◎チエナム点滴静注用　［注］

【重要度】★★★　【一般製剤名】イミペネム（IPM）＋ シラスタチン（CS）（U）　Imipenem/Cilastatin Sodium　【分類】カルバペネム系抗生物質
【単位】▼0.25g・◎0.5g/V
【常用量】0.5～1g/日［最大 2g/日］
グラム陽性菌には低用量で，グラム陰性菌には比較的高用量を適用（U）
【用法】1 日 2～3 回点滴静注（生食 100mL で溶解）50mL では溶けにくい
■溶解後は室温保存で 4 時間以内に使用（溶解後の保存：室温 10hr，4℃48hr）
■溶解時の液色は無色～微黄色（クリアになるまでミックスしてから投与）：紫外線により色が消える傾向
■アミノグリコシドと混合しない．同一部位から投与しない
【透析患者への投与方法】腎不全患者ではイミペネムの腎外クリアランスが 85%低下し，シラスタチンの腎外クリアランスも 92%低下する（Lam YW: et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57, 1997）ため他のカルバペネム系抗生物質を選択する．使用する場合には 0.25g を 1 日 1 回［HD 日は HD 後］（5）
【その他の報告】0.25～0.5g/日，12～24hr 毎に（2）0.25～0.5g を 12hr 毎［HD 日は HD 後］（17）1 回 0.5g 以下を 12hr 毎（4）常用量の 25～50%を 12hr 毎（4）5～10mg/kg を 12hr 毎（6）1 日 1g だとシラスタチンが蓄積する（Clin Pharmacokinet 39: 271-9, 2000）25%に減量し，HD 後投与（12）
【PD】PD 腹膜炎に 500mg/bag を 2 交換毎に 1 回，もしくは負荷量 250mg/L，維持量 50mg/L（Li PK, et al: Perit Dial Int 2022 PMID: 35264029　［ISPD 2022］）0.25g を 12hr 毎静注か 1 回交換おきに 1g を PD 液に添加（17）0.125～0.25g を 12hr 毎（サンフォード感染症治療ガイド）25%に減量（12）
200mg/L で PD 液に添加してミオクローヌス発症（Rivera M, et al: Nephrol Dial Transplant 1999 PMID: 10052540）

【CRRT】CVVHD 患者（QB 60mL/min，QD 20mL/min）では 1 回 0.5g を 12hr 毎（ASAIO J 43: 84-8,1997）モードにより異なり CVVHF：0.25g を 6hr 毎か 0.5g を 6～8hr 毎，ＣＶＶHD・HDF：0.5g を 6～8hr 毎（17）0.5g を 6hr 毎（12）1 回 0.5g，8～12hr 毎でほとんどの起因菌に対応できるがそれ以上の増量には根拠が必要（Fish DN, et al: Antimicrob Agents Chemother 2005 PMID: 15917542）残腎機能を組み込んだ CRRT での PK 解析（Li Z, et al: Clin Ther 2020 PMID: 32741646）

【保存期 CKD 患者への投与方法】Ccr＞50mL/min：0.25～0.5g を 12hr 毎，Ccr 10～50mL/min：0.25g を 12～24hr 毎，Ccr＜10mL/min：痙攣が発現しやすいため他剤を選択する．やむをえないときには 0.25g を 24hr 毎（5）
【その他の報告】Ccr 50～70mL/min：0.5g を 12hr 毎，Ccr 30～50mL/min：0.5g を 12～24hr 毎，Ccr 10～30mL/min：0.125～0.25g を 12hr 毎（1）
Ccr 51～90mL/min：0.25～0.5g を 6～8hr ごと，Ccr 10～50mL/min：0.25g を 6～12hr ごと，Ccr 10mL/min 未満：0.125～0.25g を 12hr ごと（サンフォード感染症治療ガイド）
Ccr 20mL/min 未満の患者で推奨用量を超えた場合には痙攣発現の可能性あり，特に 70kg 未満の患者では注意（サンフォード感染症治療ガイド）
Ccr＞50mL/min：1g/6hr 毎，Ccr 30～50mL/min：1g/12hr 毎，Ccr 10～30mL/min：1g/12hr 毎，Ccr＜10mL/min：0.5～1g/12～24hr 毎（7）
Ccr＞50mL/min：常用量，GFR 10～50mL/min：50%に減量，GFR＜10mL/min：25%に減量（3,10,12,17）
腎機能別 PK/PD 解析からの用量設定に関する報告［腎機能正常者ほど点滴時間を延長する効果あり］（Yoshizawa K, et al: Int J Antimicrob Agents 40: 427-33, 2012）
CCr 30～70mL/min/1.73m^2：1 回 500mg，6～8hr 毎，CCr 20～30：1 回 500mg，8～12hr 毎，CCr 0～20：1 回 250～500mg，12hr 毎［BW70kg より小さい場合は比例計算により減量］（U）
【特徴】イミペネムは広範な抗菌スペクトルを有しβ-ラクタマーゼに対して安定．これに等量のシラスタチンと配合することによりイミペネムの不活化を抑制し，腎毒性を軽減する．細胞膜透過性が高く PBP に強い親和性があるため強力で短時間に効果を現わす．
【主な副作用・毒性】ショック，アナフィラキシー，痙攣（抑制精神系伝達物質である GABA のレセプターへの結合を濃度依存的に阻害するため），呼吸停止，口内異常感，SJS，TEN，間質性肺炎，無顆粒球症，偽膜性大腸炎，肝障害，血球減少，腎機能障害，しびれ，消化器症状など．
【安全性に関する情報】カルバペネムによる痙攣リスクは低く（他の抗生剤によりわずかに高い），IMP による発現頻度は MEPM と同程度（Cannon JP, et al: J Antimicrob Chemother 2014 PMID: 24744302）ペニシリンと比較してけいれん誘発濃度が約 1/3 低い［animal model］（Eng RH, et al: Arch Intern Med 1989 PMID: 2669668）腎障害例において高い血中濃度と脳症が関連（Lamoth F, et al: Int J Antimicrob Agents 2009 PMID: 19596561）
【F】筋注：IPM 95%，CS 75%（U）経口 0%（14）IPM 94.4%［im］（1）
【tmax】筋注：2hr 以内（IPM）、1hr 以内（CS）（1）
【Cmax】IMP 0.25g，0.5g，1g を 20min かけて静注した時の Cmax はそれぞれ 14～24，21～58，41～83μg/mL（U）1g の IPM を単回 30 分点滴したときの Cmax は 60～70μg/mL、750mg を筋注したときの Cmax は 8.2～12μg/mL（13）
【代謝】IPM は 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（1）代謝物に活性はない（1）IPM は単独投与されると腎の dipeptidase, dihydrodipeptidase1（DHP1：近位尿細管の刷子縁膜に局在）によってβラクタム環が加水分解され，尿中未変化体濃度は低くなる．DHP1 は IPM が糸球体濾過または尿細管分泌された後のみに作用する（排泄後代謝）．60～95%が腎で代謝される．CS は N-アセチル抱合体に代謝される（U）N-アセチル体の代謝率は 12%（1）アセチル化される（Gibson TP: Am J Kidney Dis 8: 7-17, 1986）CS の代謝物は DHP-1 阻害作用が 1.4 倍強いが半減期はごく短い（1）
【排泄】尿中未変化体排泄率■IPM 50%［im］（1）70%（1）20～70%（10,12）49%（4,7）5～40%［糸球体ろ過と尿細管分泌］（U）70%（14）69%（13）■CS 70～78%［糸球体ろ過と尿細管分泌，10hr まで］（U）60～75%（1）57～70%（4）65%（13）12%が N-acetyl 体になり、2%がが胆汁排泄（13）
【CL】■IPM 12L/hr［im］（1）2.9mL/min/kg、腎障害で低下（13）3.74mL/min/kg（7）3.42mL/kg/min（Gibson TP: Am J Kidney Dis 8:7-17, 1986）■CS 12L/hr

（1）3.0mL/min/kg、腎障害で低下（13）3.93mL/min/kg（7）3.33mL/kg/min（Gibson TP: Am J Kidney Dis 8:7-17,1986）

【腎 CL】■IPM 1.63mL/kg/min（Gibson TP: Am J Kidney Dis 8:7-17,1986）■CS 1.68mL/kg/min（Gibson TP: Am J Kidney Dis 8: 7-17, 1986）

【非腎 CL】■IPM 1.83mL/kg/min（Gibson TP:Am J Kidney Dis 8:7-17,1986）■CS 1.65mL/kg/min（Gibson TP: Am J Kidney Dis 8:7-17,1986）

【非腎 CL/総 CL】■IPM 30%（10）■CS 20%（10）【透析患者の CL】■IPM 0.91mL/min/kg（7）■CS 0.19mL/min/kg（7）

【t1/2】■IPM 1.0hr（12,14）0.9hr（13）■CS 0.85hr（7）0.8hr（13）

【透析患者の t1/2】■IPM 4～6hr（2）3.7hr（4）2.9～3.7hr（6）3.4hr（7）4hr（10,12）■CS 13～17hr（2）11.6hr（7）

【蛋白結合率】■IPM 2%（1）10～20%（6）20%（U,7）20%以下（13）13～21%（12）■CS 41%（1,6）44%（7）40%（U）35%以下（13）

【分布】イミペネムは速やかに喀痰・胸水・腹水・間質液・胆汁・生殖器・骨など広範囲にほとんどの臓器や体液に分布し、胸水・間質液・腹水・生殖器には最高濃度で分布する。脳脊髄液内濃度は低い（U）

【Vd】■IPM 0.23～0.31L/kg（U）0.23～0.42L/kg（4）0.28L/kg（7）0.23L/kg（13）0.17～0.3L/kg（12）■CS0.24L/kg（7）0.21～0.27L/kg（4）0.20L/kg（13）

【透析患者の Vd】■IPM 0.24L/kg（7）■CS 0.22L/kg（7）

【MW】IMP 317.36，CS 380.43

【透析性】■IPM 約 73～90%が HD により血中から除去され、3hr の HF で投与量の約 75%が除去される（U）除去率 50～55%（4）54.8%（1）透析後の投与必要（7）■CS 除去率 20～50%（4）62.9%（1）【透析時 t1/2】■PM 1.6hr（7）■CS3.5hr（7）【透析 CL】■IPM 73.5mL/min（7）■CS 45.2mL/min（7）

【PD】IPM 7～12%/日（4）

【TDM のポイント】腎機能正常者では TDM を必要としないが，腎不全患者では痙攣や意識障害を発症しやすいため，血中濃度測定が必要かもしれない．本剤は不安定であるため，血漿量と同量の安定化剤（1M MES buffer（pH6.0）: ethylenglycol=1 : 1）を加え氷冷した容器を用い，採血後直ちに冷凍遠心機を用いて分離し－80℃で保存する．中枢神経障害が発症する血中濃度については明確にされていない．腎不全患者であっても t1/2 は短く，投与 1 日後には測定限界以下になることがあるため、t1/2 の算定にはあまり採血間隔を置かない方がよい

【尿中濃度】500mg 静注後 8 時間後の IPM 濃度は 10μg/mL 以上になる（U）

【O/W 係数】0.111（CS）［クロロホルム系，pH7］（1）【pKa】3.2，10.8（IPM），2.0，4.2，9.0（CS）（1）

【相互作用】バルプロ酸の血中濃度低下のため併用禁忌（1)VPA の血中濃度を 26%に低下させる（Park MK, et al: Ther Drug Monit 2012 PMID: 22929406）

【主な臨床報告】治療失敗の要因として ARC が指摘（Bricheux A, et al: Clin Microbiol Infect 2019 PMID: 30528370）

【備考】乳酸塩とは配合禁忌（化学的に不安定）．尿が赤褐色を呈することがある（イミペネムの分解物による）．

【更新日】20240603

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。