2022年12月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
871149

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

鎮痛剤

シメトリド／日本薬局方　無水カフェイン配合顆粒

キョーリンAP2®配合顆粒

KYORIN AP-2® Combination Granules

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中にシメトリドとして0.8g含有 1g中に日局 無水カフェインとして0.02g含有
一般名	和名：シメトリド（ＪＡＮ） 無水カフェイン（ＪＡＮ） 洋名：Simetride（ＪＡＮ） Anhydrous Caffeine（ＪＡＮ）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1965年12月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社　くすり情報センター TEL　0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本ＩＦは2022年12月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(01)14987060007343

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦ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ＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ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利用者自らが内容を充実させ、ＩＦ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、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．5．臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」、「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

ＩＦを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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1

１．開発の経緯.....1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 1
４．適正使用に関して周知すべき特性.....1
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
(1)承認条件 1
(2)流通・使用上の制限事項 2
６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3

１．販売名 3
(1)和名.....3
(2)洋名.....3
(3)名称の由来.....3
２．一般名 3
(1)和名(命名法) 3
(2)洋名(命名法) 3
(3)ステム(stem).....3
３．構造式又は示性式.....3
４．分子式及び分子量.....4
５．化学名(命名法)又は本質 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5

１．物理化学的性質.....5
(1)外観・性状.....5
(2)溶解性.....5
(3)吸湿性.....5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 5
(5)酸塩基解離定数.....5
(6)分配係数 5
(7)その他の主な示性値 5
２．有効成分の各種条件下における安定性 6
３．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7

１．剤形.....7
(1)剤形の区別.....7
(2)製剤の外観及び性状 7
(3)識別コード.....7
(4)製剤の物性.....7
(5)その他 7
２．製剤の組成.....7
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....7
(2)電解質等の濃度.....7
(3)熱量.....8
３．添付溶解液の組成及び容量 8
４．力価.....8
５．混入する可能性のある夾雑物.....8
６．製剤の各種条件下における安定性.....8
７．調製法及び溶解後の安定性 8
８．他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
９．溶出性 9
10．容器・包装..... 9
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
(2)包装..... 9
(3)予備容量..... 9
(4)容器の材質 9
11．別途提供される資材類..... 9
12．その他..... 9

Ⅴ. 治療に関する項目 10

１．効能又は効果 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 10
(1)用法及び用量の解説..... 10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 10
４．用法及び用量に関連する注意 10
５．臨床成績..... 10
(1)臨床データパッケージ 10
(2)臨床薬理試験 10
(3)用量反応探索試験 10
(4)検証的試験 10
(5)患者・病態別試験 11
(6)治療的使用 12
(7)その他 12

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 13

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
(1)作用部位・作用機序..... 13
(2)薬効を裏付ける試験成績 13
(3)作用発現時間・持続時間 13

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 14

１．血中濃度の推移..... 14
(1)治療上有効な血中濃度..... 14
(2)臨床試験で確認された血中濃度 14
(3)中毒域 15
(4)食事・併用薬の影響..... 15
２．薬物速度論的パラメータ 16
(1)解析方法..... 16
(2)吸収速度定数 16
(3)消失速度定数 16
(4)クリアランス 16
(5)分布容積..... 16
(6)その他 16
３．母集団(ポピュレーション)解析..... 16
(1)解析方法..... 16
(2)パラメータ変動要因..... 16
４．吸収 17
５．分布 17
(1)血液－脳関門通過性..... 17

(2)血液－胎盤関門通過性.....17
(3)乳汁への移行性.....17
(4)髄液への移行性.....18
(5)その他の組織への移行性.....18
(6)血漿蛋白結合率.....18
６．代謝.....19
(1)代謝部位及び代謝経路.....19
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率.....19
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....19
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....19
７．排泄.....20
８．トランスポーターに関する情報.....20
９．透析等による除去率.....20
10．特定の背景を有する患者.....20
11．その他.....20

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....21

１．警告内容とその理由.....21
２．禁忌内容とその理由.....21
３．効能又は効果に関連する注意とその理由.21
４．用法及び用量に関連する注意とその理由.21
５．重要な基本的注意とその理由.....21
６．特定の背景を有する患者に関する注意....21
(1)合併症・既往歴等のある患者.....21
(2)腎機能障害患者.....21
(3)肝機能障害患者.....21
(4)生殖能を有する者.....21
(5)妊婦.....22
(6)授乳婦.....22
(7)小児等.....22
(8)高齢者.....22
７．相互作用.....22
(1)併用禁忌とその理由.....22
(2)併用注意とその理由.....22
８．副作用.....22
(1)重大な副作用と初期症状.....22
(2)その他の副作用.....22
９．臨床検査結果に及ぼす影響.....23
10．過量投与.....23
11．適用上の注意.....23
12．その他の注意.....23
(1)臨床使用に基づく情報.....23
(2)非臨床試験に基づく情報.....23

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目.....24

１．薬理試験.....24
(1)薬効薬理試験.....24
(2)安全性薬理試験.....24
(3)その他の薬理試験.....24
２．毒性試験.....25
(1)単回投与毒性試験.....25
(2)反復投与毒性試験.....25
(3)遺伝毒性試験.....25
(4)がん原性試験.....25
(5)生殖発生毒性試験.....25
(6)局所刺激性試験.....25
(7)その他の特殊毒性.....25

Ⅹ. 管理的事項に関する項目.....26

１．規制区分.....26
２．有効期間.....26
３．包装状態での貯法.....26
４．取扱い上の注意.....26
５．患者向け資材.....26
６．同一成分・同効薬.....26
７．国際誕生年月日.....26
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....26
９．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.....27
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....27
11．再審査期間.....27
12．投薬期間制限に関する情報.....27
13．各種コード.....28
14．保険給付上の注意.....28

ⅩⅠ．文献.....29

１．引用文献.....29
２．その他の参考文献.....29

ⅩⅡ. 参考資料.....30

１．主な外国での発売状況.....30
２．海外における臨床支援情報.....30

ⅩⅢ. 備考.....31

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....31
(1)粉砕.....31
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....31
２．その他の関連資料.....31

略　語　集

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

杏林製薬株式会社において、N,N-diethyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide 及びその誘導体の麻酔作用の研究中に、麻酔作用を示さずに鎮痛効果をもった誘導体を発見し、更に研究を重ね有効性と安全性の高い非麻薬性の鎮痛薬「シメトリド」を見出した。
一般に緩和な鎮痛薬は鎮痛効果を強めることを目的として他の薬物と配合して用いられることが多く、特にカフェインとの配合は従来より頻繁に行われていることに着目し、シメトリドにカフェインを配合して鎮痛効果の増強について検討を重ね、キョーリン AP2®配合顆粒の開発に成功した。
1966 年 11 月 5 日に、効能・効果を「手術後の疼痛、腫瘍の疼痛、検査後の疼痛、頭痛、咽頭痛、神経痛、関節痛、頸肩腕症候群の疼痛、腰痛、排尿痛、生理痛、婦人科領域の疼痛、眼痛、歯痛、耳痛」として、承認を得た。
1980 年 8 月 14 日に、「適応の一部について有効と判定する根拠がないもの」と判定された再評価結果を入手し、同日、効能・効果の一部を削除し、「腰痛症、症候性神経痛、頭痛、月経痛、炎症による咽頭痛・耳痛、歯痛、術後疼痛」とする承認を得た。
また、本剤は、1994 年（平成 6 年）9 月 8 日薬発第 779 号において非ステロイド性消炎鎮痛剤の再評価が終了したのに対し、それらの成分を含有する配合剤についても同様に見直す必要があるとして、再評価指定（1995 年（平成 7 年）5 月 8 日厚生省告示第 104 号）され、1995 年 9 月 7 日に再評価申請を行い、2005 年 1 月 20 日に薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。
なお、「キョーリン AP2®顆粒」は、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成 16 年 6 月 2 日付薬食発 0602009 号）」に基づき、2009 年 9 月「キョーリン AP2®配合顆粒」と販売名を変更した。

２．製品の治療学的特性

間脳視床下部に作用して鎮痛効果を示すシメトリドと、その効果の増強と持続時間を延長させるための無水カフェインを配合した製剤である。
（「Ⅵ.2.薬理作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

顆粒剤である。
（「Ⅳ.1.(1)剤形の区分」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2022 年 12 月 1 日時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

キョーリンAP2®配合顆粒

(2) 洋名

KYORIN AP-2® Combination Granules

(3) 名称の由来

治験番号（AP2）の前にキョーリンを付けオリジナルを強調した。

２．一般名

(1) 和名(命名法)

シメトリド（ＪＡＮ）

無水カフェイン（日局、ＪＡＮ）

(2) 洋名(命名法)

Simetride（ＪＡＮ、ｒ－ＩＮＮ）

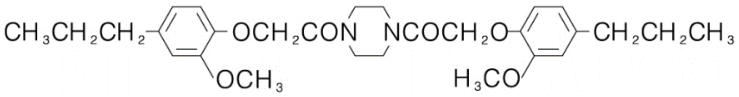
Anhydrous Caffeine（日局、ＪＡＮ）

(3) ステム(stem)

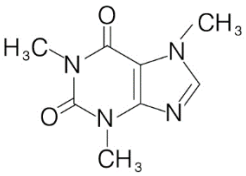
不明

３．構造式又は示性式

シメトリド



無水カフェイン



４．分子式及び分子量

シメトリド

分子式：$C_{28}H_{38}N_2O_6$

分子量：498.61

無水カフェイン

分子式：$C_8H_{10}N_4O_2$

分子量：194.19

５．化学名（命名法）又は本質

シメトリド

1,4-Bis［(2-methoxy-4-n-propylphenoxy) acetyl］-piperazine

無水カフェイン

1,3,7-Trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：AP2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

１. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

シメトリド

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はない。

無水カフェイン

本品は白色の結晶又は粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

シメトリド

本品はクロロホルムに溶けやすく、ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、アセトンに溶けにくく、水、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

無水カフェイン

本品はクロロホルムに溶けやすく、水、無水酢酸又は酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けにくい。

(3) 吸湿性

シメトリド

ほとんど吸湿性なし

無水カフェイン

乾燥減量　0.5%以下（1g、80℃、4 時間）

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

シメトリド

融点：135～138℃

無水カフェイン

融点：235～238℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。

２．有効成分の各種条件下における安定性

シメトリド

1)長期安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、60%RH	36 箇月	ポリエチレン製袋＋ファイバードラム	規格内

測定項目：性状、確認試験、融点、溶状、塩化物*、硫酸塩*、重金属*、ヒ素*、類縁物質、乾燥減量、強熱残分*、含量

＊：開始時と 36 箇月のみ実施

2)室内経時試験（温度 10～35℃、湿度 40～80%RH）

シメトリドを白色ビンに入れ、蓋をせずに 3 年間保存したが、変化は認められなかった。

3)加温試験

シメトリドを褐色ビンに入れ蓋をしめたものと、シャーレ（直径 9cm）に入れ、厚さ 5mm に広げたものを、37℃のフラン器の中に 90 日間保存したが、変化は認められなかった。

4)加温・加湿試験

シメトリドをシャーレ（直径 9cm）に入れ、厚さ 5mm に広げ、40℃、80%RH の恒温槽に 90 日間保存したが、変化は認められなかった。

5)曝光試験

シメトリドを褐色ビンに入れ蓋をしめたものと、シャーレ（直径 9cm）に入れ、厚さ 5mm に広げたものを、蛍光灯直下 8,000 ルクスの所に 90 日間保存したが、変化は認められなかった。

無水カフェイン

長期安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、60%RH	36 箇月	ポリ袋 2 重＋段ボール	規格内

測定項目：性状、融点、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、定量

３．有効成分の確認試験法、定量法

1)確認試験法

シメトリド

日本薬局方外医薬品規格シメトリドの確認試験による。

無水カフェイン

日本薬局方無水カフェインの確認試験による。

2)定量法

シメトリド

日本薬局方外医薬品規格シメトリドの定量法による。

無水カフェイン

日本薬局方無水カフェインの定量法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

１． 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は顆粒剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	キョーリン AP2®配合顆粒
有効成分・含量	1g 中 シメトリド　0.8g 日局　無水カフェイン　0.02g
剤形	顆粒剤
色調	白色
味	わずかに苦い
におい	においはないか、又はわずかに特異なにおい

(3) 識別コード

KP-107（包装）

(4) 製剤の物性

1) 粒度分布

20 号残	20～32 号	32～42 号	42～48 号	48～60 号	60～80 号	80 号 pass
0～1%	70～80%	15～20%	1～4%	0.5～1%	0～1%	0.5～3%

2) 安息角

40～45 度

3) 逃飛率

18～23%

(5) その他

該当資料なし

２． 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	キョーリン AP2®配合顆粒
有効成分	1g 中 シメトリド　0.8g 日局　無水カフェイン　0.02g
添加剤	精製大豆レシチン、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ポリソルベート 80、ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6．製剤の各種条件下における安定性

1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、60%RH	36 箇月	0.5g 分包	規格内
		1g 分包	規格内
		100g バラ	規格内
		500g バラ	規格内

測定項目：性状、確認試験*、質量偏差試験*、溶出試験、粒度*、定量法

＊：開始時と 36 箇月のみ実施

2) 加速試験

100 g バラ包装品を 40℃75%RH で 6 箇月保存したところ、変化は認められなかった。

3) 曝光試験

本剤 0.5g をシャーレ（直径 9cm）に広げ、蛍光灯直下 8,000 ルクスの所に 90 日間保存したが、変化は認められなかった。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤との配合変化について、下記の 73 種の薬剤で検討したところ、最悪条件（無包装、30℃、92%RH、飽和溶液 KNO_3）での 14 日間保存では、単味より配合の方が変化の大きかった薬剤は、アミノフィリン（配合比 0.2）であった。また、中間条件（20℃、75%RH、飽和溶液 NaCl）での 14 日間保存では、単味より配合の方が変化の大きかった薬剤は、安息香酸ナトリウムカフェイン（配合比 0.6）であった。

測定項目：外観、崩壊時間、乾燥減量、定量（シメトリド、無水カフェイン）

配合薬剤（1966 年当時の製品名）

アスコルビン酸 5%、アセチルサリチル酸、アピロール 1%、アプレゾリン 10%、アミノピリン、アミノフィリン、アリメジン 1%、アレルギン 1%、安息香酸ナトリウムカフェイン、イソニアジド、ウインタミン 10%、ウルソ、ウロサイダル、エガリン 1%、塩酸チアミン 1%、塩酸ピリドキシン 1%、オロジン、カフェイン、乾燥酵

母、ケイ酸アルミニウム（合成）、ケイ酸アルミニウム（天然）、コントミン 10%、コントール 10%、コンドロン、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、ジアスターゼ、シナール（顆粒）、シノミン、重質酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミゲル（顆粒）、スルピリン、セデス（顆粒）、セルシン 1%、沈降炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、チオクタン 3%、dl-α-トコフェロール 20%、ドローラン、ノイビタ 10%、バイシリン V_2、ハイピリン、パラアミノサリチル酸カルシウム（顆粒）、バランス、バルビタール、パンクレアチン、パントテン酸カルシウム 10%、パンビタン、ビオタミン 10%、ビオフェルミン、ピラビタール、フェナセチン、フェノバルビタール 10%、フマロン（顆粒）、フルイトラン 1%、プレドニゾロン 1%、ブロチン、ブロムワレリル尿素、ヘクサニシット（顆粒）、ベストン 10%、ヘスナ、ベナ 10%、ポポン、ホリゾン 1%、ミグレニン、メサフィリン、DL-メチオニン、メプロバメート（顆粒）、リボフラビン 1%、リンデロン 0.1%、ルチン 10%、レセルピン 0.1%、ロートエキス 10%

９．溶出性

日本薬局方外医薬品規格シメトリド 800mg/g・無水カフェイン 20mg/g 顆粒溶出試験による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

分包包装：0.5g×120 包［3 包×40］
0.5g×1,200 包［3 包×400］
1g×120 包［3 包×40］
1g×600 包［3 包×200］
バラ包装：100g［ポリ瓶］
500g［缶］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

分包包装：アルミニウム・ポリエチレンフタレートラミネートフイルム
バラ包装：100g：ポリエチレン
500g：ポリエチレン、金属

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

１．効能又は効果

4. 効能又は効果
腰痛症、症候性神経痛、頭痛、月経痛、炎症による咽頭痛・耳痛、歯痛、術後疼痛

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常成人１回 0.5g を１日 3～4 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 頭痛

国内無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

器質的疾患を認めず、片頭痛を除く頭痛を主訴とする患者 115 例を対象に、本剤（1g/回）又はプラセボを１日 3 回、3 日間投与する比較試験を行った。有効性解析対象集団 111 例（本剤群 54 例、プラセボ群 57 例）での改善度は次のとおりであった。本剤群ではプラセボ群に対して有効率が有意に高かった（$p<0.01$、χ^2 検定）。

表　全症例の改善度

投与群	効果判定					有効率 a)（%）
	著効	有効	やや有効	不変	悪化	
本剤	7	14	19	14	0	74.1（40/54）
プラセボ	4	10	11	29	3	43.9（25/57）

a)「やや有効」以上の有効率

副作用は、本剤群で 5 例、プラセボ群で 11 例に認められた。本剤群で認められた副作用は、嘔気、口渇、口渇・胸やけ、胃部不快感・ふらつき、睡気が各 1 例であった[1)]。

2)頸肩腕症候群、腰背部痛、関節痛

国内無作為化二重盲検実薬対照比較試験

頸肩腕症候群、腰背部痛及び関節痛を有する患者 84 例を対象に、本剤（1g/回）又は実薬対照であるアスピリン（0.5g/回）を 1 日 3 回、1 週間投与する比較試験を行った。有効性解析対象集団 69 例（本剤群 34 例、アスピリン群 35 例）での全般改善度は次のとおりであった。両群間で改善率に有意差は認められなかった（U-検定）。また、疾患別でも両群間で有意差は認められなかった（U-検定）。

表　全般改善度

投与群	改善度					改善率[b)]（%）
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	
本剤	1	17	10	5	1	82.4（28/34）
アスピリン	2	16	11	5	1	82.9（29/35）

b)「軽度改善」以上の改善率

副作用発現頻度は、本剤群で 20.0%（8/40 例）、アスピリン群で 18.2%（8/44 例）であった。本剤群で認められた副作用は、胃障害 5 例、ふらつき・眠気、食欲不振、下痢が各 1 例であった[2)]。

3)術後疼痛

国内無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

外科領域での小手術後の疼痛に対する鎮痛効果について、患者 110 例を対象に、本剤（1g/回）又はプラセボを原則 1 回投与する（さらに疼痛が続く場合は、1 時間以上経過した後服用させたが、1 日 3 回を限度とする）比較試験を行った。有効性解析対象集団 74 例（本剤群 38 例、プラセボ群 36 例）での改善度は次のとおりであった。本剤群ではプラセボ群に対して改善率が有意に高かった（$p<0.05$、Mann-Whitney U 検定）。

表　総合判定

投与群	改善度					改善率[c)]（%）
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	
本剤	8	11	10	9	0	76.3（29/38）
プラセボ	5	4	11	16	0	55.6（20/36）

c)「軽度改善」以上の改善率

本試験で認められた副作用は、プラセボ群の 1 例のみであり、本剤群では認められなかった[3)]。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常成人 1 回 0.5ｇを 1 日 3～4 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

アニリン系解熱鎮痛剤
　一般名：アセトアミノフェン、ジメトチアジンメシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シメトリドは、間脳視床下部に作用して鎮痛効果を示す（ウサギ）[4]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛効果（圧刺激法）

鎮痛効果（圧刺激法）は経口及び腹腔内投与のいずれにおいてもリン酸コデインと同等の効果を示した（マウス）[5]。

2) 配合意義（シメトリド：無水カフェイン＝40:1）

①酢酸 Writhing 法

配合剤及びシメトリド単味をそれぞれ経口投与し、鎮痛効果を比較（酢酸 Writhing 法）した結果、シメトリドの最小有効量及び ED_{50} 値はカフェインの配合により 1/2～1/4 及び約 1/3 まで減少した（マウス）[6]。

②Randall-Selitto 法

配合剤及びシメトリド単味をそれぞれ経口投与し、鎮痛効果を比較（Randall-Selitto 法）した結果、シメトリドの効果はカフェインの配合により 1.85～2.42 倍増強され、作用持続時間の延長が認められた（ラット）[7]。

(3) 作用発現時間・持続時間

健康成人において、シメトリド 400mg の鎮痛効果（Clutton Bloch 法による圧刺激法）は、リン酸コデイン 30mg とほぼ等しく約 4 時間程度の持続効果が得られた[8]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

シメトリド

健康成人にキョーリン AP2 配合顆粒 2g（シメトリド 1.6g、無水カフェイン 0.04g）を単回経口投与した結果、シメトリドの血清中濃度は 1 時間で最高濃度を示し、さらに投与 6 時間後に 1 時間値に近い明確なピークを示した※。

表　健康成人にキョーリン AP2 配合顆粒を経口投与した後の
シメトリドの血清中濃度パラメータ（n=5）

パラメータ （単位）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng/ml・hr)
前期投与時	77.2	0.9	506.2
後期投与時	83.8	1.2	567.0

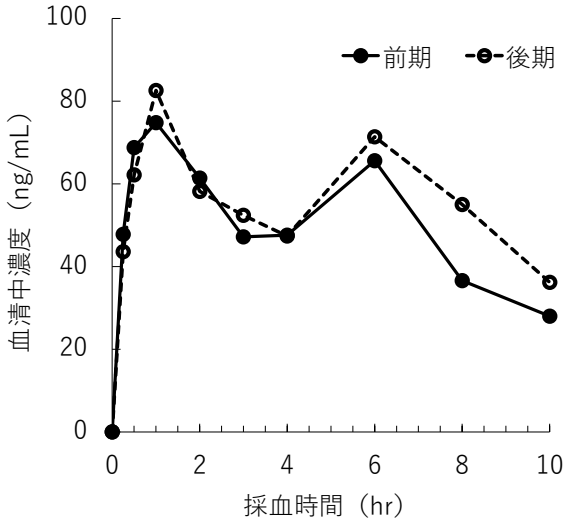


図　健康成人にキョーリン AP2 配合顆粒を経口投与した後の
シメトリドの血清中濃度の時間的推移（n=5）

※処方変更（賦形剤の変更）の際に実施された生物学同等性試験より、現行製剤のデータを示した。

〈参考〉

ラットに^{3}H-シメトリド単味（シメトリドとして 200mg/kg）及び無水カフェイン配合（シメトリドとして 200mg/kg＋無水カフェイン 5mg/kg）をそれぞれ経口投与した時の血中放射線活性濃度は以下のとおりであった[9]。

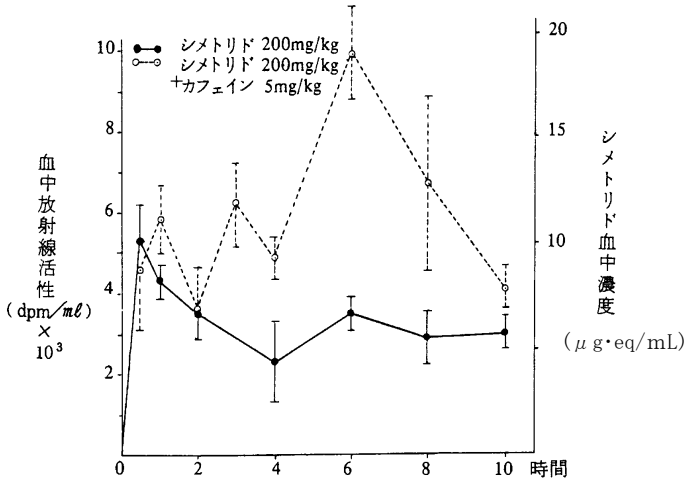


図　^{3}H-シメトリド単味（シメトリドとして 200mg/kg）及び無水カフェイン（5mg/kg）を配合して経口投与したラットの血中放射活性

シメトリド単味

投与 30 分後に 10.2±1.4μg・eq/mL のピークを示し、以後徐々に減少し、10 時間後にも最高血中濃度の約 1/2 の値を示した。

無水カフェインとの配合

投与 1 及び 3 時間後に小ピークを示し 6 時間後に 19.4±2.6μg・eq/mL の最高ピークを示した。投与 2 時間後を除き 1 時間後から 10 時間後まで単剤投与の場合に比べ有意に高い血中濃度を示した。また、最高血中濃度は単剤投与の場合の 1.9 倍であった。

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

250mg のカフェインの摂取によって、血漿中の濃度は約 10μg/mL になり、血漿中のカテコールアミンも同様に変化する[10]。

カフェインは、吸収が速く、１時間以内に最高血漿濃度に達する[10]。

(3) 中毒域

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

カフェインの摂取によってヒトで致命的な中毒を起こすことは稀である。成人におけるカフェインの急性致死量は薬 5～10g であるように思われるが、有害な反応は 1g（15mg/kg、30μg/mL を超える血清濃度）の摂取の後に見られることがある。これらは主に中枢神経系と循環器系に関係したものである。不眠症・落ち着きがない・興奮は初期の症状であり、そして軽いせん妄に進展することがあり、けいれんもまた著明となる。筋肉は緊張し振戦する。頻脈と期外収縮もまた著しく、呼吸も早くなる[10]。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物：1.4±0.5mL/min/kg[10)]

(5) 分布容積

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

見かけ上の分布容積は大体 400～600mL/kg である。この値は、低生生体重児にとっては相当高い値である[10)]。

(6) その他

該当しない

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

経口投与の場合、投与後約 1 時間でピーク（10mg/L）があり、その濃度及び時間的推移は静注と同じで、胃腸管からの吸収は迅速でほとんど完全である。カフェインの経口による吸収は速いが、2.0%が吸収されるにすぎない[10)]。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

シメトリド

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットに ^{3}H-シメトリド単味の 200mg/kg を経口投与後 4 時間まで脳内の濃度は血中濃度の 1/2～1/4 であったが、6 時間以後はこの比は 1/10 に低下した[9)]。

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

イヌに 84mg/kg のカフェインを腹腔投与し、3 時間後屠殺し、組織中のカフェインを定量した。各組織中のカフェイン濃度はほぼ近似し、血漿及び組織の水分中の濃度は一定している。また、脊髄液濃度も同様であることから、カフェインは自由に血液－脳関門を通過する[10)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

カフェインは自由に胎盤関門を通過し、生殖腺に移行する[10)]。

(3) 乳汁への移行性

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

メチルキサンチン類は体内のあらゆる部位に分布し、胎盤も通過するし、乳汁中へも分泌される[10)]。

(4) 髄液への移行性

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

カフェインは、組織内の水にも分布しており、更に髄液中にも容易に出現する[10]。

(5) その他の組織への移行性

シメトリド

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットに^{3}H-シメトリド単味の200mg/kgを経口投与したところ、脳、副腎への取り込みは早く、約30分で最高に達し、以後漸減した。

肺、心、膵、脾、腎、睾丸、胸筋、脂肪組織、胸腺、膀胱はこれより遅れて、1～2時間で最高に達した。肝における濃度は0.5～4時間通して高く、持続的であった。48時間後には、いずれの臓器でも濃度は2.6μg eq・of Simetride/g wet wt. 以下であった[9]。

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

イヌに84mg/kgのカフェインを腹腔投与し、3時間後屠殺し、組織中のカフェインを定量した。各組織中のカフェイン濃度はほぼ近似し、血漿及び組織の水分中の濃度は一定していた[10]。

(6) 血漿蛋白結合率

シメトリド

ヒトの血清タンパク結合率は98.7%以上であった[11]。

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物：17%[10]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

シメトリド

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

代謝部位、代謝経路については明らかではない。

ラットに^{3}H-シメトリド単味の 200mg/kg を経口投与し、24 時間までの尿中及び胆汁中の排泄物を検討したところ、5～6 種の代謝物を確認したが、それらの構造は同定できなかった[9]。

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

ヒトにおいてカフェインを経口投与した場合、その吸収は非常に速く、吸収されたカフェインは主として *N*-脱メチル化反応により肝臓で代謝されるが、カフェイン分子内の 3 個の *N*-メチル基がすべて脱メチル化されるわけではない。また、*N*-脱メチル化代謝物の一部はさらに酸化される[10]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

シメトリド

該当資料なし

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

カフェイン類は、大部分体内で分解され尿中に排泄されるが、それらの代謝産物については多くの研究がされている。体内で脱メチル化と酸化をうけるが、これにはかなり種属差がある。ヒトでは、ウサギと同じく 3 位のメチル基がはずされて排泄され、カフェイン服用後のヒト尿中には 1,7-ジメチルキサンチンが排泄される。カフェインは体内で酸化をうけて尿中に 1-methyluric acid 及び少量の 1,3-dimethyluric acid となって排泄される。なお、xanthine oxidase（キサンチン酸化酵素）はカフェインの酸化に関係しない[10]。

7．排泄

シメトリド

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

①尿、糞中への排泄（シメトリド単味）

ラットに^{3}H-シメトリド単味の 200mg/kg を経口投与し 24 時間後までに、尿には投与量の約 8%、糞には約 57%が排泄された。

排泄率は投与後 96 時間でほぼプラトーに達し、投与後 72 時間の尿及び糞への排泄率はそれぞれ投与量の 12%と 71%であった。また 168 時間後の尿と糞への総排泄率は投与量の 86%に達した[9]。

②胆汁中への排泄（シメトリド単味及び無水カフェイン配合）

ラットに^{3}H-シメトリド単味の 200mg/kg 及び無水カフェイン配合（シメトリド 200mg/kg＋無水カフェイン 5mg/kg）をそれぞれ経口投与して胆汁中への排泄を検討した。

シメトリド単味

胆汁中への排泄は投与 2 時間後に最高濃度（241±29μg･eq/mL）となり、以後徐々に減少した。24 時間までの総排泄率は投与量の 3.6%であった。

無水カフェインとの配合

胆汁中排泄は単味の場合と同様に投与 2 時間後に最高濃度（327±31μg･eq/mL）を示し、単味の場合の 1.35 倍であった。

無水カフェイン

該当資料なし

〈参考〉

カフェイン水和物

排泄部位は尿である[10]。

カフェインは服用後血中から速やかに消失するが、尿中には極めてわずかの量（0.5～1.5%）しか排泄されない。カフェインの血漿内半減期は 3～7 時間で、この値は妊娠後期あるいは経口避妊ステロイド剤慢性使用の女性では約 2 倍に延長する[10]。

低出生体重児ではカフェインの排泄速度は非常に遅く、カフェインの半減期は 50 時間以上である[10]。

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当しない

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［解説］

本剤の成分（有効成分：シメトリド、無水カフェイン及び添加剤[注)]）に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症を起こす可能性があるので、投与しないこと。

注）精製大豆レシチン、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ポリソルベート80、ヒドロキシプロピルセルロース

（「Ⅳ. 2. (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
代謝、排泄が遅延するおそれがある。

［解説］

代謝、排泄遅延のため、副作用が発現しやすくなる恐れがあり、注意喚起するために記載した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
代謝、排泄が遅延するおそれがある。

［解説］

代謝、排泄遅延のため、副作用が発現しやすくなる恐れがあり、注意喚起するために記載した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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が望ましい。

［解説］
妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の安全性は確立していない。
（「Ⅶ. 5. (2)血液－胎盤関門通過性」及び「Ⅸ. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者
肝機能、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

［解説］
高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。高い血中濃度が持続すると副作用発現の危険があり、注意喚起するために記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹
精神神経系	眠気、めまい、頭痛、不眠	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、口渇、胸やけ	便秘、口内炎
その他		悪寒、胸部圧迫感、倦怠感、心悸亢進

注）発現頻度は再評価時の文献調査による集計を含む。

［解説］
「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）Q47 に従い、新記載要領電子添文（2022 年 12 月 1 日作成第 1 版）からも、従前の頻度を記載し、脚注を付した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

キョーリン AP2®配合顆粒（シメトリド：無水カフェイン＝40：1 配合）についての安全性薬理作用のデータはないがシメトリド単味の場合の安全性薬理試験の結果は以下のとおりである。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

①静穏作用

マウスを用いたハシゴ登り試験（climbing test）で、シメトリドは腹腔内投与によりハシゴ登り反応を抑制し、作用は 4.5 時間持続した。効力は Chlorpromazine の 1/25 以下であった[12]。

②抗痙攣作用

シメトリドはマウスに 500 又は 1,000mg/kg を腹腔内投与したとき、ペンテトラゾール、ストリキニーネ、ピクロトキシンによる痙攣、致死に拮抗しなかった[5]。

③メチルヘキサビタール催眠延長作用

シメトリドの 25、50、100mg/kg をマウスに腹腔内投与したとき、メチルヘキサビタールの催眠時間を用量依存的に延長した[5]。

④体温に対する作用

ラットにシメトリドの 100 及び 200mg/kg を腹腔内投与すると、直腸温の著明な低下を生じた[5]。しかし 189mg/kg の経口投与では有意な体温低下を生じなかった[13]。

⑤視床下部に対する作用

シメトリドは視床下部の情動機能、自律神経機能を抑制した[4), 14]。

2) 呼吸、循環器系に及ぼす影響

Pentobarbital-Na で麻酔したイヌに、シメトリドをビタミン E に溶かし（1：1）2.5mg/kg を静脈注射したが、呼吸、血圧にほとんど影響を与えなかった[15]。

Urethane 麻酔したウサギにシメトリドの 200mg/kg を腹腔内投与すると、多くの例では一過性の血圧低下を生じ、10 分以内に投与前のレベルに戻るが、45 分頃から再び血圧は徐々に低下し、1 時間後に約 15mmHg、2 時間後に約 20mmHg 程度の低下を示し、持続的であった。

呼吸は注射の刺激によると考えられる一過性の興奮以外に変化は認められなかった[16]。

(3) その他の薬理試験

〈参考情報〉

1) 抗炎症作用

シメトリドの抗炎症作用を、ラットにてデキストラン浮腫、ヒアルロニダーゼ浮腫及びコットンペレット肉芽腫で評価した結果、シメトリドの抗浮腫作用の効力は、腹腔内投与ではアミノフィリンの 1/2～1/4 と考えられ、経口投与では効力は弱く、不明瞭であった。

2) 解熱作用

TTG 発熱ウサギにて検討した結果、シメトリド 50mg/kgの腹腔内投与ではスルピリド 100mg/kg よりも解熱作用は劣ったが、100mg/kg の腹腔内投与ではやや強い解熱作用を示した。シメトリド 377mg/kg の経口投与では解熱作用を示したが、効果は中等度であった。一方、アミノフィリン 100mg/kg の経口投与では確実な解熱作用を示した。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「腰痛症、症候性神経痛、頭痛、月経痛、炎症による咽頭痛・耳痛、歯痛、術後疼痛」である。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

Wistar 系ラットにシメトリドと無水カフェインを配合（40：1）したものを 0.5%CMC に懸濁し、経口投与後 1 週間観察した結果、最高投与量においても死亡例はみられず、LD_{50}は求められなかった[17]。

動物	性	LD_{50}（mg/mg）
ラット	♀、♂	＞1,025（シメトリド 1,000mg＋無水カフェイン 25mg）

(2) 反復投与毒性試験

Wister 系ラット（♀、♂）にシメトリドとして、250、500 及び 1,000mg/kg（40：1 の割合で無水カフェインを加えた）を 1 カ月及び 6 カ月間連続経口投与した結果、体重、血液検査、尿検査、器官重量、病理組織学的検査について、対照群との間に特記すべき変化はみられなかった[18), 19)]。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

マウス及びラットの器官形成期にシメトリドとして、80、500 及び 1,000mg/kg（40：1 の割合で無水カフェインを加えた）を経口投与したところ、マウスでは 1,000mg/kg で新生児の発育遅延及び器官重量の低下がみられ、ラットの 1,000mg/kg で吸収胚の増加がみられたが、いずれも催奇形性はみられなかった[20), 21)]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性・依存性

耐性（モルモット）及び身体依存性（ラット）は認められなかった[22)]。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：該当しない
有 効 成 分：該当しない

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

該当しない

５．患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：なし
その他の患者向け資材：なし

６．同一成分・同効薬

同 一 成 分 薬：なし
同　効　薬：アスピリン（ただし、炎症による咽頭痛・耳痛を除く）、アセトアミノフェン（ただし、炎症による咽頭痛、術後疼痛を除く）

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 キョーリン AP2®顆粒	1966 年 11 月 5 日	(41A) 5683	1965 年 11 月 1 日	1965 年 12 月 10 日
販売名変更 キョーリン AP2®配合顆粒	2009 年 6 月 26 日	22100AMX01199000	2009 年 9 月 25 日	－

「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成 16 年 6 月 2 日付　薬食発第 0602009 号)」に基づき、販売名を変更した。

９．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

変更年月日：1980 年 8 月 14 日
内　　容：
効能又は効果

変更前の承認内容	変更後
手術後の疼痛、腫瘍の疼痛、検査後の疼痛、頭痛、咽頭痛、神経痛、関節痛、頸肩腕症候群の疼痛、腰痛、排尿痛、生理痛、婦人科領域の疼痛、眼痛、歯痛、耳痛	腰痛症、症候性神経痛、頭痛、月経痛、炎症による咽頭痛・耳痛、歯痛、術後疼痛

用法及び用量

変更前の承認内容	変更後
通常大人は 1 回 0.5g、1 日 3～4 回服用する。 年齢症状に応じ、適宜増減する。	通常成人 1 回 0.5g を 1 日 3～4 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

第 17 次再評価結果に伴う一部変更承認申請による。
（「Ⅹ. 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

①再評価

結果公表年月日：1980年8月14日（その17）
内　容：各適応（効能又は効果）に対する評価判定
(1)有効かつ配合意義が認められるもの
腰痛症、症候性神経痛、頭痛、月経痛、炎症による咽頭痛・耳痛、歯痛、術後疼痛

(2)有効と判定する根拠がないもの
腫脹の疼痛、検査後の疼痛、関節痛、頸肩腕症候群の疼痛、排尿痛、後陣痛、急・慢性の性器炎症性疾患による疼痛（付属器炎、子宮内膜炎、結合織炎など）

※適応症の変更：腰痛→腰痛症、生理痛→月経痛、咽頭痛・耳痛→炎症による咽頭痛・耳痛、手術後の疼痛→術後疼痛
※適応症の削除：腫脹の疼痛、検査後の疼痛、関節痛、頸肩腕症候群の疼痛、排尿痛、婦人科領域の疼痛

②再評価

結果公表年月日：2005年1月20日
内　容：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
キョーリン AP2®配合顆粒	1149108D1039	1149108D1039	101079401	620107901

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 新 城之介ら，基礎と臨床，1978；12(7)：1675-1687.
2) 豊島 泰ら，基礎と臨床，1977；11(11)：3331-3337.
3) 柴 積ら，基礎と臨床，1978；12(2)：377-384.
4) 柳浦才三ら，日薬理誌，1968；64(4)：458-466.
5) 入倉 勉ら，薬学雑誌，1963；83(8)：785-791.
6) 西納啓吾ら，基礎と臨床，1978；12(6)：1357-1359.
7) 西納啓吾ら，基礎と臨床，1978；12(6)：1360-1362.
8) 西邑信男ら，麻酔，1964；13(3)：210-221.
9) 社内資料：鈴木康夫ら，1,4bis〔(2-methoxy-4-n-propyl)phenoxyacetyl〕piperadine(AP-2)の吸収、排泄、分布および代謝
10) 財団法人日本薬剤師研修センター編，日本薬局方 医薬品情報 2006，株式会社じほう；2006. 383-386.
11) 社内資料：松下和裕ら，シメトリドのヒト血清タンパク結合率の測定
12) 西納啓吾ら，薬学雑誌，1965；85(8)：715-719.
13) 社内資料：西納啓吾ら，ラット直腸体温に対するシメトリドの効果
14) 柳浦才三ら，日薬理誌，1968；64(6)：632-638.
15) 社内資料：桑原泰則ら，イヌの呼吸，血圧に対するシメトリドの作用
16) 社内資料：西納啓吾ら，Morphine の呼吸，血圧作用に対するシメトリドの影響
17) 社内資料：庄子 進ら，ラットにおけるシメトリドと Caffeine 配合薬の急性毒性
18) 社内資料：庄子 進ら，AP-2 配合剤のラットによる亜急性毒性試験
19) 社内資料：庄子 進ら，AP-2 配合剤のラットによる慢性毒性試験
20) 社内資料：細見次郎ら，AP-2 合剤のマウス催奇形試験
21) 社内資料：細見次郎ら，AP-2 合剤の Rat 催奇形試験
22) 西納啓吾ら，薬学雑誌，1964；84(12)：1189-1194.

２．その他の参考文献

なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない

２．海外における臨床支援情報

該当しない

ＸⅢ. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

弊社インターネットサイト

・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）

https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

製造販売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地