2026年11月改訂（第43版）

日本標準商品分類番号
876241

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ニューキノロン系経口抗菌剤

シプロフロキサシン塩酸塩錠

シプロキサン®錠100mg
シプロキサン®錠200mg

Ciproxan tablets 100mg/200mg

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	シプロキサン錠100mg： 1錠中、シプロフロキサシン100mg（日局シプロフロキサシン塩酸塩水和物として116.4mg）含有 シプロキサン錠200mg： 1錠中、シプロフロキサシン200mg（日局シプロフロキサシン塩酸塩水和物として232.8mg）含有
一般名	**和名**：シプロフロキサシン塩酸塩水和物（JAN） **洋名**：Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 **薬価基準収載年月日** **販売開始年月日**	**製造販売承認年月日**：1988年3月29日 **薬価基準収載年月日**：1988年5月27日 **販売開始年月日**：1988年7月4日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9:00~12:30、13:30~17:30 （土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2026年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 1
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2
(1)承認条件..... 2
(2)流通・使用上の制限事項..... 2
６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 3
(1)和名..... 3
(2)洋名 3
(3)名称の由来..... 3
２．一般名 3
(1)和名（命名法）..... 3
(2)洋名（命名法）..... 3
(3)ステム..... 3
３．構造式又は示性式 3
４．分子式及び分子量 3
５．化学名（命名法）又は本質..... 3
６．慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 4
(1)外観・性状..... 4
(2)溶解性 4
(3)吸湿性..... 4
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 4
(5)酸塩基解離定数..... 4
(6)分配係数..... 5
(7)その他の主な示性値..... 5
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 5
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 6

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
(1)剤形の区別..... 7
(2)製剤の外観及び性状..... 7
(3)識別コード..... 7
(4)製剤の物性..... 7
(5)その他..... 7
２．製剤の組成 7
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 7
(2)電解質等の濃度..... 7
(3)熱量..... 7
３．添付溶解液の組成及び容量..... 7
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物..... 8
６．製剤の各種条件下における安定性..... 8
７．調製法及び溶解後の安定性..... 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 9
９．溶出性 9
10．容器・包装 9
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 9
(2)包装..... 9
(3)予備容量..... 9
(4)容器の材質..... 9
11．別途提供される資材類 9
12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 11
(1)用法及び用量の解説..... 11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 11
４．用法及び用量に関連する注意..... 12
５．臨床成績 12
(1)臨床データパッケージ..... 12
(2)臨床薬理試験..... 12
(3)用量反応探索試験..... 13
(4)検証的試験..... 15
1)有効性検証試験 15
2)安全性試験 20
(5)患者・病態別試験..... 21
(6)治療的使用..... 21
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 21
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 21
(7)その他..... 21

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 23
２．薬理作用 23
(1)作用部位・作用機序..... 23
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 23
(3)作用発現時間・持続時間..... 28

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 29
(1)治療上有効な血中濃度..... 29
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 29
(3)中毒域..... 29
(4)食事・併用薬の影響..... 29
２．薬物速度論的パラメータ 29
(1)解析方法 29
(2)吸収速度定数..... 29
(3)消失速度定数..... 30

目　次

(4)クリアランス 30
(5)分布容積 30
(6)その他 30
3．母集団（ポピュレーション）解析 30
(1)解析方法 30
(2)パラメータ変動要因..... 30
4．吸収 30
5．分布 30
(1)血液－脳関門通過性..... 30
(2)血液―胎盤関門通過性..... 30
(3)乳汁への移行性 31
(4)髄液への移行性 31
(5)その他の組織への移行性..... 31
(6)血漿蛋白結合率..... 32
6．代謝 33
(1)代謝部位及び代謝経路..... 33
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 33
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 33
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 . 33
7．排泄 34
8．トランスポーターに関する情報 35
9．透析等による除去率 35
10．特定の背景を有する患者..... 35
11．その他 35

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 36
2．禁忌内容とその理由 36
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 37
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 37
5．重要な基本的注意とその理由..... 37
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 38
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 38
(2)腎機能障害患者..... 39
(3)肝機能障害患者..... 39
(4)生殖能を有する者..... 39
(5)妊婦 39
(6)授乳婦..... 39
(7)小児等..... 40
(8)高齢者..... 40
7．相互作用 41
(1)併用禁忌とその理由..... 41
(2)併用注意とその理由..... 42
8．副作用 49
(1)重大な副作用と初期症状..... 49
(2)その他の副作用..... 54
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 59
10．過量投与 60
11．適用上の注意 60
12．その他の注意 60
(1)臨床使用に基づく情報..... 60
(2)非臨床試験に基づく情報..... 61

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 63
(1)薬効薬理試験..... 63
(2)安全性薬理試験 63
(3)その他の薬理試験 65
2．毒性試験 66
(1)単回投与毒性試験..... 66
(2)反復投与毒性試験..... 66
(3)遺伝毒性試験..... 67
(4)がん原性試験..... 67
(5)生殖発生毒性試験..... 67
(6)局所刺激性試験..... 68
(7)その他の特殊毒性..... 68

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 70
2．有効期間 70
3．包装状態での貯法..... 70
4．取扱い上の注意..... 70
5．患者向け資材..... 70
6．同一成分・同効薬..... 70
7．国際誕生年月日..... 70
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 70
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 71
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 71
11．再審査期間 71
12．投薬期間制限に関する情報..... 71
13．各種コード 71
14．保険給付上の注意 71

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 72
2．その他の参考文献 74

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 75
2．海外における臨床支援情報..... 75

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報..... 76
(1)粉砕..... 76
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性..... 76
2．その他の関連資料..... 76

略号表

略語	略語内容
^{14}C	^{14}Cで標識した
Al-P	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスフェラーゼ）
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスフェラーゼ）
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
CAS	Chemical Abstracts Service
CK (CPK)	クレアチニンキナーゼ
Ccr	クレアチニンクリアランス
C_{max}	最高血中濃度
CHL	チャイニーズハムスター肺細胞
CNS	中枢神経系
CPFX	シプロフロキサシン
CRP	C反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450
FDA	米国食品医薬品局
GABA	γ-アミノ酪酸
γ-GTP	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
i.d.	十二指腸内投与
ID_{50}	50%阻害濃度
INN	国際一般名称（International Nonproprietary Name）
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
LDH	乳酸脱水素酵素
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLD	半数致死量
NIDDM	インスリン非依存型糖尿病
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
PC	ペニシリン
PD	薬力学
PK	薬物動態
pKa	酸解離定数
p.o.	経口投与
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SE	標準誤差
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UVA	紫外線A波

略号表

抗微生物薬略語表

略語	略語内容
CPFX	シプロフロキサシン
DOXY	ドキシサイクリン
EM	エリスロマイシン
ENX	エノキサシン
NFLX	ノルフロキサシン
OFLX	オフロキサシン
PPA	ピペミド酸

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

シプロキサン錠はドイツ・バイエル社が開発したシプロフロキサシン塩酸塩水和物を主成分とするニューキノロン系の経口抗菌剤である。

本剤はキノリン環を基本構造とし、1位へのシクロプロピル基、6位へのフッ素、7位へのピペラジン基の側鎖導入により抗菌スペクトルの拡大、抗菌作用の増強が認められる。

本邦では、肺炎、慢性気道感染症、扁桃炎、複雑性尿路感染症、化膿性中耳炎、浅在性化膿性疾患を対象とした多施設二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められ、1988年3月29日に承認を取得、同年7月より発売された。1989年6月に腸管感染症、産婦人科領域感染症の効能又は効果及び適応菌種の追加、1990年8月に外科領域感染症の効能又は効果が追加された。

既に再審査期間が終了しその結果、効能又は効果、用法及び用量とも「承認内容と同じ」であった（1996年3月7日付薬発第207号）。

2001年12月には、炭疽の効能又は効果が追加承認された。

また、2003年1月 日本化学療法学会より本剤について、レジオネラ属への適応拡大の要望が厚生労働省に出され、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付厚生省医薬審議第104号通知）に基づき、一部変更承認申請を行い、医学薬学上公知であると審査され、2006年2月にレジオネラ属の効能又は効果が追加承認された。

２．製品の治療学的特性

・本剤はニューキノロン系抗菌剤であり、各種病原細菌に対して殺菌的に作用する。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

・薬剤感受性試験で、グラム陽性菌・グラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し、特にクレブシエラ属、インフルエンザ菌、緑膿菌に対し強い抗菌力を示した（*in vitro*）。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

・良好な体液組織移行性を示した。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照）

・経口投与で急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎などに対して臨床効果を示した。（「Ⅴ. 治療に関する項目」参照）

・重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、横紋筋融解症、間質性肺炎、低血糖、骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、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、急性腎障害、間質性腎炎、痙攣、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、錯乱、抑うつ等の精神症状、重症筋無力症の悪化、血管炎、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、大動脈瘤、大動脈解離が認められている。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

本剤は白色～淡黄色のフィルムコーティング錠である。（「Ⅳ. 1. 剤型」の項参照）

Ⅰ．概要に関する項目

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

シプロキサン®錠100mg、シプロキサン®錠200mg

(2)洋名

Ciproxan tablets 100mg，Ciproxan tablets 200mg

(3)名称の由来

キノリン環の1位へ導入した置換基の名称（シクロプロピル基）に由来する。

２．一般名

(1)和名（命名法）

シプロフロキサシン塩酸塩水和物（JAN）

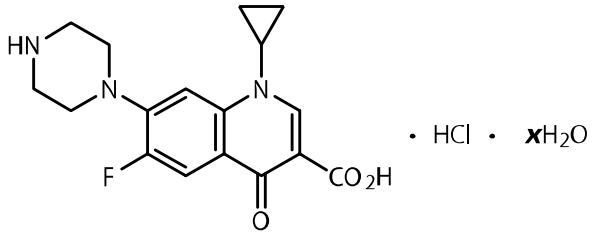
(2)洋名（命名法）

Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate（JAN）
Ciprofloxacin（INN）

(3)ステム

ナリジクス酸系の抗菌薬：-oxacin

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{18}FN_3O_3$・HCl･xH_2O
分子量：367.80（無水物）

５．化学名（命名法）又は本質

1-Cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-
1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride hydrate

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略　　号：CPFX（日本化学療法学会）
開発記号：Bay o 9867
CAS登録番号：86393-32-0

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

本品は光によって徐々に僅かに褐色を帯びた淡黄色となる。

(2) 溶解性[1)]

1) 各種溶媒に対する溶解性

本品は水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

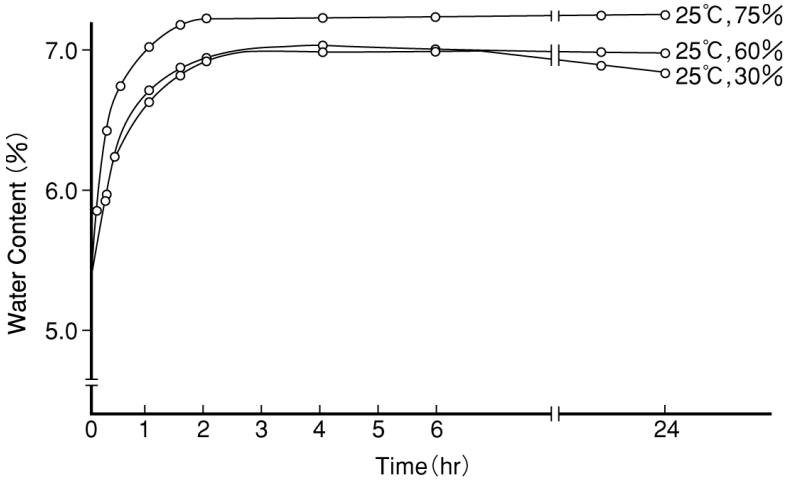
2) 各種pH水溶液に対する溶解性

シプロフロキサシン塩酸塩水和物のpH 3～9の緩衝液（25℃）に対する溶解性を次に示す。

pH	シプロフロキサシン塩酸塩水和物 1gを溶解するのに要する緩衝液量（mL）
3	290
4	161
5	778
6	2,980
7	11,300
8	13,600
9	6,170

(3) 吸湿性[1)]

シプロフロキサシン塩酸塩水和物を25℃、30%、60%及び75%RHに保存したときの吸湿曲線を示す。



(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

280℃付近で黄褐色に着色したが、300℃までに明確な融点又は分解点は示さない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa_1＝6.5（カルボン酸）

pKa_2＝8.9（ピペラジン）

Ⅲ．有効成分に関する項目

(6) 分配係数[1)]

シプロフロキサシン塩酸塩水和物のオクタノール－緩衝液系での分配係数を吸光度法により測定した結果を次に示す。

水　層	分配係数 （有機層／水層）
0.1mol/L 塩酸	0.042
pH 3	0.017
pH 5	0.014
pH 7.4	0.094
pH 8	0.093
水	0.025

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性は示さない

2．有効成分の各種条件下における安定性

・原薬の安定性[1)]

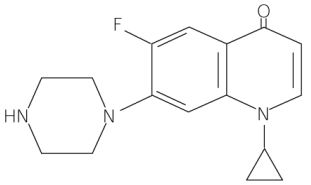
試験項目		保存条件	保存容器	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/75%RH	ポリエチレン袋＋褐色ガラス製気密容器	48ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	30℃	褐色ガラス製気密容器	12ヵ月	規格内
		40℃		9ヵ月	規格内
		50℃		3ヵ月	規格内
	湿度	40℃/75%RH	褐色ガラス製開放容器	6ヵ月	規格内
		40℃/82%RH		3ヵ月	規格内
	光	直射日光（約10,000ルクス）	無色透明ガラス製気密容器	10日	6日より、外観に着色が認められたが、その他の項目については、規格内であった。
			褐色ガラス製気密容器		規格内
		キセノンランプ（約50,000ルクス／時）	無色透明ガラス製気密容器	12時間	規格内
			褐色ガラス製気密容器		規格内

測定項目：性状、定量法、類縁物質

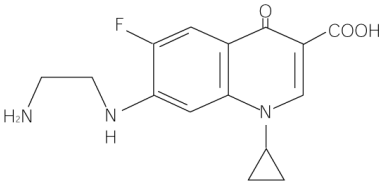
Ⅲ．有効成分に関する項目

強制分解による生成物[1)]

0.05mol/L塩酸溶液（1%）を90℃で16時間加熱又は1%水溶液を50,000ルクス12時間曝光した時の分解物は次の2種である。



生成物［Ⅰ］



生成物［Ⅱ］（エチレンジアミン体）

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「シプロフロキサシン塩酸塩水和物」による。

定量法

日局「シプロフロキサシン塩酸塩水和物」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シプロキサン錠100mg	シプロキサン錠200mg
色調	白色～淡黄色	
外形		
直径	8mm	10mm
厚さ	3.1mm	4.0mm
質量	153mg	305mg

(3) 識別コード

販売名	シプロキサン錠100mg	シプロキサン錠200mg
識別コード		

(4) 製剤の物性

局外規「塩酸シプロフロキサシン100mg/200mg錠」による。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シプロキサン錠100mg	シプロキサン錠200mg
有効成分	1錠中 シプロフロキサシン100mg含有 （日局 シプロフロキサシン塩酸塩水和物として116.4mg）	1錠中 シプロフロキサシン200mg含有 （日局 シプロフロキサシン塩酸塩水和物として232.8mg）
添加剤	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

４．力価

シプロフロキサシンとして表示。

1錠中

シプロフロキサシン100mg（日局シプロフロキサシン塩酸塩水和物として116.4mg）含有

シプロフロキサシン200mg（日局シプロフロキサシン塩酸塩水和物として232.8mg）含有

５．混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 有効成分に関する項目　2. 有効成分の各種条件下における安定性 強制分解による生成物」参照

６．製剤の各種条件下における安定性

1) 長期保存試験

保存条件	保存容器	保存期間	結果
25℃/75%RH	褐色PTP ＋アルミ袋	48ヵ月	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量法等

2) 苛酷試験

	保存条件	保存容器	保存期間	結果
温度	40℃	褐色ガラス製 気密容器	9ヵ月	規格内
	50℃		3ヵ月	規格内
湿度	30℃/75% RH	褐色ガラス製 開放容器	9ヵ月	3ヵ月より、吸湿による外観変化（斑点状の盛りあがり）が認められた。その他の項目については規格内であった。
	40℃/75% RH	褐色ガラス製 開放容器	6ヵ月	2ヵ月より、吸湿による外観変化（斑点状の盛りあがり）が認められた。その他の項目については規格内であった。
		褐色PTP		2～4ヵ月より、吸湿による外観変化（斑点状の盛りあがり）が認められた。その他の項目については規格内であった。
		褐色PTP+ アルミ袋		規格内
光	直射日光 (約10,000 ルクス)	無色透明ガラス製 気密容器	10日	外観に着色が認められた。その他の項目については規格内であった。
		褐色ガラス製 気密容器		規格内
	キセノン ランプ (約50,000 ルクス/ 時)	褐色PTP	12時間	外観に着色が認められた。その他の項目については規格内であった。
		無色透明PTP		外観に着色が認められた。その他の項目については規格内であった。

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、定量法等

Ⅳ. 製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

（方法）日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数　50rpm

試験液　水

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈シプロキサン錠100mg〉*

100錠［10錠（PTP）×10］

〈シプロキサン錠200mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

*在庫消尽次第、販売終了

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

アルミニウム袋：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

〈適応菌種〉

シプロフロキサシンに感性のブドウ球菌属、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

〈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

２．効能又は効果に関連する注意

5. **効能又は効果に関連する注意** **〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎、副鼻腔炎〉** 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

（解説）

抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際社会でも大きな課題となっている。

2015年5月に開催された世界保健総会では、薬剤耐性（AMR：Antimicrobial Resistance）対策に関するグローバルアクションプランが採択され、日本でも2016年4月に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを策定した。2017年6月に、抗微生物薬の適正使用の推進を目的として、厚生労働省健康局結核感染症課より「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」[2)]が発出された。これを受け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎又は副鼻腔炎のいずれかの効能又は効果を有する抗微生物薬について、本手引きに基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うために、「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項の改訂を行うこととした*。

＊：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知

Ⅴ．治療に関する項目

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅰ相試験では、健康男子志願者を対象に、本剤200mg、400mg及び600mgの単回投与[注)]を、次いで1回200mg 1日3回の7日間反復投与を行い、本剤の安全性と薬物動態を検討した。その結果、安全性については単回及び反復投与時とも、臨床上特に問題になる所見は認められなかった。単回投与時の血中濃度には用量相関性が認められ、反復投与による体内蓄積傾向はみられなかった。

国内第Ⅱ相試験においては、第Ⅰ相試験、薬効薬理試験及び吸収・排泄試験等の成績をもとに、通常1日投与量を200～600mg（分2又は分3）とし、各種感染症に対する本剤の有効性と安全性並びに体内動態の検討を行った。

浅在性化膿性疾患に対する臨床効果は、1日投与量300mgで89.3%（25/28例）、400mgで92.6%（25/27例）、600mgで85.9%（213/248例）の有効率が得られた。呼吸器感染症に対する臨床効果は、上気道感染症では1日投与量400mgで7/8例、600mgで90.5%（86/95例）、下気道感染症では1日投与量300mgで66.7%（24/36例）、400mgで85.7%（66/77例）、600mgで72.5%（333/459例）、800mg以上[注)]で70.5%（55/78例）であった。尿路感染症に対する臨床効果は、急性単純性尿路感染症に対しては、いずれの投与量でも95%以上の有効率を示し、複雑性尿路感染症では1日投与量300mgで81.3%（39/48例）、400mgで72.6%（154/212例）、600mgで76.2%（99/130例）であった。耳鼻科領域感染症では1日投与量300mgで63.2%（12/19例）、400mgで7/7例、600mgで77.3%（58/75例）であった。胆道感染症、感染性腸炎、婦人科領域感染症及び眼科領域感染症に対しては、1日300～600mgの投与で75.0～100%の有効率であった。

副作用は安全性検討対象2575例中77例（3.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振、悪心などの消化器症状が54件、めまい、ふらつきなどの精神神経症状11件、発疹、そう痒感などの過敏症状が10件であり、特に重篤なものはみられなかった。臨床検査値異常として、GOT、GPTの上昇等がみられたが、用量相関性は認められなかった。

また、血中及び尿中濃度に加え、各種組織内濃度の測定が行われ、本剤1回100～200mg経口投与時における体液内及び各組織内濃度が主要病原菌のMIC_{80}（≦0.025～1.56μg/mL）を上回っていた。

以上から、国内第Ⅲ相試験として、細菌性肺炎、慢性気道感染症、急性扁桃炎、化膿性中耳炎、複雑性尿路感染症及び浅在性化膿性疾患を対象に、本剤1回200mg、1日3回投与にて既承認の対照薬との二重盲検比較試験を実施し、本剤1日投与量600mg（分3）の有用性を確認した。

炭疽についての用法及び用量は、アカゲザルの炭疽吸入モデルで炭疽菌に対する本剤のMIC_{90}は0.06μg/mL、定常状態における最高血中濃度は0.98～1.69μg/mL、$C_{max,ss}/MIC_{90}$は16.3～28.2であり、またC_{min}は0.12～0.19μg/mL、$C_{min,ss}/MIC_{90}$は2.0～3.2であり、日本人における1回400mg 1日2回の経口投与では、C_{max}は2.02μg/mL、C_{min}は0.33μg/mL、$C_{max,ss}/MIC_{90}$は33.7であり、C_{min}もアカゲザルの結果を上回ることから、有効性が期待できる用量であると考えられた。

また、レジオネラ属の用法及び用量は、PK/PD解析を行い、本剤のレジオネラ属の国内臨床分離株に対するMIC_{90}値は0.0156～0.0625μg/mLであり、$AUC_{min,ss}$値について日本人成人を対象とした臨床薬理試験に基づきシミュレーションにより求め、有効性を予測する指標であるAUC/MIC値を算出した結果、本剤経口1回100mgを1日2回投与時のみAUC/MICのカットオフ値125を下回るものの有効性が期待できる範囲内であると考えられた。

注） 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈炭疽〉

7.1 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。

7.2 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。

（解説）

米国疾病管理センター（CDC）の公式刊行物Morbidity and Mortality Weekly Report 2001;50:909-919において発表した肺炭疽症、咽頭、消化器炭疽症、及び皮膚炭疽症の治療に関するガイドラインの記載内容に基づき設定した。炭疽の治療には、初期段階では、静脈注射で治療し、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、60日間治療することについて記載されている。

5．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認品目なので、該当しない

(2)臨床薬理試験

1)単回投与試験

健康成人男子志願者を対象にし、CPFX単回投与時の安全性と吸収・排泄について検討した。本剤の投与方法は、単回投与では、200、400及び600mg（各n＝5）を食前に1回経口投与した[注)]。また、食事の影響を検討するため200mgを食前及び食後にcrossover法（n＝5）で各1回投与した。自覚症状として、単回投与では600mg投与の1例に眠気が、200mg crossover投与の食後投与時の1例に軽度の胸やけがみられた。その他の自他覚症状、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図、血液一般・生化学・尿検査において本剤投与に関連していると思われる異常所見は認められなかった。

注） 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 反復投与試験

健康成人男子志願者を対象にし、本剤1回200mg（n＝5）、1日3回、7日間連続投与時ならびに本剤1回300及び400mg（各n＝5）、1日2回、7日間連続投与時の安全性と吸収・排泄について検討した[注)]。

自覚症状としては、200mg連続投与群で1例に軽度の頭痛が、他の1例に投与終了翌日の採血時に軽度の貧血様発作がみられたが、いずれも一過性であった。臨床検査値においては200mg連続投与群の1例でGPTの上昇、300mg連続投与群の1例でGOTの上昇、400mg連続投与群で1例にGOT、GPTの上昇及び他の1例でGOT、GPT、γ-GTPの上昇がみられたが、これらはいずれも軽度かつ一過性のものであった。その他、自他覚症状、血圧、心拍数、呼吸数、体温、心電図、血液一般・生化学・尿検査において、本剤投与と関連すると思われる異常所見は認められなかった。また、300及び400mg連続投与群については経時的に尿中結晶の折出の有無について検索を行ったが、結晶折出は認められなかった。なお、200mg連続投与群については、試験終了後、眼科的検査として眼底検査、網膜電位図、細隙灯検査による眼球運動検査、色覚検査及び眼圧測定を行った。その結果、全例とも本剤に起因すると考えられる異常所見は認めなかった。

注） 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

第Ⅱ相臨床試験においては、第Ⅰ相臨床試験、効力薬理試験及び吸収・排泄試験の成績を基に、同系統のOFLX（ofloxacin）とENX（enoxacin）の臨床治験での用法及び用量を参考にして、通常1日用量を200～600mg（分2又は分3）とし、各種感染症に対する本剤の有効性と安全性ならびに体内動態の検討を行った。

その結果、以下に示すごとく、本剤は各種感染症に対して通常1回100～200mgの1日2～3回投与で有効性及び安全性プロファイルが確認された。また、この用量範囲で主要病原菌のMIC_{80}を上回る体液内及び各組織内濃度が得られることが明らかにされた（日本化学療法学会 新薬シンポジウム）。

1) 有効性検討対象2371例における本剤の1日投与量は、感染症の種類やその重症度に応じて、100mgから1200mgまで幅広く分布していた。そして、1日600mg投与が全体の51.5%と最も多く、次いで400mg（16.8%）、300mg（13.7%）、200mg（6.8%）投与の順であり、投与量変更例を含め全例の90%以上が200～600mgの範囲にあった。

浅在性化膿性疾患に対する1日投与量別臨床効果をみると、有効率はそれぞれ600mgで85.9%（213/248例）、300mgで89.3%（25/28例）、400mgで92.6%（25/27例）であった。

呼吸器感染症に対しては主として1日400～600mgが投与され、肺炎には1日200～300mg、気管支拡張症の感染時やびまん性汎細気管支炎などの慢性気道感染症には800～1200mg[注)]の投与も行われた。上気道感染症に対する有効率は400mgで7/8例、600mgで90.5%（86/95例）と共に高く、下気道感染症に対しては300mgで66.7%（24/36例）とやや低い有効率を示した以外は、400mgで85.7%（66/77例）、600mgで72.5%（333/459例）、800mg以上[注)]で70.5%（55/78例）といずれも満足すべき効果が認められた。

尿路感染症のうち、急性の膀胱炎や尿道炎には主として1日100～300mgが、複雑性の膀胱炎や腎盂腎炎には主として400～600mgが投与された。急性単純性尿路感染症に対してはいず

れの投与量でも95%以上の極めて高い有効率を示し、複雑性尿路感染症に対する有効率も300mgで81.3%（39/48例）、400mgで72.6%（154/212例）、600mgで76.2%（99/130例）とそれぞれ期待すべきものであった。
耳鼻科領域感染症では1日600mg、300mg、400mg投与の順で症例数が多く、それぞれ77.3%（58/75例）、63.2%（12/19例）、7/7例の有効率が得られた。
胆道感染症、感染性腸炎、婦人科領域感染症及び眼科領域感染症に対しては、1日300～600mg投与が行われ、それぞれの投与量別効果に大きな差異はみられず、75.0～100%の有効率であった。

2)副作用は、安全性検討対象2575例中77例（3.0%）に認められ、その症状としては、食欲不振、悪心などの消化器症状が54件と多く、めまい、ふらつきなどの精神神経症状11件、発疹、瘙痒感などの過敏症状10件がこれに次ぎ、特に重篤なものはみられなかった。1日投与量別副作用発現率は、400mg以下で2.7%（31/1149）、600mgで2.7%（34/1271）、800mg以上[注)]で8.0%（7/88）と、1日800mg以上の投与例でかなり高率であったが、いずれも消化器症状であり、精神神経症状などは認められなかった。
臨床検査値異常として、好酸球の増多、GOT、GPTの上昇などが見られたが、用量相関性は認められず、臨床上特に問題となるものもなかった。

注） 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

Ⅴ. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験

国内第Ⅲ相試験として細菌性肺炎、慢性気道感染症、扁桃炎、中耳炎、複雑性尿路感染症及び浅在性化膿性疾患に対するCPFXの臨床的有用性を客観的に検討するため、多施設共同研究による6つの二重盲検群間比較試験を実施した。

①細菌性肺炎(国内第Ⅲ相試験) [3)]

目的：本剤の有効性、安全性、有用性を対照薬と比較し評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対　象	細菌性肺炎（とくに中等症以下） 組み入れ175例（本剤群88例、対照薬群87例） 細菌性肺炎102例（本剤群54例、対照薬群48例）
主な登録基準	膿性痰の喀出、発熱、CRP陽性化、白血球増多、胸部レ線所見などにより明らかに感染症状及び所見が存在すると考えられる症例 ・18歳以上、性別不問 ・原則入院患者（確実な経過観察が可能な場合は外来患者でも可）
主な除外基準	・原疾患、基礎疾患ならびに合併症が極めて重篤な例 ・重篤な心、肝、腎機能障害を有する症例 ・治験薬開始前の薬剤投与により、すでに症状が改善しつつある症例　等
試験方法	本剤群：本剤1回200mg、1日3回 対照薬群：バカンピシリン塩酸塩1回250mg、1日4回経口投与 投与期間は原則14日間連続投与
評価項目	臨床効果（著効、有効、やや有効、無効の4段階判定） 細菌学的効果（消失、部分消失、減少、不変、菌交代）　等
解析方法	2×2表の解析には、Fisherの直接確率計算法及びχ^2検定を用いた。順序尺度データには、Wilcoxonの順位和検定、名義尺度データにはχ^2検定を用いた。
結　果	<u>臨床効果</u> 本剤群83.3%（45/54）、対照薬群88.9%（40/48）の有効率（有効以上、小委員会判定）であり、臨床効果において両群間の有効率に有意差は認められなかった（χ^2検定）。
	<u>細菌学的効果</u> 細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤群83.3%（15/18）、対照薬群56.3%（9/16）と両群間に有意差は認められなかった（χ^2検定）。
	<u>副作用</u> 自他覚的な副作用の発現頻度は、本剤群7例（8.4%）、対照薬群8例（9.5%）であった。

群	発現率（発現例数/安全性評価対象症例数）
本剤群	8.4%（7/83）
対照薬群	9.5%（8/84）

重篤な副作用はなく、副作用により投与中止に至った症例は本剤群で5例、対照薬群で6例であった。
本剤群の副作用7例の内訳は、喘息発作の増悪1例、食欲不振1例、腹鳴・鼓腸1例、発疹2例、嘔気・嘔吐1例、耳鳴・頭痛・発熱1例であった。対照薬群8例の内訳は食欲不振1例、発疹5例、嘔気1例、胃部不快感1例であった。

原　耕平 他：Chemotherapy 34(7),629-653,1986

②慢性気道感染症（国内第Ⅲ相試験） [4)]

目的：本剤の有効性、安全性、有用性を対照薬と比較し評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対　象	慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎の感染性増悪、気道感染を伴った慢性呼吸器疾患（気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息、肺線維症） 組み入れ230例（本剤群111例、対照薬群119例）
主な登録基準	・18歳以上、性別不問 ・原則入院患者（確実な経過観察が可能な場合は外来患者でも可）
主な除外基準	・感染症状が不明確な症例 ・原疾患、基礎疾患、合併症が極めて重篤な症例 ・重篤な心、肝、腎機能障害を有する症例 ・治験薬開始前の薬剤投与により、すでに症状が改善しつつある症例、本剤もしくは対照薬が直前に投与された症例　等
試験方法	本剤群：本剤1回200mg、1日3回 対照薬群：セファクロル1回250mg、1日3回毎食後経口投与 投与期間は原則14日間連続投与
評価項目	臨床効果（著効、有効、やや有効、無効の4段階判定） 細菌学的効果（消失、部分消失、減少、不変、交代）　等
解析方法	順序尺度データにはWilcoxonの順位和検定、名義尺度データにはYatesの補正2×2分割表によるχ^2検定、またFisherの直接確率計算法、m×n分割表についてはχ^2検定を行った。有意水準は両側5%とした。
結　果	<u>臨床効果</u> 本剤群84.5%（87/103）、対照薬群61.9%（60/102）の有効率（有効以上、小委員会判定）であり、臨床効果において両群間の有効率において有意差が認められた（Fisherの検定：p＝0.0004）。
	<u>細菌学的効果</u> 細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤群64.8%（35/54）、対照薬群44.0%（22/52）と両群間に有意差が認められた（Fisherの検定：p＝0.0483）。
	副作用 副作用の発現頻度は、本剤群6例（5.6%）、対照薬群7例（6.1%）であった。

群	発現率（発現例数/安全性評価対象症例数）
本剤群	5.6%（6/107）
対照薬群	6.1%（7/114）

重篤な副作用は認められなかった。
投与中止に至った有害事象の発現は、本剤群2例、対照薬群5例に認められた。本剤群6例の副作用の内訳は、発熱2例、食欲不振、嘔気、嘔気・嘔吐・食欲不振、口内苦味・胃部不快感の各1例であった。対照薬群7例の内訳は、食欲不振1例、軟便1例、嘔気1例、嘔気・食欲不振2例、嘔気・嘔吐1例、発疹1例であった。

小林　宏行 他：Chemotherapy 34(10),1011-1037,1986

③扁桃炎（国内第Ⅲ相試験） [5)]

目的：本剤の有効性、安全性、有用性を対照薬と比較し評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対　象	急性陰窩性扁桃炎 組み入れ285例（本剤群142例、対照薬群143例）
主な登録基準	・原則として15歳以上 ・性別、入院・外来は不問
主な除外基準	・カタル性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍の症例 ・重篤な肝又は腎機能障害の症例 ・本試験直前の治療で本剤又は対照薬のいずれかが使用された症例 ・直前の抗菌化学療法で改善傾向が認められた症例
試験方法	本剤群：本剤1回200mg、1日3回 対照薬群：ノルフロキサシン1回200mg、1日3回毎食後経口投与 投与期間は原則7日間連続投与（最低でも3日間投与）
評価項目	臨床効果（著効、有効、やや有効、無効の4段階判定） 細菌学的効果（消失、一部消失、菌交代、不変、不明）　等
解析方法	ノンパラメトリック法を用い、Wilcoxonの順位和検定、χ^2検定あるいはFisherの直接確率計算法を用いた。有意水準は両側5%とした。
結　果	臨床効果 本剤群75.2%（97/129）、対照薬群74.8%（98/131）の有効率（有効以上、委員会判定）であり、臨床効果において両群間の有効率に有意差は認められなかった（Fisherの検定）。
	細菌学的効果 細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤群97.6%（82/84）、対照薬群95.8%（91/95）と両群間に有意差は認められなかった（Fisherの検定）。
	副作用 副作用の発現頻度は、本剤群3例（2.2%）、対照薬群4例（3.0%）であった。

群	発現率（発現例数/安全性評価対象症例数）
本剤群	2.2%（3/135）
対照薬群	3.0%（4/135）

重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用は、本剤群の2例（嘔吐、発疹各1例）であった。
本剤群の副作用3例の内訳は、嘔吐、下痢、発疹各1例であった。対照薬群4例の内訳は、胃部不快感、下痢、口内乾燥感、舌尖部しびれ感各1例であった。

馬場　駿吉 他：耳鼻と臨床33(2),312-336,1987

Ⅴ．治療に関する項目

④化膿性中耳炎（国内第Ⅲ相試験） [6)]

目的：本剤の有効性、安全性、有用性を対照薬と比較し評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対　象	急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎急性増悪症、慢性化膿性中耳炎 組み入れ288例（本剤群143例、対照薬群145例）
主な登録基準	・原則として15歳以上 ・性別、入院・外来は不問
主な除外基準	・耳漏（中耳分泌物）のない症例 ・重篤な肝又は腎機能障害の症例 ・急性乳様突起炎、急性錐体炎、仮性真珠腫を有する症例 ・悪性腫瘍（中耳）のある症例 ・治験薬投与直前に本剤又は対照薬が使用された症例 ・直前の抗菌化学療法で改善傾向が認められた症例 ・以前に中耳手術を受けた既往のある症例
試験方法	本剤群：本剤1回200mg、1日3回 対照薬群：ピペミド酸水和物[注)] 1回500mg、1日4回経口投与 投与期間は原則7日間連続投与（最短でも3日間投与）
評価項目	臨床効果（著効、有効、やや有効、無効の4段階判定） 細菌学的効果（消失、菌交代、一部消失、不変）　等
解析方法	ノンパラメトリック法を用い、Wilcoxonの順位和検定、χ^2検定あるいはFisherの直接確率計算法を用いた。有意水準は両側5%とした。
結　果	<u>臨床効果</u> 本剤群60.3%（79/131）、対照薬群50.8%（62/122）の有効率（有効以上、委員会判定）であり、臨床効果において両群間の有効率に有意差は認められなかった（Fisherの検定）。
	<u>細菌学的効果</u> 細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤群60.9%（70/115）、対照薬群54.6%（59/108）と両群間に有意差は認められなかった（Fisherの検定）。
	副作用 副作用の発現頻度は、本剤群5例（3.6%）、対照薬群10例（7.1%）であった。

群	発現率（発現例数/安全性評価対象症例数）
本剤群	3.6%（5/138）
対照薬群	7.1%（10/140）

重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用は本剤群2例（下痢、発疹各1例）、対照薬群4例（胃部不快感2例、眩暈・嘔気、悪心・嘔吐各1例）に認められた。
本剤群5例の副作用の内訳は、胃痛、下腹部の重い感じ、下痢、ふらふら感、薬疹各1例であった。対照薬群10例の内訳は胃部不快感、腹痛、下痢各2例、胸内不快感、悪心・嘔吐、眩暈・嘔気、味覚障害各1例であった。

注）ピペミド酸水和物は販売中止

河村　正三 他：耳鼻と臨床33(1),100-125,1987

Ⅴ. 治療に関する項目

⑤複雑性尿路感染症(国内第Ⅲ相試験) [7)]

目的：本剤の有効性、安全性、有用性を対照薬と比較し評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対　象	尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 組み入れ343例（本剤群172例、対照薬群171例）
主な登録基準	以下の条件を満たす患者 ・16歳以上（性別不問） ・投与前の膿尿≧5個/hpf ・投与前の尿中生菌数≧10^4個/mL ・入院・外来は不問
主な除外基準	・重篤な心、肝、腎機能障害のある症例 ・現疾患に対し、本剤もしくは対照薬が直前に投与された症例　等
試験方法	本剤群：本剤1回200mg、1日3回 対照薬群：ノルフロキサシン1回200mg、1日4回経口投与 投与期間は原則7日間連続投与
評価項目	総合臨床効果（UTI薬効評価基準に準拠し、著効、有効、無効に判定） 細菌学的効果（菌種別に消失、存続に判定）
解析方法	主としてノンパラメトリック法のχ^2検定又はFisherの直接確率計算法、Wilcoxonの順位和検定を用いた。計量値に対してはt-検定を用いた。有意水準は両側5%とした。
結　果	<u>総合臨床効果</u> 本剤群の7日目の総合臨床効果の有効率79.4%（104/131）、対照薬群66.9%（81/121）であり、両群間の有効率（有効以上、委員会判定）において有意差が認められた（Fisherの検定：$p<0.05$）。
	<u>細菌学的効果</u> 7日目の除菌率は、本剤群89.5%（170/190株）、対照薬群79.8%（138/173株）と両群間に有意差が認められた（χ^2検定：$p<0.05$）。
	副作用 自他覚的副作用の発現頻度は、本剤群6例（3.6%）、対照薬群7例（4.2%）であった。

群	発現率（発現例数/安全性評価対象症例数）
本剤群	3.6%（6/165）
対照薬群	4.2%（7/168）

重篤な副作用は認められず、投与中止に至った副作用は対照薬群に5例認められた。中止例の内訳は胃部不快感・発疹、発疹、嘔気、食欲不振、下痢各1例であった。
本剤群の副作用6例の内訳は、胃部不快感、腹痛、軟便、下痢、頭重感、発疹が各1件であった。対照薬群7例の内訳は胃部不快感・発疹、発疹、眩暈、嘔気、食欲不振、下痢、胃部不快感各1例であった。

熊澤　浄一 他：西日本泌尿器科49(5),1619-1653,1987

⑥浅在性化膿性疾患（国内第Ⅲ相試験） [8)]

目的：本剤の有効性、安全性、有用性を対照薬と比較し評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対　象	浅在性化膿性疾患（外傷・熱傷・手術創などの二次感染を含む） 組み入れ318例（本剤群155例、対照薬群163例）
主な登録基準	・16歳以上 ・性別、入院・外来は不問
主な除外基準	・重篤な心、肝、腎機能障害のある症例 ・直前の抗菌化学療法で改善傾向が認められた症例 ・前治療に対照薬が使用された症例　等
試験方法	本剤群：本剤1回200mg、1日3回 対照薬群：ノルフロキサシン1回200mg、1日3回経口投与 投与期間は原則10日間連続投与（皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、集簇性痤瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、感染性褥瘡は原則14日間連続投与）
評価項目	最終全般改善度（治癒、著しく改善、改善、やや改善、不変、増悪に判定） 細菌学的効果（消失、菌交代、不変に判定）　等
解析方法	データの性質に応じて、χ^2検定、Fisherの直接確率計算法、Wilcoxonの順位和検定を用いた。有意水準は5%未満とした。
結　果	臨床効果 最終全般改善度（改善以上）は、本剤群87.9%（123/140）、対照薬群82.4%（117/142）であり、両群間の分布に有意の差が認められた（U検定：$p < 0.05$）。
	細菌学的効果 細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は、本剤群81.5%（66/81）、対照薬群67.4%（58/86）と両群間に有意差は認められなかった（Fisherの検定）。
	副作用 副作用の発現頻度は、本剤群9例（6.2%）、対照薬群11例（7.1%）であった。

群	発現率（発現例数/安全性評価対象症例数）
本剤群	6.2%（9/146）
対照薬群	7.1%（11/155）

重篤な副作用は認められなかった。
本剤群の副作用9例の内訳は、嘔気2例、胃部不快感、下痢、頭がぼーっとする、ねむけ・頭痛、全身倦怠感、瘙痒の各1例であった。対照薬群11例の内訳は腹部膨満感、胃部不快感、腹痛、腹部の重い感じ、下痢、腹痛・下痢、嘔気、便秘・頭痛・頭重感・腹部の重い感じ・眩暈、倦怠感・下眼瞼の痙攣、顔面の発赤・腫脹、倦怠感各1例であった。

荒田　次郎 他：Chemotherapy 34(12),1272-1305,1986

2)安全性試験

本剤は、新薬臨床評価ガイドラインに定められた長期投与試験及び薬物依存性試験を要する医薬品に該当しない。

Ⅴ. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

65歳以上の高齢者のみを対象とした臨床試験を行っていない。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・使用成績調査

市販後における本剤の各種感染症に対する有効性並びに安全性をさらに確立するため、全国1,908施設より13,143例を収集した（調査期間：1988年3月29日～1994年3月28日）。

副作用発現率は1.46%（192/13,143例）であり、主な副作用は、GOT上昇、GPT上昇等の肝臓・胆管系障害66例（110件）0.50%、胃不快感、下痢、嘔気の消化管障害62例（75件）0.47%、発疹等の皮膚・皮膚付属器障害29例（32件）0.22%であった（「Ⅷ. 安全性に関する項目　8. 副作用、副作用一覧表」参照）。

有効性の判定は、主治医判定による改善度を指標とし、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の6段階で調査し、「改善」以上の症例を有効例とした。有効性検討症例11,608例における有効率は、86.9%（10,082/11,608例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

承認時に総計3,633例について実施された国内臨床試験（二重盲検試験、一般臨床試験）の概要は次のとおりである。

効能・効果	有効率
呼吸器感染症	
咽頭・喉頭炎	93.2%（41/44）
急性気管支炎	75.4%（104/138）
扁桃炎	80.5%（157/195）
慢性呼吸器病変の二次感染	73.9%（430/582）
肺炎	81.6%（129/158）
小　計	77.1%（861/1,117）
尿路感染症	
腎盂腎炎	80.5%（136/169）
膀胱炎	85.0%（740/871）
前立腺炎（急性症、慢性症）	86.2%（25/29）
精巣上体炎（副睾丸炎）	92.0%（23/25）
尿道炎	99.0%（101/102）
小　計	85.7%（1,025/1,196）
胆道感染症	
胆嚢炎	79.2%（19/24）
胆管炎	75.0%（9/12）
小　計	77.8%（28/36）
腸管感染症	
感染性腸炎	97.8%（88/90）
小　計	97.8%（88/90）

Ⅴ. 治療に関する項目

効能・効果	有効率
耳鼻科領域感染症	
中耳炎	64.4% (130/202)
副鼻腔炎	83.3% (75/90)
小　計	70.2% (205/292)
皮膚科領域感染症	
表在性皮膚感染症	84.3% (75/89)
深在性皮膚感染症	90.8% (216/238)
リンパ管・リンパ節炎	100.0% (17/17)
慢性膿皮症	84.8% (112/132)
小　計	88.2% (420/476)
外科領域感染症	
乳腺炎	75.6% (31/41)
肛門周囲膿瘍	87.5% (35/40)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	76.1% (86/113)
小　計	78.4% (152/194)
眼科領域感染症	
麦粒腫	85.7% (30/35)
涙嚢炎	63.6% (7/11)
瞼板腺炎	83.3% (25/30)
小　計	81.6% (62/76)
産婦人科領域感染症	
子宮付属器炎	88.0% (44/50)
子宮内感染	89.4% (59/66)
バルトリン腺炎	72.5% (29/40)
小　計	84.6% (132/156)
合　計	81.8% (2,973/3,633)

* 炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ニューキノロン系抗菌剤

一般名：ノルフロキサシン、オフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物、ラスクフロキサシン塩酸塩　等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・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[9]。

DNAジャイレースに対する阻害作用（*in vitro*）

大腸菌（*E.coli*）由来DNAジャイレースに対するシプロフロキサシンの阻害作用をアガロースゲル電気泳動により測定した。シプロフロキサシンはATP存在下でのrelaxed plasmid DNAのcccDNAへの変換（super coil反応）、ATP非存在下でのrelaxed DNAへの変換（relax反応）に対し、強い阻害効果を示した[9]。

（μg/mL）

薬剤	MIC	ID_{50}（supercoil）	ID_{50}（relax）
シプロフロキサシン	0.006	1.0	0.017
オフロキサシン	0.05	3.1	0.34
ノルフロキサシン	0.05	2.4	0.52

IC_{50}：50%阻害濃度

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床分離株に対する抗菌力（*in vitro*）

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、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に対して強い抗菌作用を示す[10-12]。

ほとんどの臨床分離株に対して同系統のオフロキサシン、ノルフロキサシン及びエノキサシン水和物より2～4倍強い抗菌作用を示し、その作用はまたセフェム剤（セフタジジム水和物）、アミノグリコシド剤（ゲンタマイシン）、カルバペネム剤（イミペネム水和物）より強い抗菌作用を示す[9,10,13-16]。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

グラム陽性及び陰性菌

菌種	薬剤	株数	MIC（μg/mL）		
			Range	50%	90%
S.aureus	CPFX	(997)	≦0.05 －6.25	0.39	0.78
	OFLX	(741)	≦0.05 －3.13	0.39	0.78
	NFLX	(676)	≦0.05 －12.5	0.78	3.13
S.epidermidis	CPFX	(195)	≦0.05 －3.13	0.20	0.39
	OFLX	(152)	≦0.05 －3.13	0.39	0.78
	NFLX	(157)	0.10 －25	0.78	1.56
S.pneumoniae	CPFX	(70)	0.39 －6.25	0.78	3.13
	OFLX	(31)	0.78 －3.13	1.56	3.13
	NFLX	(70)	1.56 －50	6.25	12.5
S.pyogenes	CPFX	(91)	0.20 －3.13	0.39	0.78
	OFLX	(91)	0.78 －3.13	0.78	1.56
	NFLX	(91)	0.78 －25	1.56	3.13
E.faecalis	CPFX	(381)	0.10 －6.25	0.78	1.56
	OFLX	(267)	≦0.05 －6.25	1.56	3.13
N.gonorrhoeae	CPFX	(131)	≦0.0125 －0.20	≦0.0125	0.025
	OFLX	(120)	≦0.0125 －0.10	0.025	0.05
	NFLX	(51)	≦0.0125 －0.39	0.025	0.20
Legionella spp.	CPFX	(39)	0.015 －0.125	0.06	0.125

10^6cfu/mL

腸内細菌科

菌種	薬剤	株数	MIC（μg/mL）		
			Range	50%	90%
E.coli	CPFX	(1165)	≦0.05 －＞100	≦0.05	0.10
	OFLX	(889)	≦0.05 －6.25	0.10	0.20
	NFLX	(900)	≦0.05 －＞100	0.10	0.39
	PPA	(556)	≦0.05 －＞100	1.56	3.13
K.pneumoniae	CPFX	(837)	≦0.05 －12.5	≦0.05	0.20
	OFLX	(674)	≦0.05 －50	0.20	0.39
	NFLX	(710)	≦0.05 －100	0.20	0.78
	PPA	(462)	≦0.05 －＞100	3.13	12.5
K. oxytoca	CPFX	(69)	≦0.05 －0.10	≦0.05	≦0.05
	NFLX	(65)	≦0.05 －0.20	0.10	0.20
	PPA	(65)	0.78 －3.13	1.56	3.13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

菌種	薬剤	株数	MIC（μg/mL）		
			Range	50%	90%
Shigella spp.	CPFX	(246)	≦0.025 －0.39	≦0.025	≦0.025
	OFLX	(246)	≦0.025 －0.78	0.05	0.1
	NFLX	(109)	≦0.025 －0.39	0.05	0.05
	PPA	(246)	0.20 －25	1.56	3.13
C.freundii	CPFX	(282)	≦0.05 －6.25	≦0.05	0.78
	OFLX	(229)	≦0.05 －50	0.20	12.5
	NFLX	(248)	≦0.05 －50	0.20	12.5
E.cloacae	CPFX	(432)	≦0.05 －50	≦0.05	0.39
	OFLX	(340)	≦0.05 －50	0.20	0.78
	NFLX	(404)	≦0.05 －100	0.20	1.56
	PPA	(332)	0.78 －＞100	1.56	12.5
E.aerogenes	CPFX	(80)	≦0.05 －1.56	≦0.05	0.10
	OFLX	(40)	≦0.05 －1.56	0.10	0.78
	NFLX	(68)	≦0.05 －6.25	0.20	0.78
	PPA	(67)	1.56 －25	3.13	6.25
P.mirabilis	CPFX	(727)	≦0.05 －12.5	≦0.05	0.20
	OFLX	(658)	≦0.05 －25	0.02	0.39
	NFLX	(633)	≦0.05 －25	0.10	0.39
	PPA	(397)	0.39 －＞100	3.13	6.25
P.vulgaris	CPFX	(307)	≦0.05 －1.56	≦0.05	0.10
	OFLX	(239)	≦0.05 －6.25	0.10	0.39
	NFLX	(289)	≦0.05 －12.5	0.10	0.39
	PPA	(200)	0.78 －25	1.56	6.25
M.morganii	CPFX	(298)	≦0.05 －6.25	≦0.05	0.20
	OFLX	(216)	≦0.05 －6.25	0.10	0.39
	NFLX	(256)	≦0.05 －50	≦0.05	0.39
P.rettgeri	CPFX	(144)	≦0.05 －6.25	≦0.05	0.39
	OFLX	(140)	≦0.05 －12.5	0.39	3.13
	NFLX	(128)	≦0.05 －＞100	0.20	1.56
S.marcescens	CPFX	(954)	≦0.05 －50	0.39	6.25
	OFLX	(800)	≦0.05 －＞100	0.78	25
	NFLX	(811)	≦0.05 －＞100	0.78	50

10^6cfu/mL

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

ブドウ糖非発酵菌＋嫌気性菌＋その他

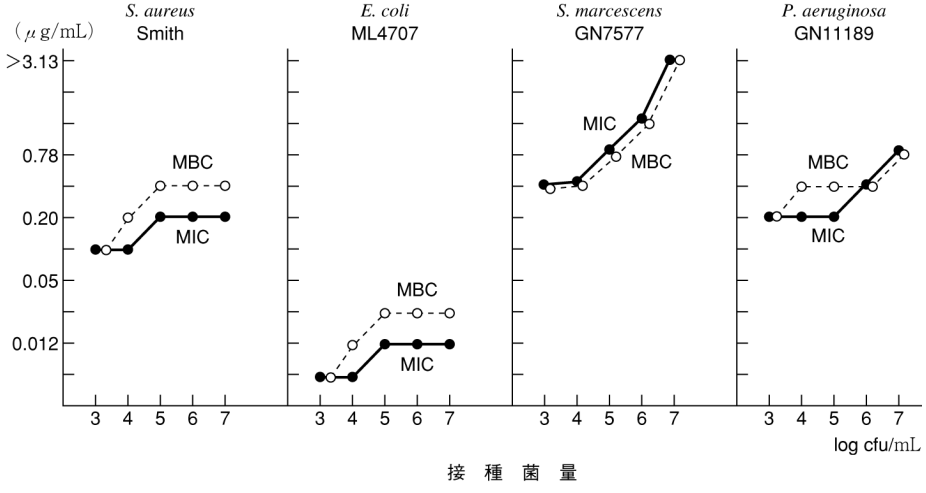
菌種	薬剤	株数	MIC（μg/mL）		
			Range	50%	90%
P.aeruginosa	CPFX	(1248)	≦0.05 －＞100	0.20	0.78
	OFLX	(1069)	≦0.05 －＞100	1.56	6.25
	NFLX	(1058)	≦0.05 －＞100	0.78	3.13
	PPA	(745)	0.78 －＞100	12.5	50
A.calcoaceticus	CPFX	(120)	≦0.05 －6.25	0.20	0.78
	OFLX	(86)	≦0.05 －3.13	0.39	0.78
H.influenzae	CPFX	(147)	≦0.0125 －0.10	≦0.0125	0.025
	OFLX	(115)	≦0.0125 －3.13	0.025	0.05
	NFLX	(122)	0.025 －0.10	0.05	0.10
Peptostreptococcus spp.	CPFX	(91)	≦0.20 －12.5	0.78	3.13
	OFLX	(91)	≦0.20 －25	0.78	12.5
B.anthracis[17]	CPFX	(22)	0.03 －0.06	0.03	0.06
	ABPC	(2)	0.03 －0.125	0.03	0.03

10^6cfu/mL

注）PPAは販売中止

2) 殺菌作用（*in vitro*）[9]

4種の好気性菌に対する本剤のMIC及びMBCの結果を下に示す。本剤のMICとMBCは一致するか、あるいは1段階の差しか認められなかった。



3) 耐性

継代培養による耐性獲得実験において、本剤は耐性が獲得されにくいことが認められている[12]。

4) 感染防御実験（*in vivo*）

マウス全身感染[18)]

各種のマウス実験的感染症治療試験（各群n=6）において、オフロキサシンと同等もしくはそれ以上、ノルフロキサシン、ピペミド酸[注)]より高い治療効果を示す。

試験菌	攻撃菌量（cells/マウス）〔×MLD〕	薬剤	MIC*（μg/mL）	ED_{50}（mg/マウス）95%信頼限界	
S.aureus Smith	3.0×10^5（2.3）	CPFX	0.1	0.03	〔0.02－0.04〕
		OFLX	0.19	0.06	〔0.05－0.09〕
		NFLX	0.39	0.25	〔0.18－0.35〕
		PPA*	12.5	1.60	〔1.15－2.22〕
E.coli C11	6.8×10^3（7.0）	CPFX	≦0.025	0.000787	〔0.000484－0.001278〕
		OFLX	≦0.025	0.0198	〔0.0153－0.0258〕
		NFLX	≦0.025	0.0530	〔0.0409－0.0687〕
		PPA	0.78	0.2828	〔0.2272－0.3522〕
K.pneumoniae 3K25	7.6×10^3（7.6）	CPFX	≦0.025	0.23	〔0.16－0.34〕
		OFLX	0.1	0.31	〔0.29－0.34〕
		NFLX	0.1	1.70	〔1.18－2.46〕
		PPA	3.12	＞12.80	
S.marcescens No.2	5.0×10^6（5.0）	CPFX	≦0.025	0.01	〔0.0068－0.0145〕
		OFLX	0.19	0.463	〔0.402－0.533〕
		NFLX	0.1	1.33	〔0.89－1.98〕
		PPA*	1.56	12.4	〔8.19－18.8〕
P.aeruginosa E7	6.5×10^3（12.0）	CPFX	0.1	0.377	〔0.260－0.548〕
		OFLX	1.56	0.252	〔0.224－0.282〕
		NFLX	0.78	0.565	〔0.480－0.666〕
		PPA	25	1.695	〔1.288－2.231〕

接種菌量10^6cells/mL

*適応外菌種

注）ピペミド酸（PPA）は販売中止

5) 肺炭疽発症抑制試験（*in vivo*）[19)]

雌雄アカゲザル（体重5.8–13.0kg）に炭疽菌芽胞を吸入曝露させた後、吸入曝露24時間後よりシプロフロキサシンを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、シプロフロキサシン投与群（9例中1例死亡：投与終了6日目）で有意な死亡率の低下が認められた。

アカゲザルにおける実験的炭疽菌吸入曝露後の肺炭疽発症抑制試験

実験方法	投与群	投与量	炭疽死亡数/全例	p*	死亡日（吸入曝露後）
雌雄アカゲザル（体重5.8–13.0kg）に炭疽菌芽胞を吸入曝露させた後、薬剤を30日間、vaccineを1及び15日目に投与	Control		9/10		3－8日目
	Vaccine		8/10	＞0.1	5－10日目
	PC	180000U 1日2回	3/10	＜0.02	39－50日目
	CPFX	250mg 単回 125mg 1日2回	1/9[注1)]	＜0.002	36日目
	DOXY	60mg 単回 30mg 1日2回	1/10	＜0.002	58日目
	DOXY +vaccine	60mg 単回 30mg 1日2回	0/9[注2)]	＜0.0002	

p*：vs. Control（Fisher's exact test）
注1）吸入曝露後5日目に死亡1例が認められたが、剖検後、炭疽の発症が認められなかったため除外
注2）吸入曝露後36日目に死亡1例が認められたが、剖検後、炭疽の発症が認められなかったため除外
炭疽菌に対するCPFXのMIC＝0.08μg/mL

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

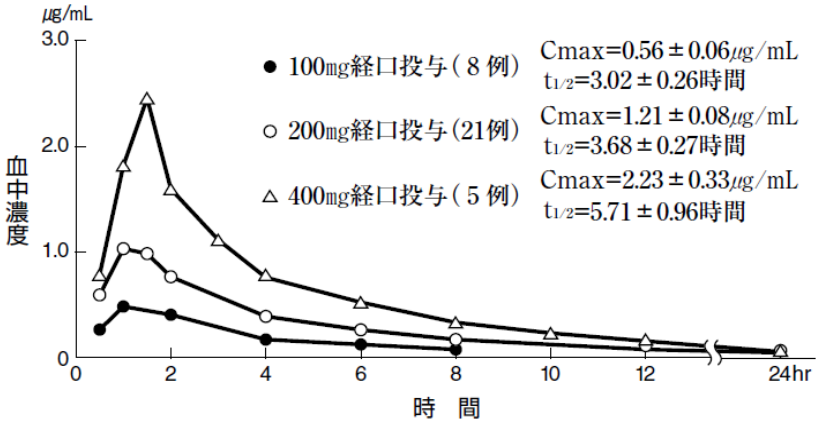
(1) 治療上有効な血中濃度

感染部位、起炎菌の感受性等により異なる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人に本剤100～400mgを空腹時単回経口投与した際の血中濃度[10,20-22]（血清）

（Bioassay法）



Two compartment open modelで解析した際のシプロフロキサシンのpharmacokinetic parameter（健康成人、空腹時単回経口投与）

（平均値±S.E.）

投与量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC（μg・hr/mL）
100	8	0.56±0.06	1.18±0.22	3.02±0.26	2.08±0.17
200	21	1.21±0.08	1.08±0.07	3.68±0.27	4.59±0.18
400	5	2.23±0.33	1.25±0.13	5.71±0.96	9.67±0.80

（本剤の承認された用法及び用量は「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。」である）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人14例に本剤200mgをクロスオーバー法により空腹時又は食後に単回投与し、血中濃度の推移を検討した。空腹時投与に比べ食後投与で若干のC_{max}の低下、T_{max}の遅延がみられたが、概して食事の影響は少なかった。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2コンパートメントオープンモデルにて解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積[23)]
200mg 経口投与時：2.3L/kg

(6) その他
該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4．吸収
・吸収部位
腸管

・吸収率
健康成人男子（n＝5）に本剤200mgを空腹時単回経口投与後24時間までの腸管吸収率は少なくとも63.4±3.4%である。

・バイオアベイラビリティ[24)]
健康成人男子にシプロフロキサシンを経口及び静脈内投与した際、AUCから算出した経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、82.5%であった（200mg 経口・静注（n＝6、クロスオーバー法））。

5．分布
(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性[25)]
分娩前本剤200mg 単回経口投与時（n＝33）の臍帯血清中濃度は母体血と比例し、ピーク値は2時間45分後の0.75μg/mLで、26時間後は0.02μg/mLが認められた。
羊水中では、7時間28分後にピーク値1.83μg/mLが認められ、26時間後に0.28μg/mLが認められた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性[26)]

（外国人データ）

授乳期の婦人10名に本剤750mgを12時間毎、3回経口投与した際の乳汁中濃度は血清中濃度より高値を示し、投与終了2～12時間後の乳汁血清比は160～214%であった。

（本剤の承認された用法及び用量は「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。」である）

(4) 髄液への移行性[27)]

泌尿器科疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした患者でCNS感染のない例（n＝17）に本剤200mg単回経口投与後3時間の髄液中濃度は、0.056±0.009μg/mLであり、対血清比は6.9%であった。

(5) その他の組織への移行性

1) 尿中濃度[20-22)]

投与0～2時間後に用量依存性の最高尿中濃度が得られる。

投与量（mg）	100	200
最高尿中濃度（μg/mL）	141.3±39.5	255.6±35.2

（平均値±S.E.）

2) 糞中濃度[28)]

健康成人男子各10例に本剤100mg及び200mgを1日3回、5日間連続経口投与した際の糞中濃度は、投与終了1日後がいずれも最高値を示し（248.9±28.1、553.7±42.2μg/g）、両投与群間に用量相関性がみられた。

3) 喀痰中濃度[29,30)]

慢性気道感染症患者2例に本剤200mgを経口投与した際、最高喀痰中濃度は投与後1～4時間に得られ、0.26～0.69μg/mLであった。喀痰血清比は28.9～78.4%に分布した。

また、慢性呼吸器感染症患者7例に本剤1回200mgを1日3回連続経口投与した際の最高喀痰中濃度は、0.13～0.65μg/mL（平均値0.38μg/mL）で良好な値を示した。

4) 胆嚢組織内及び胆汁中濃度[31-34)]

本剤200mg 単回（n＝4）及び200mg 1日3回、3～4日間連続経口投与（n＝5）後4～7時間の胆嚢組織内濃度は、血清中濃度より高値を示し、それぞれ平均2.01μg/g、2.43μg/gであった。胆嚢胆汁中濃度は200mg単回投与で0.71～9.45μg/mL、200mg連続経口投与で5.84～23.2μg/mLに分布した。

また、T－tube挿入例に本剤200mg（n＝15）を経口投与した際平均胆汁中濃度のピーク値は4.41±0.76μg/mLであり、同時に測定した血清中濃度の約10倍の濃度を示した。

5) 涙液中濃度[35)]

健康成人に本剤200mgを単回経口投与（各時間n＝2～5）した際の涙液中濃度は1.5時間にピークがあり、ピーク値は0.75±0.25μg/mLであった。

6) 口蓋扁桃及び上顎洞粘膜内濃度[36)]

口蓋扁桃摘出を目的として入院した成人患者6例及び上顎洞根本手術を目的として入院した成人患者3例に本剤200mgを単回経口投与した場合、口蓋扁桃組織では60及び120分後で0.78～2.23μg/g、上顎洞粘膜では90及び120分後0.36～0.80μg/gの濃度を示し、特に口蓋扁桃組織へは血清中濃度とほぼ同等かそれ以上の組織移行を示した。

7) 鼻腔・副鼻腔組織[37)]

鼻・副鼻腔手術患者19例に本剤200mgを単回経口投与した場合、40分～148分後組織内濃度は鼻粘膜で平均0.50μg/g、鼻ポリープ0.39μg/g、副鼻腔粘膜0.98μg/gであり、鼻腔・副鼻腔粘膜への移行濃度は血清と同等又はそれ以上であった。

8) 皮膚組織内濃度[38,39)]

皮膚疾患患者（n＝17）に本剤200mgを単回経口投与した際の皮膚組織内濃度は、50分～2時間後検出限界（0.02μg/g）以下～6.40μg/gとばらつきがあるものの、血清中濃度より高値を示す例も少なくなく、皮膚組織への移行は良好であった。

9) 男性性器内濃度[40,41)]

前立腺肥大症手術患者（n＝6）に本剤200mg単回経口投与後2時間の前立腺組織内濃度は、0.41～2.78μg/g（平均1.25±0.75μg/g）に分布し、対血清比は平均2.22と良好な組織移行を示した。

同様に前立腺癌・副睾丸炎手術患者（n＝3）に本剤200mgを単回経口投与した際の副睾丸組織内濃度（2時間後）は、0.58～1.77μg/gに分布し、血清中濃度と同程度かやや高い値を示した。

10) 女性性器内濃度[25)]

子宮全摘出術施行患者（n＝14）に本剤200mg単回経口投与後1時間50分～約15時間の子宮動脈血と肘静脈血の濃度はほぼ一致しており、そのピーク値は1.06～1.08μg/mLであった。子宮各部位の濃度は0.06～1.65μg/gで、付属器各部位では0.16～1.80μg/gの濃度が認められた。

11) 創液中濃度[34)]

乳癌術後患者（n＝5）に本剤200mgを単回経口投与時、創部浸出液中濃度は3時間後から測定され、6時間後に平均0.5μg/mLに達した。

(6) 血漿蛋白結合率

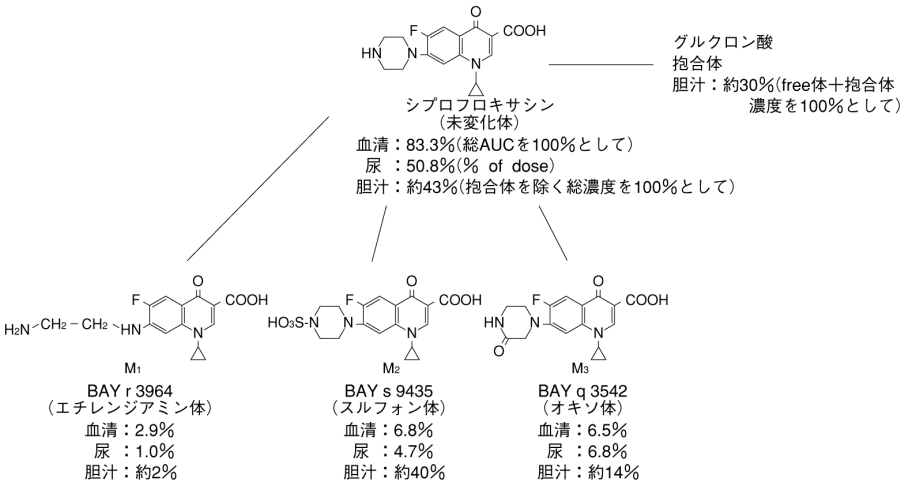
（外国人データ）

健康ヒトプール血漿を用いた *in vitro* 蛋白結合率（遠心法、限外濾過法、透析法）は約20～40%（濃度：20～200μg/mL）であり、本剤の濃度とは無関係であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[42)]



(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

抗菌活性及び一般薬理作用において、代謝物はシプロフロキサシン以上の活性は示さない。

（参考）**動物での代謝**[43)]

ラット及びサルにおける〔^{14}C〕－シプロフロキサシンの代謝

動物種	投与量 〔投与経路〕	試料	固定　定量方法	回収率 (% of dose)	
ラット (SD系)	10mg/kg 〔p.o.〕	尿 (0－8hr)	薄層 クロマトグラフィー 高速液体 クロマトグラフィー 同位体逆希釈分析	未変化体 抱合体	8.2% 5.0%
		糞 (0－24hr)		未変化体	81%
	10mg/kg 〔i.v.〕	尿 (0－8hr)		未変化体 抱合体	32% 2.4%
サル (アカゲ)	30mg/kg 〔p.o.〕	尿 (0－72hr)		未変化体 BAY q 3542 BAY q 3964	18% 7.5% 0.7%
		糞 (0－72hr)		未変化体 BAY q 3542 BAY q 3964	50% 1.3% 1.8%
	30mg/kg 〔i.v.〕	尿 (0－72hr)		未変化体 BAY q 3542	43% 8.6%
		糞 (0－72hr)		未変化体 BAY q 3542	10% 3.7%

〔ラジオアイソトープ法〕

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7．排泄

・排泄部位及び経路

尿中及び糞中

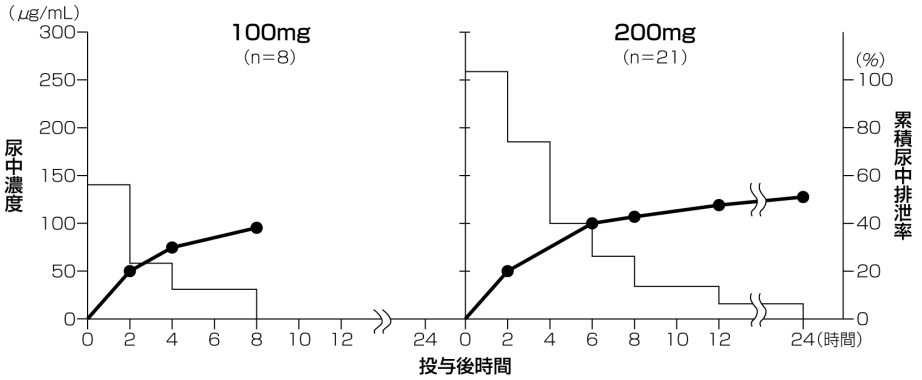
・排泄率

大部分が未変化体のまま尿（約40～50%）及び糞便（約40%）中に排泄される。

1) 尿中排泄（健康成人）[20-22]

本剤を1回100mg又は200mgを経口投与した場合、尿中濃度は、投与後0～2時間目に最高濃度を示し、それぞれ平均141.3μg/mL、255.6μg/mLであり、24時間までの尿中排泄率は約40～50%であった。

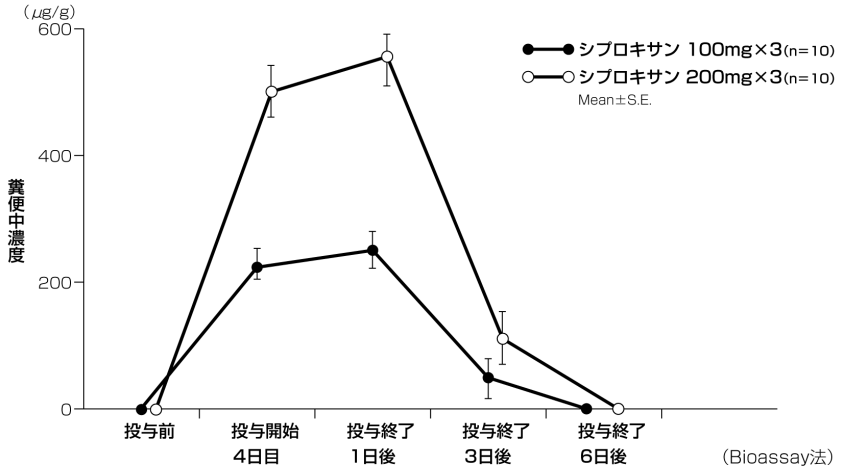
尿中濃度及び累積尿中排泄率（単回投与）



2) 糞便中排泄（健康成人）[28]

本剤100mg又は200mgを1日3回5日間連続経口投与した場合、糞便中濃度は投与終了1日目に最高濃度を示し、それぞれ平均249μg/g、554μg/gであり、投与終了6日後ではいずれも検出限界以下である。

糞便中濃度（5日間連続投与）



・排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

（静注：外国人データ）[44]

血液透析患者（n＝7）にシプロフロキサシンを400mg静脈内投与時の除去率は10%未満であった。

直接血液灌流

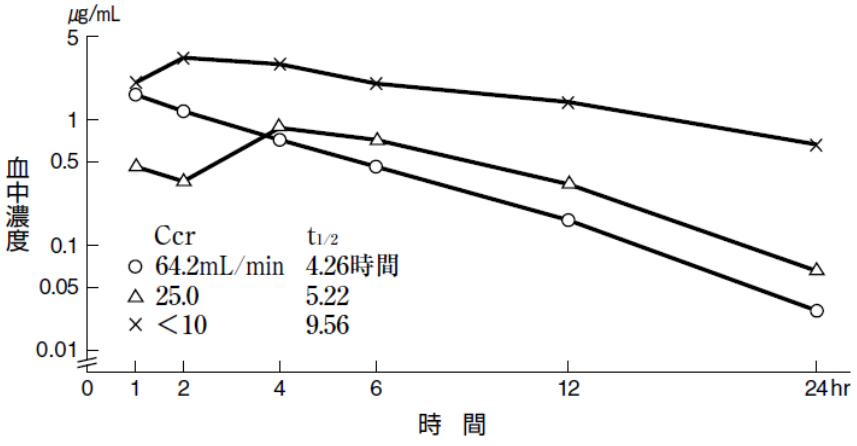
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

・腎機能障害患者での薬物動態

間欠的腹膜透析中の腎機能障害患者等3例に200mg単回経口投与した場合、クレアチニンクリアランスの低下とともに$t_{1/2}$が延長、また投与24時間までの尿中排泄率も各々32.6、13.9、0.04%と低下する[45]。

腎機能障害者におけるCPFXの血清中濃度



11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
臨床試験において重篤な過敏症状を呈した症例はなかったが、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では副作用の発現が容易に予測されるため、投与を避ける必要がある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.2 ケトプロフェン（注射剤、坐剤）を投与中の患者［10.1参照］

（解説）
シプロキサン錠とケトプロフェンとの併用による痙攣発現症例が報告されている[46]。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.3 チザニジン塩酸塩を投与中の患者［10.1参照］

（解説）
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[47]。本剤とチザニジンとの併用により、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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.4 ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者［10.1参照］

（解説）
ロミタピドの代謝酵素（CYP3A4）が阻害されるおそれがあり、ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈炭疽以外〉
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1参照］

（解説）
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。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。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈炭疽以外〉
2.6 小児等［9.7.1参照］

（解説）
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。
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。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。［9.1.5、11.1.16参照］

（解説）
大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴もしくはリスク因子（マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、高血圧、アテローム性動脈硬化症、エーラス・ダンロス症候群等）を有する患者において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの海外の疫学研究の報告がある[48-52)]。

8. 重要な基本的注意
8.2 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。

（解説）
本剤に対する耐性菌の発現等を防ぐために、本剤に対する感受性を確認し、本剤投与の必要性を適切に判断すること。また、本剤の投与は、疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、じん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

（解説）

本剤の投与により過敏症等があらわれることがあるので、本人又は両親、兄弟にアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者では、本剤を慎重に投与する必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.2 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。［11.1.10参照］

（解説）

ニューキノロン系抗菌剤には、中枢神経における抑制神経伝達物質である$GABA_A$（γ－アミノ酪酸）の受容体を阻害する作用があり、中枢神経系の興奮性の上昇していることが考えられる。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、高度の脳動脈硬化症のある患者においては、痙攣が起こりやすいと考えられるため、慎重に投与する必要がある[53)]。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.3 重症筋無力症患者
症状を悪化させることがある。［11.1.13参照］

（解説）

安定期にある重症筋無力症患者において、シプロフロキサシン錠を服用し、重度の嚥下障害等の重症筋無力症症状を悪化させたとの報告がある[54-56)]。作用機序については不明である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 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。［11.1.15参照］

（解説）

一般に、キノロン系抗菌剤はQT間隔に影響を及ぼすことが知られている。シプロフロキサンにおいてもQT延長を起こすおそれがあるが、機序については不明である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.5 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群/ロイス・ディーツ症候群等）を有する患者
必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。［8.1、11.1.16参照］

（解説）

大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴もしくはリスク因子（マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、高血圧、アテローム性動脈硬化症、エーラス・ダンロス症候群等）を有する患者において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの海外の疫学研究の報告がある[48-52)]。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 高度の腎障害のある患者
投与量を減量するか、あるいは投与間隔をあけて使用すること。高い血中濃度が持続する。［16.6.1参照］

（解説）
間欠的腹膜透析中の腎機能障害患者等3例に200mg単回経口投与した場合、クレアチニンクリアランスの低下とともに$t_{1/2}$が延長、また投与24時間までの尿中排泄率も各々32.6、13.9、0.04%と低下する（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）[45]。［Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者の項］参照

(3)肝機能障害患者
設定されていない

(4)生殖能を有する者
設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦
〈炭疽以外〉
9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［2.5参照］
〈炭疽〉
9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性を考慮して投与すること。

（解説）
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がなく、ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。

（解説）
授乳期の婦人10例にシプロフロキサシン錠750mgを12時間毎、3回経口投与した時、投与2時間後の乳汁中濃度は3.79±1.26μg/mLで血清中濃度（2.06±0.6μg/mL）より高値を示し、投与終了後2～12時間の乳汁／血清比は160～214%であった[26]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(7)小児等

9.7 小児等
〈炭疽以外〉
9.7.1 投与しないこと。動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節毒性が認められている。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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。［2.6参照］

（解説）
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ため、本剤は使用禁忌とされている。

9.7 小児等
〈炭疽〉
9.7.2 治療上の有益性を考慮して投与すること。

（解説）
炭疽に対する小児に対する本剤の使用に際しては、関節毒性のリスクを十分に考慮し、患者ごとにリスク・ベネフィットを検討した上で、本剤投与の必要性を慎重に判断すること。

(8)高齢者

9.8 高齢者
9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。［11.1.11参照］

（解説）
本剤は主として腎臓から排泄される。高齢者では、腎機能が低下していることが多いため、慎重に投与すること。［Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度の項］参照
海外において、アキレス腱炎及び腱断裂に関するフルオロキノロン系抗菌薬に共通の添付文書改訂が行われた。また、年齢及びコルチコステロイドとの併用について、フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスクは、当該因子なしの人と比べて当該因子ありの人で高いという海外の報告（ケースコントロールスタディ、コホートスタディ）がある[57]。この海外の措置及び海外の報告を踏まえて、日本の当局においても安全対策を検討した結果、フルオロキノロン系抗菌薬に共通の注意喚起が必要と判断して設定した。

9.8 高齢者
9.8.2 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。本剤は主として腎臓から排泄され、高齢者では腎機能が低下していることが多い。［16.5、16.6.1参照］

（解説）
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し、慎重に投与する必要がある[58,59]。
［Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意の項］参照

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

7．相互作用

本剤はチトクロームP4501A2（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。

（解説）

*In vitro*試験において、シプロフロキサシンはCYP1A2を中等度に阻害する[60]。また、その他のCYP分子種（CYP2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4）に対しては阻害作用を示さなかった。

本剤は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ため、同じ酵素経路を介して代謝される他の薬剤と併用する場合には注意すること。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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（注射剤、坐剤） （カピステン等） ［2.2参照］	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。 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。

（解説）

本剤等ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系における抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体であるGABA$_A$レセプターへの結合を阻害するため[61-64]、GABA応答が抑制され[65]、痙攣を起こすことがある。さらにその中枢興奮作用は非ステロイド性消炎鎮痛剤により用量依存的に増強されることがマウスを用いた動物実験で認められている[66]。しかし、この痙攣はGABAアゴニストで抑制困難であったり、*in vivo*での痙攣誘発性と*in vitro*実験でのGABA$_A$レセプター遮断活性とは乖離する場合もあることから別の機構も考えられている[67]。シプロキサン錠とケトプロフェンとの併用による痙攣発現症例が国内で報告されているため[46]、併用しないこと。

10.1 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
チザニジン塩酸塩（テルネリン） ［2.3参照］	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。

（解説）

本剤は、チトクロームP4501A2（CYP1A2）を阻害するので[60]、本酵素で代謝されるチザニジンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させることがある。海外における健康成人10名を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、シプロフロキサシン（経口投与）とチザニジンの相互作用について検討した結果、シプロフロキサシンとの併用によりチザニジンのC_{max}が7倍（範囲：4～21倍）上昇し、AUCが10倍（範囲：6～24倍）増加した。また、収縮期血圧及び拡張期

血圧はそれぞれ35mmHg及び24mmHg低下（プラセボ投与時ではそれぞれ15mmHg及び11mmHg低下）し、傾眠、めまい等が認められた[47]。

10.1 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
ロミタピドメシル酸塩（ジャクスタピッド） ［2.4参照］	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	ロミタピドの代謝酵素（CYP3A4）が阻害されるおそれがある。

（解説）

ロミタピドの代謝酵素（CYP3A4）が阻害されるおそれがある。

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[68]。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるので、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。

（解説）

シプロフロキサシンとテオフィリンとの併用により血中濃度が上昇したとの報告がある[68]。

作用機序は、肝でテオフィリン代謝に主要な働きをするチトクロームP450の酵素系をシプロフロキサシンが阻害するためと考えられている[69]。

テオフィリンの作用を増強させる可能性があるので、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。また、肝代謝機能が低下していると考えられる肝障害のある患者や高齢者で本剤とテオフィリンを併用する場合には、特に注意すること。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カフェイン デュロキセチン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤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。

（解説）

本剤がカフェインとの併用により、健康成人女性においてカフェインのAUC、血中濃度の上昇、全身クリアランスが低下したとの報告がある。作用機序は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[70]。本剤はCYP1A2を阻害するため、デュロキセチンとの併用により、デュロキセチンの血中濃度が上昇する可能性がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、ケトプロフェン(注射剤、坐剤）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。

（解説）

ニューキノロン系抗菌薬はそれ自体に中枢神経興奮作用があり、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によりそれが増強され痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合には、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。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。

ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系における抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）の受容体であるGABA$_A$ レセプターへの結合を阻害するため[61-64]、GABA 応答が抑制され[65]、中枢神経興奮作用を示すと考えられている。さらに、この中枢神経興奮作用は、非ステロイド性消炎鎮痛剤により用量依存的に増強されることが、マウスを用いた動物実験で認められている[66,71,72]。しかし、この痙攣はGABAアゴニストで抑制困難であったり、*in vivo*での痙攣誘発性と*in vitro*実験でのGABA$_A$レセプター遮断活性とは乖離する場合もあったことから別の機構も考えられている[67]。

■各種NSAIDsとシプロフロキサシン（1,000mg/kg）を併用経口投与した時の痙攣発現（マウス）[71]

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）			痙攣発現
分類		一般名	
酸性	サリチル酸系	アスピリン	○？
	アントラニル酸系	メフェナム酸	
	フェニル酢酸系	アンフェナクNa	○
		ジクロフェナクNa	○？
		フェンブフェン	▲
	インドール酢酸系	インドメタシン	◎
		スリンダク	○
	その他の酢酸系	トルメチンNa	○
	フェニルプロピオン酸系	イブプロフェン	○
		フルルビプロフェン	▲
		ケトプロフェン	▲
		ロキソプロフェンNa	◎
	その他のプロピオン酸系	ナプロキセン	▲
		プラノプロフェン	○
		チアプロフェン酸	○
		オキサプロジン	◎
		ザルトプロフェン	
	オキシカム系	ピロキシカム	
非酸性		塩酸チアラミド	○＊
		エピリゾール	

▲：60%以上の動物に間代性痙攣発現　　◎：40%以上の動物に間代性痙攣発現
○：40%未満の動物に間代性痙攣発現　　？：NSAIDs単独投与で興奮傾向
＊：NSAIDs単独投与で興奮状態　　空白：併用して興奮・痙攣を認めない
投与方法：マウスにCPFX 1,000mg/kgと各種NSAIDs（300～500mg/kg）を同時経口投与あるいはCPFX投与10分前に投与し、痙攣誘発した。

■マウスにおけるフェンブフェンとシプロキサン注との併用による痙攣発現
－ENX経口投与との比較－[72)]

投与薬剤	投与経路	投与方法*	ニューキノロン薬投与量（mg/kg）	痙攣発現数/検討数
CPFX	静注	1時間後	10 30 100	0/10 0/10 10/10
ENX	経口	直後	30	4/10

＊フェンブフェン200mg/kg経口投与後、ニューキノロン系抗菌剤を投与するまでの時間

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）
発現機序は不明であるが、シプロフロキサシン錠とシクロスポリンの併用により血中シクロスポリン濃度の上昇と腎毒性が認められたとの報告[73)]、及びシクロスポリン濃度は上昇しないにもかかわらず腎毒性がみられたとの報告[74,75)]がある。一方、シプロフロキサシン1g/日[76-78)]あるいは1.5g/日[79)]の4～7日間の併用により、シクロスポリンの体内動態及び腎機能への影響は認められなかったとの報告もある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）
シプロフロキサシン錠とワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強され、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との報告がある[80)]。
発現機序の詳細は不明であるが、シプロフロキサシンがワルファリンの肝での代謝を抑制するためと考えられている[81)]。
長期間ワルファリンを服用している患者9名において、シプロフロキサシン1日1gを7日間経口投与しプロトロンビン時間の変動を検討したところ、最も延長した例で22%、最も短縮した例では12%であった。平均では有意な変化は認められなかったが、シプロフロキサシンの投与量がさらに多い場合あるいは投与期間が長い場合には、有意な変化がおこる可能性がある[82)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[83]がある。また、膵臓のβ細胞を用いた*in vitro*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。

（解説）

シプロフロキサシンがグリベンクラミド代謝に関連する酵素の一つであるチトクロームP-450分子種CYP3A4の競合的阻害薬であり、併用することによりグリベンクラミドの血中濃度が上昇し、低血糖を発生したものと考えられるとの報告がある[84]。一方、NIDDM患者12名にシプロフロキサシン500mg×2回／日とグリベンクラミド朝10mg 1回又は朝10mg又は夕5mgを7～9日間併用投与した場合、グリベンクラミド濃度及び、空腹時血糖値に有意な変動はみられなかったとの報告もある[85]。また*in vitro*の試験において、シプロフロキサシン及びノルフロキサシンはP-450分子種CYP3A、CYP1Aを競合的に阻害することから、これらの薬剤濃度が異常に高くなるような場合においてのみ、CYP3Aを介した薬物間相互作用が誘発される可能性があるとの報告[86]もあり、両剤併用による相互作用の詳細な発現機序は不明である。

海外においてシプロフロキサシンとの併用により、グリメピリドの血中濃度が上昇し、低血糖を発生したものと考えられるとの報告があるが、詳細な発現機序は不明である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

海外においてシプロフロキサンとの併用により、ロピニロールの血中濃度が上昇したとの報告があり、ロピニロールの作用が増強される可能性がある。作用機序としては、チトクロームP-450分子種CYP1A2の競合的阻害薬として知られているシプロフロキサンによる肝での代謝阻害が考えられる[87]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

海外においてシプロフロキサシン錠との併用によりメトトレキサートの血中濃度が上昇し、作用が増強される可能性があるとの報告がある[88]。

メトトレキサートの腎排泄機序は、糸球体濾過及び尿細管分泌であり、また、本剤は主として腎臓から排泄されるため、メトトレキサートの排泄が競合的に阻害される可能性があると考えられるが、明らかな発現機序の詳細は不明である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。	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。

（解説）

アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤[89]あるいは鉄剤[90]、カルシウム含有製剤[91]、マグネシウム含有製剤[92]との併用により、シプロフロキサシンの吸収が低下し、効果が減弱するおそれがある。作用機序は主として金属カチオンとニューキノロン系抗菌剤の4-オキソ-3-カルボキシル基間でキレートを形成し、消化管の吸収を減少、血中濃度を低下させることによるものと考えられている。

これらの相互作用を回避するには、金属イオンを含まない消化器官用薬の併用を行うか、金属イオンを含む制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤を本剤服用後、2時間以上あけて服用する等注意が必要である[89-94]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウムを多量に含有する飲料 牛乳等	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。	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。

（解説）

空腹時に本剤をカルシウムを多量に含量する飲料（牛乳、カルシウム強化オレンジジュース）のみで服用すると、本剤がそれら飲料に含まれる多価金属イオンと難溶性のキレートを形成するため、本剤の消化管からの吸収が減少し、本剤の血中濃度が低下したとの報告（牛乳：C_{max} 36%低下[95]、ヨーグルト：C_{max} 47%低下[95]、カルシウム強化オレンジジュース：C_{max} 47%低下、AUC 38%低下[96]）がある。したがって、空腹時に本剤を服用する場合、カルシウムを多量に含有する飲料の摂取との間隔を2時間以上あける必要がある。

一方、カルシウムを多量に含む食事のあとに本剤を服用[97]、又は食後に本剤を牛乳等で服用した場合[93]には、本剤の吸収は大きく影響されないことが示唆されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

QT延長はフルオロキノロン剤に共通の作用であると考えられており、心筋細胞のKチャネル（IKr）を抑制し、心筋再分極過程における活動電位持続時間の延長を起こすと考えられている[98]。

本剤によるQT延長のリスクは低いと考えられており[99-101]、QT延長を起こすことが知られているクラスIA及びクラスⅢ抗不整脈薬との併用により、QT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セベラマー塩酸塩 炭酸ランタン水和物	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。	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ている。

（解説）

シプロフロキサシン経口投与は、セベラマー塩酸塩との併用で、シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティーが48%減少したとの報告[102]、炭酸ランタン水和物との併用で、ランタンのAUCを54%、C_{max}を56%減少させたとの報告がある[103]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

シプロフロキサシンとの併用により、クロザピン及びその代謝物の平均血清中濃度はそれぞれ29%及び31%と有意に増加したとの報告[104]がある。また、シプロフロキサシンの投与後に、オランザピンの血中濃度が増加した症例[105]が報告されている。いずれも、シプロフロキサシンのCYP1A2阻害作用により肝での代謝が阻害されるためと考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィルクエン酸塩	シルデナフィルのC_{max}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。

（解説）

シプロフロキサシンとの併用により、シルデナフィルクエン酸塩のC_{max}及びAUCが約2倍に増加したとの報告がある[106]。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

（解説）

シプロフロキサシンとの併用により、フェニトインの血中濃度が低下した症例[107]が報告されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤） プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

（解説）

年齢及びコルチコステロイドとの併用についてフルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスクは、当該因子なしの人と比べて当該因子ありの人で高いという海外の報告（ケースコントロールスタディ、コホートスタディ）がある[57]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

８．副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、浮腫、じん麻疹等）があらわれることがある。

（解説）
ショック、アナフィラキシーはアレルギー反応により発現すると考えられているが、予測が困難であり、安全で確実な予知可能な方法はない。本剤投与の際にはアレルギーの既往歴、その他の薬剤や食物によるアレルギーの既往についての問診を確実に行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.2 **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**（頻度不明）
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。

（解説）
偽膜性大腸炎は、抗菌薬投与により、腸内細菌叢、特に嫌気性細菌叢が乱され、菌交代現象に伴いクロストリジウム・ディフィシル菌が異常増殖し、産生するエンテロトキシンによって惹起される。
腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、バンコマイシン又はメトロニダゾールの投与を行うなど、適切な処置を行うこと[108]。

11.1 重大な副作用
11.1.3 **横紋筋融解症**（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK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。

（解説）
横紋筋融解症は、骨格筋の融解、壊死によって筋細胞成分が血液中に遊出する病態である。このとき筋細胞成分中のミオグロビンも大量に遊出するため、腎臓において、ミオグロビンによる尿細管の負荷が起こり急性腎不全を合併することがある。主な臨床症状としては、全身症状として発熱、倦怠感、体動困難、金縛り症状、脱力感、四肢・関節症状として、筋肉痛、筋肉のこわばり、手足のだるさ、節々の痛み、消化器症状として食欲不振、下痢、また、赤色尿などがあげられる。臨床検査値では、血中、尿中ミオグロビンの上昇が特徴的で、血中CK (CPK)、LDH、AST (GOT)、アルドラーゼなども急激に上昇する。
軽度の場合は飲水奨励、重症の場合には脱水の改善、循環動態の安定を目的とした生理食塩水の点滴、及び酸性尿下で出現するヘマチンによる尿細管障害の防止を目的とした尿のアルカリ化が有効と考えられている。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 **重大な副作用**

11.1.4 **間質性肺炎**（頻度不明）

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。

（解説）

間質性肺炎は発熱、咳嗽、呼吸困難などで発症し、早期からのcrackleラ音聴取が多く認められる。胸部X線上は間質性の陰影としてびまん性の粒状斑状影や線状網状影を呈することが多く、ときに肺胞性陰影を伴う。肺機能検査及び動脈血液ガス所見では、まず一酸化炭素拡散能（DLco）の低下として現れ、続いてPaO_2の低下、さらに拘束性換気障害を呈する。特にDLcoの低下は必発である。血液所見としては、白血球数増加、赤沈値亢進、CRP上昇、LDH上昇、IgG･IgEの増加、また時に好酸球数増加が認められる。

治療の基本は原因薬剤の投与中止で、中等症～重症の場合は副腎皮質ホルモン剤を投与する。

11.1 **重大な副作用**

11.1.5 **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、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。

（解説）

発現機序としてインスリンの過剰分泌が関与していると考えられる[109-111]。とくに、腎機能が低下していることが多い高齢者では、血中濃度上昇によって発現する可能性も考えられることから、投与にあたっては腎機能に注意する必要がある。また、シプロフロキサシン錠とグリベンクラミドとの併用により低血糖が認められたとの報告[83,84]もあることから併用例においても十分に注意する必要がある。

11.1 **重大な副作用**

11.1.6 **骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少**（いずれも頻度不明）

（解説）

本剤との因果関係が否定できない症例が報告されている[112]。

急性顆粒球減少症の大部分は薬剤起因性であると推定されており、シプロフロキサシンを含め大部分の薬剤は投与量に依存せず、発症の予測が困難であり、一種の薬剤過敏症であると考えられている。

汎血球減少の発現機序としては、骨髄における血球の母細胞である幹細胞に対する障害と、流血中の血球に対する障害に大別されるが、いずれの機序が関与しているかは明らかでない。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.7 **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT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。

（解説）

シプロフロキサシンの重篤な副作用として劇症肝炎、著しいAST (GOT)、ALT (GPT)等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸が報告されている。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。

発現機序として薬剤そのもの、あるいは代謝物による中毒性肝障害と、薬剤に対する過敏性反応によるアレルギー性肝障害が知られているが、本剤においても同様の発現機序の可能性が考えられている。海外では重大な副作用として、肝壊死の報告がある[113)]。

11.1 重大な副作用

11.1.8 **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**（いずれも頻度不明）

（解説）

治療は、補液による水分、電解質の補給、皮膚・粘膜等のびらん部からの二次感染防止のため、抗生物質、抗菌剤の投与を行う。重症例では副腎皮質ホルモン剤の投与を行う。また治療にあたって投薬する薬剤は、既投与薬剤と化学構造の異なる薬剤を選択する[114)]。

11.1 重大な副作用

11.1.9 **急性腎障害、間質性腎炎**（いずれも頻度不明）

（解説）

シプロフロキサシンによる急性腎不全発現症例には、発熱、発疹、関節痛等のアレルギー症状、好酸球増多、血尿、好酸球尿などが発現する急性間質性腎炎の報告例が多く[115)]、治療は副腎皮質ホルモンの全身投与が有効と考えられている。

11.1 重大な副作用

11.1.10 **痙攣**（頻度不明）

［9.1.2参照］

（解説）

ニューキノロン系抗菌剤は強弱に差はあるものの中枢興奮作用があり、AUCの高い薬剤ほど中枢神経系副作用が発現しやすいことが報告されている。

本剤は主に腎臓より排泄されるため、特に腎障害患者、高齢者などの腎機能低下例では、排泄が遅延し、血中濃度の上昇にともない中枢神経系へも高濃度に薬剤が移行し、副作用が発現しやすいと考えられる。したがって、投与量の調節、投与間隔をあける等（［Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度の項］、［Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　9. 高齢者への投与の項］参照）、慎重に投与する必要がある。また、中枢神経系の興奮性の上昇が考えられ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、高度の脳動脈硬化症のある患者においても同様に起こりやすいと考えられるため慎重に投与する[53)]。

痙攣の対処法として、気道確保と薬剤治療（ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール）を行う。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 **重大な副作用**

11.1.11 **アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**（いずれも頻度不明）

腱周辺の痛み、浮腫、発赤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。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。［9.8.1参照］

（解説）

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、投与中止数ヵ月後に発現したとの報告がある。詳細な発現機序については不明であるが、ニューキノロン系抗菌剤の直接毒性や腱中のコラーゲン分泌細胞へのサイトカインを介する作用などが考えられている。

症状としては、膝や足の関節や腱周辺に腫脹、肥厚、瘙痒感、発赤、結節性紅斑を伴う疼痛が生じた症例と[116]、これらの随伴症状がなく、突然の疼痛だけで発症している症例が報告されている[117]。腱の罹患筋はほとんどがアキレス腱であるが、海外では二頭筋長頭、長母指伸筋でも報告がある。また、半数以上は両側性に症状が出現している。

11.1 **重大な副作用**

11.1.12 **錯乱、抑うつ等の精神症状**（いずれも頻度不明）

（解説）

海外においてシプロフロキサシン錠投与による錯乱、抑うつの報告がある[118]。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。

フルオロキノロン系抗菌薬は、前臨床試験において、GABA神経系の抑制や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おり、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。

11.1 **重大な副作用**

11.1.13 **重症筋無力症の悪化**（頻度不明）

［9.1.3参照］

（解説）

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た。一方、臨床試験及び国内外の市販後において、重症筋無力症の悪化が報告された例はまれである。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 重大な副作用
11.1.14 血管炎（頻度不明）

（解説）
海外において、血管炎の報告がある[119)]。
血管炎の発現機序としては、薬剤がハプテンとなり抗体が産生され、形成された免疫複合体を介する機序（Ⅲ型アレルギー）が主体と考えられている。免疫複合体が血管壁に沈着し、補体が活性化され、化学走性因子により多核白血球が集積し、コラゲナーゼやエラスターゼなどのリソゾーム酵素が放出され、血管壁の障害や壊死が起こると考えられているが、詳細は明らかでない。
血管炎が皮膚に限局している場合の予後は良好で、原因薬剤を中止後治療は不要であり、腎障害などの内臓の血管炎があれば、副腎皮質ホルモン剤の投与が必要と考えられている。

11.1 重大な副作用
11.1.15 QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）（いずれも頻度不明）
［9.1.4参照］

（解説）
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おり、Torsade 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Torsade de pointesのリスクは比較的低いことが報告されており、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、先天性QT延長症候群、未補正の電解質バランス異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症）、心疾患（心不全、心筋梗塞、除脈等）を有する患者では、リスクが高くなる。また、女性はQTc間隔延長の傾向がある。

11.1 重大な副作用
11.1.16 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）
［8.1、9.1.5参照］

（解説）
大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴もしくはリスク因子（マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、高血圧、アテローム性動脈硬化症、エーラス・ダンロス症候群等）を有する患者において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの海外の疫学研究の報告がある[48-52)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	じん麻疹、そう痒、発熱、発赤（結節性紅斑）	固定薬疹、血清病様反応、光線過敏症、浮腫（末梢、血管、顔面、咽頭）
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿		結晶尿
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇		
循環器	片頭痛	低血圧	頻脈、失神、ほてり
血液	好酸球増多	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、白血球減少
消化器	食欲不振、下痢、胃不快感、嘔気、腹部膨満感	口内炎、嘔吐、腹痛	消化不良、膵炎
感覚器		耳鳴	無嗅覚、嗅覚錯誤、一過性難聴、視覚異常、眼内異物感、味覚異常
精神神経系	頭痛、めまい	眠気、発汗、末梢性ニューロパシー（しびれ感等）	無力症、不眠症、不安、悪夢、幻覚、精神病、失調、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害、振戦
その他	CK上昇	関節痛、倦怠感	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、筋肉痛

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用一覧表

	承認時までの 臨床試験の集計	使用成績調査 （1988年3月29日～ 1994年3月28日）
調査施設数	353	1,908
検討症例数	4,122	13,143
副作用発現症例数	293	192
副作用発現件数	413	284
副作用発現率（%）	7.11	1.46

副作用の種類	承認時まで	使用成績調査
皮膚･皮膚付属器障害	**19（0.46）**	**29（0.22）**
発　疹	14（0.34）	20（0.15）
瘙　痒	3（0.07）	7（0.05）
紅　斑	－	2（0.02）
湿　疹	－	2（0.02）
蕁麻疹	1（0.02）	1（0.01）
紅斑性発疹	1（0.02）	－
筋・骨格系障害	**1（0.02）**	**1（0.01）**
関節痛	1（0.02）	1（0.01）
筋肉痛	－	1（0.01）
中枢・末梢神経系障害	**18（0.44）**	**10（0.08）**
めまい	5（0.12）	3（0.02）
頭　痛	5（0.12）	1（0.01）
ふらつき	4（0.10）	2（0.02）
舌しびれ	3（0.07）	－
頭重感	1（0.02）	1（0.01）
嗄　声	1（0.02）	－
眠　気	1（0.02）	－
失見当識	－	1（0.01）
振　戦	－	1（0.01）
口唇しびれ感	1（0.02）	－
四肢しびれ感	－	1（0.01）
顔面しびれ感	－	1（0.01）
自律神経系障害	**2（0.05）**	**1（0.01）**
動　悸	1（0.02）	－
血圧低下	1（0.02）	－
発　汗	1（0.02）	－
冷　汗	－	1（0.01）
聴覚・前庭障害	**1（0.02）**	**1（0.01）**
耳　鳴	1（0.02）	－
耳閉感	－	1（0.01）
その他の特殊感覚障害	**1（0.02）**	**－**
苦　味	1（0.02）	－
消化管障害	**89（2.16）**	**62（0.47）**
胃不快感	15（0.36）	18（0.14）
下　痢	15（0.36）	12（0.09）
嘔　気	12（0.29）	13（0.10）
食欲不振	16（0.39）	8（0.06）
胃　痛	8（0.19）	4（0.03）
嘔　吐	4（0.10）	4（0.03）
軟　便	6（0.15）	2（0.02）
腹　痛	4（0.10）	3（0.02）
腹部膨満感	5（0.12）	2（0.02）
胸やけ	3（0.07）	1（0.01）
心窩部痛	3（0.07）	1（0.01）
口内炎	3（0.07）	－
口角炎	1（0.02）	1（0.01）

副作用発現症例（件数）率（%）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用の種類	承認時まで	使用成績調査
便　秘	1（0.02）	1（0.01）
腹　鳴	2（0.05）	－
胃潰瘍	－	1（0.01）
口唇のあれ	1（0.02）	－
口　渇	－	1（0.01）
耳下腺腫大	－	1（0.01）
吐　血	－	1（0.01）
下腹部痛	1（0.02）	－
血　便	－	1（0.01）
便　意	1（0.02）	－
肝臓・胆管系障害	**106（2.57）**	**66（0.50）**
GPT上昇	75（1.82）	41（0.31）
GOT上昇	68（1.65）	34（0.26）
Al-P上昇	14（0.34）	7（0.05）
LDH上昇	8（0.19）	9（0.07）
γ-GTP上昇	7（0.17）	10（0.08）
肝機能障害	－	8（0.06）
ビリルビン値上昇	2（0.05）	－
黄疸	－	1（0.01）
呼吸器系障害	**2（0.05）**	**－**
咳	1（0.02）	－
気管支痙攣悪化	1（0.02）	－
赤血球障害	**1（0.02）**	**3（0.02）**
ヘマトクリット値減少	1（0.02）	3（0.02）
ヘモグロビン減少	1（0.02）	3（0.02）
赤血球減少	1（0.02）	2（0.02）
白血球・網内系障害	**53（1.29）**	**22（0.17）**
好酸球増多	43（1.04）	12（0.09）
白血球減少	8（0.19）	6（0.05）
好中球減少	3（0.07）	－
白血球増多	－	3（0.02）
単球増多	1（0.02）	1（0.01）
血小板・出血凝血障害	**4（0.10）**	**2（0.02）**
血小板減少	4（0.10）	2（0.02）
泌尿器系障害	**13（0.32）**	**9（0.07）**
BUN上昇	8（0.19）	6（0.05）
尿蛋白陽性	6（0.15）	－
血中クレアチニン上昇	3（0.07）	2（0.02）
顕微鏡的血尿	2（0.05）	－
腎機能障害	－	1（0.01）
尿糖陽性	1（0.02）	－
一般的全身障害	**7（0.17）**	**6（0.05）**
発　熱	3（0.07）	1（0.01）
倦怠感	2（0.05）	2（0.02）
のぼせ	2（0.05）	－
下肢浮腫	－	2（0.02）
顔面浮腫	－	1（0.01）
眼瞼浮腫	－	1（0.01）
眼球充血	－	1（0.01）
下肢脱力感	－	1（0.01）
季肋部痛	1（0.02）	－
抵抗機構障害	**－**	**2（0.02）**
菌交代現象	－	1（0.01）
膣カンジダ症	－	1（0.01）

副作用発現症例（件数）率（%）

（バイエル薬品 再審査時評価資料，1994）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

使用成績調査で収集された13,143例を副作用（臨床検査値を含む）について患者背景より層別解析した結果は以下の通りであった（統計解析方法：Fisher's exact test）。

1)性　別

性別の解析において「男性」群と「女性」群間に有意差は認められなかった。

性	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
男	6,265	94	141	1.50
女	6,878	98	143	1.42
計	13,143	192	284	1.46

2)年　齢

年齢別の解析において、「65歳以上」の高齢者群において、副作用発現率が有意（$p<0.001$）に高かった。（シプロキサン錠の小児への投与は禁忌である。）

「65歳以上」群においては、肝臓・胆管系障害、消化管障害の副作用が多く、高齢者は生理機能が低下しており、その影響と思われた。

年　齢	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
15歳未満	86	2	2	2.33
15歳以上65歳未満	9,388	114	157	1.21
65歳以上	3,668	76	125	2.07
不　明	1	0	0	0.00
計	13,143	192	284	1.46

3)1日投与量

1日投与量別では、「200mg以下」群の副作用発現率が有意（$p<0.001$）に高かった。

「200mg以下」群では、1～2回服用後副作用が発現し、服用を中止した症例が8例中5例あり、これらの5例を除いた発現率は、3.90%であった。この発現率は他の群と比較して極端に高い発現率でもなく、又、調査症例数も非常に少ないことより、「200mg以下」群で有意に副作用発現率が高かったという結果は臨床的意義に乏しいものと考える。

1日投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
200mg以下	82	8	22	9.76
300mg	1,097	15	19	1.37
400mg	1,303	17	28	1.30
600mg	10,444	144	203	1.38
800mg	142	4	5	2.82
900mg	4	1	3	25.00
1200mg以上	71	3	4	4.23
計	13,143	192	284	1.46

4) 使用期間・総投与量

「15日以上」群においてわずかに高かったが、これ以外の各使用期間群では大きな差は認められなかった。

（症例数については累積症例数でカウントし、副作用発現症例数は、初発副作用発現時までの投与期間でカウントした症例数とした）

使用期間	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
1～3日	13,143	58	78	0.44
4～5日	12,576	41	56	0.33
6～7日	9,800	38	60	0.39
8～14日	6,535	35	58	0.54
15～29日	1,708	31	46	1.81
30～59日	426	8	15	1.88
60日以上	95	1	2	1.05

5) 併用薬

併用薬の有無別の解析において、「有り」群が有意に（$p<0.01$）に高かった。併用薬のうち、テオフィリンとの併用386例中副作用が発現したのは10例（2.59%）で、振戦、ふらつきが各1例、消化器障害3例で、その他は臨床検査値異常であった。プロピオン酸系消炎鎮痛剤については、1,433例中副作用が発現したのは15例（1.04%）（内ケトプロフェン併用例52例では副作用発現せず）、フェニル酢酸系消炎鎮痛剤では480例中副作用が発現したのは8例（1.67%）であったが、いずれも消化器障害、臨床検査値異常等であった。なお、いずれの症例も痙攣等の中枢・末梢神経系障害の発現が有意に高いという結果は認められなかった。

併用薬の有無別の解析において、「有り」群が有意（$p<0.01$）に高かった。

併用薬	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
無し	3,542	32	46	0.99
有り	9,598	160	238	1.67
不明	3	0	0	0.00
計	13,143	192	284	1.46

6) 合併症

合併症の「有り」群が有意（$p<0.001$）に高かった。

合併症を国際疾患分類（ICD:International Classification of Diseases）に準じて分類し検討してみると、肺結核等の「感染症及び寄生虫症」を合併する症例で3.32%、貧血等の「血液及び造血器の疾患」を合併する症例で4.35%、腎不全、前立腺肥大症等の「泌尿生殖系の疾患」を合併する症例で2.97%と、副作用発現率がやや高い他は特別な傾向は認められなかった。

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
無し	7,436	74	102	1.00
有り	5,702	118	182	2.07
不明	5	0	0	0.00
計	13,143	192	284	1.46

7) 特異体質

特異体質の「有り」群が、有意（p＜0.001）に高かった。

特異体質	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
無し	12,181	161	239	1.32
有り	315	16	21	5.08
不明	647	15	24	2.32
計	13,143	192	284	1.46

8) 使用理由

使用理由別では、浅在性化膿性疾患0.45%（6/1,333例）、外科領域感染症0.38%（2/525例）、眼科領域感染症0%（0/140例）と低く、その他の疾患2.63%（28/1,065例）のみが有意に副作用発現率が高かった。その他の疾患群は、感染予防や種々の分野の感染症に投与された患者群であり一定の傾向は認められなかった。

使用理由	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率（%）
潜在性化膿性疾患	1,333	6	7	0.45
外科領域感染症	525	2	4	0.38
呼吸器感染症	5,293	81	127	1.53
尿路感染症	3,255	55	83	1.69
胆道感染症	106	1	1	0.94
感染性腸炎	560	8	12	1.43
婦人科領域感染症	415	3	3	0.72
眼科領域感染症	140	0	0	0.00
耳鼻科領域感染症	523	9	11	1.72
その他の疾患	1,065	28	38	2.63

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
腎毒性があらわれたとの報告がある。
13.2 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。

（解説）

症例1[120)]　29歳の女性。本剤21gを服用。嘔気・嘔吐、関節痛、無尿、発熱、クレアチニン上昇（急性腎不全）を認め、プレドニンを投与。関節痛、乏尿は回復し、クレアチニン値も正常化。

症例2[121)]　16歳の男性。本剤12gを服用。嘔気、心窩部痛、嘔吐、手の振戦を認め、活性炭とソルビトールを2時間間隔で2度投与し、0.45%塩化ナトリウム（150mL/hで48時間）を点滴して回復。

（対応策）[122)]　催吐、胃洗浄にて空胃にし、十分な経過観察と支持療法を行う。適切な水分補給を行う。血液透析や腹膜透析では少量（10%程度※）が除去されるのみである[44)]。

※投与経路・注射

11. 適用上の注意

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

（解説）

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTPの誤飲対策について（平成8年3月27日付日薬連発第240号）」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 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（外国人データ）。

（解説）

シプロフロキサシン錠1回750mg以上の高用量投与で、結晶尿の報告はあるが、いずれも軽症で投与中止後消失した[120)]。

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.2 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（外国人データ）。

（解説）

シプロフロキサシン200mgを、無作為クロスオーバー法により、併用又は非併用下で単回静注投与した。その結果、プロベネシド併用時、シプロフロキサシンのAUC（血漿中濃度－時間曲線下面積）（μg･h/mL）は5.73から10.01に増加、消失半減期(h)は3.40から5.15に延長したが、C_{max}に大きな変化はみられなかった[123)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

（解説）

以下の変異原性試験の内、tk試験及び*in vitro*での染色体異常試験及び不定期DNA合成試験でのみ陽性であったが、全ての*in vivo*試験を含め他の試験では陰性結果が得られている。

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験	細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（HGPRT試験及びtk試験）
染色体異常誘発性を指標とする試験	マウスを用いる小核試験、染色体異常試験（*in vitro*及び*in vivo*試験）、マウスを用いる優性致死試験
DNA損傷性を指標とする試験	不定期DNA合成試験（*in vitro*及び*in vivo*試験）、細菌を用いたDNA修復試験
その他の変異原性試験	*in vitro*形質転換試験

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.2 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。

（解説）

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いる染色体異常試験、コメットアッセイ（マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスターV79細胞）、DNA酸化損傷試験及びDNA一本鎖切断試験において、類薬（ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン）と比較して弱いか同程度の光変異原性を示すことが報告されている[124)]。

■シプロフロキサシン及び他剤についての光変異原性試験の結果

試験項目（使用細胞）	処理濃度（μg/mL）	光照射強度（mJ/cm²）	結果		
			シプロフロキサシン	フレロキサシン	ロメフロキサシン
復帰突然変異試験（TA 104）	10, 31.6, 100	90, 300, 600	変異コロニー数は、最大で非照射群の約2倍まで増加した（10μg/mL[注)]、300mJ/cm²）	変異コロニー数は、最大で非照射群の約1.5倍弱まで増加した（100μg/mL[注)]、600mJ/cm²）	変異コロニー数は、最大で非照射群の約1.5倍弱まで増加した（100μg/mL[注)]、600mJ/cm²）
染色体異常試験（チャイニーズハムスターV79細胞）	6.5, 13, 25, 50, 100, 200	500	染色体異常細胞の出現頻度は、13μg/mLの濃度で非照射群の約4倍、50μg/mLの濃度で約5倍まで増加した。	染色体異常細胞の出現頻度は、13μg/mLの濃度で非照射群の約6倍、50μg/mLの濃度で約15倍まで増加した。	染色体異常細胞の出現頻度は、13μg/mLの濃度で非照射群の約35倍、50μg/mLの濃度で約45倍まで増加した。
コメットアッセイ（マウスリンパ腫細胞）	3, 10, 30, 100	500	10μg/mLの濃度より、ほぼ全細胞が顕著なDNA鎖切断を示した。	30μg/mLの濃度より、ほぼ全細胞が顕著なDNA鎖切断を示した。	10μg/mLの濃度より、ほぼ全細胞が顕著なDNA鎖切断を示した。

注）31.6μg/mLからは抗菌作用のため、変異コロニー数は減少した。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.3 眼毒性については、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。

（解説）

［Ⅸ. 2. (7)その他特殊毒性の項］参照

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.4 腎毒性については、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。

（解説）

［Ⅸ. 2. (7)その他特殊毒性の項］参照

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.5 光毒性については、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。

（解説）

［Ⅸ. 2. (7)その他特殊毒性の項］参照

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.6 ヒスタミン遊離能については、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[125)]において、200μg/mL以上の高濃度ではヒスタミン遊離が認められた。

（解説）

［Ⅸ. 2. (7)その他特殊毒性の項］参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験

分類	試験項目	試験方法	動物 〔1群当りの数〕	投与量(mg/kg) 〔投与経路〕	試験成績
中枢神経系	探索行動に対する作用	抑制作用の測定	マウス 〔n=6〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	30mg/kgまで作用なし。 100mg/kgで探索行動の軽度抑制。
	自発運動量に対する作用	亢進作用の測定	マウス 〔n=6〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	すべての用量で中等度の自発運動の亢進がみられたが、用量依存性なし。
		Animex法	マウス 〔n=5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。 1,000mg/kgで軽度抑制。
		回転カゴ法	マウス 〔n=5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。 1,000mg/kgで軽度抑制。
		光電管法	マウス 〔n=5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。 1,000mg/kgで抑制。
	協調運動に対する作用	平衡棒法	マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
		懸垂能	マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
		傾斜板法	マウス 〔n=5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	1,000mg/kgまで作用なし。
		回転棒法	マウス 〔n=4～5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	1,000mg/kgまで作用なし。
	抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
			マウス 〔n=5〕	30, 100, 300, 1,000 〔p.o.〕	100以下及び1,000mg/kgで軽度の抑制を示したが、300mg/kgで作用なく、用量依存性なし。
		ペンテトラゾール痙攣	マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
			マウス 〔n=8〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	1,000mg/kgまで作用なし。
	睡眠増強作用	ヘキソバルビタール睡眠	マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	低中用量で軽度の睡眠時間の短縮及び深度の減少がみられたが、100mg/kgでは作用なし。
		ペントバルビタール睡眠	マウス 〔n=8～10〕	100, 300, 500, 1,000 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なく、500mg/kg以上で用量依存的な延長。
	鎮痛作用	熱板法	マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
			マウス 〔n=5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。 1,000mg/kgで鎮痛傾向。
		Haffner変法	マウス 〔n=5〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。 1,000mg/kgで鎮痛傾向。
		酢酸writhing法	マウス 〔n=5〕	100, 300 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

分類	試験項目	試験方法	動物 〔1群当りの数〕	投与量(mg/kg) 〔投与経路〕	試験成績
中枢神経系	モルヒネ鎮痛効果に対する作用	熱板法	マウス 〔n=10〕	1,000 〔p.o.〕	作用なし。
		Haffner変法	マウス 〔n=10〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	1,000mg/kgまで作用なし。
		酢酸writhing法	マウス 〔n=5〕	10, 300 〔p.o.〕	300mg/kgまで作用なし。
	カタレプシー作用		マウス 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
			ラット 〔n=10〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	正常体温に対する作用	直腸温	ラット 〔n=4〕	100, 300, 1,000 〔p.o.〕	1,000mg/kgまで作用なし。
	脊髄反射に対する作用	屈筋反射	麻酔ネコ 〔n=3〕	10, 20, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
		舌下顎反射	麻酔ラット 〔n=3〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	用量依存性の作用なし。
	神経筋伝達に対する作用	脛骨神経－前脛骨筋	麻酔ラット 〔n=3〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
			麻酔ネコ 〔n=3〕	10, 20, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
循環器系	血圧に対する作用		麻酔ネコ 〔n=3〕	10, 20, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	平均動脈圧		麻酔イヌ 〔n=3〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで変化なし。
	心拍数				30mg/kgでのみ減少。
	心拍出量				30及び100mg/kgで1回拍出量の増加傾向。
	全末梢血管抵抗				100mg/kgまで変化なし。
	左室内圧上昇速度				すべての用量で増加傾向。 100mg/kgで有意な増加。
	拡張終期圧				100mg/kgまで変化なし。
	動脈血CO_2, O_2分圧				100mg/kgまで変化なし。
平滑筋	腸管輸送能に対する作用	炭末輸送	マウス 〔n=20〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	胃粘膜障害作用		ラット 〔n=20〕	30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	胃酸分泌に対する作用	基礎分泌	ラット 〔n=8〕	10, 100 〔i.d.〕	100mg/kgまで作用なし。
	摘出胸部大動脈に対する作用	Maguns法	ウサギ 〔n=2～5〕	10^{-7}～10^{-4}g/mL 〔*in vitro*〕	10^{-4}g/mLまで収縮作用なし。 10^{-4}g/mLまでKCl及びnoradrenalineによる収縮に作用なし。
	摘出回腸に対する作用	Maguns法	モルモット 〔n=2～4〕	10^{-7}～10^{-4}g/mL 〔*in vitro*〕	Histamine, acetylcholine, bradykinin, serotonin及び$BaCl_2$による収縮を軽度抑制（最大抑制率55～60%）。IC_{50}*値はbradykinin収縮を除き、約3.5～7×10^{-5}g/mLに分布。

＊IC_{50}：50%抑制濃度

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

分類	試験項目		試験方法	動物 〔1群当りの数〕	投与量(mg/kg) 〔投与経路〕	試験成績
平滑筋	摘出子宮に対する作用	非妊娠	Maguns法	ラット 〔n=2～3〕	10^{-7}～10^{-4}g/mL 〔*in vitro*〕	10^{-4}g/mLまで自発緊張又は収縮に作用なし。 10^{-4}g/mLまでKCl及びoxytocinによる収縮に作用なし。
		妊娠	Maguns法	ラット 〔n=4〕	10^{-7}～10^{-4}g/mL 〔i*n vitro*〕	10^{-4}g/mLまで自発緊張又は収縮に作用なし。 10^{-4}g/mLまでKCl及びoxytocinによる収縮に作用なし。
	摘出気管支筋に対する作用		Maguns法	モルモット 〔n=4～10〕	10^{-10}～10^{-5}g/mL 〔*in vitro*〕	軽度の用量依存的な筋弛緩作用がみられたが、histamine及びleukotriene D_4による収縮に作用なし。
血液凝固系	血小板凝集に対する作用		コラーゲン誘発	ラット 〔n=5〕	10, 30, 100 〔p.o.〕 (*ex vivo*)	100mg/kgまで作用なし。
	血液凝固時間に対する作用		トロンビン時間 プロトロンビン時間	ラット 〔n=5〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	トロンボエラストグラム			ラット 〔n=4～5〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
代謝系	血糖値に対する作用			ラット (摂食、絶食) 〔n=6〕	1, 3, 10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	血清トリグリセライド値に対する作用			ラット (摂食、絶食) 〔n=6〕	1, 3, 10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	耐糖能に対する作用		グルコース負荷	ラット (絶食) 〔n=6〕	1, 3, 10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
その他	腎機能に対する作用		尿量、Na^+及びK^+排泄	ラット 〔n=6〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。
	血液学的パラメータ（ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血沈、フィブリノーゲン量、血小板数）に対する作用			ラット 〔n=5〕	10, 30, 100 〔p.o.〕	100mg/kgまで作用なし。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD_{50}（mg/kg）

使用動物 / 投与経路	マウス		ラット		サル	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	＞5,000	＞5,000	＞5,000	＞5,000	＞5,000	＞5,000
静脈内	275 (259～291)	258 (240～277)	300 (279～323)	325 (299～354)	－	－
筋肉内	＞1,000	＞1,000	＞1,000	＞1,000	－	－

主たる毒性症状としては、自発運動抑制、眼瞼下垂、横臥、腹臥、強直性又は間代性痙攣が認められ、死亡例では呼吸困難ないし呼吸麻痺が、剖検で肺のうっ血が認められた。これらの所見から、死因としては呼吸抑制であると推定される。

(2) 反復投与毒性試験

使用動物	ラット（Wistar）雄雌	サル（アカゲザル）雄雌	幼若イヌ（Beagle）雄雌
投与期間	4週間 （1日1回　週7回）	13週間 （1日1回　週7回）	4週間 （1日1回　週7回）
投与経路	p.o.	p.o.	p.o.
溶　媒	0.5% MC	注射用蒸留水	ゼラチンカプセルに充填
投与量 (mg/kg/day)	0, 30, 100, 300	0, 15, 45, 135	0, 30, 70, 100
薬物に起因する毒性所見	血漿中のHeinz小体↑(傾向)：300mg/kg	血漿中尿素↑, クレアチニン↑：135mg/kg 尿中に黄色針状結晶*：135mg/kg 腎組織に異物反応, 尿細管に束状結晶*： *CPFX由来の結晶　135mg/kg	関節毒性以外の所見なし
最　大 無影響量 (mg/kg/day)	100	45	≧100 （関節毒性所見を除く）

ラット4週間経口亜急性毒性試験における最大無影響量は100mg/kg、サル13週間経口亜急性毒性試験における最大無影響量は45mg/kgであり、幼若イヌ4週間経口亜急性毒性試験における最大無影響量は、幼若動物のみ特異的に認められる関節毒性の発現を除くと100mg/kgであった。

使　用　動　物	ラット（Wistar）雄雌	サル（アカゲザル）雄雌
投　与　期　間	26週間（1日1回 週7回）	26週間（1日1回 週7回）
投　与　経　路	p.o.	p.o.
溶　媒	0.5% MC	注射用滅菌水
投与量（mg/kg/day）	0，20，100，500	0，10，30，90
薬物に起因する毒性所見	尿中に黄色針状結晶*： 500mg/kg	腎組織に異物反応、尿細管に束状の結晶*：90mg/kg
最大無影響量（mg/kg/day）	≧500**	30

＊　CPFX由来の結晶

** 結晶尿（CPFX由来）の所見を除く

26週間経口慢性毒性試験における最大無影響量はラットでは500mg/kg以上、サルでは30mg/kgであった。

回復試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

*In vitro*のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた、復帰突然変異試験において、シプロフロキサシンはいずれの菌株においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

*In vitro*のマウスリンパ腫細胞の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（tk試験）において、代謝活性化の有無にかかわらず、シプロフロキサシンの薬物濃度に依存した変異コロニー数の増加が認められたが、チャイニーズハムスター由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験（HGPRT試験）では、代謝活性化の有無にかかわらず、変異コロニー数の増加は認められなかった。

マウス小核試験（雄雌各5匹/群）で、塩酸シプロフロキサシン4000mg/kg単回経口投与により、マウス骨髄細胞において小核誘発性を有しなかった。

マウス優性致死試験では、雄マウスに塩酸シプロフロキサシン4000mg/kg（雄50匹/群）を投与後、無処置雌と交配させ妊娠末期に観察した結果、優性致死誘発性を示唆する所見は認められなかった。

チャイニーズハムスター（雄雌各5匹/群）を用いた染色体異常試験ではシプロフロキサシン400mg/kg投与後48時間後まで骨髄の染色体異常の頻度は増加しなかった。一方、チャイニーズハムスターCHL細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験では300μg/mL以上の処理濃度で染色体異常細胞が増加するとの報告がある。

ラット肝初代培養細胞を用いる*in vitro*の不定期合成試験では、シプロフロキサシン12.5～500μg/mLの濃度範囲でDNAの一次損傷を示唆する不定期DNA合成が認められた。

一方、大腸菌を用いるDNA修復試験では、DNA損傷を示唆するDNA修復は認められず、ラットを用いる*in vivo*不定期DNA合成試験でも、シプロフロキサシン単回皮下投与後にDNA一次損傷を示唆する不定期DNA合成の増加は認められなかった。

また、シリアンハムスター胚細胞を用いて*in vitro*の発癌性を検討した結果、形質転換コロニーの増加は認められなかった。（シプロキサン注承認時審査資料）

(4) がん原性試験

マウス及びラットがん原性（混餌投与）試験において、がん原性は認められなかった。（シプロキサン注承認時審査資料）

既存のピリドンカルボン酸誘導体においても発がん性を示す報告がないことから、本剤には発がん性作用はないものと推定される。

(5) 生殖発生毒性試験

1) **ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験**：100mg/kg/日までの用量では、雌雄親動物の生殖能、胎仔、出産仔の生後発育及び生殖能力に及ぼす影響は何ら認められなかった。

2) **ラット器官形成期経口投与試験**：100mg/kg/日の用量で体重増加抑制が認められた以外母獣、胎仔、出産仔の生後発育及び生殖能に何ら影響は認められず、また催奇形性作用も認められなかった。

3) **マウス器官形成期経口投与試験**：100mg/kg/日の用量では母獣及び胎仔に及ぼす影響は何ら認められず、また催奇形性作用も認められなかった。

4) **ウサギ器官形成期経口投与試験**：30mg/kg/日以上の用量において母獣毒性が認められ、100mg/kg/日群では2次的影響として妊娠率の低下及び胎仔発育の抑制を認めた。しかし、母獣毒性を示す投与用量においても、催奇形性作用は認められなかった。なお、一般に抗生物質及び抗菌剤を経口投与した場合、腸内細菌叢に影響を与え特にウサギでは極めて忍容性が悪いことが知られている。

5) **ラット周産期及び授乳期経口投与試験**：100mg/kg/日までの用量では母獣に対する影響ならびに胎仔、出産仔の生後発育及び生殖能には何ら影響を示さなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性

ラット及びサルを用いた経口投与亜急性及び慢性毒性試験において、本剤の依存性を示す所見は何ら認められておらず、臨床例においても依存性を示唆する所見は認められていない。

抗原性

Hartley系モルモットを用い、本剤を単独及びモルモット血清存在下で Freund's complete adjuvant又は水酸化アルミニウムゲルとともに感作し、本剤に対する抗体産生の有無を全身性アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応により検討した。その結果、本剤は単独及びhaptenとしても抗原性作用を示さなかった。

眼毒性

サルを用いた4、13、26週間反復静脈内投与試験（雄雌各2匹/群）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（雄雌各1～2匹/群）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。（シプロキサン注承認時審査資料）

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（雄5匹/群）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。（シプロキサン注承認時審査資料）

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

光遺伝毒性

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[124]。

光毒性

マウス（雌3～6匹/群）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。（シプロキサン注承認時審査資料）

光がん原性

ヘアレスマウスを用いた光がん原性試験において、類薬（ロメフロキサシン、フレロキサシン）と比較して腫瘍発現時期は遅いものの、光がん原性を示すことが報告されている[126]。

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*試験において200μg/mL以上の高濃度ではヒスタミン遊離が認められた[125]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：シプロキサン錠100mg、200mg　　処方箋医薬品[注)]

有効成分：シプロフロキサシン塩酸塩水和物

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：48ヵ月（外箱に表示）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1987年1月31日：ドイツ

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シプロキサン錠100mg	1988年3月29日	16300AMY00066000	1988年5月27日	1988年7月4日
シプロキサン錠200mg	1988年3月29日	16300AMY00067000	1988年5月27日	1988年7月4日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加承認年月日

1989年６月１日　適応症：細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、バルトリン腺炎
　　適応菌種：ペプトストレプトコッカス属、シゲラ属

1990年８月30日　適応症：乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染

2001年12月21日　適応症：炭疽、適応菌種：炭疽菌

用法及び用量：炭疽に対しては、1回400mg、1日2回

用法及び用量に関連する使用上の注意

⑵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。

⑶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。

2006年２月23日　適応菌種：レジオネラ属

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年3月7日

内容：「効能・効果」、「用法・用量」等いずれの承認内容も変更なし

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内容：適応菌種名、適応疾患名の読み替え

11. 再審査期間

6年（1988年3月29日～1994年3月28日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	包装単位	HOT（13桁）番号	薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	レセプト電算システム用コード
シプロキサン錠100mg*	100錠［10錠(PTP)×10］	1113976010201	6241008F1023	6241008F1023	616290155
シプロキサン錠200mg	100錠［10錠(PTP)×10］	1113983010101	6241008F2020	6241008F2020	616290156

*在庫消尽次第、販売終了

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID
1）	高橋良典他：医薬品研究 17(4):726-735 (1986)	−
2）	厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き	−
3）	原耕平他：Chemotherapy* 34(7):629-653 (1986)	−
4）	小林宏行他：Chemotherapy* 34(10):1011-1037 (1986)	−
5）	馬場駿吉他：耳鼻と臨床 33(2):312-336 (1987)	−
6）	河村正三他：耳鼻と臨床 33(1):100-125 (1987)	−
7）	熊澤浄一他：西日本泌尿器科 49(5):1619-1653 (1987)	−
8）	荒田次郎他：Chemotherapy* 34(12):1272-1305 (1986)	−
9）	山下悟他：Chemotherapy* 33(S-7):1-17 (1985)	−
10）	Chemotherapy* 33(S-7): (1985)を中心に集計	−
11）	Saito A et al.：J Antimicrob Chemother 18:251-260 (1986)	3759736
12）	西野武志他：Chemotherapy* 33(S-7):39-63 (1985)	−
13）	Chin N-X et al.：Antimicrob Agents Chemother 25(3):319-326 (1984)	6232895
14）	Wise R et al.：Antimicrob Agents Chemother 23(4):559-564 (1983)	6222695
15）	斉藤功他：Chemotherapy* 33(S-7):621-631 (1985)	−
16）	Fass RJ et al.：Antimicrob Agents Chemother 24(4):568-574 (1983)	6228192
17）	Doganay M et al.：Scand J Infect Dis 23:333-335 (1991)	1909051
18）	五島瑳智子他：Chemotherapy* 33(S-7):18-30 (1985)	−
19）	Friedlander AM et al.：J Infect Dis 167:1239-1243 (1993)	8486963
20）	小林宏行他：Chemotherapy* 33(S-7):140-170 (1985)	−
21）	鈴木恵三他：Chemotherapy* 33(S-7):632-670 (1985)	−
22）	村中幸二他：Chemotherapy* 33(S-7):684-692 (1985)	−
23）	松本文夫他：臨床と微生物 14(2):153-158 (1987)	−
24）	安永幸二郎他：基礎と臨床 20(17):2503-2512 (1997)	−
25）	張 南薫他：Chemotherapy* 33(S-7):810-834 (1985)	−
26）	Giamarellou H et al.：Am J Med 87(5A):49S-51S (1989)	2589384
27）	川原和也：Chemotherapy* 38(5):461-476 (1990)	−
28）	本廣孝他：Chemotherapy* 33(S-7):100-139 (1985)	−
29）	那須勝他：Chemotherapy* 33(S-7):548-558 (1985)	−
30）	宍戸春美他：Chemotherapy* 33(S-7):533-547 (1985)	−
31）	由良二郎他：Chemotherapy* 33(S-7):885-891 (1985)	−
32）	谷村弘他：Chemotherapy* 33(S-7):892-910 (1985)	−
33）	山本博他：Chemotherapy* 33(S-7):927-931 (1985)	−
34）	酒井克治他：Chemotherapy* 33(S-7):911-926 (1985)	−
35）	矢田浩二他：Chemotherapy* 33(S-7):1022-1024 (1985)	−
36）	森慶人他：Chemotherapy* 33(S-7):978-985 (1985)	−
37）	斉藤寿他：Chemotherapy* 33(S-7):995-1009 (1985)	−
38）	渡辺晋一他：Chemotherapy* 33(S-7):932-939 (1985)	−
39）	藤田恵一：Chemotherapy* 33(S-7):940-945 (1985)	−
40）	北野太路：基礎と臨床 20(2):1340-1342 (1986)	−
41）	水野全裕他：Chemotherapy* 33(S-7):714-728 (1985)	−
42）	Tanimura H et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res 36(Ⅱ)(9):1417-1420 (1986)	3790196
43）	Siefert HM et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res 36(Ⅱ)(10):1496-1502 (1986)	3814211
44）	シプロキサン注 バイエル薬品社内資料［血液透析患者における体内動態］（2000年9月22日承認）	−
45）	柴孝也他：Chemotherapy* 33(S-7):305-316 (1985)	−
46）	厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.98 (1989)	−
47）	Granfors MT et al.：Clin Pharmacol Ther 76(6):598-606 (2004)	15592331
48）	Daneman N et al.:BMJ Open 5(11), e010077(2015)	26582407

XI．文　献

49）	Lee CC et al.:JAMA Intern Med 175(11), 1839-1847(2015)	26436523
50）	Pasternak B et al.:BMJ, 360(2018)	29519881
51）	LeMaire SA et al.:JAMA Surg 153(9), e181804(2018)	30046809
52）	Lee CC et al.:J Am Coll Cardiol 72(12), 1369-1378(2018)	30213330
53）	嶋田甚五郎：化学療法の領域 11(7):149-161 (1995)	−
54）	Moore B et al.：Lancet I(8590):882 (1988)	2895386
55）	Mumford CJ：British Medical Journal 301(6755):818 (1990)	2224281
56）	Roquer J：Acta Neurol Scand 94(6):419-420 (1996)	9017031
57）	Stephenson AL et al.:Drug Saf 36(9), 709-721(2013)	23888427
58）	森田昌良他：Chemotherapy* 41(12):1272-1276 (1993)	−
59）	Fillastre JP：Quinolones Bulletin 4(1):1-8 (1988)	−
60）	Fuhr U et al.：Antimicrob Agents Chemother 36:942-948 (1992)	1510417
61）	Hori S et al.：Rev Infect Dis 11(Suppl.5):S1397-S1398 (1989)	−
62）	嶋田甚五郎他：感染症 19(3):102-107 (1989)	−
63）	堀誠治他：Chemotherapy* 36(S-9):116-120 (1988)	−
64）	堀誠治他：Chemotherapy* 39(S-4):161-166 (1991)	−
65）	Kawakami J et al.:Biol Pharm Bull 16(7):726-728 (1993)	7691340
66）	野崎正勝他：炎症 11(4):343-348 (1991)	−
67）	野崎正勝：治療 76:2265-2271 (1994)	−
68）	二木芳人他：基礎と臨床 20(17):8903-8913 (1986)	−
69）	Rubinstein E et al.：Am J Med 82(Suppl. 4A):119-123 (1987)	3555026
70）	Kim M et al.：Clin Pharmacokinet 42(11):985-996 (2003)	12908854
71）	野崎正勝：Physcians' Therapy Manual 7,8(1) (1994)	−
72）	シプロキサン注 バイエル薬品社内資料[BAY q 3939とFenbufenとの併用による痙攣誘発試験]（2000年9月22日承認）	−
73）	Nasir M et al.：Nephron 57:245-246 (1991)	2020359
74）	Elston RA et al.：J Antimicrob Chemother 21(5):679-680 (1988)	3292498
75）	Avent CK et al.：Am J Med 85(3):452-453 (1988)	3046358
76）	Krüger HU et al.：Antimicrob Agents Chemother 34(6):1048-1052 (1990)	2203301
77）	Buren DH Van et al.：Transplantation 50(5):888-889 (1990)	2238069
78）	Tan KK et al.：Br J Clin Pharmacol 28(2):185-187 (1989)	2775624
79）	Lang J et al.：Am J Med 87(Suppl. 5A):82S-85S (1989)	2589391
80）	Linville D et al.：Am J Med 90(6):765 (1991)	2042696
81）	Jolson HM et al.：Arch Intern Med 151(5):1003-1004 (1991)	1842668
82）	Rindone JP et al.：Clin Pharm 10:136-138 (1991)	2009731
83）	Roberge RJ et al.：Ann Emerg Med 36(2):160-163 (2000)	10918110
84）	Whiteley MS et al.：Practic Diabet 10(1):35 (1993)	−
85）	Ludwig E et al.：Book of Abstracts of 3rd International Symposium on New Quinolones:523 (1990)	−
86）	Mclellan RA et al.：Drug Metabolism and Disposition 24(10):1134-1138 (1996)	8894516
87）	Kaye CM et al.：Clin Pharmacokinet 39(4):243-254 (2000)	11069211
88）	Dalle JH et al.：Aqrchives de Pediatrie 8:1078-1081(2001)	11683100
89）	Nix DE et al.：Clin Pharmacol Ther 46:700-705 (1989)	2598571
90）	宮崎浩行他：病院薬学 21(6):488-494 (1995)	−
91）	Sahai J et al.：British J Clin Pharmacol 35(3):302-304 (1993)	8471407
92）	Sahai J et al.：Clin Pharmacol Ther 53:292-297 (1993)	8453847
93）	Motoya T et al.：Journal of Applied Therapeutics 1:213-217 (1997)	−
94）	澤田康文他：月刊薬事 33(7):1391-1410 (1991)	−
95）	Neuvonen PJ et al.：Clin Pharmacol Ther 50:498-502 (1991)	1934862
96）	Neuhofel AL et al.：J Clin Pharmacol 42:461-466 (2002)	11936572
97）	Frost RW et al.：J Clin Pharmacol 29:953-955 (1989)	2592586

XI．文　献

98） Briasoulis, A., et al.: Cardiology,120(2):103-110,2011 22156660
99） Owens Jr RC：Drugs,64:1091-1124,2004 15139788
100） Owens Jr RC,et al.： Clin Infect Dis,43:1603-1611,2006 17109296
101） Noel GJ,et al.：Clin Pharmacol Ther,73:292-303,2003 12709719
102） Kays MB et al.：Am J Kidney Dis 42(6):1253-1259 (2003) 14655198
103） How PP et al.：Clin J Am Soc Nephrol 2:1235-1240 (2007) 17913970
104） Raaska K et al.：Eur J Clin Pharmacol 56:585-589 (2000) 11151749
105） Markowitz JS., et al.: J Clinical Psychopharmacology,19(3):289-291,1999 10350045
106） Hedaya MA et al.：Bull Pharm Sci Assiut University 28:137-142 (2005) －
107） 面田 恵 他：日本化学療法学会雑誌 59（1）：25-28，2011 －
108） 稲松孝思：抗菌薬関連腸炎 最新内科学体系45 炎症性腸疾患, 中山書店, 東京:295-307 (1991) －
109） 豊田高彰他：透析会誌 24(9):1311-1314 (1991) －
110） 桜井馨他：日本化学療法学会雑誌 44(10):798-803 (1996) －
111） 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.117 (1992) －
112） Dutta TK et al.：Postgra Med J 75:571-573 (1999) 10616701
113） Grassmick BK et al.：Ann Pharmacother 26:636-639 (1992) 1591420
114） 日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導集(1), 薬業時報社 －
115） Shih DJ et al.：Am J Kid Dis 26(3):516-519 (1995) 7645562
116） McEwan SR et al.：Lancet II(8616):900 (1988) 2902333
117） Lee WT et al.：Aust N Z J Med 22:500 (1992) 1445042
118） Mulhall JP et al.：Urology 46(1):102-103 (1995) 7604468
119） Choe U et al.：N Engl J Med 320:257 (1989) 2911319
120） George MJ et al.：Arch Intern Med 151:620 (1991) 2001151
121） Cohen H et al.：Ann Pharmacother 28:805-806 (1994) 7919575
122） Physicians' Desk Reference:1570-1573 (2000) －
123） Jaehde U et al.：Clin Pharmacol Ther 58:532-541 (1995) 7586947
124） Chetelat A et al.：Mutagenesis 11(5):497-504 (1996) 8921512
125） 中川武正他：炎症 15(4):337-338 (1995) －
126） Klecak,G.,et al.:J.Photochem.Phtobiol.BCBiology,37:174-181,1997 9085564

＊1995年1月以降「日本化学療法学会雑誌」に誌名変更された。

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

同一製剤ではなし。

なお、本剤と含量、組成等が異なる製剤が一部の国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に対する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【2. 禁忌】（次の患者には投与しないこと）
〈炭疽以外〉
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1参照］

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】
9.5 妊婦
〈炭疽以外〉
9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［2.5参照］
〈炭疽〉
9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性を考慮して投与すること。

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3:Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age,without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

（2026年5月13日時点）

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

粉砕・分割後の安定性

シプロキサン錠100mg、200mgを「日局」の散剤に適合する粒度に粉砕又は二分割し、開放状態、ポリエチレンラミネートグラシン紙及びポリエチレンラミネートセロファンに分包した試料について光・温湿度における安定性試験を行った。（測定項目：外観、シプロフロキサシン残存率及び分解物量）

1. 光：1,000ルクス/時 蛍光灯下28、56、84及び100時間で、粉砕・分割後の試料ともに極めてわずかに着色
2. 温湿度：25℃/75%RH及び35℃/75%RH下7、14、30日で、粉砕後の試料は極めてわずかに着色、分割後の試料は極めてわずかに着色・表面に小さな突起

いずれの試料も分解物の増加や、残存率の低下は認められなかった。

（バイエル薬品社内資料）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

シプロキサン錠　電子添文

(01)14987341101289

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
＜受付時間＞
9:00～12:30/13:30～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

（202611）CIP　　PP-CIP-JP-0012-11-11