

使用上の注意改訂のお知らせ

2012年7月

東和薬品株式会社

広範囲経口抗菌剤

シブキサ[®]錠100mg シブキサ[®]錠200mg

《塩酸シプロフロキサシン錠》

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要する場合がございますので、
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）			改訂前（点線部削除）		
3. 相互作用 本剤はチトクロームP450 1A2（CYP1A2）を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。 1) 併用禁忌（併用しないこと） （省略：現行のとおり） 2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 本剤はチトクロームP450 1A2（CYP1A2）を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。 1) 併用禁忌（併用しないこと） （省略） 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
（省略：現行のとおり）			（省略）		
スルホニル尿素系 血糖降下剤 グリメピリド グリベンクラミド 等	スルホニル尿素系 血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、塩酸シプロフロキサシンがインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。	グリベンクラミド	グリベンクラミドの作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。
（省略：現行のとおり）			（省略）		
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、相加的なQT延長がみられるおそれがある。	機序不明
（省略：現行のとおり）			（省略）		

改訂後（下線部改訂）			改訂前		
薬剤名等 クロザピン オランザピン	臨床症状・措置方法 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。 <u>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。</u>	機序・危険因子 併用により、 <u>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。</u>	薬剤名等 クロザピン	臨床症状・措置方法 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。クロザピンの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じてクロザピンの用量調節をすること。	機序・危険因子 併用により、クロザピンの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。
(省略：現行のとおり)			(省略)		
フェニトイン	<u>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。</u>	機序不明	(記載なし)		
3. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 1) 重大な副作用(頻度不明) (1)～(4) (省略：現行のとおり) (5) <u>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。</u> (6)、(7) (省略：現行のとおり) (8) <u>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。</u> (9) <u>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。</u> (10) <u>痙攣：痙攣があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u> (11) <u>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</u>			3. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 1) 重大な副作用(頻度不明) (1)～(4) (省略) (5) <u>低血糖：重篤な低血糖があらわれることがある(高齢者、特にグリベンクラミド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。</u> (6)、(7) (省略) (8) <u>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</u> (9) <u>急性腎不全、間質性腎炎</u> (10) <u>痙攣</u> (11) <u>アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害</u>		

改訂後（下線部改訂）	改訂前																
<p>には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <u>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。</u></p> <p>(12) <u>錯乱、抑うつ等の精神症状</u>：錯乱、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、<u>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。</u></p> <p>(13) <u>重症筋無力症の悪化</u>：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、<u>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。</u></p> <p>(14) <u>血管炎</u>：血管炎があらわれることがあるので、<u>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。</u></p> <p>(15) (省略：現行のとおり)</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="212 904 807 1227"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略：現行のとおり)</td> </tr> </table>		頻度不明	(省略：現行のとおり)		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	(省略：現行のとおり)		<p>(12) 錯乱、抑うつ等の精神症状</p> <p>(13) 重症筋無力症の悪化</p> <p>(14) 血管炎</p> <p>上記(8)～(14)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、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(15) (省略)</p> <p>2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="839 904 1434 1227"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>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、末梢神経ニューロパシー（しびれ感等）、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(省略)</td> </tr> </table>		頻度不明	(省略)		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、末梢神経ニューロパシー（しびれ感等）、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害	(省略)	
	頻度不明																
(省略：現行のとおり)																	
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																
(省略：現行のとおり)																	
	頻度不明																
(省略)																	
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、末梢神経ニューロパシー（しびれ感等）、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害																
(省略)																	

4 ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

2. 改訂理由

「相互作用」の項（自主改訂）

スルホニル尿素系血糖降下剤（グリメピリド等）、オランザピン、フェニトインとの相互作用が報告されていることから追記いたしました。

「副作用」の項（平成 24 年 7 月 10 日付薬食安発 0710 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂及び自主改訂）

塩酸シプロフロキサシン製剤において、「急性汎発性発疹性膿疱症」の症例が集積されたことから追記いたしました。なお、弊社製剤：シピキサノン錠におきましては、現時点で「急性汎発性発疹性膿疱症」の報告はありません。

その他、「重大な副作用」の各項目にそれぞれ注意事項を記載するなど整備いたしました。また「その他の副作用」の項においても副作用名の表現について記載整備いたしました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 211（2012 年 7 月）に掲載される予定です。

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

現行のとおり

【用法・用量に関連する使用上の注意】

現行のとおり

【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）

現行のとおり

2. 相互作用

本剤はチトクロームP450 1A2(CYP1A2)を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトプロフェン オルヂス 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。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、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ため、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を抑制し、一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている。肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。	発現機序の詳細は不明であるが、ワルファリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド グリベンクラミド 等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。	発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告がある。また、膵臓のβ細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、塩酸シプロフロキサシンがインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。
ロピニロール塩酸塩	ロピニロールのC _{max} が60%、AUCが84%それぞれ上昇したとの報告がある。ロピニロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じてロピニロールの用量を調節すること。	併用により、ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

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。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤等 ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム スクラルファート水和物 等 鉄剤 カルシウム含有製剤 マグネシウム含有製剤 ジダノシン錠	本剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるため、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。
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。
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。	<u>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。</u>
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ため、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。
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。 <u>左記薬剤</u> 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、 <u>左記薬剤</u> の肝での代謝が阻害され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
シルデナフィルクエン酸塩	シルデナフィルのCmax及びAUCがそれぞれ約2倍上昇したとの報告がある。	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。
フェニトイン	<u>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。</u>	機序不明

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

- (1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状（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) **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。
- (7) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

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。

(8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(9) 急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 痙攣：痙攣があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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。

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、光線過敏症、蕁麻疹、そう痒、発熱、発赤（結節性紅斑）、浮腫（末梢、血管、顔面、咽頭）、固定薬疹、血清病様反応
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇
循環器	頻脈、失神、ほてり、低血圧、偏頭痛

	頻度不明
血液 ^{注2)}	好酸球増多、白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、貧血、血小板増加、白血球増加、点状出血、プロトロンビン量増加、溶血性貧血
消化器	食欲不振、下痢、胃不快感、嘔気、口内炎、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、消化不良、痔炎
感覚器	眼内異物感、味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤、一過性難聴、耳鳴、視覚異常
精神神経系	振戦、頭痛、めまい、眠気、無力症、不眠症、不安、発汗、悪夢、幻覚、精神病、失調、末梢性ニューロパシー（しびれ感等）、筋緊張亢進、頭蓋内圧亢進、激越、意識障害
その他	関節痛、けん怠感、筋肉痛、モニリア症、呼吸困難、胸痛、背部痛、関節障害、高血糖、筋無力症、CK (CPK) 上昇

注2) このような場合には投与を中止すること。

4. 高齢者への投与
現行のとおり
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
現行のとおり
6. 小児等への投与
現行のとおり
7. 過量投与
現行のとおり
8. 適用上の注意
現行のとおり
9. その他の注意
現行のとおり