P0565-A6
2021年 2 月改訂（第 1 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 876139 |

貯法：室温保存
有効期間：3年

カルバペネム系抗生物質製剤

| 承認番号 | 22000AMX01561000 |
|---|---|
| 販売開始 | 1993年 9 月 |

# 日本薬局方　注射用イミペネム・シラスタチンナトリウム

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

# チエナム®筋注用0.5g

日局リドカイン注射液（懸濁用液として添付）：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

TIENAM® for Intramuscular Injection 0.5g

MSD

## 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。］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | チエナム®筋注用0.5g |
|---|---|
| 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 | 0.5g（力価）／0.5g 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） |

### 3.2 製剤の性状

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

## 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〉
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

## 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」[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。
〈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。

## 6. 用法及び用量

通常成人にはイミペネムとして、1日0.5～1.0g（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0.5g（力価）／0.5gに対し添付の日局リドカイン注射液（0.5w/v%）を2mL用い、よく振盪して懸濁する。

## 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。

## 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］

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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
ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
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］

### 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20mL/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。
クレアチニン-クリアランス（男性）

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

クレアチニン-クリアランス（女性）＝0.85×上記算出値

### 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］

### 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。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。
9.7 小児等
小児等に対する臨床試験は実施していない。
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。

## 10. 相互作用

### 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：<br>デパケン<br>[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 |

### 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。 |

## 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。

### 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）[注)]、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）[注)]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）[注)]、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）[注)]、骨髄抑制（頻度不明）[注)]、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）[注)]
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

### 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 | 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。

## 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、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

## 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。

## 15. その他の注意

### 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。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

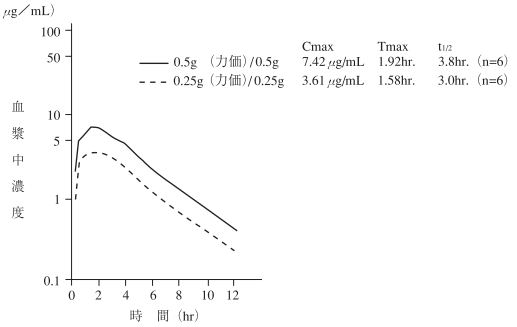
イミペネムをウサギに100mg/kg以上及びサルに180mg/kg 1回静脈内投与すると、BUN、クレアチニンの上昇及び腎近位尿細管上皮細胞の壊死を主症状とする腎障害が認められた。しかしこの腎障害はシラスタチンを同量配合することにより完全に消失した[2)]。一方、ラットではイミペネムを1,000mg/kg 1回静脈内投与しても腎毒性は発現しなかった。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人に本剤を筋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[3]。

図　イミペネムの血中濃度




### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織内移行

点滴用製剤において、喀痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、骨盤死腔滲出液、骨髄、羊水、乳汁等への移行が認められている[4)-11)]。

### 16.5 排泄

主として腎より排泄され、健康成人に本剤0.25g（力価）／0.25g及び0.5g（力価）／0.5gを筋注後24時間までのイミペネムの平均尿中回収率は53.0及び48.0%である。

また、本剤0.5g（力価）／0.5gを筋注後のイミペネムの尿中濃度は1時間までで582.7μg/mL、1～2時間で973.5μg/mL、2～4時間で637.3μg/mL、4～6時間で329.7μg/mL、8～10時間で56.6μg/mL、12～15時間で29.3μg/mLである[3]。

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

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 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）

表　疾患別臨床効果

| 感染症 | | 筋注用製剤 有効率（有効以上） | | 点滴用製剤 有効率（有効以上） | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | % | 例数 | % |
| 敗血症† | | | | 43/71 | 60.6 |
| 感染性心内膜炎† | | | | 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† | | | 5/5 | 100 |
| | 全眼球炎† | | | 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。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

イミペネムは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。

### 18.2 抗菌作用

イミペネムは嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰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チゾキシム、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[12)、13)]（*in vitro*）。

### 18.3 シラスタチンナトリウムの薬理作用

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dehydropeptidase-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、dehydropeptidase-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、イミペネムの抗菌活性にも影響を与えない[14)、15)]。

注）菌種名は承認申請資料に基づき記載している。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム**

**略　号**：IPM/CS

**イミペネム水和物**

**一般名**：イミペネム水和物（Imipenem Hydrate）

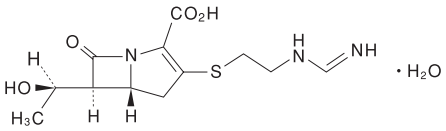
**化学名**：(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

**分子式**：$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

**分子量**：317.36

**性　状**：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。

**構造式**：




**シラスタチンナトリウム**

**一般名**：シラスタチンナトリウム（Cilastatin Sodium）

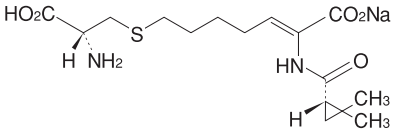
**化学名**：Monosodium(2*Z*)-7-{[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl}-2-({[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl}amino)hept-2-enoate

**分子式**：$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$

**分子量**：380.43

**性　状**：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。

**構造式**：




## 22. 包装

1バイアル（0.5g、20mL容器）×10
[日局リドカイン注射液（0.5w/v%）2mL添付]

## 23. 主要文献


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）臼居敏仁、他. Chemotherapy. 1985；33：217-26.
3）大西明弘、他. Jpn J Antibiot. 1991；44：860-76.
4）鈴山洋司、他. Chemotherapy. 1985；33：694-711.
5）伊藤康久、他. Chemotherapy. 1985；33：825-33.
6）谷村　弘、他. Chemotherapy. 1985；33：982-1000.
7）岩井重富、他. Chemotherapy. 1985；33：950-62.
8）鈴木啓一郎、他. Chemotherapy. 1985；33：942-9.
9）松田静治、他. Jpn J Antibiot. 1986；39：1626-55.
10）小島忠士、他. Jpn J Antibiot. 1986；39：1938-46.
11）松田静治、他. Jpn J Antibiot. 1988；41：1731-41.
12）布施愛索、他. Chemotherapy. 1985；33：1-13.
13）朝日良成、他. Chemotherapy. 1985；33：54-73.
14）Kahan FM, et al. J Antimicrob Chemother. 1983；12：1-35.
15）Birnbaum J, et al. Am J Med. 1985；78：3-21.


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**ＭＳＤ株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12