

スルタミシリンを考える



今さらという話題になるのでしょうか、市中肺炎の症例検討からの話題になります。**スルタミシリン**はペニシリン系抗生物質**アンピシリン**とβラクタマーゼ阻害薬**スルバクタム**の**エステル結合化合物**で、**ユナシン錠 375mg**の商品名で知られています。エステル結合させることで胃酸により安定となり脂溶性も高くなり効率よく腸管から吸収されてから、エステル結合が開裂して**アンピシリン**と**スルバクタム**に遊離されるため、それぞれを**単独で使用するよりも血中濃度がより高くなる**ことが知られています。

ちなみに注射薬のユナシンS静注用は直接血管内に投与されて消化管吸収問題が回避されますから、それぞれの成分が単独で配合されています。

1) 細菌性肺炎への適応

市中肺炎にはβラクタム剤が有効な**細菌性肺炎**とβラクタム剤が無効な**非定型肺炎**がありますが、そのうちの**細菌性肺炎**には、**ペニシリン系抗生物質の高用量投与**が推奨されています。

日本感染症学会と日本化学療法学会が編集した「**感染治療ガイドライン-呼吸器感染症-2019年** (以下、ガイドライン)」によりますと、細菌性肺炎への**第1選択薬は高用量ペニシリン系内服**が基本とされており、βラクタマーゼ阻害薬とペニシリン系薬の配合薬の推奨処方例が次のように記載されています。

例1) **オーグメンチン配合錠 250RS** (クラブラン酸とアモキシシリン配合)

1回2錠、1日3~4回⇒1日最大**8錠** (添付文書の1日最大量**4錠**)

例2) **ユナシン錠 375mg** (スルタミシリンシ酸塩水和物)

1回2錠、1日3~4回⇒1日最大**8錠** (添付文書の1日最大量**3錠**)

☛ 推奨量は確かに高用量のペニシリン投与量になっていますが、いずれも添付文書の最大量を超えており、**適応外使用**となっています。ただ各薬剤も適宜増減との記載もあるので、実際には保険上どの程度まで認められるのかが問題になります。

2) 適応外対策のための単剤投与併用

ガイドラインでは配合薬の用量オーバーの**適応外使用を回避**するために、配合薬に**単剤投与の併用**を推奨しています。その処方例として、次のようなオーグメンチン配合錠250RSとアモキシシリン単独製剤の併用が記載されています。

┌	オーグメンチン配合錠 250RS	1回1錠、1日3回
	アモキシシリン錠 250mg	1回1錠、1日3回

☛ 配合錠も合わせたアモキシシリン量の1日総量は**1,500mg**になります。アモキシシリンの用量は1日最大**1,000mg**ですが、適宜増減となっているので**1,500mg**はあり得る投与量と考えられます。また、ヘリコバクターピロリ除菌時には1日**1,500mg**が投与されますから、1日最大量としては妥当と考えられます。

☛ オーグメンチン配合錠に含まれる**クラブラン酸**は配合比率を多くすると**下痢**の副作用が増加するとの臨床開発時点での指摘もあり、配合錠自体の増量(つまりクラブラン酸の増量)を回避する目的も含めて併用している可能性があります。

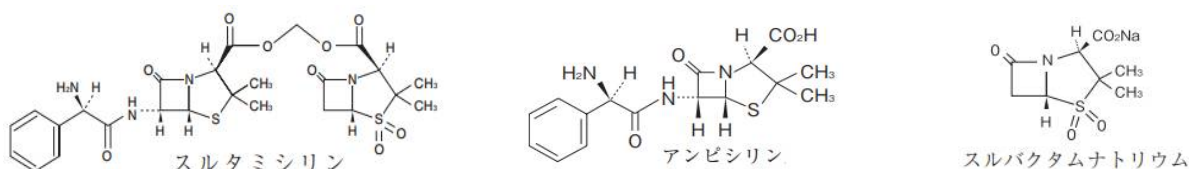
ただ、ガイドラインではユナシン錠の例が掲載されていません。ユナシン錠の通常量は1回1錠1日2～3回なので、オーグメンチンと同様にして**ピクシリンカ[®] ㊦(アンピシリン) 250mg 1回1カプセル1日3回**を併用する方法はないのでしょうか？

と考えた時、ユナシン錠のアンピシリンは何mg相当になるのかが分からなくなりました。上記の組合せでの実質的なアンピシリン総計は何mg力価相当になるのでしょうか？

この問題が今回の話題なのですが、すでに1頁以上も費やしてしまいました。

3) スルタミシリンに占めるアンピシリンの割合

理解を深めるためにスルタミシリン、アンピシリン、スルバクタムの構造を下記に示します。



分子量：802.89(トシル酸水和物として) 分子量：403.45(3水和物として) 分子量：255.22(Na塩として)

・水和物を考慮してスルタミシリンに含まれるアンピシリンの分子量割合は約**44%**と計算できます。

☛ユナシン1錠中**375mg**力価に含まれるアンピシリンは**165mg**力価になります。

4) スルタミシリン投与とアンピシリン単独投与でのアンピシリンのAUC比較

ユナシン錠のインタビューフォームの血中濃度の推移の項目を見ますと、**スルタミシリン1回375mg**投与時(10名)と**アンピシリン1回500mg**投与時(6名)のアンピシリンとしての血中濃度比較がでていました。必要部分だけ抜き出すと下記のようになります。

成分 (アンピシリン相当量)	吸収速度定数 (hr ⁻¹)	AUC (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)
スルタミシリン (165mg)	3.308	12.43	5.91
アンピシリン単独 (500mg)	0.748	7.65	2.00

・スルタミシリンのアンピシリン相当投与量がアンピシリンの単独投与量の**1/3量**にも関わらず、消化管吸収が早く、血中濃度では単独投与よりも**AUCで1.6倍**高くなっています。

☛エステル結合することでアンピシリンの吸収率がいかに高くなっているかが分かります。

・ガイドラインでの市中感染対策にユナシン錠を使う際の推奨量が1回2錠でしたので、適応外使用となる過剰のユナシン1錠分をアンピシリン単独製剤で補うとしたら、上表スルタミシリン1錠のアンピシリン相当量のAUCに合わせるには、アンピシリン単独の1回量は**500mg × 1.6倍 = 800mg**になります。つまり**ピクシリンカ[®] ㊦250mg 1回3カプセル(750mg)**、**1日3回**(1日9カプセル=**2,250mg**)をユナシン錠と併用するとほぼ条件に合うようになります。

・アンピシリンを**1日9カプセル**も内服して大丈夫なのか？ですが、添付文書を見ると『成人1回250～500mgを1日4～6回経口投与する。適宜増減』とあります。1回量は多くなるものの1日量は最大**3,000mg**迄認められているので、1日9カプセルはOKと言えるでしょう。

5) まとめ

『**オーグメンチン配合錠 250RS+アモキシシリン錠の各1錠**』に対応するユナシン錠版は『**ユナシン錠 1回1錠+アンピシリン 1回3カプセル**』で対応できるという図式となりましたが、あくまでも理論上の結論なので本当に使えるかどうかはメーカーさんにでも確認した方がよいでしょう。(終わり)