

**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 2013 に準拠して作成

**鎮痛剤**

**キョーリンAP2<sup>®</sup> 配合顆粒**

**KYORIN AP-2<sup>®</sup> Combination Granules**

剤 形	顆粒剤
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない
規 格 ・ 含 量	1 g 中に シメトリド 0.8 g 含有 日局 無水カフェイン 0.02g 含有
一 般 名	和名：シメトリド 無水カフェイン 洋名：Simetride Anhydrous Caffeine
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 2009 年 6 月 26 日* 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 2009 年 9 月 25 日* 発 売 年 月 日 1965 年 12 月 10 日  * 販売名変更による
開 発 ・ 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 <a href="https://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/">https://www.kyorin-pharm.co.jp/medicalworker/</a>

本 IF は 2013 年 5 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IF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、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。

#### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、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。
- ②IF記載要領に基づき作成し、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「IF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 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」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（ P D F ）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】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 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 2013」においては、 P D F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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等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総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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ことから、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、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。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

# 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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
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	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
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	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
11. 小児等への投与	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	17
16. その他	17
IX. 非臨床試験に関する項目	18
1. 薬理試験	18
2. 毒性試験	19
X. 管理的事項に関する項目	20
1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
14. 再審査期間	21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21
XI. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
XII. 参考資料	23
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	23
XIII. 備考	24
その他の関連資料	24

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

大脳皮質抑制作用による鎮痛剤は全ての痛みに対して有効ではあるが、その大部分に習慣性や耐性があらわれ、臨床上安心して使用するには十分とはいえないのが現状である。

そこで杏林化学研究所で副作用のない、しかも鎮痛効果の優れた製剤の開発を目的として研究を重ね、従来全く知られていない化学構造を持つ非麻薬性の鎮痛薬「シメトリド」を見出した。

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・製剤学的特性

キョーリン AP2 配合顆粒は間脳視床下部に作用し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に無水カフェインを配合した製剤である。

## 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

(2) 洋名 (命名法)

Simetride (JAN, p-INN)

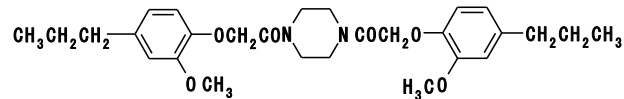
Anhydrous Caffeine

(3) ステム

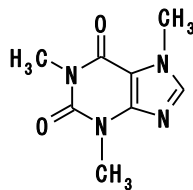
不明

### 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: [C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 498.61]

無水カフェイン: [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 194.19]

### 5. 化学名 (命名法)

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

## 7. CAS 登録番号

シメトリド：[154-82-5]

無水カフェイン：[58-08-2]



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

##### (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°C, 4 時間)

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

シメトリド：融点 135～138°C

無水カフェイン：融点 235～238°C

##### (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

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) シメトリド

###### 1) 室内経時試験 (温度 10～35°C, 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。

###### 2) 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°C 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。

###### 3) 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°C、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。

###### 4) 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。

##### (2) 無水カフェイン

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

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。

### 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

成分・含量 (1g 中)	シメトリド 0.8 g 日局 無水カフェイン 0.02g
剤形	顆粒剤
色調	白色
識別コード	KP-107 (包装シートのみ)
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

#### (2) 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%

#### (3) 識別コード

KP-107 (包装)

#### (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

1g 中にシメトリドを 0.8g と日局 無水カフェイン 0.02g を含有する。

#### (2) 添加物

大豆リン脂質、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

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 加速試験

キョーリン AP2 配合顆粒 100 g バラ包装品を 40°C75%RH で 6 箇月保存したところ、変化は認められなかった。

### (2) 長期保存試験

キョーリン AP2 配合顆粒 100g バラ包装品及び 0.5g 包装品を 25°C60%RH で 3 年保存したところ、変化は認められなかった。

### (3) 曝光試験

キョーリン AP2 配合顆粒 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。

## 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）

キョーリン AP2 配合顆粒自体は単独で全然変化しないが、他剤との配合で僅湿、湿固等が認められた薬剤は以下の通りである。

アプレグリン、アミノフィリン、安息香酸ナトリウムカフェイン、乾燥酵母、サリチル酸ナトリウム、ジアスターゼ、シナル、スルピリン、パンクレアチン、パンビタン、ミグレニン、リボフラビン 1%

## 7. 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。

## 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

シメトリド：

- (1) クロモトローブ酸試液は赤紫色を呈する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 279～283nm に吸収の極大を示す。
- (3) 2,4,6-トリニトロフェノール溶液を加えるとき、黄色の沈殿を生じる。

無水カフェイン：

- (1) 日本薬局方無水カフェインの確認試験 (1) 及び (2) を準用する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 273～276nm に吸収の極大を示す。

## 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り定量を行う。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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. 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1) 疾患別臨床効果

一般臨床試験 1697 例の各疾患別臨床効果は以下の通りである。

疾患名	有効率 (%)	疾患名	有効率 (%)
腰痛症	79.6% (168/211)	炎症による咽頭痛	85.3% (93/109)
症候性神経痛	82.8% (101/122)	炎症による耳痛	94.0% (109/116)
頭痛	84.7% (300/334)	歯痛	79.5% (93/117)
月経痛	78.3% (36/46)	術後疼痛	84.7% (544/642)

(医薬品再評価申請資料より集計)

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

①器質的疾患及び片頭痛を除いた頭痛を有する患者 111 例に、プラセボを対照薬として1回1g, 1日3回, 3日間投与の比較試験を実施した。本剤は有効率でプラセボに対して有意に優れた結果を示したが、副作用で差は認められなかった<sup>1)</sup>。

[新 城之介、他、基礎と臨床、12 (7), 1675, 1978.]

②頸肩腕症候群、腰背部痛及び関節痛を有する患者 69 例に、アスピリン (ASP) を対照薬としてキョーリン AP2 配合顆粒 (AP2) の鎮痛効果を二重盲検法により比較検討したところ、両群とも改善率が高く (AP2 : 82.8%, ASP : 82.9%)、両群間に有意差は認められず、疾患別にも有意差は認められなかった。AP2 は1回1g, ASP は1回0.5gをそれぞれ1日3回、1週間投与した<sup>2)</sup>。

[豊島泰、他、基礎と臨床、11 (11), 3331, 1977.]

③外科領域における小手術後の疼痛に対する鎮痛効果を、74 例の患者でプラセボを対照薬として二重盲検法により比較検討したところ、本剤が有意に高い改善度を示した。AP2、プラセボともに、1回1g, 1日1回投与を原則とした<sup>3)</sup>。

[柴 積、他、基礎と臨床、12 (2), 377, 1977.]

キョーリン AP2 配合顆粒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。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・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）

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試験の概要

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

アスピリン、アセトアミノフェン

### 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（家兎）<sup>4)</sup>、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）<sup>5)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) シメトリドの作用

①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（健康成人）<sup>6)</sup>。

②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<sup>7)</sup>。

##### 2) 配合剤（シメトリド：無水カフェイン＝40：1）の作用

カフェイン配合による鎮痛効果の増強は以下の試験で確認された。

##### 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、鎮痛効果を比較した結果、シメトリド単味の最小有効量及びED<sub>50</sub>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）<sup>8)</sup>。

##### 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、鎮痛効果を比較した結果、シメトリド単味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）<sup>9)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## 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

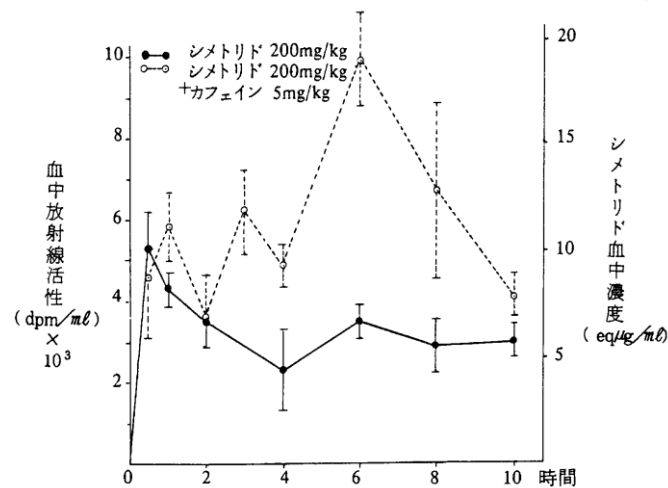
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

[参考]

ラットに<sup>3</sup>H-シメトリド 200mg/kg (約 50  $\mu$  Ci/kg を含むシメトリド) [以下単味剤] と無水カフェイン 5mg/kg の配合剤 [以下配合剤] を経口投与した時の血中放射線活性濃度は以下の通りである<sup>10)</sup>。



- ① 単味剤の血中濃度は投与後 30 分で最高に達し、以後徐々に減少するが 6 時間後にわずかに上昇する傾向が認められた。
- ② 配合剤の最高血中濃度は単味剤と異なり投与後 6 時間に認められ、単味剤と比較すると約 1.8 倍高い値を示した。

(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

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒトの血清タンパク結合率は 98.7%以上であった<sup>11)</sup>。

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

[参考]

ラットに<sup>3</sup>H-シメトリド単味の 200mg/kg (約 50  $\mu$  Ci/kg を含むシメトリド) 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、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 2.6  $\mu$ g eq. of Simetride/g wet wt. 以下であった<sup>10)</sup>。

(1) 血液-脳関門通過性

[参考]

ラットに<sup>3</sup>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<sup>10)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性

シメトリド：該当資料なし

カフェイン：胎盤を通過し胎児へ移行する<sup>12)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

シメトリド：該当資料なし

カフェイン：乳汁中に移行する<sup>12)</sup>

(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

シメトリド：該当資料なし

カフェイン：全身に分布する<sup>12)</sup>

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

[参考]

シメトリド：代謝部位、代謝経路については明らかではない。

ラットに<sup>3</sup>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<sup>10)</sup>。

無水カフェイン：肝臓でメチルキサンチン、メチル尿酸に代謝される<sup>12)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素（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

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

無水カフェイン：主に尿中に排泄される<sup>12)</sup>。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

[参考]

ラットに<sup>3</sup>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<sup>10)</sup>。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 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）  
肝又は腎機能障害のある患者  
〔代謝、排泄が遅延するおそれがある。〕

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献を参考に集計した。  
総症例 3,553 例中、213 例 (5.99%) に副作用が認められ、主な副作用は悪心・嘔吐 44 件 (1.24%)、腹痛 41 件 (1.15%)、眠気 41 件 (1.15%) であった。(承認時～1995 年 7 月迄の集計)

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹 等
精神神経系	眠気、めまい、頭痛、不眠 等	
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 等
その他		悪寒、胸部圧迫感、倦怠感、 心悸亢進 等

注) 発現した場合は投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹等の過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと

## 9. 高齢者への投与

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ので慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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が望ましい。  
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

**13. 過量投与**

該当資料なし

**14. 適用上の注意**

該当しない

**15. その他の注意**

該当しない

**16. その他**

該当しない

## 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」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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通りである。

##### (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<sup>13)</sup>。

###### 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<sup>5)</sup>。

###### 3) メチルヘキサピ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、メチルヘキサピタールの催眠時間を用量依存的に延長した<sup>5)</sup>。

###### 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<sup>5)</sup>。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<sup>14)</sup>。

###### 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<sup>4), 15)</sup>。

##### (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 にとかし（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<sup>16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。

#### (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

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<sub>50</sub>は求められなかった。<sup>18)</sup>

動物	性	LD <sub>50</sub>
ラット	♀, ♂	>シメトリド 1,000mg/kg+無水カフェイン 25mg/kg

### (2) 反復投与毒性試験

Wistar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、病理組織学的検査等については、対照群との間に特記すべき変化はみられなかった<sup>19), 20)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 胎児試験、遺伝子変異性

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)を経口投与したが、母体への影響はなく、また胎児及び新生児の外表、内臓及び骨格への影響も特に認められなかった<sup>21), 22)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 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<sup>7)</sup>。



## 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造の翌月より3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

分 包：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、500g

### 7. 容器の材質

分包シート：ポリアクリロニトリル、ポリエチレンテレフタレート、アルミ箔  
バラ包装：ポリエチレン、ポリ塩化ビニル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：アスピリン、アセトアミノフェン

### 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

キョーリン AP2 配合顆粒：2009 年 6 月 26 日 22100AMX01199000  
(旧販売名) キョーリン AP2 顆粒：1966 年 11 月 5 日 (41A) 5683

## 11. 薬価基準収載年月日

キョーリン AP2 配合顆粒：2009 年 9 月 25 日  
(旧販売名) キョーリン AP2 顆粒：1965 年 11 月 1 日

## 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

再評価結果公表年月日：1980 年 8 月 14 日 (その 17)

内 容：「効能・効果」の一部削除

①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]

②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]

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

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
キョーリン AP2 配合顆粒	101079401	1149108D1039	620107901

## 17. 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) 西邑信男ら, 麻酔, 1964; 13(3): 210-221.
- 7) 西納啓吾ら, 薬学雑誌, 1964; 84(12): 1189-1194.
- 8) 西納啓吾ら, 基礎と臨床, 1978; 12(6): 1357-1359.
- 9) 西納啓吾ら, 基礎と臨床, 1978; 12(6): 1360-1362.
- 10) 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(社内資料)
- 11) 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(社内資料)
- 12) 藤原元始ら, グッドマン・ギルマン薬理書 第8版, 廣川書店; 1992. p758-771.
- 13) 西納啓吾ら, 薬学雑誌, 1965; 85(8): 715-719.
- 14) 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(社内資料)
- 15) 柳浦才三ら, 日薬理誌, 1968; 64(6): 632-638.
- 16) 桑原泰則ら, イヌの呼吸, 血圧に対するシメトリドの作用(社内資料)
- 17) 西納啓吾ら, ラット直腸体温に対するシメトリドの効果(社内資料)
- 18) 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(社内資料)
- 19) 庄子 進ら, AP-2 配合剤のラットによる亜急性毒性試験(社内資料)
- 20) 庄子 進ら, AP-2 配合剤のラットによる慢性毒性試験(社内資料)
- 21) 細見次郎ら, AP-2 合剤のマウス催奇形試験(社内資料)
- 22) 細見次郎ら, AP-2 合剤の Rat 催奇形試験(社内資料)

### 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

## XII. 備考

その他の関連資料

なし

## 情報提供サービスのご案内

弊社製品の情報を電話、インターネットによりお届けしております。  
弊社製品についてお知りになりたい事などございましたら、お気軽にご利用ください。

### ●製品に関するお問い合わせ・ご意見

弊社製品に関するお問い合わせ、ご意見等はお電話でのお問い合わせのみとなります。  
下記の窓口までご連絡ください。

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

担当部署 くすり情報センター

### ●キョーリン製薬ホームページ

弊社ホームページの「医療用医薬品情報」に添付文書、インタビューフォーム、剤形写真などの製品情報を掲載しております。下記アドレスにアクセスしてください。

URL <https://www.kyorin-pharm.co.jp/>

#### <掲載情報>

##### ●医療用医薬品情報

添付文書、くすりのしおり、インタビューフォーム、剤形写真、規制区分など

##### ●添付文書等改訂情報

##### ●新発売製品情報

##### ●新薬開発情報