

シプロキサン注 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	開発の経緯.....	2

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

シプロフロキサシンは、ドイツ・バイエル社（現 Bayer HealthCare 社）が 1975 年に創製したニューキノロン系（フルオロキノロン系）の抗菌薬である。シプロフロキサシンは、細菌の DNA 複製に関与する II 型トポイソメラーゼ（DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV）を阻害することにより抗菌活性を示し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し、かつ組織移行性が良好なことから、各種細菌感染症に対して優れた治療効果を発揮する。

シプロフロキサシンの注射用製剤はドイツをはじめとする欧州各国で 1987 年から販売され、20 年以上にもわたって欧米及びアジア諸国を含む多くの国々で広く臨床使用されてきた。本邦では、重症あるいは難治性感染症患者を対象とした臨床試験成績を基に、敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎を効能・効果として 2000 年 9 月 22 日に承認された（販売名：シプロキサシ[®]注、以下、本剤）。その後、炭疽に対する適応症の追加が 2001 年 12 月 21 日に、レジオネラ属に対する適応菌種の追加が 2006 年 2 月 23 日に、希釈に関する用法・用量の変更が 2009 年 6 月 1 日に承認されている。現在の本剤の承認内容を表 1.5.1-1 に示す。

なお、本剤の再審査期間は 2000 年 9 月 22 日から 2006 年 9 月 21 日までであり、2009 年 3 月 30 日に再審査結果が公表されている。

表 1.5.1-1 シプロキサシ[®]注の既承認内容

承認番号	シプロキサシ [®] 注 200mg：21200AMY00205000 シプロキサシ [®] 注 300mg：21200AMY00206000
含量	1 バッグ中シプロフロキサシン 200mg 又は 300mg 含有
効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈適応症〉</p> <p>敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p>
用法・用量	シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 300mg を 1 日 2 回点滴静注する。 原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1 時間かけて投与する（30 分以内の点滴静注は避ける）。

1.5.2 開発の経緯

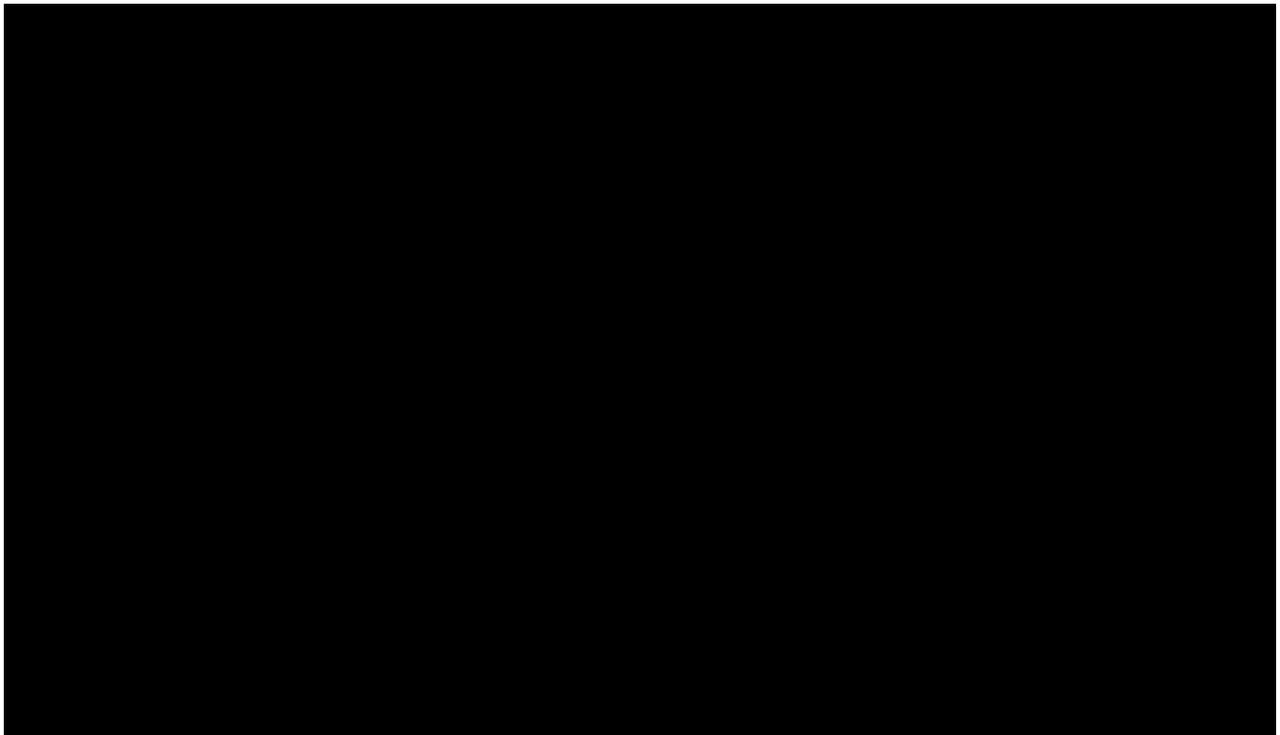
欧米等では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下、未承認薬・適応外薬）に関し、厚生労働省は平成 21 年 6 月から 8 月にかけて開発要望募集を行った。これに対して、公益社団法人 日本化学療法学会及び一般社団法人 日本感染症学会は、本剤についてそれぞれ“国外の承認用法・用量（1 回 400mg 1 日 2～3 回）への用量変更”及び“β-ラ

クタム系薬無効の小児重症感染症の適応拡大及びその用法・用量（18～30mg/kg/日、分 2～3、最大用量：1 回 400mg）の開発”の要望を提出した。これら要望に関する各学会の意見主旨を以下に示す。

国外の承認用法・用量（1 回 400mg 1 日 2～3 回）への用量変更



β -ラクタム系薬無効の小児重症感染症の適応拡大及びその用法・用量の開発



これら二つの学会より提出された開発要望に関して、その医療上の必要性を『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』（以下、検討会議）で評価された結果、いずれも“医療上の必要性が高い”と判断された。厚生労働省は2010年12月13日に“最大投与量の変更”及び“小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症”の開発要請をバイエル薬品株式会社に対し通知した(医政研発1213第1号 薬食審査発1213第1号)。これら開発要請を受け、独立法人医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)と 年 月及び 月に 事前面談を行い、 年 月に 相談 を実施した。その結果、 が得られた。

、2011年12月22日に開催された第10回検討会議において、当該開発要請に対する開発方針について最終結論が報告されたことから、対面助言 、国内第Ⅲ相試験及び国内小児使用実態調査を開始した。

当該申請に係る開発の経緯図を図1.5.2-1に示す。

今回の申請区分は、「新効能医薬品」及び「新用量医薬品」である。

1.5.2.1 非臨床に関する検討

シプロフロキサシンの非臨床試験(効力を裏付ける試験及び薬物動態試験)に関する資料については、資料概要-シプロキサシ注200mg及び同300mgの資料区分ホ及びへとして提出しており(1.13.1参照)、シプロフロキサシンの薬理学的及び薬物動態学的プロファイルは既に明らかにされていることから、新たに提出すべき資料はない。

1.5.2.2 臨床に関する検討

相談 、国内第Ⅲ相試験及び国内小児使用実態調査を実施した。

1.5.2.2.1 国内第Ⅲ相試験

重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の日本人入院患者^aを対象とした第Ⅲ相試験(試験15992)は非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、 年 月に治験計画届出を行い 月より開始した。本試験の主目的は本剤1回400mg1日2回(BID)又は1日3回(TID)投与したときの安全性、薬物動態(PK)及びPKと薬力学(PD)との関係(PK/PD)評価を行うことであった。また、有効性(臨床効果及び微生物学的効果)の検討も副次的評価項目として併せて行った。 年 月 日までに最終観察が終了した症例は38例(BID群27例、TID群11例)であり、そのうち7日間以上投与された症例は25例(BID群:16例、TID群:9例)であった。

^a 当初は細菌性肺炎の入院患者のみが対象であったが、治験実施計画書改訂4により、慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者も対象とした。

なお、シプロキサシ注 300mg については、当該効能・効果及び用法・用量の変更が承認され、

を行い、承認整理をする予定である。

表 1.5.2- 1 今回の承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新効能医薬品、新用量医薬品
販売名	シプロキサシ注 200mg
一般名	シプロフロキサシン
含量	1 バッグ中、シプロフロキサシン 200mg 含有
効能・効果	<p>成人</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈適応症〉 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p> <p>小児</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌</p> <p>〈適応症〉 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽</p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</p>
用法・用量	<p>成人</p> <p><u>通常、シプロフロキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて 1 日 3 回に増量できる。</u></p> <p>小児</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><u>複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1 回 6～10mg/kg を 1 日 3 回、1 時間かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 回量 400mg を超えないこととする。</u></p> <p><u>炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1 回 10mg/kg を 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 回量 400mg を超えないこととする。</u></p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</p> <p><u>通常、シプロフロキサシンとして、1 回 10mg/kg を 1 日 3 回、1 時間かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 回量 400mg を超えないこととする。</u></p>

下線部：追加・変更箇所

項	目	実施
臨床試験	第I相	国外
	第II相	国外
	第III相	国内
		国外
第IV相	国外	
使用実態調査		国内



図 1.5.2- 1 開発の経緯図

注) 図内の数字は、各試験又は調査の開始月及び終了月を示し、臨床試験の場合は最初の被験者の初回来院月及び最後の被験者の最終来院月を示す。

1.5.2.4 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会、成人院内肺炎診療ガイドライン 2008:4-5

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

今回申請を行った用法・用量（1回 400mg 1日 2～3回）は、国外では20年以上も前から各種感染症に対して使用されており、各国の当該用量の承認時期を把握することは困難であったことから、国外における400mg製剤の承認状況を以下に示す。

シプロフロキサシン注射剤の400mg製剤は1987年5月20日にチェコスロバキア（1993年にチェコとスロバキアに分離）で初めて承認された後、米国では1990年12月26日に、ドイツでは1993年2月26日に承認され、これまでに76ヵ国以上の国・地域で承認されている。欧米及びアジア諸国における400mg製剤の承認状況を表1.6.1-1に示す。

表 1.6.1-1 欧米及びアジア諸国における400mg製剤の承認状況

国名	承認日	国名	承認日
チェコ	1987年5月20日	マケドニア	1995年11月6日
スロバキア	1987年5月20日	ギリシャ	1996年1月16日
香港	1988年1月13日	スイス	1996年1月18日
韓国	1988年3月24日	クロアチア	1996年8月28日
スウェーデン	1988年9月16日	ブルガリア	1996年10月2日
デンマーク	1989年3月3日	フランス	1996年10月10日
アイスランド	1989年12月5日	スペイン	1996年10月30日
フィンランド	1990年1月10日	シンガポール	1996年11月15日
米国	1990年12月26日	フィリピン	1997年3月11日
ドイツ	1993年2月26日	セルビア	1997年7月2日
ノルウェー	1993年3月11日	カナダ	1998年3月13日
タイ	1993年3月26日	マレーシア	1998年4月2日
エストニア	1993年4月26日	イタリア	1999年1月2日
英国	1994年3月15日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	1999年8月19日
オランダ	1994年8月8日	ポルトガル	1999年9月20日
スロベニア	1994年12月16日	ベルギー	2000年1月31日
インドネシア	1995年2月24日	ルクセンブルク	2000年12月15日
アイルランド	1995年6月26日	ポーランド	2003年3月4日
オーストリア	1995年6月27日	ルーマニア	2003年11月24日
ハンガリー	1995年9月13日	中国	2003年12月12日
台湾	1995年10月14日	マルタ	2006年3月11日

また、今回申請を行った小児における効能・効果（複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎、嚢胞性線維症）については、米国では2004年3月25日に“大腸菌による複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎”が、ドイツでは2000年3月16日に“緑膿菌感染を伴う嚢胞性線維症の急性増悪”、2007年1月9日に“複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎”が承認され、これまでに70ヵ国以上の国・地域で承認されている。欧米及びアジア諸国における小児の効能・効果（複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎、嚢胞性線維症）の承認状況を表1.6.1-2に示す。

表 1.6.1-2 欧米及びアジア諸国における小児の効能・効果（複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎、
嚢胞性線維症）に対する承認状況

国名	承認日	国名	承認日
英国	CF：1998年5月21日 UTI：2008年11月4日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	CF：2005年5月6日
マルタ	CF：1998年5月21日 UTI：2008年11月4日	ウクライナ	CF：2007年8月6日 UTI：2007年8月6日
ポルトガル	CF：1999年1月21日 UTI：2005年3月24日	台湾	CF：2007年12月27日 UTI：2011年2月14日
スロベニア	CF：1999年6月11日 UTI：2009年4月9日	タイ	CF：2008年10月13日 UTI：2008年10月13日
ニュージーランド	CF：1999年8月26日 UTI：2005年7月13日	キプロス	CF：2008年12月12日 UTI：2008年12月12日
フランス	CF：2000年3月15日 UTI：2009年8月4日	ベルギー	CF：2009年2月2日 UTI：2009年2月2日
ドイツ	CF：2000年3月16日 UTI：2007年1月9日	ルクセンブルク	CF：2009年2月2日 UTI：2009年2月2日
アイルランド	CF：2000年8月30日 UTI：2007年5月2日	ギリシャ	CF：2009年3月4日 UTI：2009年3月4日
イタリア	CF：2000年11月25日 UTI：2007年4月3日	マレーシア	CF：2010年11月22日 UTI：2010年11月22日
オーストリア	CF：2001年5月21日 UTI：2007年4月26日	ベトナム	CF：2011年8月30日 UTI：2011年8月30日
スイス	CF：2001年8月16日 UTI：2007年8月8日	香港	UTI：2012年6月6日
ルーマニア	CF：2003年11月24日	チェコ	CF：承認日特定できず UTI：承認日特定できず
米国	UTI：2004年3月25日	フィリピン	CF：承認日特定できず UTI：承認日特定できず

CF：嚢胞性線維症に対する適応 UTI：複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対する適応

さらに、小児への適用を含む炭疽の効能・効果については、米国で2000年8月30日に“肺炭疽”として承認されて以降、これまでに日本を含む35ヵ国以上の国・地域で承認されている。欧米及びアジア諸国における小児への適用を含む炭疽の効能・効果の承認状況を表1.6.1-3に示す。

表 1.6.1-3 欧米及びアジア諸国における小児への適用を含む炭疽の効能・効果に対する承認状況

国名	承認日	国名	承認日
米国	2000年8月30日	ベルギー	2003年11月17日
英国	2001年3月3日	ルクセンブルク	2003年11月17日
ドイツ	2001年10月31日	マルタ	2006年11月3日
フランス	2001年12月5日	アルメニア	承認日特定できず
オーストリア	2001年12月28日	ベラルーシ	承認日特定できず
アイルランド	2002年1月15日	カンボジア	承認日特定できず
ギリシャ	2002年3月20日	中国	承認日特定できず
ニュージーランド	2002年5月20日	チェコ	承認日特定できず
スイス	2002年7月12日	グルジア	承認日特定できず
キプロス	2002年8月2日	ハンガリー	承認日特定できず
ポルトガル	2002年8月5日	香港	承認日特定できず
オーストラリア	2002年10月23日	ルーマニア	承認日特定できず
イタリア	2003年1月3日	ロシア	承認日特定できず
スロベニア	2003年3月26日	ウクライナ	承認日特定できず

1.6.2 主たる使用国での添付文書

欧州連合加盟国における製品概要 (Summary of Product Characteristics)、米国の添付文書及び企業中核データシート (以下、CCDS) を添付する。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ciproxin solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each glass bottle with 50 mL infusion solution contains 100 mg ciprofloxacin. The sodium chloride content is 450 mg (7.7 mmol).

Each glass bottle with 100 mL infusion solution contains 200 mg ciprofloxacin. The sodium chloride content is 900 mg (15.4 mmol).

Each glass bottle with 200 mL infusion solution contains 400 mg ciprofloxacin. The sodium chloride content is 1800 mg (30.8 mmol).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion.

Clear, nearly colourless to slightly yellowish solution.

The pH-value of the solution for infusion ranges from 3.9 to 4.5.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ciproxin solution for infusion is indicated for the treatment of the following infections (see sections 4.4 and 5.1). Special attention should be paid to available information on resistance to ciprofloxacin before commencing therapy.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

Adults

- Lower respiratory tract infections due to Gram-negative bacteria
 - exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
 - broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis or in bronchiectasis
 - pneumonia
- Chronic suppurative otitis media
- Acute exacerbation of chronic sinusitis especially if these are caused by Gram-negative bacteria
- Urinary tract infections
- Genital tract infections
 - epididymo-orchitis including cases due to susceptible *Neisseria gonorrhoeae*
 - pelvic inflammatory disease including cases due to susceptible *Neisseria gonorrhoeae*
- Infections of the gastro-intestinal tract (e.g. travellers` diarrhoea)
- Intra-abdominal infections
- Infections of the skin and soft tissue caused by Gram-negative bacteria
- Malignant external otitis

- Infections of the bones and joints
- Inhalation anthrax (post-exposure prophylaxis and curative treatment)

Ciprofloxacin may be used in the management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection.

Children and adolescents

- Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*
- Complicated urinary tract infections and pyelonephritis
- Inhalation anthrax (post-exposure prophylaxis and curative treatment)

Ciprofloxacin may also be used to treat severe infections in children and adolescents when this is considered to be necessary.

Treatment should be initiated only by physicians who are experienced in the treatment of cystic fibrosis and/or severe infections in children and adolescents (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dosage is determined by the indication, the severity and the site of the infection, the susceptibility to ciprofloxacin of the causative organism(s), the renal function of the patient and, in children and adolescents the body weight.

The duration of treatment depends on the severity of the illness and on the clinical and bacteriological course.

After intravenous initiation of treatment, the treatment can be switched to oral treatment with tablet or suspension if clinically indicated at the discretion of the physician. IV treatment should be followed by oral route as soon as possible.

In severe cases or if the patient is unable to take tablets (e.g. patients on enteral nutrition), it is recommended to commence therapy with intravenous ciprofloxacin until a switch to oral administration is possible.

Treatment of infections due to certain bacteria (e.g. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* or *Staphylococci*) may require higher ciprofloxacin doses and co-administration with other appropriate antibacterial agents.

Treatment of some infections (e.g. pelvic inflammatory disease, intra-abdominal infections, infections in neutropenic patients and infections of bones and joints) may require co-administration with other appropriate antibacterial agents depending on the pathogens involved.

Adults

Indications		Daily dose in mg	Total duration of treatment (including switch to oral therapy as soon as possible)
Infections of the lower respiratory tract		400 mg twice daily to 400 mg three times a day	7 to 14 days
Infections of the upper respiratory tract	Acute exacerbation of chronic sinusitis	400 mg twice daily to 400 mg three times a day	7 to 14 days

Indications		Daily dose in mg	Total duration of treatment (including switch to oral therapy as soon as possible)
	Chronic suppurative otitis media	400 mg twice daily to 400 mg three times a day	7 to 14 days
	Malignant external otitis	400 mg three times a day	28 days up to 3 months
Urinary tract infections (see section 4.4)	Complicated and uncomplicated pyelonephritis	400 mg twice daily to 400 mg three times a day	7 to 21 days, it can be continued for longer than 21 days in some specific circumstances (such as abscesses)
	Prostatitis	400 mg twice daily to 400 mg three times a day	2 to 4 weeks (acute)
Genital tract infections	Epididymo-orchitis and pelvic inflammatory diseases	400 mg twice daily to 400 mg three times a day	at least 14 days
Infections of the gastro-intestinal tract and intra-abdominal infections	Diarrhoea caused by bacterial pathogens including <i>Shigella</i> spp. other than <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 and empirical treatment of severe travellers' diarrhoea	400 mg twice daily	1 day
	Diarrhoea caused by <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	400 mg twice daily	5 days
	Diarrhoea caused by <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg twice daily	3 days
	Typhoid fever	400 mg twice daily	7 days
	Intra-abdominal infections due to Gram-negative bacteria	400 mg twice daily to 400 mg three times a day	5 to 14 days
Infections of the skin and soft tissue		400 mg twice daily to 400 mg three times a day	7 to 14 days
Bone and joint infections		400 mg twice daily to 400 mg three times a day	max. of 3 months
Neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection. Ciprofloxacin should be co-administered with appropriate antibacterial agent(s) in accordance to official guidance.		400 mg twice daily to 400 mg three times a day	Therapy should be continued over the entire period of neutropenia

Indications	Daily dose in mg	Total duration of treatment (including switch to oral therapy as soon as possible)
Inhalation anthrax post-exposure prophylaxis and curative treatment for persons requiring parenteral treatment Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure.	400 mg twice daily	60 days from the confirmation of <i>Bacillus anthracis</i> exposure

Paediatric population

Indication	Daily dose in mg	Total duration of treatment (including switch to oral therapy as soon as possible)
Cystic fibrosis	10 mg/kg body weight three times a day with a maximum of 400 mg per dose.	10 to 14 days
Complicated urinary tract infections and pyelonephritis	6 mg/kg body weight three times a day to 10 mg/kg body weight three times a day with a maximum of 400 mg per dose.	10 to 21 days
Inhalation anthrax post-exposure curative treatment for persons requiring parenteral treatment Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure.	10 mg/kg body weight twice daily to 15 mg/kg body weight twice daily with a maximum of 400 mg per dose.	60 days from the confirmation of <i>Bacillus anthracis</i> exposure
Other severe infections	10 mg/kg body weight three times a day with a maximum of 400 mg per dose.	According to the type of infections

Elderly patients

Elderly patients should receive a dose selected according to the severity of the infection and the patient's creatinine clearance.

Patients with renal and hepatic impairment

Recommended starting and maintenance doses for patients with impaired renal function:

Creatinine Clearance [mL/min/1.73 m²]	Serum Creatinine [µmol/L]	Intravenous Dose [mg]
> 60	< 124	See Usual Dosage.
30-60	124 to 168	200-400 mg every 12 h
< 30	> 169	200-400 mg every 24 h
Patients on haemodialysis	> 169	200-400 mg every 24 h (after dialysis)
Patients on peritoneal dialysis	> 169	200-400 mg every 24 h

In patients with impaired liver function no dose adjustment is required.

Dosing in children with impaired renal and/or hepatic function has not been studied.

Method of administration

Ciproxin solution for infusion should be checked visually prior to use. It must not be used if cloudy.

Ciprofloxacin should be administered by intravenous infusion. For children, the infusion duration is 60 minutes.

In adult patients, infusion time is 60 minutes for 400 mg Ciproxin solution for infusion and 30 minutes for 200 mg Ciproxin solution for infusion. Slow infusion into a large vein will minimise patient discomfort and reduce the risk of venous irritation.

The infusion solution can be infused either directly or after mixing with other compatible infusion solutions (see section 6.6).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, to other quinolones or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant administration of ciprofloxacin and tizanidine (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Severe infections and mixed infections with Gram-positive and anaerobic pathogens

Ciprofloxacin monotherapy is not suited for treatment of severe infections and infections that might be due to Gram-positive or anaerobic pathogens. In such infections ciprofloxacin must be co-administered with other appropriate antibacterial agents.

Streptococcal Infections (including *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin is not recommended for the treatment of streptococcal infections due to inadequate efficacy.

Genital tract infections

Epididymo-orchitis and pelvic inflammatory diseases may be caused by fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates.

For epididymo-orchitis and pelvic inflammatory diseases, empirical ciprofloxacin should only be considered in combination with another appropriate antibacterial agent (e.g. a cephalosporin) unless ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* can be excluded. If clinical improvement is not achieved after 3 days of treatment, the therapy should be reconsidered.

Urinary tract infections

Resistance to fluoroquinolones of *Escherichia coli* – the most common pathogen involved in urinary tract infections – varies across the European Union. Prescribers are advised to take into account the local prevalence of resistance in *Escherichia coli* to fluoroquinolones.

Intra-abdominal infections

There are limited data on the efficacy of ciprofloxacin in the treatment of post-surgical intra-abdominal infections.

Travellers' diarrhoea

The choice of ciprofloxacin should take into account information on resistance to ciprofloxacin in relevant pathogens in the countries visited.

Infections of the bones and joints

Ciprofloxacin should be used in combination with other antimicrobial agents depending on the results of the microbiological documentation.

Inhalational anthrax

Use in humans is based on *in-vitro* susceptibility data and on animal experimental data together with limited human data. Treating physicians should refer to national and /or international consensus documents regarding the treatment of anthrax.

Paediatric population

The use of ciprofloxacin in children and adolescents should follow available official guidance. Ciprofloxacin treatment should be initiated only by physicians who are experienced in the treatment of cystic fibrosis and/or severe infections in children and adolescents.

Ciprofloxacin has been shown to cause arthropathy in weight-bearing joints of immature animals. Safety data from a randomised double-blind study on ciprofloxacin use in children (ciprofloxacin: n=335, mean age = 6.3 years; comparators: n=349, mean age = 6.2 years; age range = 1 to 17 years) revealed an incidence of suspected drug-related arthropathy (discerned from joint-related clinical signs and symptoms) by Day +42 of 7.2% and 4.6%. Respectively, an incidence of drug-related arthropathy by 1-year follow-up was 9.0% and 5.7%. The increase of suspected drug-related arthropathy cases over time was not statistically significant between groups. Treatment should be initiated only after a careful benefit/risk evaluation, due to possible adverse events related to joints and/or surrounding tissue.

Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis

Clinical trials have included children and adolescents aged 5-17 years. More limited experience is available in treating children between 1 and 5 years of age.

Complicated urinary tract infections and pyelonephritis

Ciprofloxacin treatment of urinary tract infections should be considered when other treatments cannot be used, and should be based on the results of the microbiological documentation.

Clinical trials have included children and adolescents aged 1-17 years.

Other specific severe infections

Other severe infections in accordance with official guidance, or after careful benefit-risk evaluation when other treatments cannot be used, or after failure to conventional therapy and when the microbiological documentation can justify a ciprofloxacin use.

The use of ciprofloxacin for specific severe infections other than those mentioned above has not been evaluated in clinical trials and the clinical experience is limited. Consequently, caution is advised when treating patients with these infections.

Hypersensitivity

Hypersensitivity and allergic reactions, including anaphylaxis and anaphylactoid reactions, may occur following a single dose (see section 4.8) and may be life-threatening. If such reaction occurs, ciprofloxacin should be discontinued and an adequate medical treatment is required.

Musculoskeletal System

Ciprofloxacin should generally not be used in patients with a history of tendon disease/disorder related to quinolone treatment. Nevertheless, in very rare instances, after microbiological documentation of the causative organism and evaluation of the risk/benefit balance, ciprofloxacin may be prescribed to these patients for the treatment of certain severe infections, particularly in the event of failure of the standard therapy or bacterial resistance, where the microbiological data may justify the use of ciprofloxacin.

Tendinitis and tendon rupture (especially Achilles tendon), sometimes bilateral, may occur with ciprofloxacin, even within the first 48 hours of treatment. Inflammation and ruptures of tendon may occur even up to several months after discontinuation of ciprofloxacin therapy. The risk of tendinopathy may be increased in elderly patients or in patients concomitantly treated with corticosteroids (see section 4.8).

At any sign of tendinitis (e.g. painful swelling, inflammation), ciprofloxacin treatment should be discontinued. Care should be taken to keep the affected limb at rest.

Ciprofloxacin should be used with caution in patients with myasthenia gravis, because symptoms can be exacerbated (see section 4.8).

Photosensitivity

Ciprofloxacin has been shown to cause photosensitivity reactions. Patients taking ciprofloxacin should be advised to avoid direct exposure to either extensive sunlight or UV irradiation during treatment (see section 4.8).

Central Nervous System

Ciprofloxacin like other quinolones are known to trigger seizures or lower the seizure threshold. Cases of status epilepticus have been reported. Ciprofloxacin should be used with caution in patients with CNS disorders which may be predisposed to seizure. If seizures occur ciprofloxacin should be discontinued (see section 4.8). Psychiatric reactions may occur even after first administration of ciprofloxacin. In rare cases, depression or psychosis can progress to suicidal ideations/thoughts culminating in attempted suicide or completed suicide. In the occurrence of such cases, ciprofloxacin should be discontinued.

Cases of polyneuropathy (based on neurological symptoms such as pain, burning, sensory disturbances or muscle weakness, alone or in combination) have been reported in patients receiving ciprofloxacin. Ciprofloxacin should be discontinued in patients experiencing symptoms of neuropathy, including pain, burning, tingling, numbness, and/or weakness in order to prevent the development of an irreversible condition (see section 4.8).

Cardiac disorders

Caution should be taken when using fluoroquinolones, including ciprofloxacin, in patients with known risk factors for prolongation of the QT interval such as, for example:

- congenital long QT syndrome
- concomitant use of drugs that are known to prolong the QT interval (e.g. Class IA and III anti-arrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics)
- uncorrected electrolyte imbalance (e.g. hypokalaemia, hypomagnesaemia)
- cardiac disease (e.g. heart failure, myocardial infarction, bradycardia)

Elderly patients and women may be more sensitive to QTc-prolonging medications. Therefore, caution should be taken when using fluoroquinolones, including ciprofloxacin, in these populations.

(See section 4.2 Elderly patients, section 4.5, section 4.8, section 4.9).

Hypoglycemia

As with other quinolones, hypoglycemia has been reported most often in diabetic patients, predominantly in the elderly population. In all diabetic patients, careful monitoring of blood glucose is recommended (see section 4.8).

Gastrointestinal System

The occurrence of severe and persistent diarrhoea during or after treatment (including several weeks after treatment) may indicate an antibiotic-associated colitis (life-threatening with possible fatal outcome), requiring immediate treatment (see section 4.8). In such cases, ciprofloxacin should immediately be discontinued, and an appropriate therapy initiated. Anti-peristaltic drugs are contraindicated in this situation.

Renal and urinary system

Crystalluria related to the use of ciprofloxacin has been reported (see section 4.8). Patients receiving ciprofloxacin should be well hydrated and excessive alkalinity of the urine should be avoided.

Impaired renal function

Since ciprofloxacin is largely excreted unchanged via renal pathway dose adjustment is needed in patients with impaired renal function as described in section 4.2 to avoid an increase in adverse drug reactions due to accumulation of ciprofloxacin.

Hepatobiliary system

Cases of hepatic necrosis and life-threatening hepatic failure have been reported with ciprofloxacin (see section 4.8). In the event of any signs and symptoms of hepatic disease (such as anorexia, jaundice, dark urine, pruritus, or tender abdomen), treatment should be discontinued.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Haemolytic reactions have been reported with ciprofloxacin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Ciprofloxacin should be avoided in these patients unless the potential benefit is considered to outweigh the possible risk. In this case, potential occurrence of haemolysis should be monitored.

Resistance

During or following a course of treatment with ciprofloxacin bacteria that demonstrate resistance to ciprofloxacin may be isolated, with or without a clinically apparent superinfection. There may be a particular risk of selecting for ciprofloxacin-resistant bacteria during extended durations of treatment and when treating nosocomial infections and/or infections caused by *Staphylococcus* and *Pseudomonas species*.

Cytochrome P450

Ciprofloxacin inhibits CYP1A2 and thus may cause increased serum concentration of concomitantly administered substances metabolised by this enzyme (e.g. theophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxetine). Co-administration of ciprofloxacin and tizanidine is contraindicated. Therefore, patients taking these substances concomitantly with ciprofloxacin should be monitored closely for clinical signs of overdose, and determination of serum concentrations (e.g. of theophylline) may be necessary (see section 4.5).

Methotrexate

The concomitant use of ciprofloxacin with methotrexate is not recommended (see section 4.5).

Interaction with tests

The *in-vitro* activity of ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* might give false negative bacteriological test results in specimens from patients currently taking ciprofloxacin.

Injection Site Reaction

Local intravenous site reactions have been reported with the intravenous administration of ciprofloxacin. These reactions are more frequent if the infusion time is 30 minutes or less. These may appear as local skin reactions which resolve rapidly upon completion of the infusion. Subsequent intravenous administration is not contraindicated unless the reactions recur or worsen.

NaCl Load

In patients for whom sodium intake is of medical concern (patients with congestive heart failure, renal failure, nephrotic syndrome, etc.), the additional sodium load should be taken into account (for sodium chloride content, see section 2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other products on ciprofloxacin:

Drugs known to prolong QT interval

Ciprofloxacin, like other fluoroquinolones, should be used with caution in patients receiving drugs known to prolong QT interval (e.g. Class IA and III anti-arrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics) (see section 4.4).

Probenecid

Probenecid interferes with renal secretion of ciprofloxacin. Co-administration of probenecid and ciprofloxacin increases ciprofloxacin serum concentrations.

Effects of ciprofloxacin on other medicinal products:

Tizanidine

Tizanidine must not be administered together with ciprofloxacin (see section 4.3). In a clinical study with healthy subjects, there was an increase in serum tizanidine concentration (C_{max} increase: 7-fold, range: 4 to 21-fold; AUC increase: 10-fold, range: 6 to 24-fold) when given concomitantly with ciprofloxacin. Increased serum tizanidine concentration is associated with a potentiated hypotensive and sedative effect.

Methotrexate

Renal tubular transport of methotrexate may be inhibited by concomitant administration of ciprofloxacin, potentially leading to increased plasma levels of methotrexate and increased risk of methotrexate-associated toxic reactions. The concomitant use is not recommended (see section 4.4).

Theophylline

Concurrent administration of ciprofloxacin and theophylline can cause an undesirable increase in serum theophylline concentration. This can lead to theophylline-induced side effects that may rarely be life threatening or fatal. During the combination, serum theophylline concentrations should be checked and the theophylline dose reduced as necessary (see section 4.4).

Other xanthine derivatives

On concurrent administration of ciprofloxacin and caffeine or pentoxifylline (oxpentifylline), raised serum concentrations of these xanthine derivatives were reported.

Phenytoin

Simultaneous administration of ciprofloxacin and phenytoin may result in increased or reduced serum levels of phenytoin such that monitoring of drug levels is recommended.

Cyclosporin

A transient rise in the concentration of serum creatinine was observed when ciprofloxacin and cyclosporin containing medicinal products were administered simultaneously. Therefore, it is frequently (twice a week) necessary to control the serum creatinine concentrations in these patients.

Vitamin K antagonists

Simultaneous administration of ciprofloxacin with a vitamin K antagonist may augment its anti-coagulant effects. The risk may vary with the underlying infection, age and general status of the patient so that the contribution of ciprofloxacin to the increase in INR (international normalised ratio) is difficult to assess. The INR should be monitored frequently during and shortly after co-administration of ciprofloxacin with a vitamin K antagonist (e.g., warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon, or fluindione).

Duloxetine

In clinical studies, it was demonstrated that concomitant use of duloxetine with strong inhibitors of the CYP450 1A2 isozyme such as fluvoxamine, may result in an increase of AUC and C_{max} of duloxetine. Although no clinical data are available on a possible interaction with ciprofloxacin, similar effects can be expected upon concomitant administration (see section 4.4).

Ropinirole

It was shown in a clinical study that concomitant use of ropinirole with ciprofloxacin, a moderate inhibitor of the CYP450 1A2 isozyme, results in an increase of C_{max} and AUC of ropinirole by 60% and 84%, respectively. Monitoring of ropinirole-related side effects and dose adjustment as appropriate is recommended during and shortly after co-administration with ciprofloxacin (see section 4.4).

Lidocaine

It was demonstrated in healthy subjects that concomitant use of lidocaine containing medicinal products with ciprofloxacin, a moderate inhibitor of CYP450 1A2 isozyme, reduces clearance of intravenous lidocaine by 22%. Although lidocaine treatment was well tolerated, a possible interaction with ciprofloxacin associated with side effects may occur upon concomitant administration.

Clozapine

Following concomitant administration of 250 mg ciprofloxacin with clozapine for 7 days, serum concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine were increased by 29% and 31%, respectively. Clinical surveillance and appropriate adjustment of clozapine dosage during and shortly after co-administration with ciprofloxacin are advised (see section 4.4).

Sildenafil

C_{max} and AUC of sildenafil were increased approximately twofold in healthy subjects after an oral dose of 50 mg given concomitantly with 500 mg ciprofloxacin. Therefore, caution should be used prescribing ciprofloxacin concomitantly with sildenafil taking into consideration the risks and the benefits.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

The data that are available on administration of ciprofloxacin to pregnant women indicates no malformative or feto/neonatal toxicity of ciprofloxacin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. In juvenile and prenatal animals exposed to quinolones, effects on immature cartilage have been observed, thus, it cannot be excluded that the drug could cause damage to articular cartilage in the human immature organism / foetus (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of ciprofloxacin during pregnancy.

Breast-feeding

Ciprofloxacin is excreted in breast milk. Due to the potential risk of articular damage, ciprofloxacin should not be used during breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Due to its neurological effects, ciprofloxacin may affect reaction time. Thus, the ability to drive or to operate machinery may be impaired.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) are nausea, diarrhoea, vomiting, transient increase in transaminases, rash, and injection and infusion site reactions.

ADRs derived from clinical studies and post-marketing surveillance with Ciprofloxacin (oral, intravenous and sequential therapy) sorted by categories of frequency are listed below. The frequency analysis takes into account data from both oral and intravenous administration of ciprofloxacin.

System Organ Class	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Very Rare < 1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Infections and Infestations		Mycotic super-infections	Antibiotic associated colitis (very rarely with possible fatal outcome) (see section 4.4)		
Blood and Lymphatic System Disorders		Eosinophilia	Leukopenia Anaemia Neutropenia Leukocytosis Thrombocytopenia Thrombocytosis	Haemolytic anaemia Agranulocytosis Pancytopenia (life-threatening) Bone marrow depression (life-threatening)	
Immune System Disorders			Allergic reaction Allergic oedema / angiooedema	Anaphylactic reaction Anaphylactic shock (life-threatening) (see section 4.4) Serum sickness-like reaction	
Metabolism and Nutrition Disorders		Decreased appetite	Hyperglycaemia Hypoglycaemia (see section 4.4)		

System Organ Class	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Very Rare < 1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Psychiatric Disorders		Psychomotor hyperactivity / agitation	Confusion and disorientation Anxiety reaction Abnormal dreams Depression (potentially culminating in suicidal ideations/thoughts or suicide attempts and completed suicide) (see section 4.4) Hallucinations	Psychotic reactions (potentially culminating in suicidal ideations/ thoughts or suicide attempts and completed suicide) (see section 4.4)	
Nervous System Disorders		Headache Dizziness Sleep disorders Taste disorders	Par- and Dysaesthesia Hypoaesthesia Tremor Seizures (including status epilepticus see section 4.4) Vertigo	Migraine Disturbed coordination Gait disturbance Olfactory nerve disorders Intracranial hypertension and pseudotumor cerebri	Peripheral neuropathy and polyneuropathy (see section 4.4)
Eye Disorders			Visual disturbances (e.g. diplopia)	Visual colour distortions	
Ear and Labyrinth Disorders			Tinnitus Hearing loss / Hearing impaired		
Cardiac Disorders			Tachycardia		Ventricular arrhythmia, torsades de pointes (reported predominantly in patients with risk factors for QT prolongation), ECG QT prolonged (see sections 4.4 and 4.9)
Vascular Disorders			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vasculitis	

System Organ Class	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Very Rare < 1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders			Dyspnoea (including asthmatic condition)		
Gastro-intestinal Disorders	Nausea Diarrhoea	Vomiting Gastro-intestinal and abdominal pains Dyspepsia Flatulence		Pancreatitis	
Hepatobiliary Disorders		Increase in transaminases Increased bilirubin	Hepatic impairment Cholestatic icterus Hepatitis	Liver necrosis (very rarely progressing to life-threatening hepatic failure) (see section 4.4)	
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Rash Pruritus Urticaria	Photosensitivity reactions (see section 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrome (potentially life-threatening) Toxic epidermal necrolysis (potentially life-threatening)	Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)
Musculo-skeletal and Connective Tissue Disorders		Musculo-skeletal pain (e.g. extremity pain, back pain, chest pain) Arthralgia	Myalgia Arthritis Increased muscle tone and cramping	Muscular weakness Tendinitis Tendon rupture (predominantly Achilles tendon) (see section 4.4) Exacerbation of symptoms of myasthenia gravis (see section 4.4)	

System Organ Class	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Very Rare < 1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Renal and Urinary Disorders		Renal impairment	Renal failure Haematuria Crystalluria (see section 4.4) Tubulointerstitial nephritis		
General Disorders and Administration Site Conditions	Injection and infusion site reactions (only intravenous administration)	Asthenia Fever	Oedema Sweating (hyperhidrosis)		
Investigations		Increase in blood alkaline phosphatase	Increased amylase		International normalised ratio increased (in patients treated with Vitamin K antagonists)

The following undesirable effects have a higher frequency category in the subgroups of patients receiving intravenous or sequential (intravenous to oral) treatment:

Common	Vomiting, Transient increase in transaminases, Rash
Uncommon	Thrombocytopenia, Thrombocytaemia, Confusion and disorientation, Hallucinations, Par- and dysaesthesia, Seizures, Vertigo, Visual disturbances, Hearing loss, Tachycardia, Vasodilatation, Hypotension, Transient hepatic impairment, Cholestatic icterus, Renal failure, Oedema
Rare	Pancytopenia, Bone marrow depression, Anaphylactic shock, Psychotic reactions, Migraine, Olfactory nerve disorders, Hearing impaired, Vasculitis, Pancreatitis, Liver necrosis, Petechiae, Tendon rupture

Paediatric population

The incidence of arthropathy, mentioned above, is referring to data collected in studies with adults. In children, arthropathy is reported to occur commonly (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

An overdose of 12 g has been reported to lead to mild symptoms of toxicity. An acute overdose of 16 g has been reported to cause acute renal failure.

Symptoms in overdose consist of dizziness, tremor, headache, tiredness, seizures, hallucinations, confusion, abdominal discomfort, renal and hepatic impairment as well as crystalluria and haematuria. Reversible renal toxicity has been reported.

Apart from routine emergency measures, e.g. ventricular emptying followed by medical carbon, it is recommended to monitor renal function, including urinary pH and acidify, if required, to prevent crystalluria. Patients should be kept well hydrated. Calcium or magnesium containing antacids may theoretically reduce the absorption of ciprofloxacin in overdoses.

Only a small quantity of ciprofloxacin (<10%) is eliminated by haemodialysis or peritoneal dialysis.

In the event of overdose, symptomatic treatment should be implemented. ECG monitoring should be undertaken, because of the possibility of QT interval prolongation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Fluoroquinolones, ATC code: J01MA02

Mechanism of action

As a fluoroquinolone antibacterial agent, the bactericidal action of ciprofloxacin results from the inhibition of both type II topoisomerase (DNA-gyrase) and topoisomerase IV, required for bacterial DNA replication, transcription, repair and recombination.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

Efficacy mainly depends on the relation between the maximum concentration in serum (C_{max}) and the minimum inhibitory concentration (MIC) of ciprofloxacin for a bacterial pathogen and the relation between the area under the curve (AUC) and the MIC.

Mechanism of resistance

In-vitro resistance to ciprofloxacin can be acquired through a stepwise process by target site mutations in both DNA gyrase and topoisomerase IV. The degree of cross-resistance between ciprofloxacin and other fluoroquinolones that results is variable. Single mutations may not result in clinical resistance, but multiple mutations generally result in clinical resistance to many or all active substances within the class.

Impermeability and/or active substance efflux pump mechanisms of resistance may have a variable effect on susceptibility to fluoroquinolones, which depends on the physiochemical properties of the various active substances within the class and the affinity of transport systems for each active substance. All *in-vitro* mechanisms of resistance are commonly observed in clinical isolates. Resistance mechanisms that inactivate other antibiotics such as permeation barriers (common in *Pseudomonas aeruginosa*) and efflux mechanisms may affect susceptibility to ciprofloxacin. Plasmid-mediated resistance encoded by *qnr*-genes has been reported.

Spectrum of antibacterial activity

Breakpoints separate susceptible strains from strains with intermediate susceptibility and the latter from resistant strains:

EUCAST Recommendations

Microorganisms	Susceptible	Resistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0.03 mg/L	R > 0.06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0.03 mg/L	R > 0.06 mg/L
Non-species-related breakpoints*	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L

1 *Staphylococcus* spp. - breakpoints for ciprofloxacin relate to high dose therapy.

* Non-species-related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for species that have not been given a species-specific breakpoint and not for those species where susceptibility testing is not recommended.

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Groupings of relevant species according to ciprofloxacin susceptibility (for *Streptococcus* species see section 4.4).

COMMONLY SUSCEPTIBLE SPECIES
<u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobic micro-organisms</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Other micro-organisms</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

SPECIES FOR WHICH ACQUIRED RESISTANCE MAY BE A PROBLEM

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp. *(2)

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Acinetobacter baumannii⁺
Burkholderia cepacia ⁺*
Campylobacter spp.⁺*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae *
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Anaerobic micro-organisms

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acne

INHERENTLY RESISTANT ORGANISMS

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobic micro-organisms

Excepted as listed above

Other micro-organisms

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

- * Clinical efficacy has been demonstrated for susceptible isolates in approved clinical indications
- + Resistance rate $\geq 50\%$ in one or more EU countries
- (\$): Natural intermediate susceptibility in the absence of acquired mechanism of resistance
- (1): Studies have been conducted in experimental animal infections due to inhalations of *Bacillus anthracis* spores; these studies reveal that antibiotics starting early after exposition avoid the occurrence of the disease if the treatment is made up to the decrease of the number of spores in the organism under the infective dose. The recommended use in human subjects is based primarily on *in-vitro* susceptibility and on animal experimental data together with limited human data. Two-month treatment duration in adults with oral ciprofloxacin given at the following dose, 500 mg bid, is considered as effective to prevent anthrax infection in humans. The treating physician should refer to national and /or international consensus documents regarding treatment of anthrax.
- (2): Methicillin-resistant *S. aureus* very commonly express co-resistance to fluoroquinolones. The rate of resistance to methicillin is around 20 to 50% among all staphylococcal species and is usually higher in nosocomial isolates.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following an intravenous infusion of ciprofloxacin the mean maximum serum concentrations were achieved at the end of infusion. Pharmacokinetics of ciprofloxacin were linear over the dose range up to 400 mg administered intravenously.

Comparison of the pharmacokinetic parameters for a twice a day and three times a day intravenous dose regimen indicated no evidence of drug accumulation for ciprofloxacin and its metabolites.

A 60-minute intravenous infusion of 200 mg ciprofloxacin or the oral administration of 250 mg ciprofloxacin, both given every 12 hours, produced an equivalent area under the serum concentration time curve (AUC).

A 60-minute intravenous infusion of 400 mg ciprofloxacin every 12 hours was bioequivalent to a 500 mg oral dose every 12 hours with regard to AUC.

The 400 mg intravenous dose administered over 60 minutes every 12 hours resulted in a C_{max} similar to that observed with a 750 mg oral dose.

A 60-minute infusion of 400 mg ciprofloxacin every 8 hours is equivalent with respect to AUC to 750 mg oral regimen given every 12 hours.

Distribution

Protein binding of ciprofloxacin is low (20-30%). Ciprofloxacin is present in plasma largely in a non-ionised form and has a large steady state distribution volume of 2-3 L/kg body weight. Ciprofloxacin reaches high concentrations in a variety of tissues such as lung (epithelial fluid, alveolar macrophages, biopsy tissue), sinuses, inflamed lesions (cantharides blister fluid), and the urogenital tract (urine, prostate, endometrium) where total concentrations exceeding those of plasma concentrations are reached.

Biotransformation

Low concentrations of four metabolites have been reported, which were identified as: desethyleneciprofloxacin (M 1), sulphociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) and formylciprofloxacin (M 4). The metabolites display *in-vitro* antimicrobial activity but to a lower degree than the parent compound.

Ciprofloxacin is known to be a moderate inhibitor of the CYP 450 1A2 iso-enzymes.

Elimination

Ciprofloxacin is largely excreted unchanged both renally and, to a smaller extent, faecally.

Excretion of ciprofloxacin (% of dose)	Intravenous Administration	
	Urine	Faeces
Ciprofloxacin	61.5	15.2
Metabolites (M ₁ -M ₄)	9.5	2.6

Renal clearance is between 180-300 mL/kg/h and the total body clearance is between 480-600 mL/kg/h. Ciprofloxacin undergoes both glomerular filtration and tubular secretion. Severely impaired renal function leads to increased half lives of ciprofloxacin of up to 12 h.

Non-renal clearance of ciprofloxacin is mainly due to active trans-intestinal secretion and metabolism. 1% of the dose is excreted via the biliary route. Ciprofloxacin is present in the bile in high concentrations.

Paediatric patients

The pharmacokinetic data in paediatric patients are limited.

In a study in children C_{max} and AUC were not age-dependent (above one year of age). No notable increase in C_{max} and AUC upon multiple dosing (10 mg/kg three times daily) was observed.

In 10 children with severe sepsis C_{max} was 6.1 mg/L (range 4.6-8.3 mg/L) after a 1-hour intravenous infusion of 10 mg/kg in children aged less than 1 year compared to 7.2 mg/L (range 4.7-11.8 mg/L) for children between 1 and 5 years of age. The AUC values were 17.4 mg*h/L (range 11.8-32.0 mg*h/L) and 16.5 mg*h/L (range 11.0-23.8 mg*h/L) in the respective age groups.

These values are within the range reported for adults at therapeutic doses. Based on population pharmacokinetic analysis of paediatric patients with various infections, the predicted mean half-life in children is approx. 4-5 hours and the bioavailability of the oral suspension ranges from 50 to 80%.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of single dose toxicity, repeated dose toxicity, carcinogenic potential, or toxicity to reproduction.

Like a number of other quinolones, ciprofloxacin is phototoxic in animals at clinically relevant exposure levels. Data on photomutagenicity/ photocarcinogenicity show a weak photomutagenic or phototumorigenic effect of ciprofloxacin *in-vitro* and in animal experiments. This effect was comparable to that of other gyrase inhibitors.

Articular tolerability

As reported for other gyrase inhibitors, ciprofloxacin causes damage to the large weight-bearing joints in immature animals. The extent of the cartilage damage varies according to age, species and dose; the damage can be reduced by taking the weight off the joints. Studies with mature animals (rat, dog) revealed no evidence of cartilage lesions. In a study in young beagle dogs, ciprofloxacin caused severe articular changes at therapeutic doses after two weeks of treatment, which were still observed after 5 months.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactic acid solution 20%,
Sodium chloride,
Hydrochloric acid concentrated,
Water for injections.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Unless compatibility with other solutions/drugs has been confirmed, the infusion solution must always be administered separately. The visual signs of incompatibility are e.g. precipitation, clouding, and discoloration.

Incompatibility appears with all infusion solutions/drugs that are physically or chemically unstable at the pH of the solutions (e.g. penicillins, heparin solutions), especially in combination with solutions adjusted to an alkaline pH (pH of ciprofloxacin solutions: 3.9 – 4.5).

6.3 Shelf life

4 years.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at room temperature (15°C to 25 °C). From a microbiological point of view, unless the method of opening and mixing with co-infusion solutions precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Keep in the outer carton in order to protect from light. Do not refrigerate or freeze.

6.5 Nature and contents of container

One of the following primary packaging materials is used:

Colourless type 2 glass bottle inside siliconized with gray siliconized chlorobutyl (foil clad PTFE) or bromobutyl stopper.

Pack sizes of 1 or 5 bottles containing 50 mL of solution for infusion each.

Pack sizes of 1, 5 or 40 bottles containing 100 mL of solution for infusion each.

Pack sizes of 1 or 5 bottles containing 200 mL of solution for infusion each.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

The ciprofloxacin infusion solution is compatible with Ringer solution, Ringer lactate solution, 5 % and 10 % glucose solutions, and 5 % and 10 % fructose solutions. When ciprofloxacin infusion solutions are mixed with compatible infusion solutions, for microbial reasons and light sensitivity these solutions must be administered shortly after admixture.

As the infusion solution is sensitive to light, only remove the bottles from the folding box for use. In daylight the full efficacy of the solution is guaranteed over a period of 3 days.

For single use only.

At cool temperatures precipitation may occur, which will re-dissolve at room temperature (15°C – 25°C).

For ease of use the infusion vial stopper should be penetrated in the central ring. Penetration of the outer ring may result in damage to the vial stopper.

Any unused solution should be disposed off.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Plc
Bayer House
Strawberry Hill
Newbury
Berkshire RG14 1JA
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00010/0150

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

3rd February 1987/5th January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

20 September 2013

製品概要

1. 医薬品の名称

Ciproxin 点滴静注溶液

2. 定量的及び定性的組成

50mL 点滴静注溶液入りガラス製1 ボトル中、シプロフロキサシン 100mg を含有する。塩化ナトリウム含量 450mg (7.7mmol)。

100mL 点滴静注溶液入りガラス製1 ボトル中、シプロフロキサシン 200mg を含有する。塩化ナトリウム含量 900mg (15.4mmol)。

200mL 点滴静注溶液入りガラス製1 ボトル中、シプロフロキサシン 400mg を含有する。塩化ナトリウム含量 1800mg (30.8mmol)。

添加物については 6.1 項参照。

3. 剤型

点滴静注溶液

無色～微黄色澄明の溶液

pH : 3.9～4.5

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤は、以下の感染症の治療に適応される (4.4、5.1 項参照)。治療を開始する前に、シプロフロキサシン耐性に関して得られる情報に特に注意する必要がある。

抗菌薬の適正使用に関する公的ガイダンスを考慮すること。

成人

- グラム陰性菌による下気道感染症
 - 慢性閉塞性肺疾患の増悪
 - 嚢胞性線維症あるいは気管支拡張症における気管支肺感染
 - 肺炎
- 慢性化膿性中耳炎
- 慢性副鼻腔炎の急性増悪、特にグラム陰性菌による場合
- 尿路感染症

- 生殖器感染症
 - 本剤に感性の *Neisseria gonorrhoeae* による場合を含む、睾丸副睾丸炎
 - 本剤に感性の *Neisseria gonorrhoeae* による場合を含む、骨盤内感染症
- 消化管感染症（例：旅行者下痢症）
- 腹腔内感染症
- グラム陰性菌による皮膚及び皮膚軟部組織感染症
- 悪性外耳炎
- 骨及び関節感染症
- 肺炭疽（炭疽菌吸入曝露後の発症予防及び治療的処置）

シプロフロキサシンは、細菌感染によると疑われる発熱性好中球減少症患者の管理に使用される場合がある。

小児及び若年者

- 嚢胞性線維症における緑膿菌による気管支肺感染
- 複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎
- 肺炭疽（炭疽菌吸入曝露後の発症予防及び治療的処置）

必要であると判断されれば、シプロフロキサシンは小児及び若年者における重度の感染症治療に使用される場合がある。

小児及び若年者における嚢胞性線維症、及び／又は重篤な感染症の治療経験がある医師のみが治療を開始すること（4.4、5.1項参照）。

4.2 用量及び投与方法

用量

適応症、感染症の重症度、感染部位、原因菌のシプロフロキサシンに対する感受性及び患者の腎機能によって、また小児及び若年者では体重により用量を決定する。

治療期間は、疾患の重症度、臨床・細菌学的経過に応じて決定する。

静脈内投与による治療開始後、臨床的に必要であれば医師の裁量で、錠剤又は懸濁液の経口投与に切り替えることができる。静脈内投与から経口投与への切り替えは可及的速やかに行うこと。

重症例、又は錠剤の服用が困難な患者（例：経腸栄養施行患者）では、経口投与への切り替えが可能になるまで、静脈内投与によりシプロフロキサシンの治療を行うことを推奨する。

特定の細菌（例：緑膿菌、アシネトバクター属、ブドウ球菌）による感染症の治療では、より高用量のシプロフロキサシン又は他の適切な抗菌薬との併用が必要となることがある。

一部の感染症（例：骨盤内感染症、腹腔内感染症、好中球減少症患者における感染症、骨及び関節感染症）の治療では、原因菌に応じた他の適切な抗菌薬との併用が必要となることがある。

成人

適応症		1日量 (mg)	総投与期間 (可及的速やかな経口投与への切り替えを含む)
下気道感染症		400mg×2～3回	7～14日
上気道感染症	慢性副鼻腔炎の急性増悪	400mg×2～3回	7～14日
	慢性化膿性中耳炎	400mg×2～3回	7～14日
	悪性外耳炎	400mg×3回	28日～3ヵ月
尿路感染症 (4.4項参照)	単純性及び複雑性腎盂腎炎	400mg×2～3回	7～21日 21日を超えて継続投与が可能な場合あり (例：膿瘍)
	前立腺炎	400mg×2～3回	2～4週 (急性)
性器感染症	睾丸副睾丸炎及び骨盤内感染症	400mg×2～3回	14日以上
消化管感染症及び 腹腔内感染症	志賀赤痢菌 1 型以外のシゲラ属を含む原因菌による下痢及び重度の旅行者下痢症に対するエンピリック治療	400mg×2回	1日
	志賀赤痢菌 1 型による下痢	400mg×2回	5日
	<i>Vibrio cholerae</i> による下痢	400mg×2回	3日
	腸チフス	400mg×2回	7日
	グラム陰性菌による腹腔内感染症	400mg×2～3回	5～14日
皮膚及び皮膚軟部組織感染症		400mg×2～3回	7～14日
骨及び関節感染症		400mg×2～3回	最長 3ヵ月
細菌感染が原因であると疑われる発熱性好中球減少症患者。シプロフロキサシンは公的ガイドラインに従って適切な抗菌薬と併用すること		400mg×2～3回	好中球減少症を発症している期間
非経口治療を必要とする、炭疽菌吸入曝露後の患者における発症予防、及び治療的処置。曝露が疑われた、又は確認された後、可及的速やかに投与を開始すること。		400mg×2	<i>Bacillus anthracis</i> の曝露確認から 60日

小児及び若年者

適応症	1日投与量 (mg)	総投与期間
嚢胞性線維症	10mg/kg×3 (最大用量 400mg)	10～14日
複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎	6～10mg/kg×3 (最大用量 400mg)	10～21日
非経口治療を必要とする、炭疽菌吸入曝露後の患者における治療の処置。曝露が疑われた、又は確認された後、可及的速やかに投与を開始すること。	10～15mg/kg×2 (最大用量 400mg)	<i>Bacillus anthracis</i> の曝露確認から 60日
その他の重症感染症	10mg/kg×3 (最大用量 400mg)	感染症の種類による

高齢者

高齢者では、感染症の重症度及び患者のクレアチンクリアランスに応じた用量を選択し、投与すること。

腎・肝障害患者

腎機能障害患者における推奨開始用量及び維持用量

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	血清クレアチニン (μmol/L)	静脈内投与用量 (mg)
>60	<124	通常用量を参照。
30～60	124～168	200～400mg を 12 時間毎
<30	>169	200～400mg を 24 時間毎
血液透析患者	>169	200～400mg を 24 時間毎 (透析後)
腹膜透析患者	>169	200～400mg を 24 時間毎

肝機能障害患者では、用量調節の必要はない。

腎あるいは肝機能障害の小児に対する用量は検討されていない。

投与方法

本剤の使用前に目視検査を行うこと。濁りが見られる場合には使用しないこと。

シプロフロキサシンは、点滴静注で投与すること。小児患者では、60分かけて点滴静注すること。

成人患者では、400mg を 60 分かけて、200mg を 30 分かけて点滴静注すること。太い静脈に時間をかけて点滴することにより、患者の不快感を最小限に抑え、静脈刺激のリスクを低下させる。

静注液は、直接又は相溶性のある他の輸液と混合後、点滴することができる (6.6 項参照)。

4.3 禁忌

- 有効成分、他のキノロン系薬、又は 6.1 項に示した添加物のいずれかに対する過敏症のある患者。
- チザニジンを投与中の患者 (4.5 項参照)。

4.4 特別警告及び使用上の注意

重症感染症及びグラム陽性菌又は嫌気性菌との混合感染

シプロフロキサシンの単剤投与は、重症感染症及びグラム陽性菌又は嫌気性菌が原因菌である可能性のある感染症の治療には適していない。これらの感染症の治療では、シプロフロキサシンと他の適切な抗菌薬を併用投与すること。

連鎖球菌感染症 (肺炎球菌等)

有効性が不十分であるため、シプロフロキサシンは連鎖球菌感染症の治療には推奨されない。

生殖器感染症

睾丸副睾丸炎及び骨盤内感染症は、フルオロキノロン耐性 *Neisseria gonorrhoeae* 分離株が原因である可能性がある。

睾丸副睾丸炎及び骨盤内感染症に対するエンピリック治療では、原因菌としてシプロフロキサシン耐性 *Neisseria gonorrhoeae* が除外されない限り、適切な抗菌薬 (例: セファロスポリン) との併用でのみシプロフロキサシンを使用すること。3 日間の治療後、臨床的改善が認められない場合には、治療を見直すこと。

尿路感染症

Escherichia coli—尿路感染症で最もよくみられる原因菌—のフルオロキノロン系薬に対する耐性は、欧州連合の地域によって異なる。処方者は、その地域における *Escherichia coli* のフルオロキノロン系薬に対する耐性の発生状況を考慮すること。

腹腔内感染症

術後腹腔内感染症の治療における、シプロフロキサシンの有効性に関するデータは限られている。

旅行者下痢症

シプロフロキサシンを選択する際には、訪れた国における当該原因菌のシプロフロキサシンに対する耐性を考慮すること。

骨及び関節感染症

微生物学的評価の結果に応じて、シプロフロキサシンと他の抗菌薬を併用投与すること。

肺炭疽

ヒトにおける使用は、*in-vitro* 感受性データ及び動物実験データ並びにヒトにおける限られたデータに基づいている。治療を行う医師は、炭疽の治療に関する国内外のコンセンサス文書を参照すること。

小児及び若年者

小児及び若年者にシプロフロキサシンを使用する際は、利用可能な公的ガイダンスに従うこと。シプロフロキサシンによる治療は、必ず小児及び若年者における嚢胞性線維症及び／又は重症感染症の治療経験が十分にある医師が開始すること。

シプロフロキサシンにより、幼若動物の体重負荷関節に関節症が起こることが示されている。シプロフロキサシンの小児への投与に関する無作為化二重盲検試験（シプロフロキサシン群：n=335、平均年齢 6.3 歳、対照群：n=349、平均年齢 6.2 歳、年齢層 1～17 歳）で得られた安全性データから、治験薬との関連が疑われる関節症（関節関連の臨床的徴候及び症状と区別された）の治療終了後 42 日目までの発現率は、シプロフロキサシン群 7.2%、対照群 4.6%であった。また、1 年間の追跡期間終了時における治験薬に関連した関節症の発現率は、シプロフロキサシン群 9.0%、対照群 5.7%であった。治験薬との関連が疑われる関節症は経時的に増加したが、2 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。関節及び／又はその周囲組織に関連した有害事象が発現する可能性があるため、必ずリスク・ベネフィットを慎重に評価した上で治療を開始すること。

嚢胞性線維症における気管支肺感染

5～17 歳の小児及び若年者が臨床試験に組み入れられた。1～5 歳の小児の治療に関しては、使用経験がさらに限られている。

複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎

シプロフロキサシンによる尿路感染症の治療は、他の治療が行えない場合に考慮すべきであり、微生物学的評価の結果に基づくこと。

1～17 歳の小児及び若年者が臨床試験に組み入れられた。

その他の特別な重症感染症

他の治療が行えないか、又は標準療法が奏効しない場合で、微生物学的評価の結果によりシプロフロキサシンの使用を正当化できる場合には、リスク・ベネフィットを慎重に評価した上で、公的ガイダンスに従い、重症感染症の治療のためにシプロフロキサシンを使用することができる。

上記以外の特別な重症感染症に対するシプロフロキサシンの使用に関しては、臨床試験で評価されておらず、臨床での使用経験も限られている。したがって、これらの感染症患者を治療する際には注意すること。

過敏症

アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応等の過敏症及びアレルギー反応は、単回投与後に発現することがあり（4.8 項参照）、生命を脅かす可能性がある。これらの反応が発現した場合には、シプロフロキサシンの投与を中止し、適切な薬物療法を行うこと。

筋骨格系

シプロフロキサシンは通常、キノロン系薬投与に関連した腱疾患／障害の既往歴のある患者には使用しないこと。しかし、極めてまれに、原因菌に対する微生物学的評価及びリスク・ベネフィットバランスの評価後、ある種の重症感染症の治療、特に、標準療法で効果が得られない、あるいは菌耐性がみられた場合で、微生物学的データによりシプロフロキサシン使用の妥当性が示される場合には、これらの患者にシプロフロキサシンが処方される場合がある。

シプロフロキサシン投与後、48 時間以内であっても、腱炎及び腱断裂（特にアキレス腱）が発現することがあり（両側性の場合もあり）、シプロフロキサシンの投与中止後、数ヵ月経過して発現する場合もある。腱障害のリスクは、高齢の患者あるいはコルチコステロイド剤が併用されている患者で増加するおそれがある（4.8 項参照）。

腱炎の徴候（例：疼痛性腫脹、炎症）がみられた場合には、シプロフロキサシンの投与を中止すること。患肢を安静に保つよう注意すること。

症状を悪化させるおそれがあるので、重症筋無力症の患者には慎重に投与すること（4.8 項参照）。

光線過敏症

シプロフロキサシンにより、光線過敏性反応が起こることが示されている。シプロフロキサシンを投与中の患者には、治療中は過度の直射日光又は紫外線の直接曝露を避けるよう指導すること（4.8 項参照）。

中枢神経系

他のキノロン系薬と同様に、シプロフロキサシンは痙攣発作を引き起こす、又は発作閾値を下げることで知られている。

てんかん重積状態の症例が報告されている。痙攣発作の素因となり得る CNS 障害を有する患者には慎重に投与すること。痙攣発作があらわれた場合には投与を中止すること（4.8 項参照）。初回投与後であっても、精神病性反応があらわれることがある。まれに、うつ病あるいは精神病から自殺念慮／願望に進行し、結果として自殺未遂又は既遂に至ることがある。このような場合には、シプロフロキサシンの投与を中止すること。

シプロフロキサシンを投与中の患者で、多発ニューロパシー（疼痛、灼熱感、感覚障害、又は筋力低下等の単独あるいは複数の神経症状に基づく）が報告されている。患者に疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、及び／又は脱力等、ニューロパシーの症状があらわれた場合には、不可逆的状态への進行を避けるために投与を中止すること（4.8 項参照）。

心臓障害

QT 間隔延長の危険因子（以下に例を示す）を有する患者に対し、シプロフロキサシン等のフルオロキノロン系薬を使用する場合には注意すること。

- 先天性 QT 延長症候群
- QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬物（例：クラス IA 及び III 抗不整脈薬、三環系抗鬱薬、マクロライド系薬、抗精神病薬）との併用
- 未補正の電解質失調（例：低カリウム血症、低マグネシウム血症）
- 心疾患（例：心不全、心筋梗塞、徐脈）

高齢の患者及び女性は、QTc 延長作用のある薬物により敏感である可能性がある。したがって、これらの患者に対し、シプロフロキサシン等のフルオロキノロン系薬を使用する場合には注意すること。

（4.2 高齢者への投与、4.5、4.8、4.9 項参照）

低血糖

他のキノロン系薬と同様に、低血糖が生じることが報告されており、そのほとんどは糖尿病患者で、特に高齢の患者であった。すべての糖尿病患者において、血糖を注意深くモニターすることが推奨される（4.8 項参照）。

消化器系

投与中又は投与後（数週間まで）に重度の持続的下痢があらわれた場合には、緊急治療を要する抗生物質起因性大腸炎（死亡に至る可能性もある生命を脅かすもの）である可能性

がある（4.8 項参照）。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な治療を開始すること。ただし、蠕動運動を抑制する薬は禁忌である。

腎及び尿路系

シプロフロキサシンの投与に関連する結晶尿が報告されている（4.8 項参照）。シプロフロキサシンを投与中の患者は、十分に水分補給を行い尿のアルカリ化を避けること。

腎機能障害

シプロフロキサシンは、その大部分が腎経路を介して未変化体として排泄されるため、4.2 項に記載したような腎機能障害患者では、シプロフロキサシンの蓄積による副作用の増加を避けるために用量調節が必要となる。

肝胆道系

肝壊死及び生命を脅かす肝不全が、シプロフロキサシンを投与した患者で報告されている（4.8 項参照）。肝疾患の徴候及び症状（食欲不振、黄疸、暗色尿、そう痒症、腹部の圧痛等）があらわれた場合には投与を中止すること。

グルコースー6ーリン酸脱水素酵素欠損症

シプロフロキサシンを投与中のグルコースー6ーリン酸脱水素酵素欠損症患者で溶血反応が報告されている。これらの患者には、有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。この場合、溶血が起こる可能性があるためモニタリングを行うこと。

耐性

シプロフロキサシンの投与中又は投与後、臨床的に明らかな重複感染の有無に関わらず、シプロフロキサシンに耐性を示す細菌が分離される可能性がある。治療期間を延長した場合、また院内感染並びにブドウ球菌属及びシュードモナス属を原因菌とする感染症治療の場合には、シプロフロキサシン耐性菌を選択するリスクが高くなるおそれがある。

チトクローム P450

シプロフロキサシンは CYP1A2 を阻害するので、本酵素で代謝される薬（例：テオフィリン、クロザピン、オランザピン、ロピニロール、チザニジン、デュロキセチン）を併用投与した場合、これらの薬物の血清中濃度を上昇させるおそれがある。シプロフロキサシンとチザニジンは併用禁忌である。したがって、シプロフロキサシンとこれらの薬物を併用している患者では、過量投与を示唆する臨床的徴候の観察を十分に行い、必要に応じて血清中濃度（例：テオフィリン）を測定すること（4.5 項参照）。

メトトレキサート

シプロフロキサシンとメトトレキサートの併用は推奨されない（4.5 項参照）。

微生物学的検査における相互作用

シプロフロキサシンを投与中の患者から採取した標本では、シプロフロキサシンのヒト型結核菌に対する *in-vitro* 活性により微生物学的検査で偽陰性の結果が生じる可能性がある。

注射部位反応

シプロフロキサシンの静脈内投与で、局所の注射部位反応が報告されている。これらの反応は、点滴時間が 30 分以内の場合に発現頻度が高くなる。また、局所の皮膚反応としてあらわれるが、点滴終了後には速やかに消失する。反応が再発あるいは悪化しなければ、静脈内投与の継続は禁忌ではない。

塩化ナトリウム量

ナトリウム摂取量が医学的に問題となる患者（うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等）では、本剤投与により追加されるナトリウム負荷を考慮すること（塩化ナトリウムの含有量については、2 項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他剤のシプロフロキサシンへの作用：

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬物

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬物（例：クラス IA 及び III 抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、マクロライド系薬、抗精神病薬）を投与中の患者には、他のフルオロキノロン系薬と同様に慎重に投与すること（4.4 項参照）。

プロベネシド

プロベネシドは、シプロフロキサシンの腎排泄を阻害する。プロベネシドとの併用により、シプロフロキサシンの血清中濃度が上昇する。

シプロフロキサシンの他剤への作用

チザニジン

チザニジンとシプロフロキサシンを併用しないこと（4.3 項参照）。健康成人を対象とした臨床試験で、シプロフロキサシンと併用投与した場合、チザニジンの血清中濃度の上昇がみられた（ C_{max} 上昇：7 倍、範囲：4～21 倍、AUC 上昇：10 倍、範囲：6～24 倍）。チザニジンの血清中濃度の上昇によって、血圧低下及び鎮静作用が増強されると考えられる。

メトトレキサート

シプロフロキサシンとの併用により、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害され、その結果メトトレキサートの血漿中濃度が上昇し、メトトレキサート関連の毒性反応のリスクが上昇する可能性がある。したがって、併用は推奨されない（4.4 項参照）。

テオフィリン

シプロフロキサシンとテオフィリンの併用により、テオフィリンの血清中濃度の好ましくない上昇が起こる可能性がある。この結果、テオフィリン起因の副作用があらわれ、まれに生命を脅かす、あるいは死亡に至る場合がある。併用投与中はテオフィリンの血清中濃度を測定し、必要に応じてテオフィリンを減量すること（4.4項参照）。

他のキサンチン誘導体

シプロフロキサシンとカフェイン又は pentoxifylline (oxpentifylline) との併用時に、これらキサンチン誘導体の血清中濃度の上昇が報告されている。

フェニトイン

シプロフロキサシンとフェニトインの併用により、フェニトインの血清中濃度が上昇又は低下する可能性があるため、血中濃度のモニタリングを推奨する。

シクロスポリン

シプロフロキサシンとシクロスポリン含有製剤の併用時、血清クレアチニン濃度の一過性上昇が観察された。したがって、このような患者では、頻回に（1週間に2回）血清クレアチニン濃度を測定する必要がある。

ビタミンK拮抗薬

シプロフロキサシンとの併用により、ビタミンK拮抗薬の抗凝固作用が増強するおそれがある。そのリスクは患者の原感染症、年齢、全身状態によって異なるため、シプロフロキサシンが INR（国際標準比）の上昇に及ぼす影響を評価することは難しい。シプロフロキサシンとビタミンK拮抗薬（例：ワルファリン、acenocoumarol、phenprocoumon、fluindione）を併用投与中及び直後は、INRを頻回にモニターすること。

デュロキセチン

臨床試験において、フルボキサミン等、チトクローム P450 1A2 アイソザイム（CYP 1A2）を強力に阻害する薬物とデュロキセチンとの併用により、デュロキセチンの AUC 及び C_{max} が上昇する可能性が示された。シプロフロキサシンとの相互作用に関する臨床データは得られていないが、併用時に同様の作用があらわれる可能性がある（4.4項参照）。

ロピニロール

臨床試験において、CYP 1A2 を中等度に阻害するシプロフロキサシンとロピニロールとの併用により、ロピニロールの C_{max} 及び AUC が、それぞれ 60% 及び 84% 上昇することが示された。シプロフロキサシンとの併用投与中及び直後は、ロピニロール関連の副作用をモニターしながら、必要に応じて用量調節することを推奨する（4.4項参照）。

リドカイン

健康成人を対象とした臨床試験において、CYP 1A2 を中等度に阻害するシプロフロキサシンとリドカイン含有製剤との併用により、静脈内投与後のリドカインのクリアランスが 22% 低下することが示された。リドカインの忍容性は良好であったが、シプロフロキサシンとの併用によって相互作用に起因した副作用があらわれるおそれがある。

クロザピン

シプロフロキサシン 250mg とクロザピンを 7 日間併用投与した後、クロザピン及び N-desmethyloclozapine の血清中濃度が、それぞれ 29% 及び 31% 上昇した。シプロフロキサシンとの併用投与中及び直後は、患者の観察を行い、必要に応じてクロザピンの用量調節をすることを勧める（4.4 項参照）。

シルデナフィル

健康成人を対象とした臨床試験において、シプロフロキサシン 500mg とシルデナフィル 50mg（経口）を併用投与後、シルデナフィルの C_{max} 及び AUC が約 2 倍上昇した。したがって、シプロフロキサシンとシルデナフィルを同時に処方する際は、リスク・ベネフィットを考慮し慎重に投与すること。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

現在得られているシプロフロキサシンの妊婦への投与に関するデータでは、シプロフロキサシンの催奇形性、胎児／新生児毒性は認められていない。また、動物試験でも、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害性は認められていない。キノロン系薬に曝露した幼若又は胎児動物で、未成熟な軟骨への影響が観察された。したがって、シプロフロキサシンがヒトの未成熟体／胎児の関節軟骨に損傷を与える可能性は除外できない（5.3 項参照）。念のため、シプロフロキサシンの妊婦への投与は避けることが望ましい。

授乳婦

シプロフロキサシンは母乳中へ移行する。関節損傷のリスクが考えられることから、授乳中はシプロフロキサシンの投与を避けること。

4.7 運転及び機械操作への影響

シプロフロキサシンの神経学的作用から、反応時間に影響を与える可能性がある。したがって、運転又は機械操作能力が低下する可能性がある。

4.8 副作用

報告された主な副作用は、悪心、下痢、嘔吐、一過性のトランスアミナーゼ上昇、発疹及び注射・注入部位反応であった。

シプロフロキサシン（経口療法、静脈内療法及び静脈内から経口への切り替え療法）の臨床試験及び市販後調査で報告された副作用を頻度別に分類し下表に示す。頻度分析では、経口投与、静脈内投与の両データを考慮に入れている。

器官別大分類	多い ≥1/100、 <1/10	時に ≥1/1,000、 <1/100	まれ ≥1/10,000、 <1/1,000	極めてまれ <1/10,000	頻度不明 (既存データ からは推定不 能)
感染症および 寄生虫症		真菌重複感 染	抗生物質起因性大腸 炎（極めてまれに死 亡に至る可能性あ り）（4.4項参照）		
血液およびリ ンパ系障害		好酸球増多	白血球減少、貧血、 好中球減少、白血球 増加、血小板減少症、 血小板血症	溶血性貧血、無顆 粒球症、汎血球減 少症（生命を脅か すもの）、骨髄抑 制（生命を脅かす もの）	
免疫系障害			アレルギー反応、ア レルギー性浮腫/血 管浮腫	アナフィラキシー 反応、アナフィラ キシーショック （生命を脅かすも の）（4.4項参照）、 血清病様反応	
代謝および栄 養障害		食欲不振	高血糖、低血糖（4.4 項参照）		
精神障害		精神運動亢 進/精神運 動性激越	錯乱、失見当識、不 安反応、異常な夢、 うつ病（自殺念慮/ 願望又は自殺未遂/ 既遂に至る可能性あ り）（4.4項参照）、 幻覚	精神病性反応（自 殺念慮/願望又は 自殺未遂/既遂に 至る可能性あり） （4.4項参照）	
神経系障害		頭痛、浮動 性めまい、 睡眠障害、 味覚障害	錯感覚、異常感覚、 感覚鈍麻、振戦、痙 攣発作（てんかん重 積状態を含む、4.4 項参照）、回転性め まい	片頭痛、協調運動 障害、歩行障害、 嗅神経障害、頭蓋 内圧亢進、偽脳腫 瘍	末梢性ニュー ロパシー、多発 ニューロパシ ー（4.4項参照）
眼障害			視覚障害（例：複視）	色覚異常	
耳および迷路 障害			耳鳴、難聴/聴覚障 害		
心臓障害			頻脈		心室性不整脈、 Torsades de pointes（主に

器官別大分類	多い ≥1/100、 <1/10	時に ≥1/1,000、 <1/100	まれ ≥1/10,000、 <1/1,000	極めてまれ <1/10,000	頻度不明 (既存データ からは推定不 能)
					QT 間隔延長の リスク因子を 有する患者か らの報告)、心 電図における Q T 間隔延長 (4.4、4.9 項参 照)
血管障害			血管拡張、低血圧、 失神	血管炎	
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害			呼吸困難 (喘息状態 を含む)		
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、消化 器痛、腹痛、 消化不良、 鼓腸		膵炎	
肝胆道系障害		トランスア ミナーゼ上 昇、ビリル ビン増加	肝障害、胆汁うっ滞 性黄疸、肝炎	肝壊死 (極めてま れに生命を脅かす 肝不全に進行) (4.4 項参照)	
皮膚および皮 下組織障害		発疹、そう 痒症、蕁麻 疹	光線過敏性反応 (4.4 項参照)	点状出血、多形紅 斑、結節性紅斑、 スティーブンス・ ジョンソン症候群 (生命を脅かす可 能性あり)、中毒 性表皮壊死融解症 (生命を脅かす可 能性あり)	急性汎発性発 疹性膿疱症 (AGEP)
筋骨格系およ び結合組織障 害		筋骨格痛 (例：四肢 痛、背部痛、 胸痛)、関 節痛	筋肉痛、関節炎、筋 緊張亢進、筋痙攣	筋力低下、腱炎、 腱断裂 (主にアキ レス腱) (4.4 項参 照)、重症筋無力 症の増悪 (4.4 項参 照)	
腎および尿路 障害		腎障害	腎不全、血尿、結晶 尿 (4.4 項参照)、 尿細管間質性腎炎		
一般・全身障害 および投与部 位の状態	注射・注入 部位反応 (静脈内 投与のみ)	無力症、発 熱	浮腫、発汗 (多汗症)		
臨床検査		ALP 上昇	アミラーゼ上昇		INR 増加 (ビタ ミン K 拮抗薬を 投与した患者)

以下の副作用が、静脈内投与又は逐次投与（静脈内から経口への切り替え投与）を受けた患者の部分集団において高頻度に発現した。

多い	嘔吐、一過性のトランスアミナーゼ上昇、発疹
時に	血小板減少症、血小板血症、錯乱、失明当識、幻覚、錯感覚、異常感覚、痙攣発作、回転性めまい、視覚障害、難聴、頻脈、血管拡張、低血圧、一過性の肝障害、胆汁うっ滞性黄疸、腎不全、浮腫
まれ	汎血球減少症、骨髄抑制、アナフィラキシーショック、精神病性反応、片頭痛、嗅神経障害、聴覚障害、血管炎、膵炎、肝壊死、点状出血、腱断裂

小児患者

上記の関節炎の発現率は、成人を対象とした試験から得られたデータに基づいている。小児では、関節炎の発現率は「多い」として報告されている（4.4項参照）。

疑いのある副作用の報告

医薬品の承認後に疑いのある副作用を報告することは重要であり、それによってリスク・ベネフィットバランスの監視を継続的に行うことができる。医療従事者はYellow Card Scheme、Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard を通じて疑いのある副作用を報告する必要がある。

4.9 過量投与

12g の過量投与による軽度の毒性症状が報告されている。また、16g の急性過量投与による急性腎不全が報告されている。

過量投与による症状には、浮動性めまい、振戦、頭痛、疲労、痙攣発作、幻覚、錯乱、腹部不快感、腎障害、肝障害、結晶尿、血尿がある。また、可逆的腎毒性が報告されている。

胃洗浄後に活性炭投与を行う等、通常の緊急処置以外に、結晶尿を予防するため必要に応じて尿 pH や酸性化の有無等、腎機能をモニターすることを推奨する。また、水分補給を十分に行うこと。カルシウム又はマグネシウム含有制酸薬は、理論的には過量投与時のシプロフロキサシン吸収を抑えると考えられる。

血液透析又は腹膜透析により除去されるシプロフロキサシンは、ごく少量 (<10%) である。

過量投与の際は対症療法を行うこと。また、QT 間隔延長が起こる可能性があるため、心電図モニタリングを行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：フルオロキノロン系抗菌薬、ATC コード：J01MA02

作用機序：

フルオロキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンの殺菌作用は、細菌が DNA の複製、転写、修復及び組換えに必要とする II 型トポイソメラーゼ (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) を阻害することにより生じる。

PK/PD 関連性：

有効性は、主にシプロフロキサシンの最高血清中濃度 (C_{max}) と原因菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 間の関係、及び血中濃度時間曲線下面積 (AUC) と MIC 間の関係に依存する。

耐性機序：

シプロフロキサシンに対する *in-vitro* 耐性は、DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVにおける標的部位の変異による段階的過程を経て獲得される。シプロフロキサシンと他のフルオロキノロン系薬の間に生じる交差耐性の程度は様々である。単一変異では臨床耐性が生じない可能性があるが、複数変異では通常、同クラスの多数あるいはすべての抗菌薬に対して臨床耐性が生じる。

耐性に関与する不透過性及び／又は薬剤排出ポンプ機構は、フルオロキノロン系薬に対する感受性に様々な影響を与える可能性があり、それは同クラスの様々な抗菌薬の生理化学的性質及び各抗菌薬に対する輸送系の親和性に依存している。すべての *in-vitro* 耐性機序は、臨床分離株で多くみられる。透過バリア (*Pseudomonas aeruginosa* で多くみられる) や排出機構等、抗菌薬を不活性化する耐性機序は、シプロフロキサシンに対する感受性に影響を与える可能性がある。qnr 遺伝子によってコードされたプラスミド媒介性耐性が報告されている。

抗菌スペクトル

ブレイクポイントは、感受性株と中等度感受性株を、また中等度感受性株と耐性株を分類する。

EUCAST の推奨

微生物	感受性	耐性
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0.5\text{mg/L}$	$R > 1\text{mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0.5\text{mg/L}$	$R > 1\text{mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1\text{mg/L}$	$R > 1\text{mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1\text{mg/L}$	$R > 1\text{mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0.5\text{mg/L}$	$R > 0.5\text{mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0.03\text{mg/L}$	$R > 0.06\text{mg/L}$

<i>Neisseria meningitides</i>	S ≤ 0.03mg/L	R > 0.06mg/L
菌種に無関係なブレイクポイント*	S ≤ 0.5mg/L	R > 1mg/L

1 *Staphylococcus* spp. のブレイクポイントはシプロフロキサシン高用量治療に関する値である。

* 菌種に無関係なブレイクポイントは、主に PK/PD データに基づいて決定されており、特定の菌種の MIC 分布との関連はない。菌種に固有のブレイクポイントが決定されていない場合にのみ使用し、感受性試験が推奨されていない菌種に対して使用しないこと。

特定の菌種の耐性獲得の発現頻度は、地理的、経時的に変化する可能性がある。特に、重度の感染症治療時には、耐性に関する地域情報が望まれる。その地域の耐性発現頻度により、少なくともいくつかの感染症において抗菌薬の有用性に疑問があるような場合には、必要に応じて、専門家の意見を求めること。

シプロフロキサシンの感受性に基づく菌種の分類(*Streptococcus* 属に関しては 4.4 項参照)

一般的に感受性を示す菌種
<u>好気性グラム陽性菌</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>好気性グラム陰性菌</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>嫌気性菌</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>その他</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (§)

<p><i>Chlamydia pneumoniae</i>(\$)</p> <p><i>Mycoplasma hominis</i>(\$)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i>(\$)</p>
薬剤耐性獲得が問題となる可能性のある菌種
<p><u>好気性グラム陽性菌</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i>(\$)</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.*(2)</p>
<p><u>好気性グラム陰性菌</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>+</p> <p><i>Burkholderia cepacia</i>+*</p> <p><i>Campylobacter</i> spp.+*</p> <p><i>Citrobacter freundii</i>*</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Escherichia coli</i>*</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*</p> <p><i>Morganella morganii</i>*</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>*</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>*</p> <p><i>Proteus vulgaris</i>*</p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>*</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>嫌気性菌</u></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium acne</i></p>
自然耐性菌
<p><u>好気性グラム陽性菌</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>好気性グラム陰性菌</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>嫌気性菌</u></p>

上記以外	
<u>その他</u>	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	
<i>Ureaplasma urealitycum</i>	
*	承認された適応症において、分離された感受性株に対して臨床的有効性が示されている。
+	EU の 1 カ国以上で耐性率 $\geq 50\%$
(\$)	薬剤耐性機構を獲得していない、元来中等度感受性を示す菌
(1)	炭疽菌芽胞を吸入曝露させた感染実験動物を用いて試験を実施した。その結果、抗菌薬による治療を曝露後早期に開始することにより芽胞数を感染量より少なくすることができれば、発症を予防できることが明らかとなった。被験者において推奨される使用は、主に <i>in-vitro</i> 感受性試験データ、動物試験データ及び限られた臨床データに基づいている。成人において、シプロフロキサシンを 500mg 1 日 2 回の用量で 2 ヶ月間経口投与する治療が、炭疽菌感染の発症予防に有効と考えられている。治療を行う医師は、炭疽菌の治療に関する国内外のコンセンサス文書を参考にすること。
(2)	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は、フルオロキノロン系薬に対して共通耐性を示す頻度が非常に高い。すべてのブドウ球菌属において、メチシリンに対する耐性率は約 20~50% であり、通常、院内感染患者からの分離株ではその頻度がさらに高くなる。

5.2 薬物動態特性

吸収

シプロフロキサシンを点滴静注した場合、点滴終了時に平均最高血清中濃度に到達した。最高 400mg の用量範囲で静脈内投与した場合、シプロフロキサシンの薬物動態は線形性を示した。

1 日 2 回又は 1 日 3 回静脈投与投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、シプロフロキサシン及びその代謝物の蓄積は認められなかった。

シプロフロキサシン 1 回 200mg を 12 時間毎に 60 分間点滴静注、又はシプロフロキサシン 1 回 250mg を 12 時間毎に経口投与した場合の血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は同等であった。

シプロフロキサシン 1 回 400mg を 12 時間毎に 60 分間点滴静注した場合の AUC は、シプロフロキサシン 1 回 500mg を 12 時間毎に経口投与した場合と同等であった。

シプロフロキサシン 1 回 400mg を 12 時間毎に 60 分間点滴静注した場合の C_{max} は、シプロフロキサシン 1 回 750mg を経口投与した場合と同等であった。

シプロフロキサシン 1 回 400mg を 8 時間毎に 60 分間点滴静注した場合の AUC は、シプロフロキサシン 1 回 750mg を 12 時間毎に経口投与した場合と同等であった。

分布

シプロフロキサシンのたん白結合は低い (20~30%)。シプロフロキサシンは大部分が電離していない状態で血漿中に存在する。また、定常状態における分布容積は大きく、2~3L/kg である。シプロフロキサシンは、肺 (気道上皮被覆液、肺胞マクロファージ、生検組織)、洞、炎症病変 (カンタリジンによる水疱液)、尿生殖器 (尿、前立腺、子宮内膜) 等、様々な組織で高い濃度に到達し、総濃度は総血漿中濃度を超える。

代謝

低濃度の 4 種の代謝物が報告されており、以下のものが同定された。

脱エチレン体 (M1)、N-硫酸抱合体 (M2)、オキソ体 (M3)、ホルミル体 (M4)

代謝物は *in-vitro* 抗菌作用を示すが、親化合物と比較するとその程度は低い。

シプロフロキサシンは、CYP450 1A2 アイソザイムを中等度に阻害することが知られている。

排泄

シプロフロキサシンは、大部分が未変化体として腎臓から排泄され、それより量は少ないが糞便中にも排泄される。

シプロフロキサシンの排泄率 (投与量に対する割合、%)		
	静脈内投与	
	尿	糞便
シプロフロキサシン	61.5	15.2
代謝物 (M1~M4)	9.5	2.6

腎クリアランスは 180~300mL/kg/h、全身クリアランスは 480~600mL/kg/h である。シプロフロキサシンは、糸球体でろ過され尿細管から分泌される。重度の腎機能障害により、シプロフロキサシンの半減期は 12 時間まで延長する。

シプロフロキサシンの腎外クリアランスは、主に消化管における能動的分泌及び代謝による。投与量の 1% が胆汁を介して排泄される。シプロフロキサシンは、胆汁中に高濃度で存在する。

小児患者

小児患者における薬物動態データは限られている。

小児を対象とした試験で、 C_{max} 及び AUC に年齢依存性は認められなかった (>1 歳)。反復投与時 (10mg/kg、1 日 3 回)、 C_{max} 及び AUC の顕著な増加は認められなかった。

重症敗血症患児 10 例に 10mg/kg の用量で 1 時間かけて点滴静注したとき、 C_{max} は <1 歳の患児で 6.1mg/L (範囲 4.6~8.3mg/L)、1~5 歳の患児で 7.2mg/L (範囲 4.7~11.8mg/L) であった。AUC は、それぞれ 17.4mg*h/L (範囲 11.8~32.0mg*h/L)、16.5mg*h/L (範囲 11.0~23.8mg*h/L) であった。

これらの値は、成人の治療用量で報告された範囲内であった。様々な感染症患児の母集団薬物動態解析に基づき予測した、小児における平均半減期は約 4~5 時間であり、経口懸濁液のバイオアベイラビリティは 50~80% である。

5.3 非臨床安全性データ

単回投与毒性、反復投与毒性、がん原性、生殖毒性等、通常の毒性試験において、ヒトに対する危険有害性を示唆する非臨床データは特に認められなかった。

他の多くのキノロン系薬同様、シプロフロキサシンを投与した動物において、臨床的に関連した曝露量で光毒性が認められている。*in-vitro* 試験及び動物試験において、シプロフロキサシンの弱い光変異原性、又は光がん原性作用が示された。この作用は、他のジャイレース阻害剤と同等であった。

関節における忍容性：

他のジャイレース阻害剤で報告されているように、幼若動物において、シプロフロキサシンは体重負荷がかかる大きな関節に障害を引き起こす。軟骨障害の範囲は年齢、種、用量によって異なるが、関節から体重負荷を除去することにより障害を軽減することができる。成熟動物 (ラット、イヌ) を用いた試験では、軟骨病変のエビデンスは認められなかった。幼若ビーグル犬を用いた試験では、シプロフロキサシンを治療用量で 2 週間投与後、関節に重度の病変が認められ、5 ヶ月後も観察された。

6. 製剤の特性

6.1 添加物一覧

20% 乳酸溶液、

塩化ナトリウム、

濃塩酸、

注射用水。

6.2 配合禁忌

本剤は、6.6 項に記載したもの以外の薬剤とは混合しないこと。

他の溶液／薬物との適合性が確認されている場合を除き、本剤は必ず単独で投与すること。配合禁忌であることが目視で確認できる状態としては、沈殿、混濁、変色等がある。

溶液の pH が物理的又は化学的に不安定な注射用液／薬物(例:ペニシリン、ヘパリン溶液)、特に、pH をアルカリ性に調整した溶液は、すべて配合禁忌である（シプロフロキサシン液剤の pH : 3.9～4.5）。

6.3 有効期限

4 年間。

使用時、室温（15～25℃）で 24 時間、化学的、物理的に安定していることが示された。微生物学的観点から、開封時及び混注溶液との混合時に微生物汚染のリスクが回避できる場合を除き、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用時の保存時間及び条件は使用者の責任とする。

6.4 貯法に関する特別な注意

遮光を保つため、外箱に入れた状態で保存すること。冷蔵及び冷凍保存は行わない。

6.5 容器の性質及び内容

以下の主な包装材料のうちの 1 つを使用している。

シリコン処理した灰色のクロロブチルゴム製の栓（アルミ箔被覆 PTFE）又はブromoブチルゴム製の栓が付いた、内側がシリコン処理された無色のタイプ II ガラス製ボトル。

包装サイズ

点滴静注液 50mL 含有×1 又は 5 ボトル

点滴静注液 100mL 含有×1、5 又は 40 ボトル

点滴静注液 200mL 含有×1 又は 5 ボトル

包装サイズによっては市販されていない場合もある。

6.6 廃棄に関する特別な注意

本剤は、リンゲル液、乳酸リンゲル液、5%・10%ブドウ糖溶液、5%・10%果糖液と相溶性がある。微生物学的観点及び光の影響を受けやすいことから、シプロフロキサシンを相溶性のある輸液を混合したときは、混合後直ちに投与すること。

本剤は光の影響を受けやすいので、使用時以外は外箱からボトルを取り出さないこと。日光の下で、溶液の十分な有効性が保証される期間は 3 日間である。

1 回のみを使用とすること。

低温で沈殿が生じる場合があるが、室温（15～25℃）で再び溶解する。

容易に使用するために、バイアルのゴム栓の内輪部に穿刺すること。外輪部に穿刺すると、ゴム栓を破損するおそれがある。

未使用の溶液は廃棄すること。

7. 医薬品販売承認取得者

Bayer Plc

Bayer House

Strawberry Hill

Newbury

Berkshire RG14 1JA

United Kingdom

8. 医薬品販売承認許可番号

PL 00010/0150

9. 初回承認日／承認更新日

1987年2月3日／2006年1月5日

10. 本文の改訂日

2013年9月20日

CIPRO[®] IV
(ciprofloxacin)
For Intravenous Infusion

07/13

WARNING:

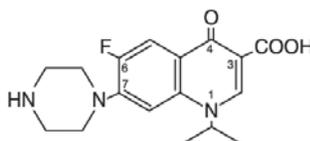
Fluoroquinolones, including CIPRO[®] IV, are associated with an increased risk of tendinitis and tendon rupture in all ages. This risk is further increased in older patients usually over 60 years of age, in patients taking corticosteroid drugs, and in patients with kidney, heart or lung transplants (see WARNINGS).

Fluoroquinolones, including CIPRO IV, may exacerbate muscle weakness in persons with myasthenia gravis. Avoid CIPRO IV in patients with known history of myasthenia gravis (see WARNINGS).

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of CIPRO IV and other antibacterial drugs, CIPRO IV should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

DESCRIPTION

CIPRO IV (ciprofloxacin) is a synthetic broad-spectrum antimicrobial agent for intravenous (IV) administration. Ciprofloxacin, a fluoroquinolone, is 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid. Its empirical formula is $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ and its chemical structure is:



Ciprofloxacin is a faint to light yellow crystalline powder with a molecular weight of 331.4. It is soluble in dilute (0.1N) hydrochloric acid and is practically insoluble in water and ethanol. CIPRO IV solutions are available as sterile 1% aqueous concentrates, which are intended for dilution prior to administration, and as 0.2% ready-for-use infusion solutions in 5% Dextrose Injection. All formulas contain lactic acid as a solubilizing agent and hydrochloric acid for pH adjustment. The pH range for the 1% aqueous concentrates in vials is 3.3 to 3.9. The pH range for the 0.2% ready-for-use infusion solutions is 3.5 to 4.6.

The plastic container is latex-free and is fabricated from a specially formulated polyvinyl chloride. Solutions in contact with the plastic container can leach out certain of its chemical components in very small amounts within the expiration period, for example, di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), up to 5 parts per million. The suitability of the plastic has been confirmed in tests in animals according to USP biological tests for plastic containers as well as by tissue culture toxicity studies.

The glucose content for the 100 mL bag is 5 g and 10 g for the 200 mL flexible container.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Absorption

Following 60-minute intravenous infusions of 200 mg and 400 mg ciprofloxacin to normal volunteers, the mean maximum serum concentrations achieved were 2.1 and 4.6 mcg/mL, respectively; the concentrations at 12 hours were 0.1 and 0.2 mcg/mL, respectively.

Steady-state Ciprofloxacin Serum Concentrations (mcg/mL) After 60-minute IV Infusions q12h						
Dose	Time after starting the infusion					
	30 min.	1 hr	3 hr	6 hr	8 hr	12 hr
200 mg	1.7	2.1	0.6	0.3	0.2	0.1
400 mg	3.7	4.6	1.3	0.7	0.5	0.2

The pharmacokinetics of ciprofloxacin are linear over the dose range of 200 to 400 mg administered intravenously. Comparison of the pharmacokinetic parameters following the 1st and 5th IV dose on a q 12 h regimen indicates no evidence of drug accumulation.

The absolute bioavailability of oral ciprofloxacin is within a range of 70–80% with no substantial loss by first pass metabolism. An intravenous infusion of 400-mg ciprofloxacin given over 60 minutes every 12 hours has been shown to produce an area under the serum concentration time curve (AUC) equivalent to that produced by a 500-mg oral dose given every 12 hours. An intravenous infusion of 400 mg ciprofloxacin given over 60 minutes every 8 hours has been shown to produce an AUC at steady-state equivalent to that produced by a 750-mg oral dose given every 12 hours. A 400-mg IV dose results in a C_{max} similar to that observed with a 750-mg oral dose. An infusion of 200 mg ciprofloxacin given every 12 hours produces an AUC equivalent to that produced by a 250-mg oral dose given every 12 hours.

Steady-state Pharmacokinetic Parameter Following Multiple Oral and IV Doses				
Parameters	500 mg q12h, P.O.	400 mg q12h, IV	750 mg q12h, P.O.	400 mg q8h, IV
AUC (mcg•hr/mL)	13.7 ^a	12.7 ^a	31.6 ^b	32.9 ^c
C_{max} (mcg/mL)	2.97	4.56	3.59	4.07

^a AUC_{0-12h}

^b AUC 24h=AUC_{0-12h} × 2

^c AUC 24h=AUC_{0-8h} × 3

Distribution

After intravenous administration, ciprofloxacin is present in saliva, nasal and bronchial secretions, sputum, skin blister fluid, lymph, peritoneal fluid, bile, and prostatic secretions. It has also been detected in the lung, skin, fat, muscle, cartilage, and bone. Although the drug diffuses into cerebrospinal fluid (CSF), CSF concentrations are generally less than 10% of peak serum concentrations. Levels of the drug in the aqueous and vitreous chambers of the eye are lower than in serum.

Metabolism

After IV administration, three metabolites of ciprofloxacin have been identified in human urine which together account for approximately 10% of the intravenous dose. The binding of ciprofloxacin to serum proteins is 20 to 40%. Ciprofloxacin is an inhibitor of human cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) mediated metabolism. Coadministration of ciprofloxacin with other drugs primarily metabolized by CYP1A2 results in increased plasma concentrations of these drugs and could lead to clinically significant adverse events of the coadministered drug (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS; PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Excretion

The serum elimination half-life is approximately 5–6 hours and the total clearance is around 35 L/hr. After intravenous administration, approximately 50% to 70% of the dose is excreted in the urine as unchanged drug. Following a 200-mg IV dose, concentrations in the urine usually exceed 200 mcg/mL 0–2 hours after dosing and are generally greater than 15 mcg/mL 8–12 hours after dosing. Following a 400-mg IV dose, urine concentrations generally exceed 400 mcg/mL 0–2 hours after dosing and are usually greater than 30 mcg/mL 8–12 hours after dosing. The renal clearance is approximately 22 L/hr. The urinary excretion of ciprofloxacin is virtually complete by 24 hours after dosing.

Although bile concentrations of ciprofloxacin are several fold higher than serum concentrations after intravenous dosing, only a small amount of the administered dose (< 1%) is recovered from the bile as unchanged drug. Approximately 15% of an IV dose is recovered from the feces within 5 days after dosing.

Special Populations

Pharmacokinetic studies of the oral (single dose) and intravenous (single and multiple dose) forms of ciprofloxacin indicate that plasma concentrations of ciprofloxacin are higher in elderly subjects (> 65 years) as compared to young adults. Although the C_{max} is increased 16–40%, the increase in mean AUC is approximately 30%, and can be at least partially attributed to decreased renal clearance in the elderly. Elimination half-life is only slightly (~20%) prolonged in the elderly. These differences are not considered clinically significant. (See **PRECAUTIONS, Geriatric Use**.)

Patients with Renal Impairment

In patients with reduced renal function, the half-life of ciprofloxacin is slightly prolonged and dosage adjustments may be required. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

Patients with Hepatic Impairment

In preliminary studies in patients with stable chronic liver cirrhosis, no significant changes in ciprofloxacin pharmacokinetics have been observed. However, the kinetics of ciprofloxacin in patients with acute hepatic insufficiency have not been fully elucidated.

Pediatrics

Following a single oral dose of 10 mg/kg ciprofloxacin suspension to 16 children ranging in age from 4 months to 7 years, the mean C_{max} was 2.4 mcg/mL (range: 1.5 – 3.4 mcg/mL) and the mean AUC was 9.2 mcg*h/mL (range: 5.8 – 14.9 mcg*h/mL). There was no apparent age-dependence, and no notable increase in C_{max} or AUC upon multiple dosing (10 mg/kg TID). In children with severe sepsis who were given intravenous ciprofloxacin (10 mg/kg as a 1-hour infusion), the mean C_{max} was 6.1 mcg/mL (range: 4.6 – 8.3 mcg/mL) in 10 children less than 1 year of age; and 7.2 mcg/mL (range: 4.7 – 11.8 mcg/mL) in 10 children between 1 and 5 years of age. The AUC values were 17.4 mcg*h/mL (range: 11.8 – 32.0 mcg*h/mL) and 16.5 mcg*h/mL (range: 11.0 – 23.8 mcg*h/mL) in the respective age groups. These values are within the range reported for adults at therapeutic doses. Based on population

pharmacokinetic analysis of pediatric patients with various infections, the predicted mean half-life in children is approximately 4–5 hours, and the bioavailability of the oral suspension is approximately 60%.

Drug-Drug Interactions

Concomitant administration with tizanidine is contraindicated (See **CONTRAINDICATIONS**). The potential for pharmacokinetic drug interactions between ciprofloxacin and theophylline, caffeine, cyclosporins, phenytoin, sulfonyleurea glyburide, metronidazole, warfarin, probenecid, and piperacillin sodium has been evaluated. (See **WARNINGS: PRECAUTIONS, Drug Interactions**.)

MICROBIOLOGY

Mechanism of Action

The bactericidal action of ciprofloxacin results from inhibition of the enzymes topoisomerase II (DNA gyrase) and topoisomerase IV (both Type II topoisomerases), which are required for bacterial DNA replication, transcription, repair, and recombination.

Mechanism of Resistance

The mechanism of action of fluoroquinolones, including ciprofloxacin, is different from that of penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, macrolides, and tetracyclines; therefore, microorganisms resistant to these classes of drugs may be susceptible to ciprofloxacin. Resistance to fluoroquinolones occurs primarily by either mutations in the DNA gyrases, decreased outer membrane permeability, or drug efflux. *In vitro* resistance to ciprofloxacin develops slowly by multiple step mutations. Resistance to ciprofloxacin due to spontaneous mutations occurs at a general frequency of between $< 10^{-9}$ to 1×10^{-6} .

Cross Resistance

There is no known cross-resistance between ciprofloxacin and other classes of antimicrobials.

Ciprofloxacin has been shown to be active against most isolates of the following bacteria, both *in vitro* and in clinical infections as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section of the package insert for CIPRO IV (ciprofloxacin for intravenous infusion).

Gram-positive bacteria

Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible isolates only)

Staphylococcus epidermidis (methicillin-susceptible isolates only)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pneumoniae (penicillin-susceptible isolates only)

Streptococcus pyogenes

Gram-negative bacteria

Citrobacter koseri (*diversus*) *Morganella morganii*

Citrobacter freundii *Proteus mirabilis*

Enterobacter cloacae *Proteus vulgaris*

Escherichia coli *Providencia rettgeri*

Haemophilus influenzae *Providencia stuartii*

Haemophilus parainfluenzae *Pseudomonas aeruginosa*

Klebsiella pneumoniae

Serratia marcescens

Moraxella catarrhalis

Ciprofloxacin has been shown to be active against *Bacillus anthracis* both *in vitro* and by use of serum levels as a surrogate marker (see **INDICATIONS AND USAGE** and **INHALATIONAL ANTHRAX – ADDITIONAL INFORMATION**).

The following *in vitro* data are available, **but their clinical significance is unknown**. At least 90 percent of the following bacteria exhibit an *in vitro* minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoint for ciprofloxacin (≤ 1 mcg/mL). However, the efficacy of ciprofloxacin in treating clinical infections due to these bacteria **has not been** established in adequate and well-controlled clinical trials.

Gram-positive bacteria

Staphylococcus haemolyticus (methicillin-susceptible isolates only)

Staphylococcus hominis (methicillin-susceptible isolates only)

Bacillus anthracis

Gram-negative bacteria

Acinetobacter lwoffii

Aeromonas hydrophila

Edwardsiella tarda

Enterobacter aerogenes

Klebsiella oxytoca

Legionella pneumophila

Pasteurella multocida

Susceptibility Test Methods

When available, the clinical microbiology laboratory should provide the results of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drug products used in resident hospitals to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting an antibacterial drug product for treatment.

- **Dilution Techniques:** Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MICs should be determined using a standardized test method (broth and/or agar).^{1,3,4} The MIC values should be interpreted according to criteria provided in Table 1.
- **Diffusion Techniques:** Quantitative methods that require measurement of zone diameters can also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The zone size provides an estimate of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The zone size should be determined using a standardized test method.^{2,3,4} This procedure uses paper disks impregnated with 5 mcg ciprofloxacin to test the susceptibility of bacteria to ciprofloxacin. The disc diffusion interpretive criteria are provided in Table 1.

Table 1: Susceptibility Test Interpretive Criteria for Ciprofloxacin						
Bacteria	MIC (mcg/mL)			Zone Diameter (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Staphylococcus aureus</i> ,	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	≤1	-	-	≥21	-	-
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^a	≤1	-	-	≥21	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤1	2	≥4	≥21	16–20	≤15
<i>Bacillus anthracis</i> ^a	≤0.25	-	-	-	-	-

S=Susceptible, I=Intermediate, and R=Resistant.
^a The current absence of data on resistant isolates precludes defining any results other than “Susceptible.” If isolates yielding MIC results other than susceptible, they should be submitted to a reference laboratory for further testing.

A report of “Susceptible” indicates that the antimicrobial is likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial compound reaches the concentrations at the site of infection necessary to inhibit growth of the pathogen. A report of “Intermediate” indicates that the result should be considered equivocal, and, if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where high dosage of drug can be used. This category also provides a buffer zone that prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of “Resistant” indicates that the antimicrobial is not likely to inhibit growth of the pathogen if the antimicrobial compound reaches the concentration usually achievable at the infection site; other therapy should be selected.

- **Quality Control:** Standardized susceptibility test procedures require the use of laboratory controls to monitor the accuracy and precision of supplies and reagents used in the assay, and the techniques of the individuals performing the test^{1,2,3,4} Standard ciprofloxacin powder should provide the following range of MIC values noted in Table 2. For the diffusion technique using the ciprofloxacin 5 mcg disk the criteria in Table 2 should be achieved.

Table 2: Acceptable Quality Control Ranges for Ciprofloxacin

Bacteria	MIC range (mcg/mL)	Zone Diameter (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.25–2	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.004–0.015	30–40
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.004–0.03	34–42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25–1	25–33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.12–0.5	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	22–30

INDICATIONS AND USAGE

CIPRO IV is indicated for the treatment of infections caused by susceptible isolates of the designated microorganisms in the conditions and patient populations listed below when the intravenous administration offers a route of administration advantageous to the patient. Please see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for specific recommendations.

Adult Patients

Urinary Tract Infections caused by *Escherichia coli* (including cases with secondary bacteremia), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Citrobacter koseri* (*diversus*), *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, or vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*.

Lower Respiratory Infections caused by *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, or penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*.* Also, *Moraxella catarrhalis* for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.

*Ciprofloxacin is not a drug of first choice in the treatment of presumed or confirmed pneumonia secondary to *Streptococcus pneumoniae*.

Nosocomial Pneumonia caused by *Haemophilus influenzae* or *Klebsiella pneumoniae*.

Skin and Skin Structure Infections caused by *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*, or *Streptococcus pyogenes*.

Bone and Joint Infections caused by *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, or *Pseudomonas aeruginosa*.

Complicated Intra-Abdominal Infections (used in conjunction with metronidazole) caused by *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Bacteroides fragilis*.

Acute Sinusitis caused by *Haemophilus influenzae*, penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*, or *Moraxella catarrhalis*.

Chronic Bacterial Prostatitis caused by *Escherichia coli* or *Proteus mirabilis*.

Empirical Therapy for Febrile Neutropenic Patients in combination with piperacillin sodium. (See **CLINICAL STUDIES**.)

Pediatric Patients (1 to 17 years of age)

Complicated Urinary Tract Infections and Pyelonephritis due to *Escherichia coli*.

NOTE: Although effective in clinical trials, ciprofloxacin is not a drug of first choice in the pediatric population due to an increased incidence of adverse events compared to controls, including events related to joints and/or surrounding tissues. (See **WARNINGS, PRECAUTIONS, Pediatric Use, ADVERSE REACTIONS** and **CLINICAL STUDIES**.) Ciprofloxacin, like other fluoroquinolones, is associated with arthropathy and histopathological changes in weight-bearing joints of juvenile animals. (See **ANIMAL PHARMACOLOGY**.)

Adult and Pediatric Patients

Inhalational Anthrax (post-exposure): To reduce the incidence or progression of disease following exposure to aerosolized *Bacillus anthracis*.

Ciprofloxacin serum concentrations achieved in humans served as a surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefit and provided the initial basis for approval of this indication.⁶ Supportive clinical information for ciprofloxacin for anthrax post-exposure prophylaxis was obtained during the anthrax bioterror attacks of October 2001. (See also **INHALATIONAL ANTHRAX – ADDITIONAL INFORMATION**).

If anaerobic organisms are suspected of contributing to the infection, appropriate therapy should be administered.

Appropriate culture and susceptibility tests should be performed before treatment in order to isolate and identify organisms causing infection and to determine their susceptibility to ciprofloxacin. Therapy with CIPRO IV may be initiated before results of these tests are known; once results become available, appropriate therapy should be continued.

As with other drugs, some isolates of *Pseudomonas aeruginosa* may develop resistance fairly rapidly during treatment with ciprofloxacin. Culture and susceptibility testing performed periodically during therapy will provide information not only on the therapeutic effect of the antimicrobial agent but also on the possible emergence of bacterial resistance.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of CIPRO IV and other antibacterial drugs, CIPRO IV should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

CONTRAINDICATIONS

Ciprofloxacin is contraindicated in persons with a history of hypersensitivity to ciprofloxacin, any member of the quinolone class of antimicrobial agents, or any of the product components (see **DESCRIPTION**).

Concomitant administration with tizanidine is contraindicated. (See **PRECAUTIONS: Drug Interactions**.)

WARNINGS

Tendinopathy and Tendon Rupture

Fluoroquinolones, including CIPRO IV, are associated with an increased risk of tendinitis and tendon rupture in all ages. This adverse reaction most frequently involves the Achilles tendon, and rupture of the Achilles tendon may require surgical repair. Tendinitis and tendon rupture in the rotator cuff (the shoulder), the hand, the biceps, the thumb, and other tendon sites have also been reported. The risk of developing fluoroquinolone-associated tendinitis and tendon rupture is further increased in older patients usually over 60 years of age, in patients taking corticosteroid drugs, and in patients with kidney, heart or lung transplants. Factors, in addition to age and corticosteroid use, that may independently increase the risk of tendon rupture include strenuous physical activity, renal failure, and previous tendon disorders such as rheumatoid arthritis. Tendinitis and tendon rupture have also occurred in patients taking fluoroquinolones who do not have the above risk factors. Inflammation and tendon rupture can occur, sometimes bilaterally, even within the first 48 hours, during or after completion of therapy; cases occurring up to several months after completion of therapy have been reported. CIPRO IV should be used with caution in patients with a history of tendon disorders. CIPRO IV should be discontinued if the patient experiences pain, swelling, inflammation or rupture of a tendon. Patients should be advised to rest at the first sign of tendinitis or tendon rupture, and to contact their healthcare provider regarding changing to a non-quinolone antimicrobial drug.

Exacerbation of Myasthenia Gravis

Fluoroquinolones, including CIPRO IV, have neuromuscular blocking activity and may exacerbate muscle weakness in persons with myasthenia gravis. Postmarketing serious adverse events, including deaths and requirement for ventilatory support, have been associated with fluoroquinolone use in persons with myasthenia gravis. Avoid CIPRO in patients with known history of myasthenia gravis. (See **PRECAUTIONS: Information for Patients** and **ADVERSE REACTIONS: Postmarketing Adverse Event Reports**.)

Pregnant Women

THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF CIPROFLOXACIN IN PREGNANT AND LACTATING WOMEN HAVE NOT BEEN ESTABLISHED. (See **PRECAUTIONS, Pregnancy**, and **Nursing Mothers** subsections.)

Hypersensitivity Reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions, some following the first dose, have been reported in patients receiving quinolone therapy. Some reactions were accompanied by cardiovascular collapse, loss of consciousness, tingling, pharyngeal or facial edema, dyspnea, urticaria, and itching. Only a few patients had a history of hypersensitivity reactions. Serious anaphylactic reactions require immediate emergency treatment with epinephrine and other resuscitation measures, including oxygen, intravenous fluids, intravenous antihistamines, corticosteroids, pressor amines, and airway management, as clinically indicated.

Other Serious and Sometimes Fatal Reactions

Other serious and sometimes fatal events, some due to hypersensitivity, and some due to uncertain etiology, have been reported rarely in patients receiving therapy with quinolones, including ciprofloxacin. These events may be severe and generally occur following the administration of multiple doses. Clinical manifestations may include one or more of the following:

- Fever, rash, or severe dermatologic reactions (for example, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome);

- Vasculitis; arthralgia; myalgia; serum sickness;
- Allergic pneumonitis;
- Interstitial nephritis; acute renal insufficiency or failure;
- Hepatitis; jaundice; acute hepatic necrosis or failure;
- Anemia, including hemolytic and aplastic; thrombocytopenia, including thrombotic thrombocytopenic purpura; leukopenia; agranulocytosis; pancytopenia; and/or other hematologic abnormalities.

The drug should be discontinued immediately at the first appearance of a skin rash, jaundice, or any other sign of hypersensitivity and supportive measures instituted (see **PRECAUTIONS: Information for Patients** and **ADVERSE REACTIONS**).

Hepatobiliary System

Cases of severe hepatotoxicity, including hepatic necrosis, life-threatening hepatic failure, and fatal events, have been reported with ciprofloxacin. Acute liver injury is rapid in onset (range 1-39 days), and is often associated with hypersensitivity. The pattern of injury can be hepatocellular, cholestatic or mixed. Most patients with fatal outcomes were older than 55 years old. In the event of any signs and symptoms of hepatitis (such as anorexia, jaundice, dark urine, pruritus, or tender abdomen), treatment should be discontinued immediately (see **ADVERSE REACTIONS**).

There can be a temporary increase in transaminases, alkaline phosphatase, or cholestatic jaundice, especially in patients with previous liver damage, who are treated with ciprofloxacin (see **ADVERSE REACTIONS**).

Theophylline

SERIOUS AND FATAL REACTIONS HAVE BEEN REPORTED IN PATIENTS RECEIVING CONCURRENT ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS CIPROFLOXACIN AND THEOPHYLLINE. These reactions have included cardiac arrest, seizure, status epilepticus, and respiratory failure. Although similar serious adverse events have been reported in patients receiving theophylline alone, the possibility that these reactions may be potentiated by ciprofloxacin cannot be eliminated. If concomitant use cannot be avoided, serum levels of theophylline should be monitored and dosage adjustments made as appropriate.

Central Nervous System Effects

Convulsions, increased intracranial pressure (including pseudotumor cerebri), and toxic psychosis have been reported in patients receiving fluoroquinolones, including ciprofloxacin. Ciprofloxacin may also cause central nervous system (CNS) events including: dizziness, confusion, tremors, hallucinations, depression, and, rarely, psychotic reactions have progressed to suicidal ideations/thoughts and self-injurious behavior such as attempted or completed suicide. These reactions may occur following the first dose. If these reactions occur in patients receiving ciprofloxacin, the drug should be discontinued, patients should be advised to inform their healthcare provider immediately and appropriate measures instituted. As with all fluoroquinolones, ciprofloxacin should be used with caution in epileptic patients and patients with known or suspected CNS disorders that may predispose to seizures or lower the seizure threshold (for example, severe cerebral arteriosclerosis, previous history of convulsion, reduced cerebral blood flow, altered brain structure, or stroke), or in the presence of other risk factors that may predispose to seizures or lower the seizure threshold (for example, certain drug therapy, renal dysfunction). CIPRO IV should only be used where the benefits of treatment exceed the risks, since these patients are endangered because of possible undesirable CNS side effects. Cases of status epilepticus have been reported. If seizures occur, ciprofloxacin should be discontinued. (See

PRECAUTIONS: General, Information for Patients, Drug Interactions and ADVERSE REACTIONS.)

***Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea**

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including CIPRO, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing isolates of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

Peripheral Neuropathy

Cases of sensory or sensorimotor axonal polyneuropathy affecting small and/or large axons resulting in paresthesias, hypoesthesias, dysesthesias and weakness have been reported in patients receiving fluoroquinolones, including ciprofloxacin. Symptoms may occur soon after initiation of CIPRO and may be irreversible. Ciprofloxacin should be discontinued immediately if the patient experiences symptoms of peripheral neuropathy including pain, burning, tingling, numbness, and/or weakness, or other alterations in sensations including light touch, pain, temperature, position sense and vibratory sensation.

Musculoskeletal Disorders in Pediatric Patients and Arthropathic Effects in Animals

Ciprofloxacin should be used in pediatric patients (less than 18 years of age) only for infections listed in the **INDICATIONS AND USAGE** section. An increased incidence of adverse events compared to controls, including events related to joints and/or surrounding tissues, has been observed. (See **ADVERSE REACTIONS**.)

In pre-clinical studies, oral administration of ciprofloxacin caused lameness in immature dogs. Histopathological examination of the weight-bearing joints of these dogs revealed permanent lesions of the cartilage. Related quinolone-class drugs also produce erosions of cartilage of weight-bearing joints and other signs of arthropathy in immature animals of various species. (See **ANIMAL PHARMACOLOGY**.)

Prolongation of the QT Interval

Some fluoroquinolones, including CIPRO IV, have been associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram and infrequent cases of arrhythmia. Rare cases of torsade de pointes have been spontaneously reported during postmarketing surveillance in patients receiving fluoroquinolones, including ciprofloxacin. CIPRO IV should be avoided in patients with known prolongation of the QT interval, risk factors for QT prolongation or torsade de pointes (for example, congenital long QT syndrome, uncorrected electrolyte imbalance, such as hypokalemia or hypomagnesemia and cardiac disease, such as heart failure, myocardial infarction, or bradycardia), and patients receiving Class IA antiarrhythmic agents (quinidine, procainamide), or Class III antiarrhythmic agents (amiodarone, sotalol), tricyclic antidepressants, macrolides, and antipsychotics). Elderly patients may also be more susceptible to drug-associated effects on the QT interval. (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions and Geriatric Use**.)

Cytochrome P450 (CYP450)

Ciprofloxacin is an inhibitor of the hepatic CYP1A2 enzyme pathway. Coadministration of ciprofloxacin and other drugs primarily metabolized by CYP1A2 (for example, theophylline, methylxanthines, caffeine, tizanidine, ropinirole, clozapine, olanzapine) results in increased plasma concentrations of the coadministered drug and could lead to clinically significant pharmacodynamic side effects of the coadministered drug. (See **PRECAUTIONS, Drug Interactions.**)

PRECAUTIONS

General

INTRAVENOUS CIPROFLOXACIN SHOULD BE ADMINISTERED BY SLOW INFUSION OVER A PERIOD OF 60 MINUTES. Local IV site reactions have been reported with the intravenous administration of ciprofloxacin. These reactions are more frequent if infusion time is 30 minutes or less or if small veins of the hand are used. (See **ADVERSE REACTIONS.**)

Central Nervous System

Quinolones, including ciprofloxacin, may also cause central nervous system (CNS) events, including: nervousness, agitation, insomnia, anxiety, nightmares or paranoia. (See **Information for Patients, and Drug Interactions.**)

Crystals of ciprofloxacin have been observed rarely in the urine of human subjects but more frequently in the urine of laboratory animals, which is usually alkaline. (See **ANIMAL PHARMACOLOGY.**) Crystalluria related to ciprofloxacin has been reported only rarely in humans because human urine is usually acidic. Alkalinity of the urine should be avoided in patients receiving ciprofloxacin. Patients should be well hydrated to prevent the formation of highly concentrated urine.

Renal Impairment

Alteration of the dosage regimen is necessary for patients with impairment of renal function. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION.**)

Photosensitivity/Phototoxicity

Moderate to severe photosensitivity/phototoxicity reactions, the latter of which may manifest as exaggerated sunburn reactions (for example, burning, erythema, exudation, vesicles, blistering, edema) involving areas exposed to light (typically the face, “V” area of the neck, extensor surfaces of the forearms, dorsa of the hands), can be associated with the use of quinolones after sun or UV light exposure. Therefore, excessive exposure to these sources of light should be avoided. Drug therapy should be discontinued if phototoxicity occurs (See **ADVERSE REACTIONS, Postmarketing Adverse Events.**)

As with any potent drug, periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic, and hematopoietic, is advisable during prolonged therapy.

Prescribing CIPRO IV in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

Information For Patients

Patients should be advised:

- To contact their healthcare provider if they experience pain, swelling, or inflammation of a tendon, or weakness or inability to use one of their joints; rest and refrain from exercise; and discontinue CIPRO IV treatment. The risk of severe tendon disorder with fluoroquinolones is higher in older

patients usually over 60 years of age, in patients taking corticosteroid drugs, and in patients with kidney, heart or lung transplants.

- That fluoroquinolones like CIPRO IV may cause worsening of myasthenia gravis symptoms, including muscle weakness and breathing problems. Patients should call their healthcare provider right away if they have any worsening muscle weakness or breathing problems.
- That antibacterial drugs including CIPRO IV should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (for example, the common cold). When CIPRO IV is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by CIPRO IV or other antibacterial drugs in the future.
- That ciprofloxacin may be associated with hypersensitivity reactions, even following a single dose, and to discontinue the drug at the first sign of a skin rash or other allergic reaction.
- That photosensitivity/phototoxicity has been reported in patients receiving quinolones. Patients should minimize or avoid exposure to natural or artificial sunlight (tanning beds or UVA/B treatment) while taking quinolones. If patients need to be outdoors while using quinolones, they should wear loose-fitting clothes that protect skin from sun exposure and discuss other sun protection measures with their physician. If a sunburn-like reaction or skin eruption occurs, patients should contact their physician.
- That ciprofloxacin may cause dizziness and lightheadedness; therefore, patients should know how they react to this drug before they operate an automobile or machinery or engage in activities requiring mental alertness or coordination.
- That ciprofloxacin increases the effects of tizanidine (Zanaflex®). Patients should not use ciprofloxacin if they are already taking tizanidine.
- That ciprofloxacin may increase the effects of theophylline and caffeine. There is a possibility of caffeine accumulation when products containing caffeine are consumed while taking ciprofloxacin.
- That peripheral neuropathies have been associated with ciprofloxacin use, that symptoms may occur soon after initiation of therapy and may be irreversible. If symptoms of peripheral neuropathy including pain, burning, tingling, numbness and/or weakness develop, patients should immediately discontinue Cipro and contact their physician.
- That convulsions have been reported in patients taking quinolones, including ciprofloxacin, and to notify their physician before taking this drug if there is a history of this condition.
- That ciprofloxacin has been associated with an increased rate of adverse events involving joints and surrounding tissue structures (like tendons) in pediatric patients (less than 18 years of age). Parents should inform their child's physician if the child has a history of joint-related problems before taking this drug. Parents of pediatric patients should also notify their child's physician of any joint-related problems that occur during or following ciprofloxacin therapy. (See **WARNINGS, PRECAUTIONS, Pediatric Use** and **ADVERSE REACTIONS**.)
- That diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.

Drug Interactions

Tizanidine

In a pharmacokinetic study, systemic exposure of tizanidine (4 mg single dose) was significantly increased (C_{\max} 7-fold, AUC 10-fold) when the drug was given concomitantly with ciprofloxacin (500 mg bid for 3 days). The hypotensive and sedative effects of tizanidine were also potentiated. Concomitant administration of tizanidine and ciprofloxacin is contraindicated.

Theophylline

As with some other quinolones, concurrent administration of ciprofloxacin with theophylline may lead to elevated serum concentrations of theophylline and prolongation of its elimination half-life. This may result in increased risk of theophylline-related adverse reactions. (See **WARNINGS**.) If concomitant use cannot be avoided, serum levels of theophylline should be monitored and dosage adjustments made as appropriate.

Other Xanthine Derivatives

Some quinolones, including ciprofloxacin, have also been shown to interfere with the metabolism of caffeine. This may lead to reduced clearance of caffeine and prolongation of its serum half-life. On concurrent administration of ciprofloxacin and caffeine or pentoxifylline containing products, elevated serum concentrations of these xanthine derivatives were reported.

Cyclosporine

Some quinolones, including ciprofloxacin, have been associated with transient elevations in serum creatinine in patients receiving cyclosporine concomitantly.

Phenytoin

Altered serum levels of phenytoin (increased and decreased) have been reported in patients receiving concomitant ciprofloxacin. To avoid the loss of seizure control associated with decreased phenytoin levels, and to prevent phenytoin overdose-related undesirable effects when ciprofloxacin is discontinued in patients receiving both agents, monitoring of phenytoin therapy, including phenytoin serum concentration measurements, is recommended during and shortly after co-administration of CIPRO IV with phenytoin.

Oral Antidiabetic Agents

Hypoglycemia has been reported when ciprofloxacin and oral antidiabetic agents, mainly sulfonylureas (for example, glyburide, glimepiride), were co-administered, presumably by intensifying the action of the oral antidiabetic agent (see **ADVERSE REACTIONS**). The concomitant administration of ciprofloxacin with glyburide has, on rare occasions, resulted in severe hypoglycemia. Fatalities have been reported.

The concomitant administration of ciprofloxacin with the sulfonylurea glyburide has, in some patients, resulted in severe hypoglycemia. Fatalities have been reported.

Metronidazole

The serum concentrations of ciprofloxacin and metronidazole were not altered when these two drugs were given concomitantly.

Oral Anti-Coagulants

Simultaneous administration of ciprofloxacin with an oral anticoagulant may augment the effect of the anticoagulant. The risk may vary with the underlying infection, age and general status of the patient so that the contribution of ciprofloxacin to the increase in INR (international normalized ratio) is difficult

to assess. Prothrombin time and INR should be monitored frequently during and shortly after co-administration of ciprofloxacin with an oral anticoagulant (for example, warfarin).

Probenecid

Probenecid interferes with renal tubular secretion of ciprofloxacin and produces an increase in the level of ciprofloxacin in the serum. This should be considered if patients are receiving both drugs concomitantly.

Methotrexate

Renal tubular transport of methotrexate may be inhibited by concomitant administration of ciprofloxacin potentially leading to increased plasma levels of methotrexate. This might increase the risk of methotrexate associated toxic reactions. Therefore, patients under methotrexate therapy should be carefully monitored when concomitant ciprofloxacin therapy is indicated.

Duloxetine

In clinical studies it was demonstrated that concomitant use of duloxetine with strong inhibitors of the CYP450 1A2 isozyme such as fluvoxamine, may result in an a 5-fold increase of in mean AUC and a 2.5-fold increase in mean C_{max} of duloxetine. Although no clinical data are available on a possible interaction with ciprofloxacin, similar effects can be expected upon concomitant administration.

NSAIDs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (but not acetyl salicylic acid) in combination of very high doses of quinolones have been shown to provoke convulsions in pre-clinical studies.

Ropinirole

In a study conducted in 12 patients with Parkinson's disease who were administered 6 mg ropinirole once daily with 500 mg ciprofloxacin twice-daily, the mean C_{max} and mean AUC of ropinirole were increased by 60% and 84%, respectively. Monitoring for ropinirole-related side effects and appropriate dose adjustment of ropinirole is recommended during and shortly after co-administration with ciprofloxacin. (See **Warnings, Cytochrome P450.**)

Lidocaine

In a study conducted in 9 healthy volunteers, concomitant use of 1.5 mg/kg IV lidocaine with 500 mg ciprofloxacin twice daily, resulted in an increase of lidocaine C_{max} and AUC by 12% and 26%, respectively. Although lidocaine treatment was well tolerated at this elevated exposure, a possible interaction with ciprofloxacin and an increase in side effects related to lidocaine may occur upon concomitant administration.

Clozapine

Following concomitant administration of 250 mg ciprofloxacin with 304 mg clozapine for 7 days, serum concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine were increased by 29% and 31%, respectively. Careful monitoring of clozapine associated adverse effects and and appropriate adjustment of clozapine dosage during and shortly after co-administration with ciprofloxacin are advised. (See **WARNINGS.**)

Sildenafil

Following concomitant administration of a single oral dose of 50 mg sildenafil with 500 mg ciprofloxacin to healthy subjects, the mean C_{max} and mean AUC of sildenafil were both increased approximately two-fold. Therefore, sildenafil should be used with caution when co-administered with ciprofloxacin.

Drugs known to prolong QT interval

Precaution should be taken when using ciprofloxacin concomitantly with drugs known to prolong the QT interval (for example, class IA or III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics) as ciprofloxacin may have an additive effect on the QT interval (see **PRECAUTIONS, Geriatric Use**)

Piperacillin Sodium

Following infusion of 400 mg IV ciprofloxacin every eight hours in combination with 50 mg/kg IV piperacillin sodium every four hours, mean serum ciprofloxacin concentrations were 3.02 mcg/mL $\frac{1}{2}$ hour and 1.18 mcg/mL between 6–8 hours after the end of infusion.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Eight *in vitro* mutagenicity tests have been conducted with ciprofloxacin. Test results are listed below:

Salmonella/Microsome Test (Negative)

E. coli DNA Repair Assay (Negative)

Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay (Positive)

Chinese Hamster V₇₉ Cell HGPRT Test (Negative)

Syrian Hamster Embryo Cell Transformation Assay (Negative)

Saccharomyces cerevisiae Point Mutation Assay (Negative)

Saccharomyces cerevisiae Mitotic Crossover and Gene Conversion Assay (Negative)

Rat Hepatocyte DNA Repair Assay (Positive)

Thus, two of the eight tests were positive, but results of the following three *in vivo* test systems gave negative results:

Rat Hepatocyte DNA Repair Assay

Micronucleus Test (Mice)

Dominant Lethal Test (Mice)

Long-term carcinogenicity studies in rats and mice resulted in no carcinogenic or tumorigenic effects due to ciprofloxacin at daily oral dose levels up to 250 and 750 mg/kg to rats and mice, respectively (approximately 1.7- and 2.5-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²).

Results from photo co-carcinogenicity testing indicate that ciprofloxacin does not reduce the time to appearance of UV-induced skin tumors as compared to vehicle control. Hairless (Skh-1) mice were exposed to UVA light for 3.5 hours five times every two weeks for up to 78 weeks while concurrently being administered ciprofloxacin. The time to development of the first skin tumors was 50 weeks in mice treated concomitantly with UVA and ciprofloxacin (mouse dose approximately equal to maximum recommended human dose based upon mg/m²), as opposed to 34 weeks when animals were treated with both UVA and vehicle. The times to development of skin tumors ranged from 16–32 weeks in mice treated concomitantly with UVA and other quinolones.⁵

In this model, mice treated with ciprofloxacin alone did not develop skin or systemic tumors. There are no data from similar models using pigmented mice and/or fully haired mice. The clinical significance of these findings to humans is unknown.

Fertility studies performed in rats at oral doses of ciprofloxacin up to 100 mg/kg (approximately 0.7-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²) revealed no evidence of impairment.

Pregnancy

Teratogenic Effects. Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Ciprofloxacin should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to both fetus and mother (see **WARNINGS**). An expert review of published data on experiences with ciprofloxacin use during pregnancy by TERIS – the Teratogen Information System - concluded that therapeutic doses during pregnancy are unlikely to pose a substantial teratogenic risk (quantity and quality of data=fair), but the data are insufficient to state that there is no risk.⁹

A controlled prospective observational study followed 200 women exposed to fluoroquinolones (52.5% exposed to ciprofloxacin and 68% first trimester exposures) during gestation.⁶ In utero exposure to fluoroquinolones during embryogenesis was not associated with increased risk of major malformations. The reported rates of major congenital malformations were 2.2% for the fluoroquinolone group and 2.6% for the control group (background incidence of major malformations is 1-5%). Rates of spontaneous abortions, prematurity and low birth weight did not differ between the groups and there were no clinically significant musculoskeletal dysfunctions up to one year of age in the ciprofloxacin exposed children.

Another prospective follow-up study reported on 549 pregnancies with fluoroquinolone exposure (93% first trimester exposures).¹¹ There were 70 ciprofloxacin exposures, all within the first trimester. The malformation rates among live-born babies exposed to ciprofloxacin and to fluoroquinolones overall were both within background incidence ranges. No specific patterns of congenital abnormalities were found. The study did not reveal any clear adverse reactions due to in utero exposure to ciprofloxacin.

No differences in the rates of prematurity, spontaneous abortions, or birth weight were seen in women exposed to ciprofloxacin during pregnancy.^{9,10} However, these small postmarketing epidemiology studies, of which most experience is from short term, first trimester exposure, are insufficient to evaluate the risk for less common defects or to permit reliable and definitive conclusions regarding the safety of ciprofloxacin in pregnant women and their developing fetuses.

Reproduction studies have been performed in rats and mice using oral doses up to 100 mg/kg (0.6 and 0.3 times the maximum daily human dose based upon body surface area, respectively) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to ciprofloxacin. In rabbits, oral ciprofloxacin dose levels of 30 and 100 mg/kg (approximately 0.4- and 1.3-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²) produced gastrointestinal toxicity resulting in maternal weight loss and an increased incidence of abortion, but no teratogenicity was observed at either dose level. After intravenous administration of doses up to 20 mg/kg (approximately 0.3-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²) no maternal toxicity was produced and no embryotoxicity or teratogenicity was observed. (See **WARNINGS**.)

Nursing Mothers

Ciprofloxacin is excreted in human milk. The amount of ciprofloxacin absorbed by the nursing infant is unknown. Because of the potential risk of serious adverse reactions (including articular damage) in infants nursing from mothers taking ciprofloxacin, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

Ciprofloxacin, like other quinolones, causes arthropathy and histological changes in weight-bearing joints of juvenile animals resulting in lameness. (See **ANIMAL PHARMACOLOGY**.)

Inhalational Anthrax (Post-Exposure)

Ciprofloxacin is indicated in pediatric patients for inhalational anthrax (post-exposure). The risk-benefit assessment indicates that administration of ciprofloxacin to pediatric patients is appropriate. For information regarding pediatric dosing in inhalational anthrax (post-exposure), see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **INHALATIONAL ANTHRAX – ADDITIONAL INFORMATION**.

Complicated Urinary Tract Infection and Pyelonephritis

Ciprofloxacin is indicated for the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis due to *Escherichia coli*. Although effective in clinical trials, ciprofloxacin is not a drug of first choice in the pediatric population due to an increased incidence of adverse events compared to the controls, including those related to joints and/or surrounding tissues. The rates of these events in pediatric patients with complicated urinary tract infection and pyelonephritis within six weeks of follow-up were 9.3% (31/335) versus 6.0% (21/349) for control agents. The rates of these events occurring at any time up to the one year follow-up were 13.7% (46/335) and 9.5% (33/349), respectively. The rate of all adverse events regardless of drug relationship at six weeks was 41% (138/335) in the ciprofloxacin arm compared to 31% (109/349) in the control arm. (See **ADVERSE REACTIONS** and **CLINICAL STUDIES**.)

Cystic Fibrosis

Short-term safety data from a single trial in pediatric cystic fibrosis patients are available. In a randomized, double-blind clinical trial for the treatment of acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients (ages 5-17 years), 67 patients received ciprofloxacin IV 10 mg/kg/dose q8h for one week followed by ciprofloxacin tablets 20 mg/kg/dose q12h to complete 10-21 days treatment and 62 patients received the combination of ceftazidime IV 50 mg/kg/dose q8h and tobramycin IV 3 mg/kg/dose q8h for a total of 10-21 days. Patients less than 5 years of age were not studied. Safety monitoring in the study included periodic range of motion examinations and gait assessments by treatment-blinded examiners. Patients were followed for an average of 23 days after completing treatment (range 0-93 days). This study was not designed to determine long term effects and the safety of repeated exposure to ciprofloxacin.

Musculoskeletal adverse events in patients with cystic fibrosis were reported in 22% of the patients in the ciprofloxacin group and 21% in the comparison group. Decreased range of motion was reported in 12% of the subjects in the ciprofloxacin group and 16% in the comparison group. Arthralgia was reported in 10% of the patients in the ciprofloxacin group and 11% in the comparison group. Other adverse events were similar in nature and frequency between treatment arms. One of sixty-seven patients developed arthritis of the knee nine days after a ten day course of treatment with ciprofloxacin. Clinical symptoms resolved, but an MRI showed knee effusion without other abnormalities eight months after treatment. However, the relationship of this event to the patient's course of ciprofloxacin can not be definitively determined, particularly since patients with cystic fibrosis may develop arthralgias/arthritis as part of their underlying disease process.

Geriatric Use

Geriatric patients are at increased risk for developing severe tendon disorders including tendon rupture when being treated with a fluoroquinolone such as CIPRO IV. This risk is further increased in patients receiving concomitant corticosteroid therapy. Tendinitis or tendon rupture can involve the Achilles, hand, shoulder, or other tendon sites and can occur during or after completion of therapy; cases occurring up to several months after fluoroquinolone treatment have been reported. Caution should be used when prescribing CIPRO IV to elderly patients especially those on corticosteroids. Patients should be informed of this potential side effect and advised to discontinue CIPRO IV and contact their

healthcare provider if any symptoms of tendinitis or tendon rupture occur (See **Boxed Warning, WARNINGS, and ADVERSE REACTIONS/Postmarketing Adverse Event Reports**).

In a retrospective analysis of 23 multiple-dose controlled clinical trials of ciprofloxacin encompassing over 3500 ciprofloxacin treated patients, 25% of patients were greater than or equal to 65 years of age and 10% were greater than or equal to 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals on any drug therapy cannot be ruled out. Ciprofloxacin is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions may be greater in patients with impaired renal function. No alteration of dosage is necessary for patients greater than 65 years of age with normal renal function. However, since some older individuals experience reduced renal function by virtue of their advanced age, care should be taken in dose selection for elderly patients, and renal function monitoring may be useful in these patients. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

In general, elderly patients may be more susceptible to drug-associated effects on the QT interval. Therefore, precaution should be taken when using CIPRO with concomitant drugs that can result in prolongation of the QT interval (for example, class IA or class III antiarrhythmics) or in patients with risk factors for torsade de pointes (for example, known QT prolongation, uncorrected hypokalemia).

ADVERSE REACTIONS

Adverse Reactions in Adult Patients

During clinical investigations with oral and parenteral ciprofloxacin, 49,038 patients received courses of the drug. Most of the adverse events reported were described as only mild or moderate in severity, abated soon after the drug was discontinued, and required no treatment. Ciprofloxacin was discontinued because of an adverse event in 1.8% of intravenously treated patients.

The most frequently reported drug related events, from clinical trials of all formulations, all dosages, all drug-therapy durations, and for all indications of ciprofloxacin therapy were nausea (2.5%), diarrhea (1.6%), liver function tests abnormal (1.3%), vomiting (1.0%), and rash (1.0%).

In clinical trials the following events were reported, regardless of drug relationship, in greater than 1% of patients treated with intravenous ciprofloxacin: nausea, diarrhea, central nervous system disturbance, local IV site reactions, liver function tests abnormal, eosinophilia, headache, restlessness, and rash. Many of these events were described as only mild or moderate in severity, abated soon after the drug was discontinued, and required no treatment. Local IV site reactions are more frequent if the infusion time is 30 minutes or less. These may appear as local skin reactions which resolve rapidly upon completion of the infusion. Subsequent intravenous administration is not contraindicated unless the reactions recur or worsen.

Additional medically important events, without regard to drug relationship or route of administration, that occurred in 1% or less of ciprofloxacin patients are listed below:

BODY AS A WHOLE: abdominal pain/discomfort, foot pain, pain, pain in extremities

CARDIOVASCULAR: cardiovascular collapse, cardiopulmonary arrest, myocardial infarction, arrhythmia, tachycardia, palpitation, cerebral thrombosis, syncope, cardiac murmur, hypertension, hypotension, angina pectoris, atrial flutter, ventricular ectopy, (thrombo)-phlebitis, vasodilation, migraine

CENTRAL NERVOUS SYSTEM: convulsive seizures (including status epilepticus), grand mal convulsion, paranoia, toxic psychosis, depression (potentially culminating in self-injurious behavior,

such as suicidal ideations/thoughts and attempted or completed suicide), dysphasia, phobia, depersonalization, manic reaction, unresponsiveness, ataxia, confusion, hallucinations, dizziness, lightheadedness, paresthesia, anxiety, tremor, insomnia, nightmares, weakness, drowsiness, irritability, malaise, lethargy, abnormal gait

GASTROINTESTINAL: ileus, jaundice, gastrointestinal bleeding, *C. difficile* associated diarrhea, pseudomembranous colitis, pancreatitis, hepatic necrosis, intestinal perforation, dyspepsia, epigastric pain, constipation, oral ulceration, oral candidiasis, mouth dryness, anorexia, dysphagia, flatulence, hepatitis, painful oral mucosa

HEMIC/LYMPHATIC: agranulocytosis, prolongation of prothrombin time, lymphadenopathy, petechia

METABOLIC/NUTRITIONAL: amylase increase, lipase increase, hyperglycemia, hypoglycemia

MUSCULOSKELETAL: arthralgia, jaw, arm or back pain, joint stiffness, neck and chest pain, achiness, flare up of gout, myasthenia gravis, muscle weakness

RENAL/UROGENITAL: renal failure, interstitial nephritis, nephritis, hemorrhagic cystitis, renal calculi, frequent urination, acidosis, urethral bleeding, polyuria, urinary retention, gynecomastia, candiduria, vaginitis, breast pain. Crystalluria, cylindruria, hematuria and albuminuria have also been reported.

RESPIRATORY: respiratory arrest, pulmonary embolism, dyspnea, laryngeal or pulmonary edema, respiratory distress, pleural effusion, hemoptysis, epistaxis, hiccough, bronchospasm

SKIN/HYPERSENSITIVITY: allergic reactions, anaphylactic reactions including life-threatening anaphylactic shock, erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis, vasculitis, angioedema, edema of the lips, face, neck, conjunctivae, hands or lower extremities, purpura, fever, chills, flushing, pruritus, urticaria, cutaneous candidiasis, vesicles, increased perspiration, hyperpigmentation, erythema nodosum, thrombophlebitis, burning, paresthesia, erythema, swelling, photosensitivity/phototoxicity reaction (See **WARNINGS**.)

SPECIAL SENSES: decreased visual acuity, blurred vision, disturbed vision (flashing lights, change in color perception, overbrightness of lights, diplopia), eye pain, anosmia, hearing loss, tinnitus, nystagmus, chromatopsia, a bad taste

In several instances, nausea, vomiting, tremor, irritability, or palpitation were judged by investigators to be related to elevated serum levels of theophylline possibly as a result of drug interaction with ciprofloxacin.

In randomized, double-blind controlled clinical trials comparing ciprofloxacin (IV and IV/P.O. sequential) with intravenous beta-lactam control antibiotics, the CNS adverse event profile of ciprofloxacin was comparable to that of the control drugs.

Adverse Reactions in Pediatric Patients

Ciprofloxacin, administered IV and /or orally, was compared to a cephalosporin for treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) or pyelonephritis in pediatric patients 1 to 17 years of age (mean age of 6 ± 4 years). The trial was conducted in the US, Canada, Argentina, Peru, Costa Rica, Mexico, South Africa, and Germany. The duration of therapy was 10 to 21 days (mean duration of treatment was 11 days with a range of 1 to 88 days). The primary objective of the study was to assess musculoskeletal and neurological safety within 6 weeks of therapy and through one year of follow-up in the 335 ciprofloxacin- and 349 comparator-treated patients enrolled.

An Independent Pediatric Safety Committee (IPSC) reviewed all cases of musculoskeletal adverse events as well as all patients with an abnormal gait or abnormal joint exam (baseline or

treatment-emergent). These events were evaluated in a comprehensive fashion and included such conditions as arthralgia, abnormal gait, abnormal joint exam, joint sprains, leg pain, back pain, arthrosis, bone pain, pain, myalgia, arm pain, and decreased range of motion in a joint. The affected joints included: knee, elbow, ankle, hip, wrist, and shoulder. Within 6 weeks of treatment initiation, the rates of these events were 9.3% (31/335) in the ciprofloxacin-treated group versus 6.0% (21/349) in comparator-treated patients. The majority of these events were mild or moderate in intensity. All musculoskeletal events occurring by 6 weeks resolved (clinical resolution of signs and symptoms), usually within 30 days of end of treatment. Radiological evaluations were not routinely used to confirm resolution of the events. The events occurred more frequently in ciprofloxacin-treated patients than control patients, regardless of whether they received IV or oral therapy. Ciprofloxacin-treated patients were more likely to report more than one event and on more than one occasion compared to control patients. These events occurred in all age groups and the rates were consistently higher in the ciprofloxacin group compared to the control group. At the end of 1 year, the rate of these events reported at any time during that period was 13.7% (46/335) in the ciprofloxacin-treated group versus 9.5% (33/349) comparator-treated patients.

An adolescent female discontinued ciprofloxacin for wrist pain that developed during treatment. An MRI performed 4 weeks later showed a tear in the right ulnar fibrocartilage. A diagnosis of overuse syndrome secondary to sports activity was made, but a contribution from ciprofloxacin cannot be excluded. The patient recovered by 4 months without surgical intervention.

Findings Involving Joint or Peri-articular Tissues as Assessed by the IPSC

	Ciprofloxacin	Comparator
All Patients (within 6 weeks)	31/335 (9.3%)	21/349 (6%)
95% Confidence Interval*	(-0.8%, +7.2%)	
Age Group		
≥ 12 months < 24 months	1/36 (2.8%)	0/41
≥ 2 years < 6 years	5/124 (4.0%)	3/118 (2.5%)
≥ 6 years < 12 years	18/143 (12.6%)	12/153 (7.8%)
≥ 12 years to 17 years	7/32 (21.9%)	6/37 (16.2%)
All Patients (within 1 year)	46/335 (13.7%)	33/349 (9.5%)
95% Confidence Interval*	(-0.6%, +9.1%)	

*The study was designed to demonstrate that the arthropathy rate for the ciprofloxacin group did not exceed that of the control group by more than +6%. At both the 6 week and 1 year evaluations, the 95% confidence interval indicated that it could not be concluded that the ciprofloxacin group had findings comparable to the control group.

The incidence rates of neurological events within 6 weeks of treatment initiation were 3% (9/335) in the ciprofloxacin group versus 2% (7/349) in the comparator group and included dizziness, nervousness, insomnia, and somnolence.

In this trial, the overall incidence rates of adverse events regardless of relationship to study drug and within 6 weeks of treatment initiation were 41% (138/335) in the ciprofloxacin group versus 31% (109/349) in the comparator group. The most frequent events were gastrointestinal: 15% (50/335) of ciprofloxacin patients compared to 9% (31/349) of comparator patients. Serious adverse events were seen in 7.5% (25/335) of ciprofloxacin-treated patients compared to 5.7% (20/349) of control patients.

Discontinuation of drug due to an adverse event was observed in 3% (10/335) of ciprofloxacin-treated patients versus 1.4% (5/349) of comparator patients. Other adverse events that occurred in at least 1% of ciprofloxacin patients were diarrhea 4.8%, vomiting 4.8%, abdominal pain 3.3%, accidental injury 3.0%, rhinitis 3.0%, dyspepsia 2.7%, nausea 2.7%, fever 2.1%, asthma 1.8% and rash 1.8%.

In addition to the events reported in pediatric patients in clinical trials, it should be expected that events reported in adults during clinical trials or postmarketing experience may also occur in pediatric patients.

Postmarketing Adverse Event Reports

The following adverse events have been reported from worldwide marketing experience with fluoroquinolones, including ciprofloxacin. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Decisions to include these events in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the event, (2) frequency of the reporting, or (3) strength of causal connection to the drug.

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), Agitation, agranulocytosis, albuminuria, anosmia, candiduria, cholesterol elevation (serum), confusion, constipation, delirium, dyspepsia, dysphagia, erythema multiforme, exfoliative dermatitis, fixed eruption, flatulence, glucose elevation (blood), hemolytic anemia, hepatic failure (including fatal cases), hepatic necrosis, hyperesthesia, hypertonia, hypesthesia, hypotension (postural) International Normalized Ratio (INR) increased (in patients treated with Vitamin K antagonists), jaundice, marrow depression (life threatening), methemoglobinemia, moniliasis (oral, gastrointestinal, vaginal), myalgia, myasthenia, exacerbation of myasthenia gravis, myoclonus, nystagmus, pancreatitis, pancytopenia (life threatening or fatal outcome), peripheral neuropathy that may be irreversible, phenytoin alteration (serum), photosensitivity/phototoxicity reaction, polyneuropathy, potassium elevation (serum), prothrombin time prolongation or decrease, pseudomembranous colitis (The onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antimicrobial treatment), psychosis (toxic), QT prolongation, renal calculi, serum sickness like reaction, Stevens-Johnson syndrome, taste loss, tendinitis, tendon rupture, torsade de pointes, toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome), triglyceride elevation (serum), twitching, vaginal candidiasis, vasculitis, and ventricular arrhythmia. (See **PRECAUTIONS**.)

Adverse events were also reported by persons who received ciprofloxacin for anthrax post-exposure prophylaxis following the anthrax bioterror attacks of October 2001 (See also **Inhalational Anthrax, Additional Information**).

Adverse Laboratory Changes

The most frequently reported changes in laboratory parameters with intravenous ciprofloxacin therapy, without regard to drug relationship are listed below:

Hepatic—elevations of AST (SGOT), ALT (SGPT), alkaline phosphatase, LDH, and serum bilirubin

Hematologic—elevated eosinophil and platelet counts, decreased platelet counts, hemoglobin and/or hematocrit

Renal—elevations of serum creatinine, BUN, and uric acid

Other—elevations of serum creatine phosphokinase, serum theophylline (in patients receiving theophylline concomitantly), blood glucose, and triglycerides

Other changes occurring infrequently were: decreased leukocyte count, elevated atypical lymphocyte count, immature WBCs, elevated serum calcium, elevation of serum gamma-glutamyl transpeptidase (gGT), decreased BUN, decreased uric acid, decreased total serum protein, decreased serum albumin, decreased serum potassium, elevated serum potassium, elevated serum cholesterol. Other changes

occurring rarely during administration of ciprofloxacin were: elevation of serum amylase, decrease of blood glucose, pancytopenia, leukocytosis, elevated sedimentation rate, change in serum phenytoin, decreased prothrombin time, hemolytic anemia, and bleeding diathesis.

OVERDOSAGE

In the event of acute overdosage, the patient should be carefully observed and given supportive treatment, including monitoring of renal function, urinary pH and acidify, if required, to prevent crystalluria. Adequate hydration must be maintained. Only a small amount of ciprofloxacin (< 10%) is removed from the body after hemodialysis or peritoneal dialysis.

In mice, rats, rabbits and dogs, significant toxicity including tonic/clonic convulsions was observed at intravenous doses of ciprofloxacin between 125 and 300 mg/kg.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adults

CIPRO IV should be administered to adults by intravenous infusion over a period of 60 minutes at dosages described in the Dosage Guidelines table. Slow infusion of a dilute solution into a larger vein will minimize patient discomfort and reduce the risk of venous irritation. (See **Preparation of CIPRO IV for Administration** section.)

The determination of dosage for any particular patient must take into consideration the severity and nature of the infection, the susceptibility of the causative microorganism, the integrity of the patient's host-defense mechanisms, and the status of renal and hepatic function.

ADULT DOSAGE GUIDELINES

Infection†	Severity	Dose	Frequency	Usual Duration
Urinary Tract	Mild/Moderate	200 mg	q12h	7-14 Days
	Severe/Complicated	400 mg	q12h (or q 8h)	7-14 Days
Lower Respiratory Tract	Mild/Moderate	400 mg	q12h	7-14 Days
	Severe/Complicated	400 mg	q8h	7-14 Days
Nosocomial Pneumonia	Mild/Moderate/Severe	400 mg	q8h	10-14 Days
Skin and Skin Structure	Mild/Moderate	400 mg	q12h	7-14 Days
	Severe/Complicated	400 mg	q8h	7-14 Days
Bone and Joint	Mild/Moderate	400 mg	q12h	≥ 4-6 Weeks
	Severe/Complicated	400 mg	q8h	≥ 4-6 Weeks
Intra-Abdominal*	Complicated	400 mg	q12h	7-14 Days
Acute Sinusitis	Mild/Moderate	400 mg	q12h	10 Days
Chronic Bacterial Prostatitis	Mild/Moderate	400 mg	q12h	28 Days
Empirical Therapy in Febrile Neutropenic	Severe Ciprofloxacin	400 mg	q8h	

Patients	+			7-14 Days
	Piperacillin	50 mg/kg Not to exceed 24 g/day	q4h	
Inhalational anthrax (post-exposure)**		400 mg	q12h	60 Days

*Used in conjunction with metronidazole. (See product labeling for prescribing information.)

†DUE TO THE DESIGNATED PATHOGENS (See **INDICATIONS AND USAGE**.)

Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure. This indication is based on a surrogate endpoint, ciprofloxacin serum concentrations achieved in humans, reasonably likely to predict clinical benefit.⁴ For a discussion of ciprofloxacin serum concentrations in various human populations, see **Inhalational Anthrax, Additional Information). Total duration of ciprofloxacin administration (IV or oral) for inhalational anthrax (post-exposure) is 60 days.

CIPRO IV should be administered by intravenous infusion over a period of 60 minutes.

Conversion of IV to Oral Dosing in Adults

CIPRO Tablets and CIPRO Oral Suspension for oral administration are available. Parenteral therapy may be switched to oral CIPRO when the condition warrants, at the discretion of the physician. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY** and table below for the equivalent dosing regimens.)

Equivalent AUC Dosing Regimens

<u>CIPRO Oral Dosage</u>	<u>Equivalent CIPRO IV Dosage</u>
250 mg Tablet q 12 h	200 mg IV q 12 h
500 mg Tablet q 12 h	400 mg IV q 12 h
750 mg Tablet q 12 h	400 mg IV q 8 h

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Adults with Impaired Renal Function

Ciprofloxacin is eliminated primarily by renal excretion; however, the drug is also metabolized and partially cleared through the biliary system of the liver and through the intestine. These alternative pathways of drug elimination appear to compensate for the reduced renal excretion in patients with renal impairment. Nonetheless, some modification of dosage is recommended for patients with severe renal dysfunction. The following table provides dosage guidelines for use in patients with renal impairment:

RECOMMENDED STARTING AND MAINTENANCE DOSES FOR PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

Creatinine Clearance (mL/min)	Dosage
> 30	See usual dosage.
5 - 29	200-400 mg q 18-24 hr

When only the serum creatinine concentration is known, the following formula may be used to estimate creatinine clearance:

$$\text{Men: Creatinine clearance (mL/min)} = \frac{\text{Weight (kg)} \times (140 - \text{age})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Women: 0.85 × the value calculated for men.

The serum creatinine should represent a steady state of renal function.

For patients with changing renal function or for patients with renal impairment and hepatic insufficiency, careful monitoring is suggested.

Pediatrics

CIPRO IV should be administered as described in the Dosage Guidelines table. An increased incidence of adverse events compared to controls, including events related to joints and/or surrounding tissues, has been observed. (See **ADVERSE REACTIONS** and **CLINICAL STUDIES**.)

Dosing and initial route of therapy (i.e., IV or oral) for complicated urinary tract infection or pyelonephritis should be determined by the severity of the infection. In the clinical trial, pediatric patients with moderate to severe infection were initiated on 6 to 10 mg/kg IV every 8 hours and allowed to switch to oral therapy (10 to 20 mg/kg every 12 hours), at the discretion of the physician.

PEDIATRIC DOSAGE GUIDELINES				
Infection	Route of Administration	Dose (mg/kg)	Frequency	Total Duration
Complicated Urinary Tract or Pyelonephritis (patients from 1 to 17 years of age)	Intravenous	6 to 10 mg/kg (maximum 400 mg per dose; not to be exceeded even in patients weighing > 51 kg)	Every 8 hours	10-21 days*
	Oral	10 mg/kg to 20 mg/kg (maximum 750 mg per dose; not to be exceeded even in patients weighing > 51 kg)	Every 12 hours	
Inhalational Anthrax (Post-Exposure) **	Intravenous	10 mg/kg (maximum 400 mg per dose)	Every 12 hours	60 days
	Oral	15 mg/kg (maximum 500 mg per dose)	Every 12 hours	

* The total duration of therapy for complicated urinary tract infection and pyelonephritis in the clinical trial was determined by the physician. The mean duration of treatment was 11 days (range 10 to 21 days).

** Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure to *Bacillus anthracis* spores. This indication is based on a surrogate endpoint, ciprofloxacin serum concentrations achieved in humans, reasonably likely to predict clinical benefit.⁶ For a discussion of ciprofloxacin serum concentrations in various human populations, see **INHALATIONAL ANTHRAX – ADDITIONAL INFORMATION**.

Pediatric patients with moderate to severe renal insufficiency were excluded from the clinical trial of complicated urinary tract infection and pyelonephritis. No information is available on dosing

adjustments necessary for pediatric patients with moderate to severe renal insufficiency (i.e., creatinine clearance of $< 50 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$).

Preparation of CIPRO IV for Administration

Vials (Injection Concentrate)

THIS PREPARATION MUST BE DILUTED BEFORE USE. The intravenous dose should be prepared by aseptically withdrawing the concentrate from the vial of CIPRO IV. This should be diluted with a suitable intravenous solution to a final concentration of 1–2 mg/mL. (See **Compatibility and Stability**.) The resulting solution should be infused over a period of 60 minutes by direct infusion or through a Y-type intravenous infusion set which may already be in place.

If the Y-type or “piggyback” method of administration is used, it is advisable to discontinue temporarily the administration of any other solutions during the infusion of CIPRO IV. If the concomitant use of CIPRO IV and another drug is necessary, each drug should be given separately in accordance with the recommended dosage and route of administration for each drug.

Flexible Containers

CIPRO IV is also available as a 0.2% premixed solution in 5% dextrose in flexible containers of 100 mL or 200 mL. The solutions in flexible containers do not need to be diluted and may be infused as described above.

Compatibility and Stability

Ciprofloxacin injection 1% (10 mg/mL), when diluted with the following intravenous solutions to concentrations of 0.5 to 2.0 mg/mL, is stable for up to 14 days at refrigerated or room temperature storage.

0.9% Sodium Chloride Injection, USP

5% Dextrose Injection, USP

Sterile Water for Injection

10% Dextrose for Injection

5% Dextrose and 0.225% Sodium Chloride for Injection

5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride for Injection

Lactated Ringer’s for Injection

HOW SUPPLIED

CIPRO IV (ciprofloxacin) is available in a clear, colorless to slightly yellowish solution. CIPRO IV is available in a 400 mg strength. The premixed solution is supplied in latex-free flexible containers as follows:

FLEXIBLE CONTAINER: Manufactured for Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Manufactured in Germany.

SIZE	STRENGTH	NDC NUMBER
200 mL 5% Dextrose	400 mg, 0.2%	50419-759-01

STORAGE

Flexible Container: Store between 5 – 25°C (41 – 77°F).

Protect from light, avoid excessive heat, protect from freezing.

Ciprofloxacin is also available as CIPRO (ciprofloxacin HCl) Tablets 250, 500 mg and CIPRO (ciprofloxacin*) 5% and 10% Oral Suspension.

* Does not comply with USP with regards to “loss on drying” and “residue on ignition”.

ANIMAL PHARMACOLOGY

Ciprofloxacin and other quinolones have been shown to cause arthropathy in immature animals of most species tested. (See **WARNINGS**.) Damage of weight bearing joints was observed in juvenile dogs and rats. In young beagles, 100 mg/kg ciprofloxacin, given daily for 4 weeks, caused degenerative articular changes of the knee joint. At 30 mg/kg, the effect on the joint was minimal. In a subsequent study in young beagle dogs, oral ciprofloxacin doses of 30 mg/kg and 90 mg/kg ciprofloxacin (approximately 1.3- and 3.5-times the pediatric dose based upon comparative plasma AUCs) given daily for 2 weeks caused articular changes which were still observed by histopathology after a treatment-free period of 5 months. At 10 mg/kg (approximately 0.6-times the pediatric dose based upon comparative plasma AUCs), no effects on joints were observed. This dose was also not associated with arthrototoxicity after an additional treatment-free period of 5 months. In another study, removal of weight bearing from the joint reduced the lesions but did not totally prevent them.

Crystalluria, sometimes associated with secondary nephropathy, occurs in laboratory animals dosed with ciprofloxacin. This is primarily related to the reduced solubility of ciprofloxacin under alkaline conditions, which predominate in the urine of test animals; in man, crystalluria is rare since human urine is typically acidic. In rhesus monkeys, crystalluria without nephropathy was noted after single oral doses as low as 5 mg/kg (approximately 0.07-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²). After 6 months of intravenous dosing at 10 mg/kg/day, no nephropathological changes were noted; however, nephropathy was observed after dosing at 20 mg/kg/day for the same duration (approximately 0.2-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²).

In dogs, ciprofloxacin administered at 3 and 10 mg/kg by rapid intravenous injection (15 sec.) produces pronounced hypotensive effects. These effects are considered to be related to histamine release because they are partially antagonized by pyrilamine, an antihistamine. In rhesus monkeys, rapid intravenous injection also produces hypotension, but the effect in this species is inconsistent and less pronounced.

In mice, concomitant administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as phenylbutazone and indomethacin, with quinolones has been reported to enhance the CNS stimulatory effect of quinolones.

Ocular toxicity, seen with some related drugs, has not been observed in ciprofloxacin-treated animals.

Inhalational Anthrax

Additional Information

The mean serum concentrations of ciprofloxacin associated with a statistically significant improvement in survival in the rhesus monkey model of inhalational anthrax are reached or exceeded in adult and pediatric patients receiving oral and intravenous regimens. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.) Ciprofloxacin pharmacokinetics have been evaluated in various human populations. The mean peak serum concentration achieved at steady-state in human adults receiving 500 mg orally every 12 hours is 2.97 mcg/mL, and 4.56 mcg/mL following 400 mg intravenously every 12

hours. The mean trough serum concentration at steady-state for both of these regimens is 0.2 mcg/mL. In a study of 10 pediatric patients between 6 and 16 years of age, the mean peak plasma concentration achieved is 8.3 mcg/mL and trough concentrations range from 0.09 to 0.26 mcg/mL, following two 30-minute intravenous infusions of 10 mg/kg administered 12 hours apart. After the second intravenous infusion patients switched to 15 mg/kg orally every 12 hours achieve a mean peak concentration of 3.6 mcg/mL after the initial oral dose. Long-term safety data, including effects on cartilage, following the administration of ciprofloxacin to pediatric patients are limited. (For additional information, see **PRECAUTIONS, Pediatric Use**.) Ciprofloxacin serum concentrations achieved in humans serve as a surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefit and provide the basis for this indication.⁶

A placebo-controlled animal study in rhesus monkeys exposed to an inhaled mean dose of 11 LD₅₀ (~5.5 x 10⁵) spores (range 5–30 LD₅₀) of *B. anthracis* was conducted. The minimal inhibitory concentration (MIC) of ciprofloxacin for the anthrax strain used in this study was 0.08 mcg/mL. In the animals studied, mean serum concentrations of ciprofloxacin achieved at expected T_{max} (1 hour post-dose) following oral dosing to steady-state ranged from 0.98 to 1.69 mcg/mL. Mean steady-state trough concentrations at 12 hours post-dose ranged from 0.12 to 0.19 mcg/mL⁵. Mortality due to anthrax for animals that received a 30-day regimen of oral ciprofloxacin beginning 24 hours post-exposure was significantly lower (1/9), compared to the placebo group (9/10) [p=0.001]. The one ciprofloxacin-treated animal that died of anthrax did so following the 30-day drug administration period.⁸

More than 9300 persons were recommended to complete a minimum of 60 days of antibiotic prophylaxis against possible inhalational exposure to *B. anthracis* during 2001. Ciprofloxacin was recommended to most of those individuals for all or part of the prophylaxis regimen. Some persons were also given anthrax vaccine or were switched to alternative antibiotics. No one who received ciprofloxacin or other therapies as prophylactic treatment subsequently developed inhalational anthrax. The number of persons who received ciprofloxacin as all or part of their post-exposure prophylaxis regimen is unknown.

Among the persons surveyed by the Centers for Disease Control and Prevention, over 1000 reported receiving ciprofloxacin as sole post-exposure prophylaxis for inhalational anthrax. Gastrointestinal adverse events (nausea, vomiting, diarrhea, or stomach pain), neurological adverse events (problems sleeping, nightmares, headache, dizziness or lightheadedness) and musculoskeletal adverse events (muscle or tendon pain and joint swelling or pain) were more frequent than had been previously reported in controlled clinical trials. This higher incidence, in the absence of a control group, could be explained by a reporting bias, concurrent medical conditions, other concomitant medications, emotional stress or other confounding factors, and/or a longer treatment period with ciprofloxacin. Because of these factors and limitations in the data collection, it is difficult to evaluate whether the reported symptoms were drug-related.

CLINICAL STUDIES

Empirical Therapy In Adult Febrile Neutropenic Patients

The safety and efficacy of ciprofloxacin, 400 mg IV q 8h, in combination with piperacillin sodium, 50 mg/kg IV q 4h, for the empirical therapy of febrile neutropenic patients were studied in one large pivotal multicenter, randomized trial and were compared to those of tobramycin, 2 mg/kg IV q 8h, in combination with piperacillin sodium, 50 mg/kg IV q 4h.

Clinical response rates observed in this study were as follows:

Outcomes	Ciprofloxacin/Piperacillin N = 233		Tobramycin/Piperacillin N = 237	
	Success (%)		Success (%)	
Clinical Resolution of Initial Febrile Episode with No Modifications of Empirical Regimen*	63	(27.0%)	52	(21.9%)
Clinical Resolution of Initial Febrile Episode Including Patients with Modifications of Empirical Regimen	187	(80.3%)	185	(78.1%)
Overall Survival	224	(96.1%)	223	(94.1%)

* To be evaluated as a clinical resolution, patients had to have: (1) resolution of fever; (2) microbiological eradication of infection (if an infection was microbiologically documented); (3) resolution of signs/symptoms of infection; and (4) no modification of empirical antibiotic regimen.

Complicated Urinary Tract Infection and Pyelonephritis – Efficacy in Pediatric Patients:

NOTE: Although effective in clinical trials, ciprofloxacin is not a drug of first choice in the pediatric population due to an increased incidence of adverse events compared to controls, including events related to joints and/or surrounding tissues.

Ciprofloxacin, administered IV and/or orally, was compared to a cephalosporin for treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) and pyelonephritis in pediatric patients 1 to 17 years of age (mean age of 6 ± 4 years). The trial was conducted in the US, Canada, Argentina, Peru, Costa Rica, Mexico, South Africa, and Germany. The duration of therapy was 10 to 21 days (mean duration of treatment was 11 days with a range of 1 to 88 days). The primary objective of the study was to assess musculoskeletal and neurological safety.

Patients were evaluated for clinical success and bacteriological eradication of the baseline organism(s) with no new infection or superinfection at 5 to 9 days post-therapy (Test of Cure or TOC). The Per Protocol population had a causative organism(s) with protocol specified colony count(s) at baseline, no protocol violation, and no premature discontinuation or loss to follow-up (among other criteria).

The clinical success and bacteriologic eradication rates in the Per Protocol population were similar between ciprofloxacin and the comparator group as shown below.

Clinical Success and Bacteriologic Eradication at Test of Cure (5 to 9 Days Post-Therapy)

	CIPRO	Comparator
Randomized Patients	337	352
Per Protocol Patients	211	231
Clinical Response at 5 to 9 Days Post-Treatment	95.7% (202/211)	92.6% (214/231)
95% CI [-1.3%, 7.3%]		
Bacteriologic Eradication by Patient at 5 to 9 Days Post-Treatment*	84.4% (178/211)	78.3% (181/231)

95% CI [-1.3%, 13.1%]		
Bacteriologic Eradication of the Baseline Pathogen at 5 to 9 Days Post-Treatment		
<i>Escherichia coli</i>	156/178 (88%)	161/179 (90%)

* Patients with baseline pathogen(s) eradicated and no new infections or superinfections/total number of patients. There were 5.5% (6/211) ciprofloxacin and 9.5% (22/231) comparator patients with superinfections or new infections.

References:

1. Clinical Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – 9th Edition. CLSI Document M7-A9, CLSI, 950 West Valley Rd., Suite 2500, Wayne, PA, January, 2012.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – 11th Edition. CLSI Document M2-A10, CLSI, Wayne, PA, January, 2012.
3. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement. CLSI Document M100 S22, January 2012.
4. CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline – 2nd Edition. CLSI Document M45 A2, January 2010.
5. Report presented at the FDA's Anti-Infective Drug and Dermatological Drug Products Advisory Committee Meeting, March 31, 1993, Silver Spring, MD. Report available from FDA, CDER, Advisors and Consultants Staff, HFD-21, 1901 Chapman Avenue, Room 200, Rockville, MD 20852, USA.
6. 21 CFR 314.510 (Subpart H – Accelerated Approval of New Drugs for Life-Threatening Illnesses).
7. Kelly DJ, et al. Serum concentrations of penicillin, doxycycline, and ciprofloxacin during prolonged therapy in rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1992; 166: 1184-7.
8. Friedlander AM, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalational anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167: 1239-42.
9. Friedman J, Polifka J. Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS). Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press, 2000:149-195.
10. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6): 1336-1339.
11. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European network of teratology information services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 69: 83-89.

CIPRO® IV
(シプロフロキサシン)
点滴静注用

07/13

警告：

本剤等のフルオロキノロン系薬により、すべての年齢層において腱炎及び腱断裂のリスクが増加する。本リスクは、高齢者（通常、60歳以上）、コルチコステロイド剤を服用している患者、及び腎臓、心臓又は肺移植を受けた患者でさらに増加する（「警告」の項参照）。

本剤等のフルオロキノロン系薬は、重症筋無力症患者の筋力低下を増悪させる可能性がある。重症筋無力症の既往歴のある患者では、本剤の使用を避けること（「警告」の項参照）。

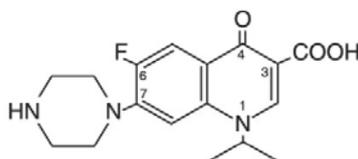
薬剤耐性菌の発現を抑制し、本剤及び他の抗菌剤の有効性を維持するために、本剤の使用は、細菌による感染症であることが確定している、又は強く疑われる感染症の治療又は予防に限定すること。

性状

CIPRO IV (シプロフロキサシン) は、広域スペクトルを有する静注用合成抗菌剤である。シプロフロキサシンはフルオロキノロン系薬であり、化学名は 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid である。

分子式：C₁₇H₁₈FN₃O₃

構造式：



シプロフロキサシンは、微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末であり、その分子量は 331.4 である。シプロフロキサシンは 0.1N 塩酸にやや溶けにくく、水又はエタノールにほとんど溶けない。本剤の規格には、投与前に希釈して用いる無菌性 1% 濃縮水溶液及びあらかじめ 5% ブドウ糖注射液で希釈した 0.2% 注射液がある。すべての製剤に、溶解剤として乳酸及び pH 調節剤として塩酸を含有する。バイアル入り 1% 濃縮水溶液の pH は 3.3～3.9、0.2% 注射液の pH は 3.5～4.6 である。プラスチック製容器は、ラテックスフリーの特殊なポリ塩化ビニルで作られている。プラスチック製容器に接触している液剤では、使用期限内に

ごく少量の化学成分 [例：di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)] が浸出することがある (最大 5/1,000,000)。プラスチックの適切性は、USP のプラスチック製容器に関する生物学的試験法に準拠した動物試験及び組織培養を用いた毒性試験により確認されている。

100mL 及び 200mL ソフトバッグのブドウ糖含量は、それぞれ、5g 及び 10g である。

臨床薬理

吸収

健康被験者にシプロフロキサシン 200mg 及び 400mg を 60 分間点滴静注した場合、平均最高血清中濃度は、それぞれ、 $2.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $4.6 \mu\text{g/mL}$ であった。また、12 時間後の平均血清中濃度は、それぞれ、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.2 \mu\text{g/mL}$ であった。

60分間点滴静注 (12時間毎) したときの
定常状態におけるシプロフロキサシン血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

用量	点滴開始後時間					
	30分	1時間	3時間	6時間	8時間	12時間
200mg	1.7	2.1	0.6	0.3	0.2	0.1
400mg	3.7	4.6	1.3	0.7	0.5	0.2

静脈内投与後のシプロフロキサシンの PK は、200mg から 400mg の用量範囲で線形性を示した。12 時間毎に静脈内投与した際の 1 回目及び 5 回目投与後の PK パラメータを比較した結果、薬物の蓄積を示すエビデンスは認められなかった。

シプロフロキサシンを経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 70~80% の範囲内であり、初回通過代謝による大量の消失はみられなかった。シプロフロキサシン 1 回 400mg (12 時間毎) を 60 分かけて点滴静注した際の AUC は、1 回 500mg (12 時間毎) を経口投与した際の AUC と同等であった。また、シプロフロキサシン 1 回 400mg (8 時間毎) を 60 分かけて点滴静注した際の定常状態における AUC は、1 回 750mg (12 時間毎) を経口投与した際の定常状態における AUC と同等であった。シプロフロキサシン 1 回 400mg を静脈内投与した際の C_{max} は 1 回 750mg を経口投与した際の C_{max} と同等であった。シプロフロキサシン 1 回 200mg (12 時間毎) を点滴した際の AUC は、1 回 250mg (12 時間毎) を経口投与した際の AUC と同等であった。

反復投与 [経口 (PO)、静注 (IV)] 後の定常状態における PK パラメータ

パラメータ	500mg 12時間毎、PO	400mg 12時間毎、IV	750mg 12時間毎、PO	400mg 8時間毎、IV
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	13.7 ^a	12.7 ^a	31.6 ^b	32.9 ^c
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.97	4.56	3.59	4.07

^aAUC_{0-12h}

^bAUC 24h=AUC_{0-12h}×2

^cAUC 24h=AUC_{0-8h}×3

分布

シプロフロキサシンの静脈内投与後、唾液、鼻・気管支分泌液、喀痰、皮膚水疱液、リンパ液、腹水、胆汁、前立腺分泌液への移行が認められ、肺、皮膚、脂肪、筋肉、軟骨、骨からも検出された。シプロフロキサシンは脳脊髄液（CSF）へ拡散するが、通常、CSF 中濃度は最高血清中濃度の 10%未満である。眼房及び硝子体腔の濃度は血清中濃度より低い。

代謝

シプロフロキサシンの静脈内投与後、ヒトの尿中に 3 種の代謝物が確認され、その合計は投与量の約 10%であった。血清蛋白結合率は 20~40%であった。シプロフロキサシンはヒトチトクローム P450 1A2（CYP1A2）を阻害するため、主として CYP1A2 によって代謝される薬物との併用により、これら薬物の血漿中濃度を増加させ、臨床的に重大な有害事象を引き起こす可能性がある（「禁忌」、「警告」、「使用上の注意」：“薬物相互作用”の項参照）。

排泄

血清中消失半減期は約 5~6 時間、総クリアランスはおおよそ 35L/hr である。静脈内投与後、投与量の約 50~70%が未変化体として尿中に排泄される。200mg を静脈内投与したときの尿中濃度は通常、投与後 0~2 時間で >200 μg/mL、8~12 時間で >15 μg/mL である。また、400mg を静脈内投与したときの尿中濃度は通常、投与後 0~2 時間で >400 μg/mL、8~12 時間で >30 μg/mL である。腎クリアランスは約 22L/hr である。シプロフロキサシンの尿中排泄は投与後 24 時間までにほぼ完了する。

静脈内投与後の胆汁中濃度は血清中濃度より数倍高いが、未変化体として胆汁から回収されるのは少量（投与量の 1%未満）である。投与後 5 日以内に投与量の約 15%が糞便から回収される。

特殊集団

経口剤（単回投与）及び注射剤（単回及び反復投与）の薬物動態試験において、高齢者（>65 歳）の血漿中濃度は、若年者と比較して高いことが示された。C_{max} は 16~40%増加したが、平均 AUC の増加は約 30%であった。これは、高齢者では腎クリアランスが低下していることが 1 つの原因と考えられる。高齢者における消失半減期の延長はわずかであった（~20%）。これらの差異は臨床的に有意ではないと考えられる（「使用上の注意」：“高齢者への投与”の項参照）。

腎障害患者

腎機能が低下している患者では、半減期がわずかに延長し、用量調整が必要となる場合がある（「用法・用量」の項参照）。

肝障害患者

安定した慢性肝硬変の患者を対象とした予備試験において、シプロフロキサシンのPKに重大な変化は認められなかった。一方、急性肝不全の患者におけるシプロフロキサシンの動態は十分に解明されていない。

小児

4 ヶ月～7 歳の小児 16 例にシプロフロキサシン懸濁液 10mg/kg を単回経口投与した際、平均 C_{max} は $2.4 \mu\text{g/mL}$ ($1.5 \sim 3.4 \mu\text{g/mL}$)、平均 AUC は $9.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ($5.8 \sim 14.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) であった。明らかな年齢依存性はみられず、反復投与後 (10mg/kg 1 日 3 回) の C_{max} 又は AUC に顕著な増加は認められなかった。重症敗血症患児にシプロフロキサシンを静脈内投与 (10mg/kg 1 時間点滴) した結果、平均 C_{max} は 1 歳未満の患児 10 例で $6.1 \mu\text{g/mL}$ ($4.6 \sim 8.3 \mu\text{g/mL}$)、1～5 歳の患児 10 例で $7.2 \mu\text{g/mL}$ ($4.7 \sim 11.8 \mu\text{g/mL}$) であった。また、AUC はそれぞれ、 $17.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ($11.8 \sim 32.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)、 $16.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ($11.0 \sim 23.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) であった。これらは、成人の治療用量で報告されている値の範囲内である。様々な感染症の小児患者における母集団 PK 解析に基づき、小児における平均半減期は約 4～5 時間、経口懸濁液投与時のバイオアベイラビリティは約 60% と予測される。

薬物間相互作用

チザニジンは併用禁忌である（「禁忌」の項参照）。シプロフロキサシンとテオフィリン、カフェイン、シクロスポリン、フェニトイン、スルホニル尿素系グリブライド、メトロニダゾール、ワルファリン、プロベネシド、ピペラシリンナトリウムとの薬物動態的相互作用の可能性が評価された（「警告」、「使用上の注意」：“「薬物相互作用」の項参照）。

微生物学

作用機序

シプロフロキサシンの殺菌作用は、トポイソメラーゼ II (DNA ジャイレース) 及びトポイソメラーゼ IV (どちらも II 型トポイソメラーゼ) を阻害することにより生じる。これら酵素は細菌が DNA を複製、転写、修復、組換えする際に必要とされる。

耐性機序

シプロフロキサシン等のフルオロキノロン系薬の作用機序は、ペニシリン系薬、セファロスポリン系薬、アミノグリコシド系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬とは異なる。したがって、これらの種類の薬物に対して耐性を示す細菌でも、シプロフロキサシンに対して感受性を示す可能性があると考えられる。フルオロキノロン系薬に対する耐性

発現の主な原因は、DNA ジャイレースの突然変異、外膜透過性の低下、あるいは薬物排出である。シプロフロキサシンに対する *in vitro* 耐性は、複数の突然変異が起こることにより時間をかけて発生する。一般的に、自然突然変異によりシプロフロキサシンに対する耐性が発生する頻度は $<10^{-9}$ ~ 1×10^{-6} である。

交差耐性

シプロフロキサシンと他系抗菌薬との交差耐性は確認されていない。*in vitro* 及び本添付文書の「**効能・効果**」の項に記載された臨床感染症において、以下の細菌のほとんどの分離株に対する本剤の有効性が示された。

グラム陽性菌

Enterococcus faecalis (バンコマイシン感受性分離株のみ)

Staphylococcus aureus (メチシリン感受性分離株のみ)

Staphylococcus epidermidis (メチシリン感受性分離株のみ)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pneumoniae (ペニシリン感受性分離株のみ)

Streptococcus pyogenes

グラム陰性菌

Citrobacter koseri (*diversus*) *Morganella morganii*

Citrobacter freundii *Proteus mirabilis*

Enterobacter cloacae *Proteus vulgaris*

Escherichia coli *Providencia rettgeri*

Haemophilus influenzae *Providencia stuartii*

Haemophilus parainfluenzae *Pseudomonas aeruginosa*

Klebsiella pneumoniae *Serratia marcescens*

Moraxella catarrhalis

In vitro で代理マーカーとして血清中濃度を用いた場合に、シプロフロキサシンの *Bacillus anthracis* に対する有効性が示された（「**効能・効果**」、「**吸入炭疽—追加情報**」の項参照）。

以下の *in vitro* データが得られているが、**臨床的に重要であるかどうかは不明である**。以下に示す細菌の 90% 以上で、シプロフロキサシンに対する感性のブレイクポイント ($\leq 1 \mu\text{g/mL}$) と同等かそれ以下の *in vitro* 最小発育阻止濃度 (MIC) が示された。しかし、これらの細菌を原因菌とする臨床感染症の治療に関するシプロフロキサシンの有効性は、適切な対照を置き、よく管理された試験において確立されていない。

グラム陽性菌

Staphylococcus haemolyticus (メチシリン感受性分離株のみ)

Staphylococcus hominis (メチシリン感受性分離株のみ)

Bacillus anthracis

グラム陰性菌

Acinetobacter lwoffii

Aeromonas hydrophila

Edwardsiella tarda

Enterobacter aerogenes

Klebsiella oxytoca

Legionella pneumophila

Pasteurella multocida

感受性試験方法

可能であれば、臨床微生物検査室は院内で使用されている抗菌剤の *in vitro* 感受性試験結果を院内／市中病原菌の感受性プロファイルに記載した定期報告書として医師に提供すること。医師が治療で抗菌剤を選択する際に、これらの報告書が役立つはずである。

- **希釈法**：抗菌剤の MIC を測定する際に使用する定量法である。これらの MIC により細菌の抗菌薬に対する感受性を推定することが可能になる。MIC は標準化された試験法（液体希釈法及び／又は寒天平板希釈法）を用いて測定しなければならない^{1,3,4}。MIC 値は、表 1 に示す基準に従って判定すること。
- **拡散法**：阻止円径を測定する定量法であり、この方法も細菌の抗菌薬に対する感受性に関して再現性のある推定を可能にする。阻止円の大きさにより、細菌の抗菌性物質に対する感受性を推定することができる。阻止円の大きさは、標準化された試験法を用いて測定しなければならない^{2,3,4}。本手法では、シプロフロキサシン 5 μ g を含むペーパーディスクを使用し、シプロフロキサシンに対する細菌の感受性を検査する。ディスク拡散の判定基準を表 1 に示す。

表 1：シプロフロキサシン感受性試験の判定基準

菌種	MIC (μ g/mL)			阻止円径 (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≦1	2	≧4	≧21	16-20	≦15
<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	≦1	—	—	≧21	—	—
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^a	≦1	—	—	≧21	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≦1	2	≧4	≧21	16-20	≦15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≦1	2	≧4	≧21	16-20	≦15
<i>Bacillus anthracis</i> ^a	≦0.25	—	—	—	—	—

S=感性 (Susceptible) 、I=中間 (Intermediate) 、R=耐性 (Resistant)
^a現在、耐性分離株に関するデータ不足のため、「感性」以外の結果を明確にすることができない。MICで「感性」以外の結果をもたらす分離株があれば、参照試験所に送付し、さらに試験を実施する必要がある。

「感性 (Susceptible) 」とは、抗菌薬が感染部位において病原菌の発育阻止に必要な濃度に到達した場合、その抗菌薬により病原菌の発育が阻止される可能性が高いことを意味する。「中間 (Intermediate) 」とは、結果が曖昧であることを意味する。臨床的に適した他の薬物に対して微生物が十分に感受性を示さない場合、試験を繰り返す。この分類は、薬物が生理学的に高濃度になる身体部位において、あるいは高用量の投与が可能な場合に、臨床適用の可能性のあることを意味する。また、コントロールできない些細な技術的要因により重大な解釈の相違を生むことを防ぐ緩衝ゾーンとしての役割を果たす。「耐性 (Resistant) 」とは、抗菌薬が感染部位において通常、到達可能な濃度に達したとしても、その抗菌薬により病原菌の発育が阻止される可能性が低いことを意味する。この場合、他の治療を選択する。

- **品質管理**：標準化された感受性試験の手順において、試験検査室管理により分析に使用する用品及び試薬の正確度と精度、及び試験を実施する各個人の手技を監視する必要がある^{1,2,3,4}。シプロフロキサシン末の標準品は、表2に示した範囲のMIC値が得られるものでなければならない。拡散法で使用するシプロフロキサシン5μgディスクは、表2の基準を満たさなければならない。

菌種	MIC 範囲 (μg/mL)	阻止円径 (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.25~2	—
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.004~0.015	30~40
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.004~0.03	34~42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25~1	25~33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.12~0.5	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	—	22~30

効能・効果

本剤は、静脈内投与が患者にとって好ましい場合、以下に示す疾患及び患者集団において、指定微生物の感性分離株を原因菌とする感染症の治療に適応される。具体的な提言に関しては、「用法・用量」の項参照。

成人患者

尿路感染症：*Escherichia coli*（二次性菌血症例を含む）、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*、*Proteus mirabilis*、*Providencia rettgeri*、*Morganella morganii*、*Citrobacter koseri (diversus)*、*Citrobacter freundii*、*Pseudomonas aeruginosa*、メチシリン感受性 *Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus saprophyticus*、又はバンコマイシン感受性 *Enterococcus faecalis* によるもの

下気道感染症：*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Proteus mirabilis*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、又はペニシリン感受性 *Streptococcus pneumoniae**によるもの、あるいは *Moraxella catarrhalis* による慢性気管支炎の急性増悪

**Streptococcus pneumoniae* による肺炎が疑われる場合、あるいは確認されている場合は、シプロフロキサシンを第一選択薬としない。

院内肺炎：*Haemophilus influenzae*、又は *Klebsiella pneumoniae* によるもの

皮膚及び皮膚組織感染症：*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Providencia stuartii*、*Morganella morganii*、*Citrobacter freundii*、*Pseudomonas aeruginosa*、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性 *Staphylococcus epidermidis*、又は *Streptococcus pyogenes* によるもの

骨及び関節感染症：*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*、又は *Pseudomonas aeruginosa* によるもの

複雑性腹腔内感染症（メトロニダゾールとの併用）：*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Proteus mirabilis*、*Klebsiella pneumoniae*、又は *Bacteroides fragilis* によるもの

急性副鼻腔炎：*Haemophilus influenzae*、ペニシリン感受性 *Streptococcus pneumoniae*、又は *Moraxella catarrhalis* によるもの

慢性細菌性前立腺炎：*Escherichia coli*、又は *Proteus mirabilis* によるもの

発熱性好中球減少症患者に対するエンピリック治療（ピペラシリンナトリウムとの併用）（「臨床試験」の項参照）。

小児患者（1～17歳）

複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎：*Escherichia coli*によるもの

注意：治験で有効性が確認されているが、対照群と比較して関節及び／又はその周囲組織に関連する事象等の有害事象発現率が増加するため、小児集団ではシプロフロキサシンを第一選択薬としない（「警告」、「使用上の注意」：“小児等への投与”、「副作用」、「臨床試験」の項参照）。他のフルオロキノロン系薬と同様に、シプロフロキサシンは若齢動物の体重負荷関節における関節症及び組織病理学的変化と関連している（「動物薬理」の項参照）。

成人及び小児患者

肺炭疽（曝露後）：エアロゾル化した *Bacillus anthracis* 曝露後の発症予防あるいは進展抑制

ヒトで到達したシプロフロキサシンの血清中濃度は、臨床的有用性を合理的に予測できるサロゲートエンドポイントとしての役割を果たし、本適応症承認の初期の根拠となった⁶。シプロフロキサシンの炭疽菌曝露後の感染予防を裏付ける臨床情報は、2001年10月に起きた炭疽菌生物テロ攻撃の際に入手したものである（「肺炭疽—追加情報」の項参照）。

嫌気性菌が感染症の一因であると疑われる場合は、適切な治療を行うこと。

感染症の原因菌を分離、同定し、それらの菌のシプロフロキサシンに対する感受性を判定するために、治療前に適切な培養及び感受性試験を実施すること。これらの検査結果が判明する前に、本剤による治療を開始する場合もあるが、結果が判明した時点で、適切な治療を継続すること。

他の抗菌薬と同様、シプロフロキサシンによる治療中、*Pseudomonas aeruginosa* の分離株の一部で極めて急速に耐性が生じる可能性がある。治療中に培養及び感受性試験を定期的に行うことにより、抗菌薬の治療効果だけでなく、耐性菌出現の可能性についても情報を得ることができる。

薬剤耐性菌の出現を抑制し、本剤及び他の抗菌薬の有効性を維持するために、本剤の使用は、感受性菌が原因菌であることが確認されている、又は強く疑われる感染症の治療又は予防に限定すること。培養及び感受性に関するデータが得られている場合は、抗菌薬による治療の選択又は変更の際に考慮すること。それらのデータが得られていない場合は、エンプリック治療の選択の際に地域の疫学及び感受性パターンが役立つと考えられる。

禁忌

シプロフロキサシン、他のキノロン系抗菌薬、あるいは本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（「性状」の項参照）。

チザニジンを投与中の患者（「使用上の注意」：“薬物相互作用”の項参照）。

警告

腱障害及び腱断裂

本剤等のフルオロキノロン系薬により、すべての年齢層において腱炎及び腱断裂のリスクが増加する。この副作用は、アキレス腱に関連するものが最も多く、アキレス腱断裂では外科的修復が必要となる。また、肩回旋筋腱板、手、二頭筋、親指、その他の部位の腱炎及び腱断裂も報告されている。フルオロキノロン関連の腱炎及び腱断裂の発症リスクは、高齢者（通常、60歳以上）、コルチコステロイド剤を服用している患者、及び腎臓、心臓又は肺移植を受けた患者でさらに増加する。年齢、コルチコステロイド剤の投与に加え、単独で腱断裂のリスクを増加させる可能性のある要因には、激しい運動、腎不全、関節リウマチ等の腱障害の既往歴等がある。腱炎及び腱断裂は、フルオロキノロン系薬を服用している上記の危険因子のない患者においても発現する。炎症や腱断裂が、場合によっては両側性に、治療開始後48時間以内、投与中、あるいは投与終了後であっても発現する可能性がある。投与終了数ヵ月後に発現した症例も報告されている。したがって、腱障害の既往歴のある患者には、慎重に投与すること。患者に腱の疼痛、腫脹、炎症、断裂があらわれた場合には、投与を中止すること。腱炎、腱断裂の最初の兆候がみられた時点で安静にし、非キノロン系抗菌薬への変更に関して医療機関に連絡するよう患者に指導すること。

重症筋無力症の増悪

本剤等のフルオロキノロン系薬には神経筋遮断作用があり、重症筋無力症患者の筋力低下を増悪させる可能性がある。重症筋無力症患者でのフルオロキノロン系薬の使用に伴い、死亡、補助換気が必要とする状態等、市販後に重篤な有害事象が発現している。重症筋無力症の既往歴のある患者では、本剤の使用を避けること（「使用上の注意」：“患者向け情報”、「副作用」：“市販後の副作用報告”の項参照）。

妊婦

妊婦、授乳婦における安全性及び有効性は確立していない（「使用上の注意」：“妊婦”、“授乳婦”の項参照）。

過敏症反応

キノロン系薬を投与された患者で、一部では初回投与後に、死に至る場合もある重篤な過敏症（アナフィラキシー）反応が報告されている。反応の一部は、心血管虚脱、意識消失、ピリピリ感、咽頭／顔面浮腫、呼吸困難、蕁麻疹、そう痒を伴っていた。ごく少数の患者には過敏症反応の既往歴があった。重篤なアナフィラキシー反応では、エピネフリンによる迅速な応急処置、及び臨床的必要性に応じて、酸素、静脈内輸液、静注用抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド剤、昇圧アミン、気道確保等の蘇生処置が必要とされる。

その他の死に至る可能性のある重篤な反応

シプロフロキサシン等のキノロン系薬を投与している患者で、一部で過敏症が原因の、また一部では原因不明の、死に至る可能性のある重篤な事象がまれに報告されている。これらの事象は重度の可能性があり、通常、反復投与後に発現する。また、以下に示した臨床症状の1つ以上を伴う場合がある。

- 発熱、発疹、又は重度の皮膚反応（例：中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群）
- 血管炎；関節痛；筋肉痛；血清病
- アレルギー性肺臓炎
- 間質性腎炎；急性腎機能不全、急性腎不全
- 肝炎；黄疸；急性肝壊死、急性肝不全
- 貧血（溶血性、再生不良性等）；血小板減少症（血栓性血小板減少性紫斑病等）；白血球減少症；無顆粒球症；汎血球減少症；及び／又は他の血液学的異常

皮膚発疹、黄疸、又はその他の過敏症の兆候が最初にあらわれた時点で、直ちに本剤の投与を中止し、対症療法を開始すること（「**使用上の注意**」：“**患者向け情報**”、「**副作用**」の項参照）。

肝胆道系

肝壊死、生命を脅かす肝不全、死に至る事象等の重度の肝毒性が、シプロフロキサシンで報告されている。急性肝損傷は急速に発現し（1～39日）、過敏症を伴うことが多い。損傷のパターンには肝細胞性、胆汁うっ滞性、混合性がある。死に至った患者の多くは、55歳以上であった。肝炎の兆候や症状（食欲不振、黄疸、暗色尿、そう痒症、腹部の圧痛等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること（「**副作用**」の項参照）。

特に、肝損傷の既往歴がある患者では、シプロフロキサシンの投与によりトランスアミナーゼ、ALPの一時的な上昇、又は胆汁うっ滞性黄疸があらわれることがある（「**副作用**」の項参照）。

テオフィリン

シプロフロキサシンの静注とテオフィリンを併用している患者で、死に至る重篤な反応が報告されている。これらの反応は心停止、痙攣発作、てんかん重積状態、呼吸不全等である。テオフィリンを単剤投与している患者でも、同様の重篤な有害事象が報告されているが、シプロフロキサシンがこれらの反応の発現を増加させる可能性は否定できない。併用が避けられない場合は、テオフィリンの血清中濃度を観察し、必要に応じて用量調整を行うこと。

中枢神経作用

シプロフロキサシン等のフルオロキノロン系薬を投与している患者で、痙攣、頭蓋内圧上昇（偽性脳腫瘍等）、中毒性精神病が報告されている。シプロフロキサシンは、浮動性めまい、錯乱、振戦、幻覚、うつ病等の中枢神経系（CNS）事象を引き起こす可能性もある。また、まれに精神病性反応が自殺念慮／願望、及び自殺未遂又は既遂等の自傷行動に進行することがある。これらの反応は、初回投与後に発現する場合がある。シプロフロキサシンを投与している患者にこれらの反応があらわれた場合には、投与を中止し、直ちに医療機関に連絡を行って、適切な処置を受けるよう患者に指導すること。他のフルオロキノロン系薬と同様、てんかん患者、痙攣及び痙攣閾値の低下の素因となり得る CNS 疾患（例：重度の脳動脈硬化症、痙攣の既往歴、脳血流低下、脳構造の変化、脳卒中）を有する、又はその疑いのある患者、あるいは、痙攣及び痙攣閾値の低下の素因となり得る他の危険因子（例：特定の薬物治療、腎機能障害）がある場合には、慎重に投与すること。これらの患者では、望ましくない CNS 副作用が発現する危険性があるため、治療の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤を使用すること。また、てんかん重積状態の症例が報告されている。痙攣発作があらわれた場合には、シプロフロキサシンの投与を中止すること。（「使用上の注意」：“全般”、“患者向け情報”、“薬物相互作用”、“副作用”の項参照。）

***Clostridium difficile* 関連下痢症**

本剤を含むほぼすべての抗菌薬で、*Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されており、その重症度は軽度の下痢から死に至る大腸炎までさまざまである。抗菌薬による治療で大腸の常在細菌叢に変化が起こり、その結果、*C. difficile* が異常増殖する。

C. difficile は、CDAD 発症の一因となる ToxinA 及び B を産生する。*C. difficile* の高毒素産生株による感染症では、抗菌薬による治療に耐性を示す可能性があり、結腸切除術が必要となる場合があるため、罹病率及び死亡率が上昇する。抗菌薬の投与後に下痢を呈するすべての患者で、CDAD を考慮しなければならない。抗菌薬投与後 2 ヶ月を経て CDAD を発症した例も報告されているので、病歴を慎重に聴取する必要がある。

CDAD が疑われる、あるいは確認された場合、*C. difficile* を対象としない抗菌薬の使用を中止しなければならない場合もある。临床上の必要性に応じて、適切な水分管理及び電解質管理、タンパク質補給、*C. difficile* に対する抗菌薬治療、外科的評価を開始すること。

末梢性ニューロパシー

シプロフロキサシン等のフルオロキノロン系薬を投与している患者で、小型及び／又は大型軸索に影響を及ぼし、錯感覚、感覚鈍麻、異常感覚、脱力感を引き起こす感覚性／感覚運動性軸索型多発ニューロパシーが報告されている。本剤の投与開始直後に症状があらわれ、その症状は不可逆的である可能性がある。患者に疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、及び／又は脱力感等、末梢性ニューロパシーの症状、あるいは軽い触覚、痛み、温度、

位置感覚、及び振動感覚等、感覚の変化があらわれた場合には、直ちにシプロフロキサシンの投与を中止すること。

小児患者における筋骨格障害及び動物における関節への影響

シプロフロキサシンの小児（18歳未満）への投与は、「**効能・効果**」の項に記載されている感染症の治療に限定すること。対照群と比較して、関節及び／又はその周囲組織に関連する事象等の有害事象の発現率増加が認められた。（「**副作用**」の項参照。）

非臨床試験（幼若イヌ）において、シプロフロキサシンの経口投与により跛行が認められた。これらのイヌの体重負荷関節の組織病理学検査において、永続的な軟骨病変が認められた。また、同類のキノロン系薬は多種の幼若動物において、体重負荷関節の軟骨びらん及び関節症のその他の兆候を引き起こす。（「**動物薬理**」の項参照。）

QT 間隔の延長

本剤を含む一部のフルオロキノロン系薬により、心電図の QT 間隔延長や、頻度は低い但不整脈を起こすことがある。また、シプロフロキサシン等のフルオロキノロン系薬を投与している患者を対象とした市販後調査で、まれであるが Torsades de pointes の自発報告があった。QT 間隔延長の既往、QT 延長又は Torsades de pointes の危険因子（例：先天性 QT 延長症候群、低カリウム血症、低マグネシウム血症等未補正の電解質失調、心不全、心筋梗塞、徐脈等の心疾患）を有する患者、及びクラス IA 抗不整脈薬（キニジン、プロカインアミド）、又はクラス III 抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール）、三環系抗うつ薬、マクロライド系薬、抗精神病薬を投与中の患者では、本剤の投与を避けること。また、高齢者では、薬物による QT 間隔への影響を受けやすくなる可能性がある。（「**使用上の注意**」：“**薬物相互作用**”、“**高齢者への投与**”の項参照。）

Cytochrome P450 (CYP450)

シプロフロキサシンは肝臓における CYP1A2 による代謝を阻害する。シプロフロキサシンと主に CYP1A2 で代謝される薬物（例：テオフィリン、メチルキサンチン類、カフェイン、チザニジン、ロピニロール、クロザピン、オランザピン）との併用により、これら併用薬の血漿中濃度が上昇し、その結果、臨床上で重大な薬理的副作用があらわれることがある。（「**使用上の注意**」：“**薬物相互作用**”の項参照。）

使用上の注意

全般

点滴静注に際しては、60 分かけて投与すること。シプロフロキサシンの静脈内投与で注射部位での局所反応が報告されている。30 分以内で点滴静注した場合、あるいは手の小静脈へ投与した場合には、これらの反応の発現頻度が高くなる。（「**副作用**」の項参照。）

中枢神経系

シプロフロキサシン等のキノロン系薬により、神経過敏、激越、不眠症、不安、悪夢、妄想等の中枢神経系（CNS）事象があらわれることがある。（“患者向け情報”、“薬物相互作用”の項参照。）

シプロフロキサシンの結晶が、被験者の尿中にみられるのはまれであるが、実験動物の尿中ではより高い頻度で観察されており、その尿は通常、アルカリ性である（「動物薬理」の項参照）。ヒトの尿は通常、酸性であるため、シプロフロキサシンに関連する結晶尿がヒトで報告されるのは極めてまれである。シプロフロキサシンを投与中の患者では、尿のアルカリ化を避けること。また、高濃縮尿の形成を防ぐために十分な水分補給を患者に行うこと。

腎障害

腎機能障害患者では、用量調節が必要となる。（「用法・用量」の項参照。）

光線過敏症／光毒性

日光又は紫外線曝露後、その曝露部位（主に顔、首元の「V字」部分、前腕伸側面、手の甲）に発現する中等度～重度の光線過敏症／光毒性反応は、キノロン系薬の投与と関連している可能性がある。光毒性反応は、過度の日焼け反応（灼熱感、紅斑、滲出、小水疱、水疱、浮腫等）としてあらわれることがある。したがって、日光や紫外線の過度の照射を避けること。光毒性があらわれた場合には、投与を中止すること（「副作用」：“市販後の有害事象”の項参照）。

他の薬物と同様に、長期投与中は腎臓、肝臓、造血等の器官系機能を定期的に検査することが望ましい。

細菌感染が確認されている、又は強く疑われる患者、あるいは予防の適応でない限り、本剤の処方により、患者に利益をもたらす可能性は低く、薬剤耐性菌の出現リスクを増加させる。

患者向け情報

患者に以下の指導を行うこと。

- 腱の疼痛、腫脹又は炎症、あるいは関節の脱力、運動不能があらわれた場合には、医療機関に連絡すること。安静にして運動を控え、本剤の投与を中止する。フルオロキノロン系薬による重度の腱障害のリスクは、通常、60歳以上の高齢者、コルチコステロイド剤を服用している患者、及び腎臓、心臓又は肺移植を受けた患者で増加する。
- 本剤等のフルオロキノロン系薬により、筋力低下、呼吸障害等の重症筋無力症の症状が増悪する可能性がある。筋力低下、呼吸障害等の増悪がみとめられた場合には、直

ちに医療機関に電話すること。

- 本剤等の抗菌薬は、細菌感染の治療にのみ使用すること。抗菌薬はウイルス感染（感冒等）には効果がない。本剤が細菌感染の治療目的で処方された際には、治療初期に病状が改善したと感じる場合が多いが、指示通りに正しく本剤の投与を受けること。また、投与を忘れてたり、治療を完了しない場合には、(1) 初期の治療効果を弱める (2) 細菌に耐性が生じて、今後本剤や他の抗菌薬による治療ができなくなる可能性が高くなる。
- 単回投与であっても、シプロフロキサシンは過敏症反応を引き起こす可能性がある。皮膚発疹やその他のアレルギー反応の初期兆候がみられた時点で投与を中止すること。
- キノロン系薬を投与した患者で光線過敏症／光毒性が報告されている。患者は自然光や人工光（日焼け用ベッド、UVA/B 治療）への曝露を最小限に抑えるか、避けること。キノロン系薬投与中、患者が屋外に出る必要がある場合には、ゆったりとした衣服を着用して日光曝露から皮膚を保護し、その他の日焼け防止策について主治医と相談すること。日焼け様反応、又は皮疹があらわれた場合には、主治医に連絡すること。
- シプロフロキサシンにより、浮動性めまい、立ちくらみが起こる可能性があるため、患者は自動車の運転、機械の操作並びに精神的敏捷性や協調性を必要とする活動に従事する前に、本剤への自分の反応を理解しておくこと。
- シプロフロキサシンはチザニジン（Zanaflex®）の作用を増強させる。チザニジン投与を受けている患者では、シプロフロキサシンを使用すべきではない。
- シプロフロキサシンはテオフィリンやカフェインの作用を増強させる可能性がある。シプロフロキサシン投与中にカフェインを含む製品を摂取した場合、カフェインが蓄積する可能性がある。
- 末梢性ニューロパシーとシプロフロキサシンとの関連が認められており、本剤の投与開始直後に症状があらわれ、その症状は不可逆的である可能性がある。疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、及び／又は脱力感等、末梢性ニューロパシーの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し主治医に連絡すること。
- シプロフロキサシン等のキノロン系薬を投与中の患者で痙攣が報告されている。痙攣の既往歴がある患者は、本剤の投与を受ける前に主治医に伝えること。
- シプロフロキサシン投与により、小児患者（18歳未満）において関節及びその周囲組織構造（腱等）に関連する有害事象の発現率が上昇する。小児患者の保護者は、本剤投与前に関節に関連した疾患の既往歴の有無を主治医に伝えること。また、シプロフロキサシン投与中、又は投与後に関節に関連した疾患が発現した場合も主治医に伝えること。（「警告」、「使用上の注意」：“小児等への投与”、「副作用」の項参照。）

- 抗菌薬により下痢が起こることが多いが、通常、投与を中止すれば回復する。抗菌剤の投与開始後、水様便及び血便（胃痙攣及び発熱を伴う／伴わない）があらわれることがあり、最終投与後2ヵ月以上経過して発現する場合もある。水様便及び血便があらわれた場合には、できるだけ早く主治医に連絡すること。

薬物相互作用

チザニジン

薬物動態試験において、チザニジン（4mgを単回投与）をシプロフロキサシン（500mg 1日2回を3日間投与）と併用投与した場合、チザニジンの全身曝露量が有意に増加した（ C_{max} ：7倍、AUC：10倍）。また、チザニジンの降圧・鎮痛作用も増強した。チザニジンとシプロフロキサシンは併用禁忌である。

テオフィリン

他の一部のキノロン系薬と同様、シプロフロキサシンとテオフィリンの併用投与によりテオフィリンの血清中濃度が上昇し、消失半減期が延長する可能性がある。その結果、テオフィリンに関連する副作用のリスクが増加する可能性がある（「警告」の項参照）。併用を避けられない場合は、テオフィリンの血清中濃度をモニタリングし、必要に応じて用量調節を行うこと。

その他のキサンチン誘導体

シプロフロキサシン等、一部のキノロン系薬は、カフェインの代謝を阻害することが示されている。その結果、カフェインのクリアランスが低下し、血清中半減期が延長する可能性がある。シプロフロキサシンとカフェイン、又はペントキシフィリン含有製剤との併用で、これらキサンチン誘導体の血清中濃度の上昇が報告されている。

シクロスポリン

シクロスポリンを併用投与している患者で、シプロフロキサシン等、一部のキノロン系薬により一過性の血清クレアチニン上昇がみられる。

フェニトイン

シプロフロキサシンを併用投与している患者で、血清中フェニトイン濃度の変動（上昇及び低下）が報告されている。フェニトイン濃度の低下による発作の抑制不能を避けるために、また、両剤を併用投与している患者でシプロフロキサシンの投与中止時に、フェニトインの過量投与に関連する好ましくない作用の発現を防ぐために、本剤とフェニトインの併用投与中及び直後は、血清中フェニトイン濃度の測定等、フェニトイン療法をモニタリングすることを推奨する。

経口血糖降下剤

シプロフロキサシンと経口血糖降下剤、主にスルホニル尿素系製剤（例：グリベンクラミド、グリメピリド）の併用投与時、経口血糖降下剤の作用が増強されたことによると思われる低血糖症が報告されている（「副作用」の項参照）。シプロフロキサシンとグリベンクラミドの併用により、まれに重度の低血糖症が起こることがあり、死亡例も報告されている。

一部の患者で、シプロフロキサシンとスルホニル尿素系のグリベンクラミドの併用により、重度の低血糖症が起こることがあり、死亡例も報告されている。

メトロニダゾール

シプロフロキサシンとメトロニダゾールの併用時、両剤の血清中濃度に変動はみられなかった。

経口抗凝固剤

シプロフロキサシンと経口抗凝固剤の併用により、抗凝固剤の作用を増強させる可能性がある。そのリスクは患者の基礎疾患である感染症、年齢、全身状態によって異なる場合があるので、シプロフロキサシンが INR（国際標準比）増加に関与しているかどうかを判断することは難しい。シプロフロキサシンと経口抗凝固剤（例：ワルファリン）の併用投与中及び直後は、プロトロンビン時間及び INR を頻回にモニタリングすること。

プロベネシド

プロベネシドがシプロフロキサシンの腎尿細管分泌を抑制し、シプロフロキサシンの血清中濃度を上昇させるので、両剤を併用投与している患者では留意すること。

メトトレキサート

シプロフロキサシンとの併用によりメトトレキサートの腎尿細管輸送が阻害され、その結果、メトトレキサートの血漿中濃度が上昇する可能性がある。これにより、メトトレキサート関連の毒性反応のリスクが増加するおそれがある。したがって、メトトレキサートを投与中の患者にシプロフロキサシンを併用する際は、十分に観察を行うこと。

デュロキセチン

臨床試験で、フルボキサミンのようなチトクローム P450 1A2 の強力な阻害剤の併用により、デュロキセチンの平均 AUC が 5 倍増加し、 C_{max} が 2.5 倍増加する可能性があることが示された。シプロフロキサシンとの相互作用の可能性に関する臨床データはないが、併用した場合に同様の作用が予想される。

非ステロイド性消炎鎮痛薬

非臨床試験で、非ステロイド性消炎鎮痛薬（アセチルサリチル酸を除く）と極めて高用量のキノロン系薬の併用により、痙攣を引き起こすことが示された。

ロピニロール

パーキンソン病患者 12 例を対象に実施した試験で、ロピニロール 6mg 1 日 1 回及びシプロフロキサシン 500mg 1 日 2 回を併用投与したところ、ロピニロールの平均 C_{max} が 60%、平均 AUC が 84% 増加した。シプロフロキサシンとの併用投与中及び直後は、ロピニロールに関連する副作用を観察し、必要に応じてロピニロールの用量を調節することを推奨する。

（「警告」：「チトクローム P450」の項参照。）

リドカイン

健常な被験者 9 例を対象に実施した試験で、静注用リドカイン 1.5mg/kg とシプロフロキサシン 500mg 1 日 2 回を併用投与した結果、リドカインの C_{max} が 12%、AUC が 26% 増加した。増加した曝露量でもリドカインは良好な忍容性を示したが、シプロフロキサシンとの併用により相互作用が起こる可能性があり、リドカインに関連する副作用が増加する可能性がある。

クロザピン

シプロフロキサシン 250mg とクロザピン 304mg を 7 日間併用投与した後、クロザピン及び N-desmethyloclozapine の血清中濃度は、それぞれ 29% 及び 31% 増加した。シプロフロキサシンとの併用投与中及び直後は、クロザピンに関連する副作用を注意深く観察し、必要に応じてクロザピンの用量を調節することを推奨する。（「警告」の項参照。）

シルденаフィル

健常な被験者にシルденаフィル 50mg（経口単回）とシプロフロキサシン 500mg を併用投与した後、シルденаフィルの平均 C_{max} 及び平均 AUC が、それぞれ約 2 倍上昇した。したがって、シルденаフィルとシプロフロキサシンの併用時は慎重に投与すること。

QT 延長を起こす薬剤

シプロフロキサシンにより QT 延長作用が相加的に増加するおそれがあるので、シプロフロキサシンと QT 延長を起こす薬剤（例：クラス I A 又は III 抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、マクロライド系薬、抗精神病薬）を併用する際は注意すること（「使用上の注意」：「高齢者への投与」の項参照）。

ピペラシリンナトリウム

シプロフロキサシン（400mg を 8 時間毎に点滴静注）とピペラシリンナトリウム（50mg/kg を 4 時間毎に静注）の併用投与後、シプロフロキサシンの平均血清中濃度は点滴終了後 30 分で $3.02 \mu\text{g/mL}$ 、6~8 時間で $1.18 \mu\text{g/mL}$ であった。

がん原性、変異原性、生殖能障害

シプロフロキサシンの *in vitro* 変異原性試験 8 試験を実施した。試験結果を以下に示す。

サルモネラ／マイクロソーム試験（陰性）

E. coli を用いた DNA 修復試験（陰性）

マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験（陽性）

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた HGPRT 試験（陰性）

シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験（陰性）

酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）を用いた点突然変異試験（陰性）

酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）を用いた有糸分裂交差／遺伝子変換試験（陰性）

ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験（陽性）

8 試験のうち 2 試験の結果が陽性であったが、以下の 3 種類の *in vivo* 試験の結果は陰性であった。

ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験

小核試験（マウス）

優性致死試験（マウス）

ラット及びマウスを用いた長期がん原性試験において、ラットにシプロフロキサシン 250mg/kg/日、マウスにシプロフロキサシン 750mg/kg/日〔それぞれ、最大推奨用量の約 1.7 倍、及び 2.5 倍（mg/m² で算出）〕を経口投与した結果、いずれの試験でもがん原性、発がん性は認められなかった。

光がん原性試験の結果、賦形剤対照群と比較して、紫外線誘発性皮膚腫瘍が発現するまでの時間がシプロフロキサシン群で短縮されないことが示唆されている。ヘアレスマウス（Skh-1）にシプロフロキサシンを投与しながら、UVA を照射した（1 回照射 3.5 時間、2 週間に 5 回、最長 78 週間）。UVA 照射と同時に賦形剤を投与した動物が皮膚腫瘍を初めて発症するまでの時間が 34 週であったのに対し、UVA 照射と同時にシプロフロキサシン〔ヒトの最大推奨用量とほぼ同等の用量（mg/m² で算出）〕を投与したマウスでは 50 週であった。また、UVA 照射と同時に他のキノロン系薬を投与したマウスが皮膚腫瘍を発症するまでの時間は 16～32 週の範囲であった。

このモデルでは、シプロフロキサシン投与のみを行ったマウスは皮膚・全身性腫瘍を発症しなかった。有色マウス及び／又は完全な有毛マウスを用いた同様モデルのデータはない。これらの所見がヒトに対して臨床的意義を持つかどうか不明である。

ラットを用いた生殖能試験で、シプロフロキサシンを最大 100mg/kg〔最大推奨用量の約 0.7 倍（mg/m² で算出）〕を経口投与した結果、障害のエビデンスは認められなかった。

妊婦

催奇形性作用 薬剤胎児危険度分類基準 C

妊婦を対象とした適切な対照を置いた比較試験は実施していない。妊婦には、治療上の有益性が胎児及び妊婦に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（「警告」の項参照）。妊婦におけるシプロフロキサシンの使用経験に関する TERIS (Teratogen Information System) の公表データを専門家が検討した結果、妊婦の治療用量では、重大な催奇形性リスクを有する可能性が低いと判断された (quantity and quality of data=fair)。しかし、データが不十分であるため、リスクが全く無いと明言はできない⁹。

妊娠期間中にフルオロキノロン系薬を投与した 200 例の女性（シプロフロキサシン投与：52.5%、妊娠初期投与：68%）を追跡した前向き比較対照観察研究を実施した⁶。胚形成期における子宮内でのフルオロキノロン系薬への曝露による大奇形のリスク増加は認められなかった。先天性大奇形の報告率はフルオロキノロン系薬群で 2.2%、対照群で 2.6%であった（大奇形の背景発生率は 1~5%）。自然流産、未熟児、低出生体重児の発現率に群間差はなく、シプロフロキサシンに曝露した小児では、1 歳までに臨床的に重要な筋骨格機能障害を発症した例はなかった。

別の前向き追跡研究では、フルオロキノロン系薬を投与した 549 例の妊婦（妊娠初期投与：93%）に関して報告されている¹¹。この研究で、70 例の妊婦が妊娠初期にシプロフロキサシンの投与を受けた。シプロフロキサシン及び全フルオロキノロン系薬に曝露した出生児における奇形率は、どちらも背景発生率の範囲内であった。また、先天性異常に特異的パターンは認められなかった。この研究では、子宮内でのシプロフロキサシン曝露による明らかな副作用は認められなかった。

妊娠中にシプロフロキサシンの投与を受けた女性において、未熟児率、自然流産、出生時体重の差は認められなかった^{9,10}。しかし、これら小規模の市販後疫学研究では、大部分の使用経験が妊娠初期の短期投与であり、まれにみられる異常のリスクを評価すること、あるいは妊婦及び胎児の発育におけるシプロフロキサシンの安全性に関して信頼性のある明確な結論を導き出すには十分とは言えない。

ラット及びマウスを用いた生殖試験で、最大 100mg/kg [それぞれ、ヒトの最大 1 日用量の 0.6 倍及び 0.3 倍（体表面積に基づき算出）] を経口投与した結果、シプロフロキサシンが胎児に障害を引き起こすことを示すエビデンスは認められなかった。ウサギを用いた試験では、シプロフロキサシン 30、100mg/kg [最大推奨用量の約 0.4 倍及び 1.3 倍（mg/m² で算出）] を経口投与した結果、母動物の体重減少、流産発現率の増加を引き起こす消化管毒性が発現したが、どちらの用量においても催奇形性は認められなかった。最大 20mg/kg [最大推奨用量の約 0.3 倍（mg/m² で算出）] を静脈内投与後、母動物毒性は発現せず、胚毒性、催奇形性も認められなかった（「警告」の項参照）。

授乳婦

シプロフロキサシンはヒトの母乳中に移行する。母乳を通して乳児に吸収されるシプロフ

ロキサシンの量は不明である。シプロフロキサシンを投与中の母親が授乳した乳児に重篤な副作用（関節障害を含む）が起こるリスクが考えられるので、母親への投与の重要性を考慮した上で、授乳の中断か投与の中断を決定すること。

小児等への投与

他のキノロン系薬と同様に、シプロフロキサシンにより若齢動物の体重負荷関節の関節症や組織学的変化が起こり、その結果跛行が生じる（「動物薬理」の項参照）。

肺炭疽（曝露後）

シプロフロキサシンは、小児患者の肺炭疽（曝露後）の治療に適応される。ベネフィット・リスク評価で、小児患者へのシプロフロキサシン投与が妥当であることが示されている。肺炭疽（曝露後）の小児等への投与に関する情報は、「用法・用量」、「肺炭疽—追加情報」の項を参照のこと。

複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎

シプロフロキサシンは、*Escherichia coli* による複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎の治療に適応される。治験で有効性が確認されているが、対照群と比較して関節及び／又はその周囲組織に関連した事象等の有害事象発現率が増加するため、小児集団ではシプロフロキサシンを第一選択薬としない。複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎を有する小児患者において、6週間の追跡調査時までには観察されたこれらの事象の発現率は、シプロフロキサシン群 9.3% (31/335)、対照群 6.0% (21/349) であった。また、最長1年間の追跡調査を通して観察された、これらの事象の発現率はそれぞれ、13.7% (46/335)、9.5% (33/349) であった。治験薬との関連性の有無に関わらず、6週間の追跡調査時までには観察された全有害事象の発現率は、シプロフロキサシン群 41% (138/335)、対照群 31% (109/349) であった（「副作用」、「臨床試験」の項参照）。

嚢胞性線維症

嚢胞性線維症の小児患者を対象とした単一の試験から短期安全性データを得た。嚢胞性線維症の患者（5～17歳）を対象に、肺疾患の急性増悪の治療を行う無作為化二重盲検試験を実施した。患者67例にシプロフロキサシン静注1回10mg/kgを8時間毎に1週間投与し、その後、シプロフロキサシン錠1回20mg/kgを12時間毎に投与して10～21日間の治療を完了した。また、患者62例にセフトジジム静注1回50mg/kgを8時間毎に、トブラマイシン静注1回3mg/kgを8時間毎に併用投与し、計10～21日間の治療を行った。5歳未満の患者は対象としなかった。安全性モニタリングとして、盲検下で定期的に可動域検査及び歩行評価を実施された。治療終了後、平均23日間（範囲：0～93日）の追跡調査を実施した。本試験の目的は、シプロフロキサシンの反復投与に関する長期有効性及び安全性を評価することではなかった。

シプロフロキサシン群 22%、対照群 21%の嚢胞性線維症患者で、筋骨格系有害事象が報告された。可動域の減少がシプロフロキサシン群 12%、対照群 16%の被験者で、関節痛がシプロフロキサシン群 10%、対照群 11%の被験者で報告された。その他の有害事象の種類、頻度については、治療群間で差がなかった。シプロフロキサシン群の 67 例中 1 例で、10 日間の治療コース終了後 9 日目に膝関節炎が発現した。臨床症状は消失したが、治療 8 か月後の MRI 検査で、その他の異常を伴わない膝の滲出液が認められた。しかし、嚢胞性線維症の患者では基礎疾患の経過の一部として、関節痛・関節炎を発症している可能性があるため、シプロフロキサシンによる治療と本事象との関連性について明確な判断をすることはできない。

高齢者への投与

本剤等のフルオロキノロン系薬により、高齢者では腱断裂等、重度の腱障害のリスクが増加する。コルチコステロイド剤を併用投与している患者では、そのリスクがさらに増加する。腱炎又は腱断裂は、アキレス腱、手、肩又はその他の腱部に、治療中又は治療終了後に発現する可能性があるが、フルオロキノロン系薬の投与終了後、数ヵ月経過して発現した例も報告されている。本剤を高齢者、特にコルチコステロイド剤を投与している患者に処方する場合には注意すること。患者に当該副作用の可能性を説明し、腱炎又は腱断裂の症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、医療機関に連絡するように指導すること（「警告（枠付き）」、「警告」、「副作用／“市販後有害事象報告”」の項参照）。

反復投与比較試験 23 試験でシプロフロキサシンによる治療を受けた患者 3,500 例以上を包括した後ろ向き解析を実施した。患者の 25%が 65 歳以上、10%が 75 歳以上であった。一般的に、これらの被験者と 65 歳未満の被験者で、安全性及び有効性の差は認められず、他の臨床経験報告においても、高齢者と若年者で治療効果の差は確認されていない。しかし、何らかの薬物治療を受けている高齢者で、より強い感受性が示される可能性は排除できない。シプロフロキサシンは主として腎臓から排泄されることが知られており、腎機能が低下している患者では、副作用のリスクが高くなる可能性がある。腎機能が正常な 65 歳以上の患者では、用量調節は不要であるが、高齢者では腎機能が低下していることがあるので、慎重に用量を選択すること。また、これらの患者では腎機能をモニターすることが有用と考えられる（「臨床薬理」、「用法・用量」の項参照）。

一般に、高齢者は薬物による QT 間隔への影響を受けやすい。したがって、シプロフロキサシンと QT 間隔延長を引き起こす可能性のある薬物（例：クラス IA・III 抗不整脈薬）の併用投与、又は torsade de pointes の危険因子（例：QT 間隔延長の既往歴、未補正の低カリウム血症）を有する患者への投与に際しては注意すること。

副作用

成人患者でみられた副作用

経口及び非経口シプロフロキサシンの複数の臨床試験において、49,038例の患者が投与を受けた。報告された有害事象の大部分が、軽度～中等度の重症度で投与中止後まもなく軽快し、治療を必要としなかった。シプロフロキサシンを静脈内投与した患者の1.8%で、有害事象の発現により投与が中止された。

シプロフロキサシンの臨床試験（すべての剤形、用量、治療期間、適応症）で報告された主な薬物関連の事象は、悪心（2.5%）、下痢（1.6%）、肝機能検査異常（1.3%）、嘔吐（1.0%）及び発疹（1.0%）であった。

薬物との関連性に関係なく、臨床試験でシプロフロキサシンの静脈内投与を受けた患者の>1%で報告された事象は、悪心、下痢、中枢神経系障害、局所注射部位反応、肝機能検査異常、好酸球増多、頭痛、不穏及び発疹であった。大部分の事象が、軽度～中等度の重症度で投与中止後まもなく軽快し、治療を必要としなかった。点滴時間が30分以内の場合に、局所注射部位反応の発現頻度はより高くなる。これらの事象は局所性皮膚反応として発現し、点滴終了後急速に消失する。反応が再発又は悪化しない限り、その後の静脈内投与は禁忌ではない。

薬物との因果関係、投与経路に関係なく、シプロフロキサシンの投与を受けた患者の1%以下で報告された、その他の医学的に重要な事象を以下に示す。

全身：腹痛／腹部不快感、足の痛み、疼痛、四肢痛

心血管：心血管虚脱、心肺停止、心筋梗塞、不整脈、頻脈、動悸、脳血栓症、失神、心雑音、高血圧、低血圧、狭心症、心房粗動、心室期外収縮、（血栓性）静脈炎、血管拡張、片頭痛

中枢神経系：痙攣性発作（てんかん重積状態等）、大発作痙攣、妄想症、中毒性精神病、うつ病（自殺念慮／願望、自殺未遂／既遂等、自傷行動に至る可能性がある）、不全失語症、恐怖症、離人症、躁的反応、無反応、運動失調、錯乱、幻覚、浮動性めまい、立ちくらみ、錯感覚、不安、振戦、不眠症、悪夢、脱力感、眠気、易刺激性、倦怠感、嗜眠、異常歩行

消化器：イレウス、黄疸、消化管出血、*Clostridium difficile* 関連下痢症、偽膜性大腸炎、膵炎、肝壊死、腸管穿孔、消化不良、心窩部痛、便秘、口腔内潰瘍、口腔カンジダ症、口腔乾燥、食欲不振、嚥下障害、鼓腸、肝炎、口腔粘膜疼痛

血液／リンパ：無顆粒球症、プロトロンビン時間延長、リンパ節腫脹、点状出血

代謝／栄養：アミラーゼ増加、リパーゼ増加、高血糖、低血糖

筋骨格系：関節痛、顎／腕／背部痛、関節硬直、頸部／胸痛、うずき、痛風再燃、重症筋無力症、筋力低下

腎臓／泌尿生殖器：腎不全、間質性腎炎、腎炎、出血性膀胱炎、腎結石、頻尿、アシドーシス、尿道出血、多尿、尿閉、女性化乳房、カンジダ尿症、膣炎、乳房痛、結晶尿、円柱尿、血尿、アルブミン尿

呼吸器：呼吸停止、肺塞栓症、呼吸困難、喉頭浮腫、肺水腫、呼吸窮迫、胸水、喀血、鼻出血、しゃっくり、気管支痙攣

皮膚／過敏症：アレルギー反応、アナフィラキシー反応（生命を脅かすアナフィラキシーショック等）、多形紅斑／スティーブンス・ジョンソン症候群、剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症、血管炎、血管浮腫、口唇／顔面／頸部／結膜／手／下肢の浮腫、紫斑、発熱、悪寒、潮紅、そう痒症、蕁麻疹、皮膚カンジダ症、小水疱、発汗の増加、色素過剰、結節性紅斑、血栓性静脈炎、灼熱感、錯感覚、紅斑、腫脹、光線過敏性／光毒性反応（「警告」の項参照）

特殊感覚：視力低下、霧視、視覚障害（閃光、色覚異常、羞明、複視）、眼痛、嗅覚異常、難聴、耳鳴、眼振、色視症、不快な味

数例にみられた悪心、嘔吐、振戦、易刺激性、動悸はシプロフロキサシンとの相互作用によるテオフィリンの血清中濃度上昇と関連している可能性がある」と治験責任医師によって評価された。

β ラクタム系抗菌薬（IV）を対照としたシプロフロキサシン（IV 及び IV/P0 スイッチング）の無作為化、二重盲検、比較対照試験において、シプロフロキサシンの中枢神経系有害事象プロファイルは対照薬と同等であった。

小児患者でみられた副作用

1～17歳の小児患者（平均年齢6±4歳）における複雑性尿路感染症（cUTI）又は腎盂腎炎の治療に関して、シプロフロキサシン（IV 及び／又は P0）とセファロスポリンを比較した。試験実施国は、米国、カナダ、アルゼンチン、ペルー、コスタリカ、メキシコ、南アフリカ、及びドイツで、治療期間は10～21日であった（平均治療期間：11日、範囲：1～88日）。試験の主目的は、6週間の追跡調査及び1年間の追跡調査時までに観察された筋骨格系及び神経学的事象の安全性評価であり、シプロフロキサシン群に335例、対照群に349例の患者が組み入れられた。

Independent Pediatric Safety Committee（IPSC）が、異常歩行又は関節検査（ベースライン時又は治験薬投与下）で異常が認められた患者だけでなく、筋骨格系有害事象がみられた全症例を審査した。これらの事象は包括的に評価され、その症状は関節痛、異常歩行、関節検査異常、関節捻挫、下肢痛、背部痛、関節症、骨痛、疼痛、筋肉痛、上肢痛、関節可動域の減少等であった。影響がみられた関節は、膝、肘、足首、股、手首、及び肩等であった。6週間の追跡調査時までに観察されたこれらの事象の発現率はシプロフロキサシン

群 9.3% (31/335)、対照群 6.0% (21/349)、その重症度は大部分が軽度又は中等度であった。6週間の追跡調査時までには発現したすべての筋骨格系事象は、たいてい投与終了後30日以内に消失した（兆候及び症状の臨床的消失）。事象の消失を確認するための定期的な放射線学的評価は実施されなかった。投与経路（静脈内又は経口）にかかわらず、対照群と比較してシプロフロキサシン群でこれらの事象の発現頻度がより高かった。また、対照群と比較してシプロフロキサシン群の被験者で、2つ以上の事象を2回以上報告される傾向が強くみられた。これらの事象はすべての年齢層で発現し、その発現率は対照群よりシプロフロキサシン群で一貫して高かった。1年間の追跡調査時におけるこれらの事象の発現率は、シプロフロキサシン群 13.7% (46/335)、対照群 9.5% (33/349) であった。

シプロフロキサシンの投与中に手関節痛が発現したため、思春期の女性1例が投与を中止した。4週間後に実施したMRI検査では、右尺骨線維軟骨の断裂が認められた。スポーツ活動による使い過ぎ症候群と診断されたが、シプロフロキサシンとの関連は除外できない。その被験者は外科的介入なしに4か月後に回復した。

IPSC の評価による関節又は関節周囲組織に関する結果

	シプロフロキサシン	対照薬
全患者 (6週間の追跡調査時まで)	31/335 (9.3%)	21/349 (6%)
95%信頼区間*	(-0.8%、+7.2%)	
年齢群		
12ヵ月以上24ヵ月未満	1/36 (2.8%)	0/41
2歳以上6歳未満	5/124 (4.0%)	3/118 (2.5%)
6歳以上12歳未満	18/143 (12.6%)	12/153 (7.8%)
12歳以上17歳未満	7/32 (21.9%)	6/37 (16.2%)
全患者 (1年間の追跡調査時まで)	46/335 (13.7%)	33/349 (9.5%)
95%信頼区間*	(-0.6%、+9.1%)	

*本試験の目的は、シプロフロキサシン群における関節症の発現率が、対照群と比較して+6%以下であることを立証することであったが、治療終了後6週間及び1年間のどちらの評価においても、95%信頼区間の結果からシプロフロキサシン群の結果が対照群と同等であると結論することはできなかった。

6週間の追跡調査時までにはみられた神経学的事象（浮動性めまい、神経過敏、不眠症、傾眠等）の発現率は、シプロフロキサシン群 3% (9/335)、対照群 2% (7/349) であった。

治験薬との関連性の有無に関わらず、6週間の追跡調査時までには観察された全有害事象の発現率は、シプロフロキサシン群 41% (138/335)、対照群 31% (109/349) であった。消化器系の事象が最も多く、シプロフロキサシン群 15% (50/335)、対照群 9% (31/349) で

あった。重篤な有害事象が、シプロフロキサシン群 7.5% (25/335)、対照群 5.7% (20/349) にみられた。

シプロフロキサシン群で 3% (10/335)、対照群で 1.4% (5/349) の被験者が、有害事象の発現により投与を中止した。シプロフロキサシン群で 1%以上にみられた有害事象は、下痢 4.8%、嘔吐 4.8%、腹痛 3.3%、事故による外傷 3.0%、鼻炎 3.0%、消化不良 2.7%、悪心 2.7%、発熱 2.1%、喘息 1.8%、発疹 1.8%であった。

臨床試験で小児患者から報告された事象に加えて、治験中あるいは市販後の臨床現場で成人患者から報告された事象が、小児患者においても発現する可能性を想定する必要がある。

市販後有害事象報告

世界各国におけるシプロフロキサシン等、フルオロキノロン系薬の市販後の使用経験から、以下の有害事象が報告されている。これらは自発報告により報告された事象であり、集団の規模が明確ではないため、その発現頻度を確実に推定すること、また薬物曝露との因果関係を立証することは必ずしも可能ではない。これらの事象を添付文書に加えるか否かは、通常、(1) 事象の重篤度 (2) 報告頻度 (3) 薬物との因果関係の程度、のうち 1 項目以上に基づいて判断される。

急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)、激越、無顆粒球症、アルブミン尿、嗅覚異常、カンジダ尿症、コレステロール上昇 (血清)、錯乱、便秘、せん妄、消化不良、嚥下障害、多形紅斑、剥脱性皮膚炎、固定薬疹、鼓脹、ブドウ糖増加 (血中)、溶血性貧血、肝不全 (死亡例含む)、肝壊死、知覚過敏、筋緊張亢進、感覚鈍麻、低血圧 (体位性)、INR 増加 (ビタミン K 拮抗薬を投与中の患者)、黄疸、骨髄抑制 (生命を脅かす)、メトヘモグロビン血症、カンジダ症 (口腔、消化器、膣)、筋肉痛、筋無力症、重症筋無力症の増悪、ミオクローヌス、眼振、腭炎、汎血球減少症 (生命を脅かす、又は致命的転帰)、末梢性ニューロパシー (不可逆的である可能性がある)、フェニトイン濃度の変動 (血清)、光線過敏症/光毒性反応、多発ニューロパシー、カリウム上昇 (血清)、プロトロンビン時間延長/短縮、偽膜性大腸炎 (偽膜性大腸炎の症状は抗菌薬の投与中又は投与終了後に発現する可能性がある)、精神病 (中毒性)、QT 間隔延長、腎結石、血清病様反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、味覚低下、腱炎、腱断裂、Torsades de pointes、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell 症候群)、トリグリセリド上昇 (血清)、攣縮、膣カンジダ症、血管炎、心室性不整脈 (「**使用上の注意**」の項参照)

2001 年の炭疽菌生物テロ攻撃後、炭疽菌曝露後予防のためシプロフロキサシンの投与を受けた被曝者からも有害事象が報告された (「**肺炭疽—追加情報**」の項参照)。

臨床検査値の異常変動

薬物との関連性の有無に関わらず、シプロフロキサシンの静脈内投与で報告された主な臨床検査値の異常変動を以下に示す。

肝臓—AST (SGOT) 、ALT (SGPT) 、ALP、LDH 及び血清ビリルビンの上昇

血液—好酸球及び血小板数の増加、血小板数並びにヘモグロビン及び／又はヘマトクリットの減少

腎臓—血清クレアチニン、BUN、尿酸の上昇

その他—血清 CPK、血清テオフィリン (テオフィリンを併用投与している患者) 、血糖及びトリグリセリドの上昇

発現頻度の低いその他の変動は、白血球数減少、非定型リンパ球数、未熟白血球数の増加、血清カルシウム上昇、血清 γ -GPT 上昇、BUN 低下、尿酸低下、血清総蛋白減少、血清アルブミン減少、血清カリウム低下、血清カリウム上昇、血清コレステロール上昇であった。シプロフロキサシン投与中にまれに発現したその他の変動は、血清アミラーゼ上昇、血糖減少、汎血球減少症、白血球増加症、血沈亢進、血清フェニトイン濃度の変動、プロトロンビン時間の短縮、溶血性貧血、出血性素因であった。

過量投与

急性過量投与の場合には、観察を十分に行い、結晶尿を予防するため、必要に応じて腎機能、尿の pH 及び酸性化のモニター等、支持療法を行うこと。十分な水分補給を維持すること。シプロフロキサシンは血液透析、腹膜透析では少量 (<10%) しか除去されない。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに 125~300mg/kg の用量でシプロフロキサシンを静脈内投与した場合、強直性／間代性けいれん等の重大な毒性が観察された。

用法・用量

成人

成人には、用量指針表に記載された用量を 60 分かけて点滴静注する。希釈液を比較的太い静脈に時間をかけて点滴静注することで、患者の苦痛を最小限に抑え、静脈刺激のリスクを軽減できる。(“**投与時の調製**”の項参照)

特殊な患者に対する用量を決定する際には、感染症の重症度及び種類、原因菌の感受性、患者の宿主防御機構の完全性、腎・肝機能の状態を考慮する必要がある。

成人患者の用量指針

感染症 [†]	重症度	用量	頻度	通常の治療期間
尿路	軽度／中等度	200mg	12 時間毎	7～14 日
	重度／複雑性	400mg	12 時間毎（又は 8 時間毎）	7～14 日
下気道	軽度／中等度	400mg	12 時間毎	7～14 日
	重度／複雑性	400mg	8 時間毎	7～14 日
院内肺炎	軽度／中等度／重度	400mg	8 時間毎	10～14 日
皮膚及び皮膚組織	軽度／中等度	400mg	12 時間毎	7～14 日
	重度／複雑性	400mg	8 時間毎	7～14 日
骨及び関節	軽度／中等度	400mg	12 時間毎	4～6 週以上
	重度／複雑性	400mg	8 時間毎	4～6 週以上
腹腔内*	複雑性	400mg	12 時間毎	7～14 日
急性副鼻腔炎	軽度／中等度	400mg	12 時間毎	10 日
慢性細菌性前立腺炎	軽度／中等度	400mg	12 時間毎	28 日
発熱性好中球減少症患者におけるエンピリック治療	重度			
	シプロフロキサシン ＋ ピペラシリン	400mg 50mg/kg 24g/日を超えないこと	8 時間毎 4 時間毎	7～14 日
肺炭疽（曝露後）**		400mg	12 時間毎	60 日

*メトロニダゾールとの併用投与（メトロニダゾールの添付文書参照）

[†]指定原因菌による感染症（「**効能・効果**」の項参照）

曝露が疑われた、又は確認された後、可及的速やかに投与を開始すること。本適応症は、サロゲートエンドポイント（臨床的有益性を合理的に予測することが可能な、ヒトにおける血清中シプロフロキサシン濃度）に基づいている⁴。様々なヒト集団で検討したシプロフロキサシンの血清中濃度に関しては、「肺炭疽—追加情報**」の項を参照のこと。肺炭疽（曝露後）に対するシプロフロキサシンの投与期間（IV 又は PO）は、60 日である。

本剤は、60 分かけて点滴静注する。

成人における静脈内投与から経口投与への切り替え

経口投与には、Cipro 錠及び Cipro 経口懸濁剤が使用できる。医師により患者の状態が妥当であると判断された場合に、非経口投与から経口投与への切り替えが可能となる。（「**臨床薬理**」の項、及び下記の用量等価換算表参照。）

AUCに基づく用量等価換算

<u>CIPRO 経口投与の用量</u>	<u>CIPRO 静脈内投与の等価用量</u>
250mg錠、12時間毎	200mg IV、12時間毎
500mg錠、12時間毎	400mg IV、12時間毎
750mg錠、12時間毎	400mg IV、8時間毎

非経口製剤を投与する前に、粒子状物質及び変色の有無について目視検査すること。

腎機能障害を有する成人患者

シプロフロキサシンは主に腎臓で排出されるが、肝臓の胆管系及び腸でも代謝され、一部が排泄される。腎障害のある患者では、これら別の排泄経路が腎排泄の低下を補うと考えられる。しかし、重度の腎機能障害患者では、用量調節を推奨する。以下の表に、腎障害のある患者に対する用量指針を示す。

腎機能障害患者に対する推奨開始用量及び維持用量

<u>クレアチンクリアランス (mL/min)</u>	<u>用量</u>
>30	通常用量と同じ
5~29	200~400mg、18~24 時間毎

血清クレアチニン濃度のみ判明している場合には、以下の計算式を用いてクレアチンクリアランスを推定することができる。

$$\text{男性：クレアチンクリアランス (mL/min)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

女性：0.85 × 男性と同じ計算式で算出した値

血清クレアチニンは、腎機能の定常状態を反映するものであること。

腎機能が変化している患者、又は腎機能と肝機能の両障害を有する患者では、十分なモニタリングを推奨する。

小児患者

本剤は、用量指針表の記載に従って投与すること。対照群と比較して、関節及び／又はその周囲組織に関連した事象等、有害事象の発現率の増加が認められている。（「副作用」、「臨床試験」の項参照。）

複雑性尿路感染症、又は腎盂腎炎の治療における用量及び投与開始時の経路（IV 又は PO）については、感染症の重症度に応じて判断すること。臨床試験では、中等度～重度の小児感染症患者に対して、6～10mg/kg を 8 時間毎に静脈内投与で治療を開始し、医師の判断により経口投与（10～20mg/kg を 12 時間毎）に切り替え可能とした。

小児患者の用量指針				
感染症	投与経路	用量 (mg/kg)	頻度	全治療期間
複雑性尿路感染症 又は 腎盂腎炎 (1～17歳の患者)	静脈内	6～10mg/kg (最大1回量 400mg、体重>51kg の患者でもこれを 超えないこと)	8時間毎	10～21日*
	経口	10～20mg/kg (最大1回量 750mg、体重>51kg の患者でもこれを 超えないこと)	12時間毎	
肺炭疽(曝露後)**	静脈内	10mg/kg (最大1回量400mg)	12時間毎	60日
	経口	15mg/kg (最大1回量500mg)	12時間毎	

*治験における複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎の全治療期間は医師が決定した。平均投与期間は11日であった(範囲:10～21日)。

炭疽菌芽胞への曝露が疑われた、又は確認された後、可及的速やかに投与を開始すること。本適応症は、サロゲートエンドポイント(臨床的有益性を合理的に予測することが可能な、ヒトにおける血清中シプロフロキサシン濃度)に基づいている⁶。様々なヒト集団で検討したシプロフロキサシンの血清中濃度に関しては、「肺炭疽—追加情報**」の項を参照のこと。

中等度～重度の腎機能障害のある小児患者は、複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎を対象とした臨床試験では除外されていた。そのため、中等度～重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス<50mL/min/1.73m²)のある小児患者で必要とされる用量調節に関する情報は無い。

投与時の調製

バイアル(濃縮注射液)

本剤は、必ず使用前に希釈すること。本剤のバイアルから濃縮液を無菌的に採取し、それを適切な静脈注射用溶液を用いて1～2mg/mLの濃度まで希釈して静脈内投与液を調製する(「**希釈適合性及び安定性**」の項参照)。この溶液を、直接注入、又はY字管の輸液セット(すでに使用している場合もある)を用いて、60分かけて点滴静注する。

Y字管の輸液セット又は“ピギーバック”法を用いる場合には、本剤点滴中、他の液剤の投与を一時的に中断することが望ましい。本剤と他剤を併用投与する必要がある場合には、それぞれの薬剤の推奨用量及び投与経路に従い単独で投与すること。

ソフトバッグ

シプロフロキサシンの静注製剤には、5%ブドウ糖注射液にあらかじめ混合した0.2%溶液の100mL、200mLソフトバッグもある。ソフトバッグの溶液は希釈する必要がなく、上述の点滴が可能である。

希釈適合性及び安定性

下記の静脈注射用溶液を用いて0.5~2.0mg/mLの濃度になるよう、シプロフロキサシン1%注射液（10mg/mL）を希釈した場合、冷蔵温度、又は室温で最大14日間安定である。

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP

5%ブドウ糖注射液、USP

注射用滅菌蒸留水

10%ブドウ糖注射液

5%ブドウ糖注射液/0.225%塩化ナトリウム注射液

5%ブドウ糖注射液/0.45%塩化ナトリウム注射液

乳酸リンゲル注射液

包装

本剤（シプロフロキサシン）は、無色~微黄色澄明の注射剤である。本剤の規格は400mgである。あらかじめ混合した溶液を以下のラテックスフリーのソフトバッグに充填して供給されている。

ソフトバッグ：Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.が製造している。ドイツ製。

サイズ	規格	NDC番号
200mL 5%ブドウ糖注射液	400mg、0.2%	50419-759-01

貯法

ソフトバッグ：5~25°C（41~77°F）で保存。

遮光し、過度の熱、凍結を避けること。

シプロフロキサシン製剤には、CIPRO（塩酸シプロフロキサシン）錠250mg、500mg、CIPRO（シプロフロキサシン*）5%、10%経口懸濁液もある。

*「乾燥減量」、「強熱残分」に関して、USPに適合していない。

動物薬理

試験を実施した大部分の動物種の幼若動物において、シプロフロキサシン及び他のキノロン系薬が関節症を引き起こすことが示された（「警告」の項参照）。若齢のイヌ及びラットで、体重負荷関節の損傷が観察された。幼若ビーグル犬にシプロフロキサシン 100mg/kg/日を4週間投与した結果、膝関節の変形性関節変化がみられた。30mg/kgの用量では関節への影響は軽微であった。続いて実施した幼若ビーグル犬を用いた試験において、30及び90mg/kg/日〔小児用量の約1.3倍及び3.5倍（AUC比較に基づく）〕の用量でシプロフロキサシンを2週間経口投与した結果、関節変化がみられ、その変化は投与終了5ヵ月後でも病理組織学的に観察された。10mg/kg/日〔小児用量の約0.6倍（AUC比較に基づく）〕の用量では、関節への影響は観察されなかった。本用量では、投与終了5ヵ月後も関節毒性は認められなかった。別の試験では、関節から体重負荷を除去することにより病変が減少したが、完全に防ぐことはできなかった。二次性腎症を時折伴った結晶尿が、シプロフロキサシンを投与した実験動物にみられた。これは主に、実験動物の尿に多いアルカリ性条件下で、シプロフロキサシンの溶解度が低下することに関連している。通常、ヒトの尿は酸性であるため結晶尿はまれである。アカゲザルに5mg/kg以下の用量〔最大推奨用量の約0.07倍（mg/m²で算出）〕を単回経口投与後、腎症を伴わない結晶尿が認められた。10mg/kg/日の用量で6ヵ月間静脈内投与した場合は、腎病理学的変化は認められなかったが、20mg/kg/日の用量で同じ期間投与した結果〔最大推奨用量の約0.2倍（mg/m²で算出）〕、腎症が観察された。

イヌに3、10mg/kgの用量でシプロフロキサシンを急速静注（15秒間）した結果、顕著な血圧低下作用が認められた。抗ヒスタミン薬であるPyrilamineにより部分的に拮抗されるため、この作用はヒスタミン放出に関連していると考えられる。アカゲザルでも、急速静注による血圧低下は認められたが、この種で見られた作用には一貫性がなく顕著ではなかった。マウスでは、Phenylbutazone、インドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛薬とキノロン系薬の併用投与により、キノロン系薬のCNS刺激作用が増強されることが報告されている。いくつかの類薬でみられた眼毒性については、シプロフロキサシンを投与した動物では観察されなかった。

肺炭疽

追加情報

シプロフロキサシンの経口及び静脈内投与を受けた成人患者及び小児患者において、その平均血清中濃度が、肺炭疽のアカゲザルモデルにおいて、統計学的に有意な生存率の改善をもたらした濃度と同等又はそれ以上に達した（「用法・用量」の項参照）。シプロフロキサシンのPKについて、様々なヒト集団で評価を行った。成人に500mgを12時間毎に経口投与した場合、及び400mgを12時間毎に静脈内投与した場合、定常状態における平均最

高血清中濃度は、それぞれ $2.97 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.56 \mu\text{g/mL}$ であった。また、定常状態における平均血清中トラフ濃度は、どちらの場合も $0.2 \mu\text{g/mL}$ であった。6～16 歳の小児患者 10 例を対象とした試験で、 10mg/kg を 12 時間の間隔を空けて 2 回、30 分かけて点滴静注した場合、平均最高血漿中濃度は $8.3 \mu\text{g/mL}$ 、トラフ濃度範囲は $0.09\sim 0.26 \mu\text{g/mL}$ であった。2 回目の点滴静注後、 15mg/kg の用量で 12 時間毎の経口投与に切り替えた場合、初回経口投与後の平均最高濃度は $3.6 \mu\text{g/mL}$ に達した。小児患者にシプロフロキサシンを投与した際の軟骨への影響等、長期安全性データは限られている（詳細は「**使用上の注意**」、「**小児等への投与**」の項参照）。ヒトで到達したシプロフロキサシン血清中濃度は、臨床的有用性を合理的に予測できるサロゲートエンドポイントとしての役割を果たし、本適応症の根拠となっている⁶。

平均 11LD_{50} ($\sim 5.5 \times 10^5$) の炭疽菌芽胞（範囲： $5\sim 30 \text{LD}_{50}$ ）を吸入曝露させたアカゲザルを用いたプラセボ対照試験を実施した。本試験で用いた炭疽菌株に対するシプロフロキサシンの最小発育阻止濃度（MIC）は、 $0.08 \mu\text{g/mL}$ であった。経口投与による定常状態における予想 T_{max} （投与後 1 時間）に到達したシプロフロキサシン平均血清中濃度は $0.98\sim 1.69 \mu\text{g/mL}$ の範囲であった。また、定常状態における平均トラフ濃度（投与後 12 時間）は、 $0.12\sim 0.19 \mu\text{g/mL}$ の範囲であった⁵。炭疽菌曝露後 24 時間からシプロフロキサシンを 30 日間経口投与した動物における炭疽菌による死亡率は、プラセボ群（9/10）と比較して、有意に低かった（1/9）（ $p=0.001$ ）。炭疽菌により死亡したシプロフロキサシン投与群の動物 1 例は、30 日の投与期間後に死亡した⁸。

2001 年、肺炭疽の疑いがあるとして、9,300 名以上に 60 日以上抗菌薬の予防的投与が推奨された。予防的投与のすべて又は一部の処方として、大部分の人々にシプロフロキサシンが推奨された。そのうち、炭疽菌ワクチンを併用した人、別の抗菌薬に切り替えられた人がいた。予防的投与としてシプロフロキサシン又は他の治療を受けた人で、その後、肺炭疽が発症した人はいなかった。炭疽菌曝露後の予防的投与のすべて又は一部の処方として、シプロフロキサシン投与を受けた人数は不明である。

米国疾病管理センターの調査対象者のうち、曝露後の肺炭疽予防としてシプロフロキサシンの単剤投与を受けた 1,000 名以上から報告を受けた。消化器系有害事象（悪心、嘔吐、下痢、胃痛）、神経系有害事象（睡眠障害、悪夢、頭痛、浮動性めまい、立ちくらみ）、筋骨格系有害事象（筋肉痛、腱痛、関節腫脹、関節痛）の発現率が比較対照臨床試験において以前報告されたものより高かった。当該調査には対照群が存在しなかったため、この発現率の上昇は、報告のバイアス、合併症、併用薬、情緒的ストレス、又はその他の交絡因子、及び／又はシプロフロキサシンの投与期間がより長期であったことで説明可能と考えられる。これらの要因及びデータ収集の制限により、報告された症状と薬物との関連性の有無を評価することは困難である。

臨床試験

発熱性好中球減少症の成人患者におけるエンピリック治療

発熱性好中球減少症患者のエンピリック治療に関する大規模な多施設、無作為化ピボタル試験 1 試験を実施した。ピペラシリンナトリウム (50mg/kg 4 時間毎、IV) を併用したときのシプロフロキサシン (400mg 8 時間毎、IV) の安全性及び有効性を、トブラマイシン (2mg/kg 8 時間毎、IV) とピペラシリンナトリウム (50mg/kg 4 時間毎、IV) の併用投与時と比較検討した。

本試験で認められた臨床的奏効率は以下の通りであった。

結果	シプロフロキサシン/ピペラシリン	トブラマイシン/ピペラシリン
	N=233 奏効 (%)	N=237 奏効 (%)
初期の発熱の臨床的消失、エンピリック治療に変更なし*	63 (27.0%)	52 (21.9%)
初期の発熱の臨床的消失、エンピリック治療を変更した患者も含む	187 (80.3%)	185 (78.1%)
全生存	224 (96.1%)	223 (94.1%)

*臨床的消失と判断するためには、患者が以下の項目を満たしていなければならない。

(1) 発熱の消失、(2) 感染症の原因菌の消失 (感染症が微生物学的に確認されている場合)、(3) 感染症の兆候/症状の消失、(4) エンピリック治療の抗菌薬処方の変更なし

複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎—小児患者における有効性

注：治験で有効性が確認されているが、対照群と比較して関節関連及び/又は組織周囲の事象等の有害事象発現率が増加するため、小児集団ではシプロフロキサシンを第一選択薬としない。

1~17 歳の小児患者 (平均年齢：6±4 歳) における複雑性尿路感染症 (cUTI) 又は腎盂腎炎の治療に関し、シプロフロキサシン (IV 及び/又は PO) とセファロスポリンを比較した。試験実施国は米国、カナダ、アルゼチン、ペルー、コスタリカ、メキシコ、南アフリカ、及びドイツで、治療期間は 10~21 日であった (平均治療期間：11 日、範囲：1~88 日)。試験の主目的は、筋骨格系及び神経学的安全性を評価することであった。

治療後 5~9 日 (治癒判定、TOC) に、新たな感染又は重複感染が認められない患者における臨床的奏効、及びベースライン時にみられた菌の消失を評価した。Per Protocol (PP) 集団は、ベースライン時にプロトコルで規定されたコロニー数の原因菌を保有し、プロトコル違反がなく、早期中止をしていない、フォローアップを実施した患者とした (特に重要)。

以下に示す通り、PP 集団における臨床的奏効率及び菌消失率は、シプロフロキサシン群と対照群で同等であった。

治癒判定時の臨床的奏効及び菌消失（治療後 5～9 日）

	シプロフロキサシン	対照
割付け患者数	337	352
PP 集団の患者数	211	231
治療後 5～9 日の臨床的奏効	95.7% (202/211)	92.6% (214/231)
95%CI [-1.3%、7.3%]		
治療後 5～9 日の患者単位の菌消失*	84.4% (178/211)	78.3% (181/231)
95%CI [-1.3%、13.1%]		
治療後 5～9 日のベースライン原因菌の菌消失		
<i>Escherichia coli</i>	156/178 (88%)	161/179 (90%)

*ベースラインの原因菌が「消失」と評価され、新たな感染又は重複感染が認められない患者÷総患者数。新たな感染又は重複感染が認められた患者は、シプロフロキサシン群 5.5% (6/211)、対照群 9.5% (22/231) であった。

参考文献：

1. Clinical Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - 9th Edition. CLSI Document M7-A9, CLSI, 950 West Valley Rd., Suite 2500, Wayne, PA, January, 2012.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - 11th Edition. CLSI Document M2-A10, CLSI, Wayne, PA, January, 2012.
3. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement. CLSI Document M100 S22, January 2012.
4. CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline - 2nd Edition. CLSI Document M45 A2, January 2010.
5. Report presented at the FDA's Anti-Infective Drug and Dermatological Drug Products Advisory Committee Meeting, March 31, 1993, Silver Spring, MD. Report available from FDA, CDER, Advisors and Consultants Staff, HFD-21, 1901 Chapman Avenue, Room 200, Rockville, MD 20852, USA.

6. 21 CFR 314.510 (Subpart H - Accelerated Approval of New Drugs for Life-Threatening Illnesses).
7. Kelly DJ, et al. Serum concentrations of penicillin, doxycycline, and ciprofloxacin during prolonged therapy in rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1992; 166: 1184-7.
8. Friedlander AM, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalational anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167: 1239-42.
9. Friedman J, Polifka J. Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS). Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press, 2000:149-195.
10. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6): 1336-1339.
11. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European network of teratology information services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 69: 83-89.

Company Core Data Sheet

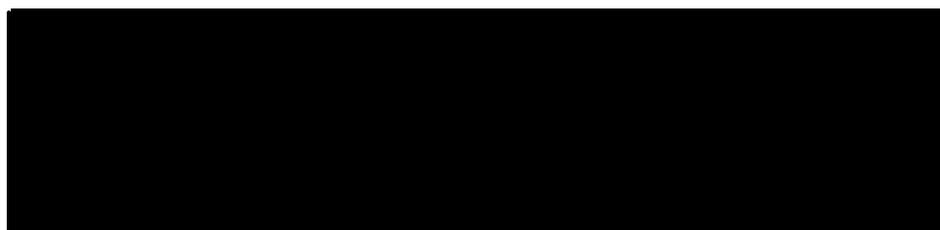
Ciprobay^{*}

Ciprofloxacin

100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg Solution for Infusion (0.9% NaCl)

200 mg, 400 mg Solution for Infusion (5% Dextrose)

100 mg, 200 mg, 400 mg Concentrate for Solution for Infusion



* examples for national trade names: Baycip, Ciflox, Cipro, Ciprobay, Ciproxan, Ciproxin, Ciproxine, Ciproxina, Ciprin



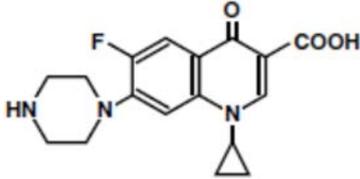
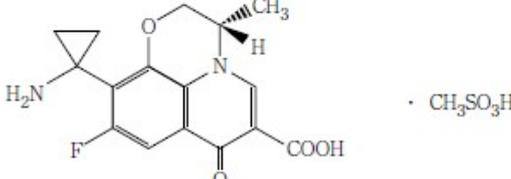
*以下、非開示のため、2～23頁を削除

1.7 同種同効品一覧表

同種・同効品として、シプロフロキサシンと同じニューキノロン系薬の注射剤である「パシル点滴静注液」及び「クラビット点滴静注」、並びに同一成分の経口剤であるシプロキサニ錠を掲載した。

なお、シプロキサニ注については、今回の一変申請に際し、追加・変更された箇所を下線で、削除された箇所を二重取り消し線で示した。

表 1.7- 1 同種同効品一覧 —シプロフロキサシン、パズフロキサシン—

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
販売名	シプロキサ [®] 注 200mg	パシル [®] 点滴静注液 300mg パシル [®] 点滴静注液 500mg パシル [®] 点滴静注液 1000mg 等
会社名	バイエル薬品株式会社	発売：大正富山医薬品株式会社 製造販売：富山化学工業株式会社 等
承認年月日	200mg 製剤：2000年9月22日	300mg 及び 500mg 製剤：2002年4月11日 1000mg 製剤：2010年7月23日
再評価年月 再審査年月	— 2009年3月	— 2012年3月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	1 バッグ (100mL) 中、シプロフロキサシン 200mg 含有	1 袋 (100mL 又は 200mL) 中、パズフロキサシンメシル酸塩 390.6mg、651.0mg 又は 1302.0mg (パズフロキサシンとして 300mg、500mg 又は 1000mg) 含有
効能・効果	<p>成人</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的ブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈適応症〉 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p> <p>小児</p> <p><u>1. 一般感染症</u></p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性的炭疽菌、大腸菌、緑膿菌</p> <p>〈適応症〉 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽</p> <p><u>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</u></p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>成人</p> <p>(1) 本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合は、こ</p>	<p>〈適応菌種〉 パズフロキサシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、ブレボテラ属</p> <p>〈適応症〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 敗血症 ● 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ● 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ● 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症) ● 腹膜炎、腹腔内膿瘍 ● 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 ● 子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 本剤の使用に際しては、起炎菌と適応患者を十分考慮し、一次選択薬としての可否を検討すること。</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	<p>の限りではない。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2)シプロキサニ錠と異なり、本剤の効能・効果は、敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽に限定されているので、それ以外の疾患には使用しないこと。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(3)本剤のメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)に対する有効性は証明されていないので、MRSAによる感染症が明らかである場合、速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。</p> <p>小児</p> <p>(1)関節障害が発現するおそれがあるので、リスクとベネフィットを考慮し、<u>本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽については、この限りではない。[「小児等への投与」の項参照]</u></p>	
用法・用量	<p>成人</p> <p><u>通常、シプロフロキサシンとして、成人に</u>は<u>1回400mgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。</u></p> <p>小児</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><u>複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回6～10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。</u></p> <p><u>炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。</u></p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</p> <p><u>通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。</u></p> <p><u>原則として、点滴静注に際しては、生理食塩</u></p>	<p>通常、成人にはパズフロキサシンとして1日1000mgを2回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、1日600mgを2回に分けて点滴静注するなど、減量すること。点滴静注に際しては、30分～1時間かけて投与すること。</p> <p>敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る)の場合</p> <p>通常、成人にはパズフロキサシンとして1日2000mgを2回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、1時間かけて投与すること。</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)																	
	<p>液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1時間かけて投与する(30分以内の点滴静注は避ける)。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2) 症状が緩解した場合には、速やかに経口抗菌剤の投与に切り替えることが望ましい。【「薬物動態」の項参照】</p> <p>(3) 本剤は通常、点滴静注局所の血管痛や静脈炎の危険を軽減するため、希釈して緩徐に注入すること。すでに補液等が投与されている場合、側管に連結して投与することができる。ただし、薬剤によっては配合変化を生じることがあるので注意すること。【「適用上の注意」の項参照】</p> <p>なお、著しい水分摂取制限がかかっている場合等、水分負荷がかけられない場合には希釈せずに投与することができるが、その際はできるだけ太い静脈から投与することが望ましい。</p> <p>(4) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者・血液透析患者では、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【「薬物動態」の項参照】</p> <p>(参考)</p> <table border="1" data-bbox="379 1435 863 1644"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス(Ccr) (mL/min)</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$30 \leq Ccr \leq 60$</td> <td>1回200mgを12時間毎に投与</td> </tr> <tr> <td>$Ccr \leq 30$</td> <td>1回200mgを24時間毎に投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>病状により必要と判断された場合には1回量として400mgを投与する。</p> <p>なお、クレアチンクリアランス値(mL/min) = [体重(kg) × (140 - 年齢)] / [72 × 血清クレアチン値(mg/dL)]、女性の場合にはこれに0.85を乗ずること。</p> <p>(5) 血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは10%程度と大きな影響は受けない。血液透析中の患者への投与に</p>	クレアチンクリアランス(Ccr) (mL/min)	用法・用量	$30 \leq Ccr \leq 60$	1回200mgを12時間毎に投与	$Ccr \leq 30$	1回200mgを24時間毎に投与	<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 本剤の使用にあたっては、細菌学的検査を実施した後に投与すること。また、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>2. 本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安として継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。更に、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。</p> <p>3. 原則として他剤及び輸液と配合しないこと(「8. 適用上の注意」の項参照)。</p> <p>4. 本剤の臨床試験において、1日1000mg投与時と比較して1日2000mg投与時では、注射部位反応などの副作用発現率が高い傾向が認められたため、1日2000mg投与は、他の抗菌薬の投与を考慮した上で、必要な患者に限り、副作用の発現に十分注意して慎重に投与すること(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照)。</p> <p>5. 腎障害のある患者に対して1日2000mgを投与する場合には、患者の状態を十分に観察するなど、血中濃度上昇による副作用の発現に十分注意すること。異常が認められた場合には症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと(「薬物動態」の項参照)。</p> <p>6. 高度の腎障害のある患者には、投与量及び投与間隔を適切に調節するなど慎重に投与すること。参考として、体内動態試験の結果より、以下の用量が目安として推察されている(「薬物動態」の項参照)。</p> <table border="1" data-bbox="919 1711 1418 1912"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ccr (mL/min)</th> <th colspan="2">通常用法・用量</th> </tr> <tr> <th>1回500mg 1日2回 投与対象の場合</th> <th>1回1000mg 1日2回 投与対象の場合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20以上30未満</td> <td>1回500mg 1日2回 (用量調節不要)</td> <td>1回500mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>20未満</td> <td>1回500mg 1日1回</td> <td>1回500mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>7. 血液透析施行患者には、投与量及び投与間隔を適切に調節し、患者の状態を観察</p>	Ccr (mL/min)	通常用法・用量		1回500mg 1日2回 投与対象の場合	1回1000mg 1日2回 投与対象の場合	20以上30未満	1回500mg 1日2回 (用量調節不要)	1回500mg 1日2回	20未満	1回500mg 1日1回	1回500mg 1日1回
クレアチンクリアランス(Ccr) (mL/min)	用法・用量																		
$30 \leq Ccr \leq 60$	1回200mgを12時間毎に投与																		
$Ccr \leq 30$	1回200mgを24時間毎に投与																		
Ccr (mL/min)	通常用法・用量																		
	1回500mg 1日2回 投与対象の場合	1回1000mg 1日2回 投与対象の場合																	
20以上30未満	1回500mg 1日2回 (用量調節不要)	1回500mg 1日2回																	
20未満	1回500mg 1日1回	1回500mg 1日1回																	

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	<p>際しては、必要に応じて低用量(200mg)を24時間毎に投与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。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6)小児の炭疽に対しては、米国疾病管理センター(CDC)が、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kg体重(ただし、成人用量を超えないこと)を1日2回点滴静注することを推奨している。</p> <p>(6)炭疽の治療には、臨床症状が緩解した場合には、速やかに経口剤投与に切り替え、計60日間投与することを、米国疾病管理センター(CDC)が推奨している。</p>	<p>しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)ケトプロフェン(皮膚外用剤を除く)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(3)チザニジン塩酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(ただし、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。)[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(5)小児等(ただし、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、嚢胞性線維症、炭疽の患児を除く)[「小児等への投与」の項参照]</p> <p>ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(3)小児等〔「7.小児等への投与」の項参照〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者</p> <p>(2)高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するので、慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕〕</p> <p>(3)うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者〔本剤には塩化ナトリウムが含まれている。〕</p> <p>(4)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがあ</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)キノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕</p> <p>(3)腎障害のある患者〔高度の腎障害患者では高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」の項参照)。また、塩化ナトリウムを含有するため高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある〕</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)												
	<p>る。]</p> <p>(5) 重症筋無力症患者 [症状を悪化させることがある。]</p> <p>(6) 高齢者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(7) QT 延長を起こすおそれのある患者 [QT 延長を起こすことがある。 (「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 本有効成分を含有するシプロキサシン錠は吸収が速やかで、高いバイオアベイラビリティを示すことから、本有効成分を投与する際には可能な限り経口投与を行うことが望ましい。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 1A2 (CYP1A2) を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="347 1778 880 1957"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ケトプロフェン (皮膚外用剤を除く) カピステン等</td> <td>痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。</td> <td>併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA_A 受容体への阻害作用</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ケトプロフェン (皮膚外用剤を除く) カピステン等	痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA _A 受容体への阻害作用	<p>(4) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [塩化ナトリウムを含有するため水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある]</p> <p>(5) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある]</p> <p>(6) 重症筋無力症の患者 [類薬で症状を悪化させるとの報告がある]</p> <p>(7) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 注射部位反応 (疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等) があらわれた場合には、注射部位を変更する、又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(臨床試験における注射部位反応の副作用発現率は、1日 2000mg 投与時 34.13% (57/167 例) であり、1日 1000mg 投与時 0.08% (1/1,264 例) に比べて高かった)</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P-450 (CYP) により代謝を受けず、主に尿中に排泄される。なお、本剤は CYP1A2 の代謝活性を阻害する (「薬物動態」の項参照)。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="893 1778 1422 1957"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テオフィリン アミノフィリン 水和物</td> <td>テオフィリンの中毒症状 (消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等) があらわれるおそれがある。</td> <td>(機序) テオフィリンの主代謝酵素である CYP1A2 を阻害することによる</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンの中毒症状 (消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等) があらわれるおそれがある。	(機序) テオフィリンの主代謝酵素である CYP1A2 を阻害することによる
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
ケトプロフェン (皮膚外用剤を除く) カピステン等	痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA _A 受容体への阻害作用												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンの中毒症状 (消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等) があらわれるおそれがある。	(機序) テオフィリンの主代謝酵素である CYP1A2 を阻害することによる												

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)			パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)														
			<p>が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。</p>		<p>観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。</p>	<p>り、血中濃度を上昇させることが考えられる。 (危険因子) 高齢者 高度の腎障害患者</p>												
	チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンのCmax が7倍、AUCが10倍それぞれ上昇し、血圧低下、傾眠、めまい等があらわれたとの報告がある。チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので、併用しないこと。	チザニジンの肝での代謝を阻害し、チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている。	フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	痙攣があらわれるおそれがある。観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	(機序) 中枢神経におけるGABA _A の受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 (危険因子) 高齢者 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者												
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。観察を十分に行い、血液凝固能検査を行うなど注意すること。	(機序) 機序は不明である。												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="343 1265 526 1332">薬剤名等</th> <th data-bbox="526 1265 702 1332">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="702 1265 885 1332">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="343 1332 526 1590">テオフィリン アミノフィリン 水和物</td> <td data-bbox="526 1332 702 1590">テオフィリンのCmax が17%、AUCが22%それぞれ上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。</td> <td data-bbox="702 1332 885 1590">テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。 肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="343 1590 526 1758">カフェイン</td> <td data-bbox="526 1590 702 1758">カフェインの血中濃度が上昇することがある。</td> <td data-bbox="702 1590 885 1758">カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="343 1758 526 1982">フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク、 アンフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性</td> <td data-bbox="526 1758 702 1982">痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> <td data-bbox="702 1758 885 1982">併用により、ニューキノロン系抗菌剤のGABA_A受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンのCmax が17%、AUCが22%それぞれ上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。 肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。	カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある。	カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。	フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク、 アンフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤のGABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンのCmax が17%、AUCが22%それぞれ上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。 肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。																
カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある。	カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。																
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク、 アンフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤のGABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。																

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)		パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	消炎鎮痛剤(ただし、皮膚外用剤以外のケトプロフェンとは併用禁忌) ロキソプロフェン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン等		てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
	シクロスポリン	相互に副作用(腎障害等)が増強されるおそれがあるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を抑制し、一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
	ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。	発現機序の詳細は不明であるが、ワルファリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
	スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド、グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。
	ロピニロール塩酸塩	ロピニロールのC _{max} が60%、AUCが84%それぞれ上昇したとの報告がある。ロピニ	併用により、ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)		パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
		ロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じてロピニロールの用量を調節すること。	
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、作用が増強されるおそれがある。併用する場合には患者の状態を十分に観察すること。	発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。	
クラス IA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	本剤を併用した場合、QT 延長がみられるおそれがある。	併用により、QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。	
クロザピン オランザピン	経口剤においてクロザピン及びその代謝物の血中濃度が 29% と 31% それぞれ上昇したとの報告がある。左記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じて左記薬剤の用量調節をすること。	併用により、左記薬剤の肝での代謝が阻害されるためと考えられている。	
シルデナフィル クエン酸塩	シルデナフィルの Cmax 及び AUC がそれぞれ約 2 倍上昇したとの報告がある。	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。	
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤を併用する場合は、フェニトインの血中濃度を測定するなど、観察を十分	機序不明	

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	<p style="text-align: center;">に 行 う こ と 。</p> <p>4. 副作用 承認時（本剤1回200mg 1日2～3回又は1回300mg 1日2回）及び使用成績調査（主に1日量として600mg）での調査症例3,628例中323例（8.90%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は肝機能障害106件（2.92%）、ALT（GPT）上昇47件（1.30%）、AST（GOT）上昇45件（1.24%）、発疹・蕁麻疹等26件（0.72%）等であった。（再審査終了時） 国内臨床試験において、本剤1回400mg 1日2回又は3回投与された38例中17例（44.7%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用はALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、肝機能異常、好酸球増多、血管炎、注射部位紅斑、注射部位反応であり、それぞれ2例（5.3%）に認められた。（用法・用量の一部変更申請時）</p> <p>(1) 重大な副作用（0.1%未満）</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）</p>	<p>4. 副作用 1日投与量1000mg以下で実施した臨床試験 1,264例中、副作用は43例（3.40%）に認められた。主な副作用は下痢11例（0.87%）、発疹9例（0.71%）等であった。 また、主な臨床検査値異常としては、ALT（GPT）増加6.15%（73/1,187）、好酸球数増加4.58%（51/1,114）、AST（GOT）増加4.04%（48/1,187）、ALP増加2.86%（32/1,118）、γ-GTP増加3.35%（28/835）等が認められた。 1日投与量1000mg以下の再審査終了時 各領域感染症に関する特定使用成績調査では、4,032例中副作用は336例（8.33%）に認められ、主な副作用は肝機能異常113例（2.80%）、肝障害23例（0.57%）、腎機能障害19例（0.47%）、下痢、発疹各16例（0.40%）、薬疹12例（0.30%）、AST増加11例（0.27%）、ALT増加10例（0.25%）であった。 レジオネラ肺炎に関する特定使用成績調査では、54例中副作用は7例（12.96%）に認められ、主な副作用は肝機能異常2例（3.70%）であった。 1日投与量2000mgで実施した臨床試験 167例中、副作用は83例（49.70%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等）57例（34.13%）、下痢8例（4.79%）等であった。 また、主な臨床検査値異常としては、AST（GOT）増加14.37%（24/167）、ALT（GPT）増加13.17%（22/167）、γ-GTP増加4.27%（7/164）等が認められた。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全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。</p> <p>2) 肝機能障害（0.16%）、黄疸（頻度不明）：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。</p> <p>3) 偽膜性大腸炎（0.1%未満）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	<p>上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>4) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 低血糖：重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者、特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 痙攣：痙攣があらわれることがある（特に、腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい）ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>7) 骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、著しいAST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害、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。</p> <p>9) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症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。</p> <p>10) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全、間質性腎炎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</p>	<p>があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 無顆粒球症 (頻度不明)、血小板減少 (0.1%未満)：無顆粒球症、血小板減少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。</p> <p>5) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>6) 錯乱、幻覚等の精神症状 (頻度不明)：錯乱、幻覚等の精神症状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。</p> <p>7) 痙攣 (0.1%未満)：痙攣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。</p> <p>8) ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、浮腫、発赤等) (いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、浮腫、発赤等) 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。</p> <p>9) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 間質性肺炎 (0.1%未満)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)																																			
	<p>れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、外国において、投与終了数ヶ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。</p> <p>12) 錯乱、抑うつ等の精神症状：錯乱、抑うつ等の精神症状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。</p> <p>13) 重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。</p> <p>14) 血管炎：血管炎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。</p> <p>15) QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)：QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) 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。</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。</p> <table border="1" data-bbox="347 1532 880 1966"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明※</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、痒疹、蕁麻疹、発熱、発赤（結節性紅斑）</td> <td>浮腫（末梢、血管、顔面、咽頭）</td> <td>光線過敏症、固定薬疹、血清病様反応</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN 上昇、クレアチニン上昇</td> <td></td> <td>血尿、結晶尿</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>頻脈、失神、ほてり、低血圧、片頭痛</td> </tr> </tbody> </table>		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明※	過敏症	発疹、痒疹、蕁麻疹、発熱、発赤（結節性紅斑）	浮腫（末梢、血管、顔面、咽頭）	光線過敏症、固定薬疹、血清病様反応	腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇		血尿、結晶尿	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇			循環器			頻脈、失神、ほてり、低血圧、片頭痛	<p>投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 低血糖 (頻度不明)：重篤な低血糖があらわれることがある(高齢者、腎障害患者であらわれやすい)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。</p> <p>12) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 (いずれも頻度不明)：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害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。</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p> <p>1) PIE 症候群：他のニューキノロン系抗菌剤で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う PIE 症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重症筋無力症の悪化：他のニューキノロン系抗菌剤で、重症筋無力症の悪化が報告されているので、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。</p> <p>(3) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="893 1532 1422 1966"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>0.1~5%未満 又は頻度不明</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発赤^{注1)}、発疹、紅斑</td> <td>そう痒症、浮腫、蕁麻疹、発熱、潮紅</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>BUN 増加</td> <td>頻尿、血中クレアチニン増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリリン陽性、尿円柱陽性</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、LAP 上昇、LDH 増加、血中ビリルビン増加</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球数増加、白血球</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	種類	0.1~5%未満 又は頻度不明	0.1%未満	過敏症	発赤 ^{注1)} 、発疹、紅斑	そう痒症、浮腫、蕁麻疹、発熱、潮紅	腎臓	BUN 増加	頻尿、血中クレアチニン増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリリン陽性、尿円柱陽性	肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、LAP 上昇、LDH 増加、血中ビリルビン増加	—	血液	好酸球数増加、白血球	—
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明※																																		
過敏症	発疹、痒疹、蕁麻疹、発熱、発赤（結節性紅斑）	浮腫（末梢、血管、顔面、咽頭）	光線過敏症、固定薬疹、血清病様反応																																		
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇		血尿、結晶尿																																		
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇																																				
循環器			頻脈、失神、ほてり、低血圧、片頭痛																																		
種類	0.1~5%未満 又は頻度不明	0.1%未満																																			
過敏症	発赤 ^{注1)} 、発疹、紅斑	そう痒症、浮腫、蕁麻疹、発熱、潮紅																																			
腎臓	BUN 増加	頻尿、血中クレアチニン増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリリン陽性、尿円柱陽性																																			
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、LAP 上昇、LDH 増加、血中ビリルビン増加	—																																			
血液	好酸球数増加、白血球	—																																			

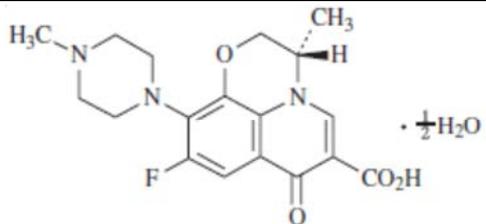
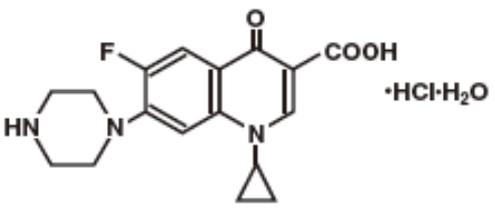
一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)			パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)		
	血液	好酸球増多、貧血	赤血球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、白血球増加	点状出血、プロトロンビン量増加、溶血性貧血		数減少、血小板数減少、貧血
	消化器	下痢、嘔気	食欲不振、胃不快感、腹部膨満感、嘔吐、口内炎	腹痛、消化不良、痔炎	消化器	下痢、悪心、嘔吐 心窩部不快感、腹部膨満、変色便、メレナ
	感覚器		眼内異物感	味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤、一過性難聴、耳鳴、視覚異常	精神神経系	頭痛、精神障害 浮動性めまい、感覚鈍麻、意識変容状態、譫妄
	精神神経系		振戦、頭痛、めまい	眠気、無力症、不眠症、不安、発汗、悪夢、幻覚、精神病、失調、末梢性ニューロパシー（しびれ感等）、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害	投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等） —
	投与部位	注射部位反応（血管痛、静脈炎、紅斑及び炎症等）		炎症	その他	CK (CPK) 増加、電解質失調 灼熱感、関節痛、口内炎、異常感（気分不良、違和感、浮遊感）、口内乾燥、舌炎
	その他		倦怠感、高血糖	関節痛、筋肉痛、モニリア症、呼吸困難、胸痛、背部痛、関節障害、高血糖、筋無力症、CK (CPK) 上昇	注1) 頻度不明	
※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。						
<p>5. 高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望</p>					<p>5. 高齢者への投与 高齢者に本剤を投与し、血中濃度及び尿中排泄を検討した結果、Cmax の上昇、AUC の増大及び尿中回収率の低下が認められているので、用量に留意し慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]</p>	

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	<p>ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p><u>(1) 関節障害が発現するおそれがあるので、本剤の投与についてはリスクとベネフィットを考慮し慎重に判断すること。〔複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者を対象とした臨床試験において、関節症と判断された被験者の割合はシプロフロキサシン 9.3% (31/335 例)、対照薬 6.0% (21/349 例) であった。また、動物実験 (幼若イヌ、幼若ラット) で関節異常が認められている。〕</u></p> <p><u>(2) 低出生体重児、新生児又は乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、小児等には投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕</u></p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候と症状：腎毒性があらわれたとの報告がある。</p> <p>処置：腎機能をモニターするとともに、水分及び電解質の補充を行う。シプロフロキサシンは腹膜透析、血液透析では少量 (10%程度) しか除去されない。</p>	<p>(2) 授乳中の婦人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、乳汁中へ移行することが報告されている〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。〔「9. その他の注意」の項参照〕</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：本剤は点滴静注にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与前：寒冷期に結晶が析出することがあるので、このような場合には温めて結晶を溶解して使用すること。</p> <p>(3) 調製方法：原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈すること。</p> <p>(4) 調製時：本剤と配合した時に沈殿、混濁、変色が認められた場合には投与しないこと。特にアルカリ性の溶液と配合しないこと（本剤の pH は 3.9～4.5 の範囲である）。 配合変化試験において、すべての注射剤が検討されているわけではないが、本剤と配合した直後から 24 時間後までに、沈殿等が観察された薬剤があるので、配合時には配合変化データを参照すること。</p> <p>(5) 投与方法：静脈内急速投与により、血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これらを予防するために注射部位、注射方法等について十分注意し、30 分以内の点滴静注は避けること。</p> <p>(6) その他の注意：分割投与しないこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節異常が認められている。</p> <p>(1) 大量投与 [750mg/回以上（経口剤）] により結晶尿が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) プロベネシドによる影響 プロベネシドとの併用により、本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが、$t_{1/2}$ の延長と AUC の増加が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) 遺伝毒性については、<i>in vitro</i> 試験の一部（マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター-CHL 細胞を用いた染色体異常試験）成績において、陽性を示したとする報告がある。</p> <p>(4) 光遺伝毒性については、ネズミチフス菌 TA104 を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた染色</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：本剤は点滴静脈内投与のみに使用すること。</p> <p>(2) 投与时：</p> <p>1) 他剤及び輸液と配合した場合に、配合変化（白濁等）が認められているため、原則として他剤及び輸液と配合しないこと。なお、I. V. Push 法及び Piggyback 法においても配合変化が認められているため、側管からの配合も避けること。</p> <p>2) 血管を確保できないなど、やむを得ず側管から投与する場合には、他剤との配合変化を避けるため、本剤使用の前後に生理食塩液でライン洗浄（フラッシング）を行うこと。</p> <p>(3) 開封後：開封後は速やかに使用すること。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>動物実験（幼若犬、成熟犬 [16～26 カ月齢]、ラット [6 週齢]）で関節異常が認められたとの報告がある。</p>

一般的名称	シプロフロキサシン (Ciprofloxacin)	パズフロキサシンメシル酸塩 (Pazufloxacin Mesilate)
	体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている。	
添付文書の 作成年月	—	2012年6月(第15版)

表 1.7- 2 同種同効品一覧 —レボフロキサシン水和物、塩酸シプロフロキサシン—

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)
販売名	クラビット®点滴静注バッグ 500mg/100mL クラビット®点滴静注 500mg/20mL	シプロキサン®錠 100mg シプロキサン®錠 200mg
会社名	第一三共株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2010年10月27日	1988年3月29日
再評価年月 再審査年月	— —	2004年9月 1996年3月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	1 バッグ (100mL) 又は 1 バイアル (20mL) 中、レボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) 含有	1 錠中、塩酸シプロフロキサシン 116.4mg 又は 232.8mg (シプロフロキサシンとして 100mg 又は 200mg) 含有
効能・効果	<p>〈適応菌種〉 レボフロキサシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、Q 熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ)、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>〈適応症〉 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱</p>	<p>〈適応菌種〉 シプロフロキサシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属</p> <p>〈適応症〉 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎)、尿道炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、炭疽</p>
用法・用量	通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。	シプロフロキサシンとして、通常成人 1 回 100~200mg を 1 日 2~3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。炭疽に対しては、シプロフロキサシンとして、成人 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)						
	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして（経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め）14日間投与すること。 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁（EMA）が60日間の投与を推奨している。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替えること（「薬物動態」の項参照）。 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。 本剤は点滴静注にのみ使用すること。 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法及び用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい（「薬物動態」の項参照）。 <table border="1" data-bbox="349 1070 879 1234"> <thead> <tr> <th>腎機能 Ccr (mL/min)</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20 ≤ Ccr < 50</td> <td>初日 500mg を1回、2日目以降 250mg を1日に1回投与する。</td> </tr> <tr> <td>Ccr < 20</td> <td>初日 500mg を1回、3日目以降 250mg を2日に1回投与する。</td> </tr> </tbody> </table>	腎機能 Ccr (mL/min)	用法・用量	20 ≤ Ccr < 50	初日 500mg を1回、2日目以降 250mg を1日に1回投与する。	Ccr < 20	初日 500mg を1回、3日目以降 250mg を2日に1回投与する。	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 小児の炭疽に対しては、米国疾病管理センター（CDC）が、シプロフロキサシンとして、1回 15mg/kg 体重（ただし、成人用量を超えないこと）を1日2回経口投与することを推奨している。 炭疽の発症及び進展抑制には、米国疾病管理センター（CDC）が、60日間の投与を推奨している。
腎機能 Ccr (mL/min)	用法・用量							
20 ≤ Ccr < 50	初日 500mg を1回、2日目以降 250mg を1日に1回投与する。							
Ccr < 20	初日 500mg を1回、3日目以降 250mg を2日に1回投与する。							
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 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） 小児等（「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照） <p>ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く）を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] チザニジン塩酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] 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] 小児等 [「小児等への投与」の項参照] <p>ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。</p>						
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 高度の腎機能障害のある患者 [高い血中濃度の持続が認められている（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。] うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症 	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するので、投与量を減量するか、 						

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)															
	<p>候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者 [バッグ製剤には塩化ナトリウムが含まれている。]</p> <p>(3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]</p> <p>(4) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(5) 重篤な心疾患 (不整脈、虚血性心疾患等) のある患者 [QT 延長を起こすことがある。]</p> <p>(6) 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させることがある。]</p> <p>(7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 意識障害等があわられることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="347 1568 877 2004"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等</td> <td>痙攣を起こすおそれがある。</td> <td>中枢神経における GABA_A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝固薬 ワルファリン</td> <td>ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。</td> <td>ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。	クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等	<p>あるいは投与間隔をあけて使用すること。(「薬物動態」の項参照)</p> <p>(3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]</p> <p>(4) 重症筋無力症患者 [症状を悪化させることがある。]</p> <p>(5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(6) QT 延長を起こすおそれのある患者 [QT 延長を起こすことがある。(「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>2. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 1A2 (CYP1A2) を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="901 1702 1420 1982"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ケトプロフェン (皮膚外用剤を除く) カピステン等</td> <td>痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。</td> <td>併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA_A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ケトプロフェン (皮膚外用剤を除く) カピステン等	痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。															
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
ケトプロフェン (皮膚外用剤を除く) カピステン等	痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。															

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)		塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)		
		と考えられている。			てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
			チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンのC _{max} が7倍、AUCが10倍それぞれ上昇し、血圧低下、傾眠、めまい等があらわれたとの報告がある。チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので、併用しないこと。	チザニジンの肝での代謝を阻害し、チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている。
(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
			テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンのC _{max} が17%、AUCが22%それぞれ上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
			カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある。	カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
			フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク、アンフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤(ただし、皮膚外用剤以外のケトプロフ	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤のGABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴の

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)	
		エンとは併用禁忌) ロキソプロフェン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン等	ある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
		シクロスポリン	相互に副作用(腎障害等)が増強されるおそれがあるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
		ワルファリン	発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を抑制し、一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
		スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド、グリベンクラミド等	発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
		ロピニロール塩酸塩	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。
			併用により、ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)	
			<p>する場合には、必要に応じてロピニロールの用量を調節すること。</p>
		<p>メトトレキサート</p>	<p>メトトレキサートの血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。併用する場合には患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。</p>
	<p>アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等 ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、スクラルファート水和物等 鉄剤 カルシウム含有製剤 マグネシウム含有製剤 ジダノシン錠</p>	<p>本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、本剤服用後2時間以上あけるなど注意すること。</p>	<p>多価金属イオン含有製剤を併用した場合、難溶性のキレートを形成し、本剤の消化管からの吸収を減少させ、血中濃度を低下させるためと考えられている。</p>
		<p>カルシウムを多量に含有する飲料 牛乳等</p>	<p>本剤を空腹時にカルシウムを多量に含有する飲料と同時に服用すると、本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがある。</p> <p>多価金属イオンと難溶性のキレートを形成し、本剤の消化管からの吸収を減少させ、血中濃度を低下させるためと考えられている。</p>
		<p>クラス IA 抗不整脈薬 キノジン、プロカインアミド等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等</p>	<p>本剤を併用した場合、QT 延長がみられるおそれがある。</p> <p>併用により、QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</p>
		<p>セベラマー塩酸塩 炭酸ランタン水和物</p>	<p>本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、本剤服用後2時間以上あけるなど注意すること。</p> <p>左記薬剤を併用した場合、難溶性のキレートを形成し、本剤の消化管からの吸収を減少させ、血中濃度を低下させるためと考えられ</p>

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)		
	<p>4. 副作用 承認時までに国内で実施された臨床試験で、安全性評価対象症例 342 例中 164 例 (48.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、注射部位反応 (20.2%)、ALT (GPT) 上昇 (10.2%)、AST (GOT) 上昇 (8.5%) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック (頻度不明^{注)})、アナフィラキシー (頻度不明^{注)}) : ショック、アナフィラキシー (初期症状 : 紅斑、悪寒、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、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。</p> <p>2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明^{注)})、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明</p>	クロザピン オランザピン	クロザピン及びその代謝物の血中濃度が 29% と 31% それぞれ上昇したとの報告がある。左記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じて左記薬剤の用量調節をすること。	併用により、左記薬剤の肝での代謝が阻害されるためと考えられている。
		シルデナフィル クエン酸塩	シルデナフィルの Cmax 及び AUC がそれぞれ約 2 倍上昇したとの報告がある。	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。
		フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤を併用する場合は、フェニトインの血中濃度を測定するなど、観察を十分に行うこと。	機序不明
		<p>3. 副作用 承認時及び使用成績調査での調査症例 17,359 例中 498 例 (2.87%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は、発疹 34 件 (0.20%)、胃不快感 36 件 (0.21%)、下痢 27 件 (0.16%)、嘔気 27 件 (0.16%)、食欲不振 25 件 (0.14%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 (0.1%未満)</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー : ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 大腸炎 : 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>		

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)
	<p>注) : 中毒性表皮壊死融解症、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、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。</p> <p>3) 痙攣 (頻度不明^{注)}) : 痙攣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。</p> <p>4) QT 延長 (頻度不明^{注)})、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) (頻度不明^{注)}) : QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) 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。</p> <p>5) 急性腎不全 (頻度不明^{注)})、間質性腎炎 (頻度不明^{注)}) : 急性腎不全、間質性腎炎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。</p> <p>6) 劇症肝炎 (頻度不明^{注)})、肝機能障害 (頻度不明^{注)})、黄疸 (頻度不明^{注)}) : 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (初期症状 : 嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等) 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。</p> <p>7) 汎血球減少症 (頻度不明^{注)})、無顆粒球症 (頻度不明^{注)})、溶血性貧血 (頻度不明^{注)})、血小板減少 (頻度不明^{注)}) : 汎血球減少症、無顆粒球症 (初期症状 : 発熱、咽頭痛、倦怠感等)、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少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。</p> <p>8) 間質性肺炎 (1%未満)、好酸球性肺炎 (頻度不明^{注)}) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>3) 横紋筋融解症 : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>4) 間質性肺炎 : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 低血糖 : 重篤な低血糖があらわれることがある (高齢者、特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であらわれやすい) ので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少 : 骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 : 劇症肝炎、著しい AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害、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。</p> <p>8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症 : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症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。</p> <p>9) 急性腎不全、間質性腎炎 : 急性腎不全、間質性腎炎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。</p> <p>10) 痙攣 : 痙攣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し、適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)
	<p>9) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (頻度不明^{注)}) : 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等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。</p> <p>10) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注)}) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症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。</p> <p>11) 低血糖 (頻度不明^{注)}) : 低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、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。糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。</p> <p>12) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 (頻度不明^{注)}) : アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状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。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。</p> <p>13) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状 (頻度不明^{注)}) : 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状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。</p> <p>14) 過敏性血管炎 (頻度不明^{注)}) : 過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破碎性血管炎等の症状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。</p> <p>15) 重症筋無力症の悪化 (頻度不明^{注)}) : 重症筋無力症の患者で症状の悪化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。</p>	<p>11) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 : アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、外国において、投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。</p> <p>12) 錯乱、抑うつ等の精神症状 : 錯乱、抑うつ等の精神症状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。</p> <p>13) 重症筋無力症の悪化 : 重症筋無力症の患者で症状の悪化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。</p> <p>14) 血管炎 : 血管炎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。</p> <p>15) QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む) : QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む) 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。</p>

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)			塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)				
	(2) その他の副作用 下記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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。				
		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 [*]
過敏症			そう痒症、発疹	蕁麻疹、光線過敏症	過敏症	発疹	光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、発熱、発赤(結節性紅斑)、浮腫(末梢、血管、顔面、咽頭)	固定薬疹、血清病様反応
精神神経系	不眠		めまい、頭痛、しびれ感、幻覚	傾眠、振戦、ぼんやり、意識障害、末梢神経障害、錐体外路障害				
泌尿器			血尿、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿閉、無尿、頻尿	腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	血尿、結晶尿
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇		LDH 上昇、血中ビリルビン増加	肝機能異常	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇		
血液	好酸球数増加		好中球数減少、白血球数減少	血小板数減少、リンパ球数減少、貧血	循環器			頻脈、失神、ほてり、低血圧、片頭痛
消化器	下痢、便秘		悪心、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、腹痛、口渇、腹部膨満、舌炎	消化不良、胃腸障害、口内炎	血液	好酸球増多	白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	貧血、血小板増加、白血球増加、点状出血、プロトロンビン量増加、溶血性貧血
感覚器			耳鳴	視覚異常、味覚消失、味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤	消化器	食欲不振、下痢、胃不快感、嘔気	口内炎、嘔吐、腹痛、腹部膨満感	消化不良、膵炎
循環器				動悸、低血圧、頻脈	感覚器		眼内異物感、味覚異常	無嗅覚、嗅覚錯誤、一過性難聴、耳鳴、視覚異常
注射部位反応	注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位疼痛		注射部位硬結、注射部位熱感、静脈炎、血管炎、注射部位不快感、血管障害、穿刺部位疼痛		精神神経系		振戦、頭痛、めまい、眠気	無力症、不眠症、不安、発汗、悪夢、幻覚、精神病、失調、末梢性ニューロパシー(しびれ感等)、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害
その他	尿中ブドウ糖陽性		関節痛、倦怠感、CK (CPK) 上昇、発熱	胸部不快感、胸痛、四肢痛、咽喉乾燥、熱感、浮腫、筋肉痛、脱力感、関節障害、発汗、高血糖	その他		関節痛、倦怠感、筋肉痛	モニリア症、呼吸困難、胸痛、背部痛、関節障害、高血糖、筋無力症、CK (CPK) 上昇
	注) 同一成分含有の製剤又は海外において認められている副作用のため頻度不明。			※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。				

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)
	<p>5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では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投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 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ので、投与しないこと（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) 投与経路：本剤は点滴静注にのみ使用すること。 (2) 調製方法： 本剤のバイアル製剤は、生理食塩液等で希釈することが望ましい（「臨床成績」の項参照）。なお、調製後は速やかに使用すること（希釈液については「取扱い上の注意」の項参照）。 (3) 投与時： 1) 本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しないこと。 2) 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているので、静脈内カテー</p>	<p>4. 高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では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、用量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>6. 小児等への投与 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ので、小児等には投与しないこと。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>7. 過量投与 徴候と症状：腎毒性があらわれたとの報告がある。 処置：腎機能をモニターするとともに、本剤の吸収を減少させるためにマグネシウム、カルシウム等を含む制酸剤を投与し、水分及び電解質の補充を行う。シプロフロキサシンは腹膜透析、血液透析では少量（10%程度）しか除去されない。</p> <p>8. 適用上の注意 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、更には穿孔を起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。〕</p>

一般的名称	レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)	塩酸シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride)
	<p>テル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止（ヘパリンロック）前後は、ルート内を生理食塩液で洗浄（フラッシング）すること。</p> <p>3) 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化（沈殿、混濁等）が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参照すること。</p> <p>9. その他の注意 動物実験 [幼若犬、若い成犬（13 ヶ月齢）、幼若ラット] で関節異常が認められている。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節異常が認められている。</p> <p>(2) 大量投与 [750mg/回以上（経口剤）] により結晶尿が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) 遺伝毒性については、<i>in vitro</i> 試験の一部（マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター-CHL 細胞を用いた染色体異常試験）成績において、陽性を示したとする報告がある。</p> <p>(4) 光遺伝毒性については、ネズミチフス菌 TA104 を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている。</p> <p>(5) プロベネシドによる影響 プロベネシドとの併用により、本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが、$t_{1/2}$ の延長と AUC の増加が認められたとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月	2013 年 11 月（第 4 版）	2014 年 10 月（第 21 版）

1.8 添付文書（案）の目次

1.8.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.2	用法・用量及びその設定根拠.....	4
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.4	添付文書（案）	19

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

今回の審査を踏まえた効能・効果を以下に示す。

効能・効果	<p><u>成人</u></p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈適応症〉 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p> <p><u>小児</u></p> <p><u>1. 一般感染症</u></p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌</p> <p>〈適応症〉 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽</p> <p><u>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</u></p>
-------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

下線部：追加箇所

〔設定根拠〕

小児における追加適応症は、2010年12月13日に厚生労働省より開発要請された“小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症”に基づいて設定した。また、追加適応菌種(大腸菌及び緑膿菌)については、欧米での適応症(1.6.2参照)の範囲内で設定した。β-ラクタム系薬無効の小児に本剤を使用することについては、添付文書(案)の「効能・効果に関連する使用上の注意」の「小児」の第1項に記載されている、“本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。”に含まれるものと判断した。

小児の複雑性膀胱炎、腎盂腎炎及び嚢胞性線維症に対する本剤の有効性及び安全性は、以下に示す小児における国外臨床試験(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：試験100169、嚢胞性線維症：試験D91-024)で確認されている。

試験100169 (2.7.6.22参照)

試験100169は、1歳から17歳の複雑性尿路感染症あるいは腎盂腎炎患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験であり、その主目的はシプロフロキサシンの筋骨格系に対する安全性を対照薬と比較検討することであった。投与経路は経口又は静脈内投与とし、静脈内投与から経口投与への切替えも可能とした。シプロフロキサシンの経口投与での用法・用量は10~20mg/kg 1日2回(最大用量は1500mg/日)、静脈内投与での用法・用量は6~10mg/kg 1日3回(最大用量：1200mg/日)であった。対照薬の経口投与での用法・用量はセフィキシム4mg/kg 1日2回(カナダの施設のみスルファメトキサゾール20mg/kg・トリメトプリム4mg/kg 1日2回)、静脈内投与での用法・用量はセフトジジム30~45mg/kg 1日3回であった。

有効性の主要評価項目である治癒判定時（治験薬最終投与後 5～9 日目）の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合は、シプロフロキサシン群で 95.7%（202/211 例）、対照群で 92.6%（214/231 例）であり、シプロフロキサシン群の対照群に対する非劣性が検証された（有効性解析対象集団）。治癒判定時の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、シプロフロキサシン群で 86%（178/206 例）、対照群で 81%（181/224 例）であり、シプロフロキサシン群の対照群に対する非劣性が示された（有効性解析対象集団）。

試験期間中、両群とも各 1 例が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象がシプロフロキサシン群で 25 例、対照群で 20 例にみられたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」又は「関連なし」と判断された。

安全性の主要評価項目である治験薬最終投与後 28～42 日目の追跡調査までに観察された関節症の発現割合は、シプロフロキサシン群で 9.3%（31/335 例）、対照群で 6.0%（21/349 例）であった。群間差の 95%信頼区間の上限値は 7.2%であり、あらかじめ規定した 6%を超えるものであり、シプロフロキサシン群の対照群に対する非劣性が示されなかった。

治験薬最終投与後 1 年目の追跡調査までに観察された関節症の発現割合は、シプロフロキサシン群で 13.7%（46/335 例）、対照群で 9.5%（33/349 例）であった。

以上のように、関節症の発現割合における臨床的に意味のある差を 6%としたとき、対照群に対する非劣性を示すことができなかったが、いずれも重篤なものはなく、一方で良好な有効性が確認されたことから、小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対するシプロフロキサシン治療の有用性が期待できるものと考えられた。

試験 D91-024（2.7.6.24 参照）

試験 D91-024 は、5 歳から 17 歳の嚢胞性線維症の急性増悪患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験であり、その目的は既存の治療法を対照としてシプロフロキサシンの有効性及び安全性（特に関節症）を比較検討することであった。シプロフロキサシンの投与は 7 日間静脈内投与した後に経口投与へ切替えた。静脈内投与での用法・用量は 10mg/kg 1 日 3 回（最大用量：1200mg/日）、経口投与での用法・用量は 20mg/kg 1 日 2 回（最大用量は 2000mg/日）であった。対照はトブラマイシンとセフトアジジムの併用療法であり、それぞれ 3mg/kg 1 日 3 回及び 50mg/kg 1 日 3 回の用量で静脈内投与した。

有効性の主要評価項目である投与終了時の臨床効果は、すべての被験者で「改善」が認められており、シプロフロキサシン群の対照群に対する非劣性が検証された（有効性解析対象集団）。投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合は、シプロフロキサシン群で 28.9%（11/38 例）、対照群で 52.6%（20/38 例）であり、対照群の方がシプロフロキサシン群より高かった（有効性解析対象集団）。

試験期間中、シプロフロキサシン群の 1 例が死亡したが、治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」と判定された。その他の重篤な有害事象はいずれの群においても報告されなかった。

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、TEAE）の発現割合はシプロフロキサシン群で 78%（52/67 例）、対照群で 69%（43/62 例）であり、筋骨格系の TEAE の発現割合はシプロフロキサシン群で 22%（15/67 例）、対照群で 21%（13/62 例）であった。

このように、既存治療法と遜色ない臨床効果が確認され、安全性においても臨床的に問題となる重篤なものは認められなかったことから、小児の嚢胞性線維症の急性増悪に対するシプロフロキサシン治療の有用性が期待できるものと考えられた。

なお、炭疽については、現行の添付文書における禁忌の項に、“ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。”と記載していたが、今回の小児に対する効能・効果の追加に伴い、適応菌種及び適応症の項に、それぞれ“炭疽菌”及び“炭疽”を改めて記載することとした。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

今回の審査を踏まえた用法・用量を以下に示す。

用法・用量	<p>成人 <u>通常、シプロフロキサシンとして、1回 400mg を1日2回、1時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。</u></p> <p>小児 1. 一般感染症 <u>複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回 6～10mg/kg を1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。</u> <u>炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg を1日2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。</u></p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善 <u>通常、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg を1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。</u></p>
-------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

下線部：追加・変更箇所

[設定根拠]

1) 成人に対する用法・用量

欧米及びアジア諸国におけるシプロフロキサシンの注射用製剤の承認用法・用量（成人用量）は1回 400mg 1日 2～3回投与であり、20年以上前から様々な感染症に対して使用されている（1.6.1）。米国及び一部のアジア諸国（中国、香港等）の添付文書では感染症の重症度及び複雑性に応じた用量指針が示されており、軽度又は中等度の感染症には1回 400mg 1日 2回、重度又は複雑性の感染症には1回 400mg 1日 3回の投与が推奨されている。欧州連合加盟国における製品概要では米国の添付文書のように重症度に応じた用量指針が示されていないものの、感染症の重症度、感染部位、原因菌の感受性等を考慮して用量（1回 400mg 1日 2回又は3回投与）を決定することが推奨されている（1.6.2）。また、国外の主な教科書等においても、グラム陰性菌による感染症に対して通常用量としてシプロフロキサシンの注射用製剤 400mg を12時間ごと、重篤な感染症あるいは緑膿菌感染が疑われる場合には400mg を8時間ごとに投与することが推奨されている。このように、シプロフロキサシンの注射用製剤 400mg 1日 2～3回投与は様々な感染症に対する標準的抗菌療法の一つと位置づけられており、その臨床使用経験は十分豊富にあることから、当該用量での有効性及び安全性は既に確立していると考えられる。

一方、本邦で承認されている通常用法・用量（成人用量）は1回 300mg 1日 2回であり、これは欧米及びアジア諸国での承認用法・用量と比べて低い用量である。本剤は、原則として他の抗

菌薬にアレルギーの既往を有する患者、重症感染症患者あるいは他の抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に適用する治療薬として承認されており、一般に本剤が投与される患者は難治性あるいは重症例が多い。このような患者では適切な処置が迅速に行われなければ、敗血症ひいては、播種性血管内凝固症候群、成人呼吸促迫症候群、多臓器機能低下症候群を併発するなど重篤化し予後不良となることが懸念される。よって、本邦においても処方医がより適正な治療ができるよう、欧米及びアジア諸国と同用量の導入が望まれている。

また、ニューキノロン系薬の治療効果は $AUC(0-24)/MIC$ と相関し、耐性化の抑制には C_{max}/MIC が相関することが示されていることから、1 回量あるいは 1 日用量を増大することにより、有効性の確実性が増大し、耐性菌出現抑止効果が得られることが期待される。

したがって、本邦での用法・用量を欧米及びアジア諸国と同じ用法・用量に変更するのは妥当であると考えられ、本剤が投与される疾患として最も多い肺炎を対象疾患とした国内第Ⅲ相試験を行い、日本人患者における上記用法・用量での安全性及び有効性を検討した。また、国内第Ⅲ相試験で得られた薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を行い、薬物動態の観点からも上記用法・用量の適切性を確認した。

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）（2.7.6.28 参照）

本試験では重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の日本人入院患者を対象とした^a。市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染の場合は本剤 1 回 400mg 1 日 2 回（BID）投与とし、クレアチニンクリアランスが 60mL/min を超える被験者では治験責任（分担）医師の判断で 1 日 3 回（TID）投与の選択を可とした。市中肺炎よりもより重症化しやすい院内肺炎の場合はクレアチニンクリアランスが 60mL/min を超える被験者では本剤 1 回 400mg TID 投与を行うこととした。████年 █████月 █████日までに最終観察が終了した症例は 38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）であった。

安全性解析対象集団 38 例のうち、重篤な有害事象は 5 例にみられ、その内訳は発熱、肺炎、下気道感染、細菌性肺炎及び呼吸不全であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡はみられなかった。その他に認められた有害事象は、これまでの国外臨床試験等で既に報告されている有害事象と大きく異なるものではなかった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は全体で 44.7%（17/38 例）、BID 群 44.4%（12/27 例）、TID 群 45.5%（5/11 例）であった。2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT）増加 2 例（BID 群 1 例、TID 群 1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOT）増加 2 例（1 例、1 例）、肝機能異常 2 例（2 例、0 例）、好酸球数増加 2 例（2 例、0 例）、血管炎 2 例（1 例、1 例）、注射部位紅斑 2 例（1 例、1 例）及び注射部位反応 2 例（2 例、0 例）であり、現行の添付文書（承認通常用量：300mg 1 日 2 回）において副作用として予測可能な事象であり、臨床上問題となる新たな事象は認められなかった。

PK/PD 解析が可能であった 18 例（BID 群 12 例、TID 群 6 例）から得られた $AUC(0-24)_{ss}/MIC$ 及び $C_{max,ss}/MIC$ の幾何平均値は BID 群で 155 及び 24.1、TID 群で 195 及び 22.9 であり、いずれの群においてもそれぞれのブレイクポイント [$AUC(0-24)_{ss}/MIC$: 100~125、 $C_{max,ss}/MIC$: 10] より高値を示した。また、治癒判定時（最終投与後 5~10 日目）における細菌性肺炎の治癒率は全体で 70.00%（14/20 例）、投与群別では BID 群で 66.67%（10/15 例）、TID 群で 80.00%（4/5 例）であった。治癒判定時の菌消失率は全体で 54.55%（6/11 例）であった。このように、

^a 当初は細菌性肺炎の入院患者のみが対象であったが、治験実施計画書改訂 4 により、慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者も対象とした。

本剤 1 回 400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与したときの細菌性肺炎に対する有効性が示唆され、PK/PD 理論の観点からも良好な臨床効果が期待できることが示された。

薬物動態の比較

腎機能がシプロフロキサシンの薬物動態（特にクリアランス）に影響を与えることから、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）のデータに基づく母集団薬物動態解析から得られたクリアランス推定値を外国人腎機能障害患者におけるクリアランス値と比較した。その結果、国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析に基づくクリアランス推定値は 0.29L/h/kg（クレアチニンクリアランス：69.2mL/min/1.73m²）であり、外国人腎機能障害患者のクリアランス値と大きく変わらないことが示唆された〔軽度腎障害（61mL/min/1.73m² ≤ クレアチニンクリアランス ≤ 90mL/min/1.73m²）：0.33L/h/kg、中等度腎障害（31mL/min/1.73m² ≤ クレアチニンクリアランス ≤ 60mL/min/1.73m²）：0.23 L/h/kg〕。また、国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析から得られたクリアランス推定値を患者背景が異なる外国人患者の母集団薬物動態解析から得られたクリアランス推定値と比較した場合、クレアチニンクリアランスの違いを考慮すると、臨床的に意味のある人種差はみられなかった（2.7.2.3.3 参照）。

また、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）の薬物動態データを本剤の初回申請に用いた国内後期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における薬物動態データと比較したところ、投与量及び患者背景の違いに関わらず、クレアチニンクリアランスとクリアランスの関係は一貫した結果であった（図 2.7.2.3-5 参照）

これらの結果は、患者背景及び人種の違いに関わらず、腎機能（クレアチニンクリアランス）が同じであれば、同程度の薬物動態（クリアランス）を示すことが示唆された。

以上のことから、欧米及びアジア諸国と同じように、1 回 400mg 1 日 2 回投与を基本とし、感染症の重症度等に応じて 1 回 400mg 1 日 3 回まで増量できる上記用法・用量に設定することとした。

2) 小児に対する用法・用量

「1.8.1 効能・効果及びその設定根拠」で示した国外臨床試験（試験 100169 及び D91-024）において、小児におけるシプロフロキサシンの有効性及び安全性が確認された。これらの結果を基に、シプロフロキサシンの注射用製剤の CCDS 及び欧米の添付文書では小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対しては 6~10mg/kg 1 日 3 回、嚢胞性線維症に対しては 10mg/kg/日 1 日 3 回の用法・用量（ただし、成人における 1 回量 400mg を超えないこと）が設定されている。本邦においても同様に複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対しては本剤 6~10mg/kg 1 日 3 回、嚢胞性線維症に対しては本剤 10mg/kg/日 1 日 3 回の用法・用量を設定した。

なお、膀胱炎 3 例及び腎盂腎炎 3 例を含む小児感染症患者 187 例を対象とした国内使用実態調査では、本剤の 1 日平均投与量は 18mg/kg/日未満が 131 例、18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満が 45 例、30mg/kg/日以上が 11 例であった。これは調査した日本人小児患者のうち約 30%が上記用法・用量の 1 日投与量と同じかそれ以上の投与を受けていたことを示すが、報告された有害事象は成人でこれまでに報告されたものと大きな違いはなく、いずれの症例においても関節毒性に関連した有害事象の報告はなかった（2.7.6.31 参照）。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

現行のシプロキササン注 200mg の添付文書（2014 年 10 月改訂）を基に、今回の申請内容に沿って使用上の注意の内容を見直し、必要に応じて記載整備を行った。見直しにあたっては、CCDS 及び欧米の添付文書も参考にした。今回の審査を踏まえた使用上の注意（案）を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く）を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(3) チザニジン塩酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（ただし、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。） [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(5) 小児等（ただし、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、嚢胞性線維症、炭疽の患児を除く） [「小児等への投与」の項参照]</p> <p>ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。</p>	<p>(1)～(3)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>(4)：(5)の変更に伴い、記載を整備した。</p> <p>(5)：小児における効能追加に伴い、変更した。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>成人</p> <p>(1) 本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。</p> <p>ただし、炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合は、この限りではない。 [「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) シプロキササン錠と異なり、本剤の効能・効果は、敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽に限定されているので、それ以外の疾患には使用しないこと。 [「臨床成績」の項参照]</p> <p>(3) 本剤のメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）に対する有効性は証明されていないので、MRSA による感染症が明らかである場合、速やかに抗 MRSA 作用の強い薬剤を投与すること。</p> <p>小児</p> <p>(1) <u>関節障害が発現するおそれがあるので、リスクとベネフィットを考慮し、本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽については、この限りではない。</u> [「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>(1)～(3)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>(1)：キノロン系抗菌薬では小児における関節障害の発現が懸念されているため、小児への使用に際してはリスク・ベネフィットを予め検討する旨を注意喚起した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(2) 症状が緩解した場合には、速やかに経口抗菌剤の投与に切り替えることが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(3) 本剤は通常、点滴静注局所の血管痛や静脈炎の危険を軽減するため、希釈して緩徐に注入すること。すでに補液等が投与されている場合、側管に連結して投与することができる。ただし、薬剤によっては配合変化を生じることがあるので注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</p> <p>なお、著しい水分摂取制限がかかっている場合等、水分負荷がかけられない場合には希釈せずに投与することができるが、その際はできるだけ太い静脈から投与することが望ましい。</p> <p>(4) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者・血液透析患者では、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>〈参考〉</p> <table border="1" data-bbox="231 1108 1010 1272"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス (Ccr) (mL/min)</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$30 \leq Ccr \leq 60$</td> <td>1回 200mg を 12 時間毎に投与</td> </tr> <tr> <td>$Ccr \leq 30$</td> <td>1回 200mg を 24 時間毎に投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>病状により必要と判断された場合には 1 回量として <u>400mg</u> を投与する。</p> <p>なお、クレアチンクリアランス値 (mL/min) = [体重 (kg) × (140 - 年齢)] / [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)]、女性の場合はこれに 0.85 を乗ずること。</p> <p>(5) 血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは 10% 程度と大きな影響は受けない。血液透析中の患者への投与に際しては、必要に応じて低用量 (200mg) を 24 時間毎に投与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。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6) 小児の炭疽に対しては、米国疾病管理センター (CDC) が、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg 体重 (ただし、成人用量を超えないこと) を 1日 2回点滴静注することを推奨している。</p> <p>(6) 炭疽の治療には、臨床症状が緩解した場合には、速やかに経口剤投与に切り替え、計 60 日間投与することを、米国疾病管理センター (CDC) が推奨している。</p>	クレアチンクリアランス (Ccr) (mL/min)	用法・用量	$30 \leq Ccr \leq 60$	1回 200mg を 12 時間毎に投与	$Ccr \leq 30$	1回 200mg を 24 時間毎に投与	<p>(1)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>(2)：一般的な記載内容とした。</p> <p>(3)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>(4)：新たに実施した国内臨床試験並びに欧州の添付文書及び CCDS における腎機能障害患者での用量調整方法に合わせてクレアチニンクリアランスの基準値及び最大 1 回量を変更した。</p> <p>(5) 及び (6)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>小児における効能追加に伴い、小児の炭疽についても「効能・効果」及び「用法・用量」の項に記載したため、当該記載を削除した。</p>
クレアチンクリアランス (Ccr) (mL/min)	用法・用量						
$30 \leq Ccr \leq 60$	1回 200mg を 12 時間毎に投与						
$Ccr \leq 30$	1回 200mg を 24 時間毎に投与						

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>使用上の注意</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者</p> <p>(2) 高度の腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するので、慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者〔本剤には塩化ナトリウムが含まれている。〕</p> <p>(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕</p> <p>(5) 重症筋無力症患者〔症状を悪化させることがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(7) QT 延長を起こすおそれのある患者〔QT 延長を起こすことがある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p>	<p>現行のシプロキサン注 200mg の添付文書と同じ。</p>						
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 本有効成分を含有するシプロキサン錠は吸収が速やかで、高いバイオアベイラビリティを示すことから、本有効成分を投与する際には可能な限り経口投与を行うことが望ましい。</p>	<p>(1)：現行のシプロキサン注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>シプロキサン注の用法・用量の変更に伴い、シプロキサン錠への切り替えに関する記載を削除した。</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 1A2 (CYP1A2) を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="225 1832 1003 1977"> <thead> <tr> <th data-bbox="225 1832 456 1906">薬剤名等</th> <th data-bbox="456 1832 683 1906">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="683 1832 1003 1906">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="225 1906 456 1977">ケトプロフェン（皮膚外用剤を</td> <td data-bbox="456 1906 683 1977">痙攣を起こすことがあるので、</td> <td data-bbox="683 1906 1003 1977">併用により、ニューキノロン系抗菌剤の</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ケトプロフェン（皮膚外用剤を	痙攣を起こすことがあるので、	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の	<p>現行のシプロキサン注 200mg の添付文書と同じ。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ケトプロフェン（皮膚外用剤を	痙攣を起こすことがあるので、	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の					

使用上の注意 (案)			設定根拠
除く) カピステン等	併用しないこと。	GABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されることが考えられている。 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。	
チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンのC _{max} が 7 倍、AUC が 10 倍それぞれ上昇し、血圧低下、傾眠、めまい等があらわれたとの報告がある。チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので、併用しないこと。	チザニジンの肝での代謝を阻害し、チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている。	

(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
テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンのC _{max} が 17%、AUC が 22%それぞれ上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。 肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある。	カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
フェニル酢酸系	痙攣を起こすお	併用により、ニューキ

使用上の注意（案）			設定根拠
<p>非ステロイド性 消炎鎮痛剤 ジクロフェナ ク、アンフェ ナク等 プロピオン酸系 非ステロイド性 消炎鎮痛剤（た だし、皮膚外用 剤以外のケトプ ロフェンとは併 用禁忌） ロキソプロ フェン、プラ ノプロフェ ン、ザルトプ ロフェン等</p>	<p>それがある。症 状が認められた 場合、両剤の投 与を中止するな ど適切な処置を 行うこと。</p>	<p>ノロン系抗菌剤の GABA_A受容体への阻害 作用が増強され、痙攣 が誘発されると考えら れている。 てんかん等の痙攣性疾 患又はこれらの既往歴 のある患者、腎障害の ある患者では特に注意 すること。</p>	
シクロスポリン	<p>相互に副作用 （腎障害等）が 増強されるおそ れがあるので、 頻回に腎機能検 査（クレアチニ ン、BUN 等）を 行うなど患者の 状態を十分に観 察すること。</p>	<p>発現機序の詳細は不明 であるが、相互に肝で の代謝を抑制し、一方 又は両方の血中濃度が 上昇するためと考えら れている。 肝障害のある患者、高 齢者では特に注意す ること。</p>	
ワルファリン	<p>ワルファリンの 作用を増強し、 出血、プロトロ ンビン時間の延 長等があらわれ ることがある。 本剤を併用する 場合は、プロト ロンビン時間国 際標準比 （INR）値等を 測定するなど、 観察を十分に行 うこと。</p>	<p>発現機序の詳細は不明 であるが、ワルファリ ンの肝での代謝を抑制 し、クリアランスを減 少させるためと考えら れている。</p>	

使用上の注意 (案)			設定根拠
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド、グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。	
ロピニロール塩酸塩	ロピニロールのC _{max} が 60%、AUC が 84%それぞれ上昇したとの報告がある。ロピニロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じてロピニロールの用量を調節すること。	併用により、ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。	
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、作用が増強されるおそれがある。併用する場合には患者の状態を十分に観察すること。	発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。	
クラス IA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	本剤を併用した場合、QT 延長がみられるおそれがある。	併用により、QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。	
クロザピン オランザピン	経口剤においてクロザピン及びその代謝物の血中濃度が 29%	併用により、左記薬剤の肝での代謝が阻害されるためと考えられている。	

使用上の注意（案）			設定根拠
	と 31%それぞれ上昇したとの報告がある。左記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じて左記薬剤の用量調節をすること。		
シルデナフィルクエン酸塩	シルデナフィルの Cmax 及び AUC がそれぞれ約 2 倍上昇したとの報告がある。	CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少すると報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。	
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤を併用する場合は、フェニトインの血中濃度を測定するなど、観察を十分に行うこと。	機序不明	
<p>4. 副作用</p> <p>承認時（本剤 1 回 200mg 1 日 2～3 回又は 1 回 300mg 1 日 2 回）及び使用成績調査（主に 1 日量として 600mg）での調査症例 3,628 例中 323 例（8.90%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は肝機能障害 106 件（2.92%）、ALT（GPT）上昇 47 件（1.30%）、AST（GOT）上昇 45 件（1.24%）、発疹・蕁麻疹等 26 件（0.72%）等であった。（再審査終了時）</p> <p><u>国内臨床試験において、本剤 1 回 400mg 1 日 2 回又は 3 回投与された 38 例中 17 例（44.7%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、肝機能異常、好酸球増多、血管炎、注射部位紅斑、注射部位反応であり、それぞれ 2 例（5.3%）に認められた。（用法・用量の一部変更申請時）</u></p> <p>(1) 重大な副作用（0.1%未満）</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投</p>			<p>安全性成績の追記に伴い、用量を明記した。</p> <p>新たに実施した国内臨床試験（試験 15992）の安全性成績を追記した。</p> <p>(1)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>4) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 低血糖：重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者、特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 痙攣：痙攣があらわれることがある（特に、腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい）ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、 「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>7) 骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、著しい AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、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。</p> <p>9) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症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。</p> <p>10) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全、間質性腎炎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。</p> <p>11) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>と。なお、外国において、投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。</p> <p>12) 錯乱、抑うつ等の精神症状：錯乱、抑うつ等の精神症状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。</p> <p>13) 重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。</p> <p>14) 血管炎：血管炎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。</p> <p>15) QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）：QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）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。</p>				
<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。</p>				
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※	<p>(2)：現行のシプロキサシ注 200mg の添付文書の副作用発現頻度に新たに実施した国内臨床試験（試験 15992）における副作用発現頻度を合算した。</p> <p>投与部位の事象については、“注射部位反応”としてまとめ、括弧内に例示を記載する形に記載整備を行った。</p> <p>また、“高血糖”が国内臨床試験（試験 15992）で1例に認められたため、頻度枠を現行の「頻度不明」から「0.1%未満」に移動した。</p>
過敏症	発疹、痒疹、蕁麻疹、発熱、発赤（結節性紅斑）	浮腫（末梢、血管、顔面、咽頭）	光線過敏症、固定薬疹、血清病様反応	
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇		血尿、結晶尿	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇			
循環器			頻脈、失神、ほてり、低血圧、片頭痛	
血液	好酸球増多、貧血	赤血球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、白血球増加	点状出血、プロトロンビン量増加、溶血性貧血	
消化器	下痢、嘔気	食欲不振、胃不快感、腹部膨満感、嘔吐、口内	腹痛、消化不良、痔炎	

使用上の注意（案）				設定根拠
		炎		
感覚器		眼内異物感	味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤、一過性難聴、耳鳴、視覚異常	
精神神経系		振戦、頭痛、めまい	眠気、無力症、不眠症、不安、発汗、悪夢、幻覚、精神病、失調、末梢性ニューロパシー（しびれ感等）、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害	
投与部位	注射部位反応（血管痛、静脈炎、紅斑、炎症等）		炎症	
その他		倦怠感、高血糖	関節痛、筋肉痛、モニリア症、呼吸困難、胸痛、背部痛、関節障害、 高血糖 、筋無力症、CK(CPK)上昇	
<p>※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>				
<p>5. 高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕</p>				<p>現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕</p>				<p>現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) <u>関節障害が発現するおそれがあるので、本剤の投与についてはリスクとベネフィットを考慮し慎重に判断すること。</u>〔複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者を対象とした臨床試験において、関節症と判断された被験者の割合はシプロフロキサシン 9.3% (31/335 例)、対照薬 6.0% (21/349 例)であった。また、動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節異常が認められている。〕</p> <p>(2) <u>低出生体重児、新生児又は乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、小児等には投与しないこと。</u>〔「その他の注意」の項参照〕</p>	<p>(1)：小児の臨床試験でみられた関節症の発現割合及び幼若動物の毒性試験でみられた関節毒性を記載し、注意喚起した。</p> <p>(2)：小児における効能追加に伴い、国外臨床試験（試験 100169 及び D91-024）で検討されていない年齢層（1歳未満）の小児に限定した注意喚起に変更した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>徴候と症状：腎毒性があらわれたとの報告がある。</p> <p>処置：腎機能をモニターするとともに、水分及び電解質の補充を行う。シプロフロキサシンは腹膜透析、血液透析では少量（10%程度）しか除去されない。</p>	<p>現行のシプロキサシ注 200mg の添付文書と同じ。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) <u>投与経路</u>：本剤は点滴静注にのみ使用すること。</p> <p>(2) <u>投与前</u>：寒冷期に結晶が析出することがあるので、このような場合には温めて結晶を溶解して使用すること。</p> <p>(3) <u>調整方法</u>：原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈すること。</p> <p>(4) <u>調製時</u>：本剤と配合した時に沈殿、混濁、変色が認められた場合には投与しないこと。特にアルカリ性の溶液と配合しないこと（本剤の pH は 3.9～4.5 の範囲である）。</p> <p>配合変化試験において、すべての注射剤が検討されているわけではないが、本剤と配合した直後から 24 時間後までに、沈殿等が観察された薬剤があるので、配合時には配合変化データを参照すること。</p> <p>(5) <u>投与方法</u>：静脈内急速投与により、血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これらを予防するために注射部位、注射方法等について十分注意し、30 分以内の点滴静注は避けること。</p> <p>(6) <u>その他の注意</u>：分割投与しないこと。</p>	<p>(1) 及び (2)：現行のシプロキサシ注 200mg の添付文書と同じ。</p> <p>(3)：「用法・用量」の項から削除し、本項に記載した。</p> <p>(4)～(6)：現行のシプロキサシ注 200mg の添付文書と同じ。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節異常が認められている。</p> <p>(1) 大量投与 [750mg/回以上（経口剤）] により結晶尿が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) プロベネシドによる影響 プロベネシドとの併用により、本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが、$t_{1/2}$の延長と AUC の増加が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) 遺伝毒性については、<i>in vitro</i> 試験の一部（マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスターCHL 細胞を用いた染色体異常試験）成績において、陽性を示したとする報告がある。</p> <p>(4) 光遺伝毒性については、ネズミチフス菌 TA104 を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている。</p>	<p>「7. 小児等への投与」の項に記載したため、削除した。</p> <p>(1)～(4)：現行のシプロキササン注 200mg の添付文書と同じ。</p>

下線部：追加・変更箇所

二重取り消し線部：削除箇所

1.8.4 添付文書（案）

次ページ（別紙）参照。

1.8 添付文書（案）

*最新の添付文書を参照すること

20XX年X月改訂（第2X版）
2014年10月改訂

貯 法：室温保存
バッグを外袋より
取り出した後は、
直射日光を避けて
保存すること。

使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品^注

ニューキノロン系注射用抗菌剤

シプロキサ[®]注 200mg

（シプロフロキサシン注射剤）

日本標準商品分類番号 876241

承認番号	21200AMY00205
薬価	バッグ 2005年6月
販売開始	バッグ 2005年7月
効能追加	20XX年X月
再審査結果	2009年3月

DX

Ciproxan[®]-I.V.200

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く）を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
- (3) チザニジン塩酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（ただし、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。） [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (5) 小児等（ただし、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、嚢胞性線維症、炭疽の患児を除く） [「小児等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名		シプロキサ [®] 注 200mg
成分・含量		1 バッグ (100mL) 中、シプロフロキサシン 200mg 含有
添加物	L-乳酸	71.5mg
	塩化ナトリウム	900mg
	pH 調整剤	適量
色・性状		無色～微黄色澄明の注射液
浸透圧比		0.99～1.10
pH		3.9～4.5

■ 効能・効果

成人

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属

〈適応症〉

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽

小児

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌

〈適応症〉

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽

2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

成人

- (1) 本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合には、この限りではない。 [「臨床成績」の項参照]

- (2) シプロキサ[®]錠と異なり、本剤の効能・効果は、敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽に限定されているので、それ以外の疾患には使用しないこと。 [「臨床成績」の項参照]

- (3) 本剤のメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）に対する有効性は証明されていないので、MRSA による感染症が明らかである場合、速やかに抗 MRSA 作用の強い薬剤を投与すること。

小児

- (1) 関節障害が発現するおそれがあるので、リスクとベネフィットを考慮し、本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽については、この限りではない。 [「小児等への投与」の項参照]

■ 用法・用量

成人

通常、シプロフロキサシンとして、1回 400mg を1日2回、1時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。

小児

1. 一般感染症

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回 6～10mg/kg を1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。

炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg を1日2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。

2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

通常、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg を1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 症状が緩解した場合には、速やかに経口抗菌剤の投与に切り替えることが望ましい。
- (3) 本剤は通常、点滴静注局所の血管痛や静脈炎の危険を軽減するため、希釈して緩徐に注入すること。すでに補液等が投与されている場合、側管に連結して投与することができる。ただし、薬剤によっては配合変化を生じることがあるので注意すること。 [「適用上の注意」の項参照]
なお、著しい水分摂取制限がかかっている場合等、水分負荷がかけられない場合には希釈せずに投与することができるが、その際はできるだけ太い静脈から投与

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

することが望ましい。

- (4) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者・血液透析患者では、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

〈参考〉

クレアチンクリアランス (Ccr) (mL/min)	用法・用量
$30 \leq Ccr \leq 60$	1回 200mg を 12 時間毎に投与
$Ccr < 30$	1回 200mg を 24 時間毎に投与

病状により必要と判断された場合には 1 回量として 400mg を投与する。

なお、クレアチンクリアランス値 (mL/min) = [体重 (kg) × (140 - 年齢)] / [72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)]、女性の場合はこれに 0.85 を乗ずること¹⁾。

- (5) 血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは 10% 程度と大きな影響は受けない。血液透析中の患者への投与に際しては、必要に応じて低用量 (200mg) を 24 時間毎に投与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。〔「薬物動態」の項参照〕
- (6) 炭疽の治療には、臨床症状が緩解した場合には、速やかに経口剤投与に切り替え、計 60 日間投与することを、米国疾病管理センター (CDC) が推奨している。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 高度の腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するので、慎重に投与すること。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照)]
- うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者 [本剤には塩化ナトリウムが含まれている。]
- てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]
- 重症筋無力症患者 [症状を悪化させることがある。]
- 高齢者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「高齢者への投与」の項参照]
- QT 延長を起こすおそれのある患者 [QT 延長を起こすことがある。 (「重大な副作用」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

- 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

3. 相互作用

本剤はチトクローム P450 1A2 (CYP1A2) を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。

(1) 併用禁忌 (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
ケトプロフェン (皮膚外用剤を)	痙攣を起こすことがあるので、	併用により、ニューキノロン系抗菌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
除く) カピステン等	併用しないこと。	剤の GABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンの C _{max} が 7 倍、AUC が 10 倍それぞれ上昇し、血圧低下、傾眠、めまい等があらわれたとの報告がある。チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので、併用しないこと。	チザニジンの肝での代謝を阻害し、チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている。

(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
テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンの C _{max} が 17%、AUC が 22% それぞれ上昇したとの報告がある ²⁾ 。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。 肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある。	カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
フェニル酢酸系 非ステロイド性 消炎鎮痛剤 ジクロフェナク、 アンフェナク等 プロピオン酸系 非ステロイド性 消炎鎮痛剤 (ただし、 皮膚外用剤以外のケト プロフェンとは併用 禁忌) ロキソプロフェン、 プラノプロフェン、 ザルトプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤の GABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
シクロスポリン	相互に副作用 (腎障害等) が増強されるおそ	発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	れがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	抑制し、一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている。 肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。	発現機序の詳細は不明であるが、ワルファリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド、グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告 ³⁾ がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。
ロビニロール塩酸塩	ロビニロールのCmaxが60%、AUCが84%それぞれ上昇したとの報告がある。 ロビニロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じてロビニロールの用量を調節すること。	併用により、ロビニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。
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、作用が増強されるおそれがある。併用する場合には患者の状態を十分に観察すること。	発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿管からの排泄が阻害されるためと考えられている。
クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	本剤を併用した場合、QT延長がみられるおそれがある。	併用により、QT延長作用が相加的に増加するおそれがある。
クロザピン オランザピン	経口剤においてクロザピン及びその代謝物の血	併用により、左記薬剤の肝での代謝が阻害されるため

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中濃度が29%と31%それぞれ上昇したとの報告がある。左記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じて左記薬剤の用量調節をすること。	と考えられている。
シルデナフィルクエン酸塩	シルデナフィルのCmax及びAUCがそれぞれ約2倍上昇したとの報告がある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤を併用する場合は、フェニトインの血中濃度を測定するなど、観察を十分に行うこと。	機序不明

4. 副作用

承認時（本剤1回200mg 1日2～3回又は1回300mg 1日2回）及び使用成績調査（主に1日量として600mg）での調査症例3,628例中323例（8.90%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は肝機能障害106件（2.92%）、ALT（GPT）上昇47件（1.30%）、AST（GOT）上昇45件（1.24%）、発疹・蕁麻疹等26件（0.72%）等であった。（再審査終了時）

国内臨床試験において、本剤1回400mg 1日2回又は3回投与された38例中17例（44.7%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用はALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、肝機能異常、好酸球増多、血管炎、注射部位紅斑、注射部位反応であり、それぞれ2例（5.3%）に認められた。（用法・用量の一部変更申請時）

(1) 重大な副作用（0.1%未満）

- 1) ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること。
- 4) 間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 低血糖**：重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者、特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であら

われやすい) ので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 6) 痙攣：痙攣があらわれることがある（特に、腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい) ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 骨髄抑制, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少：骨髄抑制, 汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸：劇症肝炎, 著しい AST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害, 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。
- 9) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑, 急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 急性汎発性発疹性膿疱症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。
- 10) 急性腎不全, 間質性腎炎：急性腎不全, 間質性腎炎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。
- 11) アキレス腱炎, 腱断裂等の腱障害：アキレス腱炎, 腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、外国において、投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。
- 12) 錯乱, 抑うつ等の精神症状：錯乱, 抑うつ等の精神症状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。
- 13) 重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。
- 14) 血管炎：血管炎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。
- 15) QT 延長, 心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) : QT 延長, 心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) 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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症	発疹, 癢疹, 蕁麻疹, 発熱, 発赤 (結節性紅斑)	浮腫 (末梢, 血管, 顔面, 咽頭)	光線過敏症, 固定薬疹, 血清病様反応
腎臓	BUN 上昇, クレアチニン上昇		血尿, 結晶尿

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇		
循環器			頻脈, 失神, ほてり, 低血圧, 片頭痛
血液	好酸球増多, 貧血	赤血球減少, 白血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 血小板増加, 白血球増加	点状出血, プロトロンビン量増加, 溶血性貧血
消化器	下痢, 嘔気	食欲不振, 胃不快感, 腹部膨満感, 嘔吐, 口内炎	腹痛, 消化不良, 痔炎
感覚器		眼内異物感	味覚異常, 無嗅覚, 嗅覚錯誤, 一過性難聴, 耳鳴, 視覚異常
精神神経系		振戦, 頭痛, めまい	眠気, 無力症, 不眠症, 不安, 発汗, 悪夢, 幻覚, 精神病, 失調, 末梢性ニューロパシー (しびれ感等), 筋緊張亢進, 頭蓋内圧亢進, 激越, 意識障害
投与部位	注射部位反応 (血管痛, 静脈炎, 紅斑, 炎症等)		
その他		倦怠感, 高血糖	関節痛, 筋肉痛, モニリア症, 呼吸困難, 胸痛, 背部痛, 関節障害, 筋無力症, CK (CPK) 上昇

※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 関節障害が発現するおそれがあるので、本剤の投与についてはリスクとベネフィットを考慮し慎重に判断すること。〔複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者を対象とした臨床試験において、関節症と判断された被験者の割合はシプロフロキサシン 9.3% (31/335 例)、対照薬 6.0% (21/349 例) であった⁴⁾。また、動物実験 (幼若イヌ、幼若ラット) で関節異常が認められている。〕
- (2) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候と症状：腎毒性があらわれたとの報告がある。

処置：腎機能をモニターするとともに、水分及び電解質の補充を行う。シプロフロキサシンは腹膜透析、血液透析では少量 (10%程度) しか除去されない。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は点滴静注にのみ使用すること。
- (2) 投与前：寒冷期に結晶が析出することがあるので、このような場合には温めて結晶を溶解して使用すること。
- (3) 調製方法：原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈すること。
- (4) 調製時：本剤と配合した時に沈殿、混濁、変色が認められた場合には投与しないこと。特にアルカリ性の溶液と配合しないこと (本剤の pH は 3.9~4.5 の範囲である)。配合変化試験において、すべての注射剤が検討されているわけではないが、本剤と配合した直後から 24 時間後までに、沈殿等が観察された薬剤があるので、配合時には配合変化データを参照すること。
- (5) 投与方法：静脈内急速投与により、血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これらを予防するために注射部位、注射方法等について十分注意し、30 分以内の点滴静注は避けること。
- (6) その他の注意：分割投与しないこと。

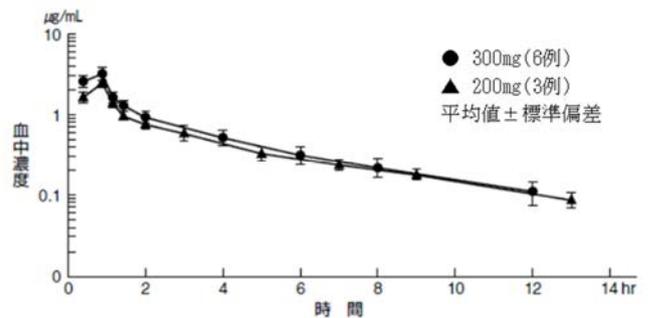
10. その他の注意

- (1) 大量投与 [750mg/回以上 (経口剤)] により結晶尿が認められたとの報告がある。
- (2) プロベネシドによる影響
プロベネシドとの併用により、本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが、 $t_{1/2}$ の延長と AUC の増加が認められたとの報告がある。
- (3) 遺伝毒性については、*in vitro* 試験の一部 (マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター-CHL 細胞を用いた染色体異常試験) 成績において、陽性を示したとする報告がある。
- (4) 光遺伝毒性については、ネズミチフス菌 TA104 を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている。

■ 薬物動態

健康成人における血中濃度

日本人健康成人に 1 回 200, 300mg を 1 時間点滴静注した場合、血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである^{5,6)}。



点滴静注 (単回) 時の薬物動態学的パラメータ

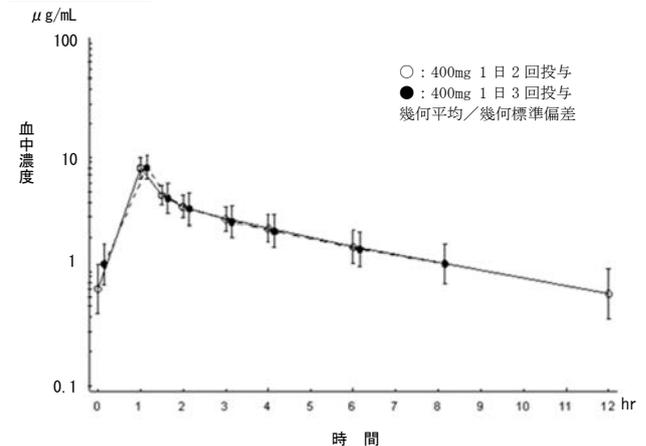
投与量	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	V_c (L)	V_{ss} (L)	CL_{tot} (L/hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
200mg	0.20 ± 0.01	3.5 ± 0.3	2.53 ± 0.16	29.1 ± 2.1	117.3 ± 16.0	30.3 ± 3.2	6.66 ± 0.73
300mg	0.12 ± 0.03	2.6 ± 0.3	3.33 ± 0.55	23.3 ± 7.4	111.8 ± 21.8	41.5 ± 9.3	7.49 ± 1.39

$t_{1/2}$: 半減期, C_{max} : 最高血中濃度, V_c : 体循環分布容積
 V_{ss} : 定常状態分布容積, CL_{tot} : 総クリアランス
AUC: 血中濃度時間曲線下面積

外国人健康成人に 1 回 200~400mg を 1 時間点滴静注した結果、本剤の薬物動態は 400mg まで線形であることが示唆された^{7,8)}。

患者における血中濃度

日本人患者に 1 回 400mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回 1 時間点滴静注反復投与した場合の投与開始 3~6 日目における血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである⁹⁾。



患者における薬物動態学的パラメータ

投与量	$AUC_{\tau, ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2, ss}^*$ (hr)
400mg 1 日 2 回	25.8 (23.4) [21]	8.07 (22.5) [22]	2.44~8.10 [23]
400mg 1 日 3 回	22.2 (28.8) [8]	8.14 (24.1) [8]	3.00~4.54 [8]

幾何平均 (変動係数%) [例数], *: 範囲

分布

体液，組織内移行性は良好であり，喀痰，胆汁，死腔液，腹水への移行が認められた^{10~12)}。

また，外国人で肺組織，胆汁，女性性器組織（陰，卵巣，卵管，子宮），副鼻腔粘膜，前立腺で血中濃度と同程度もしくはそれ以上，腹膜及びその滲出液，腹水，皮膚，脂肪組織，扁桃で血中濃度と同程度の体液及び組織中濃度が認められている¹³⁾。

代謝

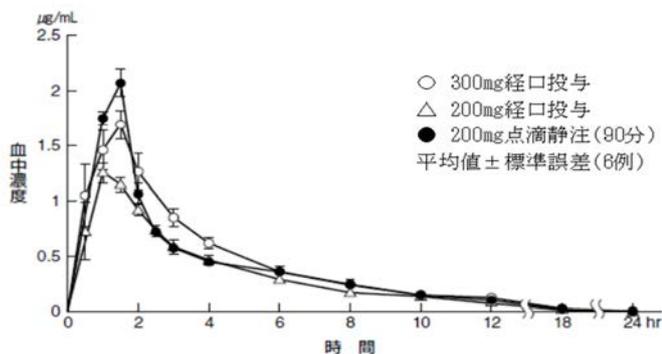
健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合，血中及び尿中代謝物として脱エチレン体（M1），N-硫酸抱合体（M2），オキソ体（M3）の3種が検出されている。血中濃度推移から求めた未変化体に対する存在比はそれぞれ1.8%，4.8%，7.3%と低かった⁶⁾。

排泄

本剤は主として腎臓から排泄される。健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合，投与量に対する投与後24時間までの尿中排泄率は未変化体：58.1%，代謝物M1：1.0%，M2：2.6%，M3：4.6%であり，未変化体と代謝物あわせて66.3%である⁶⁾。

経口投与との比較

健康成人男子（20～22歳）6名を対象に本剤200mgを90分点滴静注により，シプロキサシ錠200mg及び300mg（100mg錠2錠または3錠）を経口投与により，クロスオーバー法にてそれぞれ単回投与した。本剤200mg点滴静注時の血中濃度は投与終了時に200mg経口投与時より1.5倍高いピーク値（Cmax）を示し，その後は比較的速やかに低下し，経口投与時と同様の推移で消失した。また，200mg点滴静注時のAUC_{0-∞}は，経口投与時の1.2倍であった。なお，200mg点滴静注時の血中濃度を300mg経口投与時（承認通常用量の範囲外）と比較したとき，Cmaxは1.2倍，AUCは0.9倍であった。シプロキサシ錠の経口投与時のバイオアベイラビリティは，82.5%であった¹⁴⁾。



経口投与時及び点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	CLtot (L/hr)	AUC (µg·hr/mL)
300mg 経口投与	1.71 ±0.17	0.98 ±0.16	0.58 ±0.14	3.40 ±0.22	—	7.31 ±0.50
200mg 経口投与	1.41 ±0.09	0.98 ±0.13	0.61 ±0.10	3.49 ±0.24	—	5.42 ±0.21
200mg 点滴静注 (90分)	2.06 ±0.07	1.50 ±0.00	0.24 ±0.05	3.89 ±0.17	30.6 ±1.3	6.60 ±0.27

経口剤1回300mg投与は，承認通常用量の範囲外である。

高齢者の血中濃度

高齢者（70～76歳）に1回200mg，1日1回1時間点滴静注（1例），1回300mg1時間1日2回点滴静注（4例）した場合，健康成人と比較してAUCの増加，CLtotの低下が認められ，またCmaxの増加，Vssの低下が示唆された^{10,11)}。

高齢者における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	年齢 (歳)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	Cmax (µg/mL)	Vc (L)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
200mg 1時間点滴	71	0.27	2.6	3.51	24.9	69.0	28.8	6.95
	70	0.11	2.7	3.53	24.8	97.2	29.8	10.08
300mg 1時間点滴	71	0.30	3.5	5.71	24.3	77.6	22.6	13.29
	75	0.71	3.6	3.13	73.5	108.8	24.4	12.31
	76	0.47	3.5	5.16	36.6	75.4	19.5	15.37

小児患者の血中濃度 [参考：外国人]

外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果，非嚢胞性線維症小児患者（体重30kg，クレアチニンクリアランス100mL/minを想定）におけるクリアランス及び分布容積の母集団平均値はそれぞれ0.60L/h/kg及び2.16L/kgであり，承認用法・用量を投与した際の薬物動態は，小児患者と成人患者とで明らかな差はないことが推定された¹⁵⁾。

腎機能障害患者での薬物動態 [参考：外国人]

クレアチニンクリアランス値（Ccr）により腎機能正常例（Ccr>90）（10例），軽度障害者（61≤Ccr≤90）（11例），中等度障害者（31≤Ccr≤60）（11例）及び，重度障害者（Ccr≤30）（10例）の4群に分け，1回400mg（重度障害者に対しては300mg）を8～12時間毎に本剤を点滴静注にて反復投与したところ，腎機能低下に伴い血中濃度の上昇，半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められている¹⁶⁾。

腎機能障害患者における点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

クレアチニンクリアランス 投与量・投与間隔	Cmax (mg/L) 1日目	AUC (mg·hr/L) 1日目	AUC ₀₋₂₄ ^c (mg·hr/L) 1日目	t _{1/2} (hr) 1日目	CLtot (L/hr/kg) 1日目	CLr (L/hr/kg) 1日目
Ccr>90 ^a	3.80 (14)	10.2 (19)	32.5 (18)	4.59 (16)	0.45 (20)	0.234 (12)
400mg 8時間毎(10例)						
61≤Ccr≤90 ^a	4.59 (20) ^b	15.4 (22) ^b	50.4 (22) ^b	5.23 (32)	0.33 (19) ^b	0.138 (80)
400mg 8時間毎(11例)						
31≤Ccr≤60 ^a	5.35 (28) ^b	21.5 (26) ^b	48.3 (24) ^b	5.72 (32)	0.23 (20) ^b	0.087 (47) ^b
400mg 12時間毎(11例)						
Ccr≤30 ^a	4.28 (21) ^b	30.1 (28) ^b	66.3 (29) ^b	8.33 (30) ^b	0.13 (26) ^b	0.018 (86) ^b
300mg 12時間毎(10例)						

a：単位 mL/min/1.73m²

幾何平均（変動係数%）

b：p<0.05 (vs. Ccr>90^a group)

c：AUC_{0-∞,ss}×投与回数/日

Ccr：クレアチニンクリアランス（24時間内因性クレアチニンクリアランス試験による）

CLr：腎クリアランス

血液透析患者での薬物動態 [参考：外国人]

血液透析を受けている慢性腎障害患者7例を対象として，本剤400mgをクロスオーバー法により，血液透析終了直後及び血液透析開始2時間前にそれぞれ単回点滴静注（1時間）した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりである。パラメータに両投与時期間で大差は認められず，血液透析により除去されたシプロキサシ錠は10%程度と考えられた¹⁷⁾。

血液透析前後における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与時期	Cmax (mg/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg·hr/L)	AUC (mg·hr/L)	AUC _{rem} (kg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	CLr (L/hr)	CLd (L/hr)
血液透析後	7.01 (44)	39.4 (41)	44.7 (56)	8.84 (50)	12.5 (68)	129.2 (22)	8.95 (56)	0.10 (169)	1.18 (85)
血液透析 2時間前	5.71 (45)	34.6 (46)	38.4 (55)	7.65 (45)	11.4 (62)	160.4 (27)	10.4 (55)	0.11 (158)	2.44 (37)

CLd (dialysate clearance)：血液透析によるクリアランス

AUC_{rem}：体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化した AUC

幾何平均（変動係数%），7例

〈参考〉

1. 局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉内投与）において，軽度の組織障害性が観察されたが，サルにおける4週間反復点滴静脈内投与試験では，投与部位における局所刺激性は認められなかった。

2. 関節毒性

幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた反復投与試験（経口）において、関節軟骨のびらん等が認められた。成熟動物（サル）を用いた反復静脈内投与試験においてはいずれの試験でも関節毒性は認められなかった。

3. 眼毒性

サルを用いた 4, 13, 26 週間反復静脈内投与試験において、いずれの試験でも眼毒性を示唆する所見は認められなかった。ネコを用いた 2 週間静脈内投与試験において、ERG（網膜電位図）及び VEP（視覚誘発脳波）に関して異常は認められなかった。

4. 腎毒性

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験において、それぞれ高用量群 [ラット（4 週間：80mg/kg/日、26 週間：20, 40mg/kg/日）、サル（4 週間：30mg/kg/日、13 週間：18mg/kg/日、26 週間：20mg/kg/日、4 週間/点滴静脈内投与：20mg/kg）] で尿中に排泄されたシプロフロキサシンが再結晶化したことに起因すると考えられる尿細管変化が認められた。

また、ウサギを用いた反復静脈内投与試験において、30mg/kg/日群で正常ウサギに尿細管拡張が、腎障害ウサギに病理組織学的所見の悪化がみられ、無毒性量は 10mg/kg/日であった。

5. 光毒性

マウスに静脈内投与後 UVA を照射したが、光毒性は 100mg/kg/日においても認められなかった。

6. ヒスタミン遊離能

ラット腹腔肥満細胞及びヒト皮膚肥満細胞を用いた *in vitro* 試験¹⁸⁾において、200 µg/mL 以上の高濃度ではヒスタミン遊離が認められた。

■ 臨床成績

1. 成人

(1) 1 回 200mg 1 日 2 回あるいは 3 回、及び 1 回 300mg 1 日 2 回投与時の有効性

前治療注射剤（第 3 世代セフェム系、カルバペネム系）無効例^{*}での有効性

疾患名	有効率			
	①に該当する症例	②に該当する症例	その他の症例	合計
敗血症	0/1	3/3	3/4	6/8 (75.0)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/10 (90.0)	8/8 (100)	31/33 (93.9)	48/51 (94.1)
肺炎	4/5	5/5	100/120 (83.3)	109/130 (83.8)
胆嚢炎、胆管炎	3/4	0/2	11/12 (91.7)	14/18 (77.8)
腹膜炎	6/8 (75.0)	2/2	13/17 (76.5)	21/27 (77.8)
合計	22/28 (78.6)	18/20 (90.0)	158/186 (84.9)	198/234 (84.6)

※：前治療注射剤無効の定義：本剤投与開始 3 日前までに第 3 世代セフェム系あるいはカルバペネム系注射用抗菌剤が 3 日間以上投与され十分な効果が得られなかった症例

①：第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤無効例

②：カルバペネム系注射用抗菌剤無効例

首記の適応症に対する本剤の有効率は第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤無効例で 78.6% (22/28 例)、カルバペネム系注射用抗菌剤無効例で 90.0% (18/20 例) であった。起炎菌別有効率ではブドウ球菌属では 68.8% (11/16 例)、腸球菌属では 92.3% (12/13 例)、大腸菌では (4/5 例)、クレブシエラ属では 57.1% (4/7 例)、エンテロバクター属では 87.5% (7/8 例)、緑膿菌では 80.8% (21/26 例) であった。

細菌性肺炎を対象に本剤 1 回 300mg あるいは対照薬としてセフトラジジム水和物 1 回 2g、それぞれ 1 日 2 回点滴静注を

行った比較試験における有効率は、本剤 85.7% (78/91 例)、対照薬 84.0% (63/75 例) であり、臨床効果における同等性（非劣性）が検証された。一方、細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤 78.9% (30/38 例)、対照薬 100% (28/28 例) と本剤が有意に劣っていた。起炎菌別にみると、肺炎球菌単独菌感染例で本剤の菌消失率が 58.3% (7/12 例) と対照薬 100% (8/8 例) に比較して低値を示した¹⁹⁾。

重症あるいは難治性感染症（内科、泌尿器科及び外科系）患者を対象として本剤 200mg 1 日 2～3 回又は 300mg 1 日 2 回点滴静注した後期第 II 相試験における複雑性尿路感染症患者での有効率は 40.6% (13/32 例) と低かった¹¹⁾。

(2) 1 回 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回投与時の有効性

重症又は他の抗菌剤で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象に本剤 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回点滴静注を行った臨床試験における治療判定時（最終投与後 5～10 日目）の細菌性肺炎での治療率（「治療」であった被験者の割合）は 70.0% (14/20 例) であった。細菌学的効果が判定できた症例での治療判定時の菌消失率は 54.5% (6/11 例) であった⁹⁾。

本剤の適応症におけるインフルエンザ菌に対する有効性は承認時までの集積症例では検証されていない。

炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

2. 小児 [参考：外国人]

複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者（1～17 歳）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、治療判定時（治療終了後 5～9 日目）の臨床効果が「治療」又は「改善」であった被験者の割合は、シプロフロキサシン^{*}95.7% (202/211 例)、対照薬^{**}92.6% (214/231 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は、3 [-1.3, 7.3] %で、対照に対する非劣性（非劣性マージン：10%）が検証された。治療判定時の菌消失率はシプロフロキサシン 86% (178/206 例)、対照薬 81% (181/224 例) であった⁴⁾。

嚢胞性線維症の肺感染増悪の小児患者（5～17 歳）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合は、シプロフロキサシン^{*}100% (41/41 例)、対照薬^{***}100% (43/43 例) であり、投与終了時の 1 秒量 (FEV₁) のベースラインからの変化率は、シプロフロキサシン 12.3%、対照薬 16.4% であった²⁰⁾。

炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

^{*}：静注剤又は経口剤

^{**}：セフトラジジムとセフィキシム又はトリメトプリム・スルファメトキサゾールとの併用レジメン

^{***}：トブラマイシンとセフトラジジムの併用レジメン

■ 薬効薬理

抗菌作用

1. グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属に対して優れた抗菌作用 (*in vitro*) を示す。なお、ブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、エンテロバクター属 (*Enterobacter cloacae*) 及び緑膿菌においては経口剤承認時に比べて感受性の低下傾向が認められている^{21～26)}。

2. 臨床分離株に対する抗菌作用はグラム陽性菌において MIC₅₀ が 0.39～3.13 µg/mL、グラム陰性菌においては MIC₅₀ が ≤0.025～1.56 µg/mL である^{21～23)}。

3. 黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌のマウス全身感染症モデルに静脈内及び経口投与した試験では、いずれの菌株においても静脈内投与の治療効果は経口投与より優れ、ED₅₀ 値は約 1/14～1/6 倍である²⁷⁾。

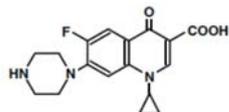
4. 雌雄アカゲザルに炭疽菌芽胞を吸入曝露させた後の肺炭疽に対する発症抑制効果が検討された。同菌株に対する MIC は 0.08 μg/mL であった。吸入曝露 24 時間後より本剤を 30 日間経口投与した結果、非治療群 (10 例中 9 例死亡：吸入曝露後 3~8 日以内) と比較し、本剤投与群 (9 例中 1 例死亡：投与終了後 6 日目) で有意な死亡率の低下が認められた²⁸⁾。

作用機序

細菌の DNA ジャイレースに作用し、DNA 合成を阻害する。抗菌作用は殺菌的で溶菌作用が認められる。最小発育阻止濃度は最小殺菌濃度とほぼ一致し、細菌の対数増殖期だけでなく休止期にも作用する²⁹⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：シプロフロキサシン (Ciprofloxacin) JAN
(Ciprofloxacin INN)
(略号：CPFx)

化学名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

分子式：C₁₇H₁₈FN₃O₃

分子量：331.34

性状：本品は微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。本品は酢酸 (100) に溶けやすく、0.1mol/L 塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液にやや溶けにくく、ジクロロメタンに極めて溶けにくく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール (99.5)、アセトン、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

■ 取扱い上の注意

1. 製品の品質を保持するため、ソフトバッグの外袋は使用時まで開封しないこと。
2. 外袋の内側に内容液の漏出が認められる場合は、無菌性が損なわれている可能性があるため、使用しないこと。
3. 排出口をシールしているフィルムが万一はがれているときは使用しないこと。
4. 使用後の残液は使用しないこと。
5. 連結管による混合投与の場合は、Y字型連結にして使用すること。
6. 注射針はゴム栓の刺針部 (中央の凹部) にまっすぐ刺し入れること。また、同一個所に繰り返し刺さないこと。
7. 大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要である。

■ 包装

注射剤 200mg ソフトバッグ 100mL×10

■ 主要文献

- 1) Cockcroft, D.W. et al. : *Nephron*, **16**, 31 (1976)
- 2) 二木芳人他：基礎と臨床, **20** (17), 8903 (1986)
- 3) Roberge, R.J. et al. : *Ann. Emerg. Med.*, **36** (2), 160 (2000)
- 4) Cyrus P. : バイエル薬品社内資料 [複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者における二重盲検試験 (外国人)] (2003)
- 5) 安永幸二郎他：基礎と臨床, **31** (7), 2433 (1997)
- 6) 東 純一他：基礎と臨床, **31** (8), 2701 (1997)
- 7) Rogge M.C. et al. : バイエル薬品社内資料 [健康成人における薬物動態 (外国人, 300 及び 400mg)] (1990)

- 8) Lettieri J.T. et al. : バイエル薬品社内資料 [健康成人における薬物動態 (外国人, 200 及び 400mg)] (1990)
- 9) Sampson-Landers, C. : バイエル薬品社内資料 [肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の日本人患者における高用量の非盲検試験] (2015)
- 10) 原 耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45** (11), 923 (1997)
- 11) 小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, **45** (10), 846 (1997)
- 12) 相川直樹他：日本化学療法学会雑誌, **45** (11), 936 (1997)
- 13) Bergan, T. : *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, **13**, 103 (1990)
- 14) 安永幸二郎他：基礎と臨床, **31** (7), 2503 (1997)
- 15) Rajagopalan P. et al. : バイエル薬品社内資料 [小児患者における薬物動態 (外国人)] (2003)
- 16) Shah, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **38**, 103 (1996)
- 17) Hogan, C. et al. : バイエル薬品社内資料 [血液透析患者における薬物動態 (外国人)] (1993)
- 18) 中川武正他：炎症, **15** (4), 337 (1995)
- 19) 原 耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45** (11), 901 (1997)
- 20) Church, D.A. et al. : バイエル薬品社内資料 [囊胞性線維症の小児患者における二重盲検試験 (外国人)] (1995)
- 21) 西野武志：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (1997)
- 22) 井上松久：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (1994)
- 23) 中根たみ子他：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (1997)
- 24) Saito, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **18**, 251 (1986)
- 25) 山口恵三他： *Jpn. J. Antibiotics*, **61**, 241 (2008)
- 26) Takesue, Y. et al. : *J. Infect. Chemother.*, **18**, 816 (2012)
- 27) 西野武志他： *Chemotherapy*, **42**, 140 (1996)
- 28) Friedlander, A.M. et al. : *J. Inf. Dis.*, **167**, 1239 (1993)
- 29) 山下 悟他： *Chemotherapy*, **33** (S-7), 1 (1985)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士フィルムファーマ株式会社 お客様相談室
東京都港区西麻布二丁目 26 番 30 号
TEL : 0120-121210 FAX : 03-6418-3880

販売元 富士フィルムファーマ株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

® : バイエルグループの登録商標

1.9 一般的名称に係る文書

1996年4月9日開催の医薬品名称調査会において表 1.9- 1のとおりに決定され、1996年6月25日付薬研第24号により一般的名称が通知された。

表 1.9- 1 一般的名称及び化学名

一般的名称 (JAN)	日本名：シプロフロキサシン 英名：Ciprofloxacin
化学名	日本名：1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸 英名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

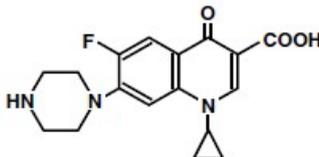
また、国際一般的名称 (INN) を表 1.9- 2に示した。

表 1.9- 2 INN 及び化学名

INN	Ciprofloxacin
化学名	1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸																																							
構造式																																								
効能・効果	<p>〈適応菌種〉</p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈適応症〉</p> <p>敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p>																																							
用法・用量	シプロフロキサシンとして、通常、成人には1回300mgを1日2回点滴静注する。原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1時間かけて投与する（30分以内の点滴静注は避ける）。																																							
劇薬等の指定																																								
市販名及び有効成分・分量	製剤：シプロキサシ注 200mg（1バッグ中シプロフロキサシン200mg含有） シプロキサシ注 300mg（1バッグ中シプロフロキサシン300mg含有）																																							
毒性	<p>急性：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>LD₅₀(mg/kg)</th> <th>静脈</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス♂</td> <td>252</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>255</td> </tr> <tr> <td>ラット♂</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>173</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週</td> <td>腹腔内</td> <td>5、20、80</td> <td>20</td> <td>80mg/kg/日：網状赤血球数の増加、尿細管腎症</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>4週</td> <td>静脈</td> <td>3、10、30</td> <td>10</td> <td>30mg/kg/日：血中尿素及びクレアチニンの上昇を伴う尿細管変化</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>13週</td> <td>静脈</td> <td>2、6、18</td> <td>6</td> <td>18mg/kg/日：軽度の遠位尿細管変化、投与部位における静脈周囲炎の亢進</td> </tr> </tbody> </table>						LD ₅₀ (mg/kg)	静脈	マウス♂	252	♀	255	ラット♂	167	♀	173	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週	腹腔内	5、20、80	20	80mg/kg/日：網状赤血球数の増加、尿細管腎症	サル	4週	静脈	3、10、30	10	30mg/kg/日：血中尿素及びクレアチニンの上昇を伴う尿細管変化	サル	13週	静脈	2、6、18	6	18mg/kg/日：軽度の遠位尿細管変化、投与部位における静脈周囲炎の亢進
LD ₅₀ (mg/kg)	静脈																																							
マウス♂	252																																							
♀	255																																							
ラット♂	167																																							
♀	173																																							
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																			
ラット	4週	腹腔内	5、20、80	20	80mg/kg/日：網状赤血球数の増加、尿細管腎症																																			
サル	4週	静脈	3、10、30	10	30mg/kg/日：血中尿素及びクレアチニンの上昇を伴う尿細管変化																																			
サル	13週	静脈	2、6、18	6	18mg/kg/日：軽度の遠位尿細管変化、投与部位における静脈周囲炎の亢進																																			

毒性 (続き)	慢性： 動物種 投与期間 投与経路 投与量 無毒性量 主な所見 (mg/kg/日) (mg/kg/日) ラット 26週 腹腔内 5、10、20、40 10 5mg/kg/日以上：抗菌薬共通の変化である盲腸重量の増加 20mg/kg/日以上：腎尿細管上皮の再生 40mg/kg/日：貧血傾向、脾臓、肝臓及び副腎重量の増加、前立腺重量の減少、腎尿細管上皮の変性 サル 26週 静脈 5、10、20 10 20mg/kg/日：間質性腎炎を伴う尿細管腎症
副作用	副作用発現率 30/413=7.3% 臨床検査値異常変動率 副作用の種類 件数 臨床検査値異常の種類 発現件数/検査例数 嘔気 5 GPT上昇 33/401 (8.2%) 静脈炎 5 GOT上昇 29/402 (7.2%) 下痢 2 γ -GTP上昇 15/365 (4.1%) 血管炎 2 好酸球増多 14/374 (3.7%) 血管痛 2 Al-P上昇 14/391 (3.6%) 等 等
会社	製造販売：バイエル薬品株式会社 原体：輸入 製剤：製造

(変更)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	<p>成人</p> <p>〈<u>適応菌種</u>〉 本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈<u>適応症</u>〉 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p> <p>小児</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>〈<u>適応菌種</u>〉 本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌</p> <p>〈<u>適応症</u>〉 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽</p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</p>
用法・用量	<p>成人</p> <p><u>通常、シプロフロキサシンとして、1回400mgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。</u></p> <p>小児</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><u>複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回6～10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。</u></p> <p><u>炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。</u></p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染を伴う症状の改善</p> <p><u>通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。</u></p>
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤：シプロキサシ注 200mg (1バッグ中シプロフロキサシン200mg含有)
毒性	

副 作 用	<u>(初回承認時) 注1)</u>			
	副作用発現率	30/413=7.3%	臨床検査値異常変動率	
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	発現件数/検査例数
	嘔気	5	GPT上昇	33/401 (8.2%)
	静脈炎	5	GOT上昇	29/402 (7.2%)
	下痢	2	γ-GTP上昇	15/365 (4.1%)
	血管炎	2	好酸球増多	14/374 (3.7%)
	血管痛	2	Al-P上昇	14/391 (3.6%)
		等		等
	<u>(本承認申請時) 注2)</u>			
	副作用発現率	17/38=44.7%		
	副作用の種類	件数		
	<u>GPT上昇</u>	<u>2</u>		
	<u>GOT上昇</u>	<u>2</u>		
	<u>肝機能異常</u>	<u>2</u>		
	<u>好酸球増多</u>	<u>2</u>		
	<u>血管炎</u>	<u>2</u>		
	<u>注射部位紅斑</u>	<u>2</u>		
	<u>注射部位反応</u>	<u>2</u>		
		等		
会 社				

下線部：今回の承認申請における変更箇所

注1)：国内後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計4試験でみられた副作用

注2)：400mg 1日2回又は3回投与の国内第Ⅲ相試験でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書 (案)

平成 年 月 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所 : 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
氏名 : バイエル薬品株式会社
代表取締役社長 カーステン・ブルン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2000年9月22日	薬効分類	876421
再審査期間		承認番号	21200AMY00205000
国際誕生日	1987年1月31日		
販売名	シプロキサソ注 200mg		
有効成分	シプロフロキサシン		
含量及び剤型	含量: 1 バッグ (100mL) 中、シプロフロキサシン 200mg を含有 剤型: 注射液		
用法及び用量	成人 通常、シプロフロキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて 1 日 3 回に増量できる。 小児 1. 一般感染症 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎: 通常、シプロフロキサシンとして、1 回 6 ~10mg/kg を 1 日 3 回、1 時間かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 回量 400 mg を超えないこととする。 炭疽: 通常、シプロフロキサシンとして、1 回 10mg/kg を 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 回量 400 mg を超えないこととする。 2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善		

	通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。
効能又は効果	<p>成人</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属</p> <p>〈適応症〉 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽</p> <p>小児</p> <p>1. 一般感染症</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌</p> <p>〈適応症〉 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽</p> <p>2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善</p>
承認条件	
備考	<p>再審査期間終了</p> <p>担当者： メディカルアフェアーズ本部ファーマコビジランス PHVリスクマネジメント 林 真由美 (連絡先) TEL：06-6133-6551 FAX：06-6344-2342</p>

変更の履歴	
前回提出日	該当せず
変更内容の概要：	該当せず
変更理由：	該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
QTc間隔延長（Torsades de pointesを含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬は、QTc間隔延長を惹起することが報告されている。Torsades de pointesは致命的転帰をたどる可能性がある。非臨床試験及び市販後の臨床経験から、シプロフロキサシンによるQTc間隔延長及びTorsades de pointesのリスクは比較的低いことが報告されている。高齢者やQTc間隔を延長する可能性のある薬剤を服用している患者では、リスクが高くなる。また、女性はQTc間隔延長の傾向がある。国内外の市販後において、関連が否定できない重篤なQTc間隔延長やTorsades de pointesを発現した症例が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、QTc間隔延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）に関する注意を記載し、注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるQTc間隔延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用を推進し、安全性の確保を図る。</p>

過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬に対する過敏症は、即時型反応が最も頻繁に報告されている。一方、遅延型反応も起こりうると考えられている。シプロフロキサシンを用いた臨床試験成績によると、アレルギー反応、アレルギー性浮腫、血管浮腫の発現率は、1/10000～1/1000であった。アナフィラキシー様症状及びアナフィラキシーショックの発現率はさらに低い（1/10000以下）。国内外の市販後において、関連が否定できない重篤なショックやアナフィラキシー様症状が発現した症例が報告されている。致命的な転帰をたどった症例も報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロフィールは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに過敏症、ショック、アナフィラキシー様症状に関する注意を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による過敏症、ショック、アナフィラキシー様症状の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用を推進し、安全性の確保を図る。</p>
抗菌薬投与に関連した下痢（偽膜性大腸炎を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>胃腸障害は、抗菌薬の副作用のうちで発現頻度の高い副作用である。偽膜性大腸炎は、抗菌薬投与後に正常な腸管細菌叢が変化することによりクロストリジウム・ディフィシレが著しく増殖し、その産生毒素により惹起される疾患である。シプロフロキサシンを用いた臨床試験成績によると、抗菌薬に関連した大腸炎の発現はまれ（1/10000～1/1000）であったが、国内外の市販後において、関連が否定できない重篤な偽膜性大腸炎などが発現した症例が報告されている。致命的転帰をたどった症例も報告されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、大腸炎（偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある）に関する注意を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による偽膜性大腸炎などの血便を伴う重篤な大腸炎の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>中枢神経系への影響（痙攣、精神症状）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬は、前臨床試験において、GABA神経系の抑制、あるいはNMDA神経系の刺激により、神経興奮を促進することが報告されている。フルオロキノロン系抗菌薬により、錯乱、抑うつ、痙攣などの中枢神経系副作用が惹起されることが知られている。中枢神経系に対する刺激作用は非ステロイド性抗炎症剤等との薬物相互作用としても発現する可能性がある。</p> <p>国内外の市販後において、関連が否定できない重篤な痙攣及び重篤な譫妄、幻覚などが発現した症例が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、痙攣、錯乱、抑うつ等の中枢神経系反応に関する注意を、「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに、てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者を記載し、注意喚起する。また、「併用注意」にフェニル酢酸系及びプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による痙攣、錯乱、抑うつ等の精神症状の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
肝毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬により、肝酵素の上昇が惹起されることがある。とくに、軽度のALTの増加が特徴である。国内外の市販後において、関連が否定できない重篤な劇症肝炎、肝障害、肝機能障害、胆汁うっ滞、黄疸が発現した症例の報告がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロフィールは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸などの肝毒性に関する注意を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による劇症肝炎、肝機能障害、黄疸等の肝毒性の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>

アキレス腱炎及び腱断裂	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬は、結合組織の組織構造に影響を及ぼす可能性が知られており、腱炎や腱断裂などの副作用を惹起することが報告されている。腱障害の発現時期は一定しておらず、シプロフロキサシン投与後48時間以内から、投与中止数カ月後に発現したとの報告がある。国内外の市販後において、関連が否定できない重篤なアキレス腱断裂、腱炎などが発現した症例の報告がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、アキレス腱断裂、腱断裂等の腱障害について記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるアキレス腱炎、腱断裂等の腱障害の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
重症筋無力症の悪化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬は、重症筋無力症を悪化させる可能性が報告されている。2010年にFDAは、すべてのフルオロキノロン系抗菌薬に対し、添付文書の重症筋無力症の悪化に関する記載の変更を求めている。一方、臨床試験及び国内外の市販後において、重症筋無力症を悪化させた報告はまれである。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、重症筋無力症の悪化について記載し、また「慎重投与」に重症筋無力症患者を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による重症筋無力症の悪化の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>低血糖</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬において発現が知られており、本剤及び類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な低血糖が報告されている。また、スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがあるとの報告がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、低血糖を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による低血糖の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な症例が報告されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。 <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な症例が報告されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
	<p>急性腎不全、間質性腎炎</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な症例が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、急性腎不全、間質性腎炎を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による急性腎不全、間質性腎炎の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>血管炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な症例が報告されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。 <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、血管炎を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による血管炎の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な症例が報告されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、横紋筋融解症を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による横紋筋融解症の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後において、因果関係が否定できない重篤な症例が報告されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、間質性肺炎を記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による間質性肺炎の発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

重要な潜在的リスク	
小児の関節症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬は、軟骨等の結合組織の構造に影響を及ぼす可能性が報告されている。臨床治療用量の1.3～3.5倍高用量のシプロフロキサシンを2週間投与したところ、幼若犬の関節に変形が認められたとの報告がある。一方、嚢胞性線維症の小児（5-17歳）及び複雑性尿路感染/腎盂腎炎の小児（1-17歳）に対しシプロフロキサシンを投与した臨床試験において、薬剤の関連が疑われる軟骨あるいは関節毒性は認められていない。文献報告では、小児において、筋骨格系の副作用の報告頻度が最も高いとの報告がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（小児） 2. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <p>国内において、小児に対してシプロキサシン注を投与した際の安全性を調べた後ろ向き調査では、関節毒性に関連する副作用は認められなかったが、通常の医薬品監視計画を介して、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集するとともに特定使用成績調査を実施することにより、発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能効果に関連する使用上の注意」及び「小児等への投与」の項に、本剤における小児の関節毒性の可能性について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による小児の関節毒性の可能性について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>
末梢性ニューロパシー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>フルオロキノロン系抗菌薬は、中枢神経系の副作用を引き起こす可能性が知られているが、末梢神経系に対しても副作用を惹起する可能性が報告されている。2013年7月にFDAはフルオロキノロン系抗菌薬に対し、市販後及び文献の検討結果から末梢性ニューロパシーの転帰として回復が見込めない場合があること等を追記するよう求めている。国内外の市販後あるいは文献において、重篤な末梢性ニューロパシー及び多発ニューロパシーが報告されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品監視活動として、市販直後調査（小児）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内外の市販後データから、小児及び高用量使用患者に対する安全性プロファイルは、従前の患者集団におけるそれと比較して、差異はないと考えられることから、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集し、発現状況を把握する。 ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、末梢性ニューロパシーを記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による末梢性ニューロパシーの発生状況について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。</p>

重要な不足情報

小児患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

国内において、小児の感染症患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、また、後ろ向きに行った国内小児使用実態調査においても、小児における適応疾患の症例数は6例であり、日本人小児患者への投与時の安全性データは限られているため。

医薬品安全性監視計画の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査（小児）
 2. 特定使用成績調査（小児）

【選択理由】

- ・ 通常の医薬品監視計画を介して、国内外の自発報告、文献報告等から関連情報を収集するとともに、特定使用成績調査を実施することにより、使用実態下における小児患者への投与時の安全性に関する情報を収集し、副作用等の発現状況を把握する。
- ・ 小児の適応は、新たな診療科での使用となることから、本剤の安全性情報の提供と収集を徹底して行うことで、適正使用の推進を図る。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「小児等への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに、小児を対象とした臨床試験における関節症の発現状況、幼若動物を用いた非臨床試験における関節毒性に関する情報を記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査（小児）による情報提供を実施する。

【選択理由】

小児患者への投与時の安全性について、医療関係者に情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し、安全性の確保を図る。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での小児感染症患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 後ろ向きに行った国内小児使用実態調査では、小児における適応疾患の症例数が少ないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（小児）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 中央登録方式により特定使用成績調査を実施し、小児における有効性に関する情報を収集する。
国内小児臨床分離株のシプロフロキサシンに対する感受性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日本人小児患者由来の臨床分離株の本剤に対する感受性データは現時点で得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（小児臨床分離株の感受性）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 小児患者から臨床分離株（大腸菌及び緑膿菌）を収集し、感受性を測定する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献報告、学会報告、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（小児）	
	実施期間：適応追加承認取得から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（小児）	
	<p>【安全性検討事項】 小児の関節症</p> <p>【目的】 本剤の効能・効果に従って本剤を使用する小児感染症患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とする。</p> <p>【実施計画書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：2015年10月1日～2018年12月31日（3年3ヵ月） ・ 調査方式：中央登録方式 ・ 登録目標症例数：調査実施施設における登録期間中の全投与症例（45例程度が収集される見込み） ・ 観察期間：本剤投与終了1ヵ月後まで。ただし、関節障害については、投与終了1年後の情報も可能な限り集積する。 <p>【実施計画の根拠】 実施期間：可能な限り登録症例数を集積するために登録期間を調査開始から3年と設定した。登録期間及び調査票回収までの期間を考慮し、実施期間を3年3ヵ月と設定した。なお、関節障害については、投与終了1年後の情報が得られない症例についても調査期間終了までに可能な限り情報を集積するものとする。</p> <p>登録目標症例数： 小児専門病院における使用実態を考慮し、登録目標症例数を設定した。</p> <p>観察期間の設定根拠： 承認申請時の臨床試験における観察期間が、本剤投与終了1ヵ月後までと設定されていたことから、本剤投与終了1ヵ月後までと設定し、関節障害については、投与終了1年後の情報も可能な限り集積することとした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告のデータロックに合わせて評価・報告を実施する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及</p>

びその開始の決定基準】

調査結果により新たなリスクが特定された場合、添付文書改訂、情報提供資料やお知らせ文書配布等の更なる措置の可能性がある。

措置を開始する決定基準は、バイエル薬品社内における定期的な安全性評価会議（Safety Review Meeting）、あるいは緊急な検討・対応に関する臨時的な会議をもって、検討の上で決定する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（小児）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照
特定使用成績調査（小児臨床分離株の感受性）	
	【菌株収集期間】 1回目：2016年1月～2016年12月 2回目：2018年1月～2018年12月 【感受性測定期間】 1回目：2017年1月～3月 2回目：2019年1月～3月 【収集予定菌株数】 1回目：E. coli 100株、P. aeruginosa 100株 2回目：E. coli 100株、P. aeruginosa 100株

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（小児）による情報提供	
	実施期間：適応追加承認取得から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の次期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（小児）	該当せず	適応追加承認 取得から6ヵ月	適応追加承認 取得時より実 施予定	適応追加承認 取得から8ヵ月 以内
特定使用成績調査 （小児）	45例／45例	安全性定期報 告時	計画中	2019年3月 （全症例固定 後）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の次期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (小児)	45 例／45 例	安全性定期報告時	計画中	2019 年 3 月 (全症例固定後)
特定使用成績調査 (小児臨床分離株の 感受性)	1 回目： <i>E. coli</i> 100 株、 <i>P. aeruginosa</i> 100 株 2 回目： <i>E. coli</i> 100 株、 <i>P. aeruginosa</i> 100 株	安全性定期報告時	計画中	1 回目： 2017 年 4 月 2 回目： 2019 年 4 月

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向け医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査（小児）による情報提供	適応追加承認取得から 6 ヶ月後	適応追加承認取得時より実施 予定

6. 医薬品リスク管理計画のための組織体制

6.1 責任者

責任者	所属	氏名
安全管理責任者	メディカルアフェアーズ本部 ファーマコビジランス	犬山 里代
製造販売後調査等 管理責任者	メディカルアフェアーズ本部 ファーマコビジランス	犬山 里代

6.2 安全管理業務のための組織体制

別紙1のとおり。

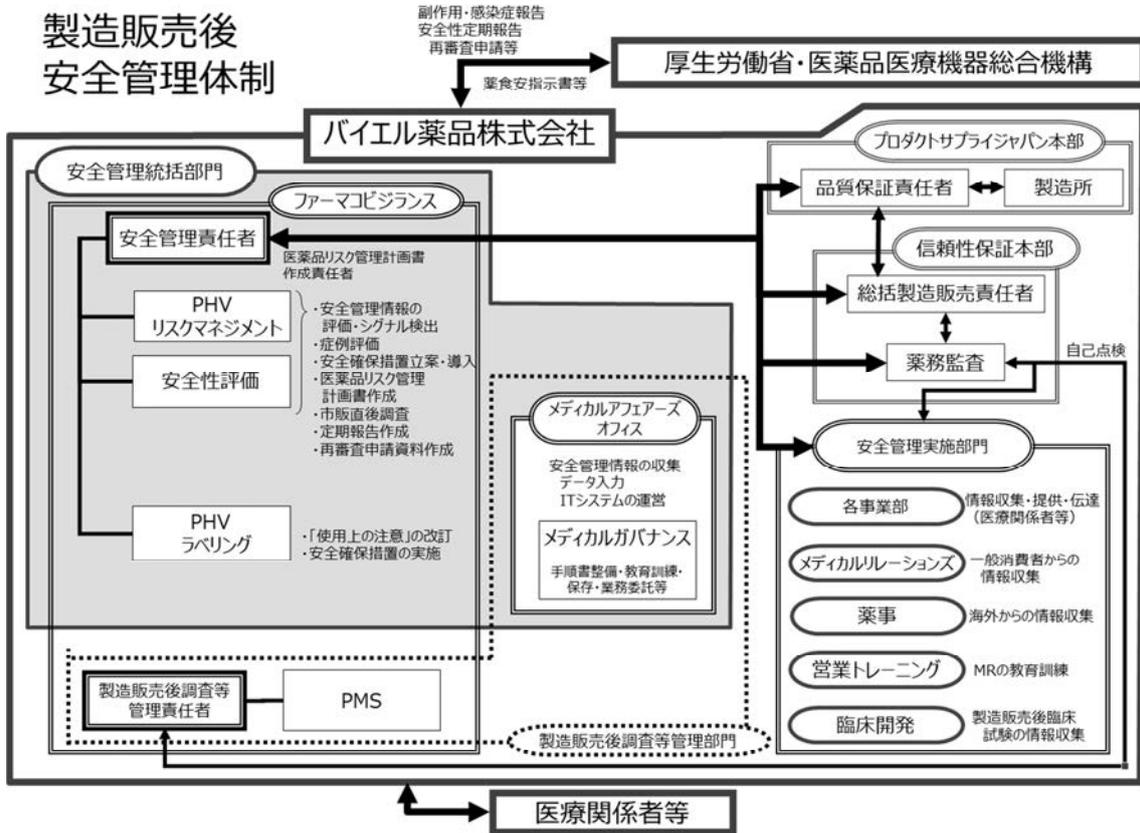
6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制

別紙2のとおり。

7. 参考資料

資料の名称	資料番号
安全管理業務のための組織体制	別紙1
製造販売後調査等業務のための組織体制	別紙2
承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（薬事・食品衛生審議会担当部会用）	
審査報告書	
薬事・食品衛生審議会の審議結果報告書	
添付文書（案）	

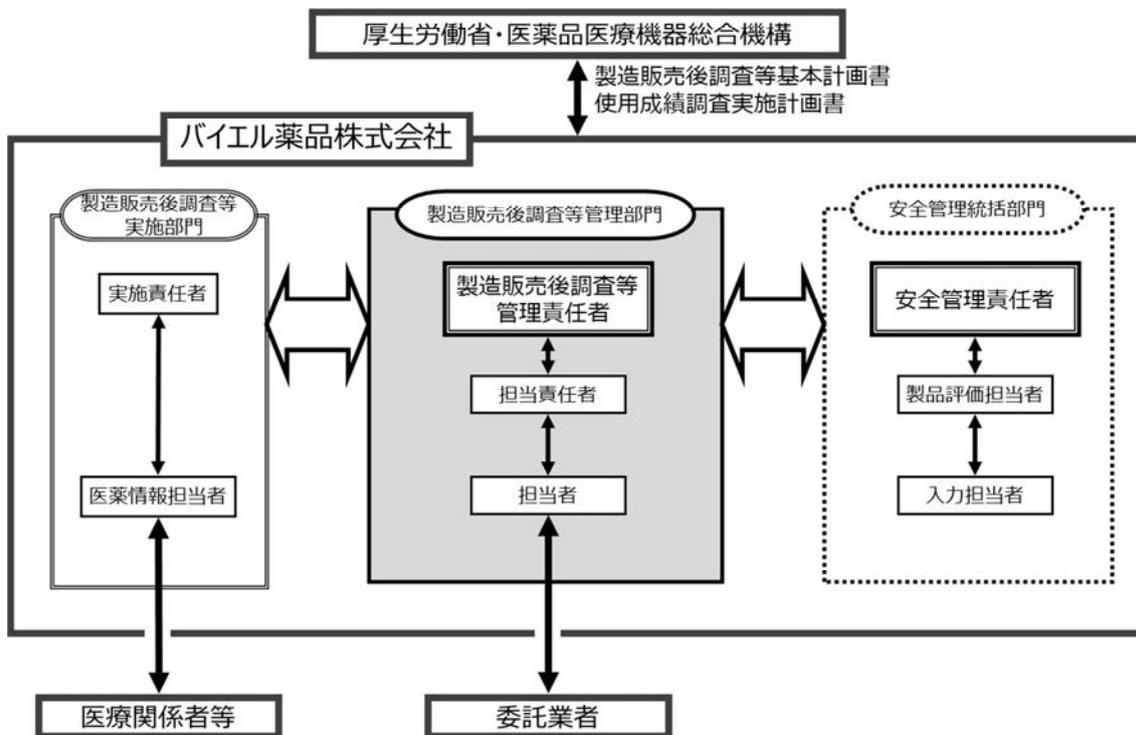
別紙 1 全管理業務のための組織体制



2015年6月1日現在

別紙 2 製造販売後調査等業務のための組織体制

製造販売後調査等管理体制



2015年6月1日現在

1.12 モジュール3 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

1.12 モジュール4 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.1.1	変更なし	Pharmacokinetic Determination of Dose Equivalency Between Intravenous and Oral Doses of Ciprofloxacin in Healthy Volunteers	R-5303		1990.2 - 1990.3	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.1	変更なし	Pharmacokinetics and Tolerance of I.V. Doses of Ciprofloxacin in Healthy Volunteers	R-5302		1989.10 - 1989.11	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.2	変更なし	Comparative Pharmacokinetics and Safety of Intravenous and Oral Ciprofloxacin at Doses of 400 mg q8h (i.v.) and 750 mg q12h (p.o.)	R-5488		1991.4 - 1991.5	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.1.3	変更なし	Steady State Pharmacokinetics of Ciprofloxacin During Sequential Intravenous/Oral Dosing	R-5295		1990.6 - 1990.7	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1	変更なし (0002時に 改訂)	Exploratory population pharmacokinetic analysis of BAYq3939 in Japanese phase III study (#15992) with the aim to identify the PK models and to characterize the inter- and intra-individual variability of the derived PK parameters	PH-38187		-	-	国内	社内報告書	評価資料
5.3.3.5.2	変更なし	Population Pharmacokinetic Modeling of Ciprofloxacin in Pediatric Patients	MRC-01209		-	-	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし	Efficacy and Tolerability of Ciprofloxacin Monotherapy with 2 x 400 mg i.v./day in Comparison with 2 x 200 mg i.v./day in the Treatment of Secondary Pneumonia in Patients requiring Artificial Ventilation.	R-5864		1989.8 - 1991.6	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.2	変更なし	Prospective, Randomized, Non-Blind, Comparative Clinical Trial of Ciprofloxacin (IV/PO) versus Ciprofloxacin (IV/PO) plus Azlocillin versus Tobramycin plus Azlocillin in Selected Pseudomonal or Enterobacter Infections.	R-5461		1988.6 - 1990.9	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.3	変更なし	Prospective, Randomized, Non-Blind, Comparative Clinical Trial of Ciprofloxacin (IV/PO) versus Ciprofloxacin (IV/PO) plus Rifampin versus Vancomycin in Selected - staphylococcal Infections	R-5462		1988.6 - 1990.9	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.4	変更なし	Prospective, Randomized, Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ciprofloxacin (Sequential IV/Oral vs Combination Therapy - Tobramycin and Cefuroxime) Intravenous in Treatment of serious Systemic Infections	R-5316		1988.9 - 1990.3	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.5	変更なし	Prospective, Controlled, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous Ciprofloxacin with Standard Antibiotic Therapy in the Treatment of Selected Tissue Infections (Multicenter)	R-5492		1990.11 - 1991.8	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.6	変更なし	Prospective, controlled, third-party blind, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous ciprofloxacin with intravenous imipenem for the treatment of patients with nosocomial pneumonia.	R-5867		1990.5 - 1992.7	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.7	変更なし	Prospective, Double-Blind, Controlled, Randomized Multi-Center Comparison of the Safety and Efficacy of Intravenous Ciprofloxacin Versus Intravenous Imipenem for the Treatment of Patients with the Sepsis Syndrome	MMRR-1390		1993.5 - 1995.8	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.8	変更なし	A prospective, open, randomised and multi-national clinical study to compare the efficacy, tolerability and cost-effectiveness of ciprofloxacin and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin for the treatment of patients with severe sepsis	PH-30384		1996.1 - 1998.4	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.9	変更なし	Prospective, Controlled, Third Party Blind, Randomized, Multi-Center Comparison Of The Safety And Efficacy Of Ciprofloxacin Plus Metronidazole (IV Only and IV/PO) With That Of Imipenem-Cilastatin For The Treatment Of Patients With Intra-Abdominal Infections	MMRR-1232		1990.9 - 1993.3	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.10	変更なし	Prospective, Controlled, Double-Blind, Randomized, Multi-Center Comparison of the Safety, Efficacy and Economic Impact of Sequential (IV to PO) Ciprofloxacin plus Metronidazole with Piperacillin/Tazobactam for the Treatment of Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections	MMRR-1460		1995.9 - 1997.5	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.11	変更なし	Prospective, Controlled, Third-Party Blind, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of IV/PO Ciprofloxacin (400/500 mg q 12h) with Parenteral (IV or IM), Ceftriaxone (1000 mg q 24h) in the Treatment of Patients with Pneumonia (Multi-Center)	MMRR-1221		1990.5 - 1993.3 (enrollment)	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.12	変更なし	Prospective randomised, single centre study of the safety and efficacy of ciprofloxacin iv/oral versus amoxycillin plus erythromycin iv/oral in the treatment of community acquired pneumonia.	PH-27368	■■■■■	1993.7 - 1995.2	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.13	変更なし	A prospective, controlled, randomised, open, multicentre, multinational study comparing the efficacy and safety of IV to oral ciprofloxacin plus amikacin versus IV ceftazidime plus amikacin for the treatment of hospital-acquired pneumonia	PH-33457	■■■■■	1997.12 - 1998.6	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.14	変更なし	A prospective, controlled, randomised, open, multicentre, multinational study comparing the efficacy and safety of ciprofloxacin plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin for the treatment of hospital-acquired pneumonia.	PH-31430	■■■■■	1995.7 - 1997.9	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.15	変更なし	Prospective, Non-blinded, Randomized, Multi-center Clinical Trial of the Efficacy, Safety and Economic Impact of Empiric Ciprofloxacin (IV to PO) in Combination with Other Antibacterial Agents Compared with a Standard, Empiric, Intravenous, Combination Antibiotic Regimen for the Treatment of Patients with Pneumonia	MMRR-1495	■■■■■	1996.6 - 1997.7	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.16	変更なし	Open-label, randomized, clinical trial to evaluate the effect on clinical and microbiological response of treatment of adult patients of both sexes with bacterial sepsis with sequential ciprofloxacin 400/500 mg iv/po every 12 hours in comparison with the effect of cefotaxime 1 g parenterally every 6 hours	PH-30240		1991. 3 - 1993. 5	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.17	変更なし	Prospective, Randomized (2: 1), Non-Blinded Study of Intravenous Ciprofloxacin Monotherapy or Combination Therapy in the Treatment of Severe Infections (Multi-Center)	MMRR-1325		1992. 4 - 1994. 1	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.18	変更なし	A prospective, randomized study to compare ciprofloxacin (either as oral suspension or as IV or sequential IV→ oral suspension therapy) versus control regimens (either trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) oral suspension, cefixime oral suspension, IV ceftazidime, sequential IV ceftazidime→ trimethoprim/sulfamethoxazole oral suspension therapy or sequential IV ceftazidime →PO cefixime) in the treatment of pediatric patients with complicated urinary tract infections (UTI) or pyelonephritis	MRR-00066		1999. 9 - 2003. 6	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.19	変更なし	A prospective, open-label, non-randomized, naturalistic, long-term safety surveillance, observational study of either ciprofloxacin (either as oral suspension, oral tablets or sequential IV followed by oral therapy or purely IV therapy) or a non-quinolone antibiotic (either as oral suspension, oral tablets or sequential IV followed by oral therapy or purely IV therapy) in the treatment of pediatric patients with infectious diagnoses	MRR-A43438		1999.10 - 2008.1	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.20	変更なし	Prospective, Randomized, Third-Party Blind, Study to Compare the Safety and Efficacy of Ciprofloxacin (Sequential IV/PO) with Intravenous Ceftazidime and Tobramycin in the Treatment of Pediatric Cystic Fibrosis Patients with Acute Pulmonary Exacerbation	MMRR-1292		1992.2 - 1994.8	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.21	変更なし	Anti-Pseudomonas treatment in patients with cystic fibrosis - "optimal" 2 week in patient "intensive treatment" consisting of ceftazidime with amikacin (AK) i.v. plus AK p.i. by inhalation - subsequent 3 months "maintenance treatment" with ciprofloxacin p.o. - prospective randomized study with and without additional use of AK p.i.	PH-24224		1988.3 - 1992.2	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.22	変更なし	Prospective, randomized, non-blind, multi-center comparative safety and efficacy study of oral Ciprofloxacin versus Tobramycin plus Ceftazidime in the treatment of children and juveniles suffering from acute pulmonary exacerbation of cystic fibrosis.	PH-25746		1993.2 - 1995.5	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.1	変更なし	Bacteriological and clinical efficacy study of intravenous ciprofloxacin administered as 400 mg t.i.d. or 400 mg b.i.d. regimen in mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Study of the incidence of resistant strains of causative organisms.	PH-31426		1996.2 - 1996.10	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.2	変更なし (0001時に 削除)	A prospective, non-randomized, open-label, non-controlled, multicenter study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of BAY q 3939 (400 mg BID and 400 mg TID) in hospitalized patients with severe bacterial pneumonia or bacterial pneumonia with a poor response to other antimicrobials	PH-37861		2012.5 - 2014.3	Bayer HealthCare社	国内	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2.2	改訂 (0001時に 新規追加)	A prospective, non-randomized, open-label, non-controlled, multicenter study to evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of BAY q 3939 (400 mg BID and 400 mg TID) in hospitalized patients with bacterial pneumonia or secondary infection of chronic respiratory disease with severe disease or a poor response to other antimicrobials.	PH-37595		2012.5 - 2014.11	Bayer HealthCare社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.3	変更なし	A non-controlled study to determine the pharmacokinetic profile of ciprofloxacin 400 mg administered intravenously to patients in the intensive care unit with intra-abdominal infections or severe sepsis	PH-30212		1994.10 - 1997.4	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.4	変更なし	Efficacy and tolerability of Ciprofloxacin in sequential therapy (I.V./oral) in the treatment of septic patients	PH-30562		1994.4 - 1995.4	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.1	変更なし	シプロキササン注「使用実態調査」	国内使用実態調査	-	-	Bayer HealthCare社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.2	変更なし	A non-controlled study to determine the pharmacokinetic profile of ciprofloxacin 20 mg/kg/day in pediatric patients with severe sepsis, treated in the intensive care unit	PH-30347		1995.6 - 1998.3	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.4.3	変更なし	A double blind, double dummy, single center study to compare the efficacy, safety and tolerability of ciprofloxacin as a suspension vs. Ceftriaxone IM as a treatment of invasive diarrhea in early childhood	PH-30290		1996.7 - 1998.1	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.4	変更なし	Pharmacokinetic determination of ciprofloxacin (sequential IV/PO) in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbation	MMRR-1297		1992.8 - 1994.8	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.5	変更なし	Ciprofloxacin single dose and steady-state pharmacokinetics in children, an open study	PH-25981		1993.8 - 1995.5	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.6	変更なし	試験15992におけるアンケート結果	アンケート結果報告書	-	-	Bayer HealthCare社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.6.1	変更なし	シプロキササン注 再審査申請添付資料	シプロキササン注使用成績調査	-	-	Bayer HealthCare社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	変更なし	シプロキササン錠100mg, 同200mg使用の成績等に関する調査概要	シプロキササン錠使用成績調査	-	-	Bayer HealthCare社	国内	社内報告書	参考資料
5.3.6.3	変更なし	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBERE) の調査単位期間 (2013年2月1日～2014年1月31日)	PBERE	-	-	Bayer HealthCare社	国外	社内報告書	参考資料
5.3.7.1	変更なし	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.2	変更なし	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3	変更なし	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4	変更なし	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.5	変更なし	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-	-	-	-
5.4.1	変更なし	Trends in Fluoroquinolone (Ciprofloxacin) Resistance in Enterobacteriaceae from Bacteremias, England and Wales, 1990-1999	Livermore DM, Emerg Infect Dis 2002;8:473-478	Livermore DM	-	-	国外	Emerg Infect Dis 2002;8:473-478	-
5.4.2	変更なし	Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among blood stream Enterobacteriaceae from the UK:links to prescribing change?	Livermore DM, J Antimicrob Chemother 2013;68:2667-2674	Livermore DM	-	-	国外	J Antimicrob Chemother 2013;68:2667-2674	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.3	変更なし	2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2003:56:341-364	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2003:56:341-364	-
5.4.4	変更なし	各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス - 2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力-	吉田勇, 日化療会誌 2003:51: 179-208	吉田勇	-	-	国内	日化療会誌 2003:51:179-208	-
5.4.5	変更なし	重症感染症臨床分離菌のシプロフロキサシンおよび各種注射用抗菌薬に対する感受性全国サーベイランス - シプロキササン注 第1回特別調査 (2001年)	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2003:56:546-573	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2003:56:546-573	-
5.4.6	変更なし	In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of DC-159a, a New Fluoroquinolone	Hoshino K, Antimicrob Agents Chemother 2008:52:65- 76	Hoshino K	-	-	国内	Antimicrob Agents Chemother 2008:52:65-76	-
5.4.7	変更なし	2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2005:58:17-44	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2005:58:17-44	-
5.4.8	変更なし	Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2004年臨床分離株の感受性サーベイランス	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2005:58:655-689	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2005:58:655-689	-
5.4.9	変更なし	Garenoxacinのin vitro抗菌活性	高畑正裕, 日化療会誌 2007:55S: 1:1-20	高畑正裕	-	-	国内	日化療会誌 2007:55S-1:1-20	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.10	変更なし	重症感染症患者より分離した各種細菌のシプロフロキサシンおよび各種注射用抗菌薬に対する感受性全国サーベイランス－シプロキサ注 第3回特別調査（2005年）	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2008:61:241-268	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2008:61:241-268	-
5.4.11	変更なし	Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2007:60:344-377	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2007:60:344-377	-
5.4.12	変更なし	The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility	Niki Y, J Infect Chemother 2008:14:279-290	Niki Y	-	-	国内	J Infect Chemother 2008:14:279-290	-
5.4.13	変更なし	Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility	Niki Y, J Infect Chemother 2009:15:156-167	Niki Y	-	-	国内	J Infect Chemother 2009:15:156-167	-
5.4.14	変更なし	Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility	Niki Y, J Infect Chemother 2011:17:510-523	Niki Y	-	-	国内	J Infect Chemother 2011:17:510-523	-
5.4.15	変更なし	Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2009年臨床分離株の感受性サーベイランス	山口恵三, Jpn J Antibiotics 2011:64:53-95	山口恵三	-	-	国内	Jpn J Antibiotics 2011:64:53-95	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.16	変更なし	Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility	Watanabe A, J Infect Chemother 2012:18:609-620	Watanabe A	-	-	国内	J Infect Chemother 2012:18:609-620	-
5.4.17	変更なし	Levofloxacin and Ciprofloxacin In Vitro Activities against 4,003 Clinical Bacterial Isolates Collected in 24 Italian Laboratories	Gesu GP, Antimicrob Agents Chemother 2003:47:816-819	Gesu GP	-	-	国外	Antimicrob Agents Chemother 2003:47:816-819	-
5.4.18	変更なし	Results from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme: report of the 2001 data from 15 United States medical centers	Rhomberg PR, Int J Antimicrob Agents 2004:23:52-59	Rhomberg PR	-	-	国外	Int J Antimicrob Agents 2004:23:52-59	-
5.4.19	変更なし	In Vitro Activities of Moxifloxacin against 900 Aerobic and Anaerobic Surgical Isolates from Patients with Intra-Abdominal and Diabetic Foot Infections	Edmiston CE, Antimicrob Agents Chemother 2004:48:1012-1016	Edmiston CE	-	-	国外	Antimicrob Agents Chemother 2004:48:1012-1016	-
5.4.20	変更なし	Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme	Reynolds R, J Antimicrob Chemother 2004:53:1018-1032	Reynolds R	-	-	国外	J Antimicrob Chemother 2004:53:1018-1032	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.21	変更なし	Antimicrobial spectrum of activity for meropenem and nine broad spectrum antimicrobials: report from the MYSTIC Program (2002) in North America	Rhomberg PR, Diagn Microbiol Infect Dis 2003:47:365-372	Rhomberg PR	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2003:47:365-372	-
5.4.22	変更なし	Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results	Turner PJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2008:60:185-192	Turner PJ	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2008:60:185-192	-
5.4.23	変更なし	Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005)	Rhomberg PR, Diagn Microbiol Infect Dis 2007:57:207-215	Rhomberg PR	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2007:57:207-215	-
5.4.24	変更なし	Activity of meropenem as serine carbapenemases evolve in US Medical Centers: monitoring report from the MYSTIC Program (2006)	Rhomberg PR, Diagn Microbiol Infect Dis 2007:59:425-432	Rhomberg PR	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2007:59:425-432	-
5.4.25	変更なし	MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates	Turner PJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2009:63:217-222	Turner PJ	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2009:63:217-222	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.26	変更なし	Antimicrobial susceptibility of 15,644 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study	Zhanel GG, Diagn Microbiol Infect Dis 2011:69:291-306	Zhanel GG	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2011:69:291-306	-
5.4.27	変更なし	Microbiological Etiology and Susceptibility of Bacterial Conjunctivitis Isolates from Clinical Trials with Ophthalmic, Twice-Daily Besifloxacin	Haas W, Adv Ther 2012:29:442-455	Haas W	-	-	国外	Adv Ther 2012:29:442-455	-
5.4.28	変更なし	Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study	Zhanel GG, J Antimicrob Chemother 2013:68:i7-i22	Zhanel GG	-	-	国外	J Antimicrob Chemother 2013:68:i7-i22	-
5.4.29	変更なし	Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: 10-year experience in the United States (1999-2008)	Rhomberg PR, Diagn Microbiol Infect Dis 2009:65:414-426	Rhomberg PR	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2009:65:414-426	-
5.4.30	変更なし	Surveillance of JNJ-Q2 activity tested against Staphylococcus aureus and beta-hemolytic Streptococci as a component of the 2010 sentry antimicrobial surveillance program	Farrell DJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2011:71:415-420	Farrell DJ	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2011:71:415-420	-
5.4.31	変更なし	Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan	Takesue Y, J Infect Chemother 2012:18:816-826	Takesue Y	-	-	国内	J Infect Chemother 2012:18:816-826	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.32	変更なし	各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス－2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力ー	吉田勇, 日治療会誌 2003:51:209-232	吉田勇	-	-	国内	日治療会誌 2003:51:209-232	-
5.4.33	変更なし	Wild-type MIC distribution and epidemiological cut-off values in clinical <i>Legionella pneumophila</i> serogroup 1 isolates	Bruin JP, Diagn Microbiol Infect Dis 2012:72:103-108	Bruin JP	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2012:72:103-108	-
5.4.34	変更なし	「抗菌薬使用のガイドライン」	日本感染症学会・日本 化学療法学会:「抗菌 薬使用のガイドライン 」(2005年)	日本感染症学会 ・日本化学療法 学会	-	-	国内	「抗菌薬使用の ガイドライン」 (2005年)	-
5.4.35	変更なし	「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン	日本呼吸器学会:「呼 吸器感染症に関するガ イドライン」成人市中 肺炎診療ガイドライン (2007年)	日本呼吸器学会	-	-	国内	「呼吸器感染症 に関するガイド ライン」成人市 中肺炎診療ガイ ドライン(2007 年)	-
5.4.36	変更なし	「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン	日本呼吸器学会:「呼 吸器感染症に関するガ イドライン」成人院内 肺炎診療ガイドライン (2008年)	日本呼吸器学会	-	-	国内	「呼吸器感染症 に関するガイド ライン」成人院 内肺炎診療ガイ ドライン(2008 年)	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.37	変更なし	「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」	日本呼吸器学会：「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」（2011年）	日本呼吸器学会	-	-	国内	「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」（2011年）	-
5.4.38	変更なし	JAID/JSC感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症	日本感染症学会：JAID/JSC感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-日本化学療法学会雑誌2014：62(1)：1-109	日本感染症学会	-	-	国内	JAID/JSC感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-日本化学療法学会雑誌2014：62(1)：1-109	-
5.4.39	変更なし	日本版敗血症診療ガイドライン	日本版敗血症診療ガイドライン 日本集中治療医学会Sepsis Registry 委員会	日本集中治療医学会Sepsis Registry 委員会	-	-	国内	日本版敗血症診療ガイドライン 日本集中治療医学会Sepsis Registry 委員会	-
5.4.40	変更なし	「院内感染対策講習会Q&A」Q73	日本感染症学会「院内感染対策講習会Q&A」Q73	日本感染症学会	-	-	国内	日本感染症学会「院内感染対策講習会Q&A」Q73	-
5.4.41	変更なし	第40回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 モーニングセミナー	第40回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 モーニングセミナー（2010年）日経メディカル 2010年12月号	日経メディカル	-	-	国内	第40回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 モーニングセミナー（2010年） 日経メディカル 2010年12月号	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.42	変更なし	Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia	米国胸部学会 (ATS) & 米国感染症学会 (IDSA) : Am J Respir Crit Care Med 2005:171:388-416	米国胸部学会 (ATS) & 米国感染症学会 (IDSA)	-	-	国外	Am J Respir Crit Care Med 2005:171:388-416	-
5.4.43	変更なし	Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults	米国胸部学会 (ATS) & 米国感染症学会 (IDSA) : Clinical Infectious Diseases 2007:44(Suppl 2):S27-72	米国胸部学会 (ATS) & 米国感染症学会 (IDSA)	-	-	国外	Clinical Infectious Diseases 2007:44(Suppl 2):S27-72	-
5.4.44	変更なし	Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会 (IDSA) : Clinical Infectious Diseases 2010: 50:133-64	米国感染症学会 (IDSA)	-	-	国外	Clinical Infectious Diseases 2010: 50:133-64	-
5.4.45	変更なし	Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections	米国感染症学会 (IDSA) : Clinical Infectious Diseases 2005:41:1373-406	米国感染症学会 (IDSA)	-	-	国外	Clinical Infectious Diseases 2005:41:1373-406	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.46	変更なし	サンフォード感染症治療ガイド2014（第44版）	Gilbert DN et al. : サンフォード感染症治 療ガイド2014（第44版 ）	Gilbert DN et al.	-	-	国外	サンフォード感 染症治療ガイド2 014（第44版）	-
5.4.47	変更なし	Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition (2011)	Longo DL, et al. : Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition (2011)	Longo DL, et al.	-	-	国外	Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition (2011)	-
5.4.48	変更なし	CECIL Textbook of Medicine, 21th Edition (2000)	Goldman L et al. : CECIL Textbook of Medicine, 21th Edition (2000)	Goldman L et al.	-	-	国外	CECIL Textbook of Medicine, 21th Edition (2000)	-
5.4.49	変更なし	Principles and Practice of Infectious Disease, 6th Edition (2005)	Mandell GL et al: Principles and Practice of Infectious Disease, 6th Edition (2005)	Mandell GL et al	-	-	国外	Principles and Practice of Infectious Disease, 6th Edition (2005)	-
5.4.50	変更なし	Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission	Schaad UB et al., Pediatr Infect Dis J. 1995;14(1):1-9	Schaad UB et al.	-	-	国外	Pediatr Infect Dis J. 1995;14(1):1-9	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.51	変更なし	The use of systemic fluoroquinolones	Committee on Infectious Diseases, Pediatrics 2006:118(3):1287-1292	Committee on Infectious Diseases	-	-	国外	Pediatrics 2006:118(3):1287-1292	-
5.4.52	変更なし	Antimicrobial Agents and Related Therapy	Pickering LK et al.: Red Book 2009: Antimicrobial Agents and Related Therapy 737-738	Pickering LK et al.	-	-	国外	Red Book 2009: Antimicrobial Agents and Related Therapy 737-738	-
5.4.53	変更なし	Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases	Feigin RD et al.: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Edition (2009)	Feigin RD et al.	-	-	国外	Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Edition (2009)	-
5.4.54	変更なし	Oski's Pediatrics	McMillan JA et al.: Oski's Pediatrics: Principles & Practice, 4th Edition (2006)	McMillan JA et al.	-	-	国外	Oski's Pediatrics: Principles & Practice, 4th Edition (2006)	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.55	変更なし	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men	Craig WA, Clin Infect Dis 1998:26:1- 12	Craig WA	-	-	国外	Clin Infect Dis 1998:26:1-12	-
5.4.56	変更なし	Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients.	Forrest A et al., Antimicrob Agents Chemother 1993:37:1073-1081	Forrest A et al.	-	-	国外	Antimicrob Agents Chemother 1993:37:1073- 1081	-
5.4.57	変更なし	Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acutely Ill Patients during Therapy	Thomas JK et al., Antimicrob Agents Chemother 1998:42:521-527	Thomas JK et al.	-	-	国外	Antimicrob Agents Chemother 1998:42:521-527	-
5.4.58	変更なし	Pharmacodynamic modeling of risk factors for Ciprofloxacin Resistance in pseudomonas aeruginosa	Hyatt JM et al., Infect Control Hosp Epidemiol 2000:21:S9- 11	Hyatt JM et al.	-	-	国外	Infect Control Hosp Epidemiol 2000:21:S9-11	-
5.4.59	変更なし	Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials.	Preston S L et al., J Am Med Assoc 1998:279:125-129	Preston SL et al.	-	-	国外	J Am Med Assoc 1998:279:125- 129	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.60	変更なし	In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae.	Madaras-Kelly KJ et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37:253-260	Madaras-Kelly KJ et al.	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37:253-260	-
5.4.61	変更なし	Evaluating ciprofloxacin dosing for Pseudomonas aeruginosa infection by using clinical outcome-based Monte Carlo simulations	Zelenitsky S et al., Antimicrob Agents Chemother 2005;49(10):4009-4014	Zelenitsky S et al.	-	-	国外	Antimicrob Agents Chemother 2005;49(10):4009-4014	-
5.4.62	変更なし	注射用シプロフロキサシンの高用量投与の必要性に関するアンケート調査結果報告	日本化学療法学会未承認薬検討委員会：高用量 シプロキサシン検討部会 注射用シプロフロキサシンの高用量投与の必要性に関するアンケート調査結果報告 日本化学療法学会雑誌60(2)2012Mar, 210-221	日本化学療法学会未承認薬検討委員会高用量シプロキサシン検討部会	-	-	国内	高用量 シプロキサシン検討部会 注射用シプロフロキサシンの高用量投与の必要性に関するアンケート調査結果報告 日本化学療法学会雑誌60(2)2012Mar, 210-221	-
5.4.63	変更なし	Community spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Proteus mirabilis: a long-term study in Japan	Yong Chong et al., Journal of Medical Microbiology 2013;62:1038-1043	Yong Chong et al.	-	-	国外	Journal of Medical Microbiology 2013;62:1038-1043	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.64	変更なし	シプロキサン注の使用実態下における安全性・有効性の検討	岩本和也、犬山里代：シプロキサン注の使用実態下における安全性・有効性の検討。化学療法の領域28：107-118, 2012	岩本和也 ほか	-	-	国内	シプロキサン注の使用実態下における安全性・有効性の検討。化学療法の領域28：107-118, 2012	-
5.4.65	変更なし	シプロキサン注特定使用成績調査報告	岩本和也、山中 聡、犬山里代：シプロキサン注特定使用成績調査報告。化学療法の領域28：98-112, 2012	岩本和也 ほか	-	-	国内	シプロキサン注特定使用成績調査報告。化学療法の領域28：98-112, 2012	-
5.4.66	変更なし	Randomized double blind trial of ciprofloxacin prophylaxis during induction treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia in the WK-ALL protocol in Indonesia	Widjajanto PW et al., J Blood Medicine 2013:4:1-9	Widjajanto PH et al.	-	-	国外	J Blood Medicine 2013:4:1-9	-
5.4.67	変更なし	Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore	Ambrose PG et al., Clin Infect Dis. 2007:44(1):79-86	Ambrose PG et al.	-	-	国外	Clin Infect Dis. 2007:44(1):79-86	-
5.4.68	変更なし	Pharmacodynamics of antimicrobial drugs	Levison ME, Infect Dis Clin North Am. 2004:18(3):451-465	Levison ME	-	-	国外	Infect Dis Clin North Am. 2004:18(3):451-465	-
5.4.69	変更なし	Application of fluoroquinolone pharmacodynamics	Wright DH et al., J Antimicrob Chemother 2000:46(5):669-683	Wright DH et al.	-	-	国外	J Antimicrob Chemother 2000:46(5):669-683	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.70	新規追加	The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy	Ishikawa K, J Infect Chemother 2011:17:126-138	Ishikawa K	-	-	国内	J Infect Chemother 2011:17:126-138	-
5.4.71	新規追加	Ceftazidime-avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program (2011)	Flamm RK, Diagn Microbiol Infect Dis 2014:80:233-238	Flamm RK	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2014:80:233-238	-
5.4.72	新規追加	Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of Escherichia coli and Staphylococcus saprophyticus	Hayami H, J Infect Chemother 2013:19:393-403	Hayami H	-	-	国内	J Infect Chemother 2013:19:393-403	-
5.4.73	新規追加	In vitro susceptibility and distribution of beta-lactamases in Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infections in North America 2010-2011	Hoban DJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2014:79:367-372	Hoban DJ	-	-	国外	Diagn Microbiol Infect Dis 2014:79:367-372	-
5.4.74	新規追加	尿路由来基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討	吉川晃司, 日化療会誌 2014:62:198-203	吉川晃司	-	-	国内	日化療会誌 2014:62:198-203	-
5.4.75	新規追加	In vitro activity of three different antimicrobial agents against ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae blood isolates	Kizirgil A, Microbiol Research 2005:160:135-140	Kizirgil A	-	-	国外	Microbiol Research 2005:160:135-140	-
5.4.76	新規追加	SHV-Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase Production Is Associated with Reduced Cefepime Susceptibility in Enterobacter cloacae	Szabo D, J Clin Microbiol 2005:43:5058-5064	Szabo D	-	-	国外	J Clin Microbiol 2005:43:5058-5064	-

CTD項目 番号	前回提出 「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.77	新規追加	In vitro Antibacterial Activity of a New Cephalosporin, FR295389, against IMP-type Metallo- β -lactamase-producers	Takeda S, J Antibiot 2008:61:36-39	Takeda S	-	-	国外	J Antibiot 2008:61:36-39	-
5.4.78	新規追加	臨床材料からのメタロ- β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の検出状況と薬剤感受性	三澤成毅, 日化療会誌 2007:55:211-219	三澤成毅	-	-	国内	日化療会誌 2007:55:211-219	-
5.4.79	新規追加	First detection in Europe of the metallo- β -lactamase IMP-15 in clinical strains of <i>Pseudomonas putida</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gilarranz R, Clin Microbiol Infect 2013:19:E424-E427	Gilarranz R	-	-	国外	Clin Microbiol Infect 2013:19:E424- E427	-