

H₂受容体拮抗剤

シメチジン錠

シメチジン錠 200mg「クニヒロ」

シメチジン錠 400mg「クニヒロ」

Cimetidine Tablets 200mg「KUNIHIRO」

Cimetidine Tablets 400mg「KUNIHIRO」

【貯法】：気密容器、室温保存

【有効期間】：3年

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
シメチジンに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シメチジン錠 200mg「クニヒロ」	シメチジン錠 400mg「クニヒロ」
有効成分 (1錠中)	日本薬局方 シメチジン 200mg	日本薬局方 シメチジン 400mg
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロス ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、 酸化チタン、マクロゴール6000、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	シメチジン錠 200mg「クニヒロ」	シメチジン錠 400mg「クニヒロ」
剤型 色調・性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	
外形		
		
		
直径	8.6mm	11.1mm
厚さ	4.3mm	5.2mm
重量	237mg	471mg
識別 コード	KSK101	KSK117

4. 効能又は効果

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血（消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎による）
○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

6. 用法及び用量

〈胃潰瘍、十二指腸潰瘍〉

通常、成人にはシメチジンとして1日800mgを2回（朝食後及び就寝前）に分割して経口投与する。また、1日量を4回（毎食後及び就寝前）に分割もしくは1回（就寝前）投与することもできる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

〈吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、上部消化管出血（消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎による）〉

通常、成人にはシメチジンとして1日800mgを2回（朝食後及び就寝前）に分割して経口投与する。また、1日量を4回（毎食後及び就寝前）に分割して投与することもできる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

ただし、上部消化管出血の場合には、通常注射剤で治療を開始し、内服可能となった後は経口投与に切りかえる。

	錠200mg	錠400mg
承認番号	22200AMX00290000	22200AMX00723000
販売開始年月	2003年9月	2010年12月

〈下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期〉

通常、成人にはシメチジンとして1日400mgを2回（朝食後及び就寝前）に分割して経口投与する。また、1日量を1回（就寝前）投与することもできる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 腎機能障害患者では、血中濃度が持続するので、次の表を参考にして投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること。
[9.2参照]

クレアチニン クリアランス	シメチジン投与量
0～4mL/min	1回200mg 1日1回（24時間間隔）
5～29mL/min	1回200mg 1日2回（12時間間隔）
30～49mL/min	1回200mg 1日3回（8時間間隔）
50mL/min以上	1回200mg 1日4回（6時間間隔）

- 7.2 血液透析を受けている患者に投与する場合は、透析後に投与すること。[13.2参照]

8. 重要な基本的注意

血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は、主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害患者では血中濃度が持続する。[7.1、9.8、11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するか投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多いため、血中濃度が持続するおそれがある。[9.2参照]

10. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素P-450を阻害する。特にCYP3A4とCYP2D6に対して強い阻害効果を有することが報告されている¹⁾（外国人データ）。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝薬物代謝酵素P-450の活性低下により代謝、排泄が遅延する薬剤 主な薬剤： クマリン系抗凝血剤 ワルファリン ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム 等 抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン 等 抗うつ剤 三環系抗うつ剤 イミプラミン 等 パロキセチン β-遮断剤 プロプラノロール メトプロロール ラベタロール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 等 抗不整脈剤 リドカイン 等 キサンチン系薬剤 テオフィリン アミノフィリン 等	これらの医薬品の血中濃度を高めることが報告されているので、これらの医薬品を減量するなど慎重に投与すること。	本剤が肝薬物代謝酵素P-450（CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4等）を阻害して、これらの医薬品の代謝、排泄を遅延させる。
プロカインアミド		本剤が近位尿細管におけるプロカインアミドの輸送を阻害し、腎クリアランスを減少させる。
エリスロマイシン		機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（各0.1%未満）
ショック、アナフィラキシー（全身発赤、呼吸困難等）があらわれることがある。

11.1.2 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（各0.1%未満）
初期症状として全身倦怠、脱力、皮下・粘膜下出血、発熱等がみられたら、その時点で血液検査を実施し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.3 間質性腎炎、急性腎障害（各0.1%未満）
初期症状として発熱、腎機能検査値異常（BUN、クレアチニン上昇等）等が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.4 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（各0.1%未満）

11.1.5 肝障害（頻度不明）
黄疸、また、AST、ALTの上昇等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。

11.1.6 房室ブロック等の心ブロック（0.1%未満）

11.1.7 意識障害、痙攣（各頻度不明）
特に腎機能障害患者においてあらわれやすいので、注意すること。[9.2参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓		BUN上昇、一過性のクレアチニン上昇
過敏症	発疹	末梢神経障害※)
内分泌	女性化乳房	乳汁分泌、帯下増加、勃起障害

	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系		可逆性の錯乱状態、痙攣、頭痛、めまい、四肢のしびれ・こわばり感、眠気、ヒポコンドリー様症状、無気力感、うつ状態、幻覚
循環器		頻脈、徐脈、動悸
消化器	便秘	腹部膨満感、下痢
その他		発熱、全身熱感、排尿困難、筋肉痛、膝炎、脱毛

※) 過敏性血管炎に基づく末梢神経障害が報告されている。
発現頻度は使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、シメチジン20gから40gを投与後に意識喪失等の重篤な中枢神経症状が発現した症例、及び40g以上のシメチジンを単回経口服用した成人での死亡症例の報告がある。日本では1回50錠（10g）、外国では100錠（20g）までの過量投与の報告があるが、特に重大な影響はみられなかった。

13.2 処置

シメチジンは血液透析により除去される。[7.2、16.6.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の投与が胃がんによる症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物の毒性試験で弱い抗アンドロゲン作用に基づく前立腺及び精の重量の減少が報告されている。

15.2.2 ラットに24ヵ月投与した毒性試験で良性の精巣の間細胞腫の発生が増加したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

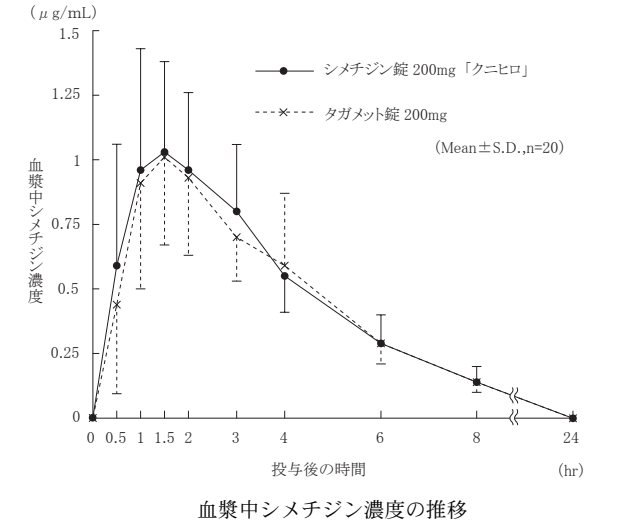
16.1.1 単回投与、反復投与

健康成人に経口投与した場合、投与後約2時間で最高血中濃度に達する。血中からの半減期は約2時間であった。また、連続経口投与しても血中濃度のパターンに変化はみられず、蓄積する傾向は認められなかった^{2), 3)}。

16.1.2 生物学的同等性試験

〈シメチジン錠200mg「クニヒロ」〉

シメチジン錠200mg「クニヒロ」とタガメット錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シメチジンとして 200mg）を健康成人男子に絶食下单回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シメチジン錠 200mg「クニヒロ」	5.5 ± 1.1	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.7	2.1 ± 0.5
タガメット錠 200mg	5.3 ± 1.1	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.8	2.0 ± 0.4

(Mean ± S. D., n=20)

血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16. 2 吸収

健康成人に経口投与した場合、消化管から良好に吸収された。

16. 3 分布

16. 3. 1 乳汁中移行

患者に1回400mg経口投与した試験で乳汁中への移行が認められた⁵⁾ (外国人データ)。[9. 6参照]

16. 5 排泄

健康成人に経口投与した場合、大部分が24時間以内に尿中に排泄された²⁾。

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者にシメチジンを200mg経口投与した場合、血清クレアチニン値正常者と比較して、血漿からの消失半減期の延長と血中濃度の上昇がみられた⁶⁾ (外国人データ)。[7. 1、9. 2参照]

16. 6. 2 透析患者

シメチジンは血液透析により除去された⁷⁾が、腹膜透析による除去率はわずかであった⁸⁾ (外国人に静脈内投与^{注)}したデータ)。
注) 本剤の承認された用法は経口投与である。[7. 2、13. 2参照]

16. 8 その他

16. 8. 1 生物学的同等性試験

〈シメチジン錠400mg「クニヒロ」〉

シメチジン錠400mg「クニヒロ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、シメチジン錠200mg「クニヒロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁹⁾。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈下記疾患の胃粘膜病変の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期〉

17. 1. 1 国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験

急性胃炎又は慢性胃炎の急性増悪期を対象とした一般臨床試験において、シメチジン錠1日400mgの経口投与は2週後の自・他覚症状総合改善度82.0% (146/178例)、内視鏡所見総合改善度75.4% (135/179例)と早期より高い効果を示した。また二重盲検比較試験によってシメチジンの有用性が認められた^{10)~15)}。

〈上部消化管出血〉

17. 1. 2 国内一般臨床試験

(1) 止血効果

主として1日4回 (200mg/1回) 静脈内投与^{注)}により3日以内の止血率は56.5% (35/62例)、7日以内は71.0% (44/62例)であり、従来の薬剤の効果を有意に上回る止血効果を示した¹⁶⁾。

(2) 止血維持効果

止血後のシメチジン錠1日800mgの経口投与は止血維持率91.8% (67/73例)と良好な効果が認められた^{16)、17)}。

(3) 止血後の病変治癒効果

シメチジンは上部消化管出血の原因となった病変 (消化性潰瘍、ストレス潰瘍、出血性胃炎) に対しても、通常の消化性潰瘍とほぼ同程度の治癒効果を示した^{16)、17)}。

〈逆流性食道炎〉

17. 1. 3 国内一般臨床試験

一般臨床試験においてシメチジン錠1日800mgの経口投与は自・他覚症状総合改善度87.5% (63/72例)、内視鏡所見総合改善度71.2% (47/66例)と高い効果を示した。副作用は3.3% (3/91例)に認められた^{18)~20)}。

〈Zollinger-Ellison症候群〉

17. 1. 4 国内一般臨床試験

Zollinger-Ellison症候群に対して、自・他覚症状の改善及び内視鏡所見において有用性が認められた²¹⁾。

注) 本剤の承認された用法は経口投与である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

胃粘膜壁細胞のヒスタミンH₂受容体を遮断し、持続的に胃酸分泌を抑制する²²⁾。

18. 2 胃酸分泌抑制作用

18. 2. 1 基礎分泌

十二指腸潰瘍患者に200mg経口投与した場合、投与後1~3時間の2時間分泌量は91.2%抑制された²³⁾。

18. 2. 2 テトラガストリン、ベタゾール及びインスリン刺激分泌

十二指腸潰瘍患者に200mg経口投与した場合、テトラガストリン4 $\mu\text{g/kg}$ 、ベタゾール1mg/kg、インスリン0.1U/kg筋注投与による刺激分泌は投与後1~3時間の2時間分泌量でそれぞれ79.1%、67.8%、79.5%抑制された²⁴⁾。また、同様の試験において400mg経口投与は200mg経口投与より強くテトラガストリン刺激分泌を抑制した²⁵⁾。

18. 2. 3 食餌刺激分泌

流動蛋白食刺激による刺激分泌は200mg経口投与により最初の1時間で分泌量が85.7%、次の1時間で64.3%抑制された。健康成人への400mg経口投与は朝食及び昼食に相当する2回のブイヨン刺激による分泌に対して、いずれも明らかに抑制し、その効果持続は少なくとも8時間であった²⁶⁾。

18. 2. 4 夜間分泌

十二指腸潰瘍患者において午後11時~午前6時までの夜間分泌量は200mg経口投与で71.7%、300mg経口投与で94.0%抑制され、酸分泌抑制作用の持続時間は200mgで約4時間、300mgで約6時間であった²⁷⁾。

18. 2. 5 24時間分泌

十二指腸潰瘍患者において、24時間の胃液の平均水素イオン濃度は、800mg (200mg×4回) 経口投与で55%抑制され²⁸⁾、また、800mg (400mg×2回)の経口投与でも、同様に24時間分泌は良好にコントロールされた²⁹⁾。いずれの用法においても昼間より夜間の効果が顕著であった。

18. 3 ペプシン分泌抑制作用

十二指腸潰瘍患者でのテトラガストリン、ベタゾール、インスリン刺激分泌においてペプシン分泌は200mg経口投与により約55~67%抑制された²⁴⁾。十二指腸潰瘍患者での夜間分泌における抑制率は200mg経口投与で53.5%、300mg経口投与で81.4%であった²⁷⁾。

18. 4 長期投与に伴う酸分泌機能の変動

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍患者の酸分泌機能は、800~1,600mg/日、約1~8.5ヵ月の経口投与で、投与前後において有意な変化は認められなかった³⁰⁾。また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者においてシメチジン投与中止に伴うacid reboundは認められなかった³¹⁾。

18. 5 血中ガストリンに及ぼす影響

18. 5. 1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍患者の空腹時血中ガストリン値は800~1,000mg/日、1~4ヵ月の経口投与で投与前後において有意な変化は認められなかった^{31)~33)}。

18. 5. 2 健康成人及び十二指腸潰瘍患者での食餌刺激後の血中ガストリンに及ぼす影響については一定の見解は得られなかった^{34)~36)}。

18. 6 ガストリン細胞数の変化

十二指腸潰瘍患者において、1,000mg/日を4週間、更に400mg/日を20週間経口投与で、投与前、投与開始後4週間、12週間及び24週間の幽門部ガストリン細胞数には有意な変化は認められなかった³⁶⁾。

18. 7 胃内容排出に対する影響

十二指腸潰瘍患者の300mg経口投与後1時間及び3時間の胃内容排出には、いずれも有意な変化は認められなかった³⁷⁾。

18. 8 腭外分泌機能に対する影響

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃・十二指腸共存潰瘍患者に対する800mg/日19~42日間の経口投与で投与前後の腭外分泌機能には有意な差は認められなかった³⁸⁾。

18. 9 胃粘膜電位差に対する作用

健康成人において、アスピリンによる胃粘膜電位差の低下を抑制することにより、胃粘膜関門の破綻を防ぎ粘膜障害を阻止した³⁹⁾。

18. 10 胃粘膜PGE₂合成能に対する影響

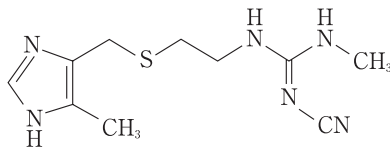
十二指腸潰瘍患者において、1,000mg/日 4週間の経口投与で、胃粘膜のPGE₂合成量は投与前に比し増加した⁴⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シメチジン (Cimetidine)

化学名：2-Cyano-1-methyl-3-[(2-[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methylsulfanyl]ethyl)guanidine]

化学構造式：



分子式：C₁₀H₁₆N₆S

分子量：252.34

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

希塩酸に溶ける。

光によって徐々に着色する。

融点：140～144℃

20. 取り扱い上の注意

光にさらされることによりわずかに着色することがあるため、開封後の保存に注意すること。

22. 包装

シメチジン錠200mg「クニヒロ」：

100錠（PTP：10錠×10）

1000錠（PTP：10錠×100）

シメチジン錠400mg「クニヒロ」：

100錠（瓶：バラ）

500錠（瓶：バラ）

23. 主要文献

- 1) Knodell R. G., et al. : Gastroenterology. 1991; 101 (6) : 1680-1691
- 2) 野口英世ほか：基礎と臨床. 1980; 14 (10) : 2841-2849
- 3) Bodemar G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1979; 7 (1) : 23-31
- 4) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料
- 5) Somogyi A., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1979; 7 (6) : 627-629
- 6) Larsson R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 15(3) : 153-157
- 7) Ma K. W., et al. : Gastroenterology. 1978; 74 (2) : 473-477
- 8) Kogan F. J., et al. : J. Clin. Pharmacol. 1983; 23: 252-256
- 9) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料
- 10) 浅香正博ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7403-7410
- 11) 平山亮夫ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7411-7419
- 12) 近藤行男ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7421-7428
- 13) 原田容治ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7439-7447
- 14) 亀島信利ほか：薬理と治療. 1987; 15 (2) : 805-813
- 15) 富田栄一ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7429-7437
- 16) 鎌田武信ほか：総合臨床. 1980; 29 (6) : 1901-1907
- 17) 大館敬一ほか：基礎と臨床. 1982; 16 (11) : 5874-5881
- 18) 三輪剛ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7449-7458
- 19) 関口利和ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7459-7466
- 20) 三輪剛ほか：薬理と治療. 1986; 14 (12) : 7467-7474
- 21) 白鳥敬子ほか：日本消化器病学会雑誌. 1979; 76 (6) : 1350-1357
- 22) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-2372-2377
- 23) 三好秋馬ほか：医学のあゆみ. 1978; 107 (9) : 588-592
- 24) 三好秋馬ほか：内科宝函. 1979; 26 (6) : 205-215
- 25) 男全正三ほか：基礎と臨床. 1982; 16 (11) : 5798-5802
- 26) 矢花 剛ほか：臨牀と研究. 1984; 61 (11) : 3715-3720
- 27) 三好秋馬ほか：内科宝函. 1979; 26 (6) : 217-224
- 28) Pounder R. E., et al. : The Lancet. 1975; 306 (7944) : 1069-1072
- 29) Shiratori K., et al. : Gastroenterology. 1983; 84 (5, Part2) : 1308
- 30) 岡 裕爾ほか：診療と新薬. 1980; 17 (6) : 1367-1371
- 31) 湯川永洋ほか：診療と新薬. 1980; 17 (6) : 1411-1419
- 32) 榊 信広ほか：臨牀と研究. 1980; 57 (11) : 3621-3632
- 33) 相良勝郎ほか：診療と新薬. 1980; 17 (6) : 1449-1456
- 34) Henn R. M., et al. : N. Eng. J. Med. 1975; 293 (8) : 371-375

35) Pounder R. E., et al. : Gut. 1976; 17 (3) : 161-168

36) Arnold R., et al. : Cimetidine: Excerpta Medica; 1977: 87-99

37) Richardson C. T., et al. : Gastroenterology. 1976; 71 (1) : 19-23

38) 亀井 力ほか：診療と新薬. 1980; 17 (6) : 1305-1316

39) Mackercher P. A., et al. : Gastroenterology. 1976; 70 (5, Part2) : 912

40) Branski D., et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1984; 19 (4) : 457-460

24. 文献請求先及び問い合わせ先

皇漢堂製薬株式会社 学術担当

〒660-0803 兵庫県尼崎市長洲本通2丁目8番27号

TEL : 0120-023706 FAX : 06-6482-7492

受付時間 平日 9時～17時（土、日、祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

〒660-0803 兵庫県尼崎市長洲本通2丁目8番27号