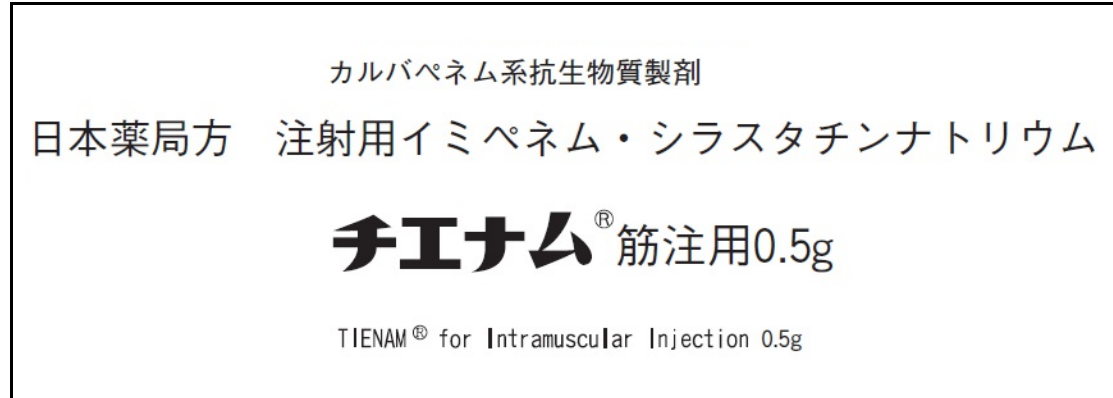


## 医薬品インタビューフォーム

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



剤 形	筋注用懸濁注射剤（添付リドカイン注射液に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バイアル中にイミペネム水和物（イミペネムとして）/シラスタチンナトリウム（シラスタチンとして）0.5g（力価）/0.5gを含有懸濁用液として日本薬局方リドカイン注射液（0.5w/v%）2mLを添付
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4月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1993年9月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>MSD株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問 い 合 わ せ 窓 口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.msconnect.jp/">https://www.msconnect.jp/</a>

本IFは2021年7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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
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	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>14</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	14
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用 .....	14
2. 一般名.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>24</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移 .....	24
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	25
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.....	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	4. 吸収 .....	26
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	5. 分布 .....	27
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7	7. 排泄 .....	34
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.....	35
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	9. 透析等による除去率 .....	35
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者 .....	35
2. 製剤の組成.....	8	11. その他 .....	35
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	9	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>36</b>
4. 力価.....	9	1. 警告内容とその理由 .....	36
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9	2. 禁忌内容とその理由 .....	36
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..	36
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..	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10	5. 重要な基本的注意とその理由.....	37
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	38
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用 .....	40
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用 .....	41
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	47
		10. 過量投与 .....	47

11. 適用上の注意.....	47	<b>XI. 文献</b> .....	<b>56</b>
12. その他の注意.....	48	1. 引用文献.....	56
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>49</b>	2. その他の参考文献.....	57
1. 薬理試験.....	49	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>58</b>
2. 毒性試験.....	51	1. 主な外国での発売状況.....	58
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>54</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	58
1. 規制区分.....	54	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>59</b>
2. 有効期間.....	54	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.....	59
3. 包装状態での貯法.....	54	2. その他の関連資料.....	59
4. 取扱い上の注意.....	54		
5. 患者向け資材.....	54		
6. 同一成分・同効薬.....	54		
7. 国際誕生年月日.....	54		
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.....	54		
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.....	55		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	55		
11. 再審査期間.....	55		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	55		
13. 各種コード.....	55		
14. 保険給付上の注意.....	55		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

チエナム<sup>®</sup>筋注用 0.5 g (以下、本剤) は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) 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、腎酵素 dehydropeptidase-I (DHP-I) の阻害剤であるシラスタチンナトリウムを 1:1 の割合で配合した抗生物質である。主成分であるイミペネムは、1976 年、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* から産生されるチエナマイシンの誘導體で、従来のセフェム系及びペニシリン系抗生物質とは構造を異にする、全く新しい系統のカルバペネム系抗生物質である。

一方、シラスタチンナトリウムは、イミペネムの尿中回収率を高める為に開発され、配合された薬剤であり、それ自身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。

各国ともチエナム<sup>®</sup>の特性を十分に発揮させるため、点滴用製剤を第一優先に開発が進められ、本邦においても、1987 年 9 月 9 日にチエナム<sup>®</sup>点滴用\*が発売された。

しかしながら、実際の臨床の場合においては、静脈確保が困難であるなど、点滴用製剤が用法の点で不適切として使用が見送られることがあり、筋注用製剤の開発が望まれた。

本邦では、米国を初めとする海外での知見を基に、1989 年 10 月より臨床試験が実施された。その結果、本剤は、1 回 0.25 g\*\* (力価) 又は 0.5 g (力価) の 1 日 2 回投与により、チエナム<sup>®</sup>点滴用製剤に劣らない効果を示すことが示唆され、1993 年 7 月 2 日に承認を取得した。

また、2004 年 9 月 30 日の抗菌薬の再評価結果を受けて、本剤の適応菌種・適応症の表示が変更になった。

\*チエナム<sup>®</sup>点滴用は、チエナム<sup>®</sup>点滴静注用に名称変更 (2008 年 6 月)

\*\*0.25 g (力価) は 2008 年 4 月 1 日より薬価削除

## 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) 点滴時に比べ、約 4 倍に延長した血中濃度半減期を有する (「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)。

(3) 軽度～中等症の感染症に良好な臨床効果を示す (「V. 治療に関する項目」の項参照)。

(4) 安全性

臨床試験 (治験)

主な副作用は発疹、下痢、嘔気、嘔吐であった。また、臨床検査値異常としては AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、好酸球増多等がみられた。

使用成績調査 (再審査終了時)

主な副作用 (副作用と判定した臨床検査値異常を含む) は、ALT 上昇、AST 上昇、肝機能障害、Al-P 上昇、BUN 上昇、赤血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、好酸球増多 (症)、食欲不振、注射部疼痛等であった。

なお、中枢神経系の副作用として全身痙攣、痙攣が認められた。

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)

## I. 概要に関する項目

---

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、静脈確保困難（血管が細い、肥満、他）等、点滴用製剤が用法の点で不適切として使用が見送られる症例にも使用できる筋注用製剤であり、1バイアルにつき 0.5 g（力価）／0.5 g に対し添付の日局リドカイン注射液（0.5 w/v%）を 2 mL 用い、よく振盪して懸濁し筋肉内注射する。  
（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

### 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<sup>®</sup>筋注用 0.5 g

#### (2) 洋名

TIENAM<sup>®</sup> for Intramuscular Injection 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<sup>®</sup>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)

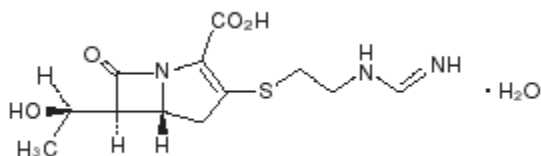
#### (3) ステム (stem)

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

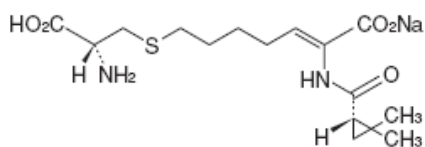
シラスタチンナトリウム：不明

### 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: $C_{16}H_{25}N_2 Na O_5S$   
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： $E_{1\%}^{1\text{cm}}(298 \text{ nm}) = 280 \sim 314$

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の実験では、粉末表面にわずかに着色が認められた以外、他の項目に変化は認められなかった。

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

本剤は、用時懸濁（添付日本薬局方リドカイン注射液）して用いる筋注用懸濁注射剤（粉末）である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	チエナム®筋注用 0.5 g
容器	バイアル
性状	白色～淡黄白色の粉末である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

販売名	チエナム®筋注用 0.5 g
容器	バイアル
懸濁用液 懸濁用量	日本薬局方 リドカイン注射液 (0.5 w/v%) 2 mL
pH	6.0～7.5
浸透圧比	約 5 (生理食塩液に対する比)

粒子径：用時懸濁して用いる注射剤であるので、懸濁時の粒子径を確認した。

本剤 0.5 g (力価) /0.5 g を 2 mL のリドカイン注射液 0.5% に懸濁した後、顕微鏡により観察した結果、懸濁時の粒子径は 40 µm 以下で、日抗基に適合した。

また、22 ゲージ (外径約 0.70 mm) の注射針を用いて吸引、排出操作を行ったところ、いずれのロットも注射針を塞がないことを確認した。

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素置換

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	チエナム®筋注用 0.5 g
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)

#### IV. 製剤に関する項目

##### (2) 電解質等の濃度

		Na 含有量
チエナム <sup>®</sup> 筋注用 0.5 g	0.5 g (力価)	1.39 mEq (32.1 mg)
チエナム <sup>®</sup> 点滴静注用 0.5 g (参考) *	0.5 g (力価)	1.63 mEq (37.6 mg)

\* : 炭酸水素 Na を含む

##### (3) 熱量

該当しない

#### 3. 添付溶解液の組成及び容量

懸濁用液として日本薬局方リドカイン注射液 (0.5 w/v%) 2 mL を添付している。

#### 4. 力価

イミペネム水和物

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

イミペネム水和物 (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S · H<sub>2</sub>O) 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)

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の長期保存試験の結果は次のとおりである。

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温暗所	39 ヶ月	ガラス製 バイアル	外観、におい、pH、残余力価にほとんど変化を認めなかった。

なお、添付懸濁用液 (リドカイン注射液 0.5 w/v%) の安定性試験の結果は次のとおりである。

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	6 ヶ月	ガラス製アン プル	外観、pH、確認試験 (3 種類)、定量、無菌試験の結果、経時変化なし。
40°C 75%RH	6 ヶ月	ガラス製アン プル	外観、pH、確認試験 (3 種類)、定量、無菌試験の結果、経時変化なし。

#### 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

懸濁液調製後は速やか (30 分以内) に使用すること。

#### IV. 製剤に関する項目

(参考)

本剤をリドカイン注射液 0.5 w/v% 2 mL に懸濁した時の 25°C における安定性は次のとおりである。

保存条件：25°C

試験項目	結果				
	調製直後	1 時間後	2 時間後	4 時間後	6 時間後
外 観	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	→	微黄褐色の懸濁液	黄褐色の懸濁液
pH	6.84	6.70	6.57	6.30	6.06
残存力価 (%)					
イミペネム	100	98.9	97.6	94.8	91.4
シラスチンナトリウム	100	98.8	97.5	93.8	91.0
リドカイン	100	-	-	-	100.1

#### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「XIII. 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

[日局リドカイン注射液 (0.5 w/v%) 2 mL 添付]

##### (3) 予備容量

##### (4) 容器の材質

バイアル	ゴム栓	キャップ	添付のアンブル
ガラス	ゴム	金属 ポリプロピレン	ガラス

#### 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®筋注用 0.5 g キャップ色：赤

チエナム®点滴静注用 0.5 g キャップ色：青

## 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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、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〉

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

### 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〉

5.1 「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>1)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

##### 〈効能共通〉

5.2 重症・難治性感染症の場合には、点滴用製剤を用いること。

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

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

5.2 本剤は重症例に対する投与でも高い有効率を示したが、筋注時の最高血中濃度が点滴静注時より低く、かつ、遅れて現れるという特性を考慮すると、短時間に MIC の数倍もの高い血中濃度を得る必要性が高いと考えられる重症もしくは難治性感染症には点滴静注用製剤を用いるべきものと考えられる。

### 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 回に分割し、筋肉内へ注射する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

筋肉内注射に際しては、本剤 0.5 g（力価）／0.5 g に対し添付の日局リドカイン注射液（0.5 w/v%）を 2 mL 用い、よく振盪して懸濁する。

（解説）

本剤は、1 バイアルにつき 0.5 g（力価）／0.5 g に対し添付の日局リドカイン注射液（0.5 w/v%）を 2 mL 用い、よく振盪して懸濁し筋肉内注射する。

#### (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。



## V. 治療に関する項目

### 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

筋肉内投与は、静脈内注射が困難等のやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。

(解説)

本剤は重症例に対する投与でも高い有効率を示したが、筋注時の最高血中濃度が点滴静注時より低く、かつ、遅れて現れるという特性を考慮すると、短時間に MIC の数倍もの高い血中濃度を得る必要性が高いと考えられる重症もしくは難治性感染症には点滴静注用製剤を用いるべきものと考えられる。

### 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 18 名に対して本剤 250 mg/250 mg、500 mg/500 mg 及び 750 mg/750 mg (イミペネム/シラスチンナトリウム) を 250 mg/250 mg につき 1 mL のリドカイン溶液で懸濁して各群 6 名の被験者に単回投与した結果、5 名に注射部位の副作用 (軽度そう痒感や軽度疼痛) の発現が認められた以外、血圧、脈拍数、体温及び臨床検査値に異常変動は認められなかった。また、本剤 500 mg/500 mg (n=6) を 1 日 2 回 5 日間連続筋肉内投与した結果、注射部位の疼痛は認められず、他は単回投与試験と同様の結果であった<sup>2)</sup>。

#### (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

該当資料なし

##### 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 3,382 例中、副作用 (副作用と判定した臨床検査値異常を含む) は 98 例 (2.90%)、144 件に認められた。主なものは、ALT (GPT) 上昇 16 件 (0.47%)、AST (GOT) 上昇 15 件 (0.44%)、肝機能障害 14 件 (0.41%)、Al-P 上昇 7 件 (0.21%)、BUN 上昇 7 件 (0.21%)、赤血球減少 7 件 (0.21%)、ヘマトクリット値減少 7 件 (0.21%)、ヘモグロビン減少 6 件 (0.18%)、好酸球増多 (症) 5 件 (0.15%)、食欲不振 4 件 (0.12%)、注射部疼痛 4 件 (0.12%) 等であった。なお中枢神経系の副作用として全身痙攣 1 件 (0.03%)、痙攣 1 件 (0.03%) が認められた<sup>3)</sup>。

V. 治療に関する項目

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

国内で実施された臨床試験のうち、筋注用製剤 235 例及び点滴用製剤 2,313 例（3種の比較試験を含む）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る。筋注用製剤における総有効率は 79.7%を示した。

（副島林造 他: Chemotherapy, 40(1): 60, 1992 などより集計）

疾患別臨床効果

感染症		筋注用製剤		点滴用製剤	
		有効率（有効以上）		有効率（有効以上）	
		例数	%	例数	%
敗血症 <sup>†</sup>				43/71	60.6
感染性心内膜炎 <sup>†</sup>				2/3	66.7
外科・整形外科 感染症	骨髄炎	-		41/53	77.4
	関節炎	-		16/19	84.2
	創傷の二次感染	1/1	100	36/43	83.7
呼吸器感染症	気管支炎	8/11	72.7	128/174	73.6
	気管支拡張症（感染時）	6/7	85.7	43/60	71.7
	慢性呼吸器疾患の二次感染	-		33/38	86.8
	肺炎	30/40	75.0	316/380	83.2
	肺化膿症	-		34/43	79.1
	膿胸	-		7/14	50.0
尿路感染症	腎盂腎炎	19/25	76.0	181/222	81.5
	膀胱炎	44/57	77.2	294/372	79.0
	前立腺炎	-		14/16	87.5
肝・胆道感染症	胆嚢炎	11/14	78.6	24/24	100
	胆管炎	8/9	88.9	24/29	82.8
	肝膿瘍	-		4/7	57.1
腹膜炎		15/22	68.2	116/149	77.9
婦人科領域 感染症	子宮付属器炎	-		35/35	100
	子宮内感染	43/46	93.5	91/102	89.2
	骨盤死腔炎	-		22/29	75.9
	子宮旁結合織炎	-		6/8	75.0
	バルトリン腺炎	-		18/18	100
眼科領域 感染症	角膜潰瘍 <sup>†</sup>			5/5	100
	全眼球炎 <sup>†</sup>			2/4	50.0
合計		185/232	79.7	1,535/1,918	80.0

†：筋注用製剤において敗血症、感染性心内膜炎、角膜潰瘍及び全眼球炎は、適応疾患ではない。これら疾患に対しては点滴用製剤を用いること。

注）疾患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

### 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、菌体は球形化し bulge を形成して速やかに溶菌する。

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

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) イミペネムの PBP に対する親和性<sup>4)</sup> (*in vitro*)

<i>E.coli</i> K-12 PBPs	ID <sub>50</sub> <sup>*</sup>						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 <sub>50</sub> <sup>*</sup>						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

<sup>\*</sup><sup>14</sup>C-PCG の結合を 50%阻害する濃度

VI. 薬効薬理に関する項目

2)  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性

イミペネムは $\beta$ -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 $\beta$ -ラクタマーゼに対し阻害作用を示す (*in vitro*)<sup>5)</sup>。

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

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

相対加水分解率とは、PCGのPCase又はCERのCSase、CXaseによる加水分解率を100とした時の相対値を示す。  
 接種菌量： $10^6$  cells/mL                      \*：適応外菌種                      \*\*：km値

3) 効果は殺菌的か静菌的か

殺菌的に作用する<sup>5)</sup>。

4) 抗菌スペクトル<sup>4),5),6),7),8),9)</sup>

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、 $\beta$ -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 $\beta$ -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）<sup>7)</sup>

菌名	MIC (μg/mL)				
	Imipenem	CPZ	CZX	LMOX	PIPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.025	*3.13	*25	*12.5	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> MS 353	0.013	*1.56	*3.13	*6.25	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	≦ 0.006	*0.78	*1.56	*3.13	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.025	*1.56	*3.13	*6.25	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	0.013	*1.56	*6.25	*12.5	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.006	0.1	0.013	*3.13	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.013	0.2	0.05	*3.13	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.013	0.1	0.05	*3.13	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 14	0.006	0.05	0.025	*1.56	0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≦ 0.006	0.1	0.025	*1.56	0.1
<i>Streptococcus saliverius</i> IFO 3350	1.56	50	> 100	*> 100	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	1.56	*6.25	*> 100	*> 100	6.25
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	*3.13	*0.2	*≦ 0.006	*0.05	*0.2
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	*0.05	*1.56	*50	*12.5	*0.78
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	*0.025	*6.25	*50	*12.5	*1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	*0.025	*0.78	*3.13	*6.25	*0.39
<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：10<sup>6</sup> 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) 7)

菌名	MIC(μg/mL)							
	Imipenem		CPZ		CZX		PIPC	
	**10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<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. morgani</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>Y. 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）<sup>6)</sup>

菌名	MIC (μg/mL)					
	Imipenem	CLDM	CPZ	LMOX	CMX	CZX
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.1	0.05	*0.78	*3.13	0.2	0.05
<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i> ATCC13953	0.013	0.025	*0.39	*3.13	0.39	0.39
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735	0.1	0.05	0.39	*25	0.1	0.39
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823	0.1	0.025	0.78	*25	0.39	0.78
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	*0.1	*0.013	*0.2	*1.56	*0.1	*0.39
<i>Eubacterium cylindroides</i> ATCC 27803	*0.39	*0.025	*3.13	*25	*1.56	*1.56
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	*0.05	*0.2	*0.2	*6.25	*0.025	*3.13
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 6919	*≤ 0.006	*0.013	*0.025	*0.1	*0.013	*≤ 0.006
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	*0.05	*0.013	*0.1	*1.56	*0.2	*0.2
<i>Clostridium ramosum</i> ATCC 25582	*0.78	*0.78	*0.39	*6.25	*0.39	*6.25
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	*0.1	*0.025	*≤ 0.006	*0.1	*0.05	*0.05
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 3624	*0.1	*0.025	*≤ 0.006	*0.39	*≤ 0.006	*0.025
<i>Clostridium 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：10<sup>6</sup> 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）<sup>7)</sup>

菌名	MIC(μg/mL)							
	Imipenem		CPZ		CZX		PIPC	
	** 10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. saccharolyticus</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<sup>10),11),12)</sup>

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 MIC<sub>80</sub> 値は MIC<sub>50</sub> 値と接近しており、耐性株の存在の少なさが示唆される。

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

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

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

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 (MIC<sub>80</sub>)

菌名		株数	シラスタチン	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
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	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
肺炎球菌*		30	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
エンテロコッカス・フェカーリス		108	0.78	1.56
エンテロコッカス・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
プロビデンシア・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： $10^6$  cells/mL

VI. 薬効薬理に関する項目

7) MBC<sup>5)</sup>

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。

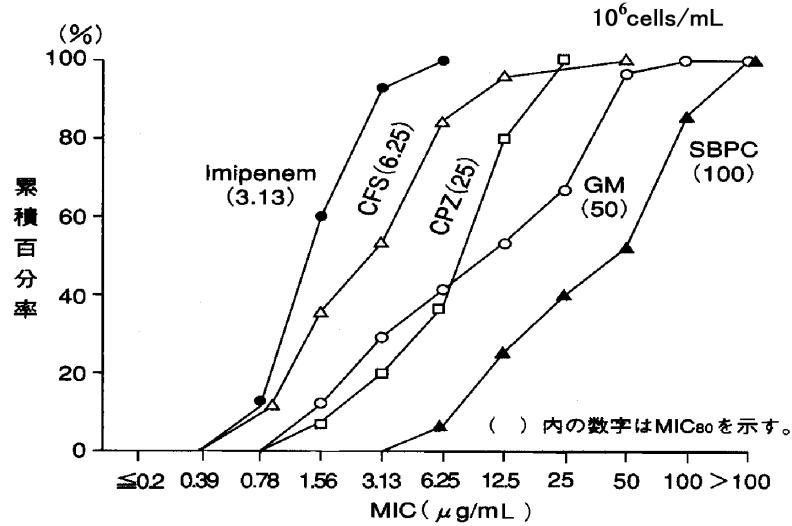
菌名	Imipenem		CMX		CTX		CPZ	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>S. aureus</i> FDA209PJC-1	< 0.01	0.01	*3.13	*6.25	*3.13	*6.25	*0.78	*1.56
<i>S. aureus</i> Terajima	0.01	0.01	*3.13	*12.5	*0.78	*1.56	*0.78	*0.78
<i>S. aureus</i> MS 353	0.03	0.03	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78	*0.78
<i>S. pyogenes</i> Cook	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. morgani</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

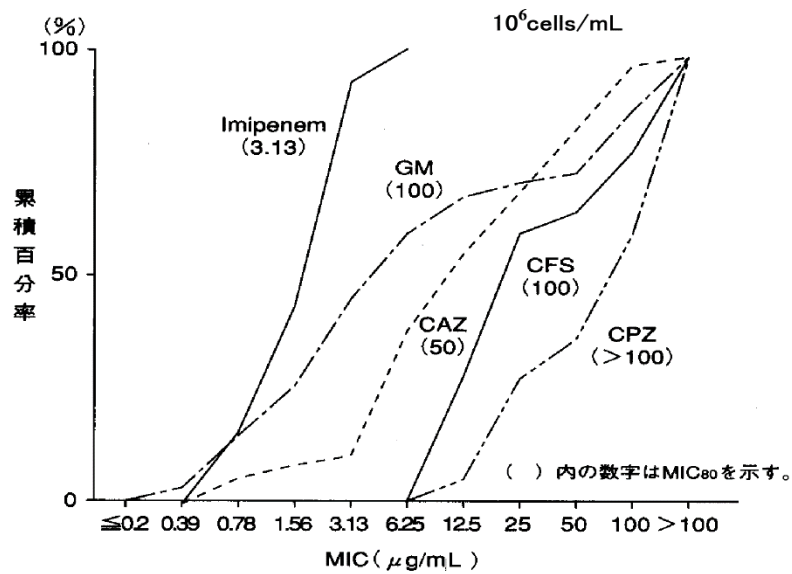
8) 交差耐性

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<sup>4)</sup>。

—GM、SBPC耐性*P. aeruginosa*(37株)の感受性分布—



—CFS耐性*P. aeruginosa*(35株)の感受性分布—



(3) 作用発現時間・持続時間

原因菌、重症度等により異なる。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

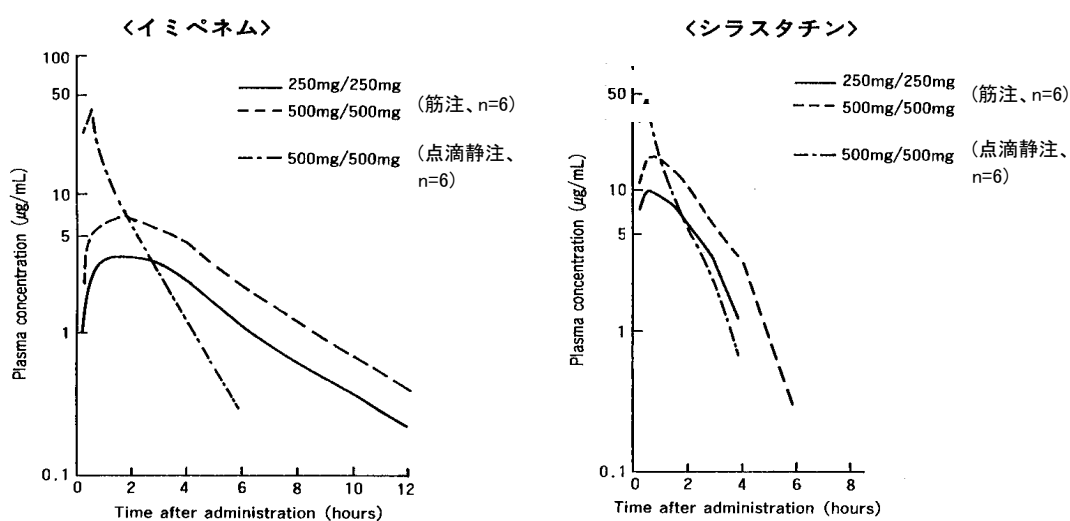
#### (1) 治療上有効な血中濃度

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<sup>2)</sup>

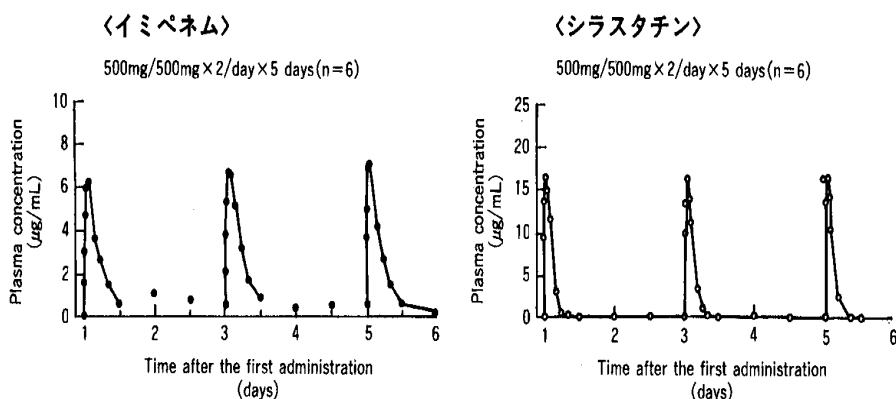
##### 1) 単回投与（健康成人）

健康成人男子（各群 n = 6）に対し、本剤 500 mg（力価）及び 250 mg（力価）を筋注（リドカイン注射液 0.5% に懸濁して投与）した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度は、下図のとおりであり、イミペネムの血中濃度は用量依存性を示した。



##### 2) 連続投与（健康成人）

健康成人男子（n = 6）に対し、本剤 500 mg（力価）を 12 時間ごとに 9 回連続投与（リドカイン注射液 0.5% に懸濁して筋注）した時のイミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度は、下図のように推移し連続投与による蓄積性はイミペネム、シラスタチン共に認められなかった。



注）本剤の承認用量は、通常成人に 1 日 0.5～1.0 g（力価）であり、年齢・症状により適宜増減する。

**(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

**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**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

〈イミペネム〉<sup>2)</sup>

単回投与 血漿クリアランス：12.8 (L/hr) (健康成人、500 mg 筋注)

連続投与 血漿クリアランス：11.5 (L/hr) (健康成人、500 mg 筋注、9回投与後)

〈シラスタチン〉<sup>2)</sup>

単回投与 血漿クリアランス：11.5 (L/hr) (健康成人、500 mg 筋注)

連続投与 血漿クリアランス：12.0 (L/hr) (健康成人、500 mg 筋注、9回投与後)

注) 本剤の承認用量は、通常成人に1日 0.5～1.0 g (力価) であり、年齢・症状により適宜増減する。

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(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

バイオアベイラビリティ

本剤 500 mg（力価）筋注時の AUC（0～∞）から求めたバイオアベイラビリティは 94.4%（イミペネム）であった<sup>2)</sup>。

1) 単回投与時の薬動的パラメータ

〈イミペネム〉

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	[AUC] <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg・hr/mL)	CLp (L/hr)
500 mg	7.42	1.92	3.8	39.6	12.8
250 mg	3.61	1.58	3.0	20.2	13.0

〈シラスタチン〉

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	[AUC] <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg・hr/mL)	CLp (L/hr)
500 mg	18.0	0.79	1.0	45.1	11.5
250 mg	10.4	0.67	1.0	24.3	10.6

2) 連続投与時の薬動的パラメータ（本剤 500 mg（力価）を 12 時間ごとに 9 回連続筋注したときのデータ）

〈イミペネム〉

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	[AUC] <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg・hr/mL)	CLp (L/hr)
1 回目	6.45	2.17	3.5	33.1	13.6
5 回目	7.15	2.17	3.7	40.3	11.0
9 回目	7.53	1.67	4.4	38.6	11.5

〈シラスタチン〉

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	[AUC] <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg・hr/mL)	CLp (L/hr)
1 回目	17.5	1.17	1.1	45.0	11.4
5 回目	16.9	1.08	1.2	45.5	11.2
9 回目	19.2	0.96	1.0	42.9	12.0

（参考）

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又は静注した際のイミペネムの血漿中濃度を比較検討した結果、イミペネムの最高血漿中濃度と AUC は、シラスタチンを併用することにより、投与経路に関わらず軽度増大した。筋注時のイミペネムの血漿中消失半減期は、静注時に比し、シラスタチン併用の有無に関わらず 3 倍以上延長された。一方、イミペネム/シラスタチン投与時のシラスタチンの血漿中消失半減期には、投与経路による差はほとんど認められなかった<sup>10)</sup>。

VII. 薬物動態に関する項目

イミペネムの薬動学的パラメータ (n = 1)

投与経路	イミペネム/ シラスタチン 投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	[AUC] <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg·hr/mL)
筋肉内	13/0	6.0	2.3	36.3
筋肉内	13/13	9.0	2.4	44.8
静脈内	5/0	20.0	0.70	19.0
静脈内	5/4	30.0	0.73	22.0

シラスタチンの薬動学的パラメータ (n = 1)

投与経路	イミペネム/ シラスタチン 投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	[AUC] <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg·hr/mL)
筋肉内	13/13	12.6	1.2	26.0
静脈内	5/4	21.0	0.95	14.26

注) 本剤の承認用量は、通常成人に1日 0.5~1.0 g (力価) であり、年齢・症状により適宜増減する。

5. 分布

[分布] に関する筋注用製剤の該当資料なし。参考として点滴用製剤のデータを示す。

(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〉

産婦 (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<sup>13)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

授乳婦 76 例にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分で点滴静注した時、イミペネムの母乳中濃度は投与開始 1~5 時間で<0.2~0.5 μg/mL であった。シラスタチンの母乳中濃度は検出限界値 (1 μg/mL) 以下であった<sup>14)</sup>。

分娩した褥婦 12 例にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分で点滴静注した時、イミペネムの母乳中濃度は投与開始 0~6 時間で測定限界値 (0.2 μg/mL) 以下~0.52 μg/mL を示し、1 例で 1.84 μg/mL を示した他は他のセフェム系抗生物質と同等であった。シラスタチンの母乳中濃度は全例で測定限界値 (0.5 μg/mL、あるいは 1.0 μg/mL) 以下であった<sup>15)</sup>。



#### (4) 髄液への移行性

##### 1) 小児

年齢 15 日～2 ヶ月、3.1～5.8 kg の小児化膿性髄膜炎 3 例 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/kg～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、シラスタチンもほぼ同様の推移濃度を示した<sup>16)</sup>。

##### 2) 成人

70 才の緑膿菌性髄膜炎患者 1 例に、イミペネム/シラスタチン 2 g (力価) /2 g/日 3 日間、3 g (力価) /3 g/日 6 日間点滴静注で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<sup>17)</sup>。

注) 本剤の承認用量は、通常成人に 1 日 0.5～1.0 g (力価) であり、年齢・症状により適宜増減する。

#### (5) その他の組織への移行性

##### 喀痰中濃度

慢性気道感染患者にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分で、あるいは 1.0 g (力価) /1.0 g を 60 分で点滴静注した時のイミペネムの最高喀痰中濃度は各々 1.6 及び 2.7 µg/mL であった<sup>18)</sup>。

##### 前立腺組織・前立腺液中移行

前立腺肥大症もしくは慢性前立腺炎患者にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注した時のイミペネムの前立腺組織及び前立腺液への移行は、血中濃度の 19～29% (55～160 分で 1.2～9.8 µg/g) 及び 2% (90 分で < 0.2～0.3 µg/mL) であった<sup>19)</sup>。

##### 胆汁中及び胆のう組織内濃度

外胆汁瘻造設患者 (n=5) にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注した時のイミペネムの最高胆汁中濃度は、投与開始 2 時間後に認められ、4.7 µg/mL であった<sup>20)</sup>。

胆のう摘出患者 (n=12) にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注した時のイミペネムの胆のう胆汁中濃度は 1.9～6.0 µg/mL (平均 3.6 µg/mL) を示し、シラスタチンは 3.9～60.1 µg/mL (平均 25.5 µg/mL) であった<sup>21)</sup>。

また、胆のう摘出患者 (n=17) にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注した時のイミペネムの胆のう組織内濃度は、0.5～11.4 µg/mL (平均 3.1 µg/mL) を示し、シラスタチンは 2.7～14.6 µg/mL (平均 5.5 µg/mL) であった<sup>21)</sup>。

##### 腹腔内浸出液濃度

胃癌患者 (n=3) にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 1 日 2 回点滴静注した時のイミペネムの平均浸出液中濃度は、術後第 1 日目 2.2 µg/mL、第 2 日目 1.1 µg/mL、第 3 日目 1.3 µg/mL であった<sup>22)</sup>。

##### 子宮組織内濃度

子宮全摘除術を施す患者 (n=266) にイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注した時の子宮及び付属器官組織内へのイミペネム最高濃度は点滴終了時に得られ、9.4～17.0 µg/g (子宮内膜：9.4、子宮筋層：11.8、子宮頸部：16.2、子宮腔部：17.0、卵管：14.9、卵巣：13.3 µg/g) であり、約 7 時間で検出限界以下となった<sup>23)</sup>。

##### 骨盤死腔液中移行

子宮全摘除術施行患者 (n=15) に、イミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注した時のイミペネムの最高骨盤死腔液中濃度は投与 88 分後に得られ、その平均は 13.2 µg/mL を示し、その後緩やかに減少した<sup>23)</sup>。

VII. 薬物動態に関する項目

骨髄血への移行

人工股関節置換術及び人工骨頭置換術など施行患者 (n = 26) に、股関節部の手術に先立ちイミペネム/シラスタチン 0.5 g (力価) /0.5 g を 30 分点滴静注し、術中に得られる骨髄血を採取してその薬剤濃度を測定したところ、イミペネムの骨髄血中濃度は投与終了後 35 分で 50 µg/mL から 260 分で 3.8 µg/mL と緩やかに減衰し、血清中濃度と共に半減期は 1.62 時間であった<sup>24)</sup>。

<参考> 点滴用製剤における各組織移行性に関するデータ

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 (µg/mL or µg/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~40/40 mg/kg 30~60 分	3	7 回	IPM	2.0~14.4	30~75	16)
			4 回	CS	3.5~5.2		
	25.85 mg/25.85 mg~ 12.9 mg/12.9 mg/kg 30 分	1 (3回測定)	IPM	5.4~14.4	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	25)	
<肝・胆道系> 胆汁	0.5 g/0.5 g 30 分	5	IPM	0.2~11.1 (平均 : 0.6~ 4.7)	60~360	20)	
	0.5 g/0.5 g 30 分	IPM 5 CS 2	IPM	N.D.~10.64	60~360	26)	
			CS	N.D.~9.22			
	0.5 g/0.5 g 30 分	4	IPM	N.D.~9.0	0~330	27)	
	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	N.D.~9.0 (平均 : 0.47 ~5.3)	30~330	28)	
	0.5 g/0.5 g 60 分	2	IPM	3.1、12.3	120	29)	
0.9、5.2				300			
1 g/1 g	9	IPM	平均 : 2.0~5.8	120~240	30)		
			IPM			平均 : 1.2~6.7	
胆汁	0.5 g/0.5 g 30 分	3	IPM	N.D.~5.6	60~360	21)	
			CS	N.D.~33.2			
胆嚢胆汁	0.5 g/0.5 g 30 分	12	IPM	1.9~6.0	60~140	21)	
			CS	3.9~60.1			
胆嚢組織	0.5 g/0.5 g 30 分	17	IPM	0.5~11.4	90~310	21)	
			CS	N.D.~14.6			
脾液	0.5 g/0.5 g 30 分	2	IPM	N.D.~3.39	30~480	31)	
<腹部> 腹腔内滲出液	0.5 g/0.5 g 30 分 ×2 回/日連続投与	3	IPM	1.1~2.2	1 日目~3 日目	22)	
腹水 (癌性腹水)	0.5 g/0.5 g 30 分	1	IPM	3.1~9.3	60~360	32)	
			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	24)
			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	33)
<呼吸器系> 喀痰	0.5 g/0.5 g 30 分	1	IPM	0.4~1.6	0~420	18)
	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	34)
胸水	0.5 g/0.5 g 60 分	7	IPM	平均 : 2.7~5.5	0~240	35)
			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	36)
			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	37)
乳突洞粘膜	0.5 g/0.5 g 30 分	6	IPM	1.82~12.3	0~80	37)
中耳粘膜 (乳突洞粘膜)	0.5 g/0.5 g 30 分	1	IPM	3.6	40	36)
			CS	19.2		
上顎洞粘膜	0.5 g/0.5 g 30 分	2	IPM	6.2~15.1	0~10	36)
			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	37)
嚢胞壁	1 g/1 g 60 分	18	IPM	1.42~17.5	-20~140	38)
上顎洞粘膜	1 g/1 g 60 分	2	IPM	2.18~6.94	51~69	38)
健常歯肉	1 g/1 g 60 分	2	IPM	0.67~2.57	68~175	38)
病変歯肉	1 g/1 g 60 分	1	IPM	11.4	-15	38)
腫瘍実質	1 g/1 g 60 分	1	IPM	6.34	65	38)

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	23)
卵巣	0.5 g/0.5 g 30分	208	IPM	13.3	0	23)
子宮筋層	0.5 g/0.5 g 30分	260	IPM	11.8	0	23)
子宮腔部	0.5 g/0.5 g 30分	224	IPM	17.0	0	23)
子宮頸部	0.5 g/0.5 g 30分	245	IPM	16.2	0	23)
子宮内膜	0.5 g/0.5 g 30分	245	IPM	9.4	0	23)
卵膜	0.5 g/0.5 g 30分	13	IPM	0.16~8.17	20~240	39)
			CS	N.D.~4.24		
胎盤	0.5 g/0.5 g 30分	9	IPM	0.13~3.19	20~240	39)
			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	23)
	0.5 g/0.5 g 30分	3	IPM	N.D.~9.4 (平均:08~79)	0~690	40)
		CS	N.D.~19.0 (平均:31~106)			
臍帯血	0.5 g/0.5 g 30分	3	IPM	1.96~10.27	66~184	13)
			CS	2.52~8.19		
羊水	0.5 g/0.5 g 30分	3	IPM	0.88~4.43	66~184	13)
			CS	< 0.5~4.29		
母乳	0.5 g/0.5 g 30分	76	IPM	< 0.2~0.5	30~270	14)
			CS	N.D.		
	0.5 g/0.5 g 30分	12	IPM	< 0.2~1.84	0~360	15)
			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	19)
	0.5 g/0.5 g 15分	5	IPM	0.04~0.46 (平均:0.22)	60	41)
前立腺組織	0.5 g/0.5 g 30分	4	IPM	1.2~9.8	55~165	19)
腎皮質	0.5 g/0.5 g 30分	4	IPM	16.4~78.9	90~115	19)
腎髄質	0.5 g/0.5 g 30分	4	IPM	14~102.5	90~115	19)
<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	42)
			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	25)

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	43)
			CS	58.6		
	250 mg/250 mg (小児 4 才) 30 分	1	IPM	23.1	360	43)
			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  $0.2\sim 0.005 \mu\text{g/mL}$  ( $\mu\text{g/g}$ )、CS では概ね  $1.0\sim 0.5 \mu\text{g/mL}$  ( $\mu\text{g/g}$ ) が検出限界値

<参考> 点滴用製剤における外国人の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> 膵臓組織	1 g/1 g 30 分	15	IPM	(平均) 6.0	120	44)
<腹部> 腹水	0.5 g/0.5 g 20 分	5	IPM	0~9.7 (平均: 17~48)	0~360	45)
			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	46)
関節液	1 g/1 g 詳細不明	12	IPM	4.0~11.0	60~240	47)
<呼吸系> 肺組織	1 g/1 g 40 分	11	IPM	0.2~15.0	0~120	48)
気管支分泌液	1 g/1 g 30 分	8	IPM	0.64~2.10	0~330	49)
<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: 182~299)	25~390	50)
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)	50)
<その他> 心臓弁	1 g/1 g 5 分間 bolus 投与	29	IPM	0.1~3.3	0~480	51)
心嚢液	1 g/1 g 40 分	10	IPM	1.8~22	15~135	48)
脳膿瘍	0.5 g/0.5 g (6 時間間 隔) 詳細不明	1	IPM	0.1	19 日	52)

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  $^{14}\text{C}$ -イミペネム/シラスタチン (10 mg/10 mg/kg) 又はイミペネム/ $^{14}\text{C}$ -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。

$^{14}\text{C}$ -イミペネム/シラスタチン (10 mg/10 mg/kg) 又はイミペネム/ $^{14}\text{C}$ -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： $^{14}\text{C}$ -イミペネム 下段： $^{14}\text{C}$ -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

〔代謝〕に関する筋注用製剤の該当資料なし。参考として点滴用製剤のデータを示す。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

外国人のデータでは、イミペネム/シラスタチンを静脈内投与したときのイミペネムの主たる代謝部位は腎であり、近位尿細管上皮細胞刷子縁に局在する DHP-I によって  $\beta$ -ラクタム環が水解開裂した代謝物（約 20%）を生じる。シラスタチンの代謝も主として腎で行われ、その主要代謝物は N-アセチル体（約 12%）である。

### (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。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として腎より排泄される。

### (2) 排泄率

健康成人男子 (n=6) に本剤を筋注した時の 24 時間までのイミペネムの平均尿中回収率は、500 mg (力価) /500 mg、250 mg (力価) /250 mg 投与でそれぞれ 48.0%、53.0%であった<sup>2)</sup>。

### (3) 排泄速度

健康成人男子 (n=6) に本剤を筋注した時の尿中イミペネム濃度は、500 mg (力価) /500 mg、250 mg (力価) /250 mg 投与とも 1~2 時間で最高値に達した。500 mg (力価) /500 mg 筋注時の尿中イミペネム濃度は、1 時間までで 582.7  $\mu\text{g/mL}$ 、1~2 時間で 973.5  $\mu\text{g/mL}$ 、2~4 時間で 637.3  $\mu\text{g/mL}$ 、4~6 時間で 329.7  $\mu\text{g/mL}$ 、8~10 時間で 56.6  $\mu\text{g/mL}$ 、10~12 時間で 65.80  $\mu\text{g/mL}$ 、12~15 時間で 29.3  $\mu\text{g/mL}$  であった。250 mg (力価) /250 mg 筋注時の尿中イミペネム濃度は、10~12 時間で 20.33  $\mu\text{g/mL}$  であった<sup>2)</sup>。

一方、尿中シラスタチン濃度は、500 mg (力価) 投与群では 1~2 時間で、また 250 mg (力価) 投与群では 0~1 時間で最高値に達した。その後速やかに低下し、500 mg (力価) 投与群では投与後 15~24 時間で、また 250 mg (力価) 投与群では 12~15 時間では検出限界値以下であった<sup>2)</sup>。

(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注した際のイミペネムの尿中回収率を比較検討した結果、イミペネムの尿中回収率は投与経路に関わらずシラスタチンの併用により著しく高まった<sup>10)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

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

〔透析等による除去率〕に関する筋注用製剤の該当資料なし。参考として点滴用製剤のデータを示す。

#### (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<sup>53)</sup>。

#### (2) 血液透析

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<sup>54)</sup>。

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 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]

2.3 リドカイン等のアニリド系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者 [添付の懸濁用液はリドカインを含有している。]

(解説)

\* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

2.1  $\beta$ -ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系等）に共通の注意事項である。このような患者は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。

2.3 このような患者はショックの再発の可能性が高いと考えられるため、本剤の投与は避ける必要がある。

### 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 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。

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
- 9.2.1 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]
- 9.2.2 クレアチニン-クリアランスが 20 mL/min 未満の患者  
有効性、安全性は試験されていない。  
血清クレアチニン値そのものは腎機能の正確な指標とはならない。クレアチニン-クリアランスは次の式により算出される。

$$\text{クレアチニン-クリアランス（男性）} = \frac{(\text{体重 kg}) \times (140 - \text{年齢})}{72 \times (\text{血清クレアチニン値 mg/dL})}$$

$$\text{クレアチニン-クリアランス（女性）} = 0.85 \times \text{上記算出値}$$

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 9.2.1 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。
- 9.2.2 クレアチニン-クリアランスが 20 mL/min 未満の患者における筋注用剤の臨床試験は実施していないことから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

**(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。点滴用製剤においてヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(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**

小児等に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

**(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]	点滴用製剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明

（解説）

チエナム®点滴静注用とバルプロ酸ナトリウムとの併用時、バルプロ酸の血中濃度が治療域以下に低下した症例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）

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

## 8. 副作用

### 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（0.1%未満、点滴用で0.14%）、呼吸停止（頻度不明）、意識障害（頻度不明）<sup>注)</sup>、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、9.2.1 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（頻度不明）<sup>注)</sup>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（頻度不明）<sup>注)</sup>、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（頻度不明）<sup>注)</sup>、骨髄抑制（頻度不明）<sup>注)</sup>、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（頻度不明）<sup>注)</sup>

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。

注) 点滴用で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、痒痒、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	注射部位の疼痛及び硬結	頭痛、倦怠感、浮腫、胸痛、味覚異常、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下	

注) その他の副作用の項に記載の頻度は、原則として点滴用製剤、筋注用製剤各々の調査結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

(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及び点滴静注製剤の副作用発現状況もふまえ設定した。

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

対 象	時 期		承認時迄の調査		使用成績調査の累計 <sup>3)</sup> (平成5年7月2日から平成9年7月1日まで)	
調査症例数①			267		3,382	
副作用発現症例数②			7		98	
副作用発現件数③			13		144	
副作用発現症例率 (②/①×100) (%)			2.62%		2.90%	
副作用の種類			副作用発現症例又は件数 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害	1	(0.37)	6	(0.18)		
紅斑		-	1	(0.03)		
そう痒(症)	1	(0.37)		-		
鮮紅色丘疹		-	1	(0.03)		
発疹	1	(0.37)	2	(0.06)		
皮疹		-	2	(0.06)		
中枢・末梢神経系障害	1	(0.37)	5	(0.15)		
痙攣		-	1	(0.03)		
全身痙攣		-	1	(0.03)		
下肢しびれ(感)	1	(0.37)	1	(0.03)		
手足のしびれ(感)		-	1	(0.03)		
めまい		-	1	(0.03)		
視覚障害		-	1	(0.03)		
眼精疲労		-	1	(0.03)		
聴覚・前庭障害		-	1	(0.03)		
耳鳴		-	1	(0.03)		
消化管障害	4	(1.50)	10	(0.30)		
嘔気	1	(0.37)	2	(0.06)		
嘔吐	1	(0.37)		-		
下痢	4	(1.50)	2	(0.06)		
食欲不振		-	4	(0.12)		
胃不快感		-	1	(0.03)		
黒色便		-	1	(0.03)		
タール便		-	1	(0.03)		
肝臓・胆管系障害		-	40	(1.18)		
肝機能異常		-	1	(0.03)		
肝機能障害		-	14	(0.41)		
肝機能低下		-	1	(0.03)		
肝障害		-	3	(0.09)		
AST (GOT) 上昇	※13	(4.87)	15	(0.44)		
ALT (GPT) 上昇	※15	(5.62)	16	(0.47)		
トランスアミナーゼ(値) 上昇		-	1	(0.03)		
γ-GTP 上昇	※3	(1.12)	1	(0.03)		
LDH 上昇	※2	(0.75)		-		
総ビリルビン上昇	※1	(0.37)		-		
代謝・栄養障害		-	8	(0.24)		
Al-P 上昇	※4	(1.50)	7	(0.21)		
アミラーゼ上昇		-	1	(0.03)		
呼吸器系障害		-	1	(0.03)		
胸部 X 線像異常		-	1	(0.03)		



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

No.2

副作用の種類	承認時迄の調査		使用成績調査の累計 <sup>3)</sup> (平成5年7月2日から平成9年7月1日まで)	
	副作用発現症例又は件数 (%)		副作用発現症例又は件数 (%)	
赤血球障害	-	-	8	(0.24)
貧血	-	-	1	(0.03)
血色素減少	※1	(0.37)	1	(0.03)
赤血球減少	※1	(0.37)	7	(0.21)
ヘマトクリット値減少	※1	(0.37)	7	(0.21)
ヘモグロビン減少	-	-	6	(0.18)
白血球・網内系障害	-	-	8	(0.24)
顆粒球減少(症)	-	-	2	(0.06)
好酸球増多(症)	※9	(3.37)	5	(0.15)
分節好中球数減少	※1	(0.37)	-	-
好中球数減少	※1	(0.37)	-	-
リンパ球数増多	※1	(0.37)	-	-
異型リンパ球数増多	※1	(0.37)	-	-
白血球減少(症)	※2	(0.75)	2	(0.06)
血小板・出血凝血障害	-	-	4	(0.12)
血小板増多(症)	-	-	1	(0.03)
血小板減少(症)	-	-	3	(0.09)
泌尿器系障害	-	-	13	(0.38)
血中クレアチニン上昇	-	-	1	(0.03)
腎機能障害	-	-	1	(0.03)
腎不全	-	-	1	(0.03)
腎障害	-	-	2	(0.06)
蛋白尿	-	-	1	(0.03)
尿蛋白陽性	-	-	1	(0.03)
BUN上昇	※3	(1.12)	7	(0.21)
BUN低下	-	-	1	(0.03)
ウロビリノーゲン陽性・増加	※2	(0.75)	-	-
一般的全身障害	1	(0.37)	3	(0.09)
頭痛	-	-	1	(0.03)
頭重(感)	-	-	1	(0.03)
下肢痛	1	(0.37)	-	-
気分不良	-	-	1	(0.03)
適用部位障害	1	(0.37)	6	(0.18)
注射部疼痛	1	(0.37)	4	(0.12)
注射部硬結	1	(0.37)	2	(0.06)
注射部発赤	1	(0.37)	-	-

(注) : 承認時調査においては、自他覚的副作用と臨床検査値異常は別の集計となっている。

※ : 承認時調査における臨床検査値異常件数を示した。なお検査項目により測定母数が異なるが、上記の一覧においては、承認時安全性評価例 267 例を母数として発現頻度を示した。

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

臨床検査値異常としてはAST（GOT）上昇13件、ALT（GPT）上昇15件、Al-P上昇4件、好酸球増多9件等がみられたが、いずれも重篤なものではなく投与中止又は終了後に回復している。

承認時までの臨床検査値異常発現頻度

検査項目		発現件数 (%)		
		筋注用製剤	点滴用製剤	
血液学的検査	赤血球数減少	1/261 (0.4)	9/2516 (0.4)	
	血色素量（ヘモグロビン）減少	1/261 (0.4)	8/2519 (0.3)	
	ヘマトクリット減少	1/260 (0.4)	8/2512 (0.3)	
	血小板数減少	0/254 (0.0)	5/2309 (0.2)	
	血小板数増多	0/254 (0.0)	25/2309 (1.1)	
	白血球数減少	2/261 (0.8)	9/2524 (0.4)	
	白血球分画	好塩基球数増多	0/206 (0.0)	2/1952 (0.1)
		好酸球数増多	9/216 (4.2)	53/1970 (2.7)
		桿状好中球数異常	0/167 (0.0)	
		分節好中球数減少	1/169 (0.6)	
好中球数減少		1/38 (2.6)	8/1980 (0.4)	
リンパ球数減少			1/1990 (0.1)	
リンパ球数増多		1/215 (0.5)	4/1990 (0.2)	
異形リンパ球数増多		1/3 (33.3)		
単球数異常	0/206 (0.0)			
血液生化学的検査等	肝機能	(S-) AST (GOT) 上昇	13/253 (5.1)	131/2458 (5.3)
		(S-) ALT (GPT) 上昇	15/250 (6.0)	135/2456 (5.5)
		Al-P 上昇	4/245 (1.6)	43/2341 (1.8)
		γ-GTP 上昇	3/70 (4.3)	12/1001 (1.2)
		LDH 上昇	2/80 (2.5)	14/1216 (1.2)
		総ビリルビン上昇	1/224 (0.4)	
		直接ビリルビン上昇	0/75 (0.0)	
	ビリルビン上昇		6/1919 (0.3)	
	黄疸指数上昇		1/124 (0.8)	
	腎機能	アミラーゼ異常	0/1 (0.0)	
総蛋白異常		0/33 (0.0)		
A/G 異常		0/22 (0.0)		
蛋白分画		Alb 異常	0/15 (0.0)	
血液電解質		BUN 上昇	3/242 (1.2)	17/2419 (0.7)
		血清クレアチニン上昇	0/238 (0.0)	9/2373 (0.4)
		クレアチニン・クリアランス低下		2/64 (3.1)
沈渣		K 低下	0/95 (0.0)	1/1737 (0.1)
		K 上昇	0/95 (0.0)	1/1737 (0.1)
		Ca 低下		1/5 (20.0)
	Cl 異常	0/95 (0.0)		
	Na 異常	0/95 (0.0)		
	CRP 上昇	0/171 (0.0)		
	赤沈値（1時間値）亢進	0/133 (0.0)		
寒冷凝集反応陽性	0/23 (0.0)			
尿	赤血球	0/79 (0.0)		
	白血球	0/80 (0.0)		
	蛋白	0/215 (0.0)		
	糖	0/210 (0.0)		
	ウロビリノーゲン陽性・増加	2/85 (2.4)	3/1263 (0.2)	
マイコプラズマ	CF 抗体*	0/19 (0.0)		
血液ガス	PaO <sub>2</sub> **	0/12 (0.0)		

\*CF 抗体：補体結合反応（Complement fixation test）抗体  
マイコプラズマ感染症の血清診断法として広く用いられている。

\*\*PaO<sub>2</sub>：動脈血酸素分圧  
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<sup>55)</sup>

背 景	症例数	副作用発現例数・率		
		症例数	発現率 (%)	
性 別	男 性	1,575	49	3.11
	女 性	1,807	49	2.71
年 齢 別	～15 歳	8	0	0.00
	16～64 歳	1,153	25	2.17
	≥ 65 歳	2,221	73	3.29
1 日 投 与 量 別	～0.5 g	852	17	2.00
	～1.0 g	2,509	79	3.15
	～1.5 g	9	2	22.22
	> 1.5 g	12	0	0.00
総 投 与 量 別	～3 g	898	39	4.34
	～7 g	1,635	40	2.45
	～14 g	719	17	2.36
	> 14 g	130	2	1.54
投 与 期 間 別	～ 3 日	539	29	5.38
	～ 7 日	1,816	33	1.82
	～14 日	839	31	3.69
	> 14 日	188	5	2.66
併 用 薬 剤	あ り	1,825	65	3.56
	な し	1,557	33	2.12
合 併 症	あ り	1,368	49	3.58
	な し	2,000	48	2.40
過 敏 性 素 因	あ り	51	5	9.80
	な し	3,264	91	2.79
血 液 障 害	あ り	661	36	5.45
	な し	2,693	62	2.30
腎 障 害	あ り	423	22	5.20
	な し	2,912	76	2.61
肝 障 害	あ り	516	27	5.23
	な し	2,827	70	2.48

## 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<sup>54)</sup>。

（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<sup>56)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

添付リドカイン注射液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。懸濁液調製後は速やか（30 分以内）に使用すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 同一部位への反復注射は行わないこと。
- 14.2.2 神経走行部位を避けること。
- 14.2.3 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 14.2.4 筋注用に懸濁した溶液は静脈内への注射は絶対に避けること。

（解説）

- 14.1 添付リドカイン注射液がワンポイントカットアンプルであることから設定した。
- 14.2 本剤の使用にあたっては、同一部位への反復注射は行わないこと、神経走行部位を避けること、注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること、筋注用に懸濁した溶液は静脈内への注射は絶対に避けることから設定した。

## 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<sup>57)</sup>。

### (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<sup>58)</sup>。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、臨床最大推奨用量の約2倍（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<sup>58)</sup>。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、臨床最大推奨用量の約2倍（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
<b>A.中枢神経系</b>					
1)一般行動観察	マウス	腹腔内 静脈内	150 mg/kg : 変化なし -	150 mg/kg : 変化なし -	- 100/100 mg/kg: 変化なし
2)抗痙攣作用	マウス	腹腔内 静脈内	150 mg/kg : 作用なし -	150 mg/kg : 作用なし -	- 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
<b>B.呼吸系</b>					
1)呼吸数、換気量、 全肺抵抗、 肺コンプライアンス	イヌ	静脈内	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
<b>C.循環器系</b>					
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

Ⅷ. 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
<b>D.自律神経系</b>					
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
<b>E.平滑筋</b>					
1)摘出回腸 a.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	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ 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 a.妊娠子宮の自動運動	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ 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
<b>F.末梢神経系</b>					
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 a.表面麻酔	モルモット	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

Ⅷ. 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
<b>G.腎機能</b>					
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 <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 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 <sup>+</sup> 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
<b>H.血液凝固時間に対する作用</b>	ラット	静脈内	-	-	400/400 mg/kg : 影響なし
<b>I.溶血作用</b>	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<sup>59)</sup>

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

注) イミペネム/シラスタチンの LD<sub>50</sub> 値

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性 (ラット、サル)<sup>60),61)</sup>

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。



## 区. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 慢性毒性<sup>60),61)</sup>

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

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

### (3) 遺伝毒性試験

#### 変異原性試験

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

### (4) 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<sup>62)</sup>。

#### 3) 周産期・授乳期投与試験

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

### (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<sup>63)</sup>。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 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：チエナム®筋注用 0.5 g 処方箋医薬品：

注意－医師等の処方箋により使用すること

添付の日局リドカイン注射液（懸濁用液） 劇薬 処方箋医薬品：

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：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

### 5. 患者向け資材

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®点滴静注用（同一主成分薬）

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

### 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® 筋注用 0.5 g	2008年4月3日	22000AMX01561000	2008年6月20日 <sup>注)</sup>	1993年9月20日

注) 0.25 g（力価）バイアル 薬価基準削除：2008年4月1日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(名称変更)

2008年、旧名チエナム<sup>®</sup>筋注用において「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<sup>®</sup>筋注用0.5gへ変更した。これに伴い、製造承認年月日、薬価基準収載年月日、発売年月日及び承認番号が変更になった。

旧名チエナム<sup>®</sup>筋注用の承認番号、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：

承認番号	チエナム <sup>®</sup> 筋注用 20500AMZ00372000
承認日	1993年7月2日
薬価基準収載日	1993年8月27日
発売日	1993年9月20日
再審査通知年月日	1999年3月3日

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：1999年3月3日

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

11. 再審査期間

4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 <sup>®</sup> 筋注用 0.5g	6139501E2038	6139501E2038	111172901	620007362

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) 大西明弘、他. *Jpn J Antibiot.* 1991; 44(8): 860-876.
- 3) 厚生省医薬安全局. 医薬品研究. 2000; 31(4): 319-320.
- 4) 西野武志、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 74-90.
- 5) 布施愛素、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1-13.
- 6) 朝日良成、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 54-73.
- 7) 今朝洞忠孝、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 98-118.
- 8) 横田健、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 43-53.
- 9) 猪狩淳. イミペネム薬剤感受性研究会(第3報). 1992; 44-77.
- 10) Kahan FM et al. *J Antimicrob Chemother.* 1983; 12(Suppl.D): 1-35.(PMID: 6365872)
- 11) Birnbaum J et al. *Am J Med.* 1985; 78(6A): 3-21. (PMID: 3859213)
- 12) 中川圭一、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 357-378.
- 13) 松田静治、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1064-1068.
- 14) 松田静治、他. *Jpn J Antibiot.* 1988; 41(11): 1731-1741.
- 15) 伊藤邦彦、他. *Jpn J Antibiot.* 1988; 41(11): 1778-1785.
- 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) 鈴山洋司、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 694-711.
- 19) 伊藤康久、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 825-833.
- 20) 岩井重富、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 950-962.
- 21) 谷村弘、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 982-1000.
- 22) 鈴木啓一郎、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 942-949.
- 23) 松田静治、他. *Jpn J Antibiot.* 1986; 39(6): 1626-1655.
- 24) 小島忠士、他. *Jpn J Antibiot.* 1986; 39(7): 1938-1946.
- 25) 春田恒和、他. *Jpn J Antibiot.* 1986; 39(7): 1879-1887.
- 26) 山本博、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1032-1039.
- 27) 由良二郎、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 969-981.
- 28) 坂田育弘、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1016-1020.
- 29) 横山隆、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1021-1028.
- 30) 長谷川浩、他. 腹部救急診療の進歩. 1988; 8(6): 985-989.
- 31) 谷村弘、他. *Chemotherapy.* 1991; 39(S-3): 585-595.
- 32) 大桃幸夫、他. *Jpn J Antibiot.* 1986; 39(5): 1342-1349.
- 33) 星野孝、他. 臨牀と研究. 1986; 63(5): 1677-1681.
- 34) 寺本信嗣、他. 基礎と臨床. 1990; 24(15) : 8065-8072.
- 35) 高本正祇、他. *Chemotherapy.* 1987; 35(11): 817-823.
- 36) 鈴木賢二、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1109-1117.
- 37) 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.
- 38) 東みゆき、他. 歯科薬物療法. 1989; 8(3): 214-220.
- 39) 畑瀬哲郎、他. *Jpn J Antibiot.* 1986; 39(6): 1612-1619.
- 40) 伊藤邦彦、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 1069-1079.
- 41) 鈴木恵三、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 793-810.
- 42) 木所昭夫、他. 薬理と治療. 1987; 15(4): 1787-1794.
- 43) 中澤進、他. *Jpn J Antibiot.* 1986; 39(7): 1745-1764.
- 44) Buchler M et al. *Gastroenterology.* 1992; 103(6): 1902-1908. (PMID: 1451983)

## X I . 文献

---

- 45) Rolando N et al. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33(1): 163-167. (PMID: 8157557)
- 46) MacGregor RR et al. *Am J Med.* 1985; 78(S-6A): 100-103. (PMID: 3859207)
- 47) Morgan JR et al. 16th ICC(Jerusalem, Israel, June, 1989). P84.
- 48) Benoni G et al. *Chemioterapia.* 1987; 6(2,S-1): 259-260. (PMID: 3509404)
- 49) Muller-Serieys C et al. *Chemioterapia.* 1987; 6(2,S-1): 260-261. (PMID: 3151344)
- 50) Axelrod JL et al. *Am J Ophthalmol.* 1987; 104(6): 649-653. (PMID: 3500645)
- 51) Kümme A et al. *Eur J Clin Microbiol.* 1985; 4(6): 609-610. (PMID: 3867509)
- 52) Carton JA et al. *Eur J Clin Microbiol.* 1987; 6(5): 578-580. (PMID: 2893733)
- 53) 加地正伸、他. *Chemotherapy.* 1989; 37(8): 1125.
- 54) Konishi K et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(8): 1616-1620. (PMID: 1929334)
- 55) 永谷洋三、他. *新薬と臨床.* 2000; 49(4): 22-45.
- 56) 嶋田甚五郎. *Current therapy.* 1990; 8(6): 1001-1003.
- 57) 臼居敏仁、他. *日本化学療法学会雑誌.* 1985; 33(S-4): 129-180.
- 58) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 217-226.
- 59) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 119-128.
- 60) 臼居敏仁、他. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 129-180.
- 61) MacDonald JS et al. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 181-206.
- 62) Clark RL et al. *Chemotherapy.* 1985; 33(S-4): 227-241.
- 63) 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

2021年2月現在、海外では発売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## 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

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

(参考) 本剤を市販の局所麻酔剤を用いて懸濁した時の安定性 (25℃) 0.5 g (力価) / 2 mL

局所麻酔剤 (主成分)	試験項目	時間				
		懸濁直後	1時間	2時間	4時間	6時間
1.0%塩酸プロカイン注 (日局 塩酸プロカイン)	外観	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄褐色の懸濁液	黄褐色の懸濁液
	pH	6.85	6.70	6.54	6.21	6.07
	イミペネム 残存率 (%)	100	100.5	98.4	95.8	91.6
	シラスタチン 残存率 (%)	100	97.4	96.0	92.8	88.3
マーカイン®注 0.25%* (塩酸ブピバカイン)	外観	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄褐色の懸濁液	黄褐色の懸濁液
	pH	6.94	6.77	6.62	6.30	6.09
	イミペネム 残存率 (%)	100	99.3	98.3	96.3	91.5
	シラスタチン 残存率 (%)	100	97.9	96.3	93.9	89.5
1%カルボカイン®注* (日局 塩酸メピバカイン)	外観	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄褐色の懸濁液	黄褐色の懸濁液
	pH	6.93	6.78	6.62	6.37	6.14
	イミペネム 残存率 (%)	100	100.4	100.2	97.4	93.7
	シラスタチン 残存率 (%)	100	98.2	98.4	95.6	91.4
0.3%ペルカミンエス®注 (日局 塩酸ジブカイン)	外観	白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄白色の懸濁液	微黄褐色の懸濁液	黄褐色の懸濁液
	pH	6.67	6.47	6.25	5.90	5.60
	イミペネム 残存率 (%)	100	98.8	97.2	91.0	81.6
	シラスタチン 残存率 (%)	100	98.4	96.0	90.1	82.5

\*アニリド系局所麻酔剤

®：登録商標



