

令和元年12月23日 再審査時

シプロキサン注200mg/400mgに係る 医薬品リスク管理計画書

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。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

**シプロキサン注 200mg/400mg に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	シプロキサン注200mg/400mg	有効成分	シプロフロキサシン
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	876241
提出年月		平成31年1月	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁		頁
QTc 間隔延長 (Torsades de pointes を含む)	4	骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、 血小板減少	9
過敏症	5	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	10
抗菌薬投与に関連した下痢 (偽膜性大腸炎を含む)	5		
中枢神経系への影響 (痙攣、精神症状)	6	急性腎不全、間質性腎炎	11
肝毒性	7	血管炎	11
アキレス腱炎及び腱断裂	8	横紋筋融解症	12
重症筋無力症の悪化	8	間質性肺炎	12
低血糖	9	大動脈瘤及び大動脈解離	13
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	17頁	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	17頁

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	
	頁
通常の医薬品安全性監視活動	18
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査(小児)	18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
	頁
特定使用成績調査(小児)	20
特定使用成績調査(小児臨床分離株の感受性)	20

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	
	頁
通常のリスク最小化活動	21
追加のリスク最小化活動	
該当なし	21

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 1 月 10 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 ハイケ・プリンツ 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	876241
再審査期間	4年間	承認番号	①21200AMY00205000 ②22700AMX01029000
国際誕生日	1987年1月31日		
販売名	①シプロキサシ注 200mg ②シプロキサシ注 400mg		
有効成分	シプロフロキサシン		
含量及び剤型	①含量：1 バッグ（100mL）中、シプロフロキサシン 200mg を含有 剤型：注射剤 ②含量：1 バッグ（200mL）中、シプロフロキサシン 400mg を含有 剤型：注射剤		
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。		

	<p>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。</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 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。</p>
効能又は効果	<p>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</p> <p>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</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	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>再審査期間中</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シプロキサシン注200mg 用法・用量及び効能・効果追加に係る承認事項一部変更承認年月日：2015年9月24日（小児） ・シプロキサシン注400mg 承認年月日：2015年9月28日 ・再審査期間：2015年9月24日～2019年9月23日

変更の履歴
前回提出日 平成 30 年 10 月 10 日
変更内容の概要： 1. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクに「大動脈瘤及び大動脈解離」を追加。
変更理由： 1. 海外の疫学研究で「大動脈瘤及び大動脈解離」のリスクが示唆され、添付文書の「重大な副作用」の項に「大動脈瘤及び大動脈解離」を追加したため。

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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>□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。</p> <hr/> <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> <p>□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。</p> <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、医療関係者及び患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> <hr/> <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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>□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。</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> <p>□ 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、抑うつ等の中樞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。</p> <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、医療関係者及び患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> <p>□ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>□ 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。</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> <p>□ 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。</p> <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、医療関係者及び患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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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>
低血糖	
	<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> <p><input type="checkbox"/> 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による低血糖の発生状況について、医療関係者及び患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>
骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少	
	<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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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：</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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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>

急性腎不全、間質性腎炎	
	<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： 【内容】 <input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <input type="checkbox"/> 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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <input type="checkbox"/> 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。 【選択理由】 本剤による急性腎不全、間質性腎炎の発生状況について、医療関係者及び患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>
血管炎	
	<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： 【内容】 <input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <input type="checkbox"/> 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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <input type="checkbox"/> 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。 【選択理由】 本剤による血管炎の発生状況について、医療関係者及び患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>

横紋筋融解症	
	<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： 【内容】 <input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <input type="checkbox"/> 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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <input type="checkbox"/> 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。 【選択理由】 本剤による横紋筋融解症の発生状況について、医療関係者及び患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>
間質性肺炎	
	<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： 【内容】 <input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <input type="checkbox"/> 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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <input type="checkbox"/> 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。 【選択理由】 本剤による間質性肺炎の発生状況について、医療関係者及び患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>

大動脈瘤及び大動脈解離	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u> <u>海外の疫学研究や非臨床試験の報告において、フルオロキノロン系抗菌薬が大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクを増加させるとの報告がある。</u></p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】 <input type="checkbox"/> <u>通常の医薬品安全性監視活動</u></p> <p>【選択理由】 <input type="checkbox"/> <u>当該事象についてこれまでに報告された症例が少ないため、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。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】 <input type="checkbox"/> <u>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、大動脈瘤、大動脈解離について記載し、注意喚起する。</u></p> <p>【選択理由】 <u>本剤による大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクについて、医療関係者及び患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。</u></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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><input type="checkbox"/> 追加の医薬品監視活動として以下を実施する。</p> <p style="padding-left: 20px;">1. 特定使用成績調査（小児）</p> <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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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> <p><input type="checkbox"/> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <hr/> <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> <p><input type="checkbox"/> 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。</p> <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、医療関係者及び患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
- 追加の医薬品監視活動として、として以下を実施する。

1. 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。

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。

【選択理由】

小児患者への投与時の安全性について、医療関係者及び患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	
	<p>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。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（小児）</p>
	<p>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。</p>
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	
	<p>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。</p>
	<p>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）</p>
	<p>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。</p>

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	
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ヵ月後までとする。ただし、関節障害については、投与終了1年後まで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年後まで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、目標登録例数を設定した。</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年後まで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はある。 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</p>	

	(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）	
	<p><i>E. coli</i>（尿路由来）</p> <p>【菌株収集期間】</p> <p>1回目：2016年1月～2016年12月 2回目：2018年1月～2018年12月</p> <p>【感受性測定期間】</p> <p>1回目：2017年1月～3月 2回目：2019年1月～3月</p> <p>【収集予定菌株数】</p> <p>1回目：100株 2回目：100株</p> <p><i>P. aeruginosa</i>（尿路由来及び尿路由来以外）</p> <p>【菌株収集期間】</p> <p>1回目：2016年1月～2017年12月 2回目：2018年1月～2018年12月</p> <p>【感受性測定期間】</p> <p>1回目：2018年1月～3月 2回目：2019年1月～3月</p> <p>【収集予定菌株数】</p> <p>1回目：100株 2回目：100株</p>

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
該当なし

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	終了	作成済（2016年5月提出）
特定使用成績調査（小児）	45例／45例	安全性定期報告時	実施中	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	実施中	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	実施中	<i>E. coli</i> 1回目： 2017年4月 2回目： 2019年4月 <i>P. aeruginosa</i> 1回目： 2018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ヵ月後	終了