Carbapenem 類抗生素製劑

美平[®] 乾粉注射劑 0.25 公克, 0.5 公克

Mepem[®] Intravenous Injection 0.25g, 0.5g

禁忌(不得用於下列病人)

- (1) 對本品成份有過敏性休克病史的病人
- (2) 使用 Sodium Valproate 的病人〔參看「藥物交互作用」〕

原則禁忌(原則上不得用於下列病人,因病情特殊需要時,應慎重給藥)

對本品成份有過敏史的病人

成份·性質

MU LE		
藥品名稱	美平® 乾粉注射劑	美平® 乾粉注射劑
	0.25 公克	0.5 公克
藥劑包裝形狀	小荆	瓦裝
有效成份,	Meropenem hydrate	Meropenem hydrate
每瓶含量	0.25g(效價)	0.5g(效價)
添加成份	Dried sodium carbonate	Dried sodium carbonate
	52mg	104mg
性狀	白色~淡黃色的結晶形粉末	ŧ
PH*	6.7~8.7	
滲透壓比*	約1	
	與生理食鹽水之比	

*本劑以生理食鹽水 100mL 溶解時

適應症

對 Meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症。

説明: 對 Meropenem 具有感受性之細菌(例如:Staphylococcus sp., Streptococcus sp., Enterococcus sp., Neisseria meningitidis, Branhamella catarrhalis, E. coli, Citrobacter sp., Klebsiella sp., Enterobacter sp., Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas sp., Haemophilus influenzae and Bacteroides sp.) 所引起之下列感染症:

- 敗血症
- 蜂窩組織炎,淋巴結炎
- 扁桃腺膿瘍
- 肛門周圍膿瘍
- 骨髓炎
- 外傷,燙傷及手術感染
- 慢性支氣管炎,支氣管擴張(伴有感染),慢性呼吸系統疾病繼發感染,肺炎,肺膿瘍,膿胸
- 腎盂腎炎,複雜性膀胱炎
- 膽囊炎,膽管炎,肝膿瘍
- 腹膜炎
- 子宮附屬器官發炎, 子宮内感染, 骨盆腔炎, 子宮旁結締組織炎
- 化膿性腦膜炎
- 眼球炎
- 中耳炎, 鼻竇炎
- 下顎關節炎, 顎骨周圍蜂窩組織炎

用法和用量 本藥限由醫師使用

使用本品時,給藥開始後第三天應判斷是否必要繼續給藥,停藥或改用 更適宜的其它藥物。

本品的使用期間以14天為原則。

成人一般用量為 $1 \times 0.5 \sim 1g$ Meropenem (效價),分 $2 \sim 3$ 次投與,經 30 分鐘以上靜脈點滴注射。根據年齡和症狀可調整劑量,對於危重患者或是難治性感染患者,每天劑量可增至 2g (效價)。

兒童患者一般用量為一天 30-60mg(效價)/kg,分 3 次投與,經 30 分鐘以上靜脈點滴注射。根據年齡和症狀,可調整劑量,對於危重患者或是難治性感染患者,每天劑量增至 120mg (效價)/kg。但是不能超過成人的一天最大劑量 2g。

[靜脈點滴注射液的配製]

通常 0.25g(效價)及 0.5g(效價)用 100mL 以上之生理食鹽水等溶解使用。注射用水則不得使用。

與用法和用量有關的使用上注意

- (1) 嚴重腎功能障礙(例如 creatinine clearance < 30mL/分鐘)的患者, 採取減少給藥劑量或延長給藥間隔等措施,隨時觀察患者的情況, 慎重給藥。〔參看「慎重給藥」,「藥物動力學」〕。
- (2) 使用本品時,原則上應確定細菌對藥物之敏感性,療程應控制 在治療疾病所需的最短期間,以避免出現抗藥性菌種。

使用注意事項

1. 慎重給藥(對下列病人應慎重給藥)

- (1) 對 Carbapenem 類、Penicillin 類或 Cephem 類抗生素有過敏史的病人。
- (2) 本人或父母,兄弟姐妹為易於引起支氣管哮喘,皮疹, 蕁麻疹等反應體質的病人。
- (3) 嚴重腎功能障礙的病人[易引起痙攣,意識障礙等中樞神經 系統症狀。請參看「與用法用量有關的使用注意事項」, 「藥物動力學」〕
- (4) 嚴重肝功能障礙的病人〔有可能引起肝功能惡化〕
- (5) 老年人〔參看「老年人用藥注意事項」〕
- (6) 進食不良的病人或非經口投與營養注射劑的病人,全身狀況 不良的病人〔有可能引起維生素 ${\bf K}$ 缺乏症狀〕
- (7) 曾有癲癇病史者或中樞神經障礙患者,易引起痙攣,意識障礙 等中樞神經症狀

2. 重要注意事項

- (1) 本劑可能會引起過敏性休克, 給藥前宜:
 - 1)針對過去病歷,應充分問診。特別是對抗生素藥物有無過敏 反應。
 - 2)若發生休克時,要有充分的急救處理對策。
 - 3)從給藥開始至終止都要使病人保持安靜狀態,且密切觀察。
- (2) 給藥後第3天至第5天應特別注意觀察皮疹等不良反應。出現不良反應時,應採取改用其它藥物等適當措施。連續給藥時,也應隨時觀察不良反應。
- (3) 使用本品前未能確定細菌敏感時,應在給藥開始後第3天 確定敏感性後,判斷使用本品使用是否適當,當細菌對本品 不敏感時,應立即改用其它適合之藥物。
- (4) 根據病人狀況,在不得已的情況下未確認病原菌便開始使用本品時,若於數天內病人狀況未好轉,應改用其它藥物等適當措施。連續給藥時,也應隨時觀察症狀好轉情況,不得隨意長期給藥。
- (5) 根據病人狀況需連續使用本品7天以上時,應明確判斷長期 給藥的理由,且密切觀察是否皮疹及肝功能異常等副作用。 使用本品不得隨意連續給藥。
- (6) 因有時出現 AST(GOT)、ALT(GPT)昇高,故連續給藥一週以上時,應進行肝功能檢查。

3. 藥物交互作用

併用禁忌 (不可併用)

藥品名稱	臨床症狀、措施	機轉,危險因素
Sodium valproate	與本劑併用時,會使 valproic	機轉尚未解明
	acid 血中濃度降低,會引起癲	
	癇病人再發作	

4. 副作用

剛上市時臨床評價總例數 2683 例中, 47 例 (1.8%) 出現副作用。主要副作用為皮疹 20 例 (0.7%)、腹瀉和軟便 13 例 (0.5%)、噁心 4 例 (0.1%)、嘔吐 4 例 (0.1%)。另外, 399 例 (14.9%)出現實驗室檢查值異常。實驗室檢查值主要異常變動為血中 AST (GOT)升高 6.9%(178 例/2573 例)、ALT(GPT)升高 7.9%(203 例 / 2573 例)、ALP 升高 2.5%(61 例/2444 例)、嗜酸性白血球細胞增多 3.5%(82 例/2345 例)。

上市後臨床使用調查 5242 例數中,包括臨床檢查值異常的副作用 共 567 例(10.8%)。主要副作用為 ALT(GPT)上升(3.3%: 174 件)、

AST (GOT) 上升(3.0%:155 件)等。

日本國內以兒童為對象的臨床試驗的結果,52 個病例之中有23 例(44.2%)出現包括實驗室檢查值異常在内的副作用。日本國外以兒童為對象的臨床試驗的結果則為703 病例之中有107 例(15.2%)出現副作用。主要的副作用包括腹瀉(755 例中有16 例,2.1%),嘔吐(755 例中有8 例,1.1%)等。另外,實驗室檢查值主要異常變動為血中AST(GOT)升高(754 例中有23 例,3.1%),ALT(GPT)升高(754 例中有29 例,3.8%),血小板增加(754 例中有18 例,2.4%),嗜酸性白血球增多(754 例中有10 例,1.3%)等。

(1) 重大副作用

1) 過敏性休克 (0.1%以下)、Anaphylaxis 样症狀(頻率不詳*¹) 密切觀察,出腹呼吸困難、不快感、口內異常感、喘息、眩暈、 便意、耳鳴、發汗、全身潮紅、血管性水腫、蕁麻疹等症狀時 應立即停藥,並進行適當處置。

2) 急性腎衰竭等腎功能障礙 (0.1%以下)

定期檢查腎功能,密切觀察,發現異常時,應停藥並進行適當 處置。

3) 重症肝炎(發生率不詳*¹) 肝功能障礙(0.1%~5%) 黃疸(0.1%以下)

嚴重肝炎例如重症肝炎, 肝功能異常, 黃疸出現時, 定期檢查肝功能, 密切觀察, 如有異常現象發生時, 應立即終止投與並做適當處置。

4) 伴有血便的嚴重大腸炎例如偽膜性大腸炎等(0.1%以下)

密切觀察, 出現腹痛、腹瀉等症狀時, 應立即停藥, 並進行適 當處置。

5) 間質性肺炎、PIE syndrome (0.1%以下)

密切觀察,出現發燒、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 光片異常、嗜酸性白血球細胞增多等症狀時,應停藥並使用皮質類固醇等, 維行滴當處置。

6) 痙攣、意識障礙等中樞神經系統症狀 (0.1%以下)

密切觀察,如有上述症狀時應立即終止投與,並做適當治療, 尤其有腎功能障礙或中樞神經障礙之患者容易發生,所以投與 時要特別注意。

7) 中**毒性皮膚壞死**(Lyell syndrome) (0.1%以下). Stevens-Johnson syndrome 症候群(頻率不詳*¹)

密切觀察,如有此種症狀發生時,應立即終止投與並做適當處置

8) 汎血性白血球減少症、無顆粒性白血球症(頻率不詳*¹)、白血 球細胞減少症、血小板減少(0.1%以下)

定期做血液檢查,密切觀察,如有異常現象發生時,應立即終 止投與並做適當處置。

(2) 重大副作用(類似藥品)

血栓性靜脈炎

使用其他 Carbapenem 抗生素投與中,偶有發生血栓性靜脈炎,應密切觀察,如有異常發生時,應終止投與並做適當處置。

(3) 其它副作用

出現以下副作用時,應根據需要採取降低劑量,停藥等適當處置。

	0.1~5%	0.1%以下	頻率不詳*1
過敏反應*2	皮疹	蕁麻疹,紅斑,搔癢,	
		發燒,發紅等症狀	
血液方面*2	顆粒細胞減少, 嗜酸	嗜鹼性白血球細胞增	
	性白血球細胞增多,	多, 嗜中性白血球增多,	
	血小板增多或減少,	單核血球增多,血溶比	
	紅血球減少,血紅素	降低等症狀	
	減少等症狀		
肝	AST(GOT), ALT(GPT)	黄疸	
	LDH, ALP, LAP, Y		
	-GTP, bilirubin, urinary		
	urobilinogen 升高,		
	cholinesterase 降低等		
	症狀		
野	BUN, creatinine 升高	尿中	
	等症狀	β ₂ -microglobulin 上升	
消化系統	腹瀉	噁心,嘔吐	腹痛,食慾
			不振
重複感染		口內炎	Candidas
維生素缺		維生素 K 缺乏症狀(低	
乏症		凝血酶原症	
		Hypoprothrombinemia	
		,出血傾向等),	

	0.1~5%	0.1%以下	頻率不詳*1
維生素缺乏症		維生素 B 族缺乏	
		症狀(舌炎,口	
		内炎,食慾不	
		振,神經炎等)	
其它	血中鉀離子上升	頭痛,倦怠感,血	Myoclonus
		中鈉離子低下	

- *1:因為是售後使用者自發性的報告,所以發生頻率不明。
- *2:出現這類異常症狀時,應停藥並進行適當處理。

5. 老年人用藥注意事項

用於老年時,應注意以下問題並控制劑量及給藥間隔,密切觀察 病人狀況,慎重給藥。

- (1) 老年人生理功能多下降, 並易出現副作用。
- (2) 老年人有時出現維生素 K 缺乏而導致出血傾向。

6. 孕婦,產婦,授乳期婦女用藥注意事項

- (1) 判斷治療的有益性超過危險性時,才可用於妊娠期婦女或有可能妊娠的婦女。〔尚未確立妊娠期給藥的安全性。〕
- (2) 給藥期間應避免哺乳。〔在動物試驗中,發現本品在母乳中有分佈。¹¹〕

7. 小兒用藥注意事項

本品未確立對早產兒、新生兒的安全性。

日本國內以兒童為對象的臨床試驗的結果,被報告的比較多的是血中 AST(GOT)和 ALT(GPT)的輕度上升。(請參考副作用項目)

8. 實驗檢查值的影響

- (1) 除了 Tes-Tape 外之臨床檢查,以 Benedict's solution, Fehling's solution,Clini test 做尿糖檢查,有時出現假陽性反應, 應予以注意。
- (2) 有時直接做 Coombs' test 為陽性反應,應予以注意。
- (3) 有時 urobilinogen test 呈現偽陽性反應,應予以注意。

9. 使用注意事項

- (1) 給藥過程: 本品只能使用點滴靜脈內注射。
- (2) 調整時
 - 1) 溶解後應立即使用。若有需要,不得不保存的情况下, 用等張的生理食鹽水溶解後,在室溫下應於6小時以內 使用,在5℃下應於24小時以內使用。 關於在25±2℃的溫度下,把0.5g/vial製劑溶解在一般輸液 用液體時,殘存效價保持在90%以上的時間長短, 請參考(使用和貯存注意事項]。
 - 本品溶解後,溶液為無色或呈微黃色澄清狀態,顏色濃淡 不影響本品的效力。

10. 其它注意事項

- (1) 在化膿性腦膜炎患者時,除了疾病的自然進程所導致的結果 以外,我們知道由於藥物變得更容易進入中樞系統,所以易引 起痙攣等中樞神經系統的症狀。
- (2)動物腎毒性試驗的結果發現,老鼠連續靜脈內投藥 14 天, 無論投藥劑量是 500mg/kg 還是 1000mg/kg,都没有發現對 腎臟有毒性的現象。給予猴子連續靜脈內投藥 7 天,投藥劑量 為 180mg/kg 以及 500mg/kg 時,在投藥初期尿中酵素(ALP, γ-GTP, NAG)活性過度增加,而且投藥劑量為 500mg/kg 時, 出現腎小管功能障礙的現象。
- (3) 在老鼠進行 3 個月靜脈內亞急性毒性試驗的結果,給予雌性 老鼠投予劑量超過 120mg/kg 以上的條件下,會導致 AST (GOT)上升。另外,6 個月靜脈內慢性毒性試驗的結果顯示, 給予雌性老鼠投藥且劑量超過 240mg/kg 以上的條件下, 會導致 AST(GOT)和 ALT(GPT)上升。

藥物動力學

1. 血中濃度

健康成人靜脈輸注 30 分鐘後,血漿中藥物濃度依劑量變動。在健康成 人多劑量給藥後之體內動態和單劑量給藥時幾乎一樣,未見藥物蓄積 性。²⁾

小兒靜脈輸注 30 分鐘後 ,血中藥物濃度變化,依 2-compartmental model 針對清除率(clearance) 設定個體間變異數和個體內變異數屬 logarithmic normal distribution,並以體重作為共變數進行族群藥物動力學解析,其結果如下:全身清除率為 0.444L/hr/kg, central compartment 之分佈體積為 0.291L/kg, peripheral compartment 之分佈體積為 0.112L/kg, compartment 間 transfer 清除率為 0.160L/hr/kg,全身清除率之個體間變異數為 8.77%CV,血中藥物濃度之個體內殘差變異數為 47.7%CV。

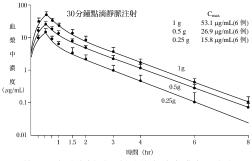
健康成人的藥物動力學資料

7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 -					
給藥量	C_{max}	$T_{1/2}$	AUC	CLt ^{*1)}	CLr ^{※2)}
和栄里	(µg/mL)	(hr)	(μg·hr/mL)	(L/hr)	(L/hr)
0.25 g	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5 g	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1 g	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50

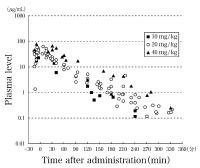
※1) 血漿 clearance

兒童的藥物動力學資料

Parameter	推測值± S.E.	CV%
Clearance (L/hr/kg)	0.444 ± 0.0224	
中心 compartment的分佈容積(L/kg)	0.291 ± 0.0225	
Compartment間的移動clearance (L/hr/kg)	0.160 ± 0.0598	
末梢compartment的分佈容積 (L/Kg)	0.112 ± 0.0341	
Clearance的個体間變動	0.00770 ± 0.00366	8.77
個体内變動	0.228 ± 0.0915	47.7



美平單次點滴靜脈注射時的血漿中濃度(成人)



美平點滴靜脈注射時的血漿中濃度(兒童)

2. 排泄

本品主要從腎臟排泄。健康成人及兒童静脈點滴注射 30 分鐘後, 8 小時的尿中排泄率在健康成人為 60-65%²),兒童平均為 61%。

3. 組織內分佈

於痰 3 ,肺組織 4 ,膽汁,膽囊 5 ,腹腔內滲液 6 ,脊髓液中的分佈良好。

4. 腎功能障礙時的血中濃度和尿中排泄

腎功能障礙的患者投與 0.5g,經 30 分鐘點滴靜脈注射後,其血中濃度如下表所示。隨腎功能下降時,尿中排泄速度變慢,血中濃度消失速度延遲⁷⁾。因此,對腎功能障礙病人使用本品時,需要調整劑量和給藥間隔。

_	2 N (1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1				
	Ccr ^{*1}	$T_{1/2}$	AUC	CLt ^{※2)}	CLr ^{※3)}
	(mL/min)	(hr)	$(\mu g \cdot hr/mL)$	(L/hr)	(L/hr)
	50≤Ccr (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
	30≤Ccr<50(4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
	Ccr<30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

*1) Creatinine clearance

**2) 血漿 clearance

※3) 腎 clearance

臨床成績

1. 成人感染症

在日本實施的以雙盲比較試驗的適應症做臨床試驗,其臨床結果概要如下,總有效率為82.7%(1501例/1816例)。

疾病分類臨床療效

	疾病分類臨床療效		
√ 左 √		有效率(有	效以上)
大 排		例數	(%)
敗血症		78/118	(66.1)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎,淋巴結炎	31/32	(96.9)
	肛門周圍膿瘍	13/13	(100)
外科,骨科感染	骨髓炎	25/33	(75.8)
	關節炎	11/14	(78.6)
	外傷, 燙傷及手術感染	51/62	(82.3)
呼吸系統感染	扁桃腺膿瘍	21/23	(91.3)
	慢性呼吸系統疾病繼發	169/205	(82.4)
	性感染		
	肺炎	412/471	(87.5)
	肺膿瘍	17/20	(85.0)
	膿胸	5/8	(62.5)
尿路感染	腎盂腎炎	122/158	(77.2)
	複雜性膀胱炎	222/278	(79.9)
肝·膽道感染	膽囊炎	19/20	(95.0)
	膽管炎	34/38	(89.5)
	肝膿瘍	5/9	(55.6)
腹膜炎		89/113	(78.8)
婦產科感染	子宮附屬器官發炎	19/20	(95.0)
	子宮內感染	44/44	(100)
	子宮旁結締組織炎	10/12	(83.3)
眼科感染	眼球炎	2/3	(66.7)
耳鼻喉科感染	中耳炎	36/46	(78.3)
	鼻竇炎	27/29	(93.1)
齒科和口腔外科感染	下顎關節炎	25/25	(100)
	顎骨周圍蜂窩組織炎	14/22	(63.6)
合	計	1501/1816	(82.7)

2. 小兒感染症

在日本實施的臨床試驗的結果概要如下表所示,總有效率為 95.9%(49 例中 47 例有效)。

疾病分類臨床療效

疾病名稱		有效率(有	效以上)
		例數(%)	
敗血症		2/2	(-)
疑似敗血症		4/4	(-)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎,淋巴結炎	4/5	(-)
呼吸系統感染	肺炎	25/25	(100)
	肺膿瘍	0/1	(-)
尿路感染	腎盂腎炎	3/3	(-)
化膿性腦膜炎		5/5	(-)
耳鼻喉科感染	中耳炎	3/3	(-)
牙科和口腔外科感染	上下顎關節炎	1/1	(-)
合	計	47/49	(95.9)

在日本國外實施的臨床試驗的結果概要如下表所示,總有效率為98.6%(294 例中 290 例有效)。另外,對予化膿性腦膜炎的治療效果,即根據投藥結束後的存活率評價,為97.3%(112 例中 109 例存活)。

疾病分類臨床療效

存信夕孫		有效率(有效以上)	
1矢	疾病名稱		(%)
疑似敗血症		37/37	(100)
淺表性化膿性疾患	蜂窩組織炎,淋巴結炎	37/38	(97.4)
外科,骨科感染	外傷, 燙傷及手術感染	2/2	(-)
呼吸系統感染	肺炎	95/96	(99.0)
	肺膿瘍	1/1	(-)
尿路感染	腎盂腎炎	71/72	(98.6)
腹腔内感染	腹膜炎	6/6	(100)
化膿性腦膜炎		41/42	(97.6)
4	計 台	290/294	(98.6)

藥理作用

1. 抗菌作用

美平抗菌譜廣,抗菌活性強,對革蘭氏陽性菌,革蘭氏陰性菌及厭氧菌都很活性,為殺菌作用。本品尤其對革蘭氏陰性菌的抗菌力強,對 $non-glucose-fermenting\ G(-)$ 細菌- $P.\ aeruginosa$ 也有優異的抗菌活性。而且,對各種革蘭氏陽性和陰性細菌產生的 β -lactamase 穩定。本品與其

它 Carbapenem 類抗生素不同,對人體腎脫氫鈦酶-I (DHP-I) 穩定。 8) 9) 10) 11) 12)

2. 作用機轉

與青黴素結合蛋白(PBPs)有很高的親和性,抑制細菌細胞壁的合成(細胞壁 peptidoglycan 架橋之形成)。 9

有效成份的物理化學特性

一般名稱: Meropenem 水合化物(Meropenem hydrate)

縮寫: MEPM

化學名稱: (4R, 5S, 6S)-3-[[(3S, 5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrro-

lidin-3-ylsulfanyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid hydrate

結構式:

分子式: C₁₇H₂₅N₃O₅S·3H₂O (437.51)

性質: Meropenem hydrate 為白色~淡黃白色結晶形粉末,無氣味。

略溶於水,幾不溶於乙醇或乙醚。

融點: 在 170°C 左右開始變黃,在 230°C 左右變黑並液化(分解)。 分佈係數: 在 n-octanol: 水系中,本藥在 n-octanol 層中幾乎無分佈。

使用和貯存注意事項

和一般輸注液的藥物相互作用

在 25 ± 2 °C 的温度下,把本藥品 0.5g/vial 溶解在一般輸注液時,本藥品 的殘存效價維持在 90%以上的時間如下表所示。

輸注液	殘存效價維持	
名稱	容量 (mL)	在 90%以上的 時間(hr)
生理食鹽水	10 100	6 24
5%葡萄糖注射液	10 100	1 3
5% Xylitol 注射液	500	3
5% Fructose 注射液	500	3
Hartman's 輸液	500	3
Potacol—R 注射液	500	6

貯存: 25℃下貯存

效期: 3年(有效期載於包裝盒和標籤上)

包裝

美平 $^{\circ}$ 乾粉注射劑 0.25 公克:每小瓶 0.25g,100 小瓶以下盒裝 美平 $^{\circ}$ 乾粉注射劑 0.5 公克 :每小瓶 0.5g,100 小瓶以下盒裝

主要文獻

1) 射場一彦 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 132, 1992.

2) 中島光好 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 258, 1992.

3) 山崎 透 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 432, 1992.4) 本田芳宏 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 302, 1992.

5) 由良二郎 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 520, 1992.

6) 小野成夫 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 500, 1992.

7) Chimata, M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 37(2): 229, 1993.

8) 深澤万左友 et al.: Chemotherapy, 40(S-1): 74, 1992.

9) 住田能弘 et al.: Chemotherapy,40(S-1): 90,1992.

10) 出口浩一 et al.: Jpn. J. Antibiotics,49:175,1996.

11) 鈴木由美子 et al.: Jpn. J. Antibiotics, 52:695, 1999.

12) 鈴木由美子 et al.: Jpn. J. Antibiotics, 54:145, 2001.

製造廠: Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Oita Plant

廠 址: (P) 2200, Oaza Tsurusaki Oita-shi, Oita, Japan.

(O) 6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan.

藥 商: 文德藥業有限公司

中華民國台北市八德路 3 段 212 號 10 樓

TEL: (02)2577-3131