

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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[®] 点滴静注用0.5g

TIENAM[®] for Intravenous Drip Infusion 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	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）0.5 g（力価）/0.5 g 含有
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・ 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1987 年 09 月 09 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
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 https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2026 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	12
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	17
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..	17
1. 販売名	3	2. 薬理作用	17
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	27
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	27
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ	29
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	30
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	30
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	7. 排泄	38
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	8. トランスポーターに関する情報.....	40
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	40
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者	41
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	44
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	45
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	45
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	5. 重要な基本的注意とその理由.....	45
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	46
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用	48
11. 別途提供される資材類	10	8. 副作用	48
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
		10. 過量投与	57

11. 適用上の注意	57
12. その他の注意	58
IX. 非臨床試験に関する項目	59
1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	61
X. 管理的事項に関する項目	64
1. 規制区分	64
2. 有効期間	64
3. 包装状態での貯法	64
4. 取扱い上の注意	64
5. 患者向け資材	64
6. 同一成分・同効薬	64
7. 国際誕生年月日	64
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	64
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	65
11. 再審査期間	65
12. 投薬期間制限に関する情報	65
13. 各種コード	65
14. 保険給付上の注意	65

XI. 文献	66
1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	68
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	71
XIII. 備考	73
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	73
2. その他の関連資料	73

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

チエナム®点滴静注用（以下、本剤）は Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA 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水和物（以下、イミペネム）に、dehydropeptidase-I (DHP-I) 阻害剤であるシラスタチンナトリウムを 1 : 1 の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。

イミペネムは米国ニュージャージー州の土壤中より発見された放線菌 *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 (-CH₂-) 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 DHP-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、DHP-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した。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、本剤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た。

本剤は海外及び日本で最初に承認されたカルバペネム系抗菌薬であり、日本を含む米国外での主要な製品名をチエナム®/TIENAM®、米国での製品名を PRIMAXIN®として、30 年間以上臨床で使用されている。1996 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、2004 年 9 月 30 日の抗菌薬の再評価結果を受けて、抗菌薬の適応菌種、適応症の表示記載方法、記載順が現行に改められた。

2006 年に、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」の項参照）。

(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」の項参照）。

(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」の項参照）。

(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」の項参照）。

(5) 安全性

臨床試験（治験）

主な副作用は、発疹、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振であり、中枢神経系の副作用として痙攣が認められた。また、主な臨床検査値異常は、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、好酸球増多、血小板増多等であった。

使用成績調査（再審査終了時）

主な副作用（副作用と判定された臨床検査値異常を含む）は、発疹、発熱、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振、肝機能異常、AST 上昇、ALT 上昇、好酸球増多等であった。

なお、中枢神経系の副作用として痙攣、意識障害が認められた。

重大な副作用として、以下が報告されている。

1. 中枢神経症状、2. ショック、アナフィラキシー、3. 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）、4. 重篤な肝障害、5. 気管支

I. 概要に関する項目

痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群、6.重篤な血液障害、7.重篤な腎障害、8.偽膜性大腸炎、9.血栓性静脈炎

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤 0.5 g（力価）／0.5 g 当たり、生理食塩液 100 mL を用いて溶解して使用する点滴静注用製剤である。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。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。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

チエナム®点滴静注用 0.5 g

(2) 洋 名

TIENAM® for Intravenous Drip Infusion 0.5 g

(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 (Thienamycin) の誘導体であることから TIENAM®と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イミペネム：イミペネム水和物 (JAN)

シラスタチンナトリウム：シラスタチンナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

イミペネム：Imipenem Hydrate (JAN)

imipenem (INN)

Imipenem (USP、EP)

シラスタチンナトリウム：Cilastatin Sodium (JAN)

cilastatin (INN)

Cilastatin Sodium (USP、EP)

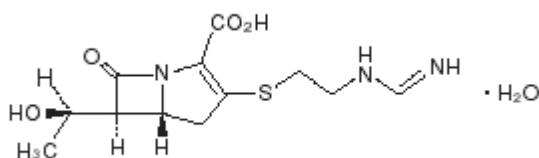
(3) ステム (stem)

イミペネム水和物：-penem 5員環を改変したペニシラン酸誘導体

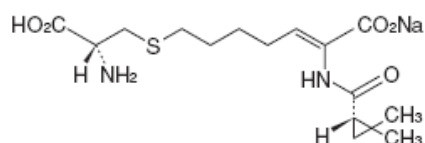
シラスタチンナトリウム：不明

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



II. 名称に関する項目

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）又は本質

イミペネム水和物

(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*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

日本化学療法学会略号：IPM／CS

開発記号：MK-0787（イミペネム水和物）／MK-0791（シラスタチンナトリウム）

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)	1 g 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	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	< 0.05	20000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	< 0.05	20000 以上	ほとんど溶けない

シラスタチンナトリウムの溶解性

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	1 g 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	ほとんど溶けない
クロロホルム	< 0.05	20000 以上	ほとんど溶けない

(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：吸湿性がある。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

イミペネム水和物：約 140℃（分解）

シラスタチンナトリウム：約 150℃（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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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とおりで、有機層に移行したイミペネム水和物の量はわずかであった。

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（5 mg/mL 水溶液）

シラスタチンナトリウム：pH = 6.0～7.5（10 mg/mL 水溶液）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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試験では、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。

測定項目：外観、力価、pH、吸光度、旋光度、含湿度、溶状

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。

測定項目：外観、旋光度、pH、溶状、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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。

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

用時溶解して用いる点滴静注用注射剤（粉末）である。

(2) 製剤の外観及び性状

容器	バイアル
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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.5～8.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

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）の含量及び添加剤

有効成分	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
分量	0.5 g（力価）／0.5 g イミペネム水和物（無水物として）／ シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）
添加剤	無菌炭酸水素ナトリウム 20 mg

(2) 電解質等の濃度

1.63 mEq（37.6 mg）

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

イミペネム水和物

力価はイミペネム無水物（ $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ ）としての量を重量（力価）で示す。

イミペネム水和物（ $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ ）の 1.060 mg は 1 mg（力価）を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

イミペネム水和物：チエナマイシン（副生成物、分解物：含有率：0.2%未満）

シラスタチンナトリウム：シラスタチンスルホキシド（副生成物、分解物、含有率：0.5%未満）

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	結 果
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%)
40℃ 75%RH	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%)

チエナム®点滴静注用 0.5 g

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃60%RH	30 ヶ月	ガラスバイアル、ゴム栓、 金属キャップ	規格内

測定項目：性状、pH、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

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。

(参考)

本剤を溶解したときの安定性は以下のとおりである。

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 100 mL	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 100 mL	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

IV. 製剤に関する項目

8. 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 0.5 g を生理食塩液 100 mL に溶解後、0.1N HCl 又は 0.1N NaOH を 10 mL 添加した時の pH の変動を下表に示す。

薬 剤	一般名 又は成分 (単位/用量)	投 与 法	規格 pH 域	試料 pH	1/10N HCl (A) 1/10N NaOH (B) mL	最終 pH 又は 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 0.5 g	イミペネム水和物/ シラスタチンナトリウム (0.5 g/0.5 g/ 生理食塩液 100 mL)	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	

配合変化

「X Ⅲ. 2. その他の関連資料」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

1 バイアル（0.5 g、20 mL 容器）×10

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

調剤時の留意点について

チエナム®点滴静注用 0.5 g キャップ色：青

チエナム®筋注用 0.5 g キャップ色：赤

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、プロビデンス属、インフルエンザ菌、シュドモナス属、緑膿菌、パークホルデリア・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、骨髓炎、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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾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（2018 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人にはイミペネムとして、1 日 0.5～1.0 g（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 30～80 mg（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 2 g（力価）まで、小児で 1 日 100 mg（力価）/kg まで増量することができる。

（解説）

本剤 0.5 g（力価）／0.5 g 当たり、生理食塩液 100 mL を用いて溶解して使用する点滴静注用製剤である。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。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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

承認までに国内外で実施した臨床試験結果から設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。〔16.6.1 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 2.0 g (力価) まで増量することができる〔12 時間ごとに 1.0 g (力価)〕。

‡ クレアチニン-クリアランス 10 mL/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。

(解説)

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とを記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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 500 mg/500 mg (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、本剤 250 mg/250 mg (n = 4) 及び 500 mg/500 mg (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²⁾。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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 1 g/日及び PIPC 4 g/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。なお、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³⁾。

＜セフチゾキシム（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 1 g/日及び CZX 2 g/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⁴⁾。

＜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 1 g/日及び CPZ 2 g/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。なお、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⁵⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

（使用成績調査）

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

＜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。

（Chemotherapy, 33(S-4): MK-787/MK-791 論文特集号, 1985 より集計）

V. 治療に関する項目

1) 疾患別臨床効果

感染症		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。

V. 治療に関する項目

(参考) 小児使用例における疾患別臨床効果

感染症		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%)
クレブシエラ属	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%)
プロビデンス属	--	(-)
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	1,800/2,176	(82.7%)

V. 治療に関する項目

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%)
クレブシエラ属	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%)
プロビデンス属	--	(-)
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	1,797/2,297	(78.2%)

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

β-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)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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、菌体は球型化し **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⁶⁾ (*in vitro*)

<i>E.coli</i> K-12 PBPs	ID ₅₀ [*]						MIC (μg/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 ₅₀ [*]						MIC (μg/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

*¹⁴C-PCG の結合を 50%阻害する濃度

VI. 薬効薬理に関する項目

2) β -ラクタマーゼに対する安定性

イミペネムは β -ラクタマーゼに対し安定であり、かつ緑膿菌、大腸菌等のグラム陰性菌の産生する β -ラクタマーゼに対し阻害作用を示す (*in vitro*) ㉞。

β -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 ($\mu\text{g/mL}$)	Ki (μM)	
	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. morganii</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 ㉞。

4) 抗菌スペクトル (6),7),8),9),10),11)

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対し広範な抗菌スペクトルを有し、特に黄色ブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌及びバクテロイデス・フラジリスに対しセフトゾキシム、セフォペラゾン等の第3世代セフェム系抗生物質よりも強い抗菌力を示す。更に、 β -ラクタマーゼに対し安定であり、かつ緑膿菌、大腸菌等のグラム陰性菌の産生する β -ラクタマーゼに対し阻害作用を示す (*in vitro*)。また、1990年の臨床分離株の各薬剤感受性の結果でも、イミペネムは他の薬剤と比較して良好な感受性率を示した。

*：菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル（好気性菌-1）¹⁰⁾

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 salivarius</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
<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 putrifaciens</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：10⁶ CFU/mL, *：適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル（好気性菌-2）¹⁰⁾

菌名	MIC(μg/mL)							
	Imipenem		CPZ		CZX		PIPC	
	**10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.025	0.025	3.13 (*)	3.13	25 (*)	25	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> MS 353	0.013	0.013	1.56 (*)	1.56	3.13 (*)	3.13	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> Terajima	0.006	≤ 0.006	0.78 (*)	0.78	1.56 (*)	1.56	0.39	0.39
<i>S. aureus</i> Smith	0.025	0.025	1.56 (*)	1.56	3.13 (*)	3.13	0.78	0.78
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.013	0.013	1.56 (*)	1.56	12.5 (*)	6.25	1.56	0.78
<i>S. pneumoniae</i> I	0.006	0.006	0.39	0.1	0.05	0.013	0.2	0.1
<i>S. pneumoniae</i> II	0.013	0.013	0.2	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i> III	0.013	0.013	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i> 14	0.006	0.006	0.1	0.05	0.025	0.025	0.025	0.025
<i>S. pyogenes</i> Cook	≤ 0.006	≤ 0.006	0.2	0.1	0.05	0.025	0.2	0.1
<i>S. salivarius</i> IFO 3350	1.56	1.56	50	50	> 100	> 100	3.13	3.13
<i>E. faecalis</i> IFO 12580	1.56	1.56	12.5 (*)	6.25	> 100 (*)	> 100	12.5	6.25
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.25 (*)	3.13	0.39 (*)	0.2	0.025 (*)	≤ 0.006	0.78 (*)	0.2
<i>B. cereus</i> IFO 3001	0.2 (*)	0.05	3.13 (*)	1.56	50 (*)	50	1.56 (*)	0.78
<i>B. cereus</i> ATCC 11778	0.025 (*)	0.025	6.25 (*)	6.25	50 (*)	50	1.56 (*)	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025 (*)	0.025	0.78 (*)	0.78	6.25 (*)	3.13	3.13 (*)	0.39
<i>N. gonorrhoeae</i> 1	0.1 (*)	0.1	0.05 (*)	0.05	0.013 (*)	≤ 0.006	1.56 (*)	0.013
<i>N. gonorrhoeae</i> 8	0.1 (*)	0.05	0.39 (*)	0.39	0.2 (*)	0.2	0.39 (*)	0.1
<i>N. gonorrhoeae</i> 32	0.2 (*)	0.1	0.78 (*)	0.05	0.2 (*)	0.2	0.39 (*)	0.39
<i>B. catarrhalis</i> 8	0.1 (*)	0.025	6.25 (*)	0.39	0.1 (*)	0.025	> 100 (*)	0.1
<i>B. catarrhalis</i> 9	0.05 (*)	0.025	0.05 (*)	0.05	0.05 (*)	0.025	0.025 (*)	0.025
<i>H. influenzae</i> 5	0.39	0.2	0.39	0.05	≤ 0.006	≤ 0.006	> 100	3.13
<i>H. influenzae</i> 15	0.2	0.1	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.05	0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.2	0.1	0.39	0.2	0.05	0.025	3.13	1.56
<i>E. coli</i> K-12 C 600	0.2	0.2	0.2	0.1	0.025	0.025	0.78	0.78
<i>C. freundii</i> IFO 12681	0.78	0.39	1.56	0.78	0.78	0.39	3.13	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.2	0.2	0.2	0.2	≤ 0.006	≤ 0.006	3.13	1.56
<i>E. cloacae</i> 963	3.13	0.39	0.39	0.39	0.1	0.05	3.13	3.13
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	1.56	0.2	6.25	0.39	25	0.1	25	3.13
<i>H. alvei</i> IFO 3731	0.39 (*)	0.2	0.05 (*)	0.05	≤ 0.006 (*)	≤ 0.006	0.1 (*)	0.05
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.39 (*)	0.2	0.78 (*)	0.39	0.05 (*)	0.025	3.13 (*)	3.13
<i>S. typhi</i> 901	0.2 (*)	0.1	0.78 (*)	0.78	0.1 (*)	0.05	3.13 (*)	1.56
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.2 (*)	0.1	0.1 (*)	0.1	≤ 0.006 (*)	≤ 0.006	0.2 (*)	0.2
<i>S. paratyphi</i> A	0.78 (*)	0.39	0.2 (*)	0.2	0.013 (*)	0.013	0.39 (*)	0.2
<i>S. paratyphi</i> B	0.2 (*)	0.2	0.2 (*)	0.2	≤ 0.006 (*)	≤ 0.006	0.78 (*)	0.39
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	0.39 (*)	0.39	0.1 (*)	0.1	≤ 0.006 (*)	≤ 0.006	0.2 (*)	0.2
<i>S. enteritidis</i> G14	0.39 (*)	0.39	0.39 (*)	0.2	0.025 (*)	0.013	3.13 (*)	1.56
<i>P. vulgaris</i> OX-19	3.13	0.78	0.2	0.2	≤ 0.006	≤ 0.006	0.2	≤ 0.006
<i>P. vulgaris</i> HX-19	1.56	0.39	0.025	0.013	≤ 0.006	≤ 0.006	0.013	0.006
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	1.56	1.56	0.78	0.78	≤ 0.006	≤ 0.006	0.39	0.39
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.025	0.013	0.1	0.1	6.25	0.1	1.56	0.025
<i>M. Morganii</i> IFO 3848	1.56	0.39	0.39	0.1	≤ 0.006	≤ 0.006	0.2	≤ 0.006
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	0.2	0.78	0.39	12.5	≤ 0.006	3.13	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	0.78	25	12.5	100 (*)	25	25	6.25
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	0.78	0.39	0.78	0.39	0.39 (*)	0.39	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	12.5	6.25	6.25	25 (*)	25	6.25	3.13
<i>P. putida</i> IFO 3738	0.2	0.2	6.25	3.13	12.5 (*)	3.13	3.13 (*)	0.78
<i>P. putrefaciens</i> IFO 3908	3.13	0.2	0.78	0.2	0.1 (*)	0.025	1.56 (*)	0.39
<i>P. maltophilia</i> T-7	50 (*)	50	> 100 (*)	50	> 100 (*)	> 100	100 (*)	> 100
<i>A. calcoaceticus</i> IFO 12552	0.1	0.1	> 100 (*)	> 100	25 (*)	12.5	100 (*)	100
<i>A. hydrophila</i> IFO 3820	3.13 (*)	0.2	0.78 (*)	0.39	0.1 (*)	0.05	6.25 (*)	6.25
<i>A. faecalis</i> IAM 1015	0.025 (*)	0.025	1.56 (*)	1.56	3.13 (*)	3.13	0.78 (*)	0.78
<i>F. meningosepticum</i> IFO12535	12.5 (*)	12.5	50 (*)	50	50 (*)	25	50 (*)	12.5
<i>Y. enterocolitica</i> 2	0.2 (*)	0.2	3.13 (*)	3.13	0.05 (*)	0.013	6.25 (*)	3.13

(*) : 適応外菌種

** : cells/mL

VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル（嫌気性菌-1）⁹⁾

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 clostridioforme</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	*≤ 0.006	*0.025	*0.1	*0.025	*0.2
<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	*≤ 0.006	*0.025	*0.39	*≤ 0.006	*0.013
<i>Fusobacterium gonidiaformans</i> VPI 4381	*0.1	*≤ 0.006	*0.025	*0.013	*0.025	*≤ 0.006
<i>Fusobacterium mortiferum</i> VPI 5696	*0.2	*0.025	*0.78	*1.56	*1.56	*0.78
<i>Fusobacterium necrophorum</i> SPH-1	*0.05	*0.013	*0.025	*0.1	*0.013	*≤ 0.006
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 25286	*0.05	*0.013	*0.05	*0.2	*0.025	*0.013
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 11936-C	*0.05	*≤ 0.006	*0.013	*0.05	*0.1	*0.2
<i>Fusobacterium nucleatum</i> F-1	*0.025	*0.013	*0.025	*0.78	*0.1	*0.05
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	*0.1	*0.025	*1.56	*0.39	*0.2	*0.2

接種菌量：10⁶ CFU/mL, *：適応外菌種

VI. 薬効薬理に関する項目

抗菌スペクトル（嫌気性菌-2）¹⁰⁾

菌名	MIC(μg/mL)							
	Imipenem		CPZ		CZX		PIPC	
	**10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
<i>P. asaccharolyticus</i> GAI-6048	0.1	0.05	0.2 (*)	0.1	0.78	0.39	0.2 (*)	0.2
<i>P. micros</i> GAI-5354	0.1	0.025	0.39 (*)	0.39	25	3.13	0.05 (*)	0.025
<i>P. anaerobius</i> GAI-3020	0.2	0.1	1.56 (*)	0.78	0.1	0.05	0.2 (*)	0.2
<i>P. magnus</i> GAI-5347	0.78	0.1	1.56 (*)	0.78	3.13	0.39	0.1 (*)	0.1
<i>S. intermedius</i> GAI-7691	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2	0.2
<i>P. acnes</i> GAI-8133	0.05 (*)	0.013	0.2 (*)	0.1	0.2 (*)	0.025	0.2 (*)	0.1
<i>C. perfringens</i> GAI-2122	0.39 (*)	0.39	1.56 (*)	0.013	3.13 (*)	0.39	0.39 (*)	0.05
<i>C. butyricum</i> GAI-7819	0.2(*)	0.1	0.39 (*)	0.39	6.25 (*)	6.25	0.2 (*)	0.2
<i>C. innocuum</i> GAI-7424	12.5 (*)	6.25	6.25 (*)	6.25	50 (*)	50	0.78 (*)	0.78
<i>C. difficile</i> GAI-8132	12.5 (*)	6.25	25 (*)	25	> 100 (*)	> 100	3.13 (*)	1.56
<i>B. fragilis</i> GM-7000	0.78	0.1	25	3.13	6.25	0.39	6.25	1.56
<i>B. fragilis</i> GAI-6223	1.56	0.78	> 100	> 100	> 100	50	> 100	> 100
<i>B. thetaiotaomicron</i> GAI-3462	1.56	1.56	> 100	> 100	50	50	> 100	> 100
<i>B. uniformis</i> GAI-7673	0.39	0.1	12.5	6.25	25	0.78	6.25	6.25
<i>B. distasonis</i> GAI-7777	0.78	0.1	100	12.5	25	1.56	25	3.13
<i>F. nucleatum</i> GAI-5387	0.39 (*)	0.1	0.1 (*)	0.05	0.2 (*)	0.05	0.1 (*)	0.025
<i>F. varium</i> GAI-2302	1.56 (*)	0.78	12.5 (*)	12.5	6.25 (*)	0.78	12.5 (*)	6.25
<i>V. parvula</i> GAI-2851	0.78 (*)	0.39	3.13 (*)	1.56	0.39 (*)	0.2	6.25 (*)	6.25

(*) : 適応外菌種

** : cells/mL

5) シラスタチンナトリウムの薬理作用^{2),12),13)}

イミペネムは優れた抗菌力を示すにもかかわらず、腎の酵素 DHP-I により代謝を受け、不活性化されることから、この不活性化を抑制するためにシラスタチンナトリウムが配合された。シラスタチンナトリウムは、DHP-I によるイミペネムの代謝・不活性化を抑制するのみならず、動物実験でみられるイミペネムの腎毒性も抑制する。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、またイミペネムの抗菌活性にも影響を与えない。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 臨床分離株に対するイミペネムの感受性

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 MIC₈₀ 値は MIC₅₀ 値と接近しており、耐性株の存在の少なさが示唆される。

*：菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

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 ₅₀	0.05					3.13	
	MIC ₈₀	0.1	*	*	*	*	25	-
	総分離株	1172					362	
<i>S. epidermidis</i>	MIC ₅₀	0.10					3.13	
	MIC ₈₀	0.39	*	*	*	*	12.5	-
	総分離株	377					164	
<i>E. faecalis</i>	MIC ₅₀	0.78					3.13	
	MIC ₈₀	1.56	*	*	*	*	6.25	-
	総分離株	826					157	
<i>H. influenzae</i>	MIC ₅₀	0.2	0.013	0.013	< 0.013	0.1	0.2	
	MIC ₈₀	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 ₅₀	0.1	0.2	0.05	0.1	0.1	3.13	
	MIC ₈₀	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 ₅₀	0.2	25	25	3.13	3.13	50	
	MIC ₈₀	0.39	≥ 100	25	25	12.5	≥ 100	-
	総分離株	307	203	105	156	201	183	
<i>K. pneumoniae</i>	MIC ₅₀	0.2	0.39	0.05	0.1	0.2	6.25	
	MIC ₈₀	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 ₅₀	0.39	1.56	0.78	0.2	0.78	12.5	
	MIC ₈₀	0.78	25	50	12.5	25	≥ 100	-
	総分離株	547	370	255	276	340	253	
<i>S. marcescens</i>	MIC ₅₀	0.78	12.5	1.56	0.39	1.56	50	
	MIC ₈₀	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 ₅₀	1.56	6.25				6.25	3.13
	MIC ₈₀	3.13	25	*	*	*	25	6.25
	総分離株	1386	996				600	376
<i>A. calcoaceticus</i>	MIC ₅₀	0.2						
	MIC ₈₀	0.39	*	*	*	*	*	-
	総分離株	241						
<i>B. fragilis</i>	MIC ₅₀	0.39	6.25	3.13	3.13	0.78	1.56	
	MIC ₈₀	0.78	25	12.5	6.25	3.13	3.13	-
	総分離株	127	18	65	43	75	41	

接種菌量 10⁶ 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

臨床分離株に対するイミペネムの抗菌活性 (MIC₈₀)

菌名		株数	シラスタチン	MIC ₈₀ (μg/mL)
黄色ブドウ球菌	メチシリン感受性	20	0.05	0.05
	メチシリン耐性	18	50	100
表皮ブドウ球菌		54	0.20	6.25
化膿レンサ球菌		2	≤ 0.025	≤ 0.025
肺炎球菌*		30	≤ 0.06	≤ 0.06
エンテロкокカス・フェカーリス		108	0.78	1.56
エンテロкокカス・フェシウム		8	12.5	> 100
大腸菌		187	0.20	0.20
シトロバクター・フロインディイ		82	0.39	0.39
肺炎桿菌		91	0.20	0.39
クレブシエラ・オキシトカ		13	0.20	0.78
クレブシエラ・アエロゲネス		19	0.78	1.56
エンテロバクター・クロアカエ		54	0.39	0.78
セラチア・マルセッセンス		58	1.56	3.13
プロテウス・ブルガリス		15	1.56	1.56
プロテウス・ミラビリス		38	1.56	3.13
モルガネラ・モルガニイ		18	1.56	1.56
プロビデンス・レットゲリ		7	1.56	1.56
緑膿菌		116	1.56	3.13
シュードモナス・プチダ		10	0.39	1.56
インフルエンザ菌*		30	0.5	1.0
アシネトバクター・カルコアセチカス		4	0.20	0.39
バクテロイデス・フラジリス		3	0.20	1.56

*印は微量液体希釈法、その他は寒天平板希釈法により測定。

接種菌量：10⁶ cells/mL

VI. 薬効薬理に関する項目

7) MBC ⁷⁾

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。

*：菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

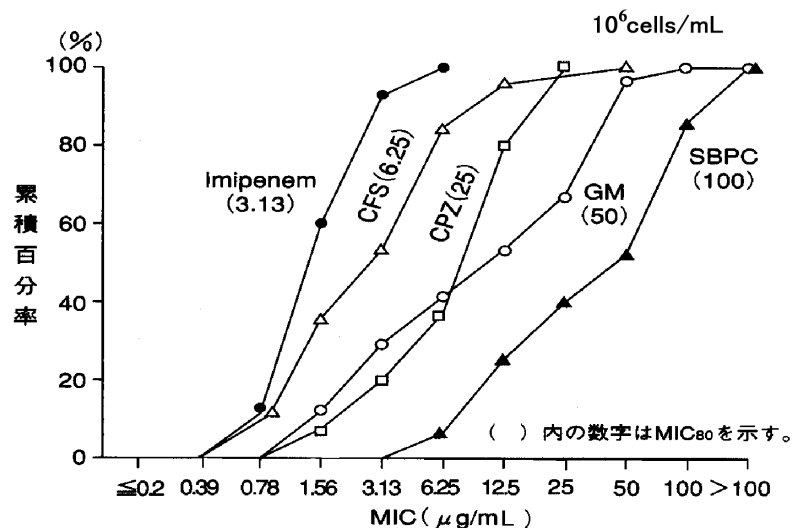
菌名	Imipenem		CMX		CTX		CPZ	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>S. aureus</i> FDA209PJC-1	< 0.01	0.01	*3.13	*6.25	*3.13	*6.25	*0.78	*1.56
<i>S. aureus</i> Terajima	0.01	0.01	*3.13	*12.5	*0.78	*1.56	*0.78	*0.78
<i>S. aureus</i> MS 353	0.03	0.03	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78
<i>S. pyogenes</i> Cook	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> IFO3445	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> PAO-1	1.56	1.56	6.25	6.25	*6.25	6.25	1.56	1.56
<i>P. morganii</i> IFO3848	0.39	0.78	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01
<i>P. mirabilis</i> IFO3849	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> IFO3850	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

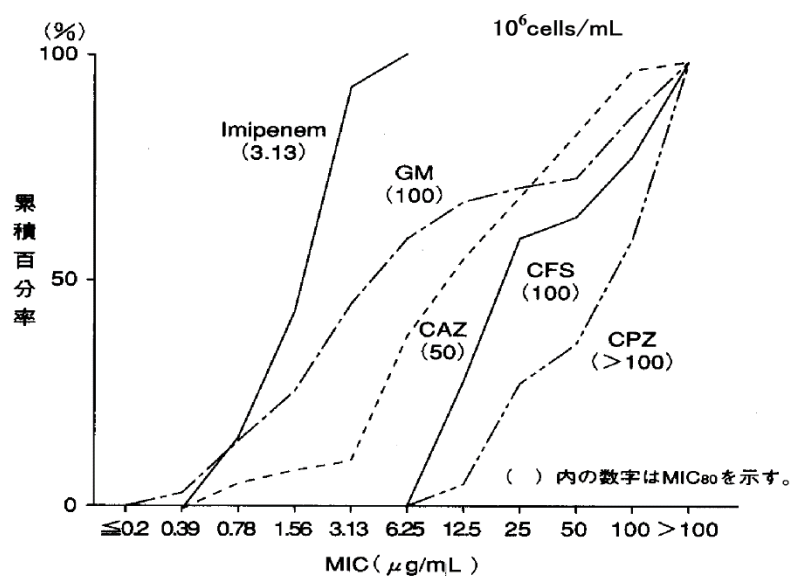
8) 交差耐性

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⁶⁾。

—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

(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) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）²⁾

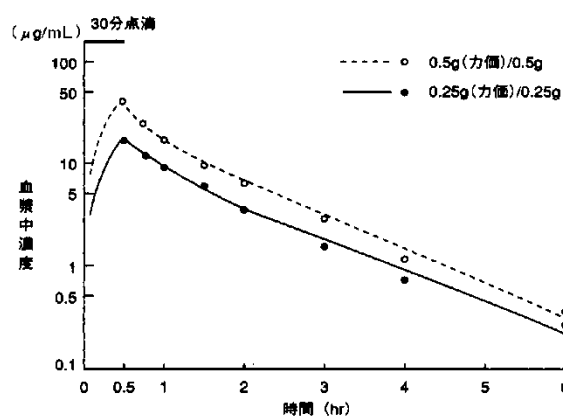
健康成人に本剤を点滴静注して得られた血中濃度は下図に示すとおりであり、イミペネム（IPM）の血中濃度は用量依存性を示した。

健康成人（腎機能正常）における体内動態（Mean ± SD）

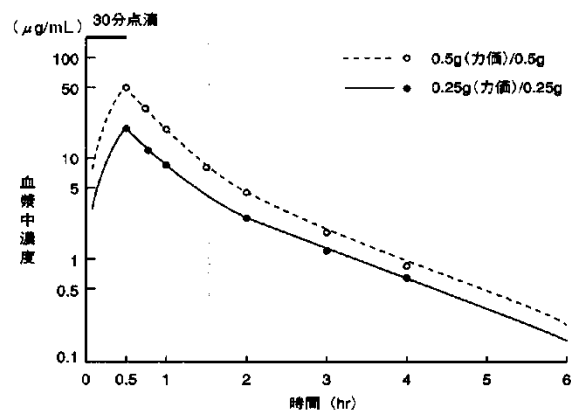
投与量 IPM/CS	点滴時間 (hr)	症例数	薬剤	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr・μg/mL)	24時間までの 尿中回収率 (%)
0.25 g (力価) /0.25 g	0.5	11	IPM	18.46 ±2.79	0.94	21.06	70.17
			CS	18.88 ±3.97	0.57	17.10	75.76
0.5 g (力価) /0.5 g	0.5	4	IPM	40.10 ±5.79	0.97	41.37	72.76
			CS	49.69 ±3.59	1.10	42.45	60.62
1 g (力価) /1 g	1.0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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

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



VII. 薬物動態に関する項目

2) 連続投与（健康成人）²⁾

本剤 0.25 g（力価）/0.25 g 及び 0.5 g（力価）/0.5 g は生理食塩液 100 mL に溶解し 30 分間で、本剤 1 g（力価）/1 g では同 200 mL で溶解し 60 分間で、1 日 2 回、5 日間計 9 回点滴静注した。

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 (hr)	症例 数	薬剤		C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr・µg/mL)	12 時間 までの 尿中回収率 (%)
0.25 g (力価) /0.25 g	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
0.5 g (力価) /0.5 g	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
1 g (力価) /1 g	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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

注）本剤の承認最大用量は、重症・難治性感染症には、成人で 1 日 2 g（力価）、小児で 1 日 100 mg（力価）/kg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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) 消失速度定数

「VII. 2. (5) 分布容積」の項参照

(4) クリアランス

「VII. 2. (5) 分布容積」の項参照

(5) 分布容積

健康成人（腎機能正常）点滴静注：単回投与²⁾

投与量 IPM/CS	点滴 時間 (hr)	薬剤	C _{max} (μg/mL)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (L)	t _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr・μg/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) /0.25 g (n = 11)	0.5	IPM	18.46 ±2.79	1.555	7.86	0.94	21.06	2.99	2.11	70.17
		CS	18.88 ±3.97	2.006	8.92	0.57	17.10	3.86	2.87	75.76
0.5g (力価) /0.5 g (n = 4)	0.5	IPM	40.10 ±5.79	1.743	7.30	0.97	41.37	3.48	2.52	72.76
		CS	49.69 ±3.59	1.956	5.72	1.10	42.45	3.33	2.06	60.62
1 g (力価) /1 g (n = 4)	1.0	IPM	51.30 ±7.61	1.359	10.29	0.91	84.63	3.18	2.26	71.25
		CS	52.93 ±6.00	1.415	9.30	0.87	76.22	3.52	2.12	60.25

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 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	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (β) (min)	AUC _{0-24h} (hr・μg/mL)	尿中排泄率 (%)
ラット	40 mg/0 mg/kg	静脈内	3	IPM	91.60	15.4	37.02	97.28
	40 mg/40 mg/kg		3	IPM	107.13	15.1	51.23	90.42
	0 mg/40 mg/kg		3	CS	90.59	8.9	25.37	65.18
ウサギ	10 mg/10 mg/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	10 mg/10 mg/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 ¹²⁾	5 mg/0 mg/kg	静脈内	1	IPM	20.0	42	19.0	13.0
	5 mg/4 mg/kg		1	IPM	30.0	44	22.0	77.8
				CS	21.0	57	14.26	126.0

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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 0.5 g (力価) /0.5 g 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 μg/mL、シラスタチン 2.52～8.19 μg/mL を示した。羊水にはイミペネム 0.88～4.43 μg/mL、シラスタチン 0.5 以下～4.29 μg/mL の移行が認められた¹⁴⁾。

<胎児への移行性 (ラット) >

妊娠 19 日目のラットに ¹⁴C-イミペネム/シラスタチン (5 mg/5 mg/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。

イミペネム/¹⁴C-シラスタチン (5 mg/5 mg/kg) を投与した時の ¹⁴C-シラスタチンの胎児への移行もイミペネムと同様であった。

(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 0.5 g (力価) /0.5 g 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 µg/mL、シラスタチンは全例検出限界値 (1.0 µg/mL) 以下であった¹⁵⁾。

(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 ¹⁴C-イミペネム/シラスタチン (5 mg/5 mg/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 µg/mL であり、その後漸減し、24 時間では 0.01 µg/mL であった。

同様にイミペネム/¹⁴C-シラスタチン (5 mg/5 mg/kg) を静脈内投与したときの乳汁中 ¹⁴C-シラスタチン放射能濃度は投与後 1 時間では 0.28 µg/mL、4 時間で 0.16 µg/mL、8 時間で 0.31 µg/mL と上昇したが、24 時間では 0.04 µg/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 13 mg (力価) /13 mg～40 mg (力価) /40 mg/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 µg/mL を示し、シラスタチンは 3.5～5.2 µg/mL (4 回測定) を示した¹⁶⁾。

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 2 g (力価) /2 g/日 3 日間、3 g (力価) /3 g/日 5 日間点滴静注後のイミペネム髄液中濃度は 5.89 µg/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¹⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

組織又は分泌液	投与量 IPM (力価) /CS 点滴時間 (分)	症例数		薬剤	組織又は分泌液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{g/g}$)	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<中枢神経系> 髄液 (小児)	13/13 mg \sim 40/40 mg/kg 30 \sim 60 分	3	7 回	IPM	2.0 \sim 14.4	30 \sim 75	16)
			4 回	CS	3.5 \sim 5.2		
	25.85 mg/25.85 mg \sim 12.9 mg/12.9 mg/kg 30 分	1 (3回測定)	IPM	5.4 \sim 14.4	30	17)	
髄液 (成人)	2 g/2 g/日 3 日間、続 いて 3 g/3 g/日 5 日間 60 分	1	IPM	5.89	不明	18)	
<肝・胆道系> 胆汁	0.5 g/0.5 g 30 分	5	IPM	0.2 \sim 11.1 (平均 : 0.6 \sim 4.7)	60 \sim 360	19)	
	0.5 g/0.5 g 30 分	IPM 5 CS 2	IPM	N.D. \sim 10.64	60 \sim 360	20)	
	CS		N.D. \sim 9.22				
	0.5 g/0.5 g 30 分	4	IPM	N.D. \sim 9.0	0 \sim 330	21)	
	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	N.D. \sim 9.0 (平均 : 0.47 \sim 5.3)	30 \sim 330	22)	
	0.5 g/0.5 g 60 分	2	IPM	3.1、12.3 0.9、5.2	120 300	23)	
	1 g/1 g	9	IPM	平均 : 2.0 \sim 5.8	120 \sim 240	24)	
60 分 180 分	IPM		平均 : 1.2 \sim 6.7				
胆汁	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	N.D. \sim 5.6	60 \sim 360	25)	
	CS		N.D. \sim 33.2				
胆嚢胆汁	0.5 g/0.5 g 30 分	12	IPM	1.9 \sim 6.0	60 \sim 140	25)	
	CS		3.9 \sim 60.1				
胆嚢組織	0.5 g/0.5 g 30 分	17	IPM	0.5 \sim 11.4	90 \sim 310	25)	
			CS	N.D. \sim 14.6			
膝液	0.5 g/0.5 g 30 分	2	IPM	N.D. \sim 3.39	30 \sim 480	26)	
<腹部> 腹腔内滲出液	0.5 g/0.5 g 30 分 \times 2 回/日連続投与	3	IPM	1.1 \sim 2.2	1 日目 \sim 3 日目	27)	
腹水 (癌性腹水)	0.5 g/0.5 g 30 分	1	IPM	3.1 \sim 9.3	60 \sim 360	28)	
			CS	詳細数値不明			

VII. 薬物動態に関する項目

組織又は 分泌液	投与量 IPM (力価) /CS 点滴時間 (分)	症例数	薬剤	組織又は 分泌液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{g/g}$)	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<整形外科領域> 骨髓血	0.5 g/0.5 g 30 分	26 (50)	IPM	2.1~50.0	35~260	29)
			CS	1.3~65.1		
皮質骨	0.5 g/0.5 g~1 g/1 g 点滴時間不明	4	IPM	0.21~1.11	60	30)
<呼吸器系> 喀痰	0.5 g/0.5 g 30 分	1	IPM	0.4~1.6	0~420	31)
	1.0 g/1.0 g 60 分	1	IPM	2.2~2.7	30~210	
	0.5 g/0.5 g 30 分	6	IPM	< 0.2~3.66 (平均 : 0.40~ 3.07)	0~240	32)
胸水	0.5 g/0.5 g 60 分	7	IPM	平均 : 2.7~5.5	0~240	33)
			CS	平均 : 3.4~4.9		
<口腔・耳鼻領域> 扁桃組織	0.5 g/0.5 g 30 分	3 (5)	IPM	1.3~3.0	-13~20	34)
			CS	6.2~10.6		
扁桃組織	0.5 g/0.5 g 30 分	11	IPM	0.93~8.24	19~60	35)
乳突洞粘膜	0.5 g/0.5 g 30 分	6	IPM	1.82~12.3	0~80	35)
中耳粘膜 (乳突洞粘膜)	0.5 g/0.5 g 30 分	1	IPM	3.6	40	34)
			CS	19.2		
上顎洞粘膜	0.5 g/0.5 g 30 分	2	IPM	6.2~15.1	0~10	34)
			CS	14.4~15.7		
篩骨洞粘膜	0.5 g/0.5 g 30 分	12	IPM	2.54~14.5	0~50	35)
嚢胞壁	1 g/1 g 60 分	18	IPM	1.42~17.5	-20~140	36)
上顎洞粘膜	1 g/1 g 60 分	2	IPM	2.18~6.94	51~69	36)
健常歯肉	1 g/1 g 60 分	2	IPM	0.67~2.57	68~175	36)
病変歯肉	1 g/1 g 60 分	1	IPM	11.4	-15	36)
腫瘍実質	1 g/1 g 60 分	1	IPM	6.34	65	36)

VII. 薬物動態に関する項目

組織又は分泌液	投与量 IPM (力価) /CS 点滴時間 (分)	症例数	薬剤	組織又は分泌液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{g/g}$)	投与終了後 採取時間 (分)	引用 文献
<婦人科領域>						
卵管	0.5 g/0.5 g 30 分	229	IPM	14.9	0	37)
卵巣	0.5 g/0.5 g 30 分	208	IPM	13.3	0	37)
子宮筋層	0.5 g/0.5 g 30 分	260	IPM	11.8	0	37)
子宮腔部	0.5 g/0.5 g 30 分	224	IPM	17.0	0	37)
子宮頸部	0.5 g/0.5 g 30 分	245	IPM	16.2	0	37)
子宮内膜	0.5 g/0.5 g 30 分	245	IPM	9.4	0	37)
卵膜	0.5 g/0.5 g 30 分	13	IPM	0.16~8.17	20~240	38)
			CS	N.D.~4.24		
胎盤	0.5 g/0.5 g 30 分	9	IPM	0.13~3.19	20~240	38)
			CS	N.D.~2.5		
骨盤死腔滲出液	0.5 g/0.5 g 30 分	15	IPM	13.2	88	37)
	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	N.D.~9.4 (平均: 0.8~7.9)	0~690	39)
			CS	N.D.~19.0 (平均: 3.1~10.6)		
臍帯血	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	1.96~10.27	66~184	14)
			CS	2.52~8.19		
羊水	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	0.88~4.43	66~184	14)
			CS	< 0.5~4.29		
母乳	0.5 g/0.5 g 30 分	76	IPM	< 0.2~0.5	30~270	15)
			CS	N.D.		
	0.5 g/0.5 g 30 分	12	IPM	< 0.2~1.84	0~360	40)
			CS	< 0.5 or < 1.0		
<泌尿器科領域>						
前立腺液	0.5 g/0.5 g 30 分	4	IPM	< 0.2~0.3	90	41)
	0.5 g/0.5 g 15 分	5	IPM	0.04~0.46 (平均: 0.22)	60	42)
前立腺組織	0.5 g/0.5 g 30 分	4	IPM	1.2~9.8	55~165	41)
腎皮質	0.5 g/0.5 g 30 分	4	IPM	16.4~78.9	90~115	41)
腎髄質	0.5 g/0.5 g 30 分	4	IPM	14~102.5	90~115	41)
<皮膚科領域>						
皮膚組織	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	0.6~5.4	110~420	43)
			CS	< 1.0~1.5		
膿汁	8.7 mg/8.7 mg~ 16 mg/16 mg/kg 60 分	3 (4)	IPM	< 0.2~3.8	投与2~7日 目の投与後 60~180分	16)
			CS	3.4~4.8		
	0.5 g/0.5 g 60 分	1	IPM	3.8	投与開始3日 後の点滴静注 終了時	18)

VII. 薬物動態に関する項目

組織又は分泌液	投与量 IPM (力価) /CS 点滴時間 (分)	症例数	薬剤	組織又は分泌液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{g/g}$)	投与終了後 採取時間 (分)	引用文献
<その他> 糞便	200 mg/200 mg (小児 6 才) 30 分	1	IPM	4.2	360	44)
			CS	58.6		
	250 mg/250 mg (小児 4 才) 30 分	1	IPM	23.1	360	44)
			CS	24.4		
	10 mg/10 mg/kg 30 分	2	IPM	4.2~23.1	360	16)
			CS	24.4~58.6		
	14 mg/14 mg ~28 mg/28 mg/kg 30-60 分	3	IPM	< 1.1~2.5	連続投与時 6 日及び 13 日目の 投与直前	16)
			CS	< 4.4~14.0		

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

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 $0.2\sim0.005\ \mu\text{g/mL}$ ($\mu\text{g/g}$)、CS では概ね $1.0\sim0.5\ \mu\text{g/mL}$ ($\mu\text{g/g}$) 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。

組織又は分泌液	投与量 IPM (力価) /CS 点滴時間 (分)	症例数	薬剤	組織又は分泌液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{g/g}$)	投与終了後 採取時間 (分)	引用文献
<肝・胆道系> 脾臓組織	1 g/1 g 30 分	15	IPM	(平均) 6.0	120	45)
<腹部> 腹水	0.5 g/0.5 g 20 分	5	IPM	0~9.7 (平均: 17~48)	0~360	46)
			CS	0~6.3 (平均: 02~29)		
<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	47)
関節液	1 g/1 g 詳細不明	12	IPM	4.0~11.0	60~240	48)
<呼吸系> 肺組織	1 g/1 g 40 分	11	IPM	0.2~15.0	0~120	49)
気管支分泌液	1 g/1 g 30 分	8	IPM	0.64~2.10	0~330	50)
<眼科領域> 眼房水	1 g/1 g 30~40 分	5 (25検体)	IPM	0.52~4.00 (平均: 1.82~2.99)	25~390	51)
硝子体	1 g/1 g 30~40 分	10 (眼内炎: 1)	IPM	1.40~3.60 (12.74)	90~234 (90)	51)
<その他> 心臓弁	1 g/1 g 5 分間 bolus 投与	29	IPM	0.1~3.3	0~480	52)
心嚢液	1 g/1 g 40 分	10	IPM	1.8~22	15~135	49)
脳膿瘍	0.5 g/0.5 g (6 時間 間隔) 詳細不明	1	IPM	0.1	19 日	53)

VII. 薬物動態に関する項目

(参考) ラットにおける分布

ラットに ^{14}C -イミペネム/シラスタチン (10 mg/10 mg/kg) 又はイミペネム/ ^{14}C -シラスタチン (10 mg/10 mg/kg) を単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}C -イミペネム/シラスタチン (10 mg/10 mg/kg) 又はイミペネム/ ^{14}C -シラスタチン (10 mg/10 mg/kg) をラットに単回静脈内投与した時の組織内放射能濃度 (n = 3)

組織	薬剤	投与後の時間 (hr)		
		0.5	2	6
血漿	イミペネム	8.59	0.60	0.20
	シラスタチン	4.47	0.13	0.31
副腎	イミペネム	2.91	0.55	※
	シラスタチン	0.56	0.03	0.07
脂肪	イミペネム	1.11	0.23	0.07
	シラスタチン	-	-	-
心	イミペネム	2.23	0.24	0.10
	シラスタチン	0.85	0.03	0.07
小腸	イミペネム	3.57	8.81	2.98
	シラスタチン	3.89	1.36	0.27
肺	イミペネム	3.90	0.51	0.19
	シラスタチン	2.06	0.27	0.17
膵	イミペネム	2.95	0.62	0.33
	シラスタチン	0.95	0.12	0.08
精巣	イミペネム	1.00	0.11	0.08
	シラスタチン	0.61	0.05	0.03
脾	イミペネム	1.76	0.42	0.29
	シラスタチン	0.50	0.08	0.09
胃	イミペネム	1.87	0.81	0.26
	シラスタチン	0.91	0.04	0.05
筋肉	イミペネム	0.97	0.12	0.07
	シラスタチン	-	-	-
肝	イミペネム	6.41	4.55	1.81
	シラスタチン	10.31	0.63	0.52
腎	イミペネム	54.07	10.55	3.33
	シラスタチン	74.37	7.56	4.30
脳	イミペネム	0.21	0.07	0.02
	シラスタチン	0.08	0.00	0.00

※検出限界以下

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

上段: ^{14}C -イミペネム 下段: ^{14}C -シラスタチン

(6) 血漿蛋白結合率

イミペネム: 約 20% (ヒト血清蛋白結合率)

シラスタチン: 約 40% (ヒト血清蛋白結合率)

6. 代謝

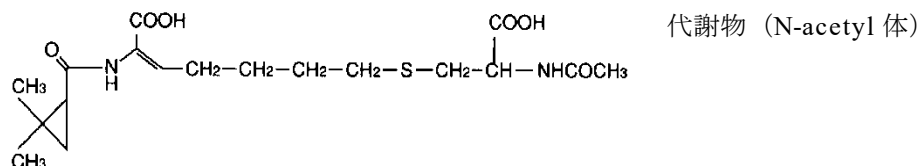
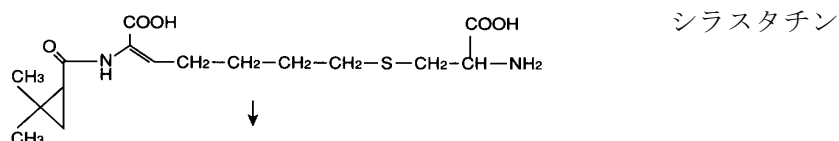
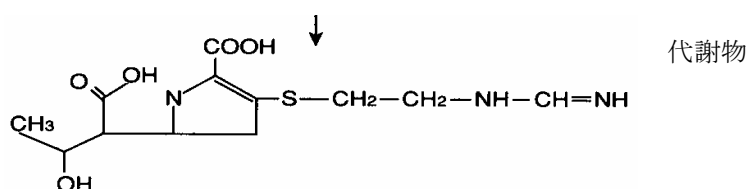
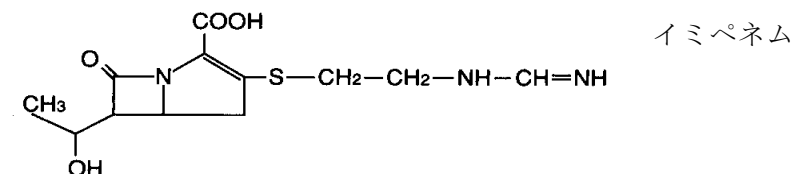
(1) 代謝部位及び代謝経路

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 β -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) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

イミペネムの代謝物：抗菌力、急性毒性及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。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 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腎より排泄される。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

健康成人に本剤 0.25 g（力価）／0.25 g 及び 0.5 g（力価）／0.5 g を 30 分点滴静注後 12 時間までのイミペネムの平均尿中回収率は 70.2 及び 72.8%である。

(3) 排泄速度

本剤 0.5 g（力価）／0.5 g を 30 分点滴静注後のイミペネムの尿中濃度は 1 時間までで 4,943.0 µg/mL、1～2 時間で 1,733.5 µg/mL、4～6 時間で 91.0 µg/mL、10～12 時間で 1.0 µg/mL である²⁾。

1) 健康成人（腎機能正常）：単回投与²⁾

(Mean ± S.D.)

投与量 IPM/CS	点滴 時間 (hr)	症 例 数	累積尿中回収率 (%)							
			薬剤	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12 (hr)
0.25 g (力価) /0.25 g	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
			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
0.5 g (力価) /0.5 g	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
			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
1 g (力価) /1 g	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
			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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

VII. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人（腎機能正常）：連続投与²⁾

(Mean ± S.D.)

投与量 IPM/CS	点滴 時間 (hr)	症 例 数	累積尿中回収率 (%)								
			薬剤		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12 (hr)
0.25 g (力価) /0.25 g	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
0.5 g (力価) /0.5 g	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
1 g (力価) /1 g	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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

(参考) チンパンジーにおける排泄

イミペネム又はイミペネム/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¹²⁾。

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 (%)	
		0-4.5 hr	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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

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 0.5 g（力価）/0.5 g 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⁵⁴⁾。

(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 10 mg（力価）/10 mg/kg を 30 分間で点滴静注投与をおこなった時、60 kg 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⁵⁵⁾。

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 0.5 g（力価）/0.5 g 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 $t_{1/2}$ (β) 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かとなった⁵⁶⁾。

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 0.5 g（力価）/0.5 g 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 ± 0.3 時間、シラスタチン 6.67 ± 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 ± 1.2 mL/min、シラスタチン 13.7 ± 3.4 mL/min であった⁵⁷⁾。

(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（ $T_{1/2}$ ）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⁵⁸⁾。

2) CVVH（持続的静脈静脈血液濾過）施行患者（n=5）及び 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 0.5 g（力価）/0.5 g 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⁵⁹⁾。

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 0.5 g（力価）/0.5 g を点滴静注した時の 3 時間までの除去率（平均）はイミペネム及びシラスタチンともに約 75%であった⁶⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

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 0.5 g (力価) /0.5 g 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⁶¹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

① 単回及び連続投与^{56),62)}

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

イミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分間かけて点滴静注した際の
腎機能別の薬物動態 (Mean ± SD)

腎不全の重症度	C _{cr} の程度 (mL/min)	症例数	薬剤	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr・μg/mL)	12時間までの尿中回収率 (%)
軽度 ⁶²⁾	70 > C _{cr} ≥ 50	3	IPM	39.9 ± 7.4	1.22 ± 0.07	53.95 ± 9.29	62.4
			CS	39.4 ± 4.8	0.85 ± 0.14	43.41 ± 1.82	61.3
中等度 ⁶²⁾	50 > C _{cr} ≥ 30	3	IPM	41.1 ± 12.1	1.56 ± 0.34	69.49 ± 10.78	46.3
			CS	51.1 ± 19.9	1.35 ± 0.07	81.43 ± 30.68	60.9
重度 ⁶²⁾	30 > C _{cr}	3	IPM	46.9 ± 9.4	2.74 ± 0.45	136.43 ± 40.97	16.5
			CS	69.4 ± 13.8	4.31 ± 1.27	305.11 ± 170.09	39.8
透析患者 ⁵⁶⁾	C _{cr} 不明 (Scr.5.8～10.1 mg/dL)	5	IPM	50.2 ± 15.5	1.21 ± 0.26	データなし	データなし
			CS	51.2 ± 16.6	10.2 ± 2.7		

IPM : イミペネム、CS : シラスタチン

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②排泄（単回投与）⁶²⁾

(Mean ± S.D.)

グループ	腎不全 の 重症度	C _{cr} の程度 (mL/min)	投与量 IPM/CS	点滴 時間	n	累積尿中回収率（%）						
						薬剤	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12 hr
I	健康 成人		500 mg (力価) /500 mg	30 min	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 > C _{cr} ≧ 50	500 mg (力価) /500 mg	30 min	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 > C _{cr} ≧ 30	500 mg (力価) /500 mg	30 min	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 > C _{cr}	500 mg (力価) /500 mg	30 min	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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

③排泄（連続投与）⁶²⁾

(Mean ± S.D.)

腎不全の重症度	C _{cr} の程度 (mL/min)	投与量 IPM/CS	点滴時間	n	累積尿中回収率 (%)						
					薬剤	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12 hr
中等度	50 > C _{cr} ≥ 30	500 mg (力価) /500 mg 1回目	30 min	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
		500 mg (力価) /500 mg 5回目	30 min	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
		500 mg (力価) /500 mg 9回目	30 min	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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 小児

① 単回投与（腎機能正常）¹⁶⁾

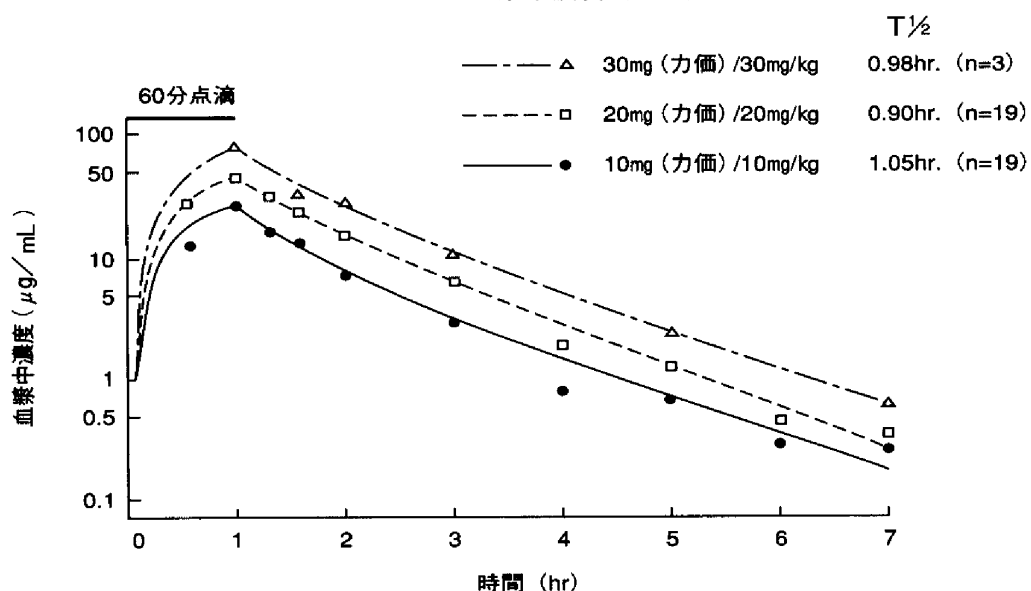
本剤を小児に点滴静注して得られた血中濃度は下図に示すとおりであり、イミペネムの血中濃度は用量依存性を示す。

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 (hr)	症例数	薬剤	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (β) (hr)	6時間までの 尿中回収率 (%)
10 mg (力価) /10 mg/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)
10 mg (力価) /10 mg/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)
20 mg (力価) /20 mg/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)
20 mg (力価) /20 mg/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)
30 mg (力価) /30 mg/kg	1.0	3	IPM	82.8 ± 10.0	0.98	64.3
			CS	104.2 ± 8.5	0.95	69.2
50 mg (力価) /50 mg/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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

イミペネムの血漿中濃度（小児）



VII. 薬物動態に関する項目

②排泄¹⁶⁾

(Mean ± S.D.)

投与量 IPM/CS	点滴 時間 (hr)	症 例 数	尿中回収率 (%)				
				0-3	3-5	5-7	0-7 (hr)
10 mg (力価) /10 mg/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
20 mg (力価) /20 mg/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
30 mg (力価) /30 mg/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

IPM：イミペネム、CS：シラスタチン

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]

2.2 バルプロ酸ナトリウム投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 β -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。このような患者は過敏症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。

2.2 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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。 [11.1.2 参照]

8.1.1 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。 [9.1.1、9.1.2 参照]

8.1.2 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。

8.1.3 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。

8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.3 重篤な肝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。 [11.1.4 参照]

8.4 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。 [11.1.6 参照]

8.5 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。 [11.1.7 参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 平成 16 年（2004 年）9 月 29 日付薬食安発第 0929005 号に基づき、注射用抗生物質製剤に共通の注意事項として設定した。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

予知のために問診等を実施し、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。

8.2 耐性菌の発現を防ぐため、専門医による指導のもと、使用する抗菌薬（本剤を含む）に対する感受性を確認した上で使用すること。

8.3 本剤の投与後に重篤な肝障害を発現することがある。定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

8.4 本剤の投与後に重篤な血液障害を発現することがある。定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

8.5 本剤の投与後に重篤な腎機能障害を発現することがある。定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[2.1、8.1.1 参照]

9.1.2 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

[8.1.1 参照]

9.1.3 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

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 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

減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起こりやすい。[11.1.1 参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1 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又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。

9.1.2 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。

9.1.3 抗生物質共通の注意事項であり、厚生省（現：厚生労働省）の通知（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。

9.1.4 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。このような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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起こりやすい。〔11.1.1 参照〕

（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。腎機能障害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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。〔11.1.4 参照〕

（解説）

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性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。

（解説）

妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦での安全性は確立していないため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

（解説）

イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行することが報告されていることから、本項に記載して注意喚起することとした。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児に対する臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。本剤は腎排泄型の薬剤である。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。

（解説）

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム： デパケン [2.2 参照]	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）

本剤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及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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）

本剤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

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状

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）等の中枢神経症状があらわれることがある。〔9.1.4、9.2 参照〕

11.1.2 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（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。〔8.1 参照〕

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.4 重篤な肝障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝不全（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）等の重篤な肝障害があらわれることがある。〔8.3、9.3 参照〕

11.1.5 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。

11.1.6 重篤な血液障害

汎血球減少症（0.1%未満）、骨髓抑制（0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。〔8.4 参照〕

11.1.7 重篤な腎障害

急性腎障害（頻度不明）、尿崩症（頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがある。〔8.5 参照〕

11.1.8 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。

11.1.9 血栓性静脈炎（0.1%未満）

（解説）

重大な副作用の項では、特に注意を要すると考えられる副作用について記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、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 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、尿ウロビリノーゲン上昇		
腎臓	BUN 上昇	血清クレアチニン上昇、頻尿	乏尿、血尿
消化器	腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振		血中アミラーゼ上昇、舌変色
精神神経系		しびれ感、振戦	幻覚、譫妄、激越、ジスキネジア
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	

（解説）

国内臨床試験、使用成績調査、国内自発報告及び海外における副作用発現状況により設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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

時 期 対 象	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 (②/①×100) (%)	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・末梢神経系障害	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)
自律神経系障害	1 [0.04]	0 [--]
口渇	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

No.2

	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 の 種 類	副 作 用 発 現 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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

No.3

	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)
副作用の種類	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]
骨髓抑制	- -	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)	- -

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

No.4

	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)	
副作用種類	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 (%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	3/1,263	(0.2)	

(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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 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才	282	21	7.45
	16～64才	5,840	258	4.42
	65才以上	5,471	190	3.47
1日投与量別 (16才以上)	～0.5 g	268	16	5.97
	～1.0 g	7,093	240	3.38
	～2.0 g	3,820	183	4.79
	2.0 g 以上	125	9	7.20
1日投与量別 (15才以下)	～20 mg/kg	30	2	6.67
	～40 mg/kg	95	7	7.37
	～80 mg/kg	318	16	5.03
	～100 mg/kg	118	10	8.47
	100 mg/kg 以上	86	3	3.49
1日投与量別 (65才以上)	～0.5 g	106	6	5.66
	～1.0 g	3,724	107	2.87
	～2.0 g	1,589	74	4.66
	2.0 g 以上	37	3	8.11
総投与量別	～1 g	11,942	45	0.38
	～5 g	11,846	189	1.60
	～10 g	9,785	127	1.30
	～20 g	5,506	76	1.38
	20 g 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 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。
- 12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

（解説）

- 12.1 他のβ-ラクタム系抗生物質において、酸化還元反応（還元法）を利用したベネディクト試薬などの尿糖試験で偽陽性を呈することが報告されているので、本剤でも同様に記載した。
- 12.2 他のβ-ラクタム系抗生物質においてクームス試験陽性になることが報告されており、本剤においても同様の報告があるため、記載した。

10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

過量投与時には、本剤の投与を中止し、一般的な対症療法を行うこと。イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

血液透析施行患者にイミペネム/シラスタチン 10 mg（力価）/10 mg/kg を 30 分間で点滴静注投与をおこなった時、60 kg 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⁵⁵⁾。

（補足）

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⁶³⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤 0.5 g（力価）／0.5 g 当たり、通常生理食塩液 100 mL 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。

- 14.1.2 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。

- 14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。

- 14.2.2 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。

- 14.2.3 寒冷期には溶解液を体温程度に温めて使用すること

（解説）

- 14.1 本剤は生理食塩液 100 mL を用いて溶解することから設定した。

- 14.2 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、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ことから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

本剤に対する安全性への影響は認められていないが、尿が赤褐色を呈することが報告されているため設定した。本剤の市販後使用成績調査において、赤色尿は 0.02%（2 件/11,993 例）報告されている。

褐色に着色した尿はラットの慢性毒性試験においても認められているが、これはイミペネムないしはその代謝物によるものと考えられ、本剤を注射溶液として生理食塩水に溶解後、室温放置した時にみられる色調と同じであり毒性学的な意味はないものと考えられる⁶⁴⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イミペネムをウサギに 100 mg/kg 以上及びサルに 180 mg/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細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⁶⁵⁾。一方、ラットではイミペネムを 1,000 mg/kg 1 回静脈内投与しても腎毒性は発現しなかった。

15.2.2 妊娠ザルに、臨床最大推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増加したとの報告がある。

（解説）

15.2.1 イミペネムをウサギに 100 mg/kg 以上及びサルに 180 mg/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細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⁶⁵⁾。一方、ラットではイミペネムを 1,000 mg/kg 1 回静脈内投与しても腎毒性は発現しなかった。

15.2.2 動物実験において、臨床最大推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチン投与後に、胚損失の増加が報告されていることから、本項に記載することとした。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、呼吸系、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	イミペネム＋シラスタチン
<u>A. 中枢神経系</u>					
1) 一般行動観察	マウス	腹腔内	150 mg/kg : 変化なし	150 mg/kg : 変化なし	-
		静脈内	-	-	100/100 mg/kg: 変化なし
2) 抗痙攣作用	マウス	腹腔内	150 mg/kg : 作用なし	150 mg/kg : 作用なし	-
		静脈内	-	-	100/100 mg/kg: 作用なし
3) 脳波	ウサギ	静脈内	100 mg/kg : 影響なし 200 mg/kg : 11 例中 1 例 400 mg/kg : 6 例中 2 例に各々発作性発射 (異常脳波) 発現	400 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし 200/200 mg/kg: 11 例中 2 例 400/400 mg/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	100 mg/kg : 弁別回避反応亢進	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
5) 体温	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
6) 自発運動量	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
7) 麻酔延長作用	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
<u>B. 呼吸系</u>					
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	10 mg/kg : 影響なし	40 mg/kg : 影響なし	-
2) 呼吸数	イヌ	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
<u>C. 循環器系</u>					
1) 血圧、心拍数、心電図	イヌ	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	25/25 mg/kg : 影響なし 100/100 mg/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	100 mg/kg : 作用なし	100 mg/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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	投与経路	成績		
			イミペネム	シラスタチン	イミペネム+シラスタチン
<u>D. 自律神経系</u>					
1) 腸管輸送能	マウス	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
2) 胃液分泌	ラット	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg: 影響なし
3) 瞬膜	イヌ	静脈内	25 mg/kg : 作用なし 100 mg/kg : 一過性の弱い収縮抑制	100 mg/kg : 作用なし	25/25 mg/kg : 作用なし 100/100 mg/kg : 一過性の弱い収縮抑制
<u>E. 平滑筋</u>					
1) 摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>			
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 抗ヒスタミン作用	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ 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	<i>in vitro</i>			
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 抗ノルアドレナリン作用	モルモット	<i>in vitro</i>	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 抗セロトニン作用	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ 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	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL: 影響なし	10^{-3} g/mL : 軽度抑制	$10^{-3}/10^{-3}$ g/mL : 軽度抑制
<u>F. 末梢神経系</u>					
1) 神経・筋接合部	ラット	静脈内	100 mg/kg : 作用なし	100 mg/kg : 作用なし	100/100 mg/kg : 作用なし
2) 局所麻酔作用	モルモット				
a. 表面麻酔		点眼	25 mg/mL : 作用なし	25 mg/mL : 作用なし	25/25 mg/mL : 作用なし
b. 浸潤麻酔		皮内	25 mg/mL : 作用なし	25 mg/mL : 作用なし	25/25 mg/mL : 作用なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	投与経路	成績		
			イミペネム	シラスタチン	イミペネム+シラスタチン
<u>G. 腎機能</u>					
1) 尿量	イヌ	静脈内	100 mg/kg : 影響なし	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/kg : 影響なし
2) 電解質排泄	イヌ	静脈内	10 mg/kg : 影響なし 25,100 mg/kg : Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄を軽度亢進	100 mg/kg : 影響なし	25/25 mg/kg : 影響なし 100/100 mg/kg : Na ⁺ 排泄を軽度亢進
3) 腎クリアランス	イヌ	静脈内	25,100 mg/kg : 軽度上昇	100 mg/kg : 影響なし	100/100 mg/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	-	-	400/400 mg/kg : 影響なし
<u>I. 溶血作用</u>	ヒト血液	<i>in vitro</i>	20 mg/mL : 作用なし	20 mg/mL : 作用なし	10/10 mg/mL : 作用なし 20/20 mg/mL : 弱い溶血作用を示した

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

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⁶⁶⁾

投与経路	動物種	LD ₅₀ (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 LD₅₀ 値

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性（ラット、サル）^{67),68)}

ラットにイミペネム/シラスタチンの 60/60、180/180 及び 600/600 mg/kg/day を 6 週間静脈内投与した試験では、600/600 mg/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（180/180 mg/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^{67),68)}

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) 遺伝毒性試験

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) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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（320/320 mg/kg/day 群）及び産仔の精巣下降の遅延（320/320 及び 80/80 mg/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⁶⁹⁾。

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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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、20/20 mg/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⁷⁰⁾。

3) 腎に対する影響

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

4) 聴覚毒性

ラットにイミペネム/シラスタチン 100/100 及び 400/400 mg/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：処方箋医薬品^{注)}

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イミペネム水和物 該当しない

シラスタチンナトリウム 該当しない

2. 有効期間

有効期間：30 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 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）^{注1)}

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

^{注1)} チエナム[®]筋注用：2025 年 4 月薬価削除

7. 国際誕生年月日

1984 年 6 月 28 日（西ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
チエナム [®] 点滴静注用	2008 年 3 月 14 日	22000AMX00900000	2008 年 6 月 20 日	1987 年 9 月 9 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

（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 0.25 g^{注1)}、チエナム[®]点滴静注用 0.5 g 及びチエナム[®]点滴静注用キット 0.5 g^{注2)}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。

X. 管理的事項に関する項目

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	
	0.25g バイアル 0.5g バイアル	0.5 g 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	

注1) 0.25 g バイアル：2019 年 4 月販売中止

注2) 0.5 g キット：2025 年 4 月薬価削除

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996 年 3 月 7 日

再評価結果公表年月日：2004 年 9 月 30 日

11. 再審査期間

6 年間

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
チエナム®点滴 静注用 0.5 g	6139501D2105	6139501D2105	111170501	620007365

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 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
- 2) 中川圭一、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 357-378.
- 3) 副島林造、他. 感染症学雑誌. 1986; 60(4): 345-377.
- 4) 由良二郎、他. *Chemotherapy*. 1986; 34(8): 713-738.
- 5) 河田幸道、他. *Chemotherapy*. 1986; 34(6): 536-560.
- 6) 西野武志、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 74-90.
- 7) 布施愛索、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1-13.
- 8) 横田健、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 43-53.
- 9) 朝日良成、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 54-73.
- 10) 今朝洞忠孝、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 98-118.
- 11) 猪狩淳. イミペネム薬剤感受性研究会(第3報). 1992; 44-77.
- 12) Kahan FM et al. *J Antimicrob Chemother*. 1983(Suppl.D); 12: 1-35. (PMID: 6365872)
- 13) Birnbaum J et al. *Am J Med*. 1985; 78(6A): 3-21. (PMID: 3859213)
- 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) 藤井良知、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(7): 1912-1937.
- 17) 島田馨、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 541-546.
- 18) 春田恒和、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(7): 1879-1887.
- 19) 岩井重富、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 950-962.
- 20) 山本博、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1032-1039.
- 21) 由良二郎、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 969-981.
- 22) 坂田育弘、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1016-1020.
- 23) 横山隆、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1021-1028.
- 24) 長谷川浩、他. 腹部救急診療の進歩. 1988; 8(6): 985-989.
- 25) 谷村弘、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 982-1000.
- 26) 谷村弘、他. *Chemotherapy*. 1991; 39(S-3): 585-595.
- 27) 鈴木啓一郎、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 942-949.
- 28) 大桃幸夫、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(5): 1342-1349.
- 29) 小島忠士、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(7): 1938-1946.
- 30) 星野孝、他. 臨牀と研究. 1986; 63(5): 1677-1681.
- 31) 鈴山洋司、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 694-711.
- 32) 寺本信嗣、他. 基礎と臨牀. 1990; 24(15) : 8065-8072.
- 33) 高本正祇、他. *Chemotherapy*. 1987; 35(11): 817-823.
- 34) 鈴木賢二、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1109-1117.
- 35) 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.
- 36) 東みゆき、他. 歯科薬物療法. 1989; 8(3): 214-220.
- 37) 松田静治、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(6): 1626-1655.
- 38) 畑瀬哲郎、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(6): 1612-1619.
- 39) 伊藤邦彦、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 1069-1079.
- 40) 伊藤邦彦、他. *Jpn J Antibiot*. 1988; 41(11): 1778-1785.
- 41) 伊藤康久、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 825-833.
- 42) 鈴木恵三、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 793-810.
- 43) 木所昭夫、他. 薬理と治療. 1987; 15(4): 1787-1794.
- 44) 中澤進、他. *Jpn J Antibiot*. 1986; 39(7): 1745-1764.

- 45) Buchler M et al. *Gastroenterology*. 1992; 103(6): 1902-1908. (PMID: 1451983)
- 46) Rolando N et al. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33(1): 163-167. (PMID: 8157557)
- 47) MacGregor RR et al. *Am J Med*. 1985; 78(S-6A): 100-103. (PMID: 3859207)
- 48) Morgan JR et al. 16th ICC(Jerusalem, Israel, June, 1989). P84.
- 49) Benoni G et al. *Chemioterapia*. 1987; 6(2,S-1): 259-260. (PMID: 3509404)
- 50) Muller-Serieys C et al. *Chemioterapia*. 1987; 6(2,S-1): 260-261. (PMID: 3151344)
- 51) Axelrod JL et al. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104(6): 649-653. (PMID: 3500645)
- 52) Kümmel A et al. *Eur J Clin Microbiol*. 1985; 4(6): 609-610. (PMID: 3867509)
- 53) Carton JA et al. *Eur J Clin Microbiol*. 1987; 6(5): 578-580. (PMID: 2893733)
- 54) 加地正伸、他. *Chemotherapy*. 1989; 37(8): 1125.
- 55) Konishi K et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35(8): 1616-1620. (PMID: 1929334)
- 56) 浅越泉、他. 腎と透析. 1990; 28(4): 797-802.
- 57) Hashimoto S et al. *ASAIO J*. 1997; 43(1): 84-88. (PMID: 9116359)
- 58) 清水唯男、他. 集中治療. 1992; 4(4): 525-526.
- 59) 植田真一郎、他. 臨床薬理. 1992; 23(1): 231-232.
- 60) Alarabi AA et al. *J Antimicrob Chemother*. 1990; 26(1): 91-98. (PMID: 2211452)
- 61) Keller E et al. *Nephrol Dial Transplant*. 1989; 4(7): 640-645. (PMID: 2510062)
- 62) 公文裕己、他. *Chemotherapy*. 1988; 36(3): 193-207.
- 63) 嶋田甚五郎. *Current therapy*. 1990; 8(6): 1001-1003.
- 64) 臼居敏仁、他. 日本化学療法学会雑誌. 1985; 33(S-4): 129-180.
- 65) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 217-226.
- 66) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 119-128.
- 67) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 129-180.
- 68) MacDonald JS et al. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 181-206.
- 69) Clark RL et al. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 227-241.
- 70) 牧栄二、他. *Chemotherapy*. 1985; 33(S-4): 242-257.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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、プロビデンシア属、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、パルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）

6. 用法及び用量

通常成人にはイミペネムとして、1日 0.5～1.0 g（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 30～80 mg（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 2 g（力価）まで、小児で 1日 100 mg（力価）/kg まで増量することができる。

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等で発売している。

TIENAM®（スイス、中国、韓国、ロシア、ブラジル等）、PRIMAXIN®（米国、英国、オーストラリア等）、ZIENAM®（ドイツ、アルゼンチン等）、CONET®（スロベニア）、IMIPEM®、TENACID®（イタリア）

米国添付文書の概略（2026 年 2 月時点）

国 名	米 国
販 売 名	PRIMAXIN® (imipenem and cilastatin) for Injection, for intravenous use
会 社 名	Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA
剤型・含量	点滴静注用注射剤 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） 500 mg/500 mg 相当を含有する。
効能・効果	本剤感受性菌による下記の重症感染症 (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 (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 (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>

	<p>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.fragilis</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.fragilis</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.fragilis</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・レットゲリ、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.fragilis</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 黄色ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生）</p> <p>(9) 使用における制限</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・痙攣のリスクのため、小児の中樞神経感染症には推奨されない ・データが無いため、30 kg 未満の腎機能障害を有する小児には推奨されない ・長期使用に際しては定期的な臓器系機能評価（腎機能、肝機能、造血機能を含む）が推奨される 						
用法・用量	<p>クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上の成人における本剤の投与量は下表に従う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 日当たりの最大投与量が 4 g を超えないことが推奨される ・500 mg を投与する際は 20～30 分かけて、1,000 mg を投与する際は 40～60 分かけて静脈内投与する ・点滴中に悪心がみられた患者では点滴速度を緩めることができる <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>本剤投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤感受性菌の場合</td><td>500 mg を 6 時間毎 又は 1,000 mg を 8 時間毎</td></tr> <tr> <td>本剤中程度感受性菌の場合</td><td>1,000 mg を 6 時間毎</td></tr> </tbody> </table> <p>クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 未満の成人においては、下表に従って用量調節を実施する。クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 法により算出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与量が 500 mg 以下の際は 20～30 分かけて、500 mg を超える際は 40～60 分かけて静脈内投与する ・クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では痙攣のリスクが増加する ・クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満の患者においては、48 時間以内に血液透析を実施しない場合本剤を投与するべきではない ・腹膜透析中の患者に本剤の投与を推奨する十分な情報は得られていない 		本剤投与量	本剤感受性菌の場合	500 mg を 6 時間毎 又は 1,000 mg を 8 時間毎	本剤中程度感受性菌の場合	1,000 mg を 6 時間毎
	本剤投与量						
本剤感受性菌の場合	500 mg を 6 時間毎 又は 1,000 mg を 8 時間毎						
本剤中程度感受性菌の場合	1,000 mg を 6 時間毎						

X II. 参考資料

- ・クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満で血液透析を実施している患者への推奨投与量はクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者への推奨投与量を用いる
- ・血液透析患者においては、本剤投与によるベネフィットが潜在的な痙攣リスクを上回る場合のみ推奨される

	クレアチニンクリアランス (mL/min)			
	90 mL/min 以上	60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	15 mL/min 以上 30 mL/min 未満
本剤感受性菌の場合の投与量	500 mg を 6 時間毎 又は 1,000 mg を 8 時間毎	400 mg を 6 時間毎 又は 500 mg を 6 時間毎	300 mg を 6 時間毎 又は 500 mg を 8 時間毎	200 mg を 6 時間毎 又は 500 mg を 12 時間毎
本剤中程度感受性菌の場合の投与量	1,000 mg を 6 時間毎	750 mg を 8 時間毎	500 mg を 6 時間毎	500 mg を 12 時間毎

中枢神経感染症でない小児への推奨投与量は下表に従う。

- ・本剤は痙攣のリスクを有するため、小児の中枢神経感染症への投与は推奨されない
- ・データが無いため、30 kg 未満の腎機能障害を有する小児には推奨されない
- ・成人での臨床試験結果に基づき、小児において 1 日当たりの最大投与量が 4 g を超えないことが推奨される

	投与量 (mg/kg)	頻度 (時間)
3 ヶ月以上		
	15-25 mg/kg	6 時間毎
3 ヶ月未満 (体重 1,500 g 以上)		
4 週～3 ヶ月	25 mg/kg	6 時間毎
1 週～4 週	25 mg/kg	8 時間毎
1 週未満	25 mg/kg	12 時間毎

(2022 年 1 月の添付文書)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

(参考情報)

・FDA 分類：該当なし。

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026 年 2 月時点)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from a small number of postmarketing cases with PRIMAXIN® use in pregnancy are not sufficient to identify any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Developmental toxicity studies with imipenem and cilastatin sodium (alone or in combination) administered to mice, rats, rabbits, and monkeys at doses 0.4 to 2.9 times the recommended human dose (RHD), (based on body surface area), showed no drug-induced fetal malformations. Embryofetal development studies with imipenem/cilastatin administered to cynomolgus monkeys at doses similar to the RHD (based on body surface area) showed an increase in embryonic loss (<i>see Data</i>). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies within the general population.</p> <p><u>Data</u> <u>Animal Data</u> Reproductive toxicity studies with imipenem and cilastatin (alone or in combination) administered to mice, rats, and rabbits showed no evidence of effects on embryofetal (mice, rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development. Imipenem was administered intravenously to rats (gestation days (GD) 7 to 17) and rabbits (GD 6 to 18) at doses up to 900 and 60 mg/kg/day, respectively, approximately 2.9 and 0.4 times the RHD (based on body surface area). Cilastatin was administered subcutaneously to rats (GD 6 to 17) and intravenously to rabbits (GD 6 to 18) at doses up to 1000 and 300 mg/kg/day, respectively, approximately 3.2 and 1.9 times the RHD (based on body surface area). Imipenem/cilastatin was administered intravenously to mice at doses up to 320 mg/kg/day (GD 6 to 15). In two separate studies, imipenem/cilastatin was administered to rats (GD 6 to 17 and GD 15 to day 21 postpartum) both intravenously at doses up to 80 mg/kg/day and subcutaneously at 320 mg/kg/day. The higher dose</p>

X II. 参考資料

	<p>is approximately equal to the RHD (based on body surface area). Imipenem/cilastatin administered intravenously to pregnant cynomolgus monkeys during organogenesis at 100 mg/kg/day, approximately 0.6 times the RHD (based on body surface area), at an infusion rate mimicking human clinical use, was not associated with fetal malformations, but there was an increase in embryonic loss relative to controls. Imipenem/cilastatin administered to pregnant cynomolgus monkeys during organogenesis at 40 mg/kg/day by bolus intravenous injection caused significant maternal toxicity including death and embryofetal loss.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There are insufficient data on the presence of imipenem/cilastatin in human milk, and no data on the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PRIMAXIN® and any potential adverse effects on the breastfed child from PRIMAXIN® or from the underlying maternal condition.</p>
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は、以下のとおりであり、海外添付文書記載とは異なる。

小児に対する推奨投与量は「X II. 1. 主な外国での発売状況」の項参照。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児に対する臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年2月時点)	<p>8.4 Pediatric Use Use of PRIMAXIN® in pediatric patients is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of PRIMAXIN® in adults and clinical studies in pediatric patients. PRIMAXIN® is not recommended in pediatric patients with CNS infections because of the risk of seizures. PRIMAXIN® is not recommended in pediatric patients less than 30 kg with renal impairment, as no data are available.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

チエナム®点滴静注用 0.5 g l パイアルの配合試験結果（輸液）

判 定	配 合 薬 剤	
	販 売 名	販 売 名
6 時間で 残存率 90%以上	大塚生食注※1 大塚糖液 5%※1 キリット注 5%※1 キリットミン B KN 補液 1A※1 KN 補液 3B KN 補液 4A	KN 補液 4B KN 補液 1B※1 5%フルクトン®1)注※1 マルトス®1)-10※1 低分子デキストラン L 注 低分子デキストラン糖注
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※1 アクチット®1)注 ポタコール®1)R KN 補液 3A ヴィーン®1)D 注※1	ソリタ®1)-T3※3 ハルトマン®1)液 pH:8※3 ラクテック®1)注 ラクテック®1)G 注
力価低下 3 時間で 残存率 90%未満	プロテアミン 12X 注射液※1 ラクテック®1)D 注 フルクトラクト®1)注 KN 補液 2A KN 補液 MG3 号 ピーエヌツイン®1)-1 号 EL-3 号※3	メイロン®1)※1 アミノレバン®1) プラスアミノ®1) ダイアニール®1)PD-2 4.25※2 KN 補液 2B

<配合方法>

チエナム®点滴静注用 0.5 g を輸液 500 mL に溶解した。

※1：チエナム®点滴静注用 0.5 g を輸液 100 mL に溶解した。

※2：チエナム®点滴静注用 0.5 g を輸液 1000 mL に溶解した。

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

®1)：登録商標

ⅩⅢ. 備考

チエナム®点滴静注用 0.5 g 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	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 0.5 g	注射用フォーチミシン® ¹⁾
	サンセファール® ¹⁾ 静注用 1 g	ダラシン® ¹⁾ S 注射液 600 mg
	シオマリル® ¹⁾ 静注用 1 g	静注用ホスミシン® ¹⁾ S
	スルペラゾン® ¹⁾ 静注用	フラビタン® ¹⁾ 注射液 20 mg
	セフォビッド® ¹⁾ 注射用 1 g	メタボリン® ¹⁾ 注射液
	セフメタゾン® ¹⁾ 静注用 1 g	メチコバル® ¹⁾ 注射液
	タケスリン® ¹⁾ 静注用 0.5 g	注射用アプレゾリン® ¹⁾
	トミボラン® ¹⁾ 静注用	インデラル® ¹⁾ 注射液 2 mg
	パンスボリン® ¹⁾ 静注用 1 g	エホチール® ¹⁾ 注射液
	フルマリン® ¹⁾ 静注用	MDS コーワ静注
	モダシン® ¹⁾ 静注用	グリセオール® ¹⁾ 注
	アマスリン® ¹⁾ 静注用	ジゴシン注
	ドイル® ¹⁾ 注射用	ニコリン® ¹⁾ 注射液
	ペントシリン® ¹⁾ 注射用 1 g	ラシックス® ¹⁾ 注
	注射用硫酸アミカシン萬有 200 mg	アロテック® ¹⁾ 注射液
	イセパシン® ¹⁾ 注射液	メチエフ® ¹⁾ 注射液
	ゲンタシン® ¹⁾ 注 60	アドナ® ¹⁾ (AC-17)注射液(静注用)
	サガミシン® ¹⁾ 注 60	ソル・コーテフ® ¹⁾ 250
	シセプチン® ¹⁾ 注射液 50 mg	ソル・メドロール® ¹⁾ 125
	トブラシン® ¹⁾ 注	デカドロン® ¹⁾ 注射液
	注射用パニマイシン® ¹⁾	水溶性プレドニン® ¹⁾ 50 mg
	ハベカシン® ¹⁾ 注射液	ガスター® ¹⁾ 注射用
		ソルコセル® ¹⁾ 「注」
		タガメット® ¹⁾ 注射液
	アドリアシン® ¹⁾ 注	ビスラーゼ® ¹⁾ 注射液 20 mg
	注射用エンドキサン® ¹⁾	セルシン® ¹⁾ 注
	オンコビン® ¹⁾	プリンペラン® ¹⁾ 注射液
	キロサイド® ¹⁾ 注	注射用エフオーワイ® ¹⁾
	ピシバニール® ¹⁾ 1KE	ミラクリッド® ¹⁾ 注射液
	注射用フィルデシン 1 mg	アタラックス® ¹⁾ P 注射液
	フェロン® ¹⁾	ブスコパン® ¹⁾ 注射液
	ブレオ® ¹⁾	ベニロン® ¹⁾
	ペブレオ® ¹⁾ 注 5 mg	アスパラ® ¹⁾ K 注射液
	注射用メソトレキセート® ¹⁾ 50 mg	セファランチン® ¹⁾ 注射液
	ランダ® ¹⁾ 注	ジフルカン® ¹⁾ 静注液 0.2%
	レンチナン® ¹⁾ <山之内>	メチロン® ¹⁾ 注 25%
	アリナミン® ¹⁾ F50 注	カイトリル® ¹⁾ 注
	パントシン® ¹⁾ 注 10%	ゾフラン® ¹⁾ 注 4
	パントール® ¹⁾ 注射液 500 mg	セロトーン® ¹⁾ 注

XIII. 備考

チエナム®点滴静注用 0.5 g l 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	販 売 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® ¹⁾ 注射液	ビタメジン® ¹⁾ 静注用
	ビタシミン® ¹⁾ 注射液 500 mg 静注用ビタノイリン® ¹⁾	注射用ルシドリール® ¹⁾ 水溶性ハイドロコートン®注射液 500 mg
力価低下 3 時間で 残存率 90%未満	アザクタム® ¹⁾ 注射用	イノバン® ¹⁾ 注 200 mg
	点滴静注用ミノマイシン® ¹⁾	ネオフィリン® ¹⁾ 注
	5-FU 注協和	点滴静注用ゾビラックス® ¹⁾
	注射用フトラフル® ¹⁾ M.V.I.注「エスエス」 ネオラミン・スリービー® ¹⁾ 液(静注用)	強力ネオミノファーゲンシー® ¹⁾

<配合方法>

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

