

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

合成ペニシリン製剤

処方箋医薬品

日本薬局方 スルタミシリントシル酸塩錠

ユナシン[®]錠 375mg**Unasyn[®] Tablets 375mg**

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中に日局 スルタミシリントシル酸塩水和物375mg（力価）を含有
一般名	和名：スルタミシリントシル酸塩水和物（JAN） 洋名：Sultamicillin Tosilate Hydrate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2009年 6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日 発売年月日：2009年10月21日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL：FAX：

本 IF は 2019 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
7. 混入する可能性のある夾雑物	9
8. 溶出試験	9
9. 生物学的試験法	9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力価	9
13. 容器の材質	9
14. その他	9

V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	22
4. 分布	22
5. 代謝	27
6. 排泄	28
7. 透析等による除去率	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 高齢者への投与	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	40
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	40
15. その他の注意	40
16. その他	40
IX. 非臨床試験に関する項目	41
1. 一般薬理	41
2. 毒性	41

X. 取扱い上の注意等に関する項目	45
1. 有効期間又は使用期限	45
2. 貯法・保存条件	45
3. 薬剤取扱い上の注意点	45
4. 承認条件	45
5. 包装	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	45
9. 薬価基準収載年月日	45
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	45
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
12. 再審査期間	46
13. 長期投与の可否	46
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	46
15. 保険給付上の注意	46
XI. 文献	47
1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	48
主な外国での発売状況	48
XIII. 備考	49
その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユナシン（スルタミシリントシル酸塩水和物）は、米国ファイザー社で開発された β -ラクタマーゼ阻害剤のスルバクタムとアンピシリンをエステル結合させた化合物（mutual prodrug）で、酸に安定で脂溶性が高く、経口投与により効率よく腸管から吸収され、生体内ではアンピシリン及びスルバクタムとして作用する。

いずれも単独投与時より高い血中・尿中及び組織内濃度を示す。

ユナシン錠は、スルバクタムの β -ラクタマーゼ阻害作用によりアンピシリン本来の抗菌力を発揮させ、アンピシリン耐生菌による感染症に対しても優れた臨床効果を示す。1986 年 9 月に製造承認され、翌年 7 月にユナシン錠が発売された。この他の製剤としてユナシン細粒小児用がある。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 経口投与により腸管から効率よく吸収される。

酸性条件下において安定で、経口投与によりアンピシリン及びスルバクタムを単独投与した時よりも腸管から効率よく吸収される。

- (2) 吸収後遊離するアンピシリンとスルバクタムは相互に協力作用を発揮する。

1) 遊離したスルバクタムは、アンピシリン耐性菌の産生する β -ラクタマーゼを不可逆的に阻害するために、アンピシリン耐性菌に対しても抗菌力を発揮する。

2) 混合（複数菌）感染においてもアンピシリン以上の感染防御効果が得られる。

- (3) 組織移行性に優れる。

アンピシリン、スルバクタムいずれも良好な組織移行性を示し、ほぼ同様に組織内に、特に感染病巣に分布する。

- (4) 高い尿中濃度が得られる。

アンピシリン、スルバクタムいずれも活性体として尿中に排泄され、両剤の尿中有効濃度は長時間維持される。

- (5) 各種感染症の治療に臨床効果を有し、比較試験でも確認された。

1) 本剤は、複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験において、単独感染及び混合感染いずれに対しても臨床効果が認められた。

2) 本剤は、呼吸器感染症を対象とした二重盲検比較試験で、臨床効果が得られた。

3) 本剤は、化膿性中耳炎を対象とした二重盲検比較試験で、臨床効果が確認された。

4) 本剤は、皮膚科領域の浅在性化膿性疾患を対象とした二重盲検比較試験において、 β -ラクタマーゼ産生 *S. aureus* による感染症例に対し臨床効果が得られた。

5) 本剤は、急性扁桃炎に対し臨床効果を示した。

6) 本剤は、一般臨床試験で効果判定の行われた 2187 例の各種疾患に対する有効率は 79.8%であった。

スルタミシリントシル酸塩水和物は、既存のバカンピシリンやタランピシリンなどのようなアンピシリンの経口吸収性を改善することを目的とした単なる prodrug とは異なり、抗生物質のアンピシリンと β -ラクタマーゼ阻害剤のスルバクタムがエステル結合したもので、アンピシリンとスルバクタム両者の経口吸収性を改善すると同時に、生体内ではそれぞれの成分が遊離し相互に薬効上協力作用を発揮するという特長をもっている。このようにスルタミシリントシル酸塩水和物は 1 つの分子の中で 2 つの成分が相互に prodrug として作用するという意味で、“mutual prodrug”と呼ぶことができる。以上のように、スルタミシリントシル酸塩水和物は“mutual prodrug”としての特徴をもち、アンピシリン感受性菌はもとより耐性菌に対しても優れた抗菌力を発揮する経口ペニシリン製剤である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユナシン[®]錠 375mg

(2) 洋名

Unasyn[®] Tablets 375mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

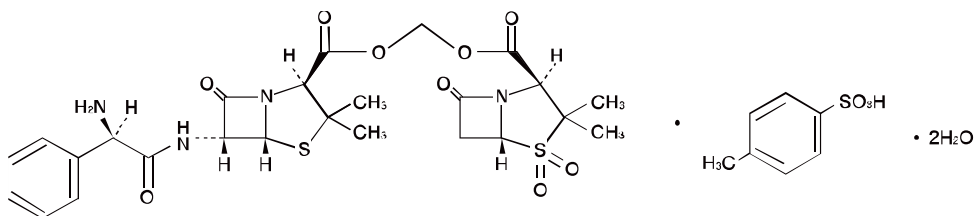
スルタミシリントシル酸塩水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sultamicillin Tosilate Hydrate（JAN）

Sultamicillin（INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₃₀N₄O₉S₂・C₇H₈O₃S・2H₂O

分子量：802.89

5. 化学名（命名法）

(2*S*, 5*R*)-(3, 3-Dimethyl-4, 4, 7-trioxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]hept-2-ylcarbonyloxy)methyl
(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo
[3. 2. 0]heptane-2-carboxylate mono-4-toluenesulfonate dihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：特になし

略号：SBTPC（日本化学療法学会制定）

記号番号（開発治験番号）：CP-49952

7. CAS登録番号

83105-70-8 (Sultamicillin Tosilate)

76497-13-7 (Sultamicillin)

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

25℃7日間の吸湿平衡測定法により調べた結果、92%RHの高湿度条件下で7日間保存しても、吸湿増量は2.19%にすぎず、本品の吸湿性は低かった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約140℃付近から徐々に黄色がかり、150～160℃にかけて、赤褐色に変色、融解して分解する。分解は徐々に進行するため終末点は不明瞭である。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.3（中和滴定法による）

(6) 分配係数

クロロホルム／水系（pH7）：197.9

ヘキサン／水系（pH7）：<0.01

(7) その他の主な示性値

比旋光度〔α〕_D²⁰：+173～+187°

（脱水物に換算したもの0.5g、水／アセトニトリル混液（3：2）、25mL、100mm）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 室温長期保存試験

ポリエチレン袋に封入し、蓋付アルミ罐中室温 39 ヶ月の保存において外観、力価をはじめその他の試験項目においてもほとんど変化を認めず安定であった。

また、分解物のうち総ペニシロ酸量がわずかに増加したが、アンピシリン、スルバクタム、トシル酸の含量は試験開始時に比し、ほとんど変化が認められなかった。

(2) 苛酷試験

◇熱に対する安定性：

40℃ 12 ヶ月及び 50℃ 4 ヶ月の保存で、試験開始時に比べ外観、溶状はわずかに黄色化の傾向があり、力価は 3～4%の低下を示し、旋光度も若干低下した。

◇湿度に対する安定性：

25℃ 65%RH（相対湿度）及び 75%RH で 6 ヶ月保存するとき、経時的に外観及び溶状は黄色化傾向を示し、含湿度はわずかに増加し、旋光度はやや低下、力価は約 5～6%低下した。

◇光に対する安定性：

直射日光下 3 週間及び室内散光下 6 ヶ月保存したとき、両条件の試料ともに外観、溶状、力価をはじめ、その他の試験項目において変化はなく安定であった。

加速変化試験による主な反応生成物

（苛酷試験による生成物）

アンピシリン分解物Ⅱ：アンピシリンペニシロ酸

アンピシリン分解物Ⅲ：アンピシリンペニシラミン体

スルバクタム分解物：スルバクタムペニシラミン体

(3) 水溶液（懸濁液）中での安定性

			保存条件	保存期間	保存状態	結 果	
						外 観	残存率 (%)
個 体 状 態	長期保 存試験		室温	39 ヲ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	変化なし	98.7
	苛 酷 試 験	熱	40℃	12 ヲ月	同上	帯黄白色	96.8
			50℃	4 ヲ月	同上	帯黄白色	97.6
		湿 度	25℃65%RH	6 ヲ月	開栓褐色 ガラス瓶	帯黄白色	95.5
			25℃75%RH	6 ヲ月	同上	帯黄白色	94.1
		光	室内散光	6 ヲ月	PTP	変化なし	99.3
溶 液 状 態	濃 度	0.05w/v%		2 時間	褐色ガラス バイアル	変化なし	83.5
				6 時間		変化なし	68.1
		0.2w/v% *		2 時間	同上	変化なし	87.5
				6 時間		変化なし	68.8
		1.0w/v% *		2 時間	同上	変化なし	93.2
				8 時間		変化なし	78.0
	熱	0.05w/v 40℃		2 時間	同上	変化なし	79.4
				4 時間		変化なし	62.7
	光	0.05w/v% 直射日光		2 時間	無色ガラス アンプル	変化なし	88.3
				6 時間		変化なし	71.3
	pH	0.05w/v% pH1 (室温)		1 時間	褐色ガラス バイアル	変化なし	93.1
				3 時間		変化なし	83.4
		0.05w/v% pH9 (室温)		1 分	同上	変化なし	39.9
				3 分		変化なし	6.1

* 懸濁液

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

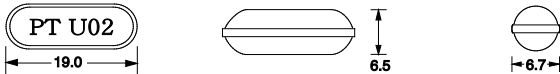
5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分及び性状

販売名	ユナシン錠 375mg
成分・分量 [1錠中]	日局 スルタミシリントシル酸塩水和物 375mg (力価)
色／剤形	白色／フィルムコーティング錠
外形・大きさ (mm)	上 面 側 面 
識別コード	PT U02
重量 (mg)	737

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

PT U02

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ユナシン錠 375mg は 1 錠中に日局 スルタミシリントシル酸塩水和物として 375mg (力価) を含有する。

(2) 添加物

ユナシン錠 375mg は、添加物として以下のものを含有する。

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール、カルナウバロウ

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 開封後の安定性

1) 長期保存試験

ユナシン錠 375mg の 3 ロットを市販包装 (PTP/アルミ袋) で室温に 39 ヶ月保存したが、外観、含湿度、崩壊性、力価、分解物のいずれにおいてもほとんど変化を認めず安定であった。なお、アルミ袋を除いた PTP 包装での常温及び室内散光下 30 日間の保存試験では外観、含湿度、崩壊性、硬度、含量のすべての項目で変化がなく安定であった。

2) 苛酷試験

①熱に対する安定性

40℃12 ヶ月及び 50℃12 週間の保存で外観、含湿度及び崩壊時間にほとんど変化を認めなかった。力価はわずかに低下し、40℃12 ヶ月で平均 97.2%、50℃12 週間で 96.5% の力価残存率を示した。

②湿度に対する安定性

ユナシン錠 375mg の 3 ロットを市販包装 (PTP/アルミ袋) で 40℃75%RH に 6 ヶ月保存したが、外観、含湿度及び崩壊時間に変化は認められなかった。また、力価の低下もほとんどみられず安定であった。

③光に対する安定性

本剤の光に対する安定性をみるため、アルミ袋を除き PTP 包装の試料で試験した。室内散光 (1000 ルックス) に 6 ヶ月又は直射日光に 4 週間曝光したが、いずれも外観、含湿度及び崩壊時間に変化を認めず、力価もほとんど低下せず安定であった。

(2) 無包装状態での安定性

ユナシン錠 375mg を PTP より取り出し、5 錠を薬包紙にて分包したもの (薬包紙入り) と 20 錠を無色透明ガラス瓶に充填しプラスチックキャップで密栓したもの (ガラス瓶入り) を、各保存条件下に 14 日間保存し試験を行った。いずれの包装状態でも、外観に変化はみられなかった。薬包紙保存では、いずれの保存条件でも含湿度の増加、硬度の低下、残存力価の低下がみられた。ガラス瓶保存でも、含湿度のわずかな増加、残存力価のわずかな低下がみられたが、薬包紙保存と比べて程度はわずかであった。これらのことから、PTP 包装より取り出した後はガラス瓶に保存することが望ましいと考えられた。

無包装状態でのユナシン錠 375mg の安定性

包装 形態	試験項目	試験 開始時	25℃、75%RH		室温	
			7 日	14 日	7 日	14 日
薬包紙	含湿度 (%)	4.4	6.7	7.3	6.7	7.1
	崩壊性 (分)	5	5	4	5	4
	硬度 (kg)	≥20	≥20, ≥20, ≥20	15.0, 15.8, 15.5	≥20, ≥20, 19.1	16.4, 15.7, 15.1
	含量残存率 (%)	100	97.5	95.0	97.7	98.6
ガラス 瓶	含湿度 (%)	4.4	4.7	4.9	4.7	4.9
	崩壊性 (分)	5	5	5	5	5
	硬度 (kg)	≥20	≥20, ≥20, ≥20	19.7, 19.6, 19.7	≥20, ≥20, ≥20	≥20, ≥20, ≥20
	含量残存率 (%)	100	98.3	98.8	100.0	98.0

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

8. 溶出試験

30 分後 80%前後溶出

9. 生物学的試験法

本剤の力価は円筒平板法にて試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い力価を測定する。

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「スルタミシリントシル酸塩錠」の確認試験法による。

β -ラクタム環の呈色反応

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「スルタミシリントシル酸塩錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

12. 力価

スルタミシリントシル酸塩水和物 ($C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 2H_2O$) の力価はスルタミシリン ($C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$) としての量を質量（力価）で示す。

スルタミシリントシル酸塩標準品 ($C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 2H_2O$) 1.350mg が 1mg（力価）に相当する。

13. 容器の材質

PTP：塩化ビニル、アルミ

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

スルバクタム／アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、涙囊炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎

[効能・効果に関連する使用上の注意]

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「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。

2. 用法及び用量

スルタミシリンとして、通常成人1回 375mg（力価）を1日2～3回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、 β -ラクタマーゼ産生菌、かつアンピシリン耐性菌を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。

3. 臨床成績

本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成 16 年度の抗菌剤再評価結果を踏まえたものではない。

(1) 臨床効果

一般臨床試験では、効果判定の行われた 2,187 例中有効以上 1,746 例、有効率 79.8%と優れた臨床効果が示された。

また、浅在性化膿性疾患²⁾、急性陰窩性扁桃炎³⁾、呼吸器感染症⁴⁾、複雑性尿路感染症⁵⁾、化膿性中耳炎⁶⁾に対する臨床比較試験の結果、本剤の有用性が認められている。

主な疾患に対する本剤の臨床効果は次のとおりであった。

疾 患 群	有効例／症例	有効率
浅在性化膿性疾患 ^{注)} （毛囊炎、せつなど）	284/339	83.8%
呼吸器感染症 ^{注)} （上気道炎、肺炎など）	536/682	78.6%
尿路感染症 ^{注)} （腎盂腎炎、膀胱炎、淋疾など）	994/1230	80.8%
産婦人科感染症（子宮内感染など）	62/64	96.9%
眼科感染症（涙嚢炎など）	45/56	80.4%
耳鼻科感染症 ^{注)} （慢性中耳炎など）	130/226	57.5%

注：比較試験成績を含む

細菌学的効果⁷⁾

一般臨床試験で細菌学的検討が行われた 1,872 株の菌消失率は 83.3%（1,559/1,872 株）であった。また、菌の薬剤感受性を測定した 866 株中アンピシリン耐性*は 260 株で、そのうち本剤による菌消失率は 64.6%（168/260 株）であった。

一方、β-ラクタマーゼ高度産生株に対する菌消失率は 75.3%（247/328 株）であった。

*耐性菌はアンピシリンの MIC $\geq$ 25 μ g/mL（アンピシリンディスク感受性－、＋に相当）とした。ただし、インフルエンザ菌については MIC $\geq$ 3.13 μ g/mL とした。

原因菌別・β-ラクタマーゼ産生能別細菌学的効果 (1)

菌名			総菌株		β-ラクタマーゼ産生能測定株数			
			計	消失株数／分離株数 (消失率%)	計	High	Low (－)	
						消失株数／分離株数 (消失率%)	消失株数／分離株数 (消失率%)	
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	黄色ブドウ球菌	165	130/165 (78.8)	93	64/ 84 (76.2)	7/ 9 (77.8)	
		表皮ブドウ球菌	152	133/152 (87.5)	97	45/ 53 (84.9)	37/ 44 (84.1)	
		その他ブドウ球菌	3	3/ 3 (100)	0			
	レンサ球菌属	化膿レンサ球菌	21	21/ 21 (100)	3		3/ 3 (100)	
		ストレプトコッカス・アガラクチアエ	5	4/ 5 (80.0)	3		2/ 3 (66.7)	
		腸球菌	93	87/ 93 (93.5)	43	1/ 1 (100)	39/ 42 (92.9)	
		肺炎球菌	27	27/ 27 (100)	8		8/ 8 (100)	
		その他レンサ球菌	52	44/ 52 (84.6)	31	1/ 1 (100)	24/ 30 (80.0)	
	その他のグラム陽性菌		31	29/ 31 (93.5)	14	2/ 2 (100)	12/ 12 (100)	
	小計		549	478/549 (87.1)	292	113/141 (80.1)	132/151 (87.4)	
グラム陰性菌	淋菌		386	364/386 (94.3)	193	22/ 28 (78.6)	155/165 (93.9)	
	腸内細菌科	大腸菌		377	332/377 (88.1)	179	51/ 63 (81.0)	106/116 (91.4)
		シトロバクター属		11	11/ 11 (100)	8	5/ 5 (100)	3/ 3 (100)
		サルモネラ属		1	1/ 1 (100)	0		
		クレブシエラ属	肺炎桿菌	61	38/ 61 (62.3)	32	19/ 28 (67.9)	4/ 4 (100)
			その他クレブシエラ	21	15/ 21 (71.4)	7	3/ 5 (60.0)	0/ 2 (0)
		エンテロバクター属		41	29/ 41 (70.7)	19	7/ 12 (58.3)	6/ 7 (85.7)
		セラチア属	霊菌	46	20/ 46 (43.5)	34	11/ 31 (35.5)	2/ 3 (66.7)
			その他セラチア	4	4/ 4 (100)	1	1/ 1 (100)	
		プロテウス属	プロテウス・ブルガリス	18	15/ 18 (83.3)	12	3/ 4 (75.0)	7/ 8 (87.5)
			プロテウス・ミラビリス	37	33/ 37 (89.2)	18	1/ 1 (100)	15/ 17 (88.2)
			プロテウス・モルガニイ*	11	9/ 11 (81.8)	7	2/ 3 (66.7)	3/ 4 (75.0)
			プロテウス・レットゲリ	2	1/ 2 (50.0)	1	0/ 1 (0)	
			その他種の記載なし	3	3/ 3 (100)	1		1/ 1 (100)

*モルガネラ・モルガニイ

原因菌別・β-ラクタマーゼ産生能別細菌学的効果（2）

菌名			総菌株		β-ラクタマーゼ産生能測定株数		
			計	消失株数／分離株数 (消失率%)	計	High	Low (－)
						消失株数／分離株数 (消失率%)	消失株数／分離株数 (消失率%)
グラム陰性菌	シュードモナス属	緑膿菌	82	22/ 82 (26.8)	50	5/ 8	7/ 42 (16.7)
		シュードモナス・マルトフィリア	3	2/ 3	1		1/ 1
		その他シュードモナス	21	10/ 21 (47.6)	7	1/ 3	2/ 4
	フラボバクテリウム		2	2/ 2	0		
	インフルエンザ菌		115	96/ 115 (83.5)	19	4/ 5	11/ 14 (78.6)
	パラインフルエンザ菌		6	5/ 6	2	1/ 1	1/ 1
	アシネトバクター属		19	19/ 19 (100)	10	3/ 3	7/ 7
	アルカリゲネス・フェッカーリス		7	7/ 7	6	5/ 5	1/ 1
	その他のグラム陰性菌		19	16/ 19 (84.2)	8	1/ 1	5/ 7
	小計		1293	1054/1293 (81.5)	615	145/208 (69.7)	337/407 (82.8)
嫌気性菌	グラム陽性菌	ペプトコッカス属	11	9/ 11 (81.8)	3		3/ 3
		ペプトストレプトコッカス属	7	6/ 7	5		5/ 5
		クロストリジウム属	1	1/ 1	1		1/ 1
		その他グラム陽性嫌気性菌	4	4/ 4 (100)	1		1/ 1
	グラム陰性菌	バクテロイデス・フラジリス	3	3/ 3	0		
		フソバクテリウム属	1	1/ 1	0		
		その他グラム陰性嫌気性菌	3	3/ 3	2		2/ 2
	小計		30	27/ 30 (90.0)	12	0	12/ 12 (100)
合計		1872	1559/1872 (83.3)	919	258/349 (73.9)	481/570 (84.4)	

※注意

本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成 16 年度の抗菌剤再評価結果を踏まえたものではない。抗菌剤再評価に基づく適応症・適応菌種は 10 ページを参照すること。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

該当しない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ペニシリン系抗生物質

β -ラクタマーゼ阻害剤

セファロスポリン系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗菌作用^{8)～10)}

- 1) スルタミシリンはブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌から淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。

①最小発育阻止濃度（MIC）と最小殺菌濃度（MBC）との関連⁸⁾

黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、インフルエンザ菌、バクテロイデス・フラジリスの標準株及び臨床分離株を用いてスルタミシリンの MIC と MBC を 10^5 cells/mL の接種菌量で液体培地希釈法により測定した結果、スルタミシリンの MBC は MIC と同等かあるいは 2 倍程度であり、アンピシリン感受性菌株及び耐性菌株いずれに対しても殺菌的に作用した。

MIC と MBC の関連

菌 種	SBTPC		ABPC	
	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>S. aureus</i> 209-P	0.10	0.20	0.05	0.20
<i>S. aureus</i> 314	0.39	0.39	0.20	0.39
<i>S. aureus</i> 312	12.5	25	>200	>200
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>E. coli</i> 273	6.25	12.5	>200	>200
<i>K. pneumoniae</i> IID 979	25	25	50	50
<i>P. mirabilis</i> 1287	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>P. vulgaris</i> IAM 1203	1.56	3.13	50	>200
<i>H. influenzae</i> 191	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>H. influenzae</i> 210	6.25	6.25	>200	>200
<i>B. fragilis</i> 84	6.25	6.25	>200	>200

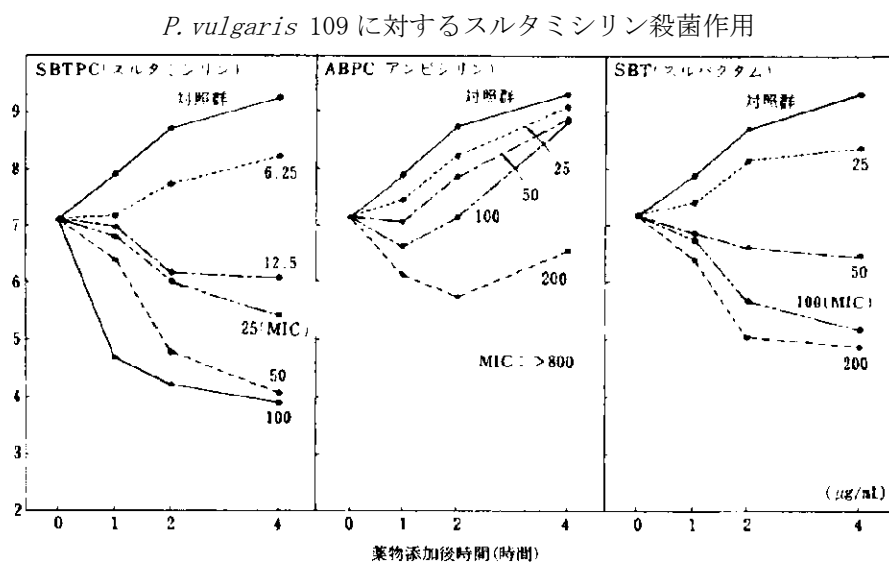
接種菌量： 10^5 cells/mL

(μ g/mL)

②殺菌曲線による検討¹¹⁾

アンピシリン耐性 *P. vulgaris* 109 に対するスルタミシリン、アンピシリン、スルバクタムの殺菌作用を経時的に生菌数を測定して検討した。

培養菌液にアンピシリンを 200 $\mu\text{g/mL}$ 添加しても、菌は一時的に減少したのみで、薬物添加 2 時間後以降再増殖したが、スルタミシリン及びスルバクタムは、それぞれの MIC 濃度 25 $\mu\text{g/mL}$ 、100 $\mu\text{g/mL}$ で殺菌的に作用した。



同様の結果が *S. aureus* S-18、*S. aureus* 31、*E. coli* 33、*E. coli* 2、*K. pneumoniae* 129、*K. pneumoniae* 200、*P. vulgaris* GN76、*B. fragilis* GAI-5000 においても観察された^{8)、9)、11)、12)}。

- 2) アンピシリン感性菌はもとより耐性菌にも強い抗菌力を発揮し、R プラスミドを有する大腸菌やプロテウス・ブルガリスの本薬による形態変化を観察するとアンピシリンの MIC 濃度ではみられないスフェロプラスト化や溶菌が本薬の MIC 濃度で顕著にみられる¹³⁾。

標準株に対する抗菌力

	菌 種	MIC (μg/mL)		
		SBTPC	ABPC	STB
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	0.10	≤0.05	50
	Smith	0.39	0.20	200
	Newmann	0.20	0.20	100
	209-P	≤0.05	≤0.05	100
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	1.56	1.56	100
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤0.05	≤0.05	50
	S8	≤0.05	≤0.05	50
	T3	≤0.05	≤0.05	25
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	≤0.05	≤0.05	25
	type III	0.10	≤0.05	50
	type IV	0.10	≤0.05	50
グラム陰性菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> IID839	0.10	≤0.05	0.39
	<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	6.25	6.25	25
	NIHJ JC-2	1.56	1.56	25
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID979	12.5	25	25
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH17	3.13	3.13	25
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	25	100	50
	<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC13047	200	800	100
	<i>Serratia marcescens</i> No. 10	12.5	800	100
	<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.10	0.20	100
	<i>Proteus vulgaris</i> IAM1203	6.25	25	50
	<i>Morganella morganii</i> Kono	12.5	50	200
	<i>Salmonella typhi</i> 0901	≤0.05	≤0.05	25
	Tanaka	0.20	0.20	50
	<i>Shigella flexneri</i> 2a	0.39	0.39	25
	2b	0.20	0.20	12.5
	<i>Shigella sonnei</i> EW33	1.56	0.78	25
	<i>Hafnia alvei</i> NIH64	6.25	6.25	50
	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC9327	0.20	0.20	200
	ATCC9334	0.39	0.39	100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	400	>800	>800
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> No. 1	0.39	3.13	0.20
嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> No. 4	1.56	100	50

接種菌量：10⁶cells/mL

- 3) β -ラクタマーゼ産生菌を含む複数菌による混合感染に対して、スルバクタムの β -ラクタマーゼ阻害作用によりアンピシリンの生体内での安定性を高めて本来の抗菌力を発揮させるので、スルタミシリンにはアンピシリン単独投与時より強い感染防御効果が認められている(マウス)^{8)、9)}。

作用機序

生体内で遊離したスルバクタムは β -ラクタマーゼのⅠc、Ⅱ、Ⅲ及びⅣ型を強く、Ⅰa及びⅤ型を軽度で不可逆的に不活性化する¹⁴⁾。従って、スルタミシリンでは β -ラクタマーゼによるアンピシリンの加水分解が阻害され、アンピシリン本来の広く、強い抗菌力が発揮される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

アンピシリンと β -ラクタマーゼ阻害剤スルバクタムをエステル結合させた化合物であるユナシン錠は、生体内ではアンピシリンとスルバクタムとなり β -ラクタマーゼ産生を機序としてもつ耐性菌に対しても本来アンピシリンの持つ抗菌力を発揮し、ブドウ球菌属・レンサ球菌属などのグラム陽性菌から淋菌・大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有する。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

感染部位、起炎菌の感受性により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間

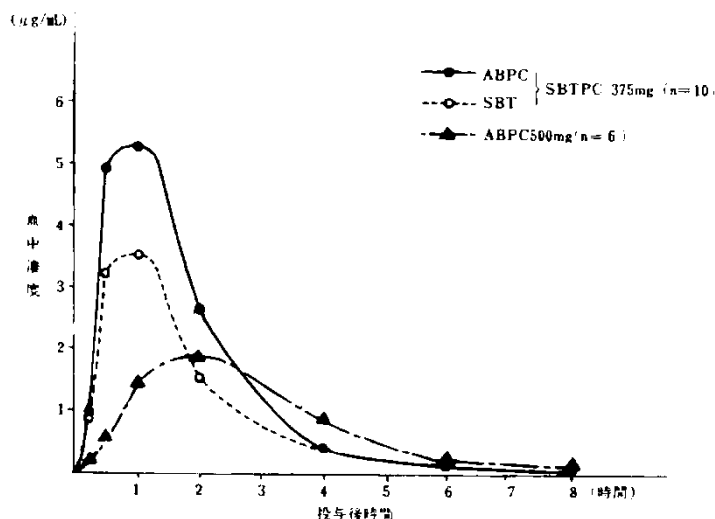
30 分～2 時間<「VII-1. (3) 通常用量での血中濃度」参照>

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健常成人空腹時の血中濃度推移と体内動態¹⁵⁾

健常成人 10 名に本剤 375mg (力価) 1 日 2 回 15 日間連続経口投与したとき、1 回目投与時における ABPC、SBT の平均血中濃度の推移は図のとおりであった。また、15 日間にわたりほぼ同様の血中濃度の推移がみられ、蓄積性は認められなかった。

(SBTPC 375mg、ABPC 500mg 各 1 回経口投与：クロスオーバー法)



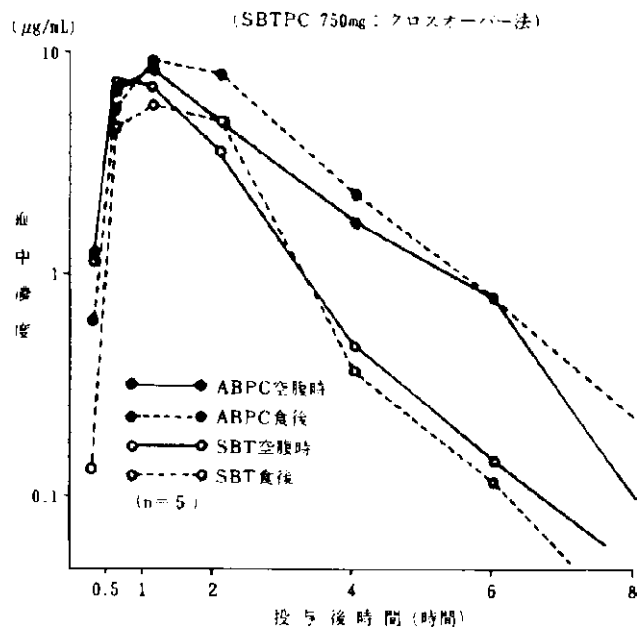
(μg/mL)

		0	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
SBTPC	ABPC	N. D.	0.97±0.22	4.90±0.49	5.27±0.50	2.64±0.37	0.40±0.05	0.11±0.01	0.03±0.01
	SBT	N. D.	0.83±0.21	3.23±0.40	3.48±0.30	1.52±0.19	0.43±0.05	0.13±0.02	0.03±0.01
ABPC		N. D.	0.18±0.09	0.60±0.17	1.45±0.18	1.88±0.27	0.89±0.27	0.28±0.09	0.12±0.07

		Kel (hr ⁻¹)	Ka (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	[AUC] ₀ [∞] (μg·hr/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	Vd (L)
SBTPC (n=10)	ABPC	0.797 ±0.042	3.308 ±0.521	0.888 ±0.040	12.43 ±0.97	0.70 ±0.08	5.91 ±0.44	24.44 ±2.53
	SBT	0.689 ±0.031	3.208 ±0.576	1.026 ±0.047	8.42 ±0.71	0.75 ±0.08	3.86 ±0.29	27.92 ±3.24
ABPC (n=6)	ABPC	0.538 ±0.055	0.748 ±0.093	1.376 ±0.175	7.65 ±1.27	1.67 ±0.21	1.985 ±0.218	136.82 ±11.55

(実測値より One Compartment Open Model : Symplex 法を用いて算出)

2) 健常成人空腹時又は食後経口投与時の血中濃度推移 (5 例平均) と体内動態¹⁶⁾



		15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
ABPC	空腹時	1.7	8.1	8.9	6.9	2.8	0.9	0.12
	食後	0.8	7.4	9.2	8.8	3.9	0.9	0.42
SBT	空腹時	1.3	8.4	8.2	5.7	0.7	0.2	0.03
	食後	0.2	6.7	7.4	7.0	0.6	0.2	0.01

		Kel (hr ⁻¹)	Ka (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	Vd (L)
ABPC	空腹時	0.60	1.20	1.15	28.55	1.15	8.59	25.67
	食後	0.60	0.84	1.15	35.51	1.40	9.21	20.58
SBT	空腹時	0.84	1.25	0.82	21.18	0.97	7.91	24.61
	食後	0.74	0.96	0.94	22.17	1.18	6.83	26.93

(実測値より One Compartment Open Model : Symplex 法を用いて算出)

アンピシリン、スルバクタムとも血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) はむしろ食後の方が大きく、食事による影響は認められなかった。

3) 腎機能障害患者における検討¹⁷⁾

腎機能障害患者に本剤 750mg（力価）を単回投与した時の SBT と ABPC の血中濃度半減期（ $T_{1/2}$ ）は腎機能低下の程度に比例して表に示したように遷延がみられた（注：本剤の国内での 1 回承認用量は 375mg（力価）である）。腎機能低下が及ぼす影響は SBT、ABPC とともに同様であった。

Ccr (mL/min)	$T_{1/2}$ (hr) 注 1)	尿中回収率 (%) 注 1) 24 時間まで
80—144	1.3/0.9	66/55
25—69	2.6/2.3	40/30
6—12	8.5/8.1	25/19
<5	3.3/2.4 注 2)	未検討

注 1：ABPC/SBT

注 2：血液透析中

なお、血液透析中の患者においては、ABPC、SBT 共に透析膜透過性を有するので、体内での蓄積は少なく、特に投与量の変更は必要ないと考えられる〈参考〉。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

「VII-1. (3) 通常用量での血中濃度 1)」参照

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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

該当資料なし

(5) 分布容積¹⁵⁾

健康成人男性、375mg 1 回目投与時 (n=10)

：アンピシリン 24.44±2.53L、スルバクタム 27.92±3.24L（平均値±標準偏差）

(6) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾

ヒト血清にスルタミシリンを添加して求めた蛋白結合率はアンピシリン 25.6%、スルバクタム 29.2%であり、それぞれ単独及び共存下での蛋白結合率とほとんどかわらなかった。（遠心限外濾過法）

3. 吸収¹⁸⁾

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

ラットにおける実験では十二指腸からの吸収が良好で、空腸、回腸での吸収もわずかに認められたが、胃では全く吸収されなかった。

なお、血中ではアンピシリン、スルバクタムが検出され、スルタミシリンは認められなかった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性¹⁹⁾

＜参考＞

分娩前の産婦 3 例にユナシン錠 1 錠（375mg）投与した際の新生児の血中濃度は 1 例に 3 時間後にスルバクタム 0.06 μ g/mL が検出されたが、他の 2 例は測定限界以下であった。アンピシリンは 3 例とも測定限界以下であった。

(3) 乳汁中への移行性¹⁹⁾

産婦 5 名にユナシン錠 375mg を経口投与した時の母乳中移行は、3～4 時間後にアンピシリン 0.04 μ g/mL ～0.08 μ g/mL、スルバクタム 0.1 μ g/mL であった。

症例	薬剤	服薬後時間 (hr)					
		1	2	3	4	5	6
1	ABPC	ND	ND	0.08	0.08	0.08	0.04
	SBT	ND	ND	0.10	0.10	0.10	0.10
2	ABPC	ND	ND	0.08	0.08	0.08	0.04
	SBT	ND	ND	0.10	0.10	0.10	0.10
3	ABPC	ND	ND	ND	0.08	0.08	ND
	SBT	ND	ND	ND	0.10	0.10	ND
4	ABPC	ND	ND	ND	0.04	0.04	ND
	SBT	ND	ND	ND	0.10	0.10	ND
5	ABPC	ND	ND	0.04	0.08	0.04	0.04
	SBT	ND	ND	ND	0.10	0.10	0.10
平均	ABPC	ND	ND	0.04	0.072	0.064	0.024
	SBT	ND	ND	0.04	0.10	0.10	0.06

ND : not detectable (検出限界以下)

(μ g/mL)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

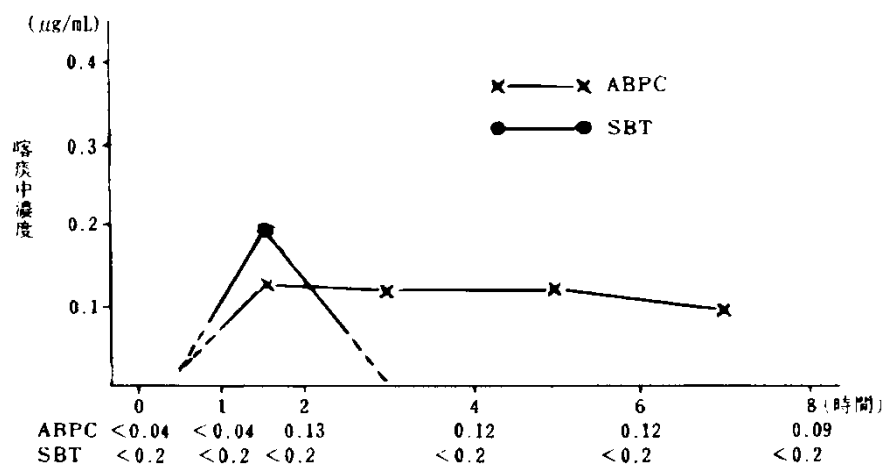
(5) その他の組織への移行性

1) 喀痰中濃度²⁰⁾

4 例の慢性気道感染症患者にユナシン錠 750mg を空腹時及び食後に各 2 例経口投与した結果、喀痰中の濃度のピークはアンピシリン 0.13~0.52 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (平均 0.287 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、スルバクタム 0.2~1.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 0.575 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比率はアンピシリンで 2.2~4.2%、スルバクタムで 3.8~17.3% であった。

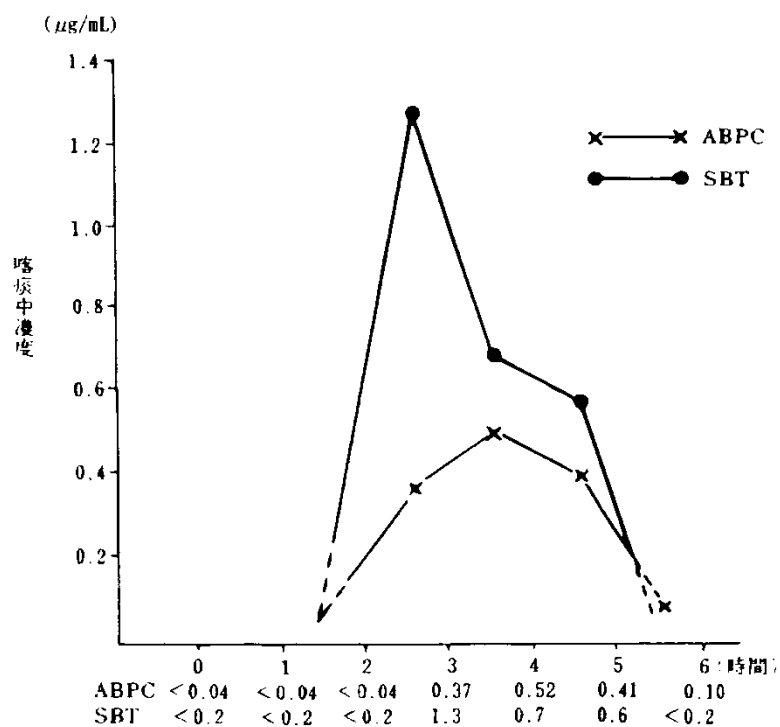
46 才、男性、65kg (750mg、食後投与)

慢性気管支炎



77 才、男性、40kg (750mg、空腹時投与)

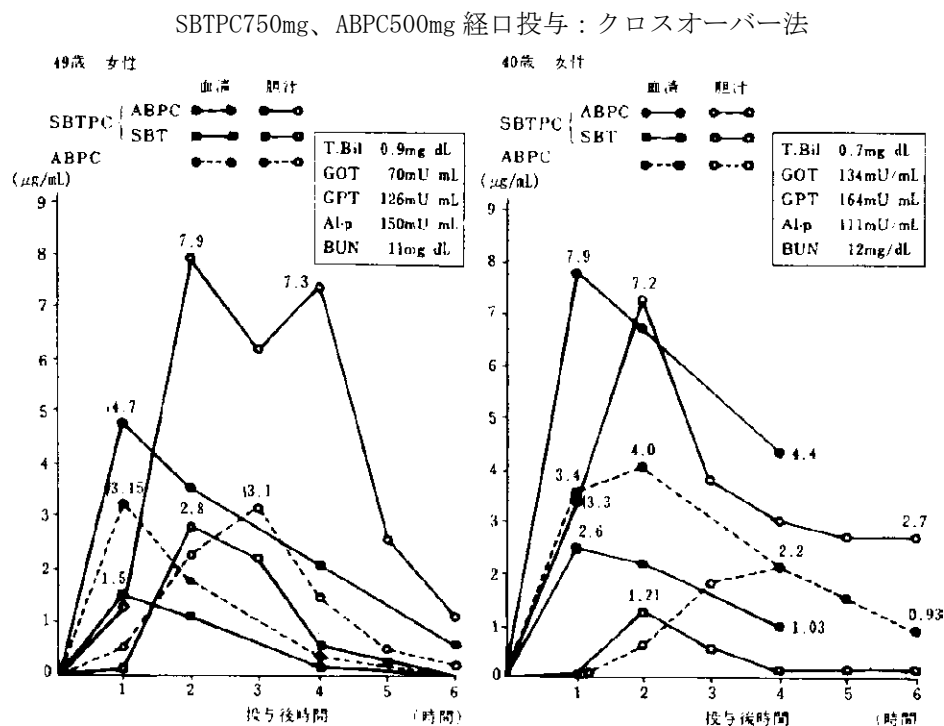
慢性気管支炎



2) 胆汁中濃度²¹⁾

総胆管Tチューブドレナージ施行患者3例にユナシン錠750mgを空腹時に経口投与し、うち2例でアンピシリン500mg経口投与とクロスオーバー法で比較した。ユナシン錠投与時のアンピシリン血中濃度の平均は1時間値が $5.3\mu\text{g}/\text{mg}$ とピーク値を示し、アンピシリン500mg投与時の平均 $3.2\mu\text{g}/\text{mL}$ の約1.6倍であった。スルバクタムの血中濃度は1時間値 $1.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2時間値 $1.6\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

胆汁中アンピシリン濃度はユナシン錠投与時でピーク値 $6.6\mu\text{g}/\text{mL}$ ～ $7.9\mu\text{g}/\text{mL}$ にあり、アンピシリン投与時の2.5～3倍の高い成績を示した。スルバクタムの胆汁中ピーク値は $1.2\mu\text{g}/\text{mL}$ ～ $2.8\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。



3) 口蓋扁桃組織内濃度²²⁾

口蓋扁桃摘出患者7名にユナシン錠750mg投与時の口蓋扁桃組織内濃度は、アンピシリン $0.24\mu\text{g}/\text{g}$ ～ $0.60\mu\text{g}/\text{g}$ 、スルバクタム $0.40\mu\text{g}/\text{g}$ ～ $0.96\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

口蓋扁桃組織内濃度

症例番号	性別	年齢	時間 (分)	扁桃内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
				ABPC	SBT
1	女	17	60	0.43	0.52
2	女	26	60	0.24	0.70
3	男	31	60	0.36	0.50
4	女	18	60	0.38	0.50
5	女	56	60	0.60	0.96
6	女	16	(80)	0.33	0.40
7	男	34	(100)	0.27	0.60

4) その他の組織、体液内濃度

胆のう摘出術施行例での胆のう壁内濃度²³⁾、乳癌術後患者での創液中濃度²⁴⁾、急性虫垂炎患者における腹水中濃度と虫垂壁内濃度²³⁾、子宮全摘施行患者での女性性器組織内濃度²⁵⁾は下表の通りであった。

項 目	症例数	投与量	成 績
胆 の う 壁 内 濃 度	4	1125mg	(投与後 90～230 分) ABPC : 0.01～0.59 μ g/g、 SBT : 0.3～0.4 μ g/g
創 液 中 濃 度	4	750mg	ABPC、SBT とも 6 時間までに 2～5 μ g/mL の濃度に到達
腹 水 中 濃 度	2	1125mg	(投与後 75～200 分) ABPC : 1.94～4.45 μ g/mL、 SBT : 1.04～2.7 μ g/mL
虫 垂 壁 内 濃 度	3	1125mg	(投与後 75～225 分) ABPC : 0.05～1.32 μ g/g、 SBT : 0.4～4.3 μ g/g
女 性 性 器 組 織 内 濃 度	10	750mg	(投与後 1 時間 10 分～5 時間 20 分) ABPC : 最高 1.20 μ g/g、 SBT : 最高 1.3 μ g/g

<参考>¹⁸⁾

ラットにスルタミシリントシル酸塩水和物 100mg/kg を経口投与した時の血中及び臓器・組織内濃度を表に示した。アンピシリン及びスルバクタムは速やかにほとんどの臓器・組織に分布し、投与後 0.5 時間のピーク時にはアンピシリンで肝臓、腎臓、血清、スルバクタムで腎臓、肝臓、血清の順に高濃度を示し、ともに肺臓及び皮膚、眼にも比較的高い分布を示したが、脳への分布は極めて低く、両薬物の分布傾向は近似した。

以後、血中濃度の減衰につれて臓器・組織内濃度も同様な減衰を示し、24 時間後にはすべての臓器・組織で検出限界以下であった。

スルタミシリントシル酸塩水和物 100mg/kg1 回投与後のラット組織分布 (4 例平均)

濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

薬 剤	組 織	0.5	1	2	4	6	24 (時間)
ABPC	脳	0.19±0.00	0.13±0.00	0.16±0.10	ND	ND	ND
	心 臓	1.08±0.08	1.05±0.10	0.62±0.08	0.17±0.00	0.05±0.00	ND
	肺 臓	5.83±2.72	2.23±0.16	0.63±0.06	0.28±0.00	0.07±0.00	ND
	肝 臓	71.3±8.69	53.8±3.89	15.8±1.11	3.53±0.16	0.37±0.12	ND
	腎 臓	32.0±5.63	19.9±4.06	2.56±0.70	0.50±0.08	0.10±0.00	ND
	脾 臓	1.30±0.24	0.85±0.13	0.35±0.06	0.19±0.06	0.03±0.00	ND
	筋 肉	0.55±0.06	0.75±0.10	0.54±0.13	0.18±0.08	ND	ND
	脂 肪	1.00±0.08	1.13±0.12	0.54±0.10	0.36±0.21	0.01±0.00	ND
	唾液腺	1.25±0.27	1.08±0.10	0.43±0.06	0.28±0.10	0.09±0.08	ND
	胸 腺	0.70±0.17	0.85±0.17	0.28±0.00	0.07±0.00	0.05±0.06	ND
	眼	3.10	0.40	0.44	0.16	ND	ND
	精 巢	0.34±0.10	0.40±0.00	0.21±0.00	0.07±0.00	ND	ND
	皮 膚	1.58±0.27	2.90±0.49	0.73±0.06	0.33±0.00	0.09±0.06	ND
	血 清	6.50±0.65	5.93±0.66	2.03±0.14	0.50±0.13	0.11±0.06	ND
SBT	脳	0.14±0.00	0.08±0.00	0.01±0.00	ND	ND	ND
	心 臓	2.44±0.18	1.63±0.19	0.35±0.00	0.04±0.00	ND	ND
	肺 臓	4.79±1.18	2.94±0.33	0.66±0.06	0.08±0.00	ND	ND
	肝 臓	18.9±4.05	11.5±0.59	2.50±0.25	0.31±0.12	0.10±0.06	ND
	腎 臓	47.5±6.24	30.2±5.37	4.56±1.17	0.35±0.00	ND	ND
	脾 臓	2.41±0.25	1.49±0.10	0.59±0.12	0.10±0.00	ND	ND
	筋 肉	1.19±0.10	0.89±0.03	0.37±0.08	ND	ND	ND
	脂 肪	2.04±0.27	1.19±0.08	0.57±0.14	0.14±0.08	ND	ND
	唾液腺	3.68±0.31	1.78±0.15	0.43±0.10	0.29±0.14	ND	ND
	胸 腺	1.43±0.17	0.94±0.13	0.40±0.08	0.17±0.06	ND	ND
	眼	2.52	1.30	0.39	0.10	ND	ND
	精 巢	0.68±0.12	0.56±0.06	0.30±0.00	0.15±0.00	ND	ND
	皮 膚	4.54±0.47	3.58±0.28	0.87±0.12	0.18±0.06	ND	ND
	血 清	8.62±1.09	5.78±0.30	0.93±0.10	0.22±0.04	0.08±0.03	ND

ND : Not detectable (検出せず)

Assay method : Bioassay (ABPC、SBT), GC-MS (SBT)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁶⁾

ユナシン錠 750mg 投与後の健常成人の尿中代謝物は、アンピシリン及びスルバクタムがほとんどで、わずかにアンピシリン関連のアンピシリンペニシロ酸及びアンピシリンペナマルデ酸、スルバクタム関連のスルバクタムペニシラミン体が認められたが、いずれも β -ラクタム環の開裂体で抗菌活性を示さない。

<参考>¹⁸⁾

ラット又はイヌにスルタミシリントシル酸塩水和物を経口投与し、投与後 0～6 時間の尿及び 0～24 時間の糞について TLC-バイオオートグラフィーを行ったところバイオオートグラム上にはスルバクタムとアンピシリン由来の阻止円を認めたが、その他の代謝物並びにスルタミシリントシル酸塩水和物未変化体の阻止円は認められなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

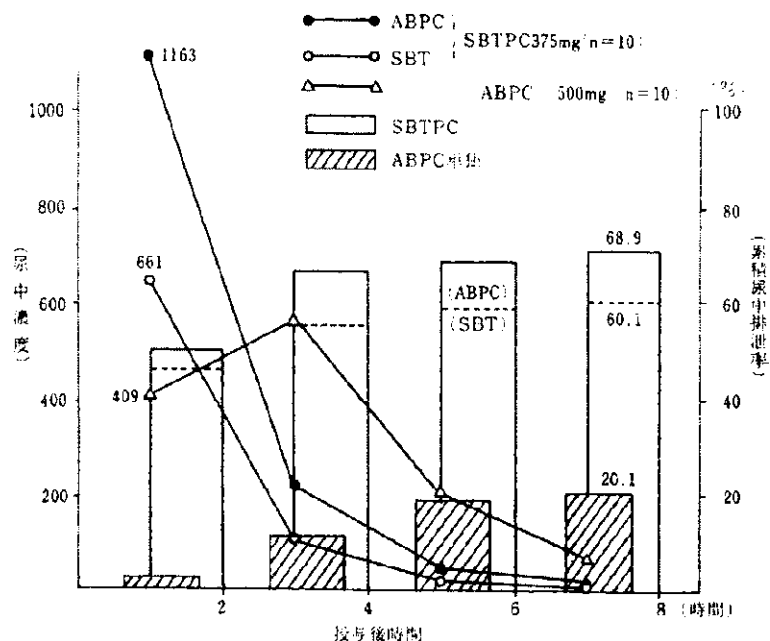
(1) 排泄部位¹⁸⁾

トシル酸は未変化体のままその殆どが 24 時間以内に尿中に排泄され、糞中への排泄は少量であった。

(2) 排泄率

尿中排泄¹⁵⁾

健常成人男子 10 名に本剤 375mg（力価）1 日 2 回 15 日間連続経口投与したとき、1 回目投与時の尿中濃度は ABPC、SBT とともに 0～2 時間が最高で、ABPC 1,163 $\mu\text{g/mL}$ 、SBT 661 $\mu\text{g/mL}$ を示し、8 時間までの総排泄率は ABPC 68.9%、SBT 60.1%であった。また、8 日目、15 日目でもほぼ同じ成績が得られた。



薬 剤			0～2h	2～4h	4～6h	6～8h
SBTPC	ABPC	尿中濃度 μ g/mL	1, 162. 5	206. 9	35. 7	10. 2
		累積排泄率 (%)	52. 7	65. 9	68. 3	68. 9
	SBT	尿中濃度 μ g/mL	661. 4	124. 3	23. 4	8. 0
		累積排泄率 (%)	44. 8	57. 0	59. 4	60. 1
ABPC		尿中濃度 μ g/mL	409. 3	579. 6	206. 8	37. 5
		累積排泄率 (%)	6. 5	16. 4	19. 3	20. 1

(3) 排泄速度

該当資料なし

＜参考＞¹⁸⁾

ラット又はイヌにスルタミシリントシル酸塩水和物 50mg/kg を投与し、尿・糞中排泄率を測定した。ラットでアンピシリンは尿中へ 18.5%、糞中へ 5.3%排泄され、総排泄率は約 24%であった。又、スルバクタムは、尿中へ 31.8%、糞中へ 22.8%排泄され総排泄率は約 55%であった。イヌの場合もほぼ同様の結果であった。

動物	投与薬物 (投与量)	排泄率 (%) 0～96 時間					
		ABPC			SBT		
		尿	糞	計	尿	糞	計
ラット (n=5)	SBTPC 50mg/kg	18.5	5.3	23.8	31.8	22.8	54.6
イヌ (n=5)	SBTPC 50mg/kg	14.5	3.6	18.1	37.0	20.2	57.2

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 伝染性単核症の患者〔アンピシリンの投与により発疹が高頻度に発現したとの報告がある。〕

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

ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、 β -ラクタマーゼ産生菌、かつアンピシリン耐性菌を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度半減期が延長するので、投与量・投与間隔に注意すること。Ⅶ-1. (3) 通常用量での血中濃度 3〕の項参照〕
- (4) 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 欠乏症による出血傾向があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕
- (5) 高齢者〔Ⅷ-9. 「高齢者への投与」の項参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	アンピシリンとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある ²⁷⁾ 。	機序不明だが薬剤性の発疹がアロプリノールとアンピシリンを併用していた 67 例の入院患者のうち 22.4%に認められ、アンピシリン単独服用例の 1,257 例では 7.5%に認められた。またアンピシリンを併用しないアロプリノール服用患者 283 例のうち 2.1%が薬剤性発疹を経験したという報告がある。
抗凝血剤	ペニシリンが血小板の凝集・凝固に影響を与え、出血傾向を増強するおそれがある。	抗凝血作用とペニシリンの血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される可能性がある。
経口避妊薬	アンピシリンとの併用により避妊効果が減弱したとの報告がある。	本剤は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、それにより経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
メトトレキサート	ペニシリンとの併用により、メトトレキサートのクリアランスが減少するおそれがある。	メトトレキサートの尿細管分泌が阻害され、体内からの消失が遅延し、メトトレキサートの毒性が増強する可能性がある。
プロベネシド	併用により、本剤の血中濃度上昇、血中濃度半減期の延長、本剤の持つ毒性リスクの上昇のおそれがある。	プロベネシドの尿細管分泌抑制作用により本剤の排泄が遅延するおそれがある。

8. 副作用^{28)、29)}

(1) 副作用の概要

開発時 3,430 例（錠 3,005 例、細粒 425 例）及び承認後の使用成績調査 11,490 例（錠 8,411 例、細粒 3,079 例）、総計 14,920 例（錠 11,416 例、細粒 3,504 例）中 801 例（5.37%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

このうち錠剤は主に成人に投与され、11,416 例中 546 例（4.78%）に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは下痢・軟便（2.38%）、発疹（0.33%）、AST（GOT）上昇（0.43%）、ALT（GPT）上昇（0.46%）などであった。また、細粒は主に小児に投与され、3,504 例中 255 例（7.28%）に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは下痢・軟便（6.31%）であった。

1) 重大な副作用と初期症状

- ① **ショック**（0.01%^{注 1)}）、**アナフィラキシー**（頻度不明^{注 2)}）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② **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）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎**（いずれも頻度不明^{注 2)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ **急性腎障害、間質性腎炎**（いずれも頻度不明^{注 2)}）：急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- ④ **血液障害**（頻度不明^{注 2)}）：無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- ⑤ **出血性大腸炎**（0.04%^{注 1)}）、**偽膜性大腸炎**（頻度不明^{注 2)}）：出血性大腸炎、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥ **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明^{注 2)}）：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

注 1：錠剤と細粒を合わせた発現頻度。

注 2：自発報告等のため頻度不明。

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上 ^{注1)}	0.1～1%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過 敏 症 ^{注3)}		発疹	蕁麻疹、そう痒	多形紅斑、 血管浮腫、皮膚炎
血 液		好酸球増多	顆粒球減少、 血小板減少、 白血球減少、 好中球減少	貧血
肝 臓		AST (GOT)、 ALT (GPT)、 A1-P の上昇		
消 化 器	下痢・軟便	悪心・嘔吐、胃部不 快感、胃・腹部痛	食欲不振、舌炎	黒毛舌、消化不良、 胸やけ
菌 交 代			口内炎	
中 枢 神 経			めまい	痙攣
そ の 他			発熱、頭痛、 倦怠感、傾眠	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)、呼吸困難、 疲労

注 1：錠剤と細粒を合わせた発現頻度。

注 2：自発報告等のため頻度不明。

注 3：発現した場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

開発時及び承認後 6 年間（1986. 9. 25～1992. 9. 24）の調査において、11, 416 例中 546 例（4. 78%）に副作用又は臨床検査値の異常が認められた。このうち副作用としては 406 例（3. 56%）、臨床検査異常としては 160 例（1. 40%）であった。副作用の主なものは下痢、軟便などの消化管障害（2. 95%）、発疹などの皮膚・皮膚付属器障害（0. 45%）及び臨床検査値異常の主なものは、GOT 上昇、GPT 上昇などの肝臓・胆管系障害（0. 64%）であった。

副作用の種類別発現状況

年次 対象		承認時までの調査	使用成績の調査の累計 (1986 年 9 月 25 日 ～1992 年 9 月 24 日)
調査施設数		327	630
調査症例数		3, 005	8, 411
副作用発現症例数		332	214
副作用発現件数		454	261
副作用発現症例率		11. 05%	2. 54%
副作用の種類		副作用の発現件数 (%)	
皮膚・皮膚 付属器障害	発現症例数	20 (0. 67)	31 (0. 37)
	発疹	18 (0. 60)	12 (0. 14)
	全身の発赤・発疹		1 (0. 01)
	全身性発疹		1 (0. 01)
	皮疹		6 (0. 07)
	蕁麻疹	1 (0. 03)	1 (0. 01)
	紅斑	1 (0. 03)	1 (0. 01)
	そう痒 (感)		7 (0. 08)
	肛門付近のかゆみ		1 (0. 01)
	湿疹		2 (0. 02)
	丘疹		2 (0. 02)
中枢・末梢 神経系障害	発現症例数	7 (0. 23)	6 (0. 07)
	頭痛	2 (0. 07)	3 (0. 04)
	頭重 (感)	2 (0. 07)	1 (0. 01)
	めまい (感)	1 (0. 03)	1 (0. 01)
	ふらつき (感)		1 (0. 01)
	しびれ (感)	1 (0. 03)	
	眩暈	1 (0. 03)	
自律神経 系障害	発現症例数		2 (0. 02)
	発赤		1 (0. 01)
	全身発赤		1 (0. 01)
聴覚・ 前庭障害	発現症例数	1 (0. 03)	1 (0. 01)
	耳鳴	1 (0. 03)	1 (0. 01)
その他の特 殊感覚障害	発現症例数	1 (0. 03)	
	味覚脱失	1 (0. 03)	
精神障害	発現症例数	1 (0. 03)	1 (0. 01)
	眠気	1 (0. 03)	1 (0. 01)
消化管障害	発現症例数	185 (6. 16)	152 (1. 81)
	下痢	111 (3. 69)	115 (1. 37)
	軟便	34 (1. 13)	12 (0. 14)
	胃・腹部痛	31 (1. 03)	11 (0. 13)
	嘔気 (悪心)	8 (0. 27)	11 (0. 13)
	嘔吐	4 (0. 13)	1 (0. 01)
	胃・腹部不快感	7 (0. 23)	8 (0. 10)
	胃重 (感)	1 (0. 03)	
	食欲不振	6 (0. 20)	1 (0. 01)
	胃腸障害		2 (0. 02)
	血便	3 (0. 10)	1 (0. 01)
	下血		3 (0. 04)
	排便回数増加	1 (0. 03)	
	便秘*	1 (0. 03)	

対象		年次	承認時までの調査	使用成績の調査の累計 (1986年9月25日 ～1992年9月24日)
消化管障害	腹部膨満		1 (0.03)	
	胸やけ		1 (0.03)	1 (0.01)
	舌炎		1 (0.03)	
	舌痛		1 (0.03)	
	口内炎			2 (0.02)
肝臓・胆管 系障害	発現症例数		59 (1.96)	14 (0.17)
	血清 GOT 上昇		38 (1.26)	11 (0.13)
	血清 GPT 上昇		39 (1.30)	13 (0.15)
	γ-GTP 上昇		5 (0.17)	
	直接ビリルビン値上昇		2 (0.07)	
	間接ビリルビン値上昇		2 (0.07)	
	総ビリルビン値上昇		3 (0.10)	
代謝・栄養 障害	発現症例数		19 (0.63)	3 (0.04)
	Al-P 上昇		15 (0.50)	3 (0.04)
	LDH 上昇		5 (0.17)	3 (0.04)
	血清カリウム上昇		1 (0.03)	
心・血管障害 (一般)	発現症例数		1 (0.03)	1 (0.01)
	ショック様症状		1 (0.03)	1 (0.01)
赤血球障害	発現症例数		3 (0.10)	
	赤血球減少		2 (0.07)	
	ヘモグロビン減少		3 (0.10)	
	ヘマトクリット値減少		2 (0.07)	
白血球・網内 系障害	発現症例数		46 (1.53)	5 (0.06)
	白血球減少 (症)		5 (0.17)	2 (0.02)
	白血球増多 (症)		4 (0.13)	1 (0.01)
	好酸球増多 (症)		29 (0.97)	
	好塩基球増多 (症)		4 (0.13)	
	好中球減少		6 (0.20)	
	リンパ球減少		3 (0.10)	
	リンパ球増多 (症)		2 (0.07)	
	単球増多 (症)		7 (0.23)	1 (0.01)
	顆粒球減少 (症)			1 (0.01)
血小板・出血 凝血障害	発現症例数		6 (0.20)	3 (0.04)
	血小板減少 (症)		4 (0.13)	3 (0.04)
	血小板増加 (症)		1 (0.03)	
	プロトロンビン時間延長		3 (0.10)	
	血沈		1 (0.03)	
	APTT		2 (0.07)	
泌尿器系障害	発現症例数		17 (0.57)	3 (0.04)
	BUN 上昇		11 (0.37)	
	血中クレアチニン上昇		3 (0.10)	
	蛋白尿		2 (0.07)	2 (0.02)
	尿糖		1 (0.03)	
	尿円柱		1 (0.03)	1 (0.01)
	尿量減少		1 (0.03)	1 (0.01)
一般的全身障害	発現症例数		4 (0.13)	4 (0.05)
	全身倦怠 (感)		1 (0.03)	
	発熱		1 (0.03)	
	CRP 陽性		3 (0.10)	
	顔面浮腫			2 (0.02)
	下腿浮腫			2 (0.02)
抵抗機構障害	発現症例数			2 (0.02)
	陰部カンジダ症			1 (0.01)
	膣カンジダ症			1 (0.01)

(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

1 日投与量別副作用発現状況

対象	1 日投与量	≦375mg	≦750mg	≦1125mg	≦1500mg	≦2250mg	>2250mg	合計
調査症例数		11	563	7,580	168	89	0	8,411
副作用発現症例数		2	21	181	6	4	0	214
副作用発現件数		2	25	222	7	5	0	261
副作用発現症例率		18.18%	3.73%	2.39%	3.57%	4.49%	0	2.54%
副作用の種類		副作用の発現件数 (%)						
皮膚・皮膚 付属器障害	発現症例数		1 (0.18)	28 (0.37)		2 (2.25)		31 (0.37)
	発疹			10 (0.13)		2 (2.25)		12 (0.14)
	全身の発赤・発疹			1 (0.01)				1 (0.01)
	全身性発疹		1 (0.18)					1 (0.01)
	皮疹			6 (0.08)				6 (0.07)
	蕁麻疹			1 (0.01)				1 (0.01)
	紅斑			1 (0.01)				1 (0.01)
	そう痒 (感)			7 (0.09)				7 (0.08)
	肛門付近のかゆみ			1 (0.01)				1 (0.01)
	湿疹			2 (0.03)				2 (0.02)
	丘疹			2 (0.03)				2 (0.02)
中枢・末梢 神経系障害	発現症例数		1 (0.18)	5 (0.07)				6 (0.07)
	頭痛		1 (0.18)	2 (0.03)				3 (0.04)
	頭重 (感)			1 (0.01)				1 (0.01)
	めまい (感)			1 (0.01)				1 (0.01)
	ふらつき (感)			1 (0.01)				1 (0.01)
自律神経 系障害	発現症例数			2 (0.03)				2 (0.02)
	発赤			1 (0.01)				1 (0.01)
	全身発赤			1 (0.01)				1 (0.01)
聴覚・ 前庭障害	発現症例数			1 (0.01)				1 (0.01)
	耳鳴			1 (0.01)				1 (0.01)
精神障害	発現症例数		1 (0.18)					1 (0.01)
	眠気		1 (0.18)					1 (0.01)
消化管障害	発現症例数	1 (9.09)	16 (2.84)	130 (1.72)	4 (2.38)	1 (1.12)		152 (1.81)
	下痢		13 (2.31)	97 (1.28)	4 (2.38)	1 (1.12)		115 (1.37)
	軟便		2 (0.36)	10 (0.13)				12 (0.14)
	胃・腹部痛	1 (9.09)	2 (0.36)	8 (0.11)				11 (0.13)
	嘔気 (悪心)			11 (0.15)				11 (0.13)
	嘔吐			1 (0.01)				1 (0.01)
	胃・腹部不快感		1 (0.18)	7 (0.09)				8 (0.10)
	食欲不振		1 (0.18)					1 (0.01)
	胃腸障害			2 (0.03)				2 (0.02)
	血便			1 (0.01)				1 (0.01)
	下血			3 (0.04)				3 (0.04)
	胸やけ			1 (0.01)				1 (0.01)
	口内炎			2 (0.03)				2 (0.02)
肝臓・胆管 系障害	発現症例数		1 (0.18)	12 (0.16)	1 (0.60)			14 (0.17)
	血清 GOT 上昇		1 (0.18)	9 (0.12)	1 (0.60)			11 (0.13)
	血清 GPT 上昇		1 (0.18)	11 (0.15)	1 (0.60)			13 (0.15)
代謝・栄養 障害	発現症例数			2 (0.03)		1 (1.12)		3 (0.04)
	Al-P 上昇			2 (0.03)		1 (1.12)		3 (0.04)
	LDH 上昇			2 (0.03)		1 (1.12)		3 (0.04)
心・血管障害 (一般)	発現症例数	1 (9.09)						1 (0.01)
	ショック様症状	1 (9.09)						1 (0.01)
白血球・網内 系障害	発現症例数		1 (0.18)	4 (0.05)				5 (0.06)
	白血球減少 (症)		1 (0.18)	2 (0.03)				2 (0.02)
	白血球増多 (症)			1 (0.01)				1 (0.01)
	単球増多 (症)							1 (0.01)
	顆粒球減少 (症)			1 (0.01)				1 (0.01)
血小板・出血 凝血障害	発現症列数			3 (0.04)				3 (0.04)
	血小板減少 (症)			3 (0.04)				3 (0.04)
泌尿器系 障害	発現症例数			3 (0.04)				3 (0.04)
	蛋白尿			2 (0.03)				2 (0.02)
	尿沈渣			1 (0.01)				1 (0.01)
	尿量減少			1 (0.01)				1 (0.01)
一般的全身 障害	発現症例数			4 (0.05)				4 (0.04)
	顔面浮腫			2 (0.03)				2 (0.02)
	下腿浮腫			2 (0.03)				2 (0.02)
抵抗機構 障害	発現症例数			1 (0.01)	1 (0.60)			2 (0.02)
	陰部カンジダ症				1 (0.60)			1 (0.01)
	膣カンジダ症			1 (0.01)				1 (0.01)

副作用発現日別状況

投与期間		1 日	～4 日	～7 日	～14 日	15 日以上	不明
対象							
調査症例数		8,401	8,391	7,465	3,389	887	10
副作用発現症例数		12	138	25	21	8	10
副作用発現件数		15	157	30	33	15	11
副作用発現症例率		0.14%	1.64%	0.33%	0.62%	0.91%	100.0%
副作用の種類		副作用の発現件数 (%)					
皮膚・皮膚 付属器障害	発現症例数	2 (0.02)	19 (0.23)	4 (0.05)	5 (0.15)	1 (0.11)	
	発疹	1 (0.01)	8 (0.10)		3 (0.09)		
	全身の発赤・発疹			1 (0.01)			
	全身性発疹	1 (0.01)					
	皮疹		3 (0.04)	2 (0.03)	1 (0.03)		
	蕁麻疹		1 (0.01)				
	紅斑		1 (0.01)				
	そう痒 (感)		5 (0.06)	1 (0.01)	1 (0.03)		
	肛門付近のかゆみ		1 (0.01)				
	湿疹		1 (0.01)		1 (0.03)		
	丘疹		1 (0.01)			1 (0.11)	
中枢・末梢 神経系障害	発現症例数	2 (0.02)	4 (0.05)				
	頭痛	2 (0.02)	1 (0.01)				
	頭重 (感)		1 (0.01)				
	めまい (感)		1 (0.01)				
	ふらつき (感)		1 (0.01)				
自律神経系 障害	発現症例数		1 (0.01)	1 (0.01)			
	発赤			1 (0.01)			
	全身発赤		1 (0.01)				
聴覚・前庭 障害	発現症例数		1 (0.01)	1 (0.01)			
	耳鳴		1 (0.01)	1 (0.01)			
精神障害	発現症例数	1 (0.01)					
	眠気	1 (0.01)					
消化管障害	発現症例数	7 (0.08)	109 (1.30)	17 (0.23)	7 (0.21)	2 (0.23)	10 (100.0)
	下痢	3 (0.04)	85 (1.02)	13 (0.17)	7 (0.21)	2 (0.23)	5 (50.00)
	軟便		9 (0.11)	2 (0.03)			1 (10.00)
	胃・腹部痛	1 (0.01)	7 (0.08)		1 (0.03)		2 (20.00)
	嘔気 (悪心)	3 (0.04)	4 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.06)		1 (10.00)
	嘔吐		1 (0.01)				
	胃・腹部不快感	1 (0.01)	5 (0.06)	1 (0.01)			1 (10.00)
	食欲不振		1 (0.01)				
	胃腸障害		2 (0.02)				
	血便		1 (0.01)				
	下血		1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.03)		
	胸やけ						1 (10.00)
	口内炎		2 (0.02)				
肝臓・胆管 系障害	発現症例数		2 (0.02)	2 (0.03)	6 (0.18)	4 (0.45)	
	血清 GOT 上昇		1 (0.01)	2 (0.03)	4 (0.12)	4 (0.45)	
	血清 GPT 上昇		2 (0.02)	1 (0.01)	6 (0.18)	4 (0.45)	
代謝・栄養 障害	発現症例数		1 (0.01)		1 (0.03)	1 (0.11)	
	Al-P 上昇		1 (0.01)		1 (0.03)	1 (0.11)	
	LDH 上昇		1 (0.01)		1 (0.03)	1 (0.11)	
心・血管障害 (一般)	発現症例数	1 (0.01)					
	ショック様症状	1 (0.01)					
白血球・網内 系障害	発現症例数		1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.03)	2 (0.23)	
	白血球減少 (症)					2 (0.23)	
	白血球増多 (症)						
	単球増多 (症)			1 (0.01)	1 (0.03)		
	顆粒球減少 (症)		1 (0.01)				
血小板・出血 凝血障害	発現症例数		1 (0.01)		2 (0.06)		
	血小板減少 (症)		1 (0.01)		2 (0.06)		
泌尿器系 障害	発現症例数		2 (0.02)	1 (0.01)			
	蛋白尿		2 (0.02)				
	尿沈渣		1 (0.01)				
	尿量減少			1 (0.01)			
一般的全身 障害	発現症例数	1 (0.01)	2 (0.02)	1 (0.01)			
	顔面浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)			
	下腿浮腫	1 (0.01)	1 (0.01)				
抵抗機構 障害	発現症例数			1 (0.01)	1 (0.03)		
	陰部カンジダ症				1 (0.03)		
	膣カンジダ症			1 (0.01)			

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) アンピシリンの大量 (3,000mg/kg/日) 投与でラットに催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 母乳中へ移行することが報告されているので^{30)、31)}、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 本剤の投与により、ベネディクト試薬、あるいは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。
- (2) 妊婦へのアンピシリン投与により、総結合型エストリオール、エストリオール-グルクロニド、結合型エストロン、エストラジオールの一時的な血清中濃度の減少を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

β -ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用を引き起こすことが考えられるので、腎障害患者に過量投与された場合は血液透析を用いて体内から除去すること。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。
- (2) **服用時**：食道に停留し、崩壊すると、まれに食道潰瘍を起こすおそれがあるので多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

15. その他の注意

投与が長期にわたる場合には、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³²⁾

スルタミシリントシル酸塩水和物の中樞神経系、呼吸・循環系、自律神経系、消化器系、平滑筋に対する作用、尿量及び尿中電解質に及ぼす影響などに対する検討を行った結果、特記すべき一般薬理作用は認められなかった。

2. 毒性³³⁾

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀ : mg/kg

	経口投与		皮下投与		腹腔内投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	>10000	>10000	3181	3487	2356	2807
ラット	>10000	>10000	4858	4769	1392	1319
イヌ	>1000	>1000	—	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットにスルタミシリントシル酸塩水和物 1 日 1 回 1,000mg/kg、300mg/kg、100mg/kg、30mg/kg を連続 30 日間経口投与した。1,000mg/kg 群雄で投与 10 日目頃より軽度の体重抑制がみられた。スルタミシリントシル酸塩水和物投与群では軽度の軟便がみられたが、飼料摂取量、尿所見、血液・臨床化学的所見は対照群との間に差はなかった。

スルタミシリントシル酸塩水和物投与群で盲腸の膨大、盲腸重量の増加が用量に応じて認められた。また、スルタミシリントシル酸塩水和物 1,000mg/kg 投与群で肝及び心重量が僅かに減少した。病理組織学的所見では 1,000mg/kg 群雌雄及び 300mg/kg 群雄の少数例で肝小葉中間～周辺域の肝細胞質に PAS 染色陽性小滴の沈着が認められたが、その後休薬した群では消失した。他にはいずれの臓器、組織にも薬物投与に関連した病変は認められなかった。最大無影響量は各種検査で対照群と特に差のみられなかった 300mg/kg/日とみなされる。

ラット経口 1 ヶ月毒性試験

投与量 観察項目	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1,000mg/kg
症 状	薬物による 変化なし	薬物による 変化なし	軟 便	軟 便
体 重	〃	〃	薬物による 変化なし	軽度増加 抑制（雄）
飼 料 摂 取 量	〃	〃	〃	薬物による 変化なし
尿 検 査	〃	〃	〃	〃
血 液 学 的 検 査	〃	〃	〃	〃
臨 床 化 学 的 検 査	〃	〃	〃	〃
臓 器 重 量	〃	〃	〃	肝及び心重量 軽度低下
剖 検	軽度盲腸膨大	盲腸膨大	盲腸膨大	盲腸膨大
病理組織学的検査	薬物による 変化なし	薬物による 変化なし	肝細胞 PAS 陽性 物質沈着（雄一部）	肝細胞 PAS 陽性 物質沈着

慢性毒性（最大無作用量、最大安全量）

ラットにスルタミシリントシル酸塩水和物 1 日 1 回 1,000mg/kg、300mg/kg、100mg/kg、30mg/kg を 6 ヶ月間連続経口投与した。1,000mg/kg、300mg/kg 群で投与期間中に時折軟便及び体重の軽度抑制が認められたが、飼料摂取量、尿所見、血液学的所見、臨床化学的所見などには対照群との間に特に差はみられなかった。スルタミシリントシル酸塩水和物投与群では盲腸の膨大、盲腸重量の増加が投与量に応じて認められ、また肝及び心重量の軽度低下が 1,000mg/kg、300mg/kg 群で認められた。病理組織学的所見では 1,000mg/kg 群雌雄、300mg/kg 群雄の肝細胞質に PAS 染色陽性小滴の沈着がみられた。なお、これらの変化はいずれも休薬後 3 ヶ月を経た群には認められなかった。

最大無影響量は各種検査で対照群と差の認められなかった 100mg/kg/日と考えられる。

ラット経口 6 ヶ月毒性試験

投与量 観察項目	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg
症 状	薬物による変化なし	薬物による変化なし	軟 便
体 重	〃	〃	軽度体重増加抑制
飼 料 摂 取 量	〃	〃	薬物による変化なし
尿 検 査	〃	〃	〃
血 液 学 的 検 査	〃	〃	〃
臨 床 化 学 的 検 査	〃	〃	〃
眼 科 学 的 検 査	〃	〃	〃
臓 器 重 量	〃	〃	肝及び心重量軽度低下
剖 検	軽度盲腸膨大	盲 腸 膨 大	盲 腸 膨 大
病 理 組 織 学 的 検 査	薬物による変化なし	薬物による変化なし	肝細胞 PAS 陽性 物質沈着（雄、軽度）

(3) 生殖発生毒性試験³⁴⁾

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、胎仔の器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では、いずれの場合も特記すべき異常所見は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

①免疫原性

モルモット及びマウスの全身アナフィラキシー試験では、いずれもスルタミシリントシル酸塩水和物投与群にアナフィラキシー症状を呈したものはなく、マウス IgE 抗体産生試験においてもスルタミシリンの IgE 抗体は産生され難かった。

またモルモット及びマウスの免疫原性試験では赤血球凝集反応 (PHA) 抗体、PCA 抗体のいずれも検出されなかった。

②免疫学的交差反応性

PHA 反応ではスルタミシリンの抗血清はペニシリン系薬物と交差反応性を示したが、スルバクタム及びセファロスポリン系薬物との交差反応性は弱かった。また、スルバクタム及びペニシリン系薬物の抗血清はスルタミシリンと交差反応性を示したが、セファロスポリン系薬物の抗血清は交差反応性を示さなかった。

PHA ハプテン阻止反応ではスルタミシリン抗血清はペニシリン系薬物と交差反応性を示したが、スルバクタム及びセファロスポリン系薬物とは交差反応性を示さず、アンピシリン抗血清の場合とほぼ同様の結果であった。

PCA 反応では、スルタミシリンのウサギ抗血清はアンピシリン及びペニシリン G と交差反応性を示したが、スルバクタム及びセファロチンとの交差反応性は弱かった。またスルバクタム及びアンピシリンの抗血清はスルタミシリンとの交差反応性を示したが、ペニシリン G 及びセファロチンの抗血清との交差反応性は弱かった。

スルタミシリンは生体内ではアンピシリン、スルバクタムとして存在するが、免疫学的にはスルバクタムの抗体は産生されにくく、主にアンピシリンの抗体が産生し、アンピシリン類似の交差反応を示した。ただしスルタミシリンの免疫原性はアンピシリンよりも弱く、スルタミシリンの臨床適用が経口投与であることから、今回得られた非経口投与での成績よりも更に弱いものと判断される。

2) 変異原性

微生物を用いた復帰突然変異試験及びハムスター由来の V79 培養細胞を用いた染色体異常試験では、スルタミシリンに突然変異誘発性は認められなかった。

3) 聴器毒性

ラットを用いて聴覚に及ぼす影響について検討した結果、陽性対照のカナマイシン群では聴覚障害を認めたが、スルタミシリン群では聴覚機能及び病理組織学的に異常はみられなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器（開封後は湿気を避けて保存し、なるべく速やかに使用すること）

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

5. 包装

ユナシン錠 375mg：100 錠（PTP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ユナシン細粒小児用 10%

同効薬：クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物
アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム

7. 国際誕生年月日

1983 年 11 月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

品名	承認年月日	承認番号
ユナシン錠 375mg (ユナシン錠:2010 年 6 月 30 日 経過措置期間終了)	2009 年 6 月 26 日 (1986 年 9 月 25 日)	22100AMX01353 ((61EM) 1741)

() 内は旧販売名

9. 薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 25 日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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：1993 年 9 月 8 日

再評価結果：2004 年 9 月 30 日

12. 再審査期間

1986 年 9 月 25 日～1992 年 9 月 24 日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6131008F1030

15. 保険給付上の注意

特になし

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 [L20180313010]
- 2) 梅村 茂夫ほか：西日本皮膚科 47 (4) : 716, 1985 [L19970605036]
- 3) 馬場 駿吉ほか：耳鼻と臨床 31 (5) : 1047, 1985 [L19970606001]
- 4) 小林 宏行ほか：感染症学雑誌 59 (7) : 708, 1985 [L19970606017]
- 5) 河田 幸道ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 685, 1985 [L19970606014]
- 6) 河村 正三ほか：耳鼻と臨床 31 (5) : 1023, 1985 [L19970606011]
- 7) Chemotherapy (Tokyo) 33 (S-2) SULTAMICILLIN 論文特集号を中心に集計
- 8) 川崎 賢二ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 82, 1985 [L19961114421]
- 9) 五島 瑳智子ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 37, 1985 [L19970530048]
- 10) 小栗 豊子ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 23, 1985 [L19970530047]
- 11) 大槻 雅子ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 63, 1985 [L19970530055]
- 12) 渡辺 邦友ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 54, 1985 [L19970530052]
- 13) 横田 健ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 10, 1985 [L19970530045]
- 14) 横田 健ほか：Chemotherapy (Tokyo) 32 (Suppl. 4) : 11, 1984 [L19961024102]
- 15) 岡田 敬司ほか：感染症学雑誌 59 (7) : 749, 1985 [L19961114420]
- 16) 斉藤 玲ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 170, 1985 [L19970602021]
- 17) Boelaert, J. et al. : Program and abstracts-Interscience Conference on
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 239, 1983 [L19970807052]
- 18) 加納 弘ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 128, 1985 [L19961114422]
- 19) 高瀬 善次郎ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 734, 1985 [L19970602040]
- 20) 富田 弘志ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 369, 1985 [L19970602023]
- 21) 由良 二郎ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 435, 1985 [L19970602028]
- 22) 森 慶人ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 793, 1985 [L19970602043]
- 23) 沢田 康夫ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 395, 1985 [L19970602026]
- 24) 酒井 克治ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 446, 1985 [L19970602032]
- 25) 張 南薫ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 714, 1985 [L19970602037]
- 26) 社内資料：ヒト尿中代謝物の測定 [L20031210111]
- 27) N Engl J Med 286 (10) : 505, 1972 [L19970603005]
- 28) 厚生省薬務局：医薬品研究 25 (5) : 394, 1994 [L19961114424]
- 29) 社内資料：トシル酸スルタミシリン（ユナシン細粒小児用）の副作用発現状況 [L20041104283]
- 30) Matsuda, S. : Biol Res Pregnancy Perinatol 5 (2) : 57, 1984 [L19961115421]
- 31) Foulds, G. et al. : Clin Pharmacol Ther 38 (6) : 692, 1985 [L19961115420]
- 32) 石河 醇一ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 122, 1985 [L19970602014]
- 33) 橋 正克ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 102, 1985 [L19970602005]
- 34) 堀本 政夫ほか：Chemotherapy (Tokyo) 33 (Suppl. 2) : 112, 1985 [L19970602009]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

XIII. 備考

その他の関連資料

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

