

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2019. 04. 24 初版

有効成分	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ユナスピン静注用0.75g	ケミックス
	2	スルバクシン静注用0.75g	シオノケミカル
	3	スルバシリン静注用0.75g	Meiji Seika ファルマ
	4	ピスルシン静注用0.75g	大原薬品工業
	5	ピシリバクタ静注用0.75g	日医工
	6	ユーシオンーS静注用0.75g	沢井製薬
	7	ピシリバクタ静注用1.5g	日医工
	8	ユーシオンーS静注用1.5g	沢井製薬
	9	ユナスピン静注用1.5g	ケミックス
	10	スルバクシン静注用1.5g	シオノケミカル
	11	スルバシリン静注用1.5g	Meiji Seika ファルマ
	12	ピスルシン静注用1.5g	大原薬品工業
	13	スルバシリン静注用3g	Meiji Seika ファルマ
	14	ピスルシン静注用3g	大原薬品工業
	15	スルバクシン静注用3g	シオノケミカル
	16	ピシリバクタ静注用3g	日医工
	17	ユーシオンーS静注用3g	沢井製薬
	18	ユナスピン静注用3g	ケミックス
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	ユナシンーS静注用0.75g	ファイザー
	②	ユナシンーS静注用1.5g	ファイザー
	③	ユナシンーS静注用3g	ファイザー
	④	ユナシンーSキット静注用1.5g	ファイザー
	⑤	ユナシンーSキット静注用3g	ファイザー
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾	アンピシリンナトリウム：pKa ₁ =約2.7、pKa ₂ =約7.2 スルバクタムナトリウム：pKa=約2.6		
溶解度 ¹⁾	アンピシリンナトリウム：水に極めて溶けやすい。 スルバクタムナトリウム：水に溶けやすい。		
原薬の安定	水	なし	

性 ¹⁾	液性 (pH)	溶液状態における安定性 (水溶液) スルバクタムナトリウム																														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>試料</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">pH</td> <td rowspan="5">0.5w/v% (37°C)</td> <td>pH1</td> <td>8時間</td> <td rowspan="5">褐色 ガラスバイアル</td> <td rowspan="5">変化なし</td> </tr> <tr> <td>pH3</td> <td rowspan="3">4日</td> </tr> <tr> <td>pH5</td> </tr> <tr> <td>pH7</td> </tr> <tr> <td>pH9</td> <td>8時間</td> </tr> </tbody> </table>					試料	保存条件	保存期間	保存形態	結果	pH	0.5w/v% (37°C)	pH1	8時間	褐色 ガラスバイアル	変化なし	pH3	4日	pH5	pH7	pH9	8時間									
	試料	保存条件	保存期間	保存形態	結果																											
pH	0.5w/v% (37°C)	pH1	8時間	褐色 ガラスバイアル	変化なし																											
		pH3	4日																													
		pH5																														
		pH7																														
		pH9	8時間																													
光	1) 固体状態における安定性 スルバクタムナトリウム																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">苛酷試験</td> <td rowspan="2">光</td> <td>室内散光</td> <td>6ヵ月</td> <td rowspan="2">無色透明ガラス バイアル</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>直射日光下</td> <td>3週間</td> </tr> </tbody> </table>					試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	苛酷試験	光	室内散光	6ヵ月	無色透明ガラス バイアル	変化なし	直射日光下	3週間														
試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果																												
苛酷試験	光	室内散光	6ヵ月	無色透明ガラス バイアル	変化なし																											
		直射日光下	3週間																													
	2) 溶液状態における安定性 (水溶液) スルバクタムナトリウム																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試料</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">光</td> <td rowspan="2">0.5w/v%</td> <td>直射日光</td> <td>2日</td> <td rowspan="2">無色透明 ガラスバイアル</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>室内散光</td> <td>4日</td> </tr> </tbody> </table>					試料	保存条件	保存期間	保存形態	結果	光	0.5w/v%	直射日光	2日	無色透明 ガラスバイアル	変化なし	室内散光	4日														
試料	保存条件	保存期間	保存形態	結果																												
光	0.5w/v%	直射日光	2日	無色透明 ガラスバイアル	変化なし																											
		室内散光	4日																													
その他	1) 固体状態における安定性 スルバクタムナトリウム																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>室温</td> <td>39ヵ月</td> <td>ポリエチレン袋 (アルミ缶)</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">苛酷試験</td> <td rowspan="2">熱</td> <td>40°C</td> <td>12ヵ月</td> <td rowspan="2">ポリエチレン袋 (アルミ缶)</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>50°C</td> <td>6ヵ月</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">苛酷試験</td> <td rowspan="2">湿度</td> <td>25°C、RH65%</td> <td>6ヵ月</td> <td rowspan="2">褐色ガラスバイアル (全開)</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>25°C、RH75%</td> <td>6ヵ月</td> </tr> </tbody> </table>					試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	長期保存試験	室温	39ヵ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	変化なし	苛酷試験	熱	40°C	12ヵ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	変化なし	50°C	6ヵ月	苛酷試験	湿度	25°C、RH65%	6ヵ月	褐色ガラスバイアル (全開)	変化なし	25°C、RH75%	6ヵ月
	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果																											
	長期保存試験	室温	39ヵ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	変化なし																											
	苛酷試験	熱	40°C	12ヵ月	ポリエチレン袋 (アルミ缶)	変化なし																										
			50°C	6ヵ月																												
	苛酷試験	湿度	25°C、RH65%	6ヵ月	褐色ガラスバイアル (全開)	変化なし																										
			25°C、RH75%	6ヵ月																												
		アンピシリンナトリウム 局方収載医薬品のため安定性に関する記載は省略した。																														
		2) 溶液状態における安定性 (水溶液) スルバクタムナトリウム																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試料</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">濃度</td> <td>0.1w/v%</td> <td rowspan="3">室温</td> <td rowspan="3">褐色 ガラスバイアル</td> <td rowspan="3">変化なし</td> </tr> <tr> <td>0.5w/v%</td> </tr> <tr> <td>2.5w/v%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">熱</td> <td rowspan="3">0.5w/v%</td> <td>25°C</td> <td rowspan="3">褐色 ガラスバイアル</td> <td rowspan="3">変化なし</td> </tr> <tr> <td>35°C</td> <td>4日</td> </tr> <tr> <td>50°C</td> <td>24時間</td> </tr> </tbody> </table>					試料	保存条件	保存期間	保存形態	結果	濃度	0.1w/v%	室温	褐色 ガラスバイアル	変化なし	0.5w/v%	2.5w/v%	熱	0.5w/v%	25°C	褐色 ガラスバイアル	変化なし	35°C	4日	50°C	24時間						
試料	保存条件	保存期間	保存形態	結果																												
濃度	0.1w/v%	室温	褐色 ガラスバイアル	変化なし																												
	0.5w/v%																															
	2.5w/v%																															
熱	0.5w/v%	25°C	褐色 ガラスバイアル	変化なし																												
		35°C			4日																											
		50°C			24時間																											
	アンピシリンナトリウム 局方収載医薬品のため安定性に関する記載は省略した。																															

膜透過性	記載対象外
BCS・Biowaiver option	記載対象外
薬効分類	613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの
規格単位	(0.75 g) 1瓶 (1.5 g) 1瓶 (3 g) 1瓶

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	ユナスピン静注用0.75g	ケミックス	記載対象外	記載対象外		
2	スルバクシン静注用0.75g	シオノケミカル				
3	スルバシリン静注用0.75g	Meiji Seika ファルマ				
4	ピスルシン静注用0.75g	大原薬品工業				
5	ピシリバクタ静注用0.75g	日医工				
6	ユーシオン-S静注用0.75g	沢井製薬				
7	ピシリバクタ静注用1.5g	日医工			No. 8	
8	ユーシオン-S静注用1.5g	沢井製薬			No. 3	
9	ユナスピン静注用1.5g	ケミックス			No. 2	
10	スルバクシン静注用1.5g	シオノケミカル			No. 9	
11	スルバシリン静注用1.5g	Meiji Seika ファルマ			NO. 4	
12	ピスルシン静注用1.5g	大原薬品工業			No. 5	
13	スルバシリン静注用3g	Meiji Seika ファルマ				
14	ピスルシン静注用3g	大原薬品工業				
15	スルバクシン静注用3g	シオノケミカル				
16	ピシリバクタ静注用3g	日医工				
17	ユーシオン-S静注用3g	沢井製薬				
18	ユナスピン静注用3g	ケミックス				

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示す。有効成分が完全に溶解した注射剤で血管内に直接投与するものについては、血中濃度の推移を変化させる要因が存在しないため、生物学的同等性試験は不要である。

【5 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、注射剤は検討対象外である。【6 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である (上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【7~10 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【11 ページ】

注) 日医工及び沢井製薬の静注用 0.75g は、承認時において共同開発されたものである。Meiji Seika ファルマ、大原薬品工業、シオノケミカル、日医工、沢井製薬及びケミックスの静注用 3g は、承認時において他社と共同開発されたものである (医薬品審査管理課調査による)。

【生物学的同等性（BE）試験結果】

記載対象外

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

製剤 No	製品名	ロット番号	製造販売元	備考
No.1	ユナシン-S 静注用 1.5 g	1239D003B	ファイザー(株)	
No.2	ユナスピン静注用 1.5 g	YV2105	(株)ケミックス	
No.3	ユーシオン-S 静注用 1.5 g	11Z01	沢井製薬(株)	
No.4	スルバシリン静注用 1.5 g	PSLD623	Meiji Seika ファルマ(株)	
No.5	ピスルシン静注用 1.5 g	CG20	大原薬品工業(株)	
No.6	アンスルマイラン静注用 1.5 g	053AAR	マイラン製薬(株)	
No.7	スルバクタム・アンピシリン静注用 1.5 g 「サンド」	2A313	サンド(株)	
No.8	ピシリバクタ静注用 1.5 g	GN2100	日医工(株)	
No.9	スルバクシン静注用 1.5 g	ZX01	シオノケミカル(株)	

〔試験法 1〕

図 1 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの試験法 1 の HPLC クロマトグラム

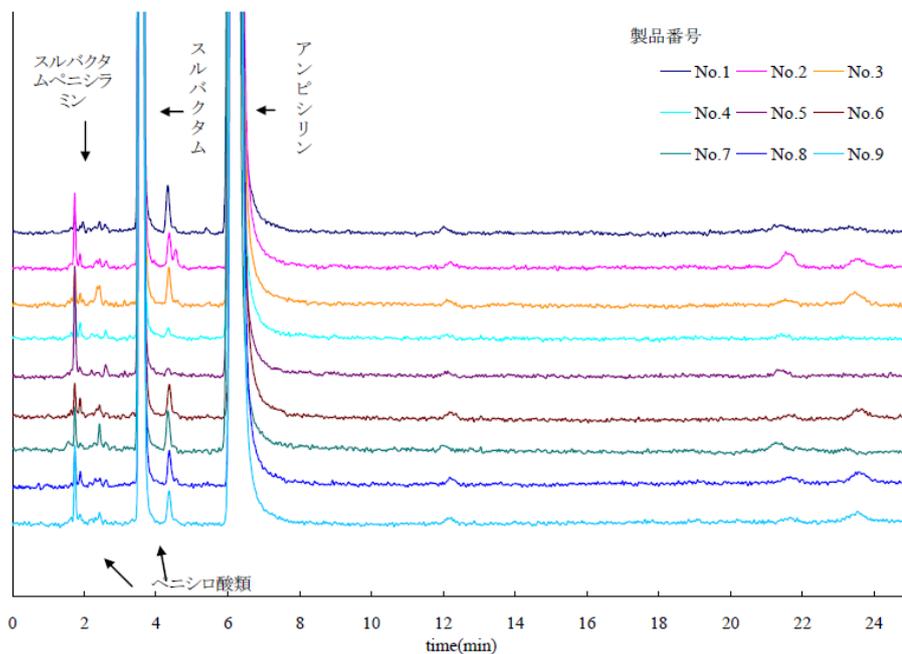


図 1 に 9 製品の HPLC クロマトグラムを示した。

なお、スルバクタムペニシラミンとペニシロ酸類の溶液は、水酸化ナトリウム試液と塩酸試液によりスルバクタムナトリウムとアンピシリンナトリウムより調製した。

表 2. 各ピークの面積値測定結果

peak No.	アンピシリン,スルバクタム以外の各溶出時間のピークのピーク面積値										ピーク面積合計	アンピシリン標準溶液面積値	アンピシリン標準溶液ピーク面積値の2倍
	1*	2	3	4**	5	6**	7	8	9	10			
製品	1.73	1.88	2.31	2.43	2.58	4.36	4.56	12.20	21.70	23.70			
No.1	0.90	0.00	0.00	0.79	0.47	4.60	0.59	1.33	2.12	0.95	10.85	34.53	69.07
No.2	2.64	0.87	0.00	0.79	0.23	3.62	1.65	1.54	5.21	4.13	18.02	35.75	71.49
No.3	3.81	1.51	0.77	0.00	0.00	3.42	0.00	1.55	2.61	5.33	15.18	36.11	72.23
No.4	1.55	0.91	0.00	0.00	0.76	1.14	0.00	0.98	1.31	1.00	6.10	35.38	70.76
No.5	5.60	0.50	0.00	0.00	0.96	0.74	0.00	0.79	2.11	0.00	5.11	35.76	71.52
No.6	2.19	1.01	0.00	1.41	0.00	3.28	0.00	1.34	1.85	3.56	12.45	33.27	66.53
No.7	3.69	0.25	0.00	1.91	0.26	4.05	0.00	0.81	2.86	0.00	10.15	35.22	70.44
No.8	1.79	1.02	0.29	0.91	0.00	3.40	0.47	1.51	2.46	4.78	14.84	35.75	71.49
No.9	1.89	0.28	0.00	0.83	0.00	3.48	0.00	1.36	0.54	3.94	10.43	34.24	68.48

*スルバクタムペニシラミン

**ペニシロ酸類

表 2 にアンピシリン, スルバクタム以外のピーク面積値を示した. 全ての製品が, 規格を設定していた製品の規格に適合していた.

〔試験法 2〕

図 2 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの試験法 2 の HPLC クロマトグラム

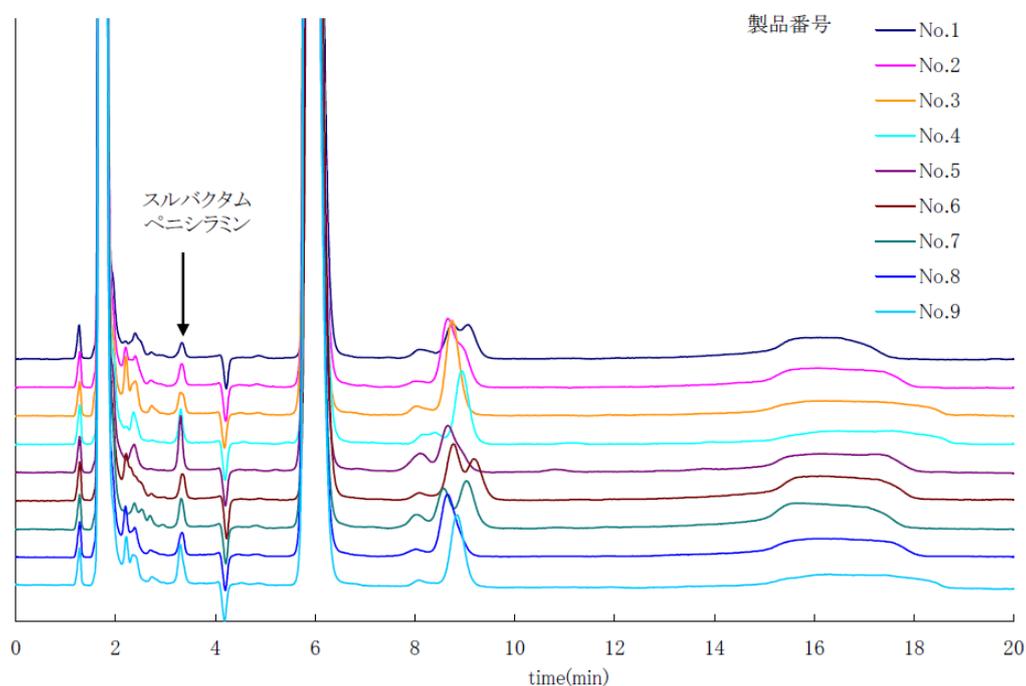


表3 各製品中のスルバクタムペニシラミンの量(%)

製品	スルバクタムペニシラミンの量(%)	
	規格A:スルバクタム表示量(500mg)に対して	規格B:スルバクタム・アンピシリン(1.5g)に対して
No.1	0.12	0.04
No.2	0.15	0.05
No.3	0.17	0.06
No.4	0.18	0.06
No.5	0.28	0.09
No.6	0.17	0.06
No.7	0.18	0.06
No.8	0.16	0.05
No.9	0.25	0.08

規格A:スルバクタム表示量に対するスルバクタムペニシラミンの量(%)が1%以下
 規格B:スルバクタム・アンピシリン1.5gに対するスルバクタムペニシラミンの量(%)が0.3%以下適合

図2に9製品のHPLCクロマトグラムを示した。

試験法2では、溶出順番が変わり、スルバクタムペニシラミンのピークは、スルバクタムの後に溶出し、また他のピークとの分離も良いように見える。その一方、ネガティブピークの出現や、分離の悪いピーク、ブロードで大きなピークなど、スルバクタムペニシラミン以外の検出は好ましくないと思われた。

表3に規格を設定していた製品の方法で求めたスルバクタムペニシラミンの量(%)を示した。

〔試験法3〕

図3注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの試験法3のHPLCクロマトグラム

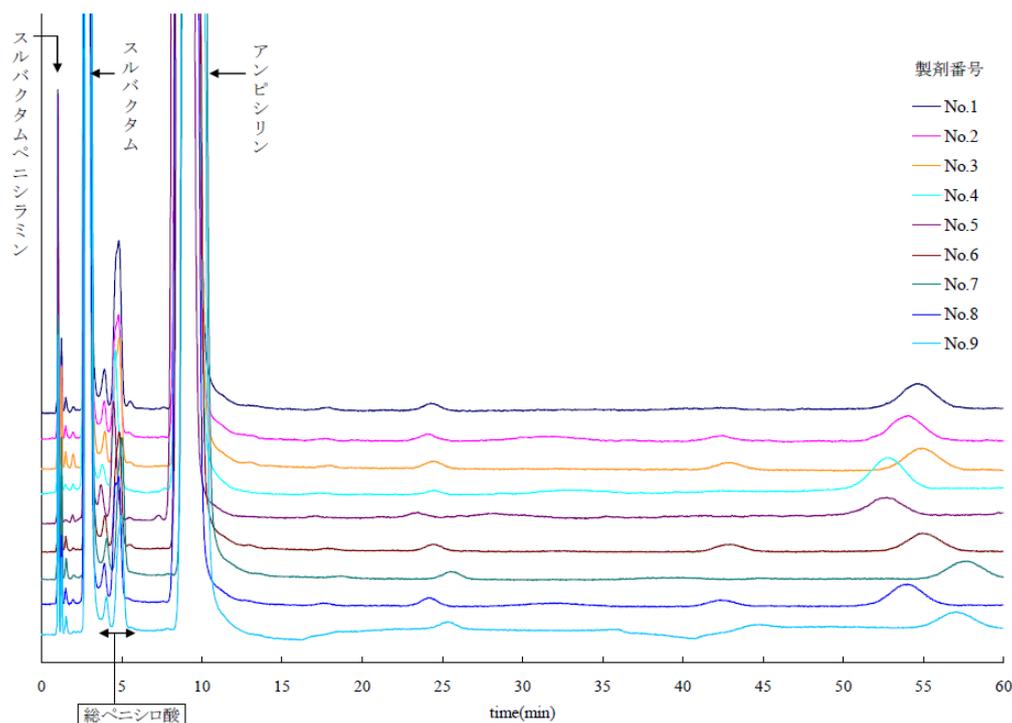


表 4 9 製品における規格 A での計算結果

ピークNo.	スルバクタムベニシ ラミンの量 (%)	スルバクタムベニシラミン以外の個々の類縁物質の量 (%)											個々のピー ク量の和 (%)	
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
製品	1.0	1.2	1.5	2.0	3.8	4.6	4.8	5.4	7.7	17.9	24.5	42.6	52.8	
No.1	0.33	0.02	0.01	0.00	0.04	0.16	0.15	0.01	-	0.01	0.05	-	0.27	1.05
No.2	0.36	0.02	0.01	0.00	0.03	0.10	0.12	0.00	-	0.02	-	0.04	0.24	0.95
No.3	0.36	0.03	0.01	0.01	0.03	0.10	0.13	0.00	-	-	0.04	0.06	0.22	0.99
No.4	0.53	0.01	0.00	0.00	0.02	0.15	0.06	-	0.00	-	0.02	-	0.29	1.09
No.5	0.64	0.00	-	0.00	0.03	0.18	-	0.00	0.01	-	0.02	-	0.16	1.04
No.6	0.32	0.02	0.01	0.00	0.02	0.09	0.11	0.00	-	0.01	0.04	0.06	0.18	0.88
No.7	0.41	0.04	0.01	0.00	0.03	0.09	0.15	-	-	-	0.04	-	-	0.78
No.8	0.35	0.02	0.01	0.00	0.03	0.10	0.13	-	-	0.01	0.04	0.05	0.22	0.97
No.9	0.39	0.03	0.01	-	0.03	0.09	0.12	0.00	0.00	-	0.03	-	-	0.70

*スルバクタムベニシラミン

図 3 に 9 種の製品の HPLC クロマトグラムを示した。

表 4 に 9 種の製品における規格 A での計算結果を示した。

全ての製品が規格 A に適合した。

〔結論〕

注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの純度試験は、製品ごとに規格設定が異なっていたが、承認申請書で採用されていた 3 種類試験法で、市販の 9 製品の試験を行ったところ、いずれの規格にも、全ての製品が適合しており、市販の 9 製品において、製品間での不純物に関する大きな差は無いと考えられる。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム
Ampicillin Sodium and Sulbactam Sodium for Injection

純度試験

(1) 溶状 本品のアンピシリン($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) 1.0g(力価)に対応する量を水 10mL に溶かすとき、液は澄明である。また、この液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行うとき、波長 425nm における吸光度は 0.10 以下である。

(2) 総ペニシロ酸 本品約 25mg を精密に量り、共栓付フラスコに入れ、pH3.0 の 0.02mol/L リン酸塩緩衝液 25mL に溶かし、0.005mol/L ヨウ素液 5mL を正確に加え、密栓して 5 分間放置した後、0.005mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定〈2.50〉する(指示薬：デンプン試液 1.0mL)。同様の方法で空試験を行い、補正するとき、総ペニシロ酸($C_{16}H_{21}N_3O_5S$: 367.42 として)の量は 3.0%以下である。

0.005mol/L チオ硫酸ナトリウム液 1mL
=0.2064mg $C_{16}H_{21}N_3O_5S$

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) ユナシン-S 静注用 0.75g/1.5g/3g/ユナシン-S キット静注用 1.5g/3g (製造販売元:ファイザー株式会社)
医薬品インタビューフォーム (2018年8月改訂、第17版)
- 2) 第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料10-1
- 3) 第十七改正日本薬局方 (平成28年3月7日厚生労働省告示第64号)