

貯 法：室温保存
有効期間：3年H₂受容体拮抗剤
シメチジン注射液処方箋医薬品^(注)シメチジン 注射液 200mg「サワイ」
CIMETIDINE Injection [SAWAI]日本標準商品分類番号
872325承認番号 22500AMX00919000
販売開始 1990年10月

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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**

容量	1アンプル2mL
有効成分 [1アンプル中]	日局シメチジン 200mg
添加剤	塩酸 pH調節剤

3.2 製剤の性状

剤形・性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	4.5～6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約2

4. 効能又は効果

- 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)
- 侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・重症熱傷等)による上部消化管出血の抑制
- 麻酔前投薬

5. 効能又は効果に関連する注意

〈侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・重症熱傷等)による上部消化管出血の抑制〉

手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・重症熱傷等によりストレス潰瘍が発症する可能性が考えられる場合に限り使用すること。なお、重症熱傷はBurn Index 10以上の熱傷を目安とすること。

6. 用法及び用量

〈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)、侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・重症熱傷等)による上部消化管出血の抑制〉

通常成人にはシメチジンとして1回200mgを日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液にて20mLに希釈し、1日4回(6時間間隔)緩徐に静脈内注射する。又は輸液に混合して点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。一般的に上部消化管出血では1週間以内に効果の発現をみるが、内服可能となった後は経口投与に切りかえる。侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・重症熱傷等)による上部消化管出血の抑制では、術後集中管理又は集中治療を必要とする期間(手術侵襲ストレスは3日間程度、その他の侵襲ストレスは7日間程度)の投与とする。

〈麻酔前投薬〉

通常成人にはシメチジンとして1回200mgを麻酔導入1時間前に筋肉内注射する。

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、16.6.1参照]

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、16.6.2参照]

7.3 手術侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制に対しては、手術終了後より投与を開始すること。

7.4 心血管疾患のある患者、全身状態の悪い患者、術後の患者には、点滴静注すること。

8. 重要な基本的注意

治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用(手術侵襲ストレスは3日間程度、その他は7日間程度)にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切り替えること。なお、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、16.6.1参照]

9.3 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。[16.3.1参照]

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： クマリン系抗凝固剤 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 プロカインアミド エリスロマイシン	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。 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。 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 [*]

	0.1~5%未満	0.1%未満
内分泌	女性化乳房	乳汁分泌、帯下増加、勃起障害
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、腭炎、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10g(錠剤)、外国では20g(錠剤)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 薬剤投与時の注意

14.1.1 静脈内注射時

急速な静脈内注射により、まれに不整脈、血圧低下を起こすことが報告されているので、静脈内注射する場合は、できるだけ時間をかけて緩徐に行うこと(本剤を5分かけて静脈内投与した後の血圧低下の程度は、2分かけて投与した後と比較し小さかった)。

14.1.2 筋肉内注射時

- (1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流があった場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

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 健康成人に静脈内、筋肉内投与した場合、血中からの消失半減期は静脈内、筋肉内投与とも約2時間であった^{2),3)}。

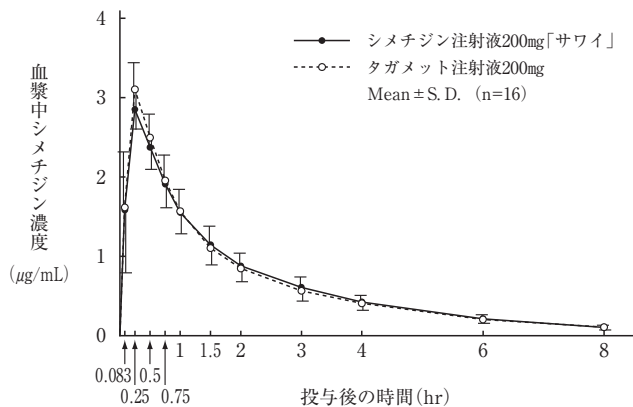
16.1.2 生物学的同等性試験

シメチジン注射液200mg「サワイ」とタガメット注射液200mgを健康成人男子にそれぞれ1アンブル(シメチジンとして200mg)絶食時単回筋肉内投与(クロスオーバー法)し、血漿中シメチジン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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⁾。

各製剤1アンブル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
シメチジン注射液 200mg「サワイ」	2.87±0.55	0.3±0.1	1.9±0.2	5.44±0.99
タガメット注射液 200mg	3.17±0.50	0.3±0.1	2.0±0.4	5.42±0.82

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax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。

16.3 分布

16.3.1 乳汁中移行

患者に1回400mg経口投与^(注)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

健康成人に静脈内、筋肉内投与した場合、いずれの投与経路でも大部分が24時間以内に尿中に排泄された^{(2)、(3)}。

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^(注)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、膜透析による除去率はわずかであった⁽⁸⁾(外国人に静脈投与したデータ)。[7.2、13.2参照]

注)本剤の承認された用法は静脈内注射又は筋肉内注射である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<上部消化管出血>

17.1.1 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⁽⁹⁾。

(2) 止血維持効果

止血後の継続投与は、1日4回(200mg/1回)あるいは1日2回(400mg/1回)いずれの用法においても良好な止血維持効果を示した^{(9)、(10)}。

1日投与量(経口 ^(注))	例数	止血維持率
200mg×4回	53	88.7%(47/53例)
400mg×2回	20	100%(20/20例)

<侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制>

17.1.2 国内一般臨床試験及び国内二重盲検試験

1日4回静脈内投与における対象患者別総合臨床効果の有効率は、手術侵襲ストレス患者では67.0%(59/88例)、過大侵襲ストレス患者では71.4%(35/49例)であり、副作用は手術侵襲ストレス患者及び過大侵襲ストレス患者155例中1例(0.6%)に体幹発疹が認められた⁽¹¹⁾⁻⁽¹⁵⁾。

また手術侵襲ストレス患者を対象とし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⁽¹³⁾。

<麻酔前投薬>

17.1.3 国内二重盲検比較試験

麻酔時の誤嚥性肺炎の防止を目的としたプラセボとの二重盲検比較試験において、全身麻酔手術施行患者を対象に1回200mgを麻酔導入1時間前に筋肉内投与したとき、麻酔導入時及び抜管時のいずれの時点においてもシメチジン群(116例)はプラセボ群(112例)に比し、有意な胃液量の減少と胃液pHの上昇を認めた。シメチジン群(118例)に副作用は認められなかった⁽¹⁶⁾。

注)本剤の承認された用法は静脈内注射又は筋肉内注射である。

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⁽¹⁷⁾。

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⁽¹⁸⁾。

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4μg/

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⁽¹⁹⁾。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⁽²⁰⁾。

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⁽²¹⁾。健康成人への400mg経口投与は朝食及び昼食に相当する2回のブイオ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⁽²²⁾。

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⁽²³⁾。

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⁽²⁴⁾、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⁽²⁵⁾。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⁽¹⁹⁾。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⁽²³⁾。

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⁽²⁶⁾。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⁽²⁷⁾。

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⁽²⁷⁾⁻⁽²⁹⁾。

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⁽³⁰⁾⁻⁽³²⁾。

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2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⁽³²⁾。

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⁽³³⁾。

18.8 膵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膵外分泌機能には有意な差は認められなかった⁽³⁴⁾。

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⁽³⁵⁾。

18.10 胃粘膜PGE₂生成能に対する影響

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生成量は投与前に比し増加した⁽³⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：シメチジン(Cimetidine)

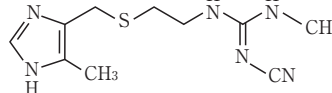
化学名：2-Cyano-1-methyl-3-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylsulfanyl]ethyl]guanidine

分子式：C₁₀H₁₆N₆S

分子量：252.34

融点：140~144℃

構造式：



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。

22. 包装

50アンプル(2mL/アンプル)

23. 主要文献

- 1) Knodell, R. G. et al. : Gastroenterology, 1991 ; 101(6) : 1680-1691
- 2) 野口英世他 : 基礎と臨床, 1980 ; 14(10) : 2841-2849
- 3) 三崎文夫他 : 臨床と研究, 1987 ; 64(1) : 325-330

- 4) 社内資料：生物学的同等性試験
- 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) 鎌田武信他：総合臨牀, 1980 ; 29(6) : 1901-1907
- 10) 大館敬一他：基礎と臨牀, 1982 ; 16(11) : 5874-5881
- 11) 青木照明他：薬理と治療, 1991 ; 19(11) : 4525-4535
- 12) 高倉公朋他：新薬と臨牀, 1991 ; 40(10) : 2237-2246
- 13) 青木照明他：薬理と治療, 1991 ; 19(11) : 4549-4561
- 14) 桜本信一他：薬理と治療, 1991 ; 19(11) : 4537-4548
- 15) 杉山貢他：消化器科, 1991 ; 15(3) : 289-299
- 16) 野口純一他：臨床医薬, 1986 ; 2(7) : 963-974
- 17) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021 : C-2372-2377
- 18) 三好秋馬他：医学のあゆみ, 1978 ; 107(9) : 588-592
- 19) 三好秋馬他：内科宝函, 1979 ; 26(6) : 205-215
- 20) 男全正三他：基礎と臨牀, 1982 ; 16(11) : 5798-5802
- 21) 須山哲次他：胃分泌研究会誌, 1980 ; 12 : 49-52
- 22) 矢花剛他：臨牀と研究, 1984 ; 61(11) : 3715-3720
- 23) 三好秋馬他：内科宝函, 1979 ; 26(6) : 217-224
- 24) Pounder, R. E. et al. : The Lancet, 1975 ; 306(7944) : 1069-1072
- 25) Shiratori, K. et al. : Gastroenterology, 1983 ; 84(5, Part2) : 1308
- 26) 岡裕爾他：診療と新薬, 1980 ; 17(6) : 1367-1371
- 27) 湯川永洋他：診療と新薬, 1980 ; 17(6) : 1411-1419
- 28) 楠信広他：臨牀と研究, 1980 ; 57(11) : 3621-3632
- 29) 相良勝郎他：診療と新薬, 1980 ; 17(6) : 1449-1456
- 30) Henn, R. M. et al. : N. Eng. J. Med., 1975 ; 293(8) : 371-375
- 31) Pounder, R. E. et al. : Gut, 1976 ; 17(3) : 161-168
- 32) Arnold, R. et al. : Cimetidine : Excerpta Medica, 1978 ; 87-99
- 33) Richardson, C. T. et al. : Gastroenterology, 1976 ; 71(1) : 19-23
- 34) 亀井力他：診療と新薬, 1980 ; 17(6) : 1305-1316
- 35) Mackercher, P. A. et al. : Gastroenterology, 1976 ; 70(5, Part2) : 912
- 36) 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

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30