

※ 2015年10月改訂(第26版)
※ 2015年9月改訂

日本標準商品分類番号 876241

貯法：室温保存
バッグを外袋より
取り出した後は、
直射日光を避けて
保存すること。

使用期限：外箱に表示

ニューキノロン系注射用抗菌剤
処方箋医薬品[※]
シプロキサ[®]注200mg
(シプロフロキサシン注射剤) *

承認番号	21200AMY00205
薬価収載	バッグ 2005年6月
販売開始	バッグ 2005年7月
効能追加	2015年9月
再審査結果	2009年3月

Ciproxan[®]-I.V.200

D2

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)ケトプロフェン(皮膚外用剤を除く)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- (3)チザニジン塩酸塩を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- * (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(ただし、炭疽に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。)[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照
- * (5)小児等(ただし、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、嚢胞性線維症、炭疽の患児を除く)[小児等への投与]の項参照

■ 組成・性状

販売名	シプロキサ注 200mg	
成分・含量	1バッグ(100mL)中、シプロフロキサシン 200mg含有	
添加物	L-乳酸	71.5mg
	塩化ナトリウム	900mg
	pH調整剤	適量
* 色・性状	無色～微黄色澄明の注射液	
浸透圧比	0.99～1.10	
pH	3.9～4.5	

■ 効能・効果

成人

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属

〈適応症〉

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽

* 小児

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌

〈適応症〉

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽

2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

成人

(1)本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合は、この限りではない。〔臨床成績〕の項参照

(2)シプロキサ錠と異なり、本剤の効能・効果は、敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽に限定されているので、それ以外の疾患には使用しないこと。〔臨床成績〕の項参照

(3)本剤のメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)に対する有効性は証明されていないので、MRSAによる感染症が明らかである場合、速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。

* 小児

関節障害が発現するおそれがあるので、リスクとベネフィットを考慮し、本剤の適用は、原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者、重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること。ただし、炭疽については、この限りではない。〔小児等への投与〕の項参照

* ■ 用法・用量

成人

通常、シプロフロキサシンとして、1回400mgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。

小児

1. 一般感染症

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回6～10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。

炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。

2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2)症状が緩解した場合には、速やかに経口抗菌剤の投与に切り替えることが望ましい。

(3)本剤は通常、点滴静注局所の血管痛や静脈炎の危険を軽減するため、希釈して緩徐に注入すること。すでに補液等が投与されている場合、側管に連結して投与することができる。ただし、薬剤によっては配合変化を生じることがあるので注意すること。〔適用上の注意〕の項参照]

なお、著しい水分摂取制限がかかっている場合等、水分負荷がかけられない場合には希釈せずに投与することができるが、その際はできるだけ太い静脈から投与することが望ましい。

(4)本剤は主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者・血液透析患者では、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

〈参考〉

クレアチニンクリアランス(Ccr) (mL/min)	用法・用量
30 ≤ Ccr ≤ 60	1回200mgを12時間毎に投与
Ccr < 30	1回200mgを24時間毎に投与

病状により必要と判断された場合には1回量として400mgを投与する。

なお、クレアチニンクリアランス値(mL/min) = [体重(kg) × (140 - 年齢)] / [72 × 血清クレアチニン値(mg/dL)], 女性の場合はこれに0.85を乗ずること¹⁾。

(5)血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは10%程度と大きな影響は受けない。血液透析中の患者への投与に際しては、必要に応じて低用量(200mg)を24時間毎に投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

(6)炭疽の治療には、臨床症状が緩解した場合には、速やかに経口剤投与に切り替え、計60日間投与することを、米国疾病管理センター(CDC)が推奨している。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすいつ体制質を有する患者
- (2)高度の腎障害のある患者[高い血中濃度が持続するので、慎重に投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照)]
- (3)うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者[本剤には塩化ナトリウムが含まれている.]
- (4)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣を起こすことがある.]
- (5)重症筋無力症患者[症状を悪化させることがある.]
- (6)高齢者[「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「高齢者への投与」の項参照]
- (7)QT延長を起こすおそれのある患者[QT延長を起こすことがある。(「重大な副作用」の項参照)]

* 2. 重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

3. 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。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトプロフェン(皮膚外用剤を除く) カピステン等	痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤のGABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンのC _{max} が7倍、AUCが10倍それぞれ上昇し、血圧低下、傾眠、めまい等があらわれたとの報告がある。チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので、併用しないこと。	チザニジンの肝での代謝を阻害し、チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン 水和物	テオフィリンのC _{max} が17%、AUCが22%それぞれ上昇したとの報告がある ²⁾ 。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるため、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
カフェイン	カフェインの血中濃度が上昇することがある。	カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。

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、皮膚外用剤以外のケトプロフェンとは併用禁忌) ロキソプロフェン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、ニューキノロン系抗菌剤のGABA _A 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。
シクロスポリン	相互に副作用(腎障害等)が増強されるおそれがあるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を抑制し、一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。	発現機序の詳細は不明であるが、ワルファリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド、グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告 ³⁾ がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。

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

4. 副作用

* 承認時(本剤1回200mg1日2～3回又は1回300mg1日2回)及び使用成績調査(主に1日量として600mg)での調査症例3,628例中323例(8.90%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は肝機能障害106件(2.92%)、ALT(GPT)上昇47件(1.30%)、AST(GOT)上昇45件(1.24%)、発疹・蕁麻疹等26件(0.72%)等であった。(再審査終了時)

* 国内臨床試験において、本剤1回400mg1日2回又は3回投与された38例中17例(44.7%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用はALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、肝機能異常、好酸球増多、血管炎、注射部位紅斑、注射部位反応であり、それぞれ2例(5.3%)に認められた。(用法・用量の一部変更承認時)

(1) 重大な副作用(0.1%未満)

- 1) ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシー(呼吸困難，浮腫，蕁麻疹等)があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) 大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 横紋筋融解症：筋肉痛，脱力感，CK(CPK)上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし，急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること。
- 4) 間質性肺炎：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常，好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 低血糖：重篤な低血糖があらわれることがある(高齢者，特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であらわれやすい)ので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 6) 痙攣：痙攣があらわれることがある(特に，腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい)ので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕，〔高齢者への投与〕の項参照
- 7) 骨髄抑制，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少：骨髄抑制，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 8) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸：劇症肝炎，著しいAST(GOT)，ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 9) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全，間質性腎炎：急性腎不全，間質性腎炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

11) アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害：アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので，腱の疼痛や炎症がみられた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，外国において，投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている。

12) 錯乱，抑うつ等の精神症状：錯乱，抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

13) 重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

14) 血管炎：血管炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

15) QT延長，心室頻拍(Torsades de pointesを含む)：QT延長，心室頻拍(Torsades de pointesを含む)があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症	発疹，痒疹，蕁麻疹，発熱，発赤(結節性紅斑)	浮腫(末梢，血管，顔面，咽頭)	光線過敏症，固定薬疹，血清病様反応
腎臓	BUN上昇，クレアチニン上昇		血尿，結晶尿
肝臓	AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，AI-P上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇		
循環器			頻脈，失神，ほてり，低血圧，片頭痛
血液	好酸球増多，貧血	赤血球減少，白血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，血小板増加，白血球増加	点状出血，プロトロンビン量増加，溶血性貧血
消化器	下痢，嘔気	食欲不振，胃不快感，腹部膨満感，嘔吐，口内炎	腹痛，消化不良，痔炎

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
感覚器		眼内異物感	味覚異常, 無嗅覚, 嗅覚錯誤, 一過性難聴, 耳鳴, 視覚異常
精神神経系		振戦, 頭痛, めまい	眠気, 無力症, 不眠症, 不安, 発汗, 悪夢, 幻覚, 精神病, 失調, 末梢性ニューロパシー (しびれ感等), 筋緊張亢進, 頭蓋内圧亢進, 激越, 意識障害
* 投与部位	注射部位反応(血管痛, 静脈炎, 紅斑, 炎症等)		
その他		倦怠感, 高血糖	関節痛, 筋肉痛, モニリア症, 呼吸困難, 胸痛, 背部痛, 関節障害, 筋無力症, CK (CPK)上昇

*自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕, 「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

*7. 小児等への投与

- (1)関節障害が発現するおそれがあるので、本剤の投与についてはリスクとベネフィットを考慮し慎重に判断すること。〔複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者を対象とした臨床試験において、関節症と判断された被験者の割合はシプロフロキサシン9.3% (31/335例), 対照薬6.0% (21/349例)であった⁴⁾。また、動物実験(幼若イス, 幼若ラット)で関節異常が認められている。〕
- (2)低出生体重児, 新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候と症状: 腎毒性があらわれたとの報告がある。
処置: 腎機能をモニターするとともに、水分及び電解質の補充を行う。シプロフロキサシンは腹膜透析, 血液透析では少量(10%程度)しか除去されない。

9. 適用上の注意

- (1)投与経路: 本剤は点滴静注にのみ使用すること。

* (2)投与前: 保管中に白色の結晶が析出することがあるので、このような場合には温めて結晶を溶解して使用すること。

* (3)調製方法: 原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液, ブドウ糖注射液又は補液で希釈すること。

(4)調製時: 本剤と配合した時に沈殿, 混濁, 変色が認められた場合には投与しないこと。特にアルカリ性の溶液と配合しないこと(本剤のpHは3.9~4.5の範囲である)。

配合変化試験において、すべての注射剤が検討されているわけではないが、本剤と配合した直後から24時間後までに、沈殿等が観察された薬剤があるので、配合時には配合変化データを参照すること。

(5)投与方法: 静脈内急速投与により、血管痛, 静脈炎を起こすことがあるので、これらを予防するために注射部位, 注射方法等について十分注意し、30分以内の点滴静注は避けること。

(6)その他の注意: 分割投与しないこと。

*10. その他の注意

(1)大量投与[750mg/回以上(経口剤)]により結晶尿が認められたとの報告がある。

(2)プロベネシドによる影響

プロベネシドとの併用により、本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが、 $t_{1/2}$ の延長とAUCの増加が認められたとの報告がある。

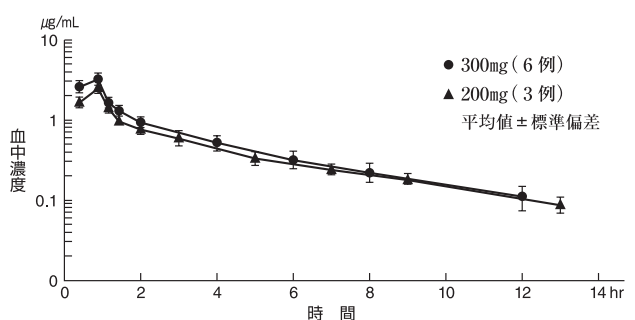
(3)遺伝毒性については、*in vitro*試験の一部(マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期DNA合成試験, チャイニーズハムスターCHL細胞を用いた染色体異常試験)成績において、陽性を示したとする報告がある。

(4)光遺伝毒性については、ネズミチフス菌TA104を用いた復帰突然変異試験, チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験, マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている。

■ 薬物動態

*健康成人における血中濃度

日本人健康成人に1回200, 300mgを1時間点滴静注した場合、血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである^{5,6)}。



点滴静注(単回)時の薬物動態学的パラメータ

投与量	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Vc (L)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
200mg	0.20 ±0.01	3.5 ±0.3	2.53 ±0.16	29.1 ±2.1	117.3 ±16.0	30.3 ±3.2	6.66 ±0.73
300mg	0.12 ±0.03	2.6 ±0.3	3.33 ±0.55	23.3 ±7.4	111.8 ±21.8	41.5 ±9.3	7.49 ±1.39

$t_{1/2}$: 半減期, Cmax: 最高血中濃度, Vc: 体循環分布容積

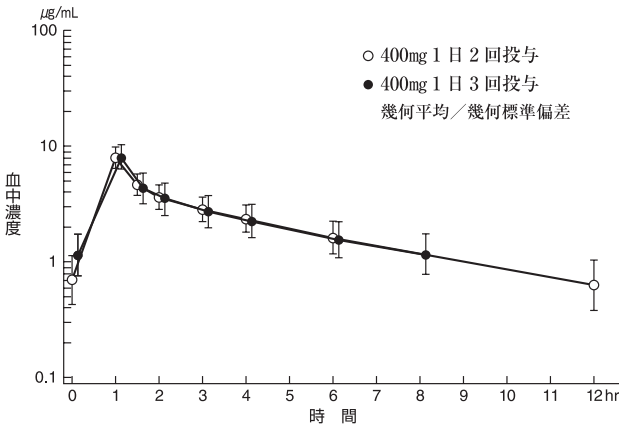
Vss: 定常状態分布容積, CLtot: 総クリアランス

AUC: 血中濃度時間曲線下面積

外国人健康成人に1回200~400mgを1時間点滴静注した結果、本薬の薬物動態は400mgまで線形であることが示唆された^{7,8)}。

*** 患者における血中濃度**

日本人患者に1回400mgを1日2回又は1日3回1時間点滴静注反復投与した場合の投与開始3～6日目における血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである⁹⁾。



患者における薬物動態学的パラメータ

投与量	AUC _{τ, ss} (µg·hr/mL)	C _{max, ss} (µg/mL)	t _{1/2, ss} [*] (hr)
400mg 1日2回	25.8(23.4) [21]	8.07(22.5) [22]	2.44～8.10 [23]
400mg 1日3回	22.2(28.8) [8]	8.14(24.1) [8]	3.00～4.54 [8]

幾何平均(変動係数%) [例数], ※: 範囲

分布

体液, 組織内移行性は良好であり, 喀痰, 胆汁, 死腔液, 腹水への移行が認められた¹⁰⁻¹²⁾。

また, 外国人で肺組織, 胆汁, 女性性器組織(腔, 卵巣, 卵管, 子宮), 副鼻腔粘膜, 前立腺で血中濃度と同程度もしくはそれ以上, 腹膜及びその滲出液, 腹水, 皮膚, 脂肪組織, 扁桃で血中濃度と同程度の体液及び組織中濃度が認められている¹³⁾。

代謝

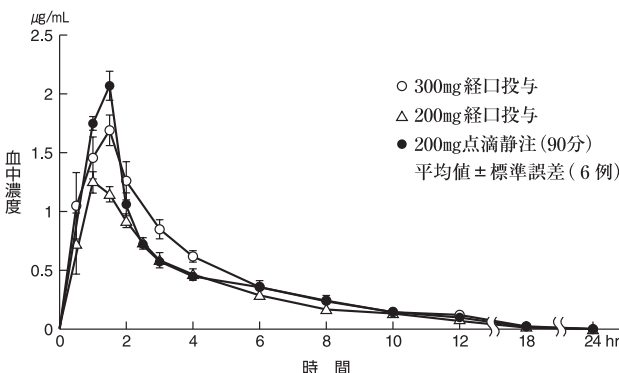
健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合, 血中及び尿中代謝物として脱エチレン体(M1), N-硫酸抱合体(M2), オキソ体(M3)の3種が検出されている。血中濃度推移から求めた未変化体に対する存在比はそれぞれ1.8%, 4.8%, 7.3%と低かった⁶⁾。

排泄

本剤は主として腎臓から排泄される。健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合, 投与量に対する投与後24時間までの尿中排泄率は未変化体: 58.1%, 代謝物M1: 1.0%, M2: 2.6%, M3: 4.6%であり, 未変化体と代謝物あわせて66.3%である⁶⁾。

*** 経口投与との比較**

健康成人男子(20～22歳)6名を対象に本剤200mgを90分点滴静注により, シプロキササン錠200mg及び300mg(100mg錠2錠または3錠)を経口投与により, クロスオーバー法にてそれぞれ単回投与した。本剤200mg点滴静注時の血中濃度は投与終了時に200mg経口投与時より1.5倍高いピーク値(C_{max})を示し, その後は比較的速やかに低下し, 経口投与時と同様の推移で消失した。また, 200mg点滴静注時のAUC_{0-∞}は, 経口投与時の1.2倍であった。なお, 200mg点滴静注時の血中濃度を300mg経口投与時(承認通常用量の範囲外)と比較したとき, C_{max}は1.2倍, AUCは0.9倍であった。シプロフロキサシンの経口投与時のバイオアベイラビリティは, 82.5%であった¹⁴⁾。



経口投与時及び点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2 α} (hr)	t _{1/2 β} (hr)	CL _{tot} (L/hr)	AUC (µg·hr/mL)
300mg経口投与	1.71 ±0.17	0.98 ±0.16	0.58 ±0.14	3.40 ±0.22	—	7.31 ±0.50
200mg経口投与	1.41 ±0.09	0.98 ±0.13	0.61 ±0.10	3.49 ±0.24	—	5.42 ±0.21
200mg点滴静注 (90分)	2.06 ±0.07	1.50 ±0.00	0.24 ±0.05	3.89 ±0.17	30.6 ±1.3	6.60 ±0.27

経口剤1回300mg投与は, 承認通常用量の範囲外である。

高齢者の血中濃度

高齢者(70～76歳)に1回200mg, 1日1回1時間点滴静注(1例), 1回300mg 1時間1日2回点滴静注(4例)した場合, 健康成人と比較してAUCの増加, CL_{tot}の低下が認められ, またC_{max}の増加, V_{ss}の低下が示唆された^{10,11)}。

高齢者における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	年齢 (歳)	t _{1/2 α} (hr)	t _{1/2 β} (hr)	C _{max} (µg/mL)	V _c (L)	V _{ss} (L)	CL _{tot} (L/hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
200mg 1時間点滴	71	0.27	2.6	3.51	24.9	69.0	28.8	6.95
	70	0.11	2.7	3.53	24.8	97.2	29.8	10.08
300mg 1時間点滴	71	0.30	3.5	5.71	24.3	77.6	22.6	13.29
	75	0.71	3.6	3.13	73.5	108.8	24.4	12.31
	76	0.47	3.5	5.16	36.6	75.4	19.5	15.37

*** 小児患者の血中濃度 [参考: 外国人]**

外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果, 非嚔胞性緑膿症小児患者(体重30kg, クレアチニンクリアランス100mL/minを想定)におけるクリアランス及び分布容積の母集団平均値はそれぞれ0.60L/h/kg及び2.16L/kgであり, 承認用法・用量を投与した際の薬物動態は, 小児患者と成人患者とで明らかな差はないことが推定された¹⁵⁾。

腎機能障害患者での薬物動態 [参考: 外国人]

クレアチニンクリアランス値(C_{cr})により腎機能正常例(C_{cr}>90)(10例), 軽度障害者(61≤C_{cr}≤90)(11例), 中等度障害者(31≤C_{cr}≤60)(11例)及び, 重度障害者(C_{cr}≤30)(10例)の4群に分け, 1回400mg(重度障害者に対しては300mg)を8～12時間毎に本剤を点滴静注にて反復投与したところ, 腎機能低下に伴い血中濃度の上昇, 半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められている¹⁶⁾。

腎機能障害患者における点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

クレアチニンクリアランス 投与量・投与間隔	C _{max} (mg/L)	AUC (mg·hr/L)	AUC ₀₋₂₄ ^c (mg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} (L/hr/kg)	CL _r (L/hr/kg)
C _{cr} >90 ^a 400mg 8時間毎(10例)	3.80 (14)	10.2 (19)	32.5 (18)	4.59 (16)	0.45 (20)	0.234 (12)
61≤C _{cr} ≤90 ^a 400mg 8時間毎(11例)	4.59 (20) ^b	15.4 (22) ^b	50.4 (22) ^b	5.23 (32)	0.33 (19) ^b	0.138 (80)
31≤C _{cr} ≤60 ^a 400mg 12時間毎(11例)	5.35 (28) ^b	21.5 (26) ^b	48.3 (24) ^b	5.72 (13) ^b	0.23 (20) ^b	0.087 (47) ^b
C _{cr} ≤30 ^a 300mg 12時間毎(10例)	4.28 (21) ^b	30.1 (28) ^b	66.3 (29) ^b	8.33 (30) ^b	0.13 (26) ^b	0.018 (86) ^b

a: 単位 mL/min/1.73m² 幾何平均(変動係数%)

b: p<0.05(vs. C_{cr}>90^a group)

c: AUC_{0-∞}, ss×投与回数/日

C_{cr}: クレアチニンクリアランス(24時間内因性クレアチニンクリアランス試験による)

CL_r: 腎クリアランス

血液透析患者での薬物動態 [参考: 外国人]

血液透析を受けている慢性腎障害患者7例を対象として, 本剤400mgをクロスオーバー法により, 血液透析終了直後及び血液透析開始2時間前にそれぞれ単回点滴静注(1時間)した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりである。パラメータに両投与時期間で大差は認められず, 血液透析により除去されたシプロフロキササンは10%程度と考えられた¹⁷⁾。

血液透析前後における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与時期	Cmax (mg/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg·hr/L)	AUC (mg·hr/L)	AUC _{norm} (kg·hr/L)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _{tot} (L/hr)	CL _r (L/hr)	CL _d (L/hr)
血液透析後	7.01 (44)	39.4 (41)	44.7 (56)	8.84 (50)	12.5 (68)	129.2 (22)	8.95 (56)	0.10 (169)	1.18 (85)
血液透析2時間前	5.71 (45)	34.6 (45)	38.4 (55)	7.65 (45)	11.4 (62)	160.4 (27)	10.4 (55)	0.11 (158)	2.44 (37)

CL_d(dialysate clearance)：血液透析によるクリアランス
 AUC_{norm}：体重当たりの投与量(mg/kg)で標準化したAUC
 幾何平均(変動係数%)，7例

〈参 考〉

1.局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験(筋肉内投与)において、軽度の組織障害性が観察されたが、サルにおける4週間反復点滴静脈内投与試験では、投与部位における局所刺激性は認められなかった。

2.関節毒性

幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた反復投与試験(経口)において、関節軟骨のびらん等が認められた。成熟動物(サル)を用いた反復静脈内投与試験においてはいずれの試験でも関節毒性は認められなかった。

3.眼毒性

サルを用いた4, 13, 26週間反復静脈内投与試験において、いずれの試験でも眼毒性を示唆する所見は認められなかった。ネコを用いた2週間静脈内投与試験において、ERG(網膜電位図)及びVEP(視覚誘発脳波)に関して異常は認められなかった。

4.腎毒性

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験において、それぞれ高用量群[ラット(4週間：80mg/kg/日, 26週間：20, 40 mg/kg/日), サル(4週間：30mg/kg/日, 13週間：18mg/kg/日, 26週間：20mg/kg/日, 4週間/点滴静脈内投与：20mg/kg)]で尿中に排泄されたシプロフロキサシンが再結晶化したことに起因すると考えられる尿細管変化が認められた。

また、ウサギを用いた反復静脈内投与試験において、30mg/kg/日群で正常ウサギに尿細管拡張が、腎障害ウサギに病理組織学的所見の悪化がみられ、無毒性量は10mg/kg/日であった。

5.光毒性

マウスに静脈内投与後UVAを照射したが、光毒性は100mg/kg/日においても認められなかった。

6.ヒスタミン遊離能

ラット腹腔肥満細胞及びヒト皮膚肥満細胞を用いたin vitro試験¹⁸⁾において、200µg/mL以上の高濃度ではヒスタミン遊離が認められた。

■ 臨床成績

1.成人

(1) 1回200mg 1日2回あるいは3回、及び1回300mg 1日2回投与時の有効性
 前治療注射剤(第3世代セフェム系、カルバペネム系)無効例[※]での有効性

疾患名	有効率			合計
	①に該当する症例	②に該当する症例	その他の症例	
敗血症	0/1	3/3	3/4	6/8 (75.0)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/10 (90.0)	8/8 (100)	31/33 (93.9)	48/51 (94.1)
肺炎	4/5	5/5	100/120 (83.3)	109/130 (83.8)
胆嚢炎, 胆管炎	3/4	0/2	11/12 (91.7)	14/18 (77.8)
腹膜炎	6/8 (75.0)	2/2	13/17 (76.5)	21/27 (77.8)
合計	22/28 (78.6)	18/20 (90.0)	158/186 (84.9)	198/234 (84.6)

※：前治療注射剤無効の定義：本剤投与開始3日前までに第3世代セフェム系あるいはカルバペネム系注射用抗菌剤が3日間以上投与され十分な効果が得られなかった症例

①：第3世代セフェム系注射用抗菌剤無効例

②：カルバペネム系注射用抗菌剤無効例

前記の適応症に対する本剤の有効率は第3世代セフェム系注射用抗菌剤無効例で78.6% (22/28例)、カルバペネム系注射用抗菌剤無効例で90.0% (18/20例)であった。

起炎菌別有効率ではブドウ球菌属では68.8% (11/16例)、腸球菌属では92.3% (12/13例)、大腸菌では(4/5例)、クレブシエラ属では57.1% (4/7例)、エンテロバクター属では87.5% (7/8例)、緑膿菌では80.8% (21/26例)であった。

細菌性肺炎を対象に本剤1回300mgあるいは対照薬としてセフトラジジム水和物1回2g、それぞれ1日2回点滴静注を行った比較試験における有効率は、本剤85.7% (78/91例)、対照薬84.0% (63/75例)であり、臨床効果における同等性(非劣性)が検証された。一方、細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤78.9% (30/38例)、対照薬100% (28/28例)と本剤が有意に劣っていた。起炎菌別にみると、肺炎球菌単独菌感染症で本剤の菌消失率が58.3% (7/12例)と対照薬100% (8/8例)に比較して低値を示した¹⁹⁾。

重症あるいは難治性感染症(内科、泌尿器科及び外科系)患者を対象として本剤200mg 1日2～3回又は300mg 1日2回点滴静注した後期第Ⅱ相試験における複雑性尿路感染症患者での有効率は40.6% (13/32例)と低かった¹¹⁾。

※(2) 1回400mg 1日2回あるいは3回投与時の有効性

重症又は他の抗菌剤で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象に本剤400mg 1日2回あるいは3回点滴静注を行った臨床試験における治療判定時(最終投与後5～10日目)の細菌性肺炎での治療率(「治癒」であった被験者の割合)は70.0% (14/20例)であった。細菌学的効果が判定できた症例での治療判定時の菌消失率は54.5% (6/11例)であった⁹⁾。

本剤の適応症におけるインフルエンザ菌に対する有効性は承認時までの集積症例では検証されていない。

炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

*** 2.小児[参考：外国人]

複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者(1～17歳)を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、治療判定時(治療終了後5～9日目)の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合は、シプロフロキサシン^{※1}95.7% (202/211例)、対照薬^{※2}92.6% (214/231例)であり、群間差[95%信頼区間]は、3 [-1.3, 7.3]%で、対照に対する非劣性(非劣性マージン：12%)が検証された。治療判定時の菌消失率はシプロフロキサシン86% (178/206例)、対照薬81% (181/224例)であった⁴⁾。

嚢胞性線維症の肺感染増悪の小児患者(5～17歳)を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合は、シプロフロキサシン^{※1}100% (41/41例)、対照薬^{※3}100% (43/43例)であり、投与終了時の1秒量(FEV₁)のベースラインからの変化率は、シプロフロキサシン12.3%、対照薬16.4%であった²⁰⁾。

炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

※1：静注剤又は経口剤

※2：セフトラジジムとセフィキシム又はトリメトプリム・スルファメトキサゾールとの併用レジメン

※3：トブラマイシンとセフトラジジムとの併用レジメン

■ 薬効薬理

抗菌作用

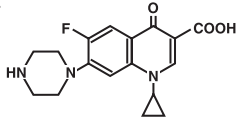
- * 1. グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属に対して優れた抗菌作用 (*in vitro*) を示す。なお、ブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、エンテロバクター属 (*Enterobacter cloacae*) 及び緑膿菌においては経口剤承認時に比べて感受性の低下傾向が認められている²¹⁻²⁶⁾。
- 2. 臨床分離株に対する抗菌作用はグラム陽性菌においてMIC₅₀が0.39~3.13 µg/mL、グラム陰性菌においてはMIC₅₀が≤0.025~1.56 µg/mLである²¹⁻²³⁾。
- 3. 黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌のマウス全身感染症モデルに静脈内及び経口投与した試験では、いずれの菌株においても静脈内投与の治療効果は経口投与より優れ、ED₅₀値は約1/14~1/6倍である²⁷⁾。
- 4. 雌雄アカゲザルに炭疽菌芽胞を吸入曝露させた後の肺炎症に対する発症抑制効果が検討された。同菌株に対するMICは0.08 µg/mLであった。吸入曝露24時間後より本剤を30日間経口投与した結果、非治療群(10例中9例死亡：吸入曝露後3~8日以内)と比較し、本剤投与群(9例中1例死亡：投与終了後6日目)で有意な死亡率の低下が認められた²⁸⁾。

作用機序

細菌のDNAジャイレースに作用し、DNA合成を阻害する。抗菌作用は殺菌的で溶菌作用が認められる。最小発育阻止濃度は最小殺菌濃度とほぼ一致し、細菌の対数増殖期だけでなく休止期にも作用する²⁹⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：シプロフロキサシン (Ciprofloxacin) JAN
(Ciprofloxacin INN)
(略号：CPFAX)

化学名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl) quinoline-3-carboxylic acid

分子式：C₁₇H₁₈FN₃O₃

分子量：331.34

性状：本品は微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、0.1mol/L塩酸試液及び希水酸化ナトリウム試液にやや溶けにくく、ジクロロメタンに極めて溶けにくく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)、アセトン、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

■ 取扱い上の注意

- 1. 製品の品質を保持するため、ソフトバッグの外袋は使用時まで開封しないこと。
- 2. 外袋の内側に内容液の漏出が認められる場合は、無菌性が損なわれている可能性があるため、使用しないこと。
- 3. 排出口をシールしているフィルムが万一はがれているときは使用しないこと。
- 4. 使用後の残液は使用しないこと。
- 5. 連結管による混合投与の場合は、Y字型連結にして使用すること。
- 6. 注射針はゴム栓の刺針部(中央の凹部)にまっすぐ刺し入れること。また、同一個所に繰り返し刺さないこと。
- 7. 大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要である。

* ■ 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。

■ 包 装

注射剤 200mg ソフトバッグ 100mL×10

■ 主要文献

- 1) Cockcroft, D. W. et al. : *Nephron*, **16**, 31(1976)
- 2) 二木芳人他：基礎と臨床, **20**(17), 8903(1986)
- 3) Roberge, R. J. et al. : *Ann. Emerg. Med.*, **36**(2), 160(2000)
- * 4) Cyrus P. : バイエル薬品社内資料[複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者における二重盲検試験(外国人)](2003)
- 5) 安永幸二郎他：基礎と臨床, **31**(7), 2433(1997)
- 6) 東 純一他：基礎と臨床, **31**(8), 2701(1997)
- * 7) Rogge M. C. et al. : バイエル薬品社内資料[健康成人における薬物動態(外国人, 300及び400mg)](1990)
- * 8) Lettieri J. T. et al. : バイエル薬品社内資料[健康成人における薬物動態(外国人, 200及び400mg)](1990)
- * 9) Sampson-Landers, C. : バイエル薬品社内資料[肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の日本人患者における高用量の非盲検試験](2015)
- 10) 原 耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45**(11), 923(1997)
- 11) 小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, **45**(10), 846(1997)
- 12) 中川直樹他：日本化学療法学会雑誌, **45**(11), 936(1997)
- 13) Bergan, T. : *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, **13**, 103(1990)
- 14) 安永幸二郎他：基礎と臨床, **31**(7), 2503(1997)
- * 15) Rajagopalan P. et al. : バイエル薬品社内資料[小児患者における薬物動態(外国人)](2003)
- 16) Shah, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **38**, 103(1996)
- 17) Hogan, C. et al. : バイエル薬品社内資料[血液透析患者における薬物動態(外国人)](1993)
- 18) 中川武正他：炎症, **15**(4), 337(1995)
- 19) 原 耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45**(11), 901(1997)
- * 20) Church, D.A. et al. : バイエル薬品社内資料[嚢胞性線維症の小児患者における二重盲検試験(外国人)](1995)
- 21) 西野武志：バイエル薬品社内資料[薬効薬理](1997)
- 22) 井上松久：バイエル薬品社内資料[薬効薬理](1994)
- 23) 中根たみ子他：バイエル薬品社内資料[薬効薬理](1997)
- 24) Saito, A. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **18**, 251(1986)
- * 25) 山口恵三他：*Jpn. J. Antibiotics*, **61**, 241(2008)
- * 26) Takesue, Y. et al. : *J. Infect. Chemother.*, **18**, 816(2012)
- 27) 西野武志他：*Chemotherapy*, **42**, 140(1996)
- 28) Friedlander, A. M. et al. : *J. Inf. Dis.*, **167**, 1239(1993)
- 29) 山下 悟他：*Chemotherapy*, **33**(S-7), 1(1985)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士フィルムファーマ株式会社 お客様相談室
東京都港区西麻布二丁目26番30号

TEL : 0120-121210 FAX : 03-6418-3880

販売元 富士フィルムファーマ株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

® : バイエルグループの登録商標