(4) 探索的試験：
 用量反応
 探索試験^{16~18)}

1) 腰痛症¹⁶⁾

腰痛症を対象にプログルメタシンマレイン酸塩 225 及び 450mg/日(分 3)をそれぞれ 4 週間投与した(封筒法)。最終全般改善度で改善以上の有効率は 225mg で 60.0%(45/75)、450mg で 67.5%(52/77)であり、両群間で有意差は認められなかった。副作用発現率は 225mg で 14.5%(11/76)、450mg で 14.1%(11/78)であった。

注)本剤の用法・用量は「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。」である。

2) 変形性膝関節症¹⁷⁾

変形性膝関節症を対象にプログルメタシンマレイン酸塩 225 及び 450mg/日(分 3)並びにインドメタシン(IND) 75mg/日(分 3)をそれぞれ 4 週間投与した(二重盲検比較試験)。中等度改善以上の有効率は 225mg で 64.8%(57/88)、450mg で 70.0%(56/80)、IND で 63.2%(48/76)であり、3 群間で有意差は認められなかった。副作用発現率は 225mg で 15.2%(14/92)、450mg で 9.5%(8/84)、IND で 16.3%(14/86)であった。

注)本剤の用法・用量は「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。」である。

3) 関節リウマチ¹⁸⁾

関節リウマチを対象にプログルメタシンマレイン酸塩 225、270 及び 450mg/日(分 3)を投与した。中等度改善以上及び軽度改善以上の有効率は 225mg で 31.3%(5/16)と 37.5%(6/16)、270mg で 34.5%(10/29)と 72.4%(21/29)、450mg で 50.0%(3/6)と 83.3%(5/6)であり、軽度改善以上について χ^2 検定で 270mg と 225mg の間に有意差が認められた。副作用発現率は 225mg で 29.4%(5/17)、270mg で 10.0%(3/30)、450mg で 42.9%(3/7)であった。なお、225mg 投与では発現率が高かったが、副作用経験有の症例が多く、背景に差が認められた。

以上の結果から、関節リウマチに対し、プログルメタシンマレイン酸塩は 1 日 270mg 投与が適当であると考えられた。

注)本剤の用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行
用量反応試験

該当なし

2) 比較試験^{1~3)}

次の比較試験(二重盲検比較試験)を実施した結果、プログルメタシンマレイン酸塩の有用性が認められた。

- ① 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎を対象にプログルメタシンマレイン酸塩 270mg/日(分3)とインドメタシン 75mg/日(分3)との比較(4週間投与)¹⁾
- ② 関節リウマチを対象にプログルメタシンマレイン酸塩 270mg/日(分3)とインドメタシン 75mg/日(分3)との比較(6週間投与)²⁾
- ③ 変形性膝関節症を対象にプログルメタシンマレイン酸塩 270mg/日(分3)とジクロフェナクナトリウム 100mg/日(分4)との比較(4週間投与)³⁾

3) 安全性試験^{11,12)}

長期投与試験

関節リウマチを対象にプログルメタシンマレイン酸塩 270mg/日(分3)の長期投与試験(投与期間は24週間を目標とした)を実施した。

最終全般改善度では、中等度改善以上の有効率が29.4%(47/160)、軽度改善以上が56.9%(91/160)であった。概括安全度で「安全である」は85.1%(148/174)であった。副作用(臨床症状)の発現率は12.1%(21/174)であり、副作用の内訳は消化器症状14例、皮膚症状6例、中枢神経症状2例(めまい、頭痛)、その他2例(発熱、浮腫)であった。その内60日以降に発現したものは消化器症状8例、皮膚症状4例であった。

臨床検査異常では「GOT・GPT上昇」2例、「GOT・GPT・Al-P上昇」、「血小板数減少、GOT上昇、ウロビリノーゲン陽性(++)、沈渣(赤血球)異常」、「尿糖陽性(++)」各1例の5例が、概括安全度で「ほぼ安全である」、「安全性に問題がある」と判断された。

4) 患者・病態別
試験

該当なし

(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)

ミリダシンカプセルについては、市販後調査に関して厚生省の班研究(本間班)が提案した事項を基に、使用成績調査の手法を検討するパイロットスタディに参加し、下記①~③の調査を実施した。その後、カプセル剤から錠剤に剤形変更したので、ミリダシン錠 90mgの使用成績調査(④)を実施した。

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)(つづき)

① 副作用発生頻度調査

全国 727 施設でミリダシンカプセルの副作用発生頻度調査を実施した。副作用発現率は 2.03% (253/12434) であった。器官別では消化管障害 1.54% (192 例)、皮膚・皮膚付属器障害 0.14% (17 例)、肝臓・胆管系障害 0.10% (12 例)、中枢末梢神経系障害 0.08% (10 例)、一般的全身障害 0.08% (10 例) 等であった。高齢者(65 歳以上)での副作用発現率は 2.08% (87/4180) で、65 歳未満の 2.02% (166/8234) と差を認めなかった。小児(15 歳未満)には 49 例に使用されたが、副作用の報告はなかった。妊婦に使用された症例はなかった。

② 詳細な使用成績調査

全国 21 グループ(299 施設)においてミリダシンカプセルの詳細な使用成績調査を実施した。

全般改善度が改善以上の有効率は関節リウマチ 29.9% (61/204)、変形性関節症 57.7% (609/1056)、腰痛症 67.0% (992/1481)、頸肩腕症候群 58.0% (240/414)、肩関節周囲炎 57.9% (305/527) で、全体で 59.9% (2207/3682) であった。

副作用発現率は 4.88% (182/3733) であった。器官別では消化管障害 3.51% (131 例)、皮膚・皮膚付属器障害 0.40% (15 例)、肝臓・胆管系障害 0.32% (12 例)、一般的全身障害 0.27% (10 例) であった。高齢者(65 歳以上)での副作用発現率は 5.47% (74/1352) で、65 歳未満の 4.54% (108/2380) と差を認めなかった。小児(15 歳未満)には 8 例に使用されたが、副作用の報告はなかった。妊婦に使用された症例はなかった。

③ 長期使用成績調査

全国 8 グループ(123 施設)において関節リウマチを対象にミリダシンカプセルの長期使用成績調査(投与期間: 1 年間)を実施した。

635 例中 416 例(65.5%)が 1 年間投与完了した。有効性については改善以上の有効率は 39.0% (241/618) であった。投与量は 270mg/日が 93.0% (575 例) を占めた。全般改善度は入院症例、罹病期間が長い症例、Stage の進行した症例で低く、投与期間の長い症例、併用薬のない症例で高かった。

副作用発現率は 13.29% (84/632) であった。器官別では消化管障害 6.80% (43 例)、皮膚・皮膚付属器障害 2.69% (17 例)、一般的全身障害 1.74% (11 例)、泌尿器系障害 1.27% (8 例)、肝臓・胆管系障害 1.11% (7 例) であった。性別では女性 14.73% (75/509)、男性 7.32% (9/123) と女性で副作用発現率が高かった。高齢者(65 歳以上)13.79% (20/145)、65 歳未満 13.14% (64/487) で差を認めなかった。小児(15 歳未満)、妊婦に使用された症例はなかった。

V. 治療に関する項目

- | | |
|--|---|
| 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)(つづき) | ④ 使用成績調査(ミリダシン錠 90mg)
ミリダシン錠 90mg の使用成績調査(1994 年 6 月 3 日～1994 年 9 月 19 日)を 36 施設で実施した。
全般改善度が改善以上の改善率は関節リウマチ 30.6%(15/49)、変形性関節症 64.6%(31/48)、腰痛症 68.9%(51/74)、頸肩腕症候群 65.2%(15/23)、肩関節周囲炎 77.8%(7/9)で、全体で 58.6%(119/203)であった。副作用発現率は 0.47%(1/212)で、症状は悪心と胃痛であった。高齢者(65 歳以上)での副作用発現率は 0.91%(1/110)で、65 歳未満の 0%(0/102)と差を認めなかった。小児(15 歳未満)、妊婦に使用された症例はなかった。 |
| 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 | ⑤ 特別調査、市販後臨床試験
該当なし

該当しない |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

インドメタシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・
作用機序¹⁹⁾

1) 作用部位

炎症部位

2) 作用機序

プログルメタシンマレイン酸塩は *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、生体内において主として活性代謝物のインドメタシンに変換されてサイクロオキシゲナーゼを阻害し、その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デスプログルミドプログルメタシンに、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。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}

1) 抗炎症作用²⁰⁾

プログルメタシンマレイン酸塩(PGM)の急性及び亜急性・慢性炎症に対する作用を各種実験炎症を用い、等モル量のインドメタシン(IND)と比較検討した。

① 血管透過性亢進抑制作用(Whittle 法)

ddY マウスに被験薬を経口投与し、1 あるいは 4 時間後に起炎剤としてフェニルキノンを腹腔内投与し、30 分後にエバンスブルー液を尾静脈内に注射した。その 30 分後に放血致死させ、腹腔内に漏出した色素量を比色法により求めた。

PGM 及び IND とともに用量依存的な血管透過性亢進抑制作用を示し、1 時間前投与における PGM 及び IND の ED₃₀ 値はそれぞれ 9.8 及び 1.3mg/kg であり、4 時間前投与ではそれぞれ 4.7 及び 0.96mg/kg であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

PGM および IND の血管透過性亢進抑制作用 (4 時間前投与時)

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	動物数	色素量 (μg) (mean \pm S.E.)	抑制率 (%)	ED ₃₀ (mg/kg)
対照		13	44.7 \pm 3.3		
PGM	0.9	14	36.0 \pm 2.4*	19.5	4.7
	3	14	34.3 \pm 2.2*	23.4	
	9	15	30.7 \pm 1.8***	31.4	
	30	13	22.8 \pm 1.8***	49.0	
IND	0.3	12	37.3 \pm 2.3	16.6	0.96
	1	14	30.8 \pm 2.2**	31.1	
	3	14	25.0 \pm 1.4***	44.2	
	10	13	21.1 \pm 1.4***	52.9	

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 (Student の t 検定)

② カラゲニン足浮腫抑制作用

Wistar ラットに被験薬を経口投与し、1、2、4 あるいは 8 時間後にカラゲニン液を右後肢足蹠皮下に注射した。その 3 時間後にラットを屠殺し、左右両後肢足を踝関節の一定位置で切断し、その重量差より足浮腫の強度を測定し、浮腫抑制率を求めた。

PGM 及び IND はともに用量依存的な足浮腫抑制作用を示した。

PGM および IND のカラゲニン足浮腫抑制作用

薬剤	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%) 及び ED ₃₀ (mg/kg)			
		1 hr	2 hr	4 hr	8 hr
PGM	3	0.2	12.7	10.3	-3.7
	9	17.9 15.3	29.4** 7.5	26.2* 9.2	20.6 16.0
	30	43.7***	62.4***	54.4***	41.4**
IND	1	8.7	8.8	13.2	15.9
	3	29.3** 2.8	35.1*** 2.7	30.8* 3.7	22.6 4.6
	10	59.7***	55.5***	40.3**	39.2***

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 (Student の t 検定)

③ 紫外線紅斑抑制作用

Hartley モルモットの背部を脱毛し、被験薬を経口投与し、4 時間後に紫外線を 90 秒間照射した。照射 3 時間後に 3 つの小孔部位における紅斑の程度を 0、0.5 及び 1 の 3 段階で評価し、その合計が 1.5 以下のものを紅斑抑制作用ありとした。

PGM 及び IND はともに用量依存的な紅斑抑制作用を示し、ED₅₀ 値はそれぞれ 13.6 及び 2.1mg/kg であった。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

PGM および IND の紫外線紅斑抑制作用

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	スコア (mean±S.E.)	作用の認められた 動物数	ED ₅₀ (95%信頼限界) (mg/kg)
対 照		2.9±0.1	0/10	
PGM	3	2.8±0.1	1/11	13.6 (7.9~28.8)
	9	2.1±0.2***	3/11	
	30	1.5±0.1***	9/11	
IND	1	2.5±0.2*	2/11	2.1 (1.0~3.6)
	3	1.6±0.1***	8/11	
	10	1.3±0.2***	10/11	

*p<0.05、***p<0.001(Studentのt検定)

④ カラゲニン胸膜炎抑制作用

Wistar ラットに被験薬を経口投与し、1時間後にカラゲニン液を右胸腔内に注射した。6時間後にラットを放血致死させ、胸腔内の滲出液量及び滲出液中の総白血球数を測定した。

PGM 及び IND は胸腔内への滲出液の貯留と白血球の遊走をともに用量依存的に抑制した。

PGM および IND のカラゲニン胸膜炎抑制作用

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	動物数	滲出液量 (mL) (mean±S.E.)	抑制率 (%)	総白血球数 (×10 ⁶) (mean±S.E.)	抑制率 (%)	ED ₃₀ (m/kg)
対 照		8	1.81±0.11		174.0±19.2		
PGM	3	7	1.36±0.14*	24.9	128.9±11.1	25.9	3.7
	9	8	0.74±0.10***	59.1	96.7±8.6**	44.4	
	30	7	0.71±0.11***	60.8	75.9±6.3***	56.4	
IND	1	7	1.24±0.14**	31.5	137.7±11.8	20.9	2.3
	3	7	0.86±0.06***	52.5	114.8±9.6*	34.0	
	10	5	0.78±0.08***	56.9	98.9±9.9*	43.2	
Dexame thasone	0.3	5	0.48±0.04***	73.5	83.9±6.2**	51.8	

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001(Studentのt検定)

⑤ 滲出液貯留抑制作用(カラゲニン肉芽嚢法)

Wistar ラットの背部皮下に空気嚢を作製し、その翌日にカラゲニン液を空気嚢内に注入した。被験薬はカラゲニン注入日より1日1回7日間経口投与し、最終投与の翌日にラットを屠殺し滲出液量を測定した。

PGM 及び IND はともに用量依存的な滲出液の貯留を抑制し、そのED₃₀値はそれぞれ1.4及び0.64mg/kg/dayであった。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

PGM および IND の滲出液貯留抑制作用

薬剤	1日投与量 (mg/kg, p.o.)	動物数	滲出液量 (mL) (mean±S.E.)	抑制率 (%)	ED ₃₀ (mg/kg/day)
対 照		12	32.4±1.9		
PGM	0.75	12	24.9±2.1*	23.0	1.4
	3	12	19.8±2.3***	38.9	
	12	12	15.6±1.8***	51.7	
IND	0.25	11	26.8±1.8*	17.3	0.64
	1	12	21.2±1.8***	34.4	
	4	12	13.5±1.8***	58.4	

*p<0.05、***p<0.001 (Student の t 検定)

⑥ 肉芽増殖抑制作用 (綿球法)

Wistar ラットの両側肩甲部皮下に滅菌した綿球を 1 個ずつ挿入した。被験薬は綿球挿入日より 1 日 1 回 7 日間経口投与し、最終投与の翌日にラットを屠殺し肉芽腫を摘出し乾燥後秤量し、綿球重量を差し引いたものを肉芽重量とした。

PGM 及び IND はともに用量依存的に肉芽増殖を抑制し、その ED₃₀ 値はそれぞれ 5.3 及び 1.6mg/kg/day であった。

PGM および IND の肉芽増殖抑制作用

薬剤	1日投与量 (mg/kg, p.o.)	動物数	肉芽乾燥重量 (mg) (mean±S.E.)	抑制率 (%)	ED ₃₀ (mg/kg/day)
対 照		12	51.5±3.0		
PGM	0.75	12	42.3±2.3*	17.9	5.3
	3	12	39.3±1.7**	23.7	
	12	11	32.6±1.9***	36.7	
IND	0.25	12	41.8±3.1*	18.9	1.6
	1	11	37.8±1.7***	26.7	
	4	11	33.0±2.1***	36.0	

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 (Student の t 検定)

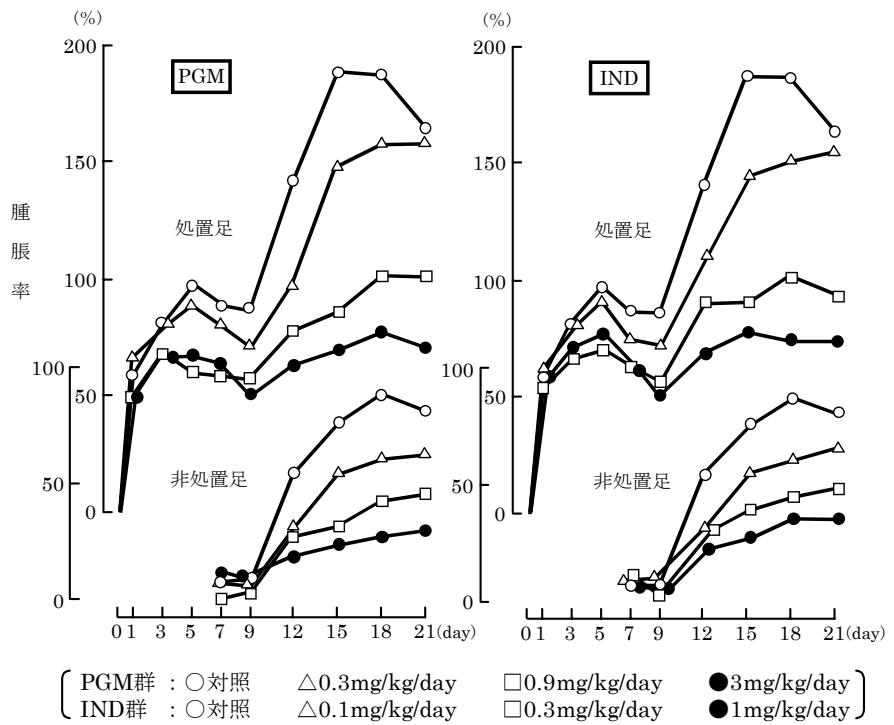
⑦ アジュバント関節炎抑制作用

a. 予防効果

SD ラットを使用し、流動パラフィンに懸濁した *Mycobacterium butyricum* を右後肢足蹠皮内に注射した。被験薬はアジュバント処置日より 1 日 1 回 22 日間経口投与した。投与期間中、左右両後肢の足容積を測定して腫脹率を求めた。

PGM 及び IND はともに、アジュバント処置後ほぼ 5 日をピークとする処置足の一次炎症並びに 9 日目以降の二次炎症 (処置足ならびに非処置足) の腫脹を用量依存的に抑制した。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)



PGM および IND のアジュバント関節炎抑制作用(予防効果)

b. 治療効果

予防効果試験と同様に、SD ラットの左後肢蹠皮内にアジュバントを注射し、15 日目に関節炎の発症が明らかに認められたラットののみを選別し使用した。被験薬は 15 日目より 29 日目までの 15 日間経口投与した。29 日目に非処置足の容積を測定して腫脹率を算出するとともに、関節炎指数を評価した。29 日目の腫脹抑制率で算出した PGM 及び IND の ED₃₀ 値はそれぞれ 4.3 及び 1.1mg/kg/day であった。

PGM および IND のアジュバント関節炎抑制作用(治療効果)

薬 剤	1 日投与量 (mg/kg, p.o.)	腫脹率変化 ^{a)} (mean±S.E.)	抑制率 (%)	ED ₃₀ (mg/kg/day)	関節炎指数 (mean±S.E.)
対 照		108.8±7.3			7.5±0.7
PGM	0.3	91.4±6.5	16.0	4.3	6.2±0.8
	0.9	79.8±2.6**	26.7		5.6±0.8
	3	77.9±1.7***	28.4		3.9±0.9**
	9	73.8±2.9***	32.2		2.2±0.6***
IND	0.1	102.6±4.6	5.7	1.1	8.3±0.8
	0.3	81.1±4.5**	25.5		6.1±0.7
	1	74.5±2.5***	31.5		4.4±0.9*
	3	71.9±2.5***	33.9		2.0±0.5***

a) : 15 日目の腫脹率を 100 とした場合の腫脹率変化
*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001(Student の t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

2) 鎮痛作用²¹⁾

プログルメタシンマレイン酸塩 (PGM) の鎮痛作用をマウス、ラットの
実験動物モデルを用い、等モル量のインドメタシン (IND) と比較検
討した。

① フェニルキノンライジング抑制作用

ddY マウスに被験薬を経口投与し、1 あるいは 4 時間後にフェニル
キノン液を腹腔内注射し、その 10 分後から 10 分間のライジング数
を測定した。対照群のライジング数の 1/2 以下であったマウスを鎮痛
効果ありとした。

PGM 及び IND はともに用量依存的なライジング数を抑制し、1 時
間前投与における ED₅₀ 値はそれぞれ 7.7 及び 2.0mg/kg で、4 時間前
投与における ED₅₀ 値はそれぞれ 4.5 及び 3.1mg/kg であった。

PGM および IND のフェニルキノンライジング抑制作用

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	動物数	ライジング数 (mean±S.E.)	効果の認めら れた動物数	ED ₃₀ (95%信頼限界) (mg/kg)
(a) 1 時間前投与 対 照		16	33.7±1.9	0/16	
PGM	3	14	28.5±3.4	3/14	7.7 (3.8~13.8)
	9	14	17.2±2.4***	8/14	
	30	14	9.1±1.6***	12/14	
IND	1	14	26.4±3.3	3/14	2.0 (1.3~3.0)
	3	14	13.9±2.9***	9/14	
	10	14	2.3±1.1***	14/14	
(b) 4 時間前投与 対 照		16	33.3±1.9	0/16	
PGM	3	14	22.8±3.9*	5/14	4.5 (2.2~7.1)
	9	14	11.1±3.0***	10/14	
	30	14	3.2±1.0***	14/14	
IND	1	14	24.2±2.6**	2/14	3.1 (1.8~5.4)
	3	14	17.4±3.5***	7/14	
	10	14	5.0±1.8***	12/14	

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 (Student の t 検定)

② 硝酸銀関節炎疼痛抑制作用

左後肢踝関節腔内に硝酸銀液を注入後、終夜絶食した Wistar ラッ
トに被験薬を経口投与し、1 時間ごとに 6 時間にわたって啼鳴反応を
測定した。

PGM 及び IND はともに用量依存的に啼鳴反応を抑制し、その ED₅₀
値はそれぞれ 8.1 及び 4.0mg/kg であった。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

③ アジュバント関節炎疼痛抑制作用

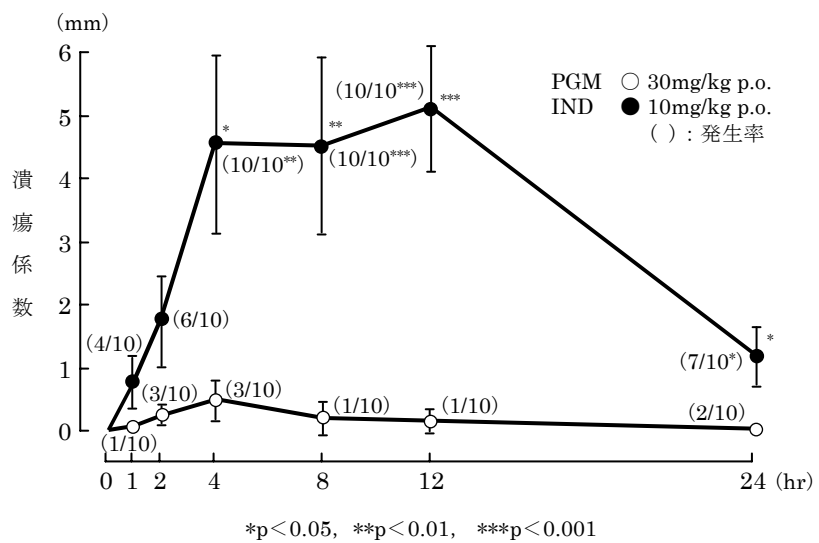
尾根部皮内に流動パラフィンに懸濁した *Mycobacterium butyricum* を注射し、アジュバント処置した SD ラットに被験薬を経口投与し、1 時間ごとに 5 時間にわたって啼鳴反応を測定した。

PGM 及び IND はともに用量依存的に啼鳴反応を抑制し、その ED₅₀ 値はそれぞれ 2.1 及び 0.5mg/kg であった。

3) 胃粘膜障害性²²⁾

Wistar ラットにプログルメタシンマレイン酸塩 (PGM) あるいは PGM と等モル量のインドメタシン (IND) を単回経口投与し、胃粘膜障害の発生を比較検討した。

PGM の胃粘膜障害は投与後 4 時間で最大となり、障害発生率は IND に比して軽度であった。投与 4 時間後の PGM 胃粘膜障害性を IND と比較 (IND モル比換算) すると、絶食ラットで約 1/7、摂餌ラットで約 1/10 であった。



PGM および IND の胃粘膜障害の発生経過 (絶食ラット)

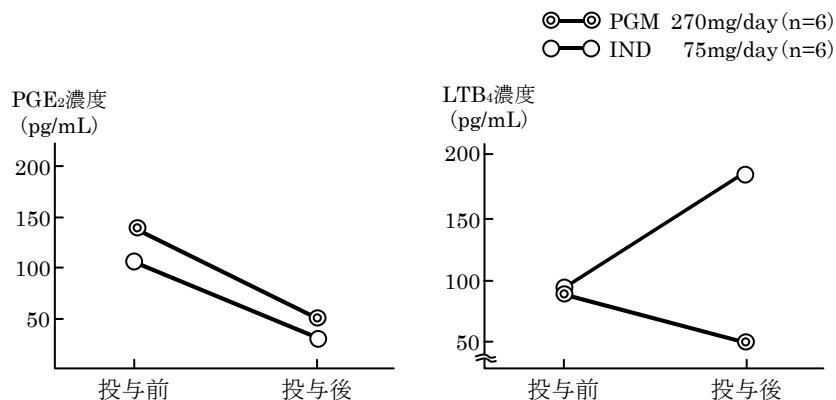
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

4) 関節液中の PGE₂ 及び LTB₄ に及ぼす作用²³⁾

関節水腫を有する変形性膝関節症症例を対照とし、症例を 2 群にわけ PGM 及び IND をそれぞれ 6 週間経口投与し、関節液中のプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 及びロイコトリエン B₄ (LTB₄) の濃度を測定した。

PGM 群では関節液中の PGE₂、LTB₄ ともに減少する傾向を示した。一方、IND 群では関節液中 PGE₂ は減少し、LTB₄ は増加する傾向を示した。



変形性膝関節症の関節液 PGE₂、LTB₄ 濃度

〈薬理学的特徴〉

① 抗炎症作用及び鎮痛作用

PGM の抗炎症作用及び鎮痛作用を各種動物実験モデルを用い、等モル量の IND (重量比で PGM : IND = 3 : 1) と比較した。PGM は急性炎症に対して IND と同等か若干弱い、白血球浸潤抑制作用は IND よりも強いものであった。亜急性・慢性炎症に対しては IND よりも強い、同等の効果を示した。また、PGM の鎮痛作用は IND に匹敵するものであった。

② 胃腸管障害作用

PGM の胃粘膜障害作用は UD₅₀ 値で比較するとモル比で IND の約 1/7、小腸粘膜障害作用は約 1/2 であり、IND に比べ著しく弱かった。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{20~23)}
(つづき)

PGM および IND の薬理的プロファイルの比較

試験項目			PGM	IND	$\frac{IND}{PGM}$
			(μ mol/kg)		
抗炎症作用					
急性炎症					
血管透過性亢進	マウス				
1時間前投与時		ED ₃₀	9.1	3.6	0.4
4 "		ED ₃₀	4.4	2.7	0.6
カラゲニン足浮腫	ラット				
1時間前投与時		ED ₃₀	14.2	7.8	0.5
4 "		ED ₃₀	8.5	10.3	1.2
紫外線紅斑	モルモット	ED ₃₀	12.6	5.9	0.5
カラゲニン胸膜炎	ラット				
白血球浸潤		ED ₃₀	3.4	6.4	1.9
亜急性炎症					
カラゲニン肉芽嚢	ラット	ED ₃₀	1.3	1.8	1.4
綿球肉芽腫	ラット	ED ₃₀	4.9	4.5	0.9
慢性炎症					
アジュバント関節炎	ラット				
予防効果(非処置足)		ED ₃₀	0.40	0.56	1.4
治療効果		ED ₃₀	4.0	3.1	0.8
鎮痛作用					
フェニルキノンライジング	マウス				
1時間前投与時		ED ₅₀	7.2	5.6	0.8
4 "		ED ₅₀	4.2	8.7	2.1
硝酸銀関節炎疼痛	ラット	ED ₅₀	7.5	11.2	1.5
アジュバント関節炎疼痛	ラット	ED ₅₀	2.0	1.4	0.7
胃腸管障害作用					
胃粘膜障害	ラット	UD ₅₀	62.3	8.9	0.1
小腸粘膜障害	ラット	UD ₅₀	9.0	5.3	0.6

③ 治療係数

薬理効果(ED₃₀あるいはED₅₀値)及び胃粘膜障害(投与4時間後のUD₅₀値)指数を用いて治療計数を算出した。

PGM の治療計数は IND と比較して高い値を示した。これは、PGM が等モル量の IND と比較して薬理効果においてはほぼ同等であるにもかかわらず、胃粘膜障害作用が弱いことに基づくものである。

PGM および IND の治療係数の比較

薬理作用	治療係数 ^{a)}	
	PGM	IND
抗炎症作用		
血管透過性亢進(4時間前投与時)	14.3	3.3
カラゲニン足浮腫(4時間前投与時)	7.3	0.9
カラゲニン肉芽嚢	47.9	5.0
アジュバント関節炎(予防効果、非処置足)	156.0	16.0
鎮痛作用		
フェニルキノンライジング(4時間前投与時)	14.9	1.0
硝酸銀関節炎疼痛	8.3	0.8

a) : 胃粘膜障害用量(UD₅₀)/効力用量(ED₃₀あるいはED₅₀)

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当試料なし

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

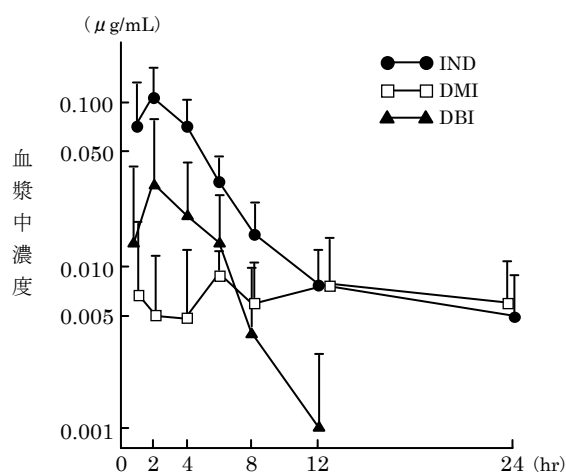
プログルメタシンマレイン酸塩 90mg 単回経口投与におけるインドメタシンの T_{max} : 2.4 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{24, 25)}

1) 単回投与²⁴⁾

健康成人男子にプログルメタシンマレイン酸塩 (PGM) 90mg を経口投与し、PGM 及びその代謝物の血漿中濃度を HPLC 法及びガスクロマト質量分析法により測定した。

主代謝物はインドメタシン (IND) [C_{max} : 0.113 μ g/mL、 T_{max} : 2.4 時間]、次いでデスベンゾイルインドメタシン (DBI)、デスメチルインドメタシン (DMI) であり、未変化体 (PGM) は確認されなかった。



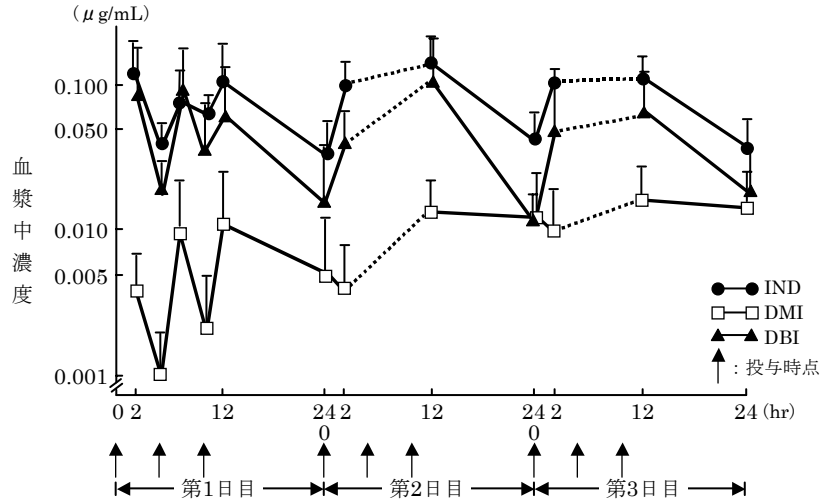
ヒトにプログルメタシンマレイン酸塩を経口投与した後の血漿中濃度
(投与量 : 90mg, n=10)

2) 連続投与²⁴⁾

健康成人男子にプログルメタシンマレイン酸塩 90mg を 1 日 3 回、3 日間連続経口投与した。

血漿中主代謝物は単回投与の場合と同様 IND であり、次いで DBI が IND 濃度に対応した推移を示した。IND、DBI は第 1 日目の投与ですでに定常状態に達していたが、DMI は投与の繰り返しの増加する傾向が認められ、3 日目にはほぼ定常状態に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{24, 25)}
(つづき)



ヒトにプログルメタシンマレイン酸塩を3日間連続経口投与した後の血漿中濃度(投与量: 90mg×3/day×3day, n=6)

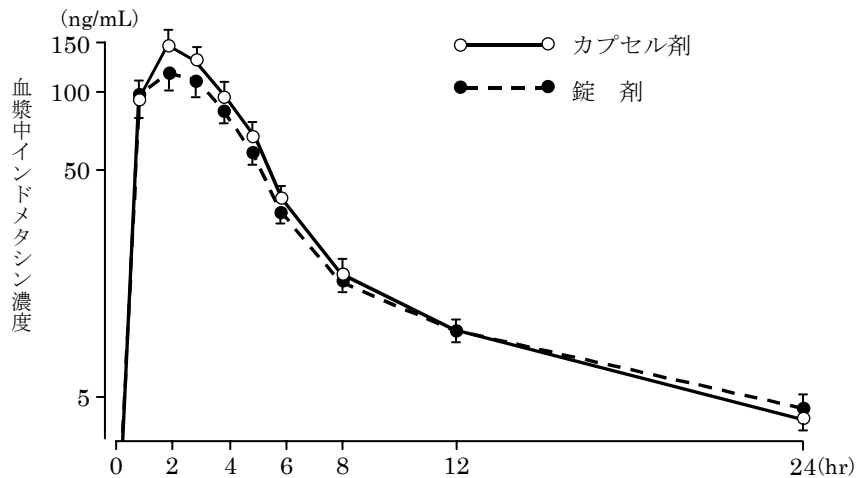
3) 生物学的同等性²⁵⁾

ミリダシンの錠剤とカプセル剤の生物学的同等性試験を行った。

健康成人男性による1群10名のクロスオーバー法により、ミリダシン90mg(各1錠及びカプセル)経口投与後の血漿中のプログルメタシンマレイン酸塩(PGM)及びその主たる活性代謝物であるインドメタシン(IND)を経時的に測定した。

PGMは全ての検体において検出されなかった。

INDの血漿中濃度による同等性比較において、錠剤とカプセル剤の各パラメータ[AUC、C_{max}、T_{max}及びMRT(平均滞留時間)]が同等であり、2製剤は生物学的に同等であると判断された。



経口投与後の血漿中インドメタシン濃度推移(n=20)

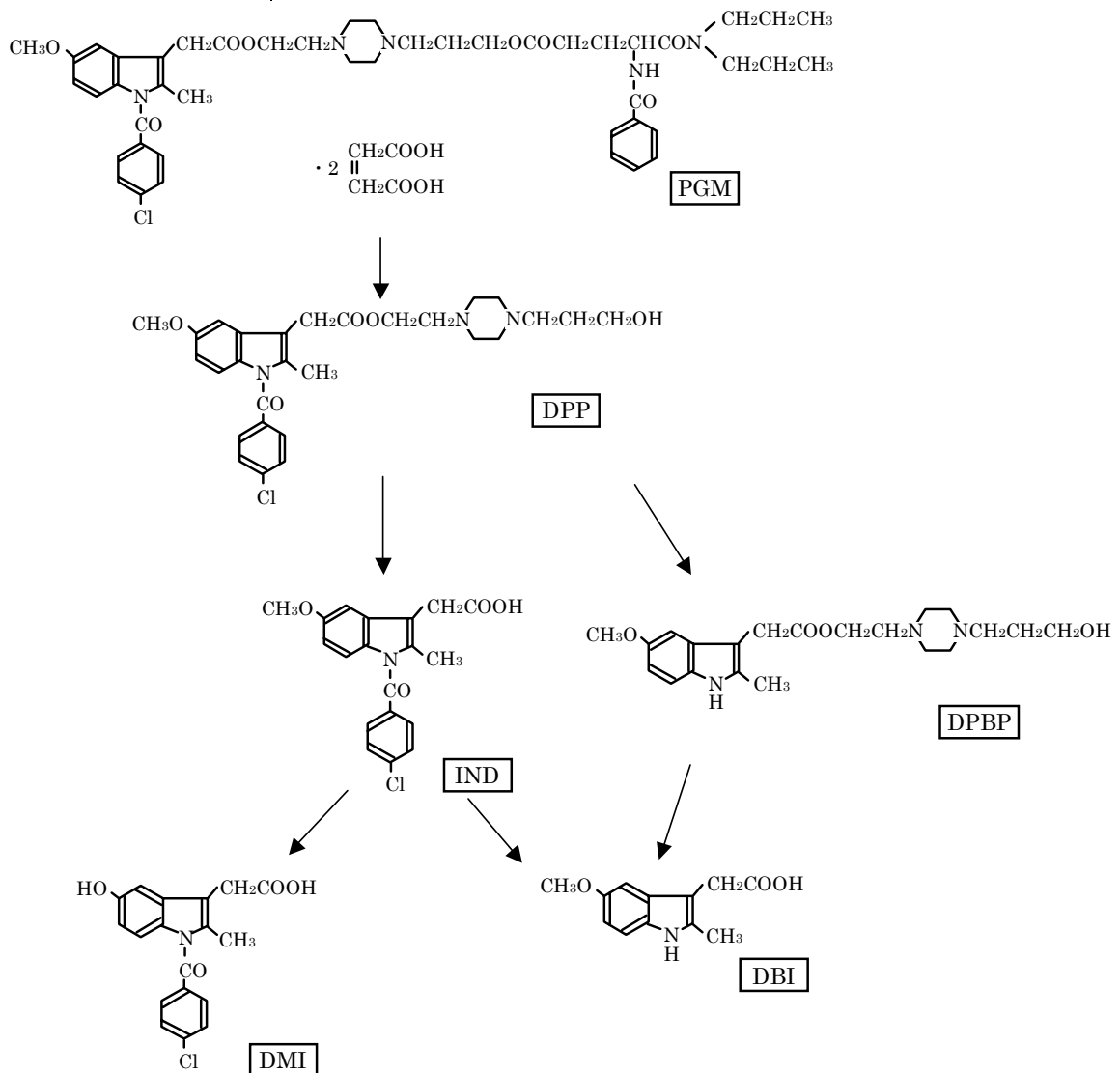
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域	該当資料なし																																			
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし																																			
(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²⁴⁾																																				
(1) コンパートメントモデル	プログルメタシンマレイン酸塩 90mg を健康成人に単回経口投与後のインドメタシンの薬物速度論的パラメータを示す (n=10、mean±S.D.)。																																			
(2) 吸収速度定数	$C_{max} : 0.113 \pm 0.049 \mu\text{g/mL}$																																			
(3) バイオアベイラビリティ	$AUC : 0.581 \pm 0.202 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$																																			
(4) 消失速度定数	$T_{1/2} : 2.0 \pm 0.65 \text{ hr}$																																			
(5) クリアランス																																				
(6) 分布容積																																				
(7) 血漿蛋白結合率 ²⁶⁾	<p><参考>血漿蛋白結合</p> <p>ラット、モルモット、イヌ、ヒトの血清および牛血清アルブミン(BSA)と¹⁴C-プログルメタシンマレイン酸塩(PGM)、¹⁴C-デスプログルミドプログルメタシン(DPP)、¹⁴C-インドメタシン(IND)との蛋白結合率はINDが最も高く、PGM、DPPは非常に低い値を示した。また¹⁴C-PGMをラットおよびイヌに経口投与し6時間後の血漿中の蛋白結合率を測定した結果、いずれも90%以上の高い値を示した。</p> <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <caption>各種動物およびヒトの血清蛋白結合率</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">蛋白結合率(%)</th> </tr> <tr> <th>PGM</th> <th>DPP</th> <th>IND</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSA</td> <td><2 (40)^{a)}</td> <td>—^{b)}</td> <td>70 (40)</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>7 (55.3)</td> <td>—</td> <td>87 (50.7)</td> </tr> <tr> <td><i>In vitro</i>^{c)} モルモット</td> <td><2 (51.9)</td> <td>—</td> <td>31 (50.7)</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>20 (56.0)</td> <td><2 (75.7)</td> <td>83 (69.4)</td> </tr> <tr> <td>ヒト</td> <td>32 (66.9)</td> <td>13 (62.5)</td> <td>86 (78.2)</td> </tr> <tr> <td><i>In vivo</i>^{d)} ラット</td> <td>99.9</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>96.5</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) : Serum protein content, mg/mL b) : Not measured c) : PGM 50 μM, DPP 50 μM, IND 25 μM d) : PGM 24mg/kg</p>		蛋白結合率(%)			PGM	DPP	IND	BSA	<2 (40) ^{a)}	— ^{b)}	70 (40)	ラット	7 (55.3)	—	87 (50.7)	<i>In vitro</i> ^{c)} モルモット	<2 (51.9)	—	31 (50.7)	イヌ	20 (56.0)	<2 (75.7)	83 (69.4)	ヒト	32 (66.9)	13 (62.5)	86 (78.2)	<i>In vivo</i> ^{d)} ラット	99.9	—	—	イヌ	96.5	—	—
	蛋白結合率(%)																																			
	PGM	DPP	IND																																	
BSA	<2 (40) ^{a)}	— ^{b)}	70 (40)																																	
ラット	7 (55.3)	—	87 (50.7)																																	
<i>In vitro</i> ^{c)} モルモット	<2 (51.9)	—	31 (50.7)																																	
イヌ	20 (56.0)	<2 (75.7)	83 (69.4)																																	
ヒト	32 (66.9)	13 (62.5)	86 (78.2)																																	
<i>In vivo</i> ^{d)} ラット	99.9	—	—																																	
イヌ	96.5	—	—																																	

3. 吸 収	経口投与後、消化管より速やかに吸収される。
4. 分 布	
(1) 血液—脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液—胎盤関門通過性 ²⁷⁾	<p>該当資料なし</p> <p><参考>胎児への移行性(ラット)</p> <p>妊娠 11 及び 18 日目の Wistar ラットに ¹⁴C-プログルメタシンマレイン酸塩(24mg/kg)を経口投与し、母獣の主要生殖器官及び胎児中の放射能を測定した結果、卵巣、胎盤及び子宮の放射能は母獣血液中濃度の 1/2 以下で、胎児及び羊水ではさらに低値を示した。</p>
(3) 乳汁への移行性 ²⁷⁾	<p>該当資料なし</p> <p><参考>乳汁への移行性(ラット)</p> <p>授乳期の Wistar ラットに ¹⁴C-プログルメタシンマレイン酸塩(24mg/kg)を経口投与後の乳汁中放射能は、いずれの時間でも血液中濃度よりも低かった。</p>
(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 ^{27, 28)}	<p>該当資料なし</p> <p><参考>組織中濃度(ラット²⁷⁾、イヌ²⁸⁾)</p> <p>Wistar ラットに ¹⁴C-プログルメタシンマレイン酸塩(24mg/kg)を経口投与した後の各組織中の放射能の推移を測定した結果、肝、腎、膀胱、肺、心及び消化管組織で高い放射能が認められ、脳、睾丸、筋肉及び脂肪組織では低かった。</p> <p>Beagle 犬に ¹⁴C-プログルメタシンマレイン酸塩(24mg/kg)を経口投与した後の組織中放射能濃度は、肝、腎、肺、脾、リンパなどで血液中放射能に対して同等かそれ以上の高い値を示した。</p>
5. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路 ²⁶⁾	<p>代謝部位：小腸、血漿及び肝</p> <p>代謝経路：</p> <p><参考></p> <p>プログルメタシンマレイン酸塩(PGM)は、まずデスプログルミドプログルメタシン(DPP)とプログルミドになった後、DPPは主にインドメタシン(IND)からデスメチルインドメタシン(DMI)、デスベンゾイルインドメタシン(DBI)へ代謝される一方、一部脱ベンゾイル化しデスプログルミドデスベンゾイルプログルメタシン(DPBP)を経てDBIになる代謝経路が考えられる。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 代謝部位及び
代謝経路²⁶⁾(つづき)



(2) 代謝に關与する酵素
(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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

プログルメタシンマレイン酸塩(PGM)の脱プログルミド体であるデスプログルミドプログルメタシン(DPP)及び主代謝物のインドメタシン(IND)に PGE₂ 生成抑制作用が認められた。

(5) 活性代謝物の速度
論的パラメータ

「VII-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

6. 排泄^{24, 27)}

(1) 排泄部位及び経路

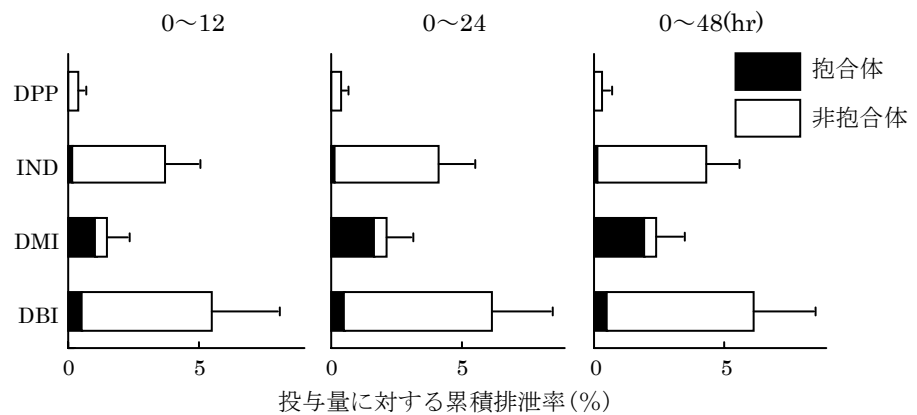
主として糞中に排泄され、尿中にはわずかと考えられる。

(2) 排泄率

1) 単回投与での尿中排泄²⁴⁾

(3) 排泄速度

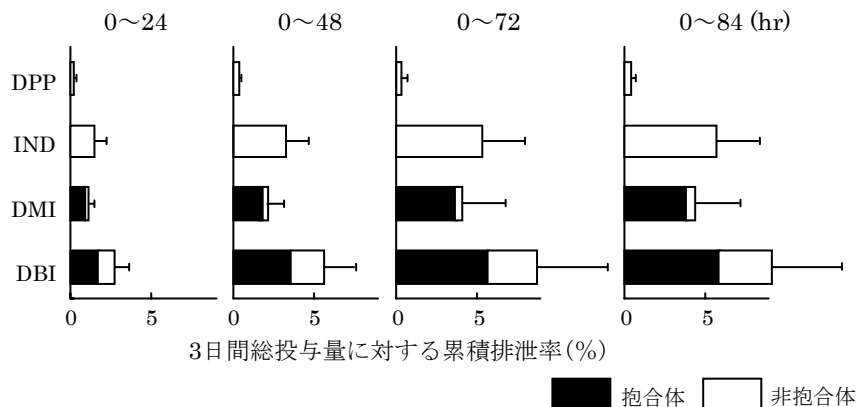
健康成人男子にプログルメタシンマレイン酸塩 (PGM) 90mg 経口投与後 48 時間までに尿中へ排泄された代謝物の総和は投与量の 13.1%であった。主代謝物はデスベンゾイルインドメタシン (DBI) で 6.1%が排泄され、次いでインドメタシン (IND) 4.3%、デスメチルインドメタシン (DMI) 2.4%であり、中間代謝物デスプログルミドプログルメタシン (DPP) の排泄は 0.4%と低かった。未変化体 (PGM) の排泄は認められなかった。



ヒトにプログルメタシンマレイン酸塩を経口投与した後の尿中累積排泄率 (投与量：90mg, n=10)

2) 連続投与での尿中排泄²⁴⁾

健康成人男子にプログルメタシンマレイン酸塩 (PGM) 90mg を 1 日 3 回、3 日間連続経口投与した時の各代謝物の尿中排泄率は単回投与とほぼ同じであり、反復投与による代謝の変動は認められなかった。



ヒトにプログルメタシンマレイン酸塩を 3 日間連続経口投与した時の尿中累積排泄率 (投与量：90mg×3/day×3days, n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率 (3) 排泄速度 (つづき)	3) <参考>尿、糞中排泄(ラット) ²⁷⁾ 雌雄性 Wistar ラットに ¹⁴ C-プログルメタシンマレイン酸塩を経口投与した後の尿、糞中への放射能の排泄率を測定した結果、雌雄ともに投与後 72 時間までに尿中に約 25%、糞中に約 70%排泄され、体内残存は投与量の 1%以下であった。 4) <参考>胆汁中排泄(ラット) ²⁷⁾ Wistar ラットに ¹⁴ C-プログルメタシンマレイン酸塩を経口投与した後の胆汁中への放射能の排泄率を測定した結果、投与後 72 時間までに約 60%排泄された。
7. 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

該当なし

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

・禁忌

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 消化性潰瘍のある患者(ただし、「慎重投与」の項(2)参照) [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、消化性潰瘍が悪化するおそれがある。]
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. 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]
4. 重篤な腎障害のある患者 [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、腎障害が悪化するおそれがある。]
5. 重篤な心機能不全のある患者 [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、心機能不全が悪化するおそれがある。]
6. 重篤な高血圧症の患者 [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。]
7. 重篤な膵炎の患者 [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。]
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。]
10. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
11. トリアムテレンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

・原則禁忌

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

小児 [他剤が無効又は使用できない関節リウマチに対して投与する場合には慎重に投与すること(「小児等への投与」の項参照)]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当なし

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 [消化性潰瘍が再発するおそれがある(「禁忌」の項参照)。]
- (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 [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ので、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。]
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常が悪化又は再発するおそれがある。]
- (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。]
- (5) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害が悪化又は再発するおそれがある。]
- (6) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎障害が悪化又は再発するおそれがある(「禁忌」の項参照)。]
- (7) 心機能異常のある患者 [心機能異常が悪化するおそれがある(「禁忌」の項参照)。]
- (8) 高血圧症の患者 [血圧が上昇するおそれがある(「禁忌」の項参照)。]
- (9) 膵炎の患者 [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。]
- (10) 過敏症の既往歴のある患者
- (11) 気管支喘息の患者 [喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (12) 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。]
- (13) 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、急性腎不全を起こしたとの報告がある。]
- (14) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (2) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。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。
- (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。
 - 1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（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。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (5) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (6) 高齢者には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (7) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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ので、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）	相互に副作用が増強され、急性腎不全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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

(2) 併用注意（併用に注意すること）

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ので、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 レビパリン クロピドグレル等	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 ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤	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 A-II受容体拮抗剤	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
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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要²⁹⁾

承認時及び再審査終了時(錠、カプセル)における副作用評価可能症例は18178例であり、副作用発現率は3.6%(659例)であった。主な副作用は胃痛1.2%、悪心0.3%、消化不良0.2%、胃炎0.2%、食欲不振0.2%、下痢0.2%等の消化器症状及び発疹0.2%、肝機能異常(AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等)0.2%、浮腫0.2%等であった²⁹⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用〔()内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。〕

- 1) 消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管穿孔、消化管出血(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状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。
- 2) ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状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。
- 3) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(発疹、浮腫、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。
- 4) 喘息発作：喘息発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。
- 5) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 血小板減少、出血傾向、白血球減少、溶血性貧血：血小板減少(0.1%未満)、出血傾向、白血球減少、溶血性貧血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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と
初期症状
(つづき)

(2) 重大な副作用(活性代謝物)

本剤の活性代謝物のインドメタシンで次の重大な副作用があらわれたとの報告があるので、異常が認めら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。

- 1) 腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎
- 2) 再生不良性貧血、骨髄抑制
- 3) 中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎
- 4) 間質性腎炎
- 5) 痙攣、昏睡、錯乱
- 6) 性器出血
- 7) うっ血性心不全、肺水腫
- 8) 血管浮腫
- 9) 角膜混濁、網膜障害：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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

次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減量、休薬など適切な処置を行うこと。なお、過敏症、眼の異常等があらわれた場合には投与を中止すること。

頻度 分類	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、痒痒感	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(GOT)・ALT(GPT)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	

発生原因：主として本剤の薬理作用であるプロスタグランジン合成阻害作用により副作用が生じると考えられる。

処置方法：減量又は投与中止する。なお、症状により適切な処置を行う。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧 ^{1~14, 29)}

副作用の発現状況（臨床検査値異常を含む）は、承認時迄の調査では副作用発現率は 11.11%（140 例/1260 例）、使用成績調査（1988 年 9 月～1994 年 9 月）では副作用発現率は 3.07%（519 例/16918 例）であった。

副作用発現率

対 象	時 期	承認時までの 調 査	使用成績調査	合 計
調査施設数		140	1086	1168
副作用評価症例数		1260	16918	18178
副作用発現症例数		140	519	659
副作用発現件数		210	605	815
副作用発現症例率(%)		11.11	3.07	3.63

副作用器官別大分類	副作用の発現件数(%)
副作用の種類	(ただし器官別大分類は症例数)

皮膚・皮膚付属器障害	15(1.19)	49(0.29)	64(0.35)
発 疹	8(0.63)	37(0.22)	45(0.25)
痒痒感	7(0.56)	16(0.09)	23(0.13)
蕁麻疹	1(0.08)	2(0.01)	3(0.02)
皮膚炎		2(0.01)	2(0.01)
筋・骨格系障害	0	1(0.01)	1(0.01)
関節痛		1(0.01)	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	13(1.03)	16(0.09)	29(0.16)
頭 痛	10(0.79)	3(0.02)	13(0.07)
めまい	4(0.32)	11(0.07)	15(0.08)
手指しびれ(感)		2(0.01)	2(0.01)
もうろう状態		1(0.01)	1(0.01)
ふるえ		1(0.01)	1(0.01)
自律神経系障害	0	1(0.01)	1(0.01)
発 汗		1(0.01)	1(0.01)
視覚障害	4(0.32)	3(0.02)	7(0.04)
眼の充血	3(0.24)		3(0.02)
霧 視(感)		2(0.01)	2(0.01)
羞 明	1(0.08)		1(0.01)
視力障害		1(0.01)	1(0.01)
聴覚・前庭障害	2(0.16)	0	2(0.01)
耳 鳴	2(0.16)		2(0.01)
その他の特殊感覚障害	3(0.24)	2(0.01)	5(0.03)
味覚障害	3(0.24)	2(0.01)	5(0.03)
精神障害	2(0.16)	5(0.03)	7(0.04)
眠 気	2(0.16)	5(0.03)	7(0.04)
消化管障害	99(7.86)	367(2.17)	466(2.56)
胃 痛	59(4.68)	156(0.92)	215(1.18)
消化不良	16(1.27)	22(0.13)	38(0.21)
悪 心	15(1.19)	43(0.25)	58(0.32)
便 秘	10(0.79)	7(0.04)	17(0.09)
食欲不振	9(0.71)	25(0.15)	34(0.19)
下 痢	9(0.71)	19(0.11)	28(0.15)
腹 痛	5(0.40)	20(0.12)	25(0.14)
口内炎	5(0.40)	18(0.11)	23(0.13)
口 渴	2(0.16)	5(0.03)	7(0.04)
腹部膨満感	1(0.08)	6(0.04)	7(0.04)
嘔 吐	1(0.08)	7(0.04)	8(0.04)
舌 炎	1(0.08)	4(0.02)	5(0.03)
胃腸出血	1(0.08)	2(0.01)	3(0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧^{1~14, 29)}
(つづき)

対 象	時 期	承認時までの 調 査	使用成績調査	合 計
胃 炎			38(0.22)	38(0.21)
胃腸障害			16(0.09)	16(0.09)
消化性潰瘍			9(0.05)	9(0.05)
口角炎			2(0.01)	2(0.01)
ゲップ			1(0.01)	1(0.01)
舌 苔			1(0.01)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害		6(0.48)	31(0.18)	37(0.20)
AST(GOT)上昇		6(0.48)	5(0.03)	11(0.06)
ALT(GPT)上昇		5(0.40)	6(0.04)	11(0.06)
ウロビリノーゲン上昇		1(0.08)	1(0.01)	2(0.01)
肝機能異常			24(0.14)	24(0.13)
代謝・栄養障害		4(0.32)	6(0.04)	10(0.06)
Al-P 上昇		3(0.24)	1(0.01)	4(0.02)
尿 糖		1(0.08)		1(0.01)
高脂血症			2(0.01)	2(0.01)
LDH 上昇			1(0.01)	1(0.01)
BUN 低下			1(0.01)	1(0.01)
高尿酸血症			1(0.01)	1(0.01)
心・血管障害(一般)		0	3(0.02)	3(0.02)
血圧上昇			3(0.02)	3(0.02)
心拍数・心リズム障害		2(0.16)	3(0.02)	5(0.03)
動 悸		2(0.16)	3(0.02)	5(0.03)
呼吸器系障害		0	2(0.01)	2(0.01)
鼻 閉			2(0.01)	2(0.01)
赤血球障害		0	8(0.05)	8(0.04)
貧 血			8(0.05)	8(0.04)
白血球・網内系障害		0	8(0.05)	8(0.04)
好酸球増多(症)			4(0.02)	4(0.02)
白血球減少			3(0.02)	3(0.02)
白血球増多(症)			1(0.01)	1(0.01)
血小板・出血凝血障害		1(0.08)	0	1(0.01)
血小板減少		1(0.08)		1(0.01)
泌尿器系障害		1(0.08)	19(0.11)	20(0.11)
尿沈渣の異常(赤血球)		1(0.08)	1(0.01)	2(0.01)
蛋白尿			7(0.04)	7(0.04)
血中クレアチニン上昇			2(0.01)	2(0.01)
BUN 上昇			3(0.02)	3(0.02)
頻 尿			2(0.01)	2(0.01)
腎機能障害			2(0.01)	2(0.01)
尿黄染			1(0.01)	1(0.01)
尿量減少			1(0.01)	1(0.01)
女性生殖(器)障害		0	1(0.01)	1(0.01)
乳房痛			1(0.01)	1(0.01)
一般的全身障害		15(1.19)	30(0.18)	45(0.25)
浮 腫		7(0.56)	21(0.12)	28(0.15)
発 熱		3(0.24)		3(0.02)
全身倦怠感		2(0.16)	7(0.04)	9(0.05)
胸部圧迫感		1(0.08)		1(0.01)
胸内苦悶感		1(0.08)		1(0.01)
脱力感		1(0.08)		1(0.01)
ほてり			2(0.01)	2(0.01)
さむけ			1(0.01)	1(0.01)

臨床検査値異常も含む

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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²⁹⁾

使用成績調査のデータについて、調査別に背景別副作用発現率を示した。

調査別背景別副作用発現率

背景因子		副作用発生 頻度調査	錠 剤	詳細な 使用成績調査	長期 使用成績調査
総計		253/12434 (2.03%)	1/212 (0.47%)	182/3733 (4.88%)	84/632 (13.29%)
性	男	73/5313 (1.37%)	0/77 (0%)	49/1384 (3.54%)	9/123 (7.32%)
別	女	180/7117 (2.53%)	1/135 (0.74%)	133/2349 (5.66%)	75/509 (14.73%)
	不明・未記載	0/4 (0%)			
年	≤ 29 歳	25/1098 (2.28%)	0/5 (0%)	7/224 (3.13%)	4/23 (17.39%)
別	30 歳 ≤ ≤ 39 歳	14/1059 (1.32%)	0/12 (0%)	8/234 (3.42%)	3/49 (6.12%)
	40 歳 ≤ ≤ 49 歳	40/1911 (2.09%)	0/19 (0%)	22/535 (4.11%)	20/148 (13.51%)
	50 歳 ≤ ≤ 59 歳	61/2711 (2.25%)	0/39 (0%)	45/903 (4.98%)	26/179 (14.53%)
年	60 歳 ≤ ≤ 69 歳	57/2790 (2.04%)	0/62 (0%)	48/929 (5.17%)	19/155 (12.26%)
別	70 歳 ≤	56/2845 (1.97%)	1/75 (1.33%)	52/907 (5.73%)	12/78 (15.38%)
	不明・未記載	0/20 (0%)		0/1 (0%)	
使	関節リウマチ	44/1176 (3.74%)	0/49 (0%)	17/207 (8.21%)	84/628 (13.38%)
用	変形性関節症	40/2588 (1.55%)	0/48 (0%)	61/1062 (5.74%)	
理	腰痛症	73/4082 (1.79%)	1/74 (1.35%)	49/1488 (3.29%)	
由	頸肩腕症候群	26/1210 (2.15%)	0/23 (0%)	22/420 (5.24%)	
	肩関節周囲炎	14/837 (1.67%)	0/9 (0%)	29/537 (5.40%)	
	効能外疾患	38/1734 (2.19%)	0/6 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)
	効能疾患複数	18/807 (2.23%)	0/3 (0%)	4/17 (23.53%)	
一	90mg	1/25 (4.00%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
日	180mg	10/427 (2.34%)	0/22 (0%)	2/55 (3.64%)	1/11 (9.09%)
投	270mg	239/11905 (2.01%)	1/188 (0.53%)	179/3651 (4.90%)	79/593 (13.32%)
与	360mg 以上	0/27 (0%)		0/3 (0%)	1/5 (20.00%)
量	投与量変更	3/50 (6.00%)	0/1 (0%)	1/23 (4.35%)	2/21 (9.52%)
	不明・未記載				1/1 (100%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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²⁹⁾ (つづき)

背景因子		副作用発生頻度調査	錠剤	詳細な使用成績調査	長期使用成績調査
総投与日数(累積)	1日 ≤ ≤ 14日	150/12426 (1.21%)	1/212 (0.47%)	90/3729 (2.41%)	19/631 (3.01%)
	15日 ≤ ≤ 28日	44/9712 (0.45%)	0/199 (0%)	52/3293 (1.58%)	13/606 (2.15%)
	29日 ≤ ≤ 56日	29/6809 (0.43%)	0/174 (0%)	26/2435 (1.07%)	15/581 (2.58%)
	57日 ≤ ≤ 84日	14/3921 (0.36%)	0/10 (0%)	5/555 (0.90%)	8/549 (1.46%)
	85日 ≤ ≤ 168日	12/2559 (0.47%)		5/309 (1.62%)	21/527 (3.98%)
	169日 ≤	2/901 (0.22%)		1/96 (1.04%)	7/465 (1.51%)
	不明・未記載	2/8 (25.00%)		3/4 (75.00%)	1/1 (100%)
合併症	なし	174/9659 (1.80%)	0/108 (0%)	121/2882 (4.20%)	66/494 (13.36%)
	あり	79/2775 (2.85%)	1/104 (0.96%)	61/851 (7.17%)	18/138 (13.04%)
体質	アレルギーなし	242/12221 (1.98%)	1/203 (0.49%)	176/3657 (4.81%)	69/544 (12.68%)
	アレルギーあり	11/212 (5.19%)	0/9 (0%)	6/76 (7.89%)	6/26 (23.08%)
	不明・未記載	0/1 (0%)			9/62 (14.52%)

()は副作用症例発現率
(なお、各調査間には93例(副作用発現例1例を含む)の重複例が存在する。)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：

- 1) 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には投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹・発赤、痒痒感、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では副作用があらわれやすいので、少量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(「重要な基本的注意」の項参照)。

(解説)

本剤の使用成績調査(頻度調査、詳細調査、長期調査)において65歳未満と65歳以上の高齢者で副作用発現率を比較したが、高齢者における副作用の増加は認められなかった²⁹⁾。しかし、一般に高齢者で生理機能(肝機能、腎機能等)が低下しており、副作用があらわれやすいことから、少量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。また、使用は必要最小限にとどめる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{27, 30~37)}

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。
- 1) 本剤の活性代謝物のインドメタシンで、妊娠末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、羊水過小症が起きたとの報告がある。また、妊娠末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。^{30~34)}
 - 2) 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。³⁵⁾
 - 3) 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。³⁶⁾
- (2) 授乳婦に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²⁷⁾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³⁷⁾が報告されている。]

11. 小児等への投与²⁹⁾

- (1) 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。[使用経験が少ない。]
- (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。]

(解説)

本剤の使用成績調査において小児 57 例(9 歳~14 歳)が収集され、副作用発現例はなかったが²⁹⁾、少数例であり、安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当なし

13. 過量投与

本剤では過量投与の報告はない。

本剤の活性代謝物のインドメタシンで報告されている痙攣、錯乱、失見当識等が認められた場合には支持療法、対症療法を行う。なお、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) 服用時：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。
- (2) 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^{38~41)}

- (1) 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。
- (2) 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。^{38~41)}

16. その他

該当なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ^{42, 43)}

(1) 薬効薬理試験

「IV. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当試料なし

(3) 安全性薬理試験

プログルメタシンマレイン酸塩は静脈内投与及び *in vitro* の試験において、心筋及び平滑筋に対して非特異的な弛緩作用を示した。しかし、経口投与では最高用量(48mg/kg)においても静注時にみられた作用は認められなかった。その作用パターンは、インドメタシンとほぼ同様であり、その程度は、インドメタシンに比べ自発運動量、腸管炭末輸送、尿・電解質排泄等の抑制作用が弱かった。

試験項目	使用動物 (種、系統、性)	投与経路	投与量	結果		
中枢神経系に対する作用	1) 自発運動量に対する作用	マウス、ddY、雄	p.o.	6, 12, 24, 48 mg/kg	影響なし	
	2) hexobarbital 睡眠に対する作用	マウス、ddY、雄	p.o.	6, 12, 24, 48 mg/kg	影響なし	
	3) 抗けいれん作用	a. 最大電撃けいれん	マウス、ddY、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
		b. pentylenetetrazol けいれん	マウス、ddY、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
		c. strychnine けいれん	マウス、ddY、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
	4) 協調運動に対する作用	マウス、ddY、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし	
	5) 条件行動に対する作用	a. 条件情動反応	ラット、Wistar、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
		b. Sidman 型条件回避反応	ラット、Wistar、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
	6) 脳波に対する作用	a. 自発脳波	ウサギ、日本白色種、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
		b. 覚醒反応	ウサギ、日本白色種、雄	i.v.	6, 12, 24, 48mg/kg	24mg/kg で覚醒波
c. 漸増反応		ウサギ、日本白色種、雄	p.o.	6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし	
呼吸・循環器系に対する作用	1) 麻酔下の呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図に対する作用	イヌ、Beagle、雄	i.v.	0.09, 0.19, 0.38, 0.75, 1.5, 3.0mg/kg	呼吸 0.38mg/kg より呼吸数増加 血圧 0.19mg/kg より下降 心拍数 0.19mg/kg より減少 血流量 0.19mg/kg より増加、1.5mg/kg より減少傾向 心電図 1.5mg/kg よりP波低下、消失、逆転	
	2) 無麻酔下の血圧、心拍数、心電図による作用	イヌ、Beagle、雄	p.o.	48mg/kg	影響なし	
	3) 無麻酔下の血圧に対する作用	ラット、Wistar、雄	p.o.	24, 48mg/kg	影響なし	
	4) 摘出心房に対する作用	モルモット、Hartley、雄	<i>in vitro</i>	3×10^{-6} , 3×10^{-5} , 3×10^{-4} g/mL (自動運動, 電気刺激)	自動運動 3×10^{-5} g/mL より収縮力、心拍数低下 電気刺激 3×10^{-4} g/mL より収縮力低下	
	5) 摘出耳介血管に対する作用 (Krawkow-Pissemski 法)	ウサギ、日本白色種、雄	<i>in vitro</i>	3×10^{-4} , 3×10^{-3} , 3×10^{-2} g/mL (Locke 液, NAd を含む Locke 液)	3×10^{-3} g/mL より灌流液量増加 3×10^{-4} g/mL より灌流液量増加 (NAd を含む)	
	6) 摘出大動脈条片に対する作用	ウサギ、日本白色種、雄	<i>in vitro</i>	3×10^{-7} , 3×10^{-6} , 3×10^{-5} , 3×10^{-4} g/mL (単独作用, NAd, KCl 収縮)	単独作用 影響なし NAd, KCl 収縮 3×10^{-5} g/mL より抑制	
	7) 摘出気管筋に対する作用	モルモット、Hartley、雄	<i>in vitro</i>	3×10^{-6} , 3×10^{-5} , 3×10^{-4} g/mL (単独作用, His 収縮)	単独作用 影響なし His 収縮 3×10^{-5} g/mL より弱い抑制	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	使用動物 (種、系統、性)	投与経路	投与量	結果
消化器系に対する作用	1) 胃液分泌に対する作用	ラット、Wistar、雄	十二指腸内 6, 12, 24, 48mg/kg	影響なし
	2) 胆汁分泌	ラット、Wistar、雄	十二指腸内 24, 48mg/kg	影響なし
	3) 腸管炭末輸送に対する作用	マウス、ddY、雄	p.o. 6, 12, 24, 48mg/kg	48mg/kg で軽度の抑制
	4) 摘出回腸に対する作用	モルモット、Hartley、雄	<i>in vitro</i> 3×10^{-7} , 3×10^{-6} , 3×10^{-5} g/mL	3×10^{-7} g/mL より、ACh、His、BaCl ₂ いずれの収縮も同程度に抑制
	5) 摘出十二指腸自動運動に対する作用	ウサギ、日本白色種、雄	<i>in vitro</i> 3×10^{-7} , 3×10^{-6} , 3×10^{-5} g/mL	3×10^{-7} g/mL より用量に依存した抑制、PGE ₁ により回復せず
泌尿・生殖器系に対する作用	1) 尿量、浸透圧、電解質排泄に対する作用	ラット、Wistar、雄	p.o. 6, 12, 24, 48mg/kg	尿量 12mg/kg より用量に依存した減少 pH 影響なし 浸透圧 6mg/kg より上昇傾向 Na ⁺ , Cl ⁻ 著明な変化なし K ⁺ 12mg/kg より減少
	2) 摘出輸精管に対する作用 (NAd 収縮)	モルモット、Hartley、雄	<i>in vitro</i> 3×10^{-6} , 3×10^{-5} , 3×10^{-4} g/mL	影響なし
	3) 摘出子宮自動運動に対する作用	ラット、Wistar、雄	<i>in vitro</i> 3×10^{-8} , 3×10^{-7} , 3×10^{-6} , 3×10^{-5} , 3×10^{-4} g/mL	3×10^{-5} g/mL より収縮高抑制
その他の作用	1) 瞬膜収縮に対する作用	ネコ、雑種、雌雄	i.v. 0.5, 1, 3mg/kg	影響なし
	2) 坐骨神経-腓腹筋に対する作用	ラット、Wistar、雄	i.v. 6, 12, 24mg/kg	影響なし
	3) 局所麻酔(表面麻酔)	モルモット、Hartley、雄	点眼 1, 10%	影響なし
	4) 血糖値に対する作用 a. 単独作用 b. tolbutamide との相互作用	ラット、Wistar、雄 ラット、Wistar、雄	p.o. p.o. 6, 12, 24, 48mg/kg 24, 48mg/kg	影響なし 影響なし
	5) 血液凝固に対する作用	ラット、Wistar、雄	p.o. 12, 24, 48mg/kg	影響なし

(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^{44, 45)}

ICR系マウス、Wistar ラット及び Beagle 犬を用い、プログルメタシンマレイン酸塩の LD₅₀ 値を算出した。

LD₅₀ 値 (mg/kg)

(2~5 週間観察)

使用動物 性	マウス		ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口投与	98	67	170	200	831	824
腹腔内投与	243	296	286	247		
皮下投与	262	195	423	332		

中毒症状と死因

マウス、ラットにおいては、下痢(黒色便)、軟便、立毛、音及び接触による反射消失、失調性歩行、体温低下などの中毒症状と小腸の出血、脾及び副腎の肥大、腹水の貯留、腸管の癒着などの剖検所見がみられた。イヌにおいては、血性便がみられ、重篤な例では著明な体重及び摂餌量の減少、貧血及び衰弱がみられ、胃ないし空回腸の潰瘍性病変にて死亡した。

(2) 反復投与毒性試験^{45~48)}

- 1) Wistar ラット(3、6、12、24mg/kg/day、3 ヶ月間経口投与、回復試験 1 ヶ月間)⁴⁶⁾

6mg/kg/day 以上で腎重量及び相対重量の増加がみられ、24mg/kg/day で雄の腎尿細管内に蛋白円柱を認め、雌の 1 例に腸管の潰瘍形成と穿孔性腹膜炎を認めた。3mg/kg/day では著明な変化は認められなかった(最大無影響量：3mg/kg/day)。

- 2) Wistar ラット(1、3、6、12mg/kg/day、12 ヶ月間経口投与、回復試験 1 ヶ月間)⁴⁷⁾

3mg/kg/day 以上で胃のびらん、上皮の増生等の病理所見がみられ、12mg/kg/day で胃・小腸の潰瘍あるいは肉芽組織の増殖、分節核好中球百分率の増加、糞潜血の陽性化、穿孔性腹膜炎による死亡等が認められた。1mg/kg/day では著明な変化は認められなかった(最大無影響量：1mg/kg/day)。

- 3) Beagle 犬(1.4、4.3、13、40mg/kg/day、3 ヶ月間経口投与、回復試験 1 ヶ月間)⁴⁵⁾

4.3 及び 13mg/kg/day で軟便、空・回腸のびらんなど軽度な消化管障害が認められた。40mg/kg/day では血便がみられ、重篤な例では消化管障害による一般状態の悪化により死亡した。生存例でも空・回腸のびらん、胃潰瘍がみられた。また消化管障害に付随すると考えられる血液学的及び血液生化学的検査値に変化が認められた。1.4mg/kg/day では著明な変化は認められなかった(最大無影響量：1.4mg/kg/day)。

- 4) Beagle 犬(0.6、2.5、10mg/kg/day、12 ヶ月間経口投与、回復試験 1 ヶ月間)⁴⁸⁾

2.5mg/kg/day 以上で糞潜血の陽性化、軟便・粘液便の増加、胃・腸部の軽度点状出血等が認められた。10mg/kg/day では下痢便・血便が、また病理所見では死亡例に十二指腸潰瘍、腹膜炎等が認められたが、0.6mg/kg/day では著明な変化は認められなかった(最大無影響量：0.6mg/kg/day)。

(3) 生殖発生毒性試験^{49~52)}

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(Wistar ラット：2.5、5、8、10mg/kg/day 経口投与)⁴⁹⁾

雌性親動物において、8mg/kg/day 以上で空・回腸の白色結節、10mg/kg/day で体重増加抑制がみられたが、交尾率、妊娠率等の生殖能力への影響は認められなかった。また 5mg/kg/day 以上で黄体数、着床数の減少、8mg/kg/day 以上で着床率の減少等の排卵抑制作用及び着床阻害作用がみられたが、着床後の胚・胎児への影響は認められなかった。

雄性親動物では体重増加抑制以外に変化は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性 試験^{49~52)} (つづき)

2) 胎児の器官形成期投与試験^{50, 51)}

① Wistar ラット (3、7.5、12、18.8mg/kg/day 経口投与)⁵⁰⁾

12mg/kg/day 以上の母動物に立毛、貧血を呈する死亡例がみられ、18.8mg/kg/day では全例死亡した。12mg/kg/day の生存例では空・回腸の白色結節が認められた。胎児では 12mg/kg/day で体重増加抑制がみられたが、胎児致死作用、催奇形作用は認められず、出生児への影響も認められなかった。

② New Zealand White ウサギ (5、15、45、75mg/kg/day 経口投与)⁵¹⁾

母動物では 15mg/kg/day 以上で胃粘膜肥厚、45mg/kg/day 以上で胃粘膜の出血・びらん、75mg/kg/day で摂餌量の減少等が認められた。胎児では 45mg/kg/day 以上で死胚率の軽度増加、75mg/kg/day で骨格変異の軽度増加等が認められたが催奇形作用は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (Wistar ラット : 1、3、5、8mg/kg/day 経口投与)⁵²⁾

母動物では、3mg/kg/day 以上で腎重量の増加、5mg/kg/day 以上で周産期死亡例、8mg/kg/day で小腸の潰瘍等がみられ、また 8mg/kg/day では妊娠期間の延長、哺育行動の異常、出生率の低下等が認められた。また出生児では 5mg/kg/day 以上で哺育児体重の低下が認められた。

(4) その他の 特殊毒性^{53~57)}

1) 抗原性 (日本在来種白色ウサギ、Hartley モルモット及び BALB/c、C3H/He、ddY の各マウス)⁵³⁾

ウサギを用いた試験で、ヒツジ赤血球凝集反応は陰性であったが、モルモットとの異種受動的皮膚アナフィラキシー反応は弱い陽性であった。

一方、モルモット及びマウスを用いた試験では抗体産性が検出されなかった。

2) 変異原性^{54, 55)}

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験及び培養細胞を用いた染色体異常試験において変異原性は認められなかった。

3) 癌原性 (NMRI マウス : 0.9、2.7、8.1mg/kg/day 混餌投与及び SD ラット : 0.7、2.0、6.0mg/kg/day 混餌投与)^{56, 57)}

マウス及びラットのいずれにおいても、腫瘍の発生また自然発生腫瘍を促進する所見は認められなかった。

4) 刺激性 (New Zealand White ウサギ)

ウサギ眼粘膜刺激性試験において、刺激性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：劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：プログルメタシンマレイン酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	貯法：室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱いについて	該当しない
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包 装	PTP 包装：100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×10×10) 1050錠(21錠×10×5) バラ包装：1000錠
7. 容器の材質	PTP包装：ポリプロピレン－アルミニウム(PTPシート) ポリエチレン－アルミニウム(ピロー(袋)) バラ包装：ポリエチレン(ボトル、中栓、キャップ)
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：インドメタシン、インドメタシンファルネシルなど
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	製造承認年月日：2006年2月3日(販売名変更による) 承 認 番 号：21800AMX10227000 注)旧販売名：ミリダシン錠 承認年月日：1993年11月30日
11. 薬価基準収載年月日	2006年6月9日(販売名変更による) 注)ミリダシン錠：1994年6月3日 経過措置期間終了：2007年3月31日

X. 管理的事項に関する項目

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：1996年3月7日 その内容：承認事項の変更なし								
14. 再審査期間	6年(1988年9月20日～1994年9月11日)(終了)								
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。								
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">ミリダシン錠 90mg</td> <td style="text-align: center;">100781701</td> <td style="text-align: center;">1145004F1034</td> <td style="text-align: center;">620003624</td> </tr> </tbody> </table>	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	ミリダシン錠 90mg	100781701	1145004F1034	620003624
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						
ミリダシン錠 90mg	100781701	1145004F1034	620003624						
17. 保険給付上の注意	該当しない								

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 御巫清允 他：マレイン酸プログルメタシンの腰痛性疾患、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対する臨床試験－インドメタシンを対照薬剤とした多施設二重盲検比較試験－，基礎と臨床，**20**(14)，7317-7332(1986)
- 2) 斎藤輝信 他：慢性関節リウマチに対するマレイン酸プログルメタシンの臨床試験－多施設二重盲検比較試験成績－，リウマチ，**26**(5)，377-388(1986)
- 3) 御巫清允 他：マレイン酸プログルメタシンの変形性膝関節症に対する臨床評価－ジクロフェナック Na を対照薬とした多施設二重盲検比較試験－，薬理と治療，**14**(10)，6557-6576(1986)
- 4) 斎藤輝信 他：慢性関節リウマチに対するマレイン酸プログルメタシン(CR-604)の臨床試験－多施設共同試験成績－，薬理と治療，**14**(10)，6577-6588(1986)
- 5) 山根 繁 他：マレイン酸プログルメタシンの変形性膝関節症に対する有用性の検討，薬理と治療，**14**(10)，6589-6598(1986)
- 6) 菅原幸子 他：マレイン酸プログルメタシンの変形性膝関節症に対する臨床効果および膝関節内移行に関する研究，薬理と治療，**14**(10)，6599-6609(1986)
- 7) 木村千仞 他：マレイン酸プログルメタシンの変形性膝関節症に対する治療効果，薬理と治療，**14**(10)，6611-6630(1986)
- 8) 佐本敏秋 他：マレイン酸プログルメタシンの腰痛性疾患、頸肩腕症候群および肩関節周囲炎に対する有用性の検討，基礎と臨床，**20**(14)，7333-7343(1986)
- 9) 赤坂嘉久 他：腰痛性疾患，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎に対するマレイン酸プログルメタシンの使用経験，基礎と臨床，**20**(14)，7345-7351(1986)
- 10) 富岡孝允 他：腰痛性疾患，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎に対するマレイン酸プログルメタシンの治療成績，基礎と臨床，**20**(14)，7299-7315(1986)
- 11) 岡崎太郎 他：慢性関節リウマチに対するマレイン酸プログルメタシンの長期投与における安全性と有効性に関する検討－多施設共同試験成績－，薬理と治療，**14**(11)，7205-7225(1986)
- 12) 鳥飼勝隆 他：慢性関節リウマチに対するマレイン酸プログルメタシンの多施設長期臨床試験，基礎と臨床，**20**(16)，8422-8436(1986)
- 13) 三宅俊和 他：マレイン酸プログルメタシン(CR-604 錠)の慢性関節リウマチ，腰痛症，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎に対する臨床的有用性の検討，薬理と治療，**20**(9)，3789-3799(1992)
- 14) 井口 傑 他：変形性膝関節症、腰痛症，頸肩腕症候群，肩関節周囲炎に対するマレイン酸プログルメタシン錠剤の臨床効果，薬理と治療，**20**(9)，3801-3809(1992)

1. 引用文献
(つづき)

- 15) 景山孝正 他：マレイン酸プログルメタシンの Phase I 試験成績，社内資料
- 16) 御巫清允 他：腰痛性疾患に対するマレイン酸プログルメタシンの臨床評価，社内資料
- 17) 御巫清允 他：マレイン酸プログルメタシンの変形性膝関節症に対する臨床試験成績－二重盲検法によるインドメタシンとの比較試験－，社内資料
- 18) 菅原幸子 他：マレイン酸プログルメタシンの慢性関節リウマチに対する臨床成績，社内資料
- 19) Ono, N. et al. : Pharmacological Studies on Proglumetacin Maleate, a New Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (4) Mode of Action on Anti- Inflammatory Activity, Japan. J. Pharmacol. **42**(3), 431-439 (1986)
- 20) 小野尚彦 他：非ステロイド性抗炎症薬 Proglumetacin maleate の薬理学的研究(第1報)抗炎症作用，日本薬理学雑誌，**88**(1), 33-46 (1986)
- 21) 小野尚彦 他：非ステロイド性抗炎症薬 Proglumetacin maleate の薬理学的研究(第2報)鎮痛・解熱作用，日本薬理学雑誌，**88**(2), 77-84 (1986)
- 22) 小野尚彦 他：非ステロイド性抗炎症薬 Proglumetacin maleate の薬理学的研究(第3報)胃腸管障害作用，日本薬理学雑誌，**88**(3), 205-213 (1986)
- 23) 宗圓 聰 他：変形性膝関節症における関節液中ロイコトリエン B₄ およびプロスタグランジン E₂ 濃度に対する非ステロイド抗炎症剤，特にデュアルインヒビターの効果，炎症，**12**(3), 257-260 (1992)
- 24) 菅原幸子 他：Proglumetacin Maleate をヒトに経口投与した時の体内動態，薬理と治療，**14**(10), 6293-6307 (1986)
- 25) 山上 久 他：ミリダシン錠の生物学的同等性試験，社内資料，研究報告書 No.65 (1994)
- 26) 永山績夫 他：Proglumetacin maleate の体内動態(第4報)炎症細胞への到達性，応用薬理，**32**(3), 571-582 (1986)
- 27) 永山績夫 他：Proglumetacin maleate の体内動態(第1報)ラット経口投与での吸収，分布及び排泄，応用薬理，**32**(3), 537-552 (1986)
- 28) 津田益広 他：Proglumetacin maleate の体内動態(第3報)イヌ経口投与での吸収，分布，代謝および排泄，応用薬理，**32**(3), 563-570 (1986)
- 29) 光井忠雄 他：ミリダシンカプセル・錠の使用成績調査－副作用に関する集計－，社内資料，研究報告書 No.110 (1996)
- 30) Hallak, M. et al. : Indomethacin for preterm labor ; fetal toxicity in a dizygotic twin gestation, Obstet. Gynecol., **78**(5), 911-913 (1991)

1. 引用文献
(つづき)

- 31) Rama, G. et al. : Hyperkalemia with renal insufficiency in neonates following brief antenatal exposure to indomethacin, *Clin. Res.*, **41** (4), 815A (1993)
- 32) Norton, M.E. et al. : Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor, *N. Engl. J. Med.*, **329**(22), 1602-1607 (1993)
- 33) Major, C.A. et al. : Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **170**(1), 102-106 (1994)
- 34) Fejgin, M.D. et al. : Isolated small bowel perforation following intrauterine treatment with indomethacin, *Am. J. Perinatol.*, **11** (4), 295-296 (1994)
- 35) 草薙隆夫 他 : 抗炎症剤, 6-Chloro-5-cyclohexyl-1-indancarboxylic acid (TAI-284) の CF#1 マウス胎児の発生・分化に及ぼす影響について, *先天異常*, **17**(2), 177-185 (1977)
- 36) 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 (1988)
- 37) Eeg-Olofsson, O. et al. : Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin, *Lancet II* (8082), 215 (1978)
- 38) Mendonca, L.L.F. et al. : *Rheumatology*, **39**, 880-882 (2000)
- 39) Akil, M. et al. : *Br. J. Rheumatol.*, **35**, 76-78 (1996)
- 40) Smith, G. et al. : *Br. J. Rheumatol.*, **35**, 458-462 (1996)
- 41) Calmels, C. et al. : *Rev. Rheum. [Engl. Ed.]*, **66**(3), 167-168 (1999)
- 42) 山本潤二 他 : 非ステロイド性抗炎症薬 Proglumetacin maleate の一般薬理作用 (第 1 報) 中枢神経系に対する作用, *応用薬理*, **32**(2), 433-444 (1986)
- 43) 神田敦弘 他 : 非ステロイド性抗炎症薬 Proglumetacin maleate の一般薬理作用 (第 2 報) 呼吸, 循環器系およびそのほかにに対する作用, *応用薬理*, **32**(2), 445-463 (1986)
- 44) 萩田孝一 他 : Proglumetacin maleate の毒性試験 (第 1 報) マウスおよびラットにおける急性毒性試験, *応用薬理*, **32**(6), 1173-1179 (1986)
- 45) 山下和正 他 : Proglumetacin maleate のイヌ経口投与による急性および亜急性毒性試験, *応用薬理*, **32**(2), 403-432 (1986)
- 46) 井上博之 他 : Proglumetacin maleate の毒性試験 (第 2 報) ラット経口投与による亜急性毒性試験, *応用薬理*, **33**(1), 1-30 (1987)
- 47) 中野茂樹 他 : Proglumetacin maleate の毒性試験 (第 3 報) ラット経口投与による慢性毒性試験, *応用薬理*, **33**(1), 31-57 (1987)
- 48) 井本精一 他 : Proglumetacin maleate のイヌの経口投与による慢性毒性試験, *J. Toxicol. Sci.*, **12**(Suppl. I), 1-33 (1987)

1. 引用文献
(つづき)

- 49) 川西広明 他: Proglumetacin maleate の生殖試験(第2報)ラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験, 応用薬理, **32**(6), 1005-1016 (1986)
- 50) 川西広明 他: Proglumetacin maleate の生殖試験(第3報)ラット経口投与による器官形成期投与試験, 応用薬理, **32**(6), 1017-1038(1986)
- 51) 山北 修 他: Proglumetacin maleate の生殖試験(第1報)ウサギ経口投与による胎仔の器官形成期投与試験, 応用薬理, **32**(2), 397-402 (1986)
- 52) 川西広明 他: Proglumetacin maleate の生殖試験(第4報)ラット経口投与による周産期および授乳期投与試験, 応用薬理, **32**(6), 1039-1052 (1986)
- 53) 金沢由基子 他: Proglumetacin Maleate の抗原性試験, 医薬品研究, **18**(3), 399-410(1987)
- 54) 吉田良一 他: Proglumetacin maleate の微生物を用いた復帰変異試験, 社内資料, 研究報告書 No.35(1988)
- 55) 吉田良一 他: Proglumetacin maleate の培養細胞を用いた染色体異常試験, 社内資料, 研究報告書 No.36(1988)
- 56) Neumann, B.W. et al.: Proglumetacin maleate のマウスにおける癌原性試験, 社内資料, 研究報告書 No.37(1988)
- 57) Leuschner, F. et al.: Proglumetacin maleate のラットにおける癌原性試験, 社内資料, 研究報告書 No.38(1988)

2. その他の参考文献

- 永山績夫 他: Proglumetacin maleate の体内動態(第6報) Proglumide 標識 Proglumetacin maleate のラット経口投与での吸収, 分布, 代謝および排泄, 応用薬理, **32**(4), 741-749(1986)
- 新藤恭司 他: Proglumetacin maleate の体内動態(第2報)ラット経口投与での代謝, 応用薬理, **32**(3), 553-561(1986)
- 津田益広 他: Proglumetacin maleate の体内動態(第5報)ラット反復投与での吸収, 分布, 排泄および薬物代謝酵素系におよぼす影響, 応用薬理, **32**(4), 733-740(1986)

XII. 参考資料

1. 主な海外での発売状況

商 品 名	剤 形	国 名
Proxil	カプセル、錠、坐剤、軟膏	イタリア
Protaxil	カプセル、錠、坐剤、軟膏	ポルトガル
Protaxil	カプセル	スペイン
Tolindol	カプセル	ベルギー
Alaidol	錠	アルゼンチン
Afloxan Afloxan300	カプセル、錠	チリ、パキスタン、タイ、アルゼンチン
	カプセル、錠、軟膏	エルサルバドル、韓国、グアテマラ、パナマ、ホンコン、ドミニカ、ホンジュラス
Afloxan	カプセル、軟膏	ボリビア、ハイチ、マルタ
	カプセル、坐剤	イタリア
Protaxon	カプセル	ドイツ
Protaxon forte	錠	ドイツ


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

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