

## 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2013に準拠して作成

カルバペネム系抗生物質製剤  
日本薬局方 注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム

**チエナム<sup>®</sup>** 点滴静注用0.25g  
**チエナム<sup>®</sup>** 点滴静注用0.5g  
**チエナム<sup>®</sup>** 点滴静注用キット0.5g

TIENAM<sup>®</sup> for Intravenous Drip Infusion 0.25g, 0.5g, Kit 0.5g

剤形	点滴静注用注射剤（用時溶解して用いる）
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	チエナム <sup>®</sup> 点滴静注用 0.25g； 1バイアル中イミペネム水和物（イミペネムとして）/シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）0.25g（力価）/0.25g 含有
	チエナム <sup>®</sup> 点滴静注用 0.5g； 1バイアル中イミペネム水和物（イミペネムとして）/シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）0.5g（力価）/0.5g 含有
	チエナム <sup>®</sup> 点滴静注用キット 0.5g*； 1キット（上室）中；イミペネム水和物（イミペネムとして）/シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）0.5g（力価）/0.5g 含有 1キット（下室）中；生理食塩液 100mL 含有（100mL 中塩化ナトリウム 0.9g 含有） （*隔壁により、抗生物質部分と溶解液部分を分けたプラスチック容器）
一般名	和名：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（JAN） 洋名：Imipenem Hydrate／Cilastatin Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年03月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年06月20日（販売名変更による） 発売年月日：1987年09月09日（点滴静注用0.25g/0.5g） 1997年12月19日（点滴静注用キット0.5g）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>MSD株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.msconnect.jp/">http://www.msconnect.jp/</a>

本IFは2018年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。（2013年4月改訂）

## 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
5. 製剤の各種条件下における安定性	9
6. 溶解後の安定性	11
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12
8. 生物学的試験法	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	15
11. 力価	15
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16
14. その他	16
V. 治療に関する項目	17
1. 効能又は効果	17
2. 用法及び用量	17
3. 臨床成績	18
VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24

VII. 薬物動態に関する項目	31
1.血中濃度の推移・測定法	31
2.薬物速度論的パラメータ	34
3.吸収	36
4.分布	36
5.代謝	44
6.排泄	45
7.トランスポーターに関する情報	48
8.透析等による除去率	48
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	50
1.警告内容とその理由	50
2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	50
3.効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	50
4.用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	51
5.慎重投与内容とその理由	52
6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法	53
7.相互作用	53
8.副作用	54
9.高齢者への投与	64
10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	64
11.小児等への投与	64
12.臨床検査結果に及ぼす影響	64
13.過量投与	64
14.適用上の注意	64
15.その他の注意	64
16.その他	64
IX. 非臨床試験に関する項目	65
1.薬理試験	65
2.毒性試験	68

X. 管理的事項に関する項目	70
1.規制区分	70
2.有効期間又は使用期限	70
3.貯法・保存条件	70
4.薬剤取扱い上の注意点	70
5.承認条件等	70
6.包装	70
7.容器の材質	71
8.同一成分・同効薬	71
9.国際誕生年月日	71
10.製造販売承認年月日及び承認番号	71
11.薬価基準収載年月日	71
12.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
13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
14.再審査期間	72
15.投与期間制限医薬品に関する情報	72
16.各種コード	72
17.保険給付上の注意	72
X I. 文 献	73
1.引用文献	73
2.その他の参考文献	74
X II. 参考資料	75
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	76
X III. 備 考	77
その他の関連資料	77

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

チエナム®点滴静注用は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U.S.A.において開発されたカルバペネム系抗生物質イミペネムに、dehydropeptidase-I 阻害剤であるシラスタチンを 1:1 の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。

イミペネムは *Streptomyces cattleya* より産生されるチエナマイシンの誘導体である。イミペネムは従来のセフェム系及びペニシリン系抗生物質と化学構造が異なり、それらの母核に存在する硫黄原子(S)がメチレン基(-CH<sub>2</sub>-)に置き換わった、全く新しい系統のカルバペネム系抗生物質である。イミペネムはグラム陽性、グラム陰性の好気性菌及び嫌気性菌に強い抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である。更に各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼに対し極めて安定であり、多くの多剤耐性菌に対しても優れた抗菌作用を示す。イミペネムは上述したような優れた抗菌力を示すにもかかわらず、腎の酵素 dehydropeptidase-I により代謝を受け、不活化される。シラスタチンナトリウムは、この不活化を抑制するために配合された薬剤である。

シラスタチンナトリウムは、dehydropeptidase-I によるイミペネムの代謝・不活化を抑制するのみならず、動物実験ではイミペネムの腎毒性をも抑制する。なお、シラスタチンナトリウムには抗菌活性が認められず、イミペネムの抗菌活性にも影響を与えない。また、チエナム®点滴静注用投与後のイミペネムの体液・臓器内への移行は良好であり、尿中に高濃度に排泄される。

平成8年3月7日再審査が終了し、本剤の臨床的有用性が再確認された。

また、平成16年9月30日再評価結果が通知され、抗菌薬の適応菌種の表示記載方法、適応症の表示記載方法、適応菌種の記載順、適応症の記載順が現行に改められた。

第十五改正日本薬局方において、製剤が日局注射用イミペネム・シラスタチンナトリウムと制定された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) グラム陽性・グラム陰性の好気性菌及び嫌気性菌のいずれをもカバーする幅広い抗菌スペクトルを有する。(VI. 薬効薬理に関する項目を参照のこと。)
- (2) 緑膿菌に対しても強い抗菌力を示す。(VI. 薬効薬理に関する項目を参照のこと。)
- (3) 各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼに対し安定である。(VI. 薬効薬理に関する項目を参照のこと。)
- (4) 多剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す。(VI. 薬効薬理に関する項目を参照のこと。)

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名 :

チエナム®点滴静注用 0.25g

チエナム®点滴静注用 0.5g

チエナム®点滴静注用キット 0.5g

#### (2) 洋名 :

TIENAM® for Intravenous Drip Infusion 0.25g

TIENAM® for Intravenous Drip Infusion 0.5g

TIENAM® for Intravenous Drip Infusion Kit 0.5g

#### (3) 名称の由来: イミペネムが世界初のカルバペネム系抗生物質チエナマイシン(UTUhUienamUycin)の誘導体であることから TIENAM と命名した。

### 2. 一般名

イミペネム

#### (1) 和名(命名法) : イミペネム水和物(JAN)

#### (2) 洋名(命名法) : Imipenem Hydrate (JAN) Imipenem (INN, USP, EP)

#### (3) ステム : 不明

シラスタチンナトリウム

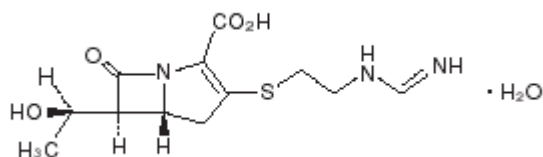
#### (1) 和名(命名法) : シラスタチンナトリウム(JAN)

#### (2) 洋名(命名法) : Cilastatin Sodium (JAN, USP, EP) Cilastatin (INN)

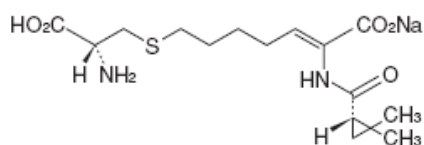
#### (3) ステム : 不明

### 3. 構造式又は示性式

イミペネム水和物



シラスタチンナトリウム



#### 4. 分子式及び分子量

##### 分子式：

イミペネム水和物： $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

シラスタチンナトリウム： $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$

##### 分子量：

イミペネム水和物：317.36

シラスタチンナトリウム：380.43

#### 5. 化学名(命名法)

イミペネム

(5*R*, 6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-  
[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-  
carboxylic acid monohydrate

シラスタチンナトリウム

Monosodium(2*Z*)-7-[[2-(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-  
({[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl] carbonyl]amino)hept-2-enoate

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：特になし

略号：IPM/CS(イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム)

治験番号：MK-0787/MK-0791

#### 7. CAS 登録番号

CAS No.：

イミペネム水和物：74431-23-5；64221-86-9(anhydrous)

シラスタチンナトリウム：81129-83-1；82009-34-5(Cilastatin)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

イミペネム水和物：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

シラスタチンナトリウム：白色～微帯黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。吸湿性である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性：

イミペネム水和物の溶解性

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
水	10.3～11.2	89.3～97.1	やや溶けにくい
メタノール	6.6～6.7	149.3～151.5	溶けにくい
エタノール(99.5)	< 0.05	20000 以上	ほとんど溶けない
アセトン	< 0.05	20000 以上	〃
ジエチルエーテル	< 0.05	20000 以上	〃
クロロホルム	< 0.05	20000 以上	〃

シラスタチンナトリウムの溶解性

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
水	> 1333	< 0.75	極めて溶けやすい
メタノール	500～1000	1～2	溶けやすい
エタノール(99.5)	2.3～5.1	196.1～434.8	溶けにくい
アセトン	< 0.05	20000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	< 0.05	20000 以上	〃
クロロホルム	< 0.05	20000 以上	〃

##### (3) 吸湿性

イミペネム水和物：吸湿性はない。

シラスタチンナトリウム：吸湿性を有する。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

イミペネム水和物：約 140° C(分解)

シラスタチンナトリウム：約 150° C(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

イミペネム水和物：pka=3.2、10.8

シラスタチンナトリウム：pka=2.0、4.2、9.0

## (6)分配係数

イミペネム水和物のクロロホルム-1/15Mリン酸塩緩衝液系における分配係数は下表の通りで、有機層に移行したイミペネム水和物の量は僅かであった。

イミペネム水和物の分配係数(クロロホルム-1/15Mリン酸塩緩衝液)

pH	分配係数 平均値±SD(n=5)
6.0	0.133±0.0491
7.0	0.111±0.0154
8.0	0.087±0.0089

シラスタチンナトリウムの場合はクロロホルムと振盪した後も水層から定量的に薬剤が回収され、有機層にほとんど移行しないと考えられた。各 pH における水層からのシラスタチン回収率(緩衝液のみで操作した時のシラスタチン濃度に対する比率)を下表に示した。

クロロホルムと振盪後のシラスタチン回収率(%)

pH	回収率 平均値±SD(n=5)
6.0	101.0±0.29
7.0	100.6±0.25
8.0	100.4±0.16

## (7)その他の主な示性値

旋光度：イミペネム水和物： $[\alpha]_D^{25} + 79 \sim + 89^\circ$

シラスタチンナトリウム： $[\alpha]_D^{25} + 40.0 \sim + 44.5^\circ$

吸光度：イミペネム水和物： $E_{1\text{cm}}^{1\%} (298\text{nm}) = 280 \sim 314$

溶液の液性：イミペネム水和物：pH=4.5~7.0(5mg/mL水溶液)

シラスタチンナトリウム：pH=6.0~7.5(10mg/mL水溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

イミペネム水和物

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期安定性試験		室 温	27 ヶ月	気密容器	外観、力価、pH、吸光度、旋光度、含湿度、溶状にほとんど変化なし。
苛 酷 試 験	加温条件下	50℃	6 ヶ月	気密容器	経時的に力価の低下を認め、それに伴い pH、比旋光度及び比吸光度の減少が認められた。
	加湿条件下	25℃-75% (曝気)	10 日	曝気	短期間で力価の低下が認められ、湿度に対して不安定であることが認められた。
	光照射		10 時間	気密容器	フェードメーターによる光苛酷の実験では、粉末表面にわずかに着色が認められた以外、他の項目に変化は認められなかった。

シラスタチンナトリウム

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期安定性試験		室 温	12 ヶ月	密封容器	外観、pH、旋光度、溶状、水分、定量値にほとんど変化を認めなかった。
苛 酷 試 験	加温条件下	50℃	6 ヶ月	密封容器	軽度の含量低下が認められた。
	加湿条件下	40℃-75%	6 ヶ月	気密容器	7~12%の含量低下と吸湿が観察された。しかし、同一条件下で密封容器に保存した場合には変化が認められなかった。
	光照射		10 時間	気密容器	フェードメーターによる光苛酷試験の結果では安定であった。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「イミペネム水和物」による。

日局「シラスタチンナトリウム」による。

## 4. 有効成分の定量法

日局「イミペネム水和物」による。

日局「シラスタチンナトリウム」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

バイアル製剤

販売名	チエナム®点滴静注用 0.25g	チエナム®点滴静注用 0.5g
剤形	バイアル(用時溶解・粉末)	
有効成分の名称	日本薬局方イミペネム水和物/ 日本薬局方シラスタチンナトリウム	
含量： イミペネム水和物 (イミペネムとし て)/シラスタチン ナトリウム(シラス タチンとして)	0.25g(力価)/0.25g	0.5g(力価)/0.5g
添加物	炭酸水素 Na 10mg	炭酸水素 Na 20mg
性状	白色～淡黄白色の粉末である。生理食塩液に溶解後は無色～ 微黄色澄明。	

キット製剤

販売名	チエナム®点滴静注用キット 0.5g	
剤形	キット	
	上室 イミペネム水和物/シラス タチンナトリウム (用時溶解・粉末)	下室 生理食塩液 (溶解液)
有効成分の 名称	日本薬局方イミペネム水和 物/日本薬局方シラスタチン ナトリウム	-
含 量	上室 0.5g(力価)/0.5g イミペネム水和物(イミペネ ムとして)/シラスタチンナ トリウム(シラスタチンとし て)	下室 生理食塩液 100mL (100mL 中塩化ナトリウム 0.9g 含有)
添加物	炭酸水素 Na 20mg	-
性状	白色～淡黄白色の粉末である。生理食塩液に溶解後は無色～ 微黄色澄明。	

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

	チエナム®点滴静注用 0.25g チエナム®点滴静注用 0.5g チエナム®点滴静注用キット 0.5g
溶解液	生理食塩液 100mL
pH	6.5-8.0
浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)

### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換(バイアル製剤)

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量

チエナム®点滴静注用 0.25g :

1 バイアル中に日本薬局方イミペネム水和物(イミペネムとして)0.25g(力価)及び日本薬局方シラスタチンナトリウム(シラスタチンとし)0.25gを含有する。

チエナム®点滴静注用 0.5g :

1 バイアル中に日本薬局方イミペネム水和物(イミペネムとして)0.5g(力価)及び日本薬局方シラスタチンナトリウム(シラスタチンとして)0.5gを含有する。

チエナム®点滴静注用キット 0.5g :

1 キット(上室)中に日本薬局方イミペネム水和物(イミペネムとして)0.5g(力価)および日本薬局方シラスタチンナトリウム(シラスタチンとして)0.5gを含有する。

### (2) 添加物

チエナム®点滴静注用 0.25g 及び 0.5g 1 バイアル中に添加物として、各々炭酸水素 Na 10mg、20mg を含有する。

チエナム®点滴静注用キット 0.5g 1 キット(上室)中に、添加物として炭酸水素 Na 20mg を含有する。

### (3) 電解質の濃度

チエナム®点滴静注用 0.25g	0.82mEq (18.8mg)
チエナム®点滴静注用 0.5g	1.63mEq (37.6mg)

※チエナム®点滴静注用キット 0.5g では、上記のほかに溶解液の生理食塩液中に 15.40mEq (354.06mg) の Na を含有。

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

チエナム®点滴静注用キット 0.5g : 生理食塩液 100mL (100mL 中塩化ナトリウム 0.9g 含有)

### (5) その他

## 3. 注射剤の調製法

(1) 溶解後徐々に力価が低下するため速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で4時間以内に使用すること。

### (2) バイアル製剤

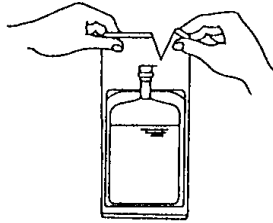
本剤 0.25g(力価)/0.25g 及び 0.5g(力価)/0.5g 当たり、通常生理食塩液 100mL を用いて、よく振盪して溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。

(3)キット製剤

添付の生理食塩液 100mL にて用時溶解する。

<溶解操作方法>

①使用直前に外袋を開封する。



②本品を展開する。



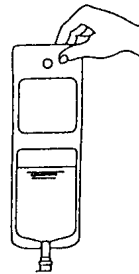
③溶解液部分を手で押して隔壁を開通させる。

この操作を 2~3 回繰り返して薬剤を完全に溶解する。



④溶解を確認する。

開通確認シールを剥がす。



なお、溶解後は速やかに使用すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	バイアル製剤		キット製剤	
	保存期間	結果	保存期間	結果
25℃			27 ヶ月	変化なし
50℃	6 ヶ月	イミペネム力価の低下 (5~8%) シラスタチン含量の低下 (6.5~9%)	3 ヶ月	イミペネム力価の僅かな低下 (0.9~4.9%) 生理食塩液の定量値上昇および実用量低下
40℃ 75%RH	6 ヶ月	変化なし	6 ヶ月	変化なし
室内 散光下	3 ヶ月	イミペネム力価変化なし シラスタチン含量の低下 (4%)	50 日	変化なし

チエナム®点滴静注用 0.25g (20mL 容器)

試験項目	規格	試験結果 25°C			
		0 箇月	6 箇月	12 箇月	24 箇月
性状	白色～淡黄白色の粉末	適合	適合	適合	適合
pH	6.5～8.0	7.3	7.3	7.3	7.3
定量法 (%)	イミペネム：90.0～115.0%	100.0	101.2	100.9	101.0
	シラスタチン：90.00～115.0%	105.4	103.6	102.5	103.4

チエナム®点滴静注用 0.25g (15mL 容器)

試験項目	規格	試験結果 25° C/60%RH			
		0 箇月	6 箇月	12 箇月	24 箇月
性状	白色～淡黄白色の粉末	適合	適合	適合	適合
pH	6.5～8.0	7.1	7.2	7.4	7.2
定量法 (%)	イミペネム：90.0～115.0%	101.3	101.6	99.2	100.6
	シラスタチン：90.00～115.0%	103.7	102.2	102.5	102.0

チエナム®点滴静注用 0.5g(20mL 容器)

試験項目	規格	試験結果 25° C			
		0 箇月	6 箇月	12 箇月	24 箇月
性状	白色～淡黄白色の粉末	適合	適合	適合	適合
pH	6.5～8.0	7.3	7.2	7.2	7.3
定量法 (%)	イミペネム：90.0～115.0%	100.2	104.4	102.0	101.2
	シラスタチン：90.00～115.0%	102.6	103.3	102.2	101.0

チエナム®点滴静注用 0.5g(15mL 容器)

試験項目	規格	試験結果 25° C/60%RH			
		0 箇月	6 箇月	12 箇月	24 箇月
性状	白色～淡黄白色の粉末	適合	適合	適合	適合
pH	6.5～8.0	7.2	7.3	7.2	7.3
定量法 (%)	イミペネム：90.0～115.0%	99.1	101.5	101.9	102.0
	シラスタチン：90.00～115.0%	100.3	102.8	103.1	103.1

## 6. 溶解後の安定性

チエナム®点滴静注用 0.5g

保存条件：25℃

	試験項目	結 果			
		溶解直後	3 時間	6 時間	12 時間
生理食塩液 100mL	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明
	pH	7.2	7.1	7.0	6.8
	イミペネム 残存率 (%)	100.0	98.3	95.2	90.8
	シラスタチン 残存率 (%)	100.0	100.4	101.7	99.6
5%ブドウ糖 注射液 100mL	外 観	無色澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄褐色 澄明
	pH	7.3	7.1	6.9	6.7
	イミペネム 残存率 (%)	100.0	96.5	92.5	85.7
	シラスタチン 残存率 (%)	100.0	99.2	101.0	98.4

チエナム®点滴静注用キット 0.5g

室温

	試験項目	結 果			
		溶解直後	3 時間	6 時間	12 時間
生理食塩液 100mL	外 観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色 澄明
	pH	7.2	7.0	6.9	6.8
	イミペネム 残存率 (%)	100.0	98.6	96.7	92.5
	シラスタチン 残存率 (%)	100.0	99.9	99.5	98.7

溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で4時間以内に使用すること。

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

### pH 変動試験値

チエナム®点滴静注用 0.5g または 0.25g を生理食塩液 100mL に溶解後、0.1N HCl または 0.1N NaOH を 10mL 添加した時の pH の変動を下表に示す。

薬 剤	一般名 または成分 (単位/容量)	投 与 法	規格 pH 域	試料 pH	1/10N HCl (A) 1/10N NaOH (B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移動指 数	変化 所見	浸 透 圧 比 (約)
チエナム® 点滴静注用 0.5g	イミペネム水和物/ シラスタチンナトリウム (0.5g/0.5g/ 生理食塩液 100mL)	点 滴 静 注	6.5~8.0	7.28	(A) 10.0	4.23	3.05	微黄色	1
					(B) 10.0	9.17	1.89	微黄色	
チエナム® 点滴静注用 0.25g	イミペネム水和物/ シラスタチンナトリウム (0.25g/0.25g/ 生理食塩液 100mL)	点 滴 静 注	6.5~8.0	7.20	(A) 10.0	3.51	3.69	微黄色	1
					(B) 10.0	10.34	3.14	微黄色	

チエナム®点滴静注用 0.5g 1 バイアルの配合試験結果(輸液)

判定	配 合 薬 剤	
	販 売 名 (会社名)	販 売 名 (会社名)
6 時間で 残存率 90%以上	大塚生食注 <sup>※1</sup> (大塚)	KN 補液 4B (大塚)
	大塚糖液 5% <sup>※1</sup> (大塚)	KN 補液 1B <sup>※1</sup> (大塚)
	キリット注 5% <sup>※1</sup> (大塚)	5%フルクトン <sup>®1)</sup> 注 <sup>※1</sup> (大塚)
	キリットミン B (大塚)	マルトス <sup>®1)</sup> -10 <sup>※1</sup> (大塚)
	KN 補液 1A <sup>※1</sup> (大塚)	低分子デキストラン L 注 (大塚)
	KN 補液 3B (大塚)	低分子デキストラン糖注 (大塚)
	KN 補液 4A (大塚)	
力価低下 3 時間で 残存率 90%以上、 6 時間で 90%未満	20%ブドウ糖注射液 <sup>※1</sup> (共和/日進/アイム)	ソリタ <sup>®1)</sup> -T3 <sup>※3</sup> (味の素ファルマ)
	アクチット <sup>®1)</sup> 注 (興和創薬)	ハルトマン <sup>®1)</sup> 液 pH:8 <sup>※3</sup> (ニプロファーマ)
	ポタコール <sup>®1)</sup> R (大塚)	ラクテック <sup>®1)</sup> 注 (大塚)
	KN 補液 3A (大塚)	ラクテック <sup>®1)</sup> G 注 (大塚)
	ヴィーン <sup>®1)</sup> D 注 <sup>※1</sup> (興和創薬)	
力価低下 3 時間で 残存率 90%未満	プロテアミン 12X 注射液 <sup>※1</sup> (テルモ)	メイロン <sup>®1)</sup> ※1 (大塚)
	ラクテック <sup>®1)</sup> D 注 (大塚)	アミノレバン <sup>®1)</sup> (大塚)
	フルクトラクト <sup>®1)</sup> 注 (大塚)	プラスアミノ <sup>®1)</sup> (大塚)
	KN 補液 2A (大塚)	ダイアニール <sup>®1)</sup> PD-2 4.25 <sup>※2</sup> (バクスター)
	KN 補液 MG3 号 (大塚)	KN 補液 2B (大塚)
	ピーエヌツイン <sup>®1)</sup> -1 号 (味の素ファルマ)	
	EL-3 号 <sup>※3</sup> (味の素ファルマ)	

< 配合方法 >

チエナム®点滴静注用 0.5g を輸液 500mL に溶解した。

※1：チエナム®点滴静注用 0.5g を輸液 100mL に溶解した。

※2：チエナム®点滴静注用 0.5g を輸液 1000mL に溶解した。

※3：チエナム®点滴静注用 0.5g を生理食塩液 100mL にて溶解し、これを輸液 500mL と混合した。

®1)：登録商標

チエナム®点滴静注用 0.5g 1 バイアルの配合試験結果(各種注射剤)

判 定	配 合 変 化	
	販 売 名 (会社名)	販 売 名 (会社名)
6 時間で 残存率 90%以上	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g (日本イーライリリー/塩野義)	注射用フォーチミシン® <sup>1)</sup> (協和発酵) ダラシン® <sup>1)</sup> S 注射液 600mg (ファイザー)
	サンセフェール® <sup>1)</sup> 静注用 1g (アステラス)	静注用ホスミシン® <sup>1)</sup> S (明治製菓)
	シオマリル® <sup>1)</sup> 静注用 1g (塩野義)	フラビタン® <sup>1)</sup> 注射液 20mg (トーアエイヨー/アステラス)
	スルペラゾン® <sup>1)</sup> 静注用 (ファイザー)	メタボリン® <sup>1)</sup> 注射液 (武田)
	セフォビッド® <sup>1)</sup> 注射用 1g (ファイザー)	メチコバル® <sup>1)</sup> 注射液 (エーザイ)
	セフメタゾン® <sup>1)</sup> 静注用 1g (第一三共)	注射用アプレゾリン® <sup>1)</sup> (ノルバティス)
	タケスリン® <sup>1)</sup> 静注用 0.5g (武田)	インデラル® <sup>1)</sup> 注射液 2mg (大日本住友/アストラゼネカ)
	トミポラン® <sup>1)</sup> 静注用 (富山化学/大正富山)	エホチール® <sup>1)</sup> 注射液 (日本ベーリンガー)
	パンスポリン® <sup>1)</sup> 静注用 1g (武田)	MDS コーワ 静注 (興和)
	フルマリル® <sup>1)</sup> 静注用 (塩野義)	グリセオール® <sup>1)</sup> 注 (中外)
	モダシン® <sup>1)</sup> 静注用 (グラクソ・スミスクライン)	ジゴシン注 (中外)
	アマスリン® <sup>1)</sup> 静注用 (武田)	ニコリン® <sup>1)</sup> 注射液 (武田)
	ドイル® <sup>1)</sup> 注射用 (沢井)	ラシックス® <sup>1)</sup> 注 (アベンティス)
	ペントシリン® <sup>1)</sup> 注射用 1g (富山化学/大正富山)	アロテック® <sup>1)</sup> 注射液 (日本ベーリンガー)
	注射用硫酸アミカシン 萬有 200mg (万有)	メチエフ® <sup>1)</sup> 注射液 (田辺)
	イセパシン® <sup>1)</sup> 注射液 (シェリング・プラウ)	アドナ® <sup>1)</sup> (AC-17) 注射液 (静注用) (田辺)
	ゲンタシン® <sup>1)</sup> 注 60 (シェリング・プラウ)	ソル・コーテフ® <sup>1)</sup> 250 (ファイザー)
	サガミシン® <sup>1)</sup> 注 60 (協和発酵)	ソル・メドロール® <sup>1)</sup> 125 (ファイザー)
	シセプチン® <sup>1)</sup> 注射液 50mg (シェリング・プラウ/アステラス)	デカドロン® 注射液 (MSD)
	トブラシン® <sup>1)</sup> 注 (東和薬品/ジェイドルフ)	水溶性プレドニン® <sup>1)</sup> 50mg (塩野義)
	注射用パニマイシン® <sup>1)</sup> (明治製菓)	ガスター® <sup>1)</sup> 注射用 (アステラス)
	ハベカシン® <sup>1)</sup> 注射液 (明治製菓)	ソルコセルル® <sup>1)</sup> 「注」 (東菱/大鵬)
	アドリアシン® <sup>1)</sup> 注 (協和発酵)	タガメット® <sup>1)</sup> 注射液 (大日本住友)
	注射用エンドキサン® <sup>1)</sup> (塩野義)	ビスラーゼ® <sup>1)</sup> 注射液 20mg (トーアエイヨー/アステラス)
	オンコピン® <sup>1)</sup> (日本化薬)	セルシン® <sup>1)</sup> 注 (武田)
	キロサイド® <sup>1)</sup> 注 (日本新薬)	プリンペラン® <sup>1)</sup> 注射液 (アステラス)
	ピシパニール® <sup>1)</sup> 1KE (中外)	注射用エフオーワイ® <sup>1)</sup> (小野)
	注射用フィルデシン 1mg (塩野義)	ミラクリッド® <sup>1)</sup> 注射液 (持田)
	フェロン® <sup>1)</sup> (東レ/第一三共)	アタラックス® <sup>1)</sup> P 注射液 (ファイザー)
	ブレオ® <sup>1)</sup> (日本化薬)	ブスコパン® <sup>1)</sup> 注射液 (日本ベーリンガー)
	ペブレオ® <sup>1)</sup> 注 5mg (日本化薬)	ベニロン® <sup>1)</sup> (化血研/帝人ファーマ)
	注射用メソトレキセート® <sup>1)</sup> 50mg (ワイス/武田)	アスパラ® <sup>1)</sup> K 注射液 (田辺)
	ランダ® <sup>1)</sup> 注 (日本化薬)	セファランチン® <sup>1)</sup> 注射液 (化研生薬)
	レンチナン® <sup>1)</sup> <山之内> (アステラス)	ジフルカン® <sup>1)</sup> 静注液 0.2% (ファイザー)
	アリナミン® <sup>1)</sup> F50 注 (武田)	メチロン® <sup>1)</sup> 注 25% (第一三共)
	パントシン® <sup>1)</sup> 注 10% (第一三共)	カイトリル® <sup>1)</sup> 注 (中外)
	パントール® <sup>1)</sup> 注射液 500mg (トーアエイヨー/アステラス)	ゾフラン® <sup>1)</sup> 注 4 (グラクソ・スミスクライン)
		セロトーン® <sup>1)</sup> 注 (日本たばこ/鳥居)

チエナム®点滴静注用 0.5g 1 バイアルの配合試験結果(各種注射剤～続き～)

判 定	配 合 変 化	
	販 売 名 (会社名)	販 売 名 (会社名)
力価低下 3 時間で 残存率 90%以上、 6 時間で 90%未満	ベクタシン <sup>®1)</sup> 注射液 (シェリング・プラウ) ビタシミン <sup>®1)</sup> 注射液 500mg (武田) 静注用ビタノイリン <sup>®1)</sup> (武田)	ビタメジン <sup>®1)</sup> 静注用 (第一三共) 注射用ルシドリール <sup>®1)</sup> (共和) 水溶性ハイドロコートン <sup>®</sup> 注射液 500mg (日医工)
力価低下 3 時間で 残存率 90%未満	アザクタム <sup>®1)</sup> 注射用 (エーザイ) 点滴静注用ミノマイシン <sup>®1)</sup> (ワイス/武田) 5-FU 注協和 (協和発酵) 注射用フトラフル <sup>®1)</sup> (大鵬) M.V.I. 注「エスエス」 (久光) ネオラミン・スリービー <sup>®1)</sup> 液(静注用) (日本化薬)	イノバン <sup>®1)</sup> 注 200mg (協和発酵) ネオフィリン <sup>®1)</sup> 注 (エーザイ) 点滴静注用ゾピラックス <sup>®1)</sup> (グラクソ・スミスクライン) 強力ネオミノファーゲンシー <sup>®1)</sup> (ミノファーゲン)

< 配合方法 >

チエナム<sup>®</sup>点滴静注用 0.5g を生理食塩液 100mL に溶解後、それぞれの注射剤と混合させ試験を行なった。

8. 生物学的試験法

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム」による。

11. 力価

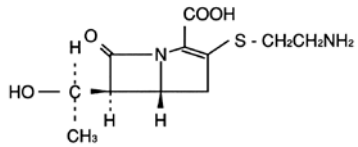
イミペネム水和物

力価はイミペネム無水物(C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S)としての量を重量(力価)で示す。

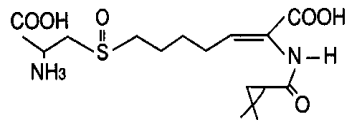
イミペネム(C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S・H<sub>2</sub>O)の 1.060mg は 1mg(力価)を含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

(1) イミペネム水和物

名 称	構 造 式	備 考
チエナマイシン		副生成物、分解物 含有率：0.1%以下

(2) シラスタチンナトリウム

名 称	構 造 式	備 考
シラスタチン スルホキシド		副生成物、分解物 含有率：0.05%以下

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特に無し

14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### < 適応菌種 >

イミペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

#### < 適応症 >

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、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)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼内炎(全眼球炎を含む)

### 2. 用法及び用量

通常成人にはイミペネムとして、1日 0.5～1.0g(力価)を 2～3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静脈内注射する。

小児には 1日 30～80mg(力価)/kg を 3～4 回に分割し、30 分以上かけて点滴静脈内注射する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、成人で 1日 2g(力価)まで、小児で 1日 100mg(力価)/kg まで増量することができる。

#### < 注射液の調製法 >

##### (1) バイアル瓶製品

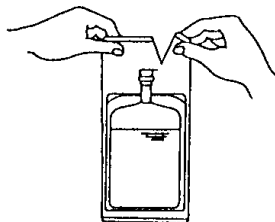
本剤 0.25g(力価)/0.25g 及び 0.5g(力価)/0.5g 当たり、通常生理食塩液 100mL を用いて、よく振盪して溶解する。ただし、注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。

本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。

(2)キット製品  
添付の生理食塩液 100mL にて用時溶解する。

<溶解操作方法>

①使用直前に外袋を開封する。

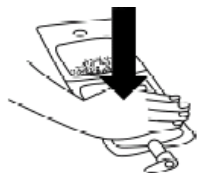


②本品を展開する。

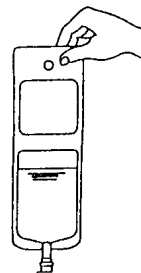


③溶解液部分を手で押して隔壁を開通させる。

この操作を 2~3 回繰り返して薬剤を完全に溶解する。



④溶解を確認する。  
開通確認シールを剥がす。



なお、溶解後は速やかに使用すること。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

<国内臨床試験成績>

国内で実施された臨床試験(3種の比較試験を含む)2,313例における適応疾患についての疾患別成績概要は下表のとおりであり、その総有効率は80.0%(1,535例/1,918例)を示した。

また、複雑性尿路感染症、細菌性肺炎・肺化膿症、慢性呼吸器感染症及び化膿性腹膜炎を対象とした比較試験により本剤の有用性が認められている。

(MSD集計: Chemotherapy. 33(S-4):MK-787/MK-791 論文特集号、1985 等より)

1) 疾患別臨床効果

疾 患 名		承認時まで有効率(有効以上)	
		%	(例数)
敗血症		60.6	(43/71)
感染性心内膜炎		66.7	(2/3)
外科・整形外科 感染症	骨髄炎	77.4	(41/53)
	関節炎	84.2	(16/19)
	創傷の二次感染	83.7	(36/43)
	小 計	80.9	(93/115)
呼吸器感染症	気管支炎	73.6	(128/174)
	気管支拡張症(感染時)	71.7	(43/60)
	慢性呼吸器疾患の二次感染	86.8	(33/38)
	肺 炎	83.2	(316/380)
	肺化膿症	79.1	(34/43)
	膿 胸	50.0	(7/14)
	小 計	79.1	(561/709)
尿路感染症	腎盂腎炎	81.5	(181/222)
	膀胱炎	79.0	(294/372)
	前立腺炎	87.5	(14/16)
	小 計	80.2	(489/610)
肝・胆道感染症	胆嚢炎	100	(24/24)
	胆管炎	82.8	(24/29)
	肝膿瘍	57.1	(4/7)
	小 計	86.7	(52/60)
腹膜炎		77.9	(116/149)
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	100	(35/35)
	子宮内感染	89.2	(91/102)
	骨盤死腔炎	75.9	(22/29)
	子宮旁結合織炎	75.0	(6/8)
	バルトリン腺炎	100	(18/18)
	小 計	89.6	(172/192)
眼科領域感染症	角膜潰瘍	100	(5/5)
	全眼球炎	50.0	(2/4)
	小 計	77.8	(7/9)
合 計		80.0	(1,535/1,918)

\*：疾患名は承認申請資料に基づき記載している。

(参考)小児使用例における疾患別臨床効果

疾 患 名		承認時までの調査結果	
敗血症		12/15	( 80.0%)
感染性心内膜炎		--	( - )
外科・整形外科 感染症	骨 髄 炎	2/4	( 50.0%)
	関 節 炎	1/1	(100.0%)
	創傷の二次感染	1/1	(100.0%)
呼吸器感染症	気管支炎	12/12	(100.0%)
	慢性呼吸器疾患の二次感染	--	( - )
	肺 炎	120/123	( 97.6%)
	肺化膿症	0/1	( 0.0%)
	膿 胸	2/4	( 50.0%)
泌尿器科感染症	腎盂腎炎	27/28	( 96.4%)
	膀胱炎	1/1	(100.0%)
	U T I	33/34	( 97.1%)
肝・胆道感染症	胆 管 炎	--	( - )
	肝 膿 瘍	--	( - )
腹 膜 炎		1/1	(100.0%)
腹腔内感染		1/3	( 33.3%)
子宮内感染		1/1	(100.0%)
眼科領域感染症	角膜潰瘍	1/1	(100.0%)
	そ の 他	2/2	(100.0%)
合 計		217/232	( 93.5%)

承認時までの調査結果(%)=(著効+有効)/効果検討症例×100

\* : 疾患名は承認申請資料に基づき記載している。

2)臨床分離菌別効果

\*：菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

臨床分離菌に対する細菌学的効果

分 離 菌	承認時までの調査	
ブ ド ウ 球 菌 属	250/294	( 85.0%)
レ ン サ 球 菌 属	169/174	( 97.1%)
腸 球 菌 属	189/232	( 81.5%)
ペプトストレプトコッカス属	20/20	(100.0%)
大 腸 菌	276/300	( 92.0%)
シ ト ロ バ ク タ ー 属	45/47	( 95.7%)
ク レ プ シ エ ラ 属	144/160	( 90.0%)
エ ン テ ロ バ ク タ ー 属	77/89	( 86.5%)
セ ラ チ ア 属	84/106	( 79.2%)
プ ロ テ ウ ス 属	54/67	( 80.6%)
モ ル ガ ネ ラ 属	31/35	( 88.6%)
プ ロ ビ デ ン シ ア 属	--	( - )
シ ュ ー ド モ ナ ス 属	230/399	( 57.6%)
イ ン フ ル エ ン ザ 菌	97/104	( 93.3%)
ア シ ネ ト バ ク タ ー 属	35/38	( 92.1%)
バ ク テ ロ イ デ ス 属	63/71	( 88.7%)
合 計	1800/2176	( 82.7%)

臨床分離菌別臨床効果

分 離 菌	承認時までの調査	
ブ ド ウ 球 菌 属	250/316	( 79.1%)
レ ン サ 球 菌 属	173/193	( 89.6%)
腸 球 菌 属	183/253	( 72.3%)
ペプトストレプトコッカス属	22/27	( 81.5%)
大 腸 菌	281/318	( 88.4%)
シ ト ロ バ ク タ ー 属	35/47	( 74.5%)
ク レ プ シ エ ラ 属	134/166	( 80.7%)
エ ン テ ロ バ ク タ ー 属	72/94	( 76.6%)
セ ラ チ ア 属	70/107	( 65.4%)
プ ロ テ ウ ス 属	44/65	( 67.7%)
モ ル ガ ネ ラ 属	26/34	( 76.5%)
プ ロ ビ デ ン シ ア 属	--	( - )
シ ュ ー ド モ ナ ス 属	266/403	( 66.0%)
イ ン フ ル エ ン ザ 菌	103/109	( 94.5%)
ア シ ネ ト バ ク タ ー 属	31/38	( 81.6%)
バ ク テ ロ イ デ ス 属	68/82	( 82.9%)
合 計	1797/2297	( 78.2%)

### (3) 臨床薬理試験

<臨床第 I 相試験>

健康成人 4 名に対して本剤 500mg/500mg(イミペネム/シラスタチン)を単回投与した結果、血圧、心拍数、心電図、呼吸数、体温及び臨床検査値に異常所見は認められなかった。

また、250mg/250mg (n=4) 及び 500mg/500mg (n=4) を 1 日 2 回 5 日間連続投与した結果も、単回投与と同様の結果であった<sup>1)</sup>。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

\* : 疾患名は承認申請資料に基づき記載している。

<ピペラシリン(PIPC)との比較試験>

呼吸器感染症患者 367 例(本剤投与群 183 例、PIPC 投与群 184 例)に対して、本剤 1g/日及び PIPC 4g/日を 14 日間点滴静注した。その結果、小委員会による臨床効果判定対象例 301 例(本剤投与群 155 例、PIPC 投与群 146 例)における有効率は、それぞれ 80.0%、71.7%であり両薬剤間に有意差は認められなかった。一方、主治医による効果判定では、それぞれ 82.0%、72.0%の有効率を示し、両薬剤間に有意差( $p < 0.05$ )が認められた。尚、副作用、臨床検査値異常の発現率では両薬剤間に有意差は認められなかった<sup>2)</sup>。

<セフトチゾキシム(CZX)との比較試験>

化膿性腹膜炎患者 151 例(本剤投与群 73 例、CZX 投与群 78 例)に対して、本剤 1g/日及び CZX 2g/日を 10 日間点滴静注した。その結果、臨床効果判定対象例 127 例(本剤投与群 63 例、CZX 投与群 64 例)における有効率は両薬剤とも 77.8%と全く同じであった。また、副作用、臨床検査値異常発現率についても両群間に有意差は認められなかった<sup>3)</sup>。

<セフォペラゾン(CPZ)との比較試験>

複雑性尿路感染症患者 289 例(本剤投与群 142 例、CPZ 投与群 147 例)に対して、本剤 1g/日及び CPZ 2g/日を 5 日間投与した。その結果、総合有効率はそれぞれ 74.1%、55.7%であり、有意差( $p \leq 0.01$ )が認められた。尚、副作用、臨床検査値異常発現率は両群間に差は認められなかった<sup>4)</sup>。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

(使用成績調査)

総症例 11,993 例中 486 例(4.05%)、649 件の副作用(副作用と判定された臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、発疹 57 件(0.48%)、発熱 13 件(0.11%)、下痢 22 件(0.18%)、嘔気 120 件(1.00%)、嘔吐 53 件(0.44%)、食欲不振 17 件(0.14%)、肝機能異常 57 件(0.48%)、AST(GOT)上昇 33 件(0.28%)、ALT(GPT)上昇 35 件(0.29%)、好酸球増多 17 件(0.14%)等であった。なお中枢神経系の副作用として痙攣 18 件(0.15%)、意識障害 2 件(0.02%)が認められた。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

$\beta$ -ラクタム系抗生物質

(カルバペネム系、ペニシリン系及びセフェム系抗生物質等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：イミペネムは、ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌のペプチドグリカン細胞壁の特異的合成阻害により強力な殺菌作用を有する。

作用機序：グラム陰性菌のペニシリン結合蛋白(PBPs)の中で、特に PBP-1a、1b、2 に強い親和性を示し、PBPs への結合の結果、菌体は球形化し bulge を形成して速やかに溶菌する。

これは、多くのセフェム系抗生物質が PBP-3 に対して強い親和性を示し、隔壁合成を抑えて菌体をフィラメント化するのとは異なった溶菌形態である。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) イミペネムの PBP に対する親和性<sup>5)</sup> (*in vitro*)

<i>E. coli</i> K-12 PBPs	ID <sub>50</sub> *						MIC ( $\mu$ g/mL)
	1a	1b	2	3	4	5/6	
イミペネム	0.008	0.048	<0.008	0.48	0.064	0.066	0.78

<i>P. aeruginosa</i> E-2 PBPs	ID <sub>50</sub> *						MIC ( $\mu$ g/mL)
	1a	1b	2	3	4	5/6	
イミペネム	0.0094	<0.008	<0.008	0.0105	0.0115	0.21	1.56

\*<sup>14</sup>C-PCG の結合を 50%阻害する濃度

2)  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性

イミペネムは細菌の各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対し、極めて安定であり、かつそれ自身  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用を有する<sup>6)</sup>。

$\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性及び阻害作用 (*in vitro*)

使用酵素	相対加水分解率 (%)			MIC ( $\mu$ g/mL)	Ki ( $\mu$ M)	
	Imipenem	PCG	CER	Imipenem	Imipenem	CVA
Rms212/ <i>E. coli</i> W3630(PCase type I)	<1	100*		0.39	1.42	0.47
Rms213/ <i>E. coli</i> W3630(PCase type II)	<1	100*		0.2	1.02	18.3
Rte16/ <i>E. coli</i> W3630(PCase type III)	<1	100*		0.78	0.03	21.7
Rms139/ <i>P. aeruginosa</i> M1(PCase type IV)	<1	100*		1.56	-	2.5
<i>S. maltophilia</i> GN12873(L-1)	33*	100*		>100	242**	>100
<i>E. coli</i> GN5482	<1		100	0.39	0.85	-
<i>E. cloacae</i> GN7471	<1		100	0.2	0.95	-
<i>C. freundii</i> GN7391	<1		100	0.78	0.78	-
<i>S. marcescens</i> GN10857	<1		100	3.13	0.39	-
<i>P. rettgeri</i> GN4430	<1		100	0.39	0.68	-
<i>M. morgani</i> GN5407	<1		100	3.13	0.95	-
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	<1		100	1.56	3.13	-
<i>P. vulgaris</i> GN7919	<1		100	0.2	0.40	1.07
<i>P. cepacia</i> GN11164	<1		100	0.2	2.55	1.72
<i>B. fragilis</i> GN11477	<1		100	1.56	0.22	0.2

相対加水分解率とは、PCGのPCase又はCERのCSase、CXaseによる加水分解率を100とした時の相対値を示す。

接種菌量： $10^6$  cells/mL

\*：適応外菌種

\*\*：km値

3) 効果は殺菌的か静菌的か

殺菌的に作用する<sup>6)</sup>。

4) 抗菌スペクトル<sup>5), 7), 8), 9)</sup>

\*：菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

イミペネムはグラム陽性、グラム陰性の好気性菌及び嫌気性菌のいずれにも優れた抗菌力を示す。

なお、シラスタチンには抗菌活性がなく、またイミペネムの抗菌力にほとんど影響を与えない。

抗菌スペクトル-1(好気性菌)<sup>9)</sup>

菌名	MIC(μg/ml)				
	Imipenem	CPZ	CZX	LMOX	PIPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.025	*3.13	*25	*12.5	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> MS 353	0.013	*1.56	*3.13	*6.25	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	≦0.006	*0.78	*1.56	*3.13	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.025	*1.56	*3.13	*6.25	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	0.013	*1.56	*6.25	*12.5	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.006	0.1	0.013	*3.13	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.013	0.2	0.05	*3.13	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.013	0.1	0.05	*3.13	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 14	0.006	0.05	0.025	*1.56	0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≦0.006	0.1	0.025	*1.56	0.1
<i>Streptococcus saliverius</i> IFO 3350	1.56	50	>100	*>100	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	1.56	*6.25	*>100	*>100	6.25
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	*3.13	*0.2	*≦0.006	*0.05	*0.2
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	*0.05	*1.56	*50	*12.5	*0.78
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	*0.025	*6.25	*50	*12.5	*1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	*0.025	*0.78	*3.13	*6.25	*0.39
<hr/>					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 1	*0.1	*0.05	*≦0.006	*0.05	*0.013
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 8	*0.05	*0.39	*0.2	*6.25	*0.1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 32	*0.1	*0.05	*0.2	*1.56	*0.39
<i>Branhamella catarrhalis</i> 8	*0.025	*0.39	*0.025	*0.025	*0.1
<i>Branhamella catarrhalis</i> 9	*0.025	*0.05	*0.025	*0.025	*0.025
<i>Haemophilus influenzae</i> 5	0.2	0.05	≦0.006	0.05	*3.13
<i>Haemophilus influenzae</i> 15	0.1	≦0.006	≦0.006	0.025	*0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.2	0.025	0.2	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12 C 600	0.2	0.1	0.025	0.2	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.39	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	0.2	0.2	≦0.006	0.1	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.39	0.39	0.05	0.2	3.13
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.2	0.39	0.1	0.2	3.13
<i>Hafnia alvei</i> IFO 3731	*0.2	*0.05	*≦0.006	*0.05	*0.05
<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971	*0.2	*0.39	*0.025	*0.1	*3.13
<i>Salmonella typhi</i> 901	*0.1	*0.78	*0.05	*0.1	*1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	*0.1	*0.1	*≦0.006	*0.2	*0.2
<i>Salmonella paratyphi</i> A	*0.39	*0.2	*0.013	*0.2	*0.2
<i>Salmonella paratyphi</i> B	*0.2	*0.2	*≦0.006	*0.05	*0.39
<i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006	*0.39	*0.1	*≦0.006	*0.1	*0.2
<i>Salmonella enteritidis</i> G14	*0.39	*0.2	*0.013	*0.1	*1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78	0.2	≦0.006	0.2	≦0.006
<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	0.39	0.013	≦0.006	0.2	0.006
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	1.56	0.78	≦0.006	0.1	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850	0.013	0.1	0.1	1.56	0.025
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.39	0.1	≦0.006	0.1	≦0.006
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.2	0.39	≦0.006	0.1	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	0.78	12.5	*25	*25	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO 1	0.39	0.39	*0.39	*1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	6.25	*25	*25	3.13
<i>Pseudomonas putida</i> IFO 3738	0.2	3.13	*3.13	*6.25	*0.78
<i>Pseudomonas putrefaciens</i> IFO 3908	0.2	0.2	*0.025	*1.56	*0.39
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> T-7	*50	*50	*>100	*6.25	*>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	0.1	*>100	*12.5	*100	*100
<i>Aeromonas hydrophila</i> IFO 3820	*0.2	*0.39	*0.05	*0.05	*6.25
<i>Alcaligenes faecalis</i> IAM 1015	*0.025	*1.56	*3.13	*12.5	*0.78
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> IFO 12535	*12.5	*50	*25	*50	*12.5
<i>Yersinia enterocolitica</i> 2	*0.2	*3.13	*0.013	*0.2	*3.13

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL, \*：適応外菌種

抗菌スペクトル-2(嫌気性菌)<sup>8)</sup>

菌名	MIC (μg/mL)					
	Imipenem	CLDM	CPZ	LMOX	CMX	CZX
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.1	0.05	*0.78	*3.13	0.2	0.05
<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i> ATCC13953	0.013	0.025	*0.39	*3.13	0.39	0.39
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735	0.1	0.05	0.39	*25	0.1	0.39
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823	0.1	0.025	0.78	*25	0.39	0.78
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	*0.1	*0.013	*0.2	*1.56	*0.1	*0.39
<i>Eubacterium cylindroides</i> ATCC 27803	*0.39	*0.025	*3.13	*25	*1.56	*1.56
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	*0.05	*0.2	*0.2	*6.25	*0.025	*3.13
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 6919	*≤0.006	*0.013	*0.025	*0.1	*0.013	*≤0.006
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	*0.05	*0.013	*0.1	*1.56	*0.2	*0.2
<i>Clostridium ramosum</i> ATCC 25582	*0.78	*0.78	*0.39	*6.25	*0.39	*6.25
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	*0.1	*0.025	*≤0.006	*0.1	*0.05	*0.05
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 3624	*0.1	*0.025	*≤0.006	*0.39	*≤0.006	*0.025
<i>Clostridium clostridiiforme</i> ATCC 25537	*0.78	*0.1	*1.56	*6.25	*50	*0.78
<i>Clostridium histolyticum</i> ATCC 19401	*0.2	*0.013	*0.78	*0.39	*3.13	*25
<i>Clostridium innocuum</i> ATCC 14501	*6.25	*0.05	*6.25	*>100	*6.25	*50
<i>Clostridium novyi</i> ATCC 19402	*0.025	*0.013	*0.05	*0.1	*0.1	*0.05
<i>Clostridium sordellii</i> ATCC 9714	*0.2	*0.2	*0.39	*1.56	*0.39	*0.1
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 3584	*0.78	*6.25	*0.78	*0.39	*0.78	*25
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	*0.2	*6.25	*0.78	*0.39	*1.56	*25
<i>Clostridium tetani</i> ATCC 19406	*0.1	*≤	*0.025	*0.1	*0.025	*0.2
		0.006				
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	0.2	0.1	6.25	0.78	6.25	0.39
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.2	0.1	25	0.78	6.25	0.78
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	1.56	0.05	50	0.78	12.5	3.13
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.78	0.013	3.13	1.56	3.13	3.13
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 2926	0.2	1.56	50	3.13	50	3.13
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	0.78	1.56	50	12.5	50	3.13
<i>Bacteroides disiens</i> ATCC 29426	0.05	≤0.006	0.78	0.39	0.1	≤0.006
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> GAI 0410	≤0.006	0.025	0.013	0.025	≤0.006	≤0.006
<i>Bacteroides capillosus</i> ATCC 29799	6.25	0.2	3.13	6.25	6.25	0.2
<i>Bacteroides distasonis</i> GM 7007	0.39	0.39	6.25	12.5	6.25	0.78
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	0.39	0.1	25	25	50	6.25
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	0.39	0.013	1.56	0.78	3.13	0.013
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> GAI 0412	0.013	≤0.006	0.025	0.1	≤0.006	≤0.006
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> GAI 0414	0.025	≤0.006	0.78	0.39	0.1	0.05
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> GAI 0415	≤0.006	≤0.006	0.013	0.025	≤0.006	≤0.006
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC 27754	0.2	0.013	0.39	0.1	0.78	≤0.006
<i>Fusobacterium gonidiaformans</i> VPI 4877	*0.05	*≤	*0.025	*0.39	*≤	*0.013
<i>Fusobacterium gonidiaformans</i> VPI 4381	*0.1	0.006	*0.025	*0.013	0.006	*≤
<i>Fusobacterium mortiferum</i> VPI 5696	*0.2	*≤	*0.78	*1.56	*0.025	0.006
<i>Fusobacterium necrophorum</i> SPH-1	*0.05	0.006	*0.025	*0.1	*1.56	*0.78
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 25286	*0.05	*0.025	*0.05	*0.2	*0.013	*≤
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 11936-C	*0.05	*0.013	*0.013	*0.05	*0.025	0.006
<i>Fusobacterium nucleatum</i> F-1	*0.025	*0.013	*0.025	*0.78	*0.1	*0.013
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	*0.1	*≤	*1.56	*0.39	*0.1	*0.2
		0.006			*0.2	*0.05
		*0.013				*0.2
		*0.025				

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL, \*：適応外菌種

5) 臨床分離株に対するイミペネムの感受性

\* : 菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

臨床分離株においても広範な菌に対し強力な抗菌力を有し、イミペネムの MIC<sub>80</sub> 値は MIC<sub>50</sub> 値と接近しており、耐性株の存在の少なさが示唆される。

主要臨床分離株に対するイミペネムの抗菌力

菌名	項目	Imipenem	CPZ	CZX	CMX	LMOX	PIPC	CFS
<i>S. aureus</i>	MIC <sub>50</sub>	0.05					3.13	
	MIC <sub>80</sub>	0.1	*	*	*	*	25	-
	総分離株	1172					362	
<i>S. epidermidis</i>	MIC <sub>50</sub>	0.10					3.13	
	MIC <sub>80</sub>	0.39	*	*	*	*	12.5	-
	総分離株	377					164	
<i>E. faecalis</i>	MIC <sub>50</sub>	0.78					3.13	
	MIC <sub>80</sub>	1.56	*	*	*	*	6.25	-
	総分離株	826					157	
<i>H. influenzae</i>	MIC <sub>50</sub>	0.2	0.013	0.013	<0.013	0.1	0.2	
	MIC <sub>80</sub>	0.78	0.05	0.05	<0.013	0.1	0.39	-
	総分離株	261	129	125	129	98	30	
<i>E. coli</i>	MIC <sub>50</sub>	0.1	0.2	0.05	0.1	0.1	3.13	
	MIC <sub>80</sub>	0.2	1.56	0.1	0.2	0.2	50	*
	総分離株	1491	1059	493	466	831	399	
<i>C. freundii</i>	MIC <sub>50</sub>	0.2	25	25	3.13	3.13	50	
	MIC <sub>80</sub>	0.39	≥100	25	25	12.5	≥100	-
	総分離株	307	203	105	156	201	183	
<i>K. pneumoniae</i>	MIC <sub>50</sub>	0.2	0.39	0.05	0.1	0.2	6.25	
	MIC <sub>80</sub>	0.39	3.13	0.2	0.2	0.39	50	-
	総分離株	1006	711	327	402	647	327	
<i>E. cloacae</i>	MIC <sub>50</sub>	0.39	1.56	0.78	0.2	0.78	12.5	
	MIC <sub>80</sub>	0.78	25	50	12.5	25	≥100	-
	総分離株	547	370	255	276	340	253	
<i>S. marcescens</i>	MIC <sub>50</sub>	0.78	12.5	1.56	0.39	1.56	50	
	MIC <sub>80</sub>	1.56	≥100	6.5	3.13	12.5	≥100	*
	総分離株	939	665	306	367	513	292	
<i>P. aeruginosa</i>	MIC <sub>50</sub>	1.56	6.25				6.25	3.13
	MIC <sub>80</sub>	3.13	25	*	*	*	25	6.25
	総分離株	1386	996				600	376
<i>A. calcoaceticus</i>	MIC <sub>50</sub>	0.2						
	MIC <sub>80</sub>	0.39	*	*	*	*	*	-
	総分離株	241						
<i>B. fragilis</i>	MIC <sub>50</sub>	0.39	6.25	3.13	3.13	0.78	1.56	
	MIC <sub>80</sub>	0.78	25	12.5	6.25	3.13	3.13	-
	総分離株	127	18	65	43	75	41	

摂取菌量 10<sup>6</sup>cells/mL, - : 実施せず \* : 適応外菌種

Chemotherapy 33(S-4)、1985 に記載のデータを中心に MSD において集計、算出した。

6) MBC <sup>6)</sup>

\* : 菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

イミペネムの MIC と MBC を下表に示した。 *E. aerogenes* を除いたほとんどの株で、イミペネムの MBC は MIC と同じか 2 倍の差であり強い殺菌力が示された。

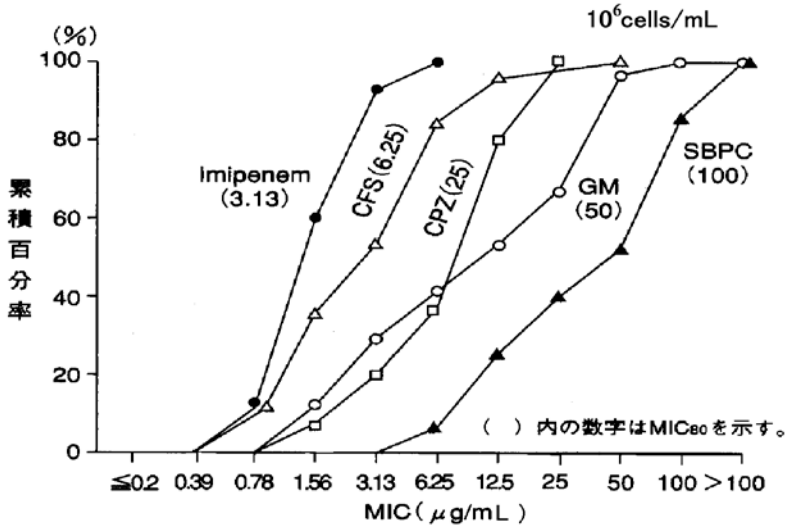
菌名	Imipenem		CMX		CTX		CPZ	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>S. aureus</i> FDA209PJC-1	<0.01	0.01	*3.13	*6.25	*3.13	*6.25	*0.78	*1.56
<i>S. aureus</i> Terajima	0.01	0.01	*3.13	*12.5	*0.78	*1.56	*0.78	*0.78
<i>S. aureus</i> MS 353	0.03	0.03	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.39	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC9341	*0.01	*0.01	* < 0.01	* < 0.01	* <0.01	*0.01	*0.03	*0.1
<i>E. coli</i> NIHJ-JC-2	0.2	0.39	0.39	0.39	0.05	0.2	0.39	0.39
<i>E. coli</i> K12 C600	0.1	0.2	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	0.1	0.2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
<i>S. typhimurium</i> IID971	*0.1	*0.2	*0.1	*0.1	*0.1	*0.1	*0.39	*0.39
<i>S. typhi</i> 901	*0.1	*0.2	*0.1	*0.1	*0.05	*0.1	*0.39	*0.39
<i>S. paratyphi</i> 1015	*0.1	*0.2	* < 0.01	* < 0.01	* <0.01	*0.01	* < 0.01	*0.01
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	*0.2	*0.2	*0.1	*0.1	* <0.01	*0.01	*0.2	*0.2
<i>S. enteritidis</i> G14	*0.1	*0.2	* < 0.01	* < 0.01	* <0.01	*0.01	*0.05	*0.2
<i>S. marcescens</i> IAM1184	0.1	0.2	0.05	0.2	0.03	0.1	0.2	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IF03445	0.78	0.78	25	50	*12.5	25	6.25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	0.78	0.78	12.5	25	*6.25	6.25	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i> PA0-1	1.56	1.56	6.25	6.25	*6.25	6.25	1.56	1.56
<i>P. morgani</i> IF03848	0.39	0.78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
<i>P. mirabilis</i> IF03849	0.39	0.78	0.1	0.2	0.03	0.03	0.39	0.39
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.2	0.39	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
<i>P. rettgeri</i> IF03850	0.39	0.78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.1	0.2
<i>E. cloacae</i> 963	0.1	0.2	0.1	0.2	0.05	0.1	0.2	0.2
<i>E. aerogenes</i> ATCC13048	0.2	1.56	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2

\* : 適応外菌種

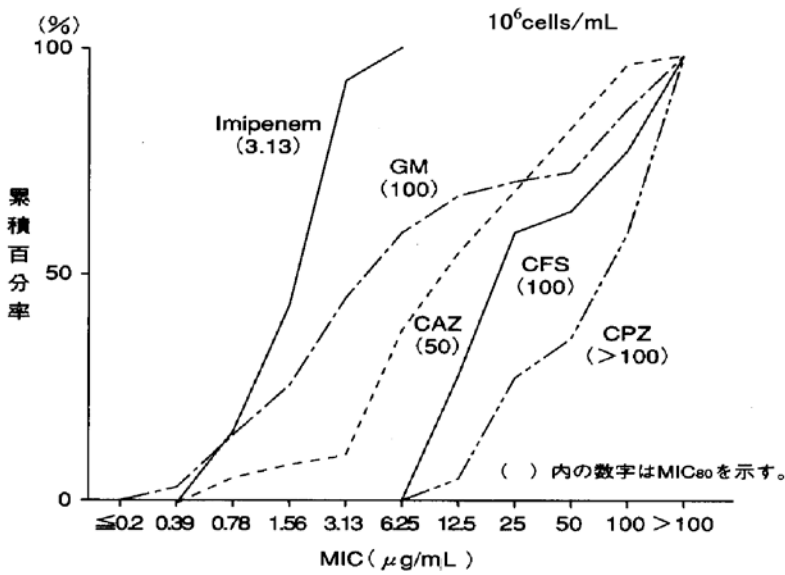
7) 交差耐性

イミペネムは GM、SBPC 耐性 *P. aeruginosa*、CFS 耐性 *P. aeruginosa* 等に対してほとんど交差耐性を示さない<sup>5)</sup>。

—GM、SBPC耐性*P. aeruginosa*(37株)の感受性分布—



—CFS耐性*P. aeruginosa*(35株)の感受性分布—



(3) 作用発現時間・持続時間

原因菌、重症度等により異なる。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

原因菌の感受性、感染部位、重症度等により異なる。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

イミペネム                      点滴終了直後  
シラスタチン                  点滴終了直後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

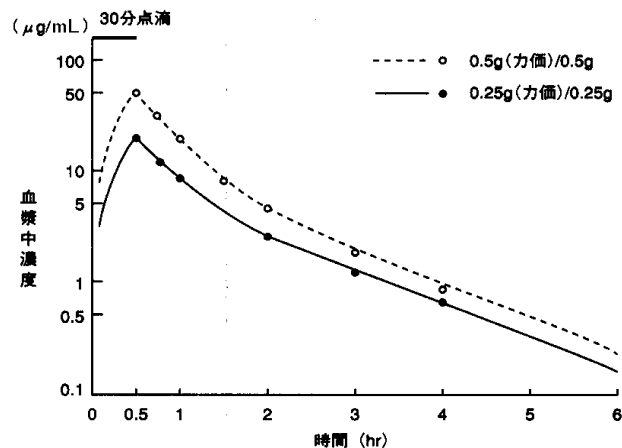
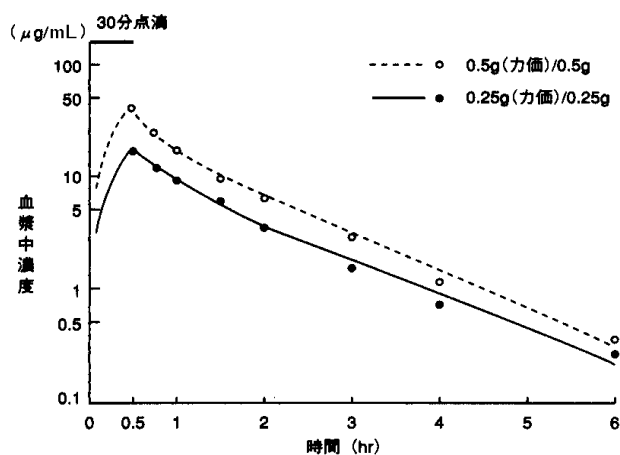
##### 1) 単回投与(健康成人)<sup>1)</sup>

健康成人(腎機能正常)における体内動態(Mean±SD)

投与量 IPM/CS	点滴時間 (時間)	症例数	薬剤	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>1/2</sub> ( $\beta$ ) (時間)	AUC (hr $\cdot$ $\mu$ g/mL)	24時間までの 尿中回収率 (%)
0.25g(力価) )/0.25g	0.5	11	IPM	18.46 $\pm$ 2.79	0.94	21.06	70.17
			CS	18.88 $\pm$ 3.97	0.57	17.10	75.76
0.5g(力価) )/0.5g	0.5	4	IPM	40.10 $\pm$ 5.79	0.97	41.37	72.76
			CS	49.69 $\pm$ 3.59	1.10	42.45	60.62
1g(力価)/1g	1.0	4	IPM	51.30 $\pm$ 7.61	0.91	84.63	71.25
			CS	52.93 $\pm$ 6.00	0.87	76.22	60.25

イミペネム (IPM) の血漿中濃度

シラスタチン (CS) の血漿中濃度



2)連続投与(健康成人)<sup>1)</sup>

1日2回、5日間計9回投与した。イミペネム(IPM)/シラスタチンナトリウム(CS)0.25g(力価)/0.25gおよび0.5g(力価)/0.5gは生理食塩液100mLに溶解し、30分間で点滴静注し、1g(力価)/1gでは同200mLで溶解し、60分間で点滴静注した。

その結果、下表に示したように各群とも初回投与と9回目投与との間に最高血漿中濃度などに差はみられなかった。

健康成人(腎機能正常)における体内動態(Mean±SD)

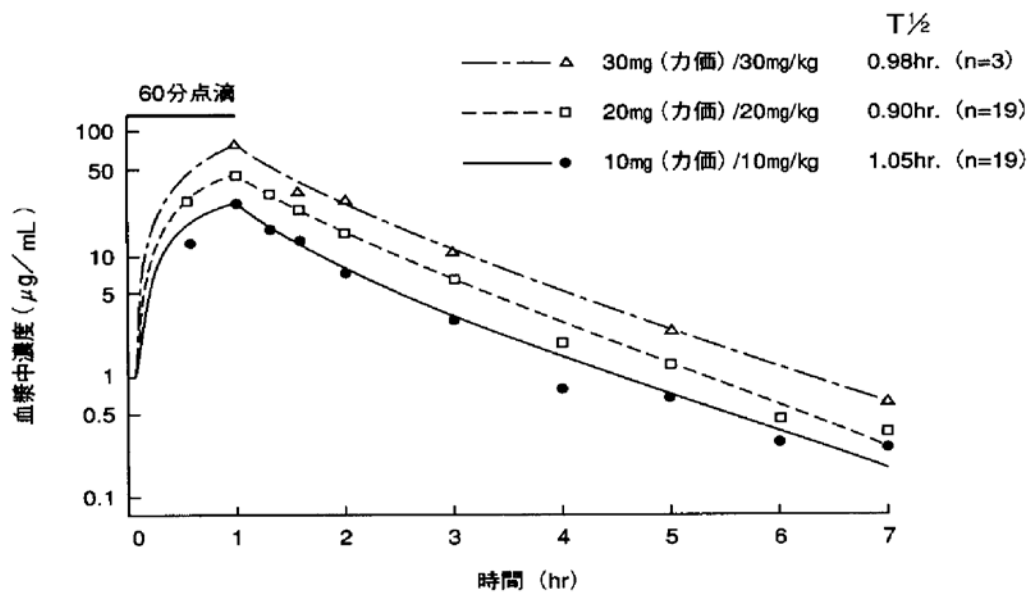
投与量 IPM/CS	点滴時間 (時間)	症例数		Cmax ( $\mu$ g/mL)	t1/2 ( $\beta$ ) (時間)	AUC (hr $\cdot$ $\mu$ g/mL)	12時間 までの 尿中回収率 (%)	
0.25g(力 価)/0.25g	0.5	4	IPM	1回目	16.83 ±1.63	0.89	20.77	71.84
				9回目	14.88 ±0.39	0.94	17.04	70.03
			CS	1回目	22.29 ±2.07	0.75	22.03	82.68
				9回目	22.04 ±22.46	0.90	21.36	85.39
0.5g(力 価)/0.5g	0.5	4	IPM	1回目	32.63 ±3.27	1.01	43.76	61.92
				9回目	30.93 ±0.71	1.12	40.92	67.13
			CS	1回目	43.12 ±1.56	0.85	49.67	60.01
				9回目	53.90 ±7.46	1.39	57.15	62.71
1g(力 価)/1g	1.0	4	IPM	1回目	57.13 ±6.76	0.92	73.26	61.53
				9回目	54.10 ±10.72	0.91	81.51	62.08
			CS	1回目	68.31 ±6.84	0.73	91.57	60.90
				9回目	57.00 ±15.20	0.73	84.67	62.00

3) 単回投与 [小児(腎機能正常)<sup>10)</sup>]

小児(腎機能正常)における体内動態 (Mean±SD)

IPM/CS 投与量	点滴時間 (時間)	症例数	薬剤	Cmax ( $\mu$ g/mL)	t1/2 ( $\beta$ ) (時間)	6時間までの 尿中回収率(%)
10mg(力価) /10mg/kg	0.5	13	IPM	35.7±18.1	0.98	67.0 (n=8)
			CS	42.7±19.1	0.88	83.5 (n=8)
10mg(力価) /10mg/kg	1.0	19	IPM	27.7±12.5	1.05	57.9 (n=4)
			CS	28.3±9.2	0.65	58.4 (n=4)
20mg(力価) /20mg/kg	0.5	13	IPM	69.7±29.4	0.87	88.0 (n=5)
			CS	77.5±35.9	0.59	89.0 (n=5)
20mg(力価) /20mg/kg	1.0	19	IPM	47.1±21.4	0.90	67.6 (n=7)
			CS	55.2±21.4	0.74	75.1 (n=7)
30mg(力価) /30mg/kg	1.0	3	IPM	82.8±10.0	0.98	64.3
			CS	104.2±8.5	0.95	69.2
50mg(力価) /50mg/kg	1.0	1	IPM	190.0	データなし	データなし
			CS	216.4	データなし	データなし

イミペネムの血漿中濃度(小児)



4) 単回及び連続投与(腎機能障害患者)<sup>11), 12)</sup>

イミペネム(IPM)、シラスタチン(CS)ともに腎機能の低下に伴い、最高血漿中濃度の上昇、血中半減期の延長およびAUCの増大がみられた。

投与量IPM/CS(0.5g(力価)/0.5g) 点滴時間 0.5hr (Mean±SD)

腎不全の重症度	Ccrの程度 (mL/min)	症例数	薬剤	Cmax ( $\mu$ g/mL)	t1/2 ( $\beta$ ) (時間)	AUC (hr $\cdot$ $\mu$ g/mL)	12時間までの尿 中回収率(%)
軽度 <sup>11)</sup>	70>Ccr $\geq$ 50	3	IPM	39.9 $\pm$ 7.4	1.22 $\pm$ 0.07	53.95 $\pm$ 9.29	62.4
			CS	39.4 $\pm$ 4.8	0.85 $\pm$ 0.14	43.41 $\pm$ 1.82	61.3
中等度 <sup>11)</sup>	50>Ccr $\geq$ 30	3	IPM	41.1 $\pm$ 12.1	1.56 $\pm$ 0.34	69.49 $\pm$ 10.78	46.3
			CS	51.1 $\pm$ 19.9	1.35 $\pm$ 0.07	81.43 $\pm$ 30.68	60.9
重度 <sup>11)</sup>	30>Ccr	3	IPM	46.9 $\pm$ 9.4	2.74 $\pm$ 0.45	136.43 $\pm$ 40.97	16.5
			CS	69.4 $\pm$ 13.8	4.31 $\pm$ 1.27	305.11 $\pm$ 170.09	39.8
透析患者 <sup>12)</sup>	Ccr不明 (Scr. 5.8~ 10.1mg/dL)	5	IPM	50.2 $\pm$ 15.5	1.21 $\pm$ 0.26	データなし	データなし
			CS	51.2 $\pm$ 16.6	10.2 $\pm$ 2.7		

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

次頁表参照

(5) クリアランス

次頁表参照

## (6) 分布容積

健康成人(腎機能正常)点滴静注：単回投与<sup>1)</sup>

投与量 IPM/CS	点滴 時間 (hr)	薬剤	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Vd (L)	t1/2 ( $\beta$ ) (hr)	AUC (hr $\cdot$ $\mu$ g/mL)	クリアランス		24時間 までの 尿中回収率 (%)
								血漿 (mL/min/kg)	腎 (mL/min/kg)	
0.25g(力価) /0.25g (n=11)	0.5	IPM	18.46 $\pm$ 2.79	1.555	7.86	0.94	21.06	2.99	2.11	70.17
		CS	18.88 $\pm$ 3.97	2.006	8.92	0.57	17.10	3.86	2.87	75.76
0.5g(力価) /0.5g (n=4)	0.5	IPM	40.10 $\pm$ 5.79	1.743	7.30	0.97	41.37	3.48	2.52	72.76
		CS	49.69 $\pm$ 3.59	1.956	5.72	1.10	42.45	3.33	2.06	60.62
1g(力価) /1g (n=4)	1.0	IPM	51.30 $\pm$ 7.61	1.359	10.29	0.91	84.63	3.18	2.26	71.25
		CS	52.93 $\pm$ 6.00	1.415	9.30	0.87	76.22	3.52	2.12	60.25

## (7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白	IPM	2%
	CS	41%
ヒト血清アルブミン	IPM	6%
	CS	17%

(限外濾過法)

(参考)

遠心限外濾過法により求めたイミペネムおよびシラスタチンナトリウムの各種動物の血漿蛋白に対する結合率を下表に示した。

動物種	血漿蛋白結合率(%)			
	IPM	IPM [IPM/CS(1/1)併用]	CS	CS [IPM/CS(1/1)併用]
マウス	2	5	8	15
ラット	4	6	14	16
ウサギ	5	5	33	34
イヌ	3	9	28	32
サル	10	7	13	17

(限外濾過法)

### 3. 吸収

該当しない

(参考)

各種実験動物に静脈内投与した時の薬物速度論的パラメータを下表に示した。

動物種	投与量 IPM/CS	投与 ルート	n	薬剤	Cmax ( $\mu$ g/mL)	t1/2 ( $\beta$ ) (min)	AUC <sub>0-24h</sub> (hr $\cdot$ $\mu$ g/mL)	尿中排泄率 (%)
ラット	40mg/0mg/kg	静脈内	3	IPM	91.60	15.4	37.02	97.28
	40mg/40mg/kg		3	IPM	107.13	15.1	51.23	90.42
	0mg/40mg/kg		3	CS	90.59	8.9	25.37	65.18
ウサギ	10mg/10mg/kg	静脈内	6	IPM	42.7	16.6	19.0	68.5
				CS	39.5	13.5	13.9	16.8
イヌ	10mg/10mg/kg	静脈内	4	IPM	34.9	34.3	26.7	34.2
				CS	45.5	70.7	38.7	42.9
チンパンジー <sup>13)</sup>	5mg/0mg/kg	静脈内	1	IPM	20.0	42	19.0	13.0
	5mg/4mg/kg		1	IPM	30.0	44	22.0	77.8
			1	CS	21.0	57	14.26	126.0

(未公表社内資料)

### 4. 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

該当資料なし

(参考)

<血液-胎盤関門通過性>

妊婦(n=3)にイミペネム/シラスタチン 0.5g(力価)/0.5g を 30 分点滴静注後、1 時間 6 分～3 時間 4 分後での臍帯血清中濃度はイミペネム 1.96～10.27  $\mu$  g/mL、シラスタチン 2.52～8.19  $\mu$  g/mL を示した。羊水にはイミペネム 0.88～4.43  $\mu$  g/mL、シラスタチン 0.5 以下～4.29  $\mu$  g/mL の移行が認められた<sup>14)</sup>。

<胎児への移行性(ラット)>

妊娠 19 日目のラットに <sup>14</sup>C-imipenem/cilastatin(5mg/5mg/kg)を静脈内投与した。投与 5 分後に胎盤に血漿中濃度と同程度の放射能濃度が認められた。子宮にはわずかに放射能が認められたが、羊水及び胎児には認められなかった。投与後 24 時間では、子宮に痕跡程度の放射能が認められたが、胎盤、羊水、胎児には認められなかった。

imipenem/<sup>14</sup>C-cilastatin(5mg/5mg/kg)を投与した時の <sup>14</sup>C-cilastatin の胎児への移行も imipenem と同様であった。

### (3) 乳汁への移行性

授乳婦 (n=76) にイミペネム/シラスタチン 0.5g(力価)/0.5g を 30 分点滴静注開始後、1~5 時間後における母乳中濃度はイミペネム < 0.2 (検出限界値以下) ~ 0.5  $\mu$ g/mL、シラスタチンは全例検出限界値 (1.0  $\mu$ g/mL) 以下であった<sup>15)</sup>。

(参考) 母乳中への移行性(ラット)

出産後 14 日前後のラットに <sup>14</sup>C-imipenem/cilastatin (5mg/5mg/kg) を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後では 0.45  $\mu$ g/mL であり、その後漸減し、24 時間では 0.01  $\mu$ g/mL であった。

同様に imipenem/<sup>14</sup>C-cilastatin (5mg/5mg/kg) を静脈内投与したときの乳汁中 <sup>14</sup>C-cilastatin 放射能濃度は投与後 1 時間では 0.28  $\mu$ g/mL、4 時間で 0.16  $\mu$ g/mL、8 時間で 0.31  $\mu$ g/mL と上昇したが、24 時間では 0.04  $\mu$ g/mL、48 時間後にはほとんど消失した。

### (4) 髄液への移行性

#### 1) 小児

年齢 15 日~2 ヶ月、3.1~5.8kg の小児化膿性髄膜炎 3 例における 7 回の測定において、イミペネム/シラスタチン 13mg(力価)/13mg~40mg(力価)/40mg/kg を 30~60 分点滴静注した 30~75 分後のイミペネム髄液中濃度は、2.0~14.4  $\mu$ g/mL を示し、シラスタチンは 3.5~5.2  $\mu$ g/mL (4 回測定) を示した<sup>10)</sup>。

#### 2) 成人

70 才の緑膿菌性髄膜炎患者 1 例に、イミペネム/シラスタチン 2g(力価)/2g/日 3 日間、3g(力価)/3g/日 5 日間点滴静注後のイミペネム髄液中濃度は 5.89  $\mu$ g/mL であった。採取時間は不明であり、またシラスタチンについては未測定であった<sup>16)</sup>。

## (5) その他の組織への移行性

組織または分泌液	投与量 IPM(力価)/CS 点滴時間(分)	症例数	薬剤	組織または分泌液中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ or $\text{g}$ )	投与終了後採取時間 (分)	引用文献	
< 中枢神経系 > 髄液(小児)	13/13mg $\sim$ 40/40mg/kg 30 $\sim$ 60分	3	7回	IPM	2.0 $\sim$ 14.4	30 $\sim$ 75	10)
			4回	CS	3.5 $\sim$ 5.2		
	25.85mg/25.85mg $\sim$ 12.9mg/12.9mg/kg 30分	1 (3回測定)	IPM	5.4 $\sim$ 14.4	30	16)	
髄液(成人)	2g/2g/日 3日間、続いて 3g/3g/日 5日間 60分	1	IPM	5.89	不明	17)	
< 肝・胆道系 > 胆汁	0.5g/0.5g 30分	5	IPM	0.2 $\sim$ 11.1 (平均: 0.6 $\sim$ 4.7)	60 $\sim$ 360	18)	
	0.5g/0.5g 30分	IPM 5 CS 2	IPM	N. D. $\sim$ 10.64	60 $\sim$ 360	19)	
			CS	N. D. $\sim$ 9.22			
	0.5g/0.5g 30分	4	IPM	N. D. $\sim$ 9.0	0 $\sim$ 330	20)	
	0.5g/0.5g 30分	3	IPM	N. D. $\sim$ 9.0 (平均: 0.47 $\sim$ 5.3)	30 $\sim$ 330	21)	
	0.5g/0.5g 60分	2	IPM	3.1、12.3	120	22)	
				0.9、5.2	300		
1g/1g	9	IPM	平均: 2.0 $\sim$ 5.8	120 $\sim$ 240	23)		
			平均: 1.2 $\sim$ 6.7				
胆汁	0.5g/0.5g 30分	3	IPM	N. D. $\sim$ 5.6	60 $\sim$ 360	24)	
			CS	N. D. $\sim$ 33.2			
胆嚢胆汁	0.5g/0.5g 30分	12	IPM	1.9 $\sim$ 6.0	60 $\sim$ 140	24)	
			CS	3.9 $\sim$ 60.1			
胆嚢組織	0.5g/0.5g 30分	17	IPM	0.5 $\sim$ 11.4	90 $\sim$ 310	24)	
			CS	N. D. $\sim$ 14.6			
脾液	0.5g/0.5g 30分	2	IPM	N. D. $\sim$ 3.39	30 $\sim$ 480	25)	
< 腹部 >							
腹腔内滲出液	0.5g/0.5g 30分 $\times$ 2回/日連続投与	3	IPM	1.1 $\sim$ 2.2	1日目 $\sim$ 3日目	26)	
腹水 (癌性腹水)	0.5g/0.5g 30分	1	IPM	3.1 $\sim$ 9.3	60 $\sim$ 360	27)	
			CS	詳細数値不明			

組織または 分泌液	投与量 IPM(力価)/CS 点滴時間(分)	症例数 (検体数)	薬剤	組織または 分泌液中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ or g)	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<整形外科領域> 骨髓血	0.5g/0.5g 30分	26 (50)	IPM	2.1~50.0	35~260	28)
			CS	1.3~65.1		
皮質骨	0.5g/0.5g~1g/1g 点滴時間不明	4	IPM	0.21~1.11	60	29)
<呼吸器系> 喀痰	0.5g/0.5g 30分	1	IPM	0.4~1.6	0~420	30)
	1.0g/1.0g 60分	1	IPM	2.2~2.7	30~210	
	0.5g/0.5g 30分	6	IPM	<0.2~3.66 (平均:0.40~3.07)	0~240	31)
胸水	0.5g/0.5g 60分	7	IPM	平均:2.7~5.5	0~240	32)
			CS	平均:3.4~4.9		
<口腔・耳鼻領域> 扁桃組織	0.5g/0.5g 30分	3 (5)	IPM	1.3~3.0	-13~20	33)
			CS	6.2~10.6		
扁桃組織	0.5g/0.5g 30分	11	IPM	0.93~8.24	19~60	34)
乳突洞粘膜	0.5g/0.5g 30分	6	IPM	1.82~12.3	0~80	34)
中耳粘膜 (乳突洞粘膜)	0.5g/0.5g 30分	1	IPM	3.6	40	33)
			CS	19.2		
上顎洞粘膜	0.5g/0.5g 30分	2	IPM	6.2~15.1	0~10	33)
			CS	14.4~15.7		
篩骨洞粘膜	0.5g/0.5g 30分	12	IPM	2.54~14.5	0~50	34)
嚢胞壁	1g/1g 60分	18	IPM	1.42~17.5	-20~140	35)
上顎洞粘膜	1g/1g 60分	2	IPM	2.18~6.94	51~69	35)
健常歯肉	1g/1g 60分	2	IPM	0.67~2.57	68~175	35)
病変歯肉	1g/1g 60分	1	IPM	11.4	-15	35)
腫瘍実質	1g/1g 60分	1	IPM	6.34	65	35)

組織または分泌液	投与量 IPM(力価)/CS 点滴時間(分)	症例数 (検体数)	薬剤	組織または分泌液中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ or $\text{g}$ )	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<婦人科領域>						
卵管	0.5g/0.5g 30分	229	IPM	14.9	0	36)
卵巢	0.5g/0.5g 30分	208	IPM	13.3	0	36)
子宮筋層	0.5g/0.5g 30分	260	IPM	11.8	0	36)
子宮腔部	0.5g/0.5g 30分	224	IPM	17.0	0	36)
子宮頸部	0.5g/0.5g 30分	245	IPM	16.2	0	36)
子宮内膜	0.5g/0.5g 30分	245	IPM	9.4	0	36)
卵膜	0.5g/0.5g 30分	13	IPM	0.16~8.17	20~240	37)
			CS	N.D.~4.24		
胎盤	0.5g/0.5g 30分	9	IPM	0.13~3.19	20~240	37)
			CS	N.D.~2.5		
骨盤死腔滲出液	0.5g/0.5g 30分	15	IPM	13.2	88	36)
	0.5g/0.5g 30分	3	IPM	N.D.~9.4 (平均:0.8~7.9)	0~690	38)
		CS	N.D.~19.0 (平均:3.1~10.6)			
臍帯血	0.5g/0.5g 30分	3	IPM	1.96~10.27	66~184	14)
			CS	2.52~8.19		
羊水	0.5g/0.5g 30分	3	IPM	0.88~4.43	66~184	14)
			CS	<0.5~4.29		
母乳	0.5g/0.5g 30分	76	IPM	<0.2~0.5	30~270	15)
			CS	N.D.		
	0.5g/0.5g 30分	12	IPM	<0.2~1.84	0~360	39)
			CS	<0.5 or <1.0		
<泌尿器科領域>						
前立腺液	0.5g/0.5g 30分	4	IPM	<0.2~0.3	90	40)
	0.5g/0.5g 15分	5	IPM	0.04~0.46 (平均:0.22)	60	41)
前立腺組織	0.5g/0.5g 30分	4	IPM	1.2~9.8	55~165	40)
腎皮質	0.5g/0.5g 30分	4	IPM	16.4~78.9	90~115	40)
腎髄質	0.5g/0.5g 30分	4	IPM	14~102.5	90~115	40)
<皮膚科領域>						
皮膚組織	0.5g/0.5g 30分	3	IPM	0.6~5.4	110~420	42)
			CS	<1.0~1.5		
膿汁	8.7mg/8.7mg~ 16mg/16mg/kg 60分	3 (4)	IPM	<0.2~3.8	投与2~7日 目の投与後 60~180分	10)
			CS	3.4~4.8		
	0.5g/0.5g 60分	1	IPM	3.8	投与開始3日 後の点滴静注 終了時	17)

組織または 分泌液	投与量 IPM(力価)/CS 点滴時間(分)	症例数 (検体数)	薬剤	組織または 分泌液中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ or $\text{g}$ )	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<その他> 糞便	200mg/200mg (小児6才) 30分	1	IPM	4.2	360	43)
			CS	58.6		
	250mg/250mg (小児4才) 30分	1	IPM	23.1	360	43)
			CS	24.4		
	10mg/10mg/kg 30分	2	IPM	4.2~23.1	360	10)
			CS	24.4~58.6		
	14mg/14mg ~28mg/28mg/kg 30-60分	3	IPM	<1.1~2.5	連続投与時 6日および 13日目の 投与直前	10)
			CS	<4.4~14.0		

CS 未記載部分は、IPM のみ濃度測定実施

N.D.(検出限界以下)： 報告により異なるが、IPM では概ね  $0.2\sim 0.005\mu\text{g/mL}$  ( $\mu\text{g/g}$ )、  
CS では概ね  $1.0\sim 0.5\mu\text{g/mL}$  ( $\mu\text{g/g}$ ) が検出限界値

<参考>外国人における各組織移行性に関するデータを参考のため下表に示した。

組織または 分泌液	投与量 IPM(力価)/CS 点滴時間(分)	症例数	薬剤	組織または 分泌液中濃度 ( $\mu$ g/mL or g)	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<肝・胆道系> 膵臓組織	1g/1g 30分	15	IPM	(平均)6.0	120	44)
<腹部> 腹水	0.5g/0.5g 20分	5	IPM	0~9.7 (平均:1.7~4.8)	0~360	45)
			CS	0~6.3 (平均:0.2~2.9)		
<整形外科領域> 骨	0.5g/0.5g~1.0g/1.0g 30~60分	10	IPM	0.4~5.4 (平均)2.6	30~300	46)
関節液	1g/1g 詳細不明	12	IPM	4.0~11.0	60~240	47)
<呼吸器系> 肺組織	1g/1g 40分	11	IPM	0.2~15.0	0~120	48)
気管支分泌液	1g/1g 30分	8	IPM	0.64~2.10	0~330	49)
<眼科領域> 眼房水	1g/1g 30~40分	5 (25検体)	IPM	0.52~4.00 (平均:1.82~2.99)	25~390	50)
硝子体	1g/1g 30~40分	10 (眼内炎: 1)	IPM	1.40~3.60 (12.74)	90~234 (90)	50)
<その他> 心臓弁	1g/1g 5分間 bolus投与	29	IPM	0.1~3.3	0~480	51)
心嚢液	1g/1g 40分	10	IPM	1.8~22	15~135	48)
脳膿瘍	0.5g/0.5g(6時間間隔) 詳細不明	1	IPM	0.1	19日	52)

(参考)ラットにおける分布

ラットに  $^{14}\text{C}$ -imipenem/cilastatin(10mg/10mg/kg)または imipenem/ $^{14}\text{C}$ -cilastatin(10mg/10mg/kg)を1回静脈内投与後の組織内放射能濃度を測定した。投与0.5時間後のイミペネムは腎>血漿>肝>肺>小腸の順に高い値を示し、シラスタチンは腎>肝>血漿>小腸>肺の順であった。

$^{14}\text{C}$ -imipenem/cilastatin(10mg/10mg/kg)または imipenem/ $^{14}\text{C}$ -cilastatin(10mg/10mg/kg)をラットに1回静脈内投与した時の組織内放射能濃度(n=3)

組 織		投与後の時間(hr)		
		0.5	2	6
血 漿	IPM	8.59	0.60	0.20
	CS	4.47	0.13	0.31
副 腎	IPM	2.91	0.55	※
	CS	0.56	0.03	0.07
脂 肪	IPM	1.11	0.23	0.07
	CS	-	-	-
心	IPM	2.23	0.24	0.10
	CS	0.85	0.03	0.07
小 腸	IPM	3.57	8.81	2.98
	CS	3.89	1.36	0.27
肺	IPM	3.90	0.51	0.19
	CS	2.06	0.27	0.17
脾	IPM	2.95	0.62	0.33
	CS	0.95	0.12	0.08
精 巣	IPM	1.00	0.11	0.08
	CS	0.61	0.05	0.03
脾	IPM	1.76	0.42	0.29
	CS	0.50	0.08	0.09
胃	IPM	1.87	0.81	0.26
	CS	0.91	0.04	0.05
筋 肉	IPM	0.97	0.12	0.07
	CS	-	-	-
肝	IPM	6.41	4.55	1.81
	CS	10.31	0.63	0.52
腎	IPM	54.07	10.55	3.33
	CS	74.37	7.56	4.30
脳	IPM	0.21	0.07	0.02
	CS	0.08	0.00	0.00

※検出限界以下

単位： $\mu\text{g/mL}$  or  $\mu\text{g/g}$

## 5. 代謝

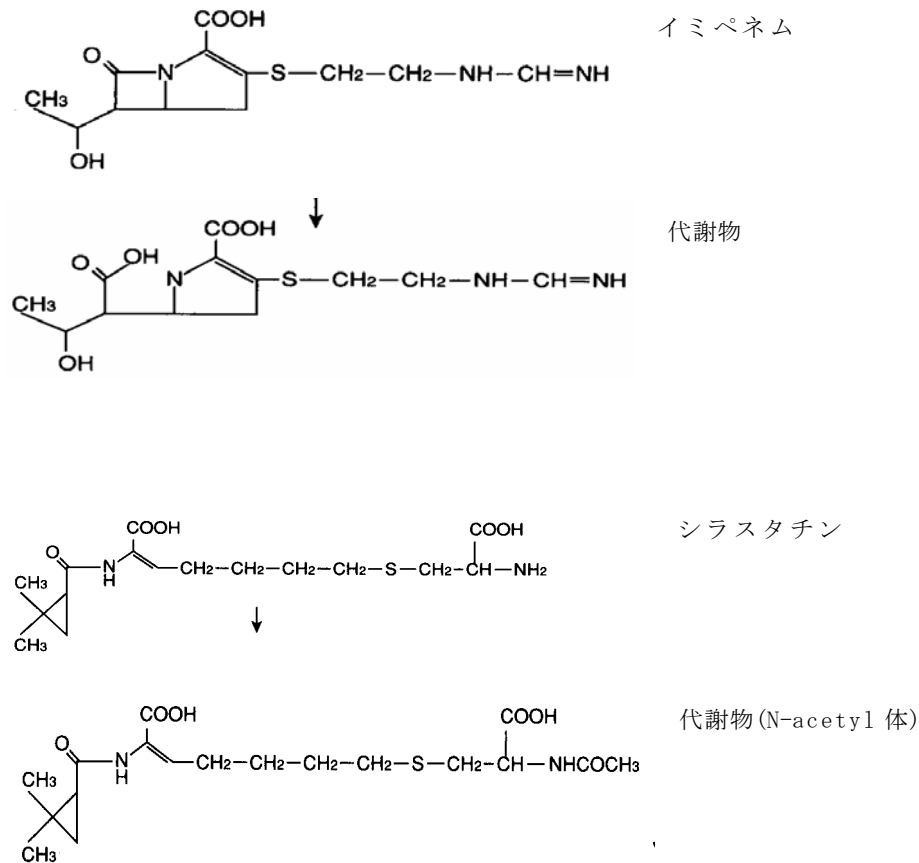
### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位 イミペネム：腎

腎近位尿細管上皮細胞刷子縁に局在する DHP-I によって  $\beta$ -ラクタム環が水解開裂した代謝物(代謝率：約 20%)が生成される。

シラスタチン：腎

N-アセチル体(代謝率：約 12%)が生成される。



### (2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当しない

### (3) 初回通過効果の有無及び割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

イミペネムの代謝物：抗菌力、急性毒性および薬理作用に関して特記すべき作用は認められていない。

シラスタチンの代謝物：DHP-I 阻害活性はシラスタチンより約 1.4 倍強いが、血中半減期は約半分と短い。急性毒性、その他の薬理作用に関して特記すべき作用は認められていない。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

イミペネム、シラスタチンともに主として尿中に排泄される。一部わずかに糞便中(1%未満)に排泄される。(ラット)

### (2) 排泄率

下表参照

### (3) 排泄速度

下表参照

1) 健康成人(腎機能正常)：単回投与<sup>1)</sup>

(Mean±S. D.)

投与量 IPM/CS	点滴 時間 (hr)	症 例 数	累積尿中回収率(%)								
				0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24 (時間)
0.25g(力価) /0.25g	0.5	11	IPM	43.07 ±3.59	59.63 ±5.38	67.72 ±5.60	69.67 ±5.64	70.07 ±5.68	70.16 ±5.69	70.17 ±5.70	70.17 ±5.70
			CS	47.92 ±9.24	67.08 ±9.67	75.29 ±9.43	75.76 ±9.48	75.76 ±9.48	75.76 ±9.48		75.76 ±9.48
0.5g(力価) /0.5g	0.5	4	IPM	46.84 ±11.04	62.85 ±12.30	70.66 ±11.82	72.27 ±11.85	72.66 ±11.91	72.74 ±11.91	72.76 ±11.90	72.76 ±11.90
			CS	40.69 ±6.12	53.44 ±6.17	58.96 ±6.44	60.40 ±6.19	60.60 ±6.20	60.62 ±6.20		60.62 ±6.20
1g(力価) /1g	1.0	4	IPM	37.93 ±3.32	58.38 ±1.12	68.07 ±2.10	70.37 ±3.33	71.10 ±3.48	71.25 ±3.52	71.25 ±3.52	71.25 ±3.52
			CS	31.68 ±13.10	50.53 ±11.80	58.75 ±9.41	59.88 ±8.81	60.20 ±8.80	60.25 ±8.78	60.25 ±8.78	60.25 ±8.78

2) 健康成人(腎機能正常) : 連続投与<sup>1)</sup>

(Mean ± S. D.)

投与量 IPM/CS	点滴時間 (時間)	症 例 数	累積尿中回収率(%)								
				0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12 (時間)	
0.25g(力価) /0.25g	0.5	4	IPM	1回目	46.96 ±8.78	61.01 ±11.39	69.70 ±11.12	71.45 ±10.84	71.76 ±10.76	71.82 ±10.75	71.84 ±10.75
				9回目	47.62 ±7.37	63.09 ±9.21	68.18 ±12.00	69.74 ±11.66	69.98 ±11.66	70.02 ±11.66	70.03 ±11.66
			CS	1回目	57.17 ±5.10	73.50 ±5.71	81.23 ±5.93	82.48 ±5.85	82.64 ±6.02	82.68 ±6.09	82.68 ±6.09
				9回目	62.66 ±4.25	78.62 ±5.09	84.02 ±8.49	85.23 ±8.29	85.35 ±8.32	85.39 ±8.35	85.39 ±8.35
0.5g(力価) /0.5g	0.5	4	IPM	1回目	37.77 ±10.05	46.38 ±8.76	58.26 ±11.42	60.97 ±12.43	61.70 ±12.56	61.87 ±12.63	61.92 ±12.63
				9回目	43.55 ±9.56	55.21 ±8.46	64.52 ±7.78	66.17 ±7.24	66.86 ±7.25	67.08 ±7.25	67.13 ±7.25
			CS	1回目	37.89 ±12.04	48.06 ±13.76	57.59 ±14.19	59.42 ±14.63	59.92 ±14.70	60.01 ±14.75	60.01 ±14.75
				9回目	38.64 ±6.93	53.86 ±9.37	61.08 ±11.33	62.27 ±11.93	62.61 ±12.05	62.71 ±12.07	62.71 ±12.07
1g(力価) /1g	1.0	4	IPM	1回目	28.18 ±0.93	48.15 ±1.30	58.48 ±1.21	60.65 ±1.32	61.33 ±1.37	61.45 ±1.34	61.53 ±1.31
				9回目	28.38 ±4.59	48.78 ±0.25	59.18 ±1.37	61.35 ±1.23	61.88 ±1.39	61.98 ±1.43	62.08 ±1.56
			CS	1回目	27.23 ±2.42	49.23 ±1.56	58.93 ±2.34	60.43 ±2.57	60.78 ±2.74	60.90 ±2.79	60.90 ±2.79
				9回目	30.70 ±4.85	50.25 ±2.13	59.80 ±2.70	61.55 ±3.13	61.90 ±3.22	62.00 ±3.28	62.00 ±3.28

3) 小児<sup>10)</sup>

(Mean ± S. D.)

投与量 IPM/CS	点滴時間 (時間)	症 例 数	尿中回収率(%)				
				0-3	3-5	5-7	0-7(時間)
10mg(力価)/10mg /kg	1.0	9	IPM	62.8 ± 24.3	5.8 ± 1.6	1.7 ± 2.2	70.2 ± 23.8
		8	CS	68.7 ± 27.9	3.8 ± 2.5	0.5 ± 0.3	73.1 ± 26.6
20mg(力価)/20mg /kg	1.0	7	IPM	67.4 ± 28.2	6.7 ± 2.7	1.2 ± 0.9	75.4 ± 31.3
		7	CS	76.1 ± 12.8	4.1 ± 1.6	0.6 ± 0.5	80.8 ± 13.7
30mg(力価)/30mg /kg	1.0	3	IPM	57.4 ± 2.6	5.7 ± 0.8	1.2 ± 0.4	64.3 ± 1.6
		3	CS	65.3 ± 13.7	3.4 ± 1.7	0.5 ± 0.3	69.2 ± 14.7

4)腎機能障害患者：単回投与<sup>11)</sup>

(Mean±S. D.)

グループ	腎不全の重症度	Ccrの程度 (mL/min)	投与量 IPM/CS	点滴時間	n	累積尿中回収率(%)						
							0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12h
I	健康成人		500mg (力価)/ 500mg	30min	4	IPM	46.5 ±7.1	55.5 ±8.2	56.9 ±8.2	-	-	-
						CS	51.7 ±2.1	58.0 ±3.8	59.0 ±4.0	-	-	-
II	軽度	70>Ccr≥ 50	500mg (力価)/ 500mg	30min	3	IPM	41.2 ±12.8	56.1 ±12.7	60.3 ±12.8	61.7 ±12.8	62.2 ±12.8	62.4 ±12.9
						CS	44.6 ±4.5	57.3 ±1.4	60.3 ±1.5	61.1 ±1.6	61.3 ±1.6	61.3 ±1.6
III	中等度	50>Ccr≥ 30	500mg (力価)/ 500mg	30min	3	IPM	24.9 ±8.2	37.1 ±8.0	42.5 ±8.6	45.0 ±7.0	45.9 ±6.5	46.3 ±6.3
						CS	34.8 ±9.8	51.8 ±11.6	56.9 ±11.2	59.3 ±9.2	60.5 ±8.2	60.9 ±7.9
IV	重度	30>Ccr	500mg (力価)/ 500mg	30min	3	IPM	5.4 ±2.7	9.6 ±4.4	12.4 ±5.6	15.0 ±6.2	15.8 ±6.2	16.5 ±6.1
						CS	9.5 ±3.6	18.4 ±6.0	25.3 ±6.8	32.6 ±5.4	36.0 ±4.3	39.8 ±2.9

5)腎機能障害患者：連続投与<sup>11)</sup>

(Mean±S. D.)

腎不全の重症度	Ccrの程度 (mL/min)	投与量 IPM/CS	点滴時間	n	累積尿中回収率(%)						
						0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12h
中等度	50>Ccr≥ 30	500mg (力価)/ 500mg 1回目	30min	3	IPM	16.8 ±5.3	25.5 ±3.6	28.8 ±2.3	30.3 ±1.7	31.3 ±1.2	31.9 ±1.3
					CS	26.9 ±22.5	39.6 ±21.9	44.9 ±19.4	47.7 ±17.7	50.1 ±15.5	51.9 ±14.2
		500mg (力価)/ 500mg 5回目	30min	3	IPM	26.1 ±2.8	34.5 ±5.0	37.8 ±5.0	39.1 ±4.8	39.9 ±4.7	40.3 ±4.6
					CS	37.0 ±9.5	47.1 ±3.9	52.2 ±4.7	54.1 ±6.5	55.5 ±7.8	56.0 ±8.5
		500mg (力価)/ 500mg 9回目	30min	3	IPM	32.3 ±14.4	44.3 ±14.1	50.1 ±12.0	53.4 ±12.1	54.6 ±12.2	54.9 ±12.1
					CS	35.9 ±14.6	53.8 ±11.1	61.3 ±12.0	64.7 ±13.6	66.2 ±14.8	66.4 ±14.8

(参考)チンパンジーにおける排泄

イミペネムまたはイミペネム/シラスタチンをチンパンジーに筋注あるいは静脈内投与した際のイミペネムの尿中回収率を比較検討した結果、イミペネムの尿中回収率は投与経路に関わらずシラスタチンの併用により著しく高まった<sup>13)</sup>。

イミペネムの尿中回収率 (n=1)

投与経路	イミペネム/シラスタチン 投与量(mg/kg)	尿中回収率	
		0-4.5hr	0-∞hr
筋肉内	13/0	4.6	8.1
筋肉内	13/13	42.5	63.3
静脈内	5/0	12.2	13.0
静脈内	5/4	75.8	77.8

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

他の抗生剤同様、透析膜の種類や他の透析条件によって、除去率が大きく異なる。

### (1) 腹膜透析

CAPD(持続的自己管理腹膜透析)施行患者にイミペネム/シラスタチン 0.5g(力価)/0.5g を 30 分間で点滴静注投与をおこなった時、24 時間までの透析液中の回収率はイミペネム 7.0%、シラスタチン 13.1%であった<sup>53)</sup>。

### (2) 血液透析

1) 血液透析施行患者にイミペネム/シラスタチン 10mg(力価)/10mg/kg を 30 分間で点滴静注投与をおこなった時、60kg の患者に 4 時間透析を実施した場合を想定すると、除去率はイミペネム 54.8%、シラスタチン 62.9%であった<sup>54)</sup>。

2) 血液透析施行患者 (n=5 ; 60~82 歳) にイミペネム/シラスタチン 0.5g(力価)/0.5g を 30 分間かけて点滴静注をおこなった時、透析施行中の血中半減期  $t_{1/2}(\beta)$  はイミペネムでは平均 0.99 時間であり腎機能正常者と同程度であったが、シラスタチンでは平均 1.72 時間と腎機能正常者に比べ約 2 倍であった。ともに透析膜を透過するが、イミペネムはシラスタチンに比べ膜透過率が高いことが明らかとなった<sup>12)</sup>。

3) CVVHD(持続的静脈静脈血液透析)施行中の急性腎不全患者 (n=6) にイミペネム/シラスタチン 0.5g(力価)/0.5g を 30 分間かけて点滴静注した時の血中半減期はイミペネム  $2.79 \pm 0.3$  時間、シラスタチン  $6.67 \pm 0.93$  時間であった。また CVVHD によるクリアランスはイミペネム  $18.7 \pm 1.2$  mL/min、シラスタチン  $13.7 \pm 3.4$  mL/min であった<sup>55)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

#### (4) 血液濾過

1) 持続的血液濾過透析法(CHDF)施行中の急性腎不全患者(n=3)を対象に、イミペネムの薬物動態を検討した結果、イミペネムの血中半減期(T<sub>1/2</sub>)は平均約2.1時間と腎機能正常患者(約1時間)の約2倍であった<sup>56)</sup>。

2) CVVH(持続的静脈静脈血液濾過)施行患者(n=5)およびCAVH(持続的動静脈血液濾過)施行患者(n=1)にイミペネム/シラスタチン0.5g(力価)/0.5gを30分間かけて点滴静注した時の12時間までの平均除去率はイミペネム11.7%、シラスタチン46.2%であった<sup>57)</sup>。

#### 3) (参考：海外データ)

間歇的血液濾過(IHF)施行中の慢性腎不全患者(n=6)にイミペネム/シラスタチン0.5g(力価)/0.5gを点滴静注した時の3時間までの除去率(平均)はイミペネムおよびシラスタチンともに約75%であった<sup>58)</sup>。

#### 4) (参考：海外データ)

CAVH施行患者(n=8)にイミペネム/シラスタチン0.5g(力価)/0.5gを点滴静注した時の24時間までの除去率は、イミペネム約7%、シラスタチン約30%であった<sup>59)</sup>。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) バルプロ酸ナトリウム投与中の患者〔本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。(「相互作用」の項参照)〕

(解説)

- (1)  $\beta$ -ラクタム系抗生物質(ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系等)に共通の注意事項である。このような患者はショックの再発の可能性が高いと考えられるため、本剤の投与は避ける必要がある。
- (2) カルバペネム系抗生物質に共通の注意事項である。本剤あるいは他のカルバペネム系抗生物質とバルプロ酸ナトリウム併用時、バルプロ酸の血中濃度低下例及びバルプロ酸の血中濃度低下に伴っててんかん発作の頻度が増加した症例等が報告されている。  
ラットでの実験においても、バルプロ酸単独投与時に比し、カルバペネム系抗生物質併用時には、血中バルプロ酸濃度が有意に低下することが報告されている。これらのことから、てんかん発作の発現を防ぐために、バルプロ酸ナトリウム投与中の患者への本剤投与は避ける必要がある。

#### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

$\beta$ -ラクタム系抗生物質に共通の注意事項である。問診の結果、本剤による発疹等の過敏症の既往が判明した場合も、原則的には本剤の投与を避けるべきである。なお、特に投与が必要な場合でも、より重篤な過敏症状が発現する可能性があるため、救急処置のとれる準備をしておくとともに投与後には患者の状態を十分に観察すること。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

急性気管支炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>60)</sup>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)

平成30年3月27日付通知(薬生安発0327第1号)に基づき、「急性気管支炎」の効能・効果に関連する使用上の注意を追記した。

#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

##### <用法・用量に関連する使用上の注意>

##### (1) 腎障害患者

腎機能障害患者では腎機能に応じて用量、用法を調節し、血中蓄積による副作用発現を防ぐ必要がある。下記にその一例を示したが、本剤の場合はその体内薬物動態からみて投与量による調節が望ましい。（「重要な基本的注意」の項参照）

クレアチニン-クリアランス (mL/min)	投与量による調節		投与間隔による調節	
	投与量 g(力価)	投与間隔 (時間)	投与量 g(力価)	投与間隔 (時間)
70～50	0.5★	12	0.5★	12
50～30	0.5～0.25	12	0.5	12～24
30～10#	0.25～0.125	12	-	-

★ 重症、難治性感染症の場合は 1 日 2.0g(力価)まで増量することができる。(12 時間ごとに 1.0g(力価))。

# クレアチニン-クリアランス 10mL/min 以下の場合は血液透析を含め慎重に考慮の上、使用すること。イミペネム及びシラスタチンはいずれも血液透析により血中より排除される。

(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少限の期間の投与にとどめること。

##### (解説)

(1) 腎機能障害患者では、尿中排泄が遅れイミペネムの血中濃度が上昇するため、痙攣等の中枢神経系の副作用が起こりやすいことから、腎機能に応じた用量・用法の調節が必要である。

ここでは、外国の添付文書にも記載されているクレアチニン・クリアランスに基づいた調節法について記載している。

(2) 厚生省(現：厚生労働省)の指導(薬安第 5 号；1993 年 1 月 19 日)に基づき設定された注意事項であり、抗菌性物質製剤の適切な使用を図り、耐性菌の蔓延防止のため、細菌性感染症を効能・効果とする全ての抗菌性物質製剤に共通に記載されている。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### (1) イミペネム/シラスタチンナトリウムに関する注意

- 1) カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕
- 6) てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者〔痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕
- 7) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕

### (2) 生理食塩液に関する注意(キット製品では生理食塩液 100mL を含有)

- 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- 2) 腎障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕

### (解説)

#### (1) イミペネム/シラスタチンナトリウムに関する注意

- 1) β-ラクタム系抗生物質に共通の注意事項である。過敏症の既往歴のある患者は本剤投与によりショックまたは過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため設定した。
- 2) β-ラクタム系抗生物質に共通の注意事項である。アレルギー体質を有する患者は、アレルギー反応を示す傾向が高いと考えられるため設定した。
- 3) カルバペネム系抗生物質に共通の注意事項である。腎障害患者では薬物の排泄が遅延し、痙攣等の中枢神経系の副作用が起りやすいことが報告されているため設定した。
- 4) β-ラクタム系抗生物質に共通の注意事項である。生理機能が低下している高齢者では薬物の排泄が遅延し、副作用があらわれやすいと考えられるため設定した。
- 5) 抗生物質共通の注意事項であり、厚生省(現：厚生労働省)の指導(薬安第 49 号；1984 年 8 月 24 日)に基づき記載している。抗生物質の長期投与によりビタミンK産生性腸内細菌が減少し、ビタミンK欠乏症状があらわれる可能性があるため設定した。
- 6) 中枢神経系障害を有する患者において、痙攣等の中枢神経系の副作用があらわれやすいとの報告に基づき設定した。
- 7) このような患者に本剤を投与すると、肝障害が悪化するおそれがあるため設定した。

#### (2) 生理食塩液に関する注意(キット製品では生理食塩液 100mL を含有)

(キット製品では生理食塩液 100mL を含有していることから記載した。)

- 1) このような患者では循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがあるため設定した。
- 2) このような患者では水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがあるため設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(解説)

注射用β-ラクタム系抗生物質に共通の注意事項である。ショックはアレルギー-反応の中で最も重大なもので、早期に発見し、適切な治療がなされなければ、重篤な転帰をとりうる副作用である。

予知のために問診(必要に応じて皮膚反応試験)が行われるが、その結果にかかわらず、投与に際してはショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うことが重要である。

- (2) 痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状があらわれることがある。特に、腎障害や中枢神経障害のある患者で起こりやすいので、これらの患者に投与するにあたっては減量等を考慮すること。

(解説)

本剤による痙攣、意識障害等の発現が認められており、腎障害患者や中枢神経系障害を有する患者において、痙攣等の中枢神経系の副作用があらわれやすいことが報告されている。これらの患者では減量等を考慮し、中枢への薬剤移行を軽減し、これらの症状の発現を防ぐことが重要であるため設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 〔併用禁忌〕(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム： デパケン	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明

(解説)

チエナム®点滴静注用とバルプロ酸ナトリウムとの併用時、バルプロ酸の血中濃度が治療域以下に低下した症例およびてんかん発作の増加を認めた症例が報告され、また他のカルバペネム系抗生物質でも同様の報告により禁忌であることから、併用禁忌とした。

## (2) 併用注意とその理由

〔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
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロペネムナトリウム	ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験(ラット)において、シラスタチンにより代謝酵素(DHP-I)が阻害され、ファロペネムナトリウムの血中濃度が上昇することが報告されている。

### (解説)

チエナム®点滴静注用とガンシクロビルとの併用により痙攣が発現したとの海外の報告を考慮し、注意を喚起するために併用注意とした。また、ファロペネムナトリウムと本剤の成分のひとつであるシラスタチンナトリウムをラットに同時に投与した際、ファロペネムナトリウム単独投与時に比べ、ファロペネムの血中半減期が延長し、AUCが増加することが報告されているために併用注意とした。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 臨床試験(治験)

総症例 2,619 例中 114 例(4.35%)、152 件の副作用が認められた。その主なものは、発疹 25 件(0.95%)、下痢 27 件(1.03%)、嘔気 35 件(1.34%)、嘔吐 14 件(0.53%)、食欲不振 10 件(0.38%)であり、中枢神経系の副作用として痙攣 2 件(0.08%)が認められた。また、臨床検査値異常は 2,592 例中 295 例(11.38%)、509 件に認められ、主なものは AST(GOT)上昇 131 件、ALT(GPT)上昇 135 件、Al-P 上昇 43 件、好酸球増多 53 件、血小板増多 25 件等であった。

#### 使用成績調査(再審査終了時)

総症例 11,993 例中 486 例(4.05%)、649 件の副作用(副作用と判定された臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、発疹 57 件(0.48%)、発熱 13 件(0.11%)、下痢 22 件(0.18%)、嘔気 120 件(1.00%)、嘔吐 53 件(0.44%)、食欲不振 17 件(0.14%)、肝機能異常 57 件(0.48%)、AST(GOT)上昇 33 件(0.28%)、ALT(GPT)上昇 35 件(0.29%)、好酸球増多 17 件(0.14%)等であった。なお中枢神経系の副作用として痙攣 18 件(0.15%)、意識障害 2 件(0.02%)が認められた。

## (2) 重大な副作用と初期症状

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 痙攣(0.14%)、呼吸停止(頻度不明)、意識障害(0.1%未満)、意識喪失(頻度不明)、呼吸抑制(頻度不明)、錯乱(頻度不明)、不穏(頻度不明)：中枢神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。特に、腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。
- 2) ショック、アナフィラキシー(ともに頻度不明)：初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 3) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(ともに頻度不明)
- 4) 重篤な肝障害：劇症肝炎(頻度不明)、肝炎(頻度不明)等の重篤な肝障害、肝不全(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 5) 気管支痙攣(0.1%未満)、間質性肺炎(頻度不明)、PIE症候群(頻度不明)：喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、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、PIE症候群等があらわれることがある。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。
- 6) 汎血球減少症(0.1%未満)、骨髄抑制(0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明)：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 7) 急性腎障害、尿崩症(ともに頻度不明)：重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 8) 偽膜性大腸炎(0.1%未満)：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。
- 9) 血栓性静脈炎(0.1%未満)

### (3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹、瘙痒、発熱	蕁麻疹、潮紅、紅斑
血液		顆粒球減少、好酸球増多、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、尿ウロビリノーゲン上昇	
腎臓	乏尿、血尿	BUN上昇	血清クレアチニン上昇、頻尿
消化器	血中アミラーゼ上昇、舌変色	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振	
精神神経系	幻覚、譫妄、激越、ジスキネジア		しびれ感、振戦
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他			頭痛、倦怠感、浮腫、胸痛、味覚異常、注射部位の疼痛及び硬結、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用

No. 1

対 象 \ 時 期	承認時迄の調査		使用成績調査の累計 (昭和 62 年 6 月 30 日から平成 5 年 6 月 29 日まで)	
調 査 症 例 数 ①	2,619		11,993	
副 作 用 発 現 症 例 数 ②	114		486	
副 作 用 発 現 件 数 ③	152		649	
副 作 用 発 現 症 例 率 ( ② / ① × 1 0 0 ) ( % )	4.35%		4.05%	
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)			
皮 膚 ・ 皮 膚 付 属 器 障 害	30	[1.15]	72	[0.60]
皮膚落屑	-	-	1	(0.01)
紅 斑	1	(0.04)	2	(0.02)
紅皮症	-	-	1	(0.01)
蕁麻疹	1	(0.04)	4	(0.03)
蕁麻疹様発疹	-	-	1	(0.01)
そう痒	4	(0.15)	10	(0.08)
皮膚そう痒症	-	-	1	(0.01)
眼瞼そう痒感	-	-	1	(0.01)
発 疹	23	(0.88)	34	(0.28)
四肢皮疹	-	-	1	(0.01)
皮 疹	-	-	12	(0.10)
薬 疹	2	(0.08)	10	(0.08)
中 枢 ・ 末 梢 神 經 系 障 害	5	[0.19]	28	[0.23]
脳波異常	1	(0.04)	-	-
四肢不随意運動	-	-	1	(0.01)
痙 攣	2	(0.08)	11	(0.09)
間代性痙攣	-	-	2	(0.02)
強直性痙攣	-	-	2	(0.02)
全身痙攣	-	-	2	(0.02)
痙攣発作	-	-	1	(0.01)
意識障害	-	-	2	(0.02)
神経痛	-	-	1	(0.01)
振 戦	-	-	3	(0.03)
手指振戦	-	-	1	(0.01)
下肢しびれ(感)	-	-	1	(0.01)
口唇しびれ(感)	-	-	1	(0.01)
しびれ(感)	-	-	1	(0.01)
尿失禁	1	(0.04)	-	-
めまい	1	(0.04)	1	(0.01)
ふらふら(感)	-	-	1	(0.01)
自 律 神 經 系 障 害	1	[0.04]	0	[--]
口 渴	1	(0.04)	-	-
聴 覚 ・ 前 庭 障 害	0	[--]	2	[0.02]
耳 鳴	-	-	1	(0.01)
感音難聴	-	-	1	(0.01)
そ の 他 の 特 殊 感 覚 障 害	0	[--]	2	[0.02]
臭気感	-	-	1	(0.01)
苦 味	-	-	1	(0.01)

副作用の種類	承認時迄の調査		使用成績調査の累計 (昭和62年6月30日から平成5年 6月29日まで)	
	件数	(%)	件数	(%)
神経障害	1	[0.04]	1	[0.01]
あくび過多	-	-	1	(0.01)
精神神経症	1	(0.04)	-	-
消化管障害	76	[2.90]	189	[1.58]
消化管出血	-	-	1	(0.01)
嘔気	20	(0.76)	90	(0.75)
悪心	15	(0.57)	30	(0.25)
嘔吐	14	(0.53)	53	(0.44)
口角炎	-	-	1	(0.01)
偽膜性大腸炎	1	(0.04)	6	(0.05)
下痢	24	(0.92)	22	(0.18)
軟便	3	(0.11)	-	-
口内炎	-	-	1	(0.01)
胸やけ	-	-	1	(0.01)
食欲不振	5	(0.19)	17	(0.14)
食思不振	5	(0.19)	-	-
舌炎	-	-	1	(0.01)
腹痛	2	(0.08)	2	(0.02)
胃不快感	2	(0.08)	3	(0.03)
胃痛	-	-	1	(0.01)
心窩部不快感	-	-	1	(0.01)
腹部不快感	-	-	5	(0.04)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	2	(0.08)	1	(0.01)
下血	-	-	3	(0.03)
血便	1	(0.04)	3	(0.03)
口唇腫張	-	-	1	(0.01)
肝臓・胆管系障害	0	[--]	115	[0.96]
黄疸	-	-	2	(0.02)
肝機能異常	-	-	57	(0.48)
肝機能障害	-	-	1	(0.01)
肝機能悪化	-	-	2	(0.02)
肝障害	-	-	7	(0.06)
AST(GOT)上昇	-	-	33	(0.28)
ALT(GPT)上昇	-	-	35	(0.29)
ビリルビン値上昇	-	-	7	(0.06)
ウロビリノーゲン陽性	-	-	2	(0.02)
トランスアミナーゼ(値)上昇	-	-	2	(0.02)
γ-GTP上昇	-	-	2	(0.02)
代謝・栄養障害	0	[--]	12	[0.10]
Al-P上昇	-	-	8	(0.07)
LDH上昇	-	-	1	(0.01)
低ナトリウム血症	-	-	2	(0.02)
ビタミンK欠乏(症)	-	-	1	(0.01)
心・血管障害(一般)	0	[--]	1	[0.01]
血圧低下	-	-	1	(0.01)
心拍数・心リズム障害	0	[--]	2	[0.02]
心悸亢進	-	-	1	(0.01)
動悸	-	-	1	(0.01)

副作用の種類	承認時迄の調査		使用成績調査の累計 (昭和62年6月30日から平成5年 6月29日まで)	
	副作用発	現件数 (%)	副作用発	現件数 (%)
血管(心臓外)障害	2	[0.08]	8	[0.07]
アナフィラキシー性紫斑病	-	-	1	(0.01)
血管炎	-	-	1	(0.01)
血栓性静脈炎	-	-	1	(0.01)
静脈炎	-	-	1	(0.01)
下腿発赤	-	-	1	(0.01)
顔面発赤	-	-	1	(0.01)
発赤	2	(0.08)	2	(0.02)
呼吸器系障害	0	[--]	4	[0.03]
気管支喘息	-	-	1	(0.01)
呼吸困難	-	-	1	(0.01)
息苦しい	-	-	1	(0.01)
咳嗽	-	-	1	(0.01)
赤血球障害	0	[--]	9	[0.08]
骨髄抑制	-	-	2	(0.02)
汎血球減少(症)	-	-	1	(0.01)
貧血	-	-	6	(0.05)
白血球・網内系障害	0	[--]	31	[0.26]
顆粒球減少(症)	-	-	2	(0.02)
好中球減少	-	-	2	(0.02)
好酸球増多(症)	-	-	17	(0.14)
単球増多(症)	-	-	1	(0.01)
白血球減少(症)	-	-	9	(0.08)
免疫グロブリン上昇	-	-	1	(0.01)
血小板・出血凝血障害	0	[--]	6	[0.05]
血小板増多(症)	-	-	1	(0.01)
血小板減少(症)	-	-	1	(0.01)
出血	-	-	2	(0.02)
鼻出血	-	-	1	(0.01)
プロトロンビン時間延長	-	-	1	(0.01)
血漿フィブリノーゲン減少	-	-	1	(0.01)
泌尿器系障害	2	[0.08]	29	[0.24]
血中クレアチニン上昇	-	-	4	(0.03)
血尿	-	-	1	(0.01)
赤色尿	-	-	2	(0.02)
腎機能異常	-	-	4	(0.03)
腎機能悪化	-	-	2	(0.02)
腎不全	-	-	2	(0.02)
腎不全悪化	-	-	1	(0.01)
腎障害	-	-	4	(0.03)
多尿	1	(0.04)	-	-
蛋白尿	-	-	2	(0.02)
BUN上昇	-	-	8	(0.07)
頻尿	-	-	1	(0.01)
尿量減少	1	(0.04)	-	-

副作用の種類	承認時迄の調査		使用成績調査の累計 (昭和62年6月30日から平成5年 6月29日まで)	
	副作用発現件数 (%)		副作用発現件数 (%)	
一般的全身障害	15	[0.57]	30	[0.25]
アナフィラキシーショック	-	-	1	(0.01)
悪寒	-	-	1	(0.01)
さむけ	-	-	1	(0.01)
胸痛	-	-	1	(0.01)
胸内苦悶感	-	-	2	(0.02)
胸部痛	-	-	1	(0.01)
胸部不快感	-	-	1	(0.01)
頭痛	6	(0.23)	7	(0.06)
発熱	4	(0.15)	13	(0.11)
微熱	-	-	1	(0.01)
倦怠(感)	2	(0.08)	1	(0.01)
気分不良	-	-	1	(0.01)
全身倦怠(感)	1	(0.04)	1	(0.01)
浮腫	1	(0.04)	-	-
顔面潮紅	-	-	1	(0.01)
灼熱感	-	-	1	(0.01)
熱感	1	(0.04)	-	-
異常高熱	1	(0.04)	-	-
適用部位障害	0	[--]	1	[0.01]
注射部位疼痛	-	-	1	(0.01)
抵抗機構障害	0	[--]	1	[0.01]
口腔カンジダ症	-	-	1	(0.01)

大分類……症例数 [%]

副作用症状…件数 (%)

2) 臨床検査値異常

承認時迄の調査

臨床検査		合計 異常値発現例数 /検査例数(%)	
検討例数		2,592 例	
血液学的検査	白血球減少	9/2,524 (0.4)	
	赤血球減少	9/2,516 (0.4)	
	ヘモグロビン減少	8/2,519 (0.3)	
	ヘマトクリット減少	8/2,512 (0.3)	
	血小板減少	5/2,309 (0.2)	
	血小板増多	25/2,309 (1.1)	
	好中球減少	8/1,980 (0.4)	
	好酸球増多	53/1,970 (2.7)	
	好塩基球増多	2/1,952 (0.1)	
	リンパ球減少	1/1,990 (0.1)	
	リンパ球増多	4/1,990 (0.2)	
	プロトロンビン時間延長	1/317 (0.3)	
血液生化学的検査	肝機能検査	AST(GOT)上昇	131/2,458 (5.3)
		ALT(GPT)上昇	135/2,456 (5.5)
		LDH 上昇	14/1,216 (1.2)
		Al-P 上昇	43/2,341 (1.8)
		γ-GTP 上昇	12/1,001 (1.2)
		黄疸指数上昇	1/124 (0.8)
		ビリルビン上昇	6/1,919 (0.3)
	腎機能検査	BUN 上昇	17/2,419 (0.7)
		S-クレアチニン上昇	9/2,373 (0.4)
		クレアチニン・クリアランス低下	2/64 (3.1)
		血液電解質-K 低下	1/1,737 (0.1)
		血液電解質-K 上昇	1/1,737 (0.1)
		血液電解質-Ca 低下	1/5 (20.0)
		尿検査	尿ウロビリノーゲン増加

(承認時社内資料 1987年)

使用成績調査における臨床検査値異常については 1) 副作用を参照。

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背 景		症例数	副作用発現例数・率	
			症例数	発現率(%)
性 別	男 性	6,948	266	3.83
	女 性	5,035	220	4.37
年 齢 別	1才以下	166	8	4.82
	2～6才	210	9	4.29
	7～15	282	21	7.45
	16～64	5,840	258	4.42
	65才以上	5,471	190	3.47
1日投与量別 (16才以上)	～0.5g	268	16	5.97
	～1.0g	7,093	240	3.38
	～2.0g	3,820	183	4.79
	2.0g以上	125	9	7.20
1日投与量別 (15才以下)	～20mg/kg	30	2	6.67
	～40	95	7	7.37
	～80	318	16	5.03
	～100	118	10	8.47
	100mg/kg以上	86	3	3.49
1日投与量別 (65才以上)	～0.5g	106	6	5.66
	～1.0g	3,724	107	2.87
	～2.0g	1,589	74	4.66
	2.0g以上	37	3	8.11
総投与量別	～1g	11,942	45	0.38
	～5g	11,846	189	1.60
	～10g	9,785	127	1.30
	～20g	5,506	76	1.38
	20g以上	1,924	43	2.23
使用期間別	～3日	11,982	215	1.79
	4～7日	11,207	132	1.18
	8～14日	6,691	79	1.18
	15～21日	2,237	32	1.43
	21日以上	857	22	2.57
併用薬剤有無別	あ り	5,196	288	5.54
	な し	6,459	185	2.86
合併症有無別	あ り	4,326	193	4.46
	な し	7,357	270	3.67
アレルギー歴 有無別	あ り	229	37	16.16
	な し	9,999	384	3.84
重症度別	軽 症	1,499	43	2.87
	中 等 度	6,261	251	4.01
	重 症	3,522	169	4.80

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1)

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【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) イミペネム/シラスタチンナトリウムに関する注意

- カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

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

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

その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと

種類/頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹、瘙痒、発熱	蕁麻疹、潮紅、紅斑

2) 試験法

試験法：皮内テスト

チエナム®皮内反応用を添付の対照液(1mL)で溶解し、300 $\mu$ g(力価)/mLの試験液を調製する。この液約0.02mLを皮内注射する。また、対照として残りの対照液約0.02mLを試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。試験液及び対照液とも、注射15～20分後に各注射局所の反応を観察し、判定する。

○試験液の反応が陽性で対照液の反応が陰性の患者には投与しないこと。

## 9. 高齢者への投与

本剤は腎排泄型の薬剤である。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、副作用〔「副作用」の項参照〕があらわ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。なお、他の抗生物質(セフェム系、アミノグリコシド系等)を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。

## 10. 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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがある。

## 13. 過量投与

<参考>

本剤は血液透析で除去されるので透析を施行する。痙攣、嘔吐等の症状を招く恐れがあるので抗痙攣剤(ジアゼパム等)など、緊急時の準備が必要である。

(参考文献) 嶋田甚五郎: Current therapy 1990;8(6):1001-1003.

## 14. 適用上の注意

- (1) 投与経路: 本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。
- (2) 調製方法:
  - 1) 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認して使用すること。
  - 2) 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で4時間以内に使用すること。
  - 3) 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。
  - 4) 寒冷期には溶解液を体温程度に温めて使用すること。

## 15. その他の注意

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「IV. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

### (3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸器系、循環器系、自律神経系、末梢神経系、腎機能、血液凝固時間、溶血に対する作用を検討し、下表の結果を得た。

試験項目	動物	投与経路	成 績		
			イミペネム	シラスタチン	チエナム*
<b>A. 中枢神経系</b>					
1) 一般行動観察	マウス	腹腔内	150mg/kg : 変化なし	150mg/kg : 変化なし	-
		静脈内	-	-	100/100mg/kg: 変化なし
2) 抗痙攣作用	マウス	腹腔内	150mg/kg : 作用なし	150mg/kg : 作用なし	-
		静脈内	-	-	100/100mg/kg: 作用なし
3) 脳波	ウサギ	静脈内	100mg/kg : 影響なし 200mg/kg : 11 例中 1 例 400mg/kg : 6 例中 2 例に各々発作性発射 (異常脳波) 発現	400mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg: 影響なし 200/200mg/kg: 11 例中 2 例 400/400mg/kg : 6 例中 2 例に各々発作性発射 (異常脳波) 発現
4) 回避行動	ラット	静脈内	100mg/kg : 弁別回避反応亢進	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg: 影響なし
5) 体温	ラット	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg: 影響なし
6) 自発運動量	ラット	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg: 影響なし
7) 麻酔延長作用	ラット	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg: 影響なし
<b>B. 呼吸器系</b>					
1) 呼吸数、換気量、 全肺抵抗、 肺コンプライア ンス	イヌ	静脈内	10mg/kg : 影響なし	40mg/kg : 影響なし	-
2) 呼吸数	イヌ	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg: 影響なし
<b>C. 循環器系</b>					
1) 血圧、心拍数、 心電図	イヌ	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	25/25mg/kg : 影響なし 100/100mg/kg: 軽度血圧下降
2) 薬物等*による 血圧の変動に 対する作用	イヌ	静脈内	100mg/kg : 作用なし	100mg/kg : 作用なし	25/25 及び 100/100 mg/kg: 総頸動脈洞閉塞による 昇圧反応抑制

\*ノルアドレナリン、アドレナリン、アセチルコリン、チラミン及び両側頸動脈閉塞

- : 試験実施せず

試験項目	動物	投与経路	成 績		
			イミペネム	シラスタチン	チエナム*
<b>D. 自律神経系</b>					
1) 腸管輸送能	マウス	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg : 影響なし
2) 胃液分泌	ラット	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg : 影響なし
3) 瞬 膜	イヌ	静脈内	25mg/kg : 作用なし 100mg/kg : 一過性の弱い収縮抑制	100mg/kg : 作用なし	25/25mg/kg : 作用なし 100/100mg/kg : 一過性の弱い収縮抑制
<b>E. 平滑筋</b>					
1) 摘出回腸	モルモット	In vitro			
a. 抗ヒスタミン作用			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-5}/10^{-5} \sim$ $10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 作用なし
b. 抗アセチルコリン作用			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-5}/10^{-5} \sim$ $10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 作用なし
2) 摘出気管平滑筋	モルモット	in vitro			
抗ヒスタミン作用			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制	$10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制
3) 摘出子宮	ラット	in vitro			
a. 妊娠子宮の自動運動			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 影響なし	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 影響なし	$10^{-5}/10^{-5} \sim$ $10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 影響なし
b. 非妊娠子宮の自動運動			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 影響なし	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 影響なし	$10^{-5}/10^{-5} \sim$ $10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 影響なし
4) 摘出輸精管	モルモット	in vitro			
抗ノルアドレナリン作用			$10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制	$10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制	$10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制
5) 摘出胃条片	ラット	in vitro			
抗セロトニン作用			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 作用なし	$10^{-5}/10^{-5} \sim$ $10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 作用なし
6) 摘出十二指腸自動運動	ウサギ	in vitro			
			$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL : 影響なし	$10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制	$10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制
<b>F. 末梢神経系</b>					
1) 神経・筋接合部	ラット	静脈内	100mg/kg : 作用なし	100mg/kg : 作用なし	100/100mg/kg : 作用なし
2) 局所麻酔作用	モルモット				
a. 表面麻酔		点眼	25mg/mL : 作用なし	25mg/mL : 作用なし	25/25mg/mL : 作用なし
b. 浸潤麻酔		皮内	25mg/mL : 作用なし	25mg/mL : 作用なし	25/25mg/mL : 作用なし

試験項目	動物	投与経路	成		績
			イミペネム	シラスタチン	チエナム*
<u>G. 腎機能</u>					
1) 尿量	イヌ	静脈内	100mg/kg : 影響なし	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg : 影響なし
2) 電解質排泄	イヌ	静脈内	10mg/kg : 影響なし 25, 100mg/kg : Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄を軽度亢進	100mg/kg : 影響なし	25/25mg/kg : 影響なし 100/100mg/kg : Na <sup>+</sup> 排泄を軽度亢進
3) 腎クリアランス	イヌ	静脈内	25, 100mg/kg : 軽度上昇	100mg/kg : 影響なし	100/100mg/kg : 影響なし
<u>H. 血液凝固時間に対する作用</u>	ラット	静脈内	-	-	400/400mg/kg : 影響なし
<u>I. 溶血作用</u>	ヒト血液	in vitro	20mg/mL : 作用なし	20mg/mL : 作用なし	10/10mg/mL : 作用なし 20/20mg/mL : 弱い溶血作用を示した

#### (4) その他の薬理試験

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

マウス、ラットにおける急性毒性<sup>61)</sup>

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg)			
		マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
静脈内		1208/1208	1068/1068	1316/1316	1740/1740
皮下		1922/1922	2650/2650	2000/2000 ~3000/3000	>3000/3000
経口		>5000/5000	>5000/5000	>5000/5000	>5000/5000

注) イミペネム/シラスタチンの LD<sub>50</sub> 値

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性(ラット、サル)<sup>62), 63)</sup>

ラットにイミペネム/シラスタチンの 60/60、180/180 及び 600/600mg/kg/day を 6 週間静脈内投与した試験では、600/600mg/kg/day 群で一過性の痙攣、流涎、チアノーゼ、振戦が 6 例に観察され、そのうち 4 例が死亡した。

また、軽度の体重増加抑制(180/180mg/kg/day 以上群の雄)が認められたが、20/20、80/80(静脈内)及び 320/320(皮下)mg/kg/day を 14 週間投与した試験では特記すべき変化は認められなかった。

サルに 20/20、60/60(静脈内)及び 180/180(皮下)mg/kg/day を 5 及び 14 週間投与したところ、本剤の毒性を示唆する様な変化は認められなかった。

##### 2) 慢性毒性<sup>62), 63)</sup>

ラットにイミペネム/シラスタチンの 20/20、80/80(静脈内)及び 320/320(皮下)mg/kg/day を 27 週間投与した試験では特記すべき変化は認められなかった。

サルに 20/20、60/60(静脈内)及び 180/180(皮下)mg/kg/day を 27 週間投与したところ、本剤の毒性を示唆するような変化は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前・妊娠初期投与試験(ラット)

ラットの妊娠前及び妊娠初期にイミペネム/シラスタチンの 20/20、80/80(静脈内)及び 320/320(皮下)mg/kg/day 投与した試験において、雌雄の生殖能力、胎仔への影響は認められなかった。

#### 2) 器官形成期投与試験

ラットの器官形成期にイミペネム/シラスタチンの 20/20、80/80(静脈内)及び 320/320(皮下)mg/kg/day を投与した試験において、胎仔の体重減少(320/320mg/kg/day 群)及び産仔の精巣下降の遅延(320/320 及び 80/80mg/kg/day 群)がみられた以外に母動物及び胎仔毒性は認められず、催奇形作用もみられなかった<sup>64)</sup>。

#### 3) 周産期・授乳期投与試験

ラットの周産期及び授乳期にイミペネム/シラスタチンの 20/20、80/80(静脈内)及び 320/320(皮下)mg/kg/day を投与した試験において、分娩後に体重増加の促進がみられた。また 320/320(皮下)mg/kg/day 群で妊娠期間中に母動物の体重抑制がみられた。それ以外に異常所見は観察されなかった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 溶血性、組織障害性

イミペネム/シラスタチンを 20%ヒト赤血球浮遊液に加え、3 時間インキュベーションした試験において、20/20mg/mL までの濃度では顕著な溶血作用を示さなかった。

#### 2) 抗原性試験

イミペネム及びシラスタチンナトリウムはモルモットを用いた抗原性試験において、免疫原性を示さなかった。更にイミペネムの蛋白結合物を用いた試験において他の抗生物質よりも極めて弱い IgE 抗体産生及び免疫交差反応性を示した<sup>65)</sup>。

#### 3) 変異原性試験

in vitro、in vivo 染色体異常試験、Ames の復帰変異試験等において変異原性を示唆する所見は認められなかった。

#### 4) 腎に対する影響

イミペネムをウサギに 100mg/kg 以上及びサルに 180mg/kg 1 回静脈内投与すると BUN、クレアチニンの上昇及び腎近位尿管上皮細胞の壊死を主症状とする腎障害が認められた。しかしこの腎障害は、シラスタチンを同量配合することにより完全に消失した<sup>66)</sup>。一方、ラットではイミペネムを 1000mg/kg 1 回静脈内投与しても腎毒性は発現しなかった。

#### 5) 聴覚毒性

ラットにイミペネム/シラスタチン 100/100 及び 400/400mg/kg/day を 4 週間静脈内投与し、聴覚機能への影響を Audiometer により検討した結果、異常は見られなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：チエナム点滴静注用 0.25 g/0.5 g/キット 0.5g 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（最終有効年月は外箱等に記載されている。）

### 3. 貯法・保存条件

密封容器、本品はプラスチック製水性注射剤容器を使用することができる、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

キット製品では、下記の点に注意すること。

- 1) 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 2) 次の場合には使用しないこと。
  - ① 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
  - ② 隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
  - ③ 抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
- 3) 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

チエナム点滴静注用 0.25g キャップ色：緑

チエナム点滴静注用 0.5g キャップ色：青

チエナム筋注用 0.5g キャップ色：赤

### 5. 承認条件等

特になし

### 6. 包装

チエナム<sup>®</sup>点滴静注用 0.25g 1バイアル 0.25g(力価)：10バイアル(20mL 容器)

チエナム<sup>®</sup>点滴静注用 0.5g 1バイアル 0.5g(力価)：10バイアル(20mL 容器)

チエナム<sup>®</sup>点滴静注用キット 0.5g 1キット 0.5g(力価)：10キット

## 7. 容器の材質

点滴静注用 0.25g/0.5g	バイアル	ゴム栓	キャップ
	ガラス	ゴム	金属 ポリプロピレン

点滴静注用 キット 0.5g	口部シート	バッグ	外袋（ピロー袋）
	ポリプロピレン ポリアミド	ポリエチレン ゴム、金属	ポリエチレン ポリエチレンテレフタレート

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：チエナム®筋注用（同一主成分薬）

同効薬：注射用カルバペネム系抗生剤、注射用セフェム系抗生剤、注射用ペニシリン系抗生剤 等

## 9. 国際誕生年月日

1984年6月28日（西ドイツ）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月14日

承認番号：チエナム®点滴静注用 0.25g 22000AMX00902000  
チエナム®点滴静注用 0.5g 22000AMX00900000  
チエナム®点滴静注用キット 0.5g 22000AMX00901000

## 11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

## 12. 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

（名称変更）

2008年、旧名チエナム®点滴用において「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」の4項「医療用医薬品の販売名の取扱いについて」〔平成16年6月2日付け厚生労働省医薬食品局長通知（薬食発第0602009号）〕の通知に基づき製品名をチエナム®点滴静注用 0.25g、チエナム®点滴静注用 0.5g 及びチエナム®点滴静注用キット 0.5g へ変更した。これに伴い、製造承認年月日、薬価基準収載年月日、発売年月日及び承認番号が変更になった。

旧名チエナム®点滴用の承認番号、承認日、薬価基準収載日、発売日、及び再審査結果通知年月日：

	チエナム®点滴用	
	0.25 バイアル 0.5 バイアル	0.5g キット
承認番号	16200EMZ01855000	
承認日	1987年6月30日	1997年7月2日
薬価基準収載日	1987年8月28日	1997年12月19日
発売日	1987年9月9日	1997年12月19日
再審査通知年月日	1996年3月7日	

### 13. 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  
再評価結果公表年月日 : 2004年9月30日

### 14. 再審査期間

6年間

### 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
チエナム点滴静注用 0.25g	111169901	6139501D1044	620007364
チエナム点滴静注用 0.5g	111170501	6139501D2105	620007365
チエナム点滴静注用 キット 0.5g	111173601	6139501G1067	620007363

### 17. 保険給付上の注意

特になし

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 中川圭一、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 357-378.
- 2) 副島林造、他 : 感染症学雑誌 1986;60(4) : 345-377.
- 3) 由良二郎、他 : Chemotherapy 1986;34(8) : 713-738.
- 4) 河田幸道、他 : Chemotherapy 1986;34(6) : 536-560.
- 5) 西野武志、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 74-90.
- 6) 布施愛索、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1-13.
- 7) 横田 健、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 43-53.
- 8) 朝日良成、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 54-73.
- 9) 今朝洞忠孝、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 98-118.
- 10) 藤井良知、他 : Jpn. J. Antibiot. 1986;39(7) : 1912-1937.
- 11) 公文裕己、他 : Chemotherapy 1988;36(3) : 193-207.
- 12) 浅越 泉、他 : 腎と透析 1990;28(4) : 797-802.
- 13) Kahan, F. M., et al. : *J. Antimicrob. Chemother.* 1983;12(Suppl. D) : 1-35.
- 14) 松田静治、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1064-1068.
- 15) 松田静治、他 : Jpn. J. Antibiot. 1988;41(11) : 1731-1741.
- 16) 島田 馨、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 541-546.
- 17) 春田恒和、他 : Jpn. J. Antibiot. 1986;39(7) : 1879-1887.
- 18) 岩井重富、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 950-962.
- 19) 山本 博、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1032-1039.
- 20) 由良二郎、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 969-981.
- 21) 坂田育弘、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1016-1020.
- 22) 横山 隆、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1021-1028.
- 23) 長谷川 浩、他 : 腹部救急診療の進歩 1988;8(6) : 985-989.
- 24) 谷村 弘、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 982-1000.
- 25) 谷村 弘、他 : Chemotherapy 1991;39(S-3) : 585-595.
- 26) 鈴木啓一郎、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 942-949.
- 27) 大桃幸夫、他 : Jpn. J. Antibiot. 1986;39(5) : 1342-1349.
- 28) 小島忠士、他 : Jpn. J. Antibiot. 1986;39(7) : 1938-1946.
- 29) 星野 孝、他 : 臨牀と研究 1986;63(5) : 1677-1681.
- 30) 鈴山洋司、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 694-711.
- 31) 寺本信嗣、他 : 基礎と臨牀 1990;24(15) : 8065-8072.
- 32) 高本正祇、他 : Chemotherapy 1987;35(11) : 817-823.
- 33) 鈴木賢二、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1109-1117.
- 34) 伊藤晴夫、他 : 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 1990;8(1) : 117-120.
- 35) 東みゆき、他 : 歯科薬物療法 1989;8(3) : 214-220.
- 36) 松田静治、他 : Jpn. J. Antibiot. 1986;39(6) : 1626-1655.
- 37) 畑瀬哲郎、他 : Jpn. J. Antibiot. 1986;39(6) : 1612-1619.
- 38) 伊藤邦彦、他 : Chemotherapy 1985;33(S-4) : 1069-1079.

- 39)伊藤邦彦、他：Jpn. J. Antibiot. 1988;41(11)：1778-1785.
- 40)伊藤康久、他：Chemotherapy 1985;33(S-4)：825-833.
- 41)鈴木恵三、他：Chemotherapy 1985;33(S-4)：793-810.
- 42)木所昭夫、他：薬理と治療 1987;15(4)：1787-1794.
- 43)中澤 進、他：Jpn. J. Antibiot. 1986;39(7)：1745-1764.
- 44)Buchler, M., et al.: *Gastroenterology* 1992;103(6)：1902-1908.
- 45)Rolando, N., et al.: *J. Antimicrob. Chemother.* 1994;33(1)：163-167.
- 46)MacGregor, R. R, et al.: *Am. J. Med.* 1985;78(S-6A)：100-103.
- 47)Morgan, J. R., et al.: 16th ICC(Jerusalem, Israel, June, 1989) P.84
- 48)Benoni, G., et al.: *Chemioterapia* 1987;6(2, S-1)：259-260.
- 49)Muller-Serieys, C., et al.: *Chemioterapia* 1987;6(2, S-1)：260-261.
- 50)Axelrod, J. L., et al.: *Am. J. Ophthalmol.* 1987;104(6)：649-653.
- 51)Kummel, A., et al.: *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1985;4(6)：609-610.
- 52)Carton, J. A, et al.: *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1987;6(5)：578-580.
- 53)加地正伸、他：Chemotherapy 1989;37(8)：1125.
- 54)Konishi, K., et al.: *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1991;35(8)：1616-1620.
- 55)Hashimoto, S., et al.: *ASAIJ* 1997;43(1)：84-88.
- 56)清水唯男、他：集中治療 1992;4(4)：525-526.
- 57)植田真一郎、他：臨床薬理 1992;23(1)：231-232.
- 58)Alarabi, A. A., et al.: *J. Antimicrob. Chemother.* 1990;26：91-98.
- 59)Keller, E., et al.: *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989;4(7)：640-645.
- 60)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
- 61)臼居敏仁、他：Chemotherapy 1985;33(S-4)：119-128.
- 62)臼居敏仁、他：Chemotherapy 1985;33(S-4)：129-180.
- 63)MacDonald, J. S., et al.: Chemotherapy 1985;33(S-4)：181-206.
- 64)Clark, R. L., et al.: Chemotherapy 1985;33(S-4)：227-241.
- 65)牧 栄二、他：Chemotherapy 1985;33(S-4)：242-257.
- 66)臼居敏仁、他：Chemotherapy 1985;33(S-4)：217-226.

## 2. その他の参考文献

嶋田甚五郎：Current therapy 1990;8(6)：1001-1003. (p.64 参照)

## X II . 参 考 資 料

### 1. 主な外国での発売状況

海外においては、米国メルク社及びその関連会社が下記の名称で発売している。

名称	国名	販売年	国名	販売年
TIENAM®	スイス	1985	デンマーク	1988
	スウェーデン	1986	エジプト	1988
	オランダ	1986	フィンランド	1988
	アルジェリア	1987	ハンガリー	1990
	ベルギー	1987	アイスランド	1990
	フランス	1987	イラク	1990
	ブルガリア	1988	イスラエル	1990
	中国	1988	イタリア	1990
	コロンビア	1988	ロシア	1991
	コスタリカ	1988	サウジアラビア	1991
	韓国	1988	パキスタン	1991
	クウェート	1988	パナマ	1991
	リビア	1988	ペルー	1991
	メキシコ	1988	フィリピン	1991
	モロッコ	1988	ポーランド	1991
	ノルウェー	1988	ポルトガル	1991
	チェコ	1988	南アフリカ	1993
	スロヴァキア	1988	スペイン	1993
	ブラジル	1988	シンガポール	1993
PRIMAXIN®	アメリカ	1985	ギリシャ	1987
	オーストラリア	1987	ニュージーランド	1987
	カナダ	1987	イギリス	1988
	ドミニカ	1987		
ZIENAM®	アルゼンチン	1985	オーストリア	1985
	ドイツ	1985		
CONET®	スロベニア			
IMIPEM® TENACID®	イタリア			

米国添付文書の概略(2007年10月)

国名	米 国
販売名	PRIMAXIN® I. V.
会社名	Merck & Co., Inc.
剤型・含量	<p>点滴静注用注射剤</p> <p>バイアル：1バイアル中にイミペネム/シラスタチンナトリウム(シラスタチンとして) 250mg/250mg 相当又は 500mg/500mg 相当を含有する。</p> <p>点滴瓶：1バイアル中にイミペネム/シラスタチンナトリウム(シラスタチンとして) 500mg/500mg 相当を含有する。</p> <p>その他に輸液バッグへの溶解に便利な ADD-Vantage®バイアル等が用意されている。</p>
効能・効果	<p>本剤感受性菌による下記の重症感染症</p> <p>(1) 下気道感染症 黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)、アシネトバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、インフルエンザ菌、パラインフルエンザ菌*、クレブシエラ属、セラチア・マルセッセンス</p> <p>(2) 尿路感染症(複雑性及び単純性) エンテロコッカス・フェカーリス、黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)*、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、モルガネラ・モルガニー*、プロテウス・ブルガリス*、プロビデンシア・レットゲリ*、緑膿菌</p> <p>(3) 腹腔内感染症 エンテロコッカス・フェカーリス、黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)*、表皮ブドウ球菌、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、モルガネラ・モルガニー*、プロテウス属、緑膿菌、<i>Bifidobacterium</i> 属、<i>Clostridium</i> 属、<i>Eubacterium</i> 属、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、<i>Propionibacterium</i> 属*、<i>B. fragiris</i> を含むバクテロイデス属、フソバクテリウム属</p>

	<p>(4)婦人科領域感染症 エンテロコッカス・フェカーリス、黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)*、表皮ブドウ球菌、<i>Streptococcus agalactiae</i>(B群レンサ球菌)、エンテロバクター属*、大腸菌、<i>Gardnerella vaginalis</i>、クレブシエラ属*、プロテウス属、<i>Bifidobacterium</i> 属*、ペプトコッカス属*、ペプトストレプトコッカス属、<i>Propionibacterium</i> 属*、<i>B. fragiris</i>を含むバクテロイデス属*</p> <p>(5)細菌敗血症 エンテロコッカス・フェカーリス、黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、緑膿菌、セラチア属*、<i>B. fragiris</i>*を含むバクテロイデス属</p> <p>(6)骨及び関節感染症 エンテロコッカス・フェカーリス、黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)、表皮ブドウ球菌、エンテロバクター属、緑膿菌</p> <p>(7)皮膚及び皮膚組織感染症 エンテロコッカス・フェカーリス、黄色ブドウ球菌(ペニシリナーゼ産生)、表皮ブドウ球菌、アシネトバクター属、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、モルガネラ・モルガニー、プロテウス・ブルガリス、プロビデンシア・レットグリ*、緑膿菌、セラチア属、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、<i>B. fragiris</i>を含むバクテロイデス属、フソバクテリウム属*</p> <p>(8)心内膜炎 ペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌</p> <p>(9)複数菌感染症 原因菌となる肺炎球菌(肺炎、敗血症)、化膿レンサ球菌(皮膚及び皮膚組織)又はペニシリナーゼ非産生黄色ブドウ球菌を含む複数菌感染症が本剤の適応であり、単一菌による感染症はペニシリンGなどのスペクトルの狭い抗生剤が通常用いられる。</p> <p>また、髄膜炎患者への安全性と有効性は確立していないので、本剤の適応ではない。 *：この臓器における細菌に対する効果は10例未満での検討である。</p>																		
用法・用量	<p>成人には、イミペネムとして125mg、250mg又は500mgを20～30分以上で静脈内に投与し、750mg又は1000mgを40～60分以上で静脈内に点滴投与する。なお、点滴中に悪心がみられた患者では点滴速度を緩める。</p> <p>腎機能正常で体重70kg以上の成人への静脈内投与例：</p> <table border="1" data-bbox="311 1008 1428 1456"> <thead> <tr> <th data-bbox="311 1008 534 1108">感染症重症度</th> <th data-bbox="534 1008 981 1108">A：本剤感受性菌の場合 (好気性・嫌気性のグラム陽性・陰性菌)</th> <th data-bbox="981 1008 1428 1108">B：中等度感受性菌の場合 (緑膿菌など)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="311 1108 534 1142">軽症</td> <td data-bbox="534 1108 981 1142">250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)</td> <td data-bbox="981 1108 1428 1142">500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="311 1142 534 1232">中等症</td> <td data-bbox="534 1142 981 1232">500mg×8時間毎(1日総投与量=1.5g) 又は 500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)</td> <td data-bbox="981 1142 1428 1232">500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g) 又は 1g×8時間毎(1日総投与量=3.0g)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="311 1232 534 1321">重症 (生命の危険あり)</td> <td data-bbox="534 1232 981 1321">500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)</td> <td data-bbox="981 1232 1428 1321">1g×8時間毎(1日総投与量=3.0g) 又は 1g×6時間毎(1日総投与量=4.0g)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="311 1321 534 1388">単純性尿路感染症</td> <td data-bbox="534 1321 981 1388">250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)</td> <td data-bbox="981 1321 1428 1388">250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="311 1388 534 1456">複雑性尿路感染症</td> <td data-bbox="534 1388 981 1456">500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)</td> <td data-bbox="981 1388 1428 1456">500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)</td> </tr> </tbody> </table>	感染症重症度	A：本剤感受性菌の場合 (好気性・嫌気性のグラム陽性・陰性菌)	B：中等度感受性菌の場合 (緑膿菌など)	軽症	250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	中等症	500mg×8時間毎(1日総投与量=1.5g) 又は 500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g) 又は 1g×8時間毎(1日総投与量=3.0g)	重症 (生命の危険あり)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	1g×8時間毎(1日総投与量=3.0g) 又は 1g×6時間毎(1日総投与量=4.0g)	単純性尿路感染症	250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)	250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)	複雑性尿路感染症	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)
感染症重症度	A：本剤感受性菌の場合 (好気性・嫌気性のグラム陽性・陰性菌)	B：中等度感受性菌の場合 (緑膿菌など)																	
軽症	250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)																	
中等症	500mg×8時間毎(1日総投与量=1.5g) 又は 500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g) 又は 1g×8時間毎(1日総投与量=3.0g)																	
重症 (生命の危険あり)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	1g×8時間毎(1日総投与量=3.0g) 又は 1g×6時間毎(1日総投与量=4.0g)																	
単純性尿路感染症	250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)	250mg×6時間毎(1日総投与量=1.0g)																	
複雑性尿路感染症	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)	500mg×6時間毎(1日総投与量=2.0g)																	

## 2. 海外における臨床支援情報

### XⅢ. 備 考

その他の関連資料