

合成ペニシリン製剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方

注射用ピペラシリンナトリウム

ピペラシリンNa注用1g「トーフ」
ピペラシリンNa注用2g「トーフ」PIPERACILLIN SODIUM FOR INJECTION 1g “TOWA”/
FOR INJECTION 2g “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

| | 注用1g | 注用2g |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22500AMX01078 | 22500AMX01077 |
| 販売開始 | 1994年7月 | |

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 伝染性単核球症の患者〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ピペラシリンNa注用 1g「トーフ」 | ピペラシリンNa注用 2g「トーフ」 |
|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 1バイアル中の有効成分 | 日局 ピペラシリンナトリウム ……………1g(力価) | 日局 ピペラシリンナトリウム ……………2g(力価) |
| 添加剤 | — | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ピペラシリンNa注用 1g「トーフ」 | ピペラシリンNa注用 2g「トーフ」 |
|------|-------------------------------------|-----------------------|
| 性状 | 白色の粉末又は塊である。 | |
| pH | 5.0～7.0 (1g(力価)/4mL注射用水) | |
| 浸透圧比 | 約2 (1g(力価)/4mL注射用水) (生理食塩液に対する比) | |

4. 効能又は効果

(適応菌種)

ピペラ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、大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ピビアを除く）

(適応症)

敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎

5. 効能又は効果に関連する注意

(急性気管支炎)

「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。

6. 用法及び用量

ピペラシリンナトリウムとして、通常、成人には、1日2～4g(力価)を2～4回に分けて静脈内に投与するが、筋肉内に投与もできる。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回4g(力価)を1日4回まで増量して静脈内に投与する。通常、小児には、1日50～125mg(力価)/kgを2～4回に分けて静脈内に投与する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日300mg(力価)/kgまで増量して3回に分けて静脈内に投与する。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4g(力価)を超えないものとする。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[9.1.1、11.1.1参照]
 - ・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - ・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - ・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.3 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こと。[11.1.3参照]
- 8.4 定期的に血液検査、肝機能検査等を行うことが望ましい。[11.1.4、11.1.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 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

十分な問診を行うこと。アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすい。

9.1.3 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

観察を十分に行うこと。食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 出血素因のある患者

出血傾向を助長するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が持続するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行が報告されている²⁾。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には筋肉内投与しないこと。

9.8 高齢者

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。[16.6.3参照]

・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。

・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. 相互作用

10.2 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 |
|------------------------|--|---|
| メトトレキサート ³⁾ | メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。 | 腎尿細管分泌の阻害により、メトトレキサートの腎排泄が遅延させると考えられている。 |
| 抗凝血薬 ワルファリン等 | 血液凝固抑制作用を増強するおそれがあるので、出血傾向等に注意すること。 | 本剤の出血傾向や腸内細菌によるビタミンK産生抑制等により相加的に血液凝固抑制作用を増強させると考えられている。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、そう痒等）（いずれも0.1%未満^{注)}）

[8.2, 9.1.1参照]

11.1.2 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（いずれも頻度不明）

11.1.3 急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害（いずれも頻度不明）

[8.3参照]

11.1.4 汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（0.1%未満^{注)}）、血小板減少（0.1%未満^{注)}）、溶血性貧血（頻度不明）

[8.4参照]

11.1.5 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）
腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.8 肝機能障害、黄疸（いずれも0.1%未満^{注)}）

[8.4参照]

11.2 その他の副作用

| 種類 | 0.1～1.0%未満 ^{注)} | 0.1%未満 ^{注)} | 頻度不明 |
|---------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 過敏症 | 発熱、発疹、そう痒 | 浮腫、蕁麻疹、リンパ節腫脹 | — |
| 血液 | 顆粒球減少、好酸球増多 | 血小板減少、貧血 | — |
| 肝臓 | AST、ALT、Al-P、LDHの上昇 | 黄疸 | — |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、下痢 | 食欲不振、腹痛 | — |
| 中枢神経 | — | — | 腎不全患者大量投与で痙攣等の神経症状 |
| 菌交代症 | — | 口内炎、カンジダ症 | — |
| ビタミン欠乏症 | — | ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等） | ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等） |
| その他 | — | 頭痛、筋肉痛、しびれ | — |

注) 本剤及び筋注用製剤の臨床試験と承認後の使用成績調査を合算した発現頻度

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、ベネディクト試薬等の還元法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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈静脈内投与〉

14.1.1 日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し緩徐に注射すること。

14.1.2 点滴による静脈内投与に際しては、通常、本剤1～4g（力価）を100～500mLの補液に溶解し用いること。なお、点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと（溶液が等張にならないため）。

〈筋肉内投与〉

14.1.3 通常、本剤1g（力価）を日局リドカイン注射液（0.5w/v%）3mLに溶解し注射すること。

〈投与経路共通〉

14.1.4 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも冷蔵庫中（約5℃）に保存し、24時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈投与経路共通〉

14.2.1 アミノグリコシド系抗生物質（トブラマイシン等）と配合すると、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

〈静脈内投与〉

14.2.2 血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

〈筋肉内投与〉

14.2.3 組織、神経への影響を避けるため次の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行うこと。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- ・日局リドカイン注射液（0.5w/v%）で溶解した溶液は静脈内への注射を絶対避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国において嚢胞性線維症の患者で本剤の過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。

15.1.2 併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

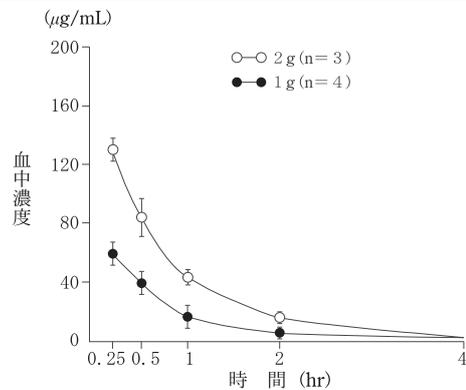
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

健康成人にピペラシリンナトリウム1g、2gを静注にて単回投与したときの血中濃度の推移は以下のとおりであった。⁴⁾

| 投与量 | 例数 | 血中濃度（15分値） （ $\mu\text{g/mL}$ ） | $t_{1/2}$ （hr） |
|-----|----|------------------------------------|-------------------|
| 1g | 4 | 59.1 | 0.7（平均） |
| 2g | 3 | 130.0 | 0.7（平均） |



16.1.2 反復投与時

成人患者にピペラシリンナトリウム4gを1日4回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。⁵⁾

| 投与量 [例数] | AUC τ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | t $_{1/2\alpha}$ (hr) | t $_{1/2\beta}$ (hr) |
|-------------------|--|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 4g×4回/日 [n=98] | 688.4 | 297.3 | 0.6 | 1.7 |

(平均値)

16.1.3 小児患者

16歳未満の小児患者にピペラシリンナトリウム100mg/kgを1日3回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。⁵⁾

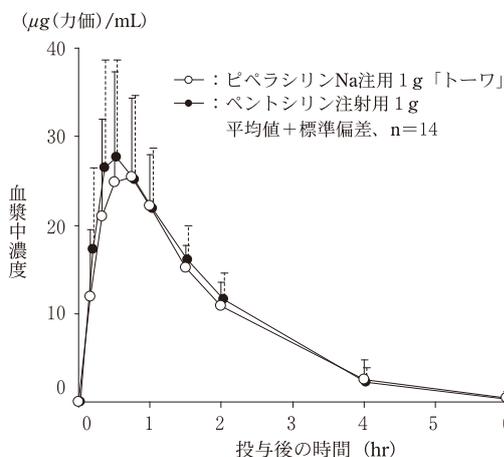
| 投与量 [例数] | AUC τ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | t $_{1/2\alpha}$ (hr) | t $_{1/2\beta}$ (hr) |
|-------------------------|--|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 100mg/kg×3回/日 [n=21] | 349.4 | 224.1 | 0.7 | 3.8 |

(平均値)

16.1.4 生物学的同等性試験

(ピペラシリンNa注用1g「トローワ」)

ピペラシリンNa注用1g「トローワ」とペントシリン注射用1gを、クロスオーバー法によりそれぞれ1バイアル(ピペラシリンナトリウムとして1g(力価))健康成人男子に絶食単回筋肉内投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。⁶⁾



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------|--|---|--------------|--------------------|
| | AUC $_{0-6}$ ($\mu\text{g(力価)}\cdot\text{hr/mL}$) | Cmax ($\mu\text{g(力価)}/\text{mL}$) | tmax (hr) | t $_{1/2}$ (hr) |
| ピペラシリンNa 注用1g「トローワ」 | 52.03±11.13 | 28.07±9.97 | 0.77±0.30 | 1.02±0.30 |
| ペントシリン注射用1g | 54.77±13.89 | 30.06±10.65 | 0.58±0.26 | 0.99±0.26 |

(平均値±標準偏差, n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 組織内移行

胆石症及び胆道感染症患者にピペラシリンナトリウム1回2gを静注したとき、投与終了90分後の胆嚢内胆汁中濃度は平均795.6 $\mu\text{g/mL}$ (n=9)と高値を示し、胆嚢組織内濃度は平均31.2 $\mu\text{g/g}$ (n=13)であった。⁷⁾

子宮各組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣)内濃度は、ピペラシリンナトリウム1回2g静注後15~40分で最高濃度(25.0~40.8 $\mu\text{g/g}$)に達し、骨盤死腔液中濃度は静注後105分で最高濃度(41.9 $\mu\text{g/mL}$)に達した。⁸⁾

なお、臍帯血、羊水中には良好な移行が認められ、母乳中にはわずかに移行が認められた。²⁾

胸水、喀痰、唾液、髄液内等にも良好な移行が認められた。^{9),10),11)}

16.3.2 蛋白結合率

ピペラシリンの血清蛋白との結合率は21.2%であり、結合は可逆的であった(ヒト血清、薬剤濃度:25 $\mu\text{g/mL}$ 、遠心限外濾過法)。¹²⁾

16.4 代謝

ヒト血漿、尿中にピペラシリン(PIPC)の活性代謝物である脱エチル体(DEt-PIPC)が認められた。¹³⁾

16.5 排泄

ピペラシリンナトリウム1回1gを30分点滴静注したとき、未変化体の24時間累積尿中回収率の平均は、健康な非高齢者(20~40歳、n=7)で56.2%であり、高齢者(65歳以上、Ccr \geq 40mL/min、n=7)では57.7%であった。¹⁴⁾

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者の血中濃度

腎機能障害者の血中濃度半減期は腎機能の低下とともに延長し、高度腎機能障害者(Ccr \leq 10)の場合4.12時間と、腎機能正常者に比べ約4倍の半減期の延長が認められた(外国人:静注、点滴静注データ)。¹⁵⁾ [9.2.1参照]

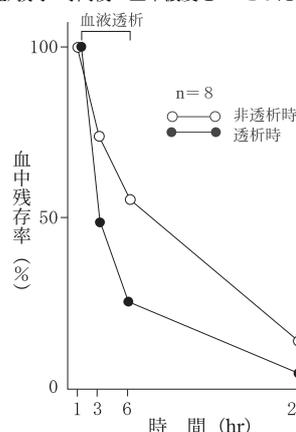
| 腎機能障害の程度 (Ccr: mL/min) | 例数 | t $_{1/2}$ (hr) | |
|---------------------------|------------------|-----------------|------|
| 正常者 | 18 | 1.04 | |
| 軽度 | 80 \geq Ccr>40 | 13 | 1.70 |
| | 40 \geq Ccr>20 | 11 | 2.45 |
| 中等度 | 20 \geq Ccr>10 | 7 | 2.77 |
| 高度 | Ccr \leq 10 | 18 | 4.12 |

16.6.2 透析時の血中濃度

血液透析中の慢性腎不全患者8例にピペラシリンナトリウム2gを静注し、投与1時間後から5時間血液透析を行ったときの血中濃度の推移は以下のとおりであった。¹⁶⁾

| | 血中濃度 (24時間後) | 血中残存率 ^{注)} (%) | |
|------|-----------------------|-------------------------|-------|
| | | 6時間後 | 24時間後 |
| 非透析時 | 30.6 $\mu\text{g/mL}$ | 55.2 | 14.0 |
| 透析時 | 11.0 $\mu\text{g/mL}$ | 25.5 | 4.7 |

注)投与1時間後の血中濃度を100とした場合の値



16.6.3 高齢者の血中濃度

高齢者(65歳以上、Ccr \geq 40mL/min、n=7)及び健康な非高齢者(20~40歳、n=7)にピペラシリンナトリウム1回1gを30分点滴静注したとき、高齢者では非高齢者と比較して総クリアランスが約70%に低下し、消失半減期は約0.3時間延長した。¹⁴⁾ [9.8参照]

| | CL (mL/min) | t $_{1/2}$ (hr) | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) |
|------|----------------|--------------------|------------------------------|---|
| 高齢者 | 247±37.3 | 1.10±0.155 | 65.5±8.39 | 68.9±10.4 |
| 非高齢者 | 352±36.8 | 0.780±0.145 | 60.2±4.91 | 47.9±5.41 |

(平均値±標準偏差)

16.8 その他

(ピペラシリンNa注用2g「トローワ」)

ピペラシリンNa注用1g「トローワ」とペントシリン注射用1gの生物学的同等性が確認されたことから、容れ目違いであるピペラシリンNa注用2g「トローワ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。⁶⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(呼吸器感染症、複雑性尿路感染症)

17.1.1 国内臨床試験

呼吸器感染症(ピペラシリンナトリウム2g×2回/日、2時間点滴静注)、複雑性尿路感染症(ピペラシリンナトリウム1g×2回/日、静注)を対象疾患とした二種類の二重盲検比較試験でピペラシリンナトリウムの有用性が認められた。^{17),18)}

〈敗血症、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、腎盂腎炎、胆嚢炎、バルトリン腺炎、子宮付属器炎〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

重症感染症患者を対象とした臨床試験（成人：ピペラシリンナトリウム4g×4回/日、点滴静注、小児：ピペラシリンナトリウム100mg/kg×3回/日、点滴静注）の概要は下表のとおりであった。

| 疾患群 | 疾患名 | 有効率 ²⁾ (%) |
|-----------|--------------|-----------------------|
| 全身性感染症 | 敗血症 | 77.8 (7/9) |
| 呼吸器感染症 | 慢性呼吸器病変の二次感染 | 85.7 (6/7) |
| | 肺炎 | 72.5 (29/40) |
| | 肺膿瘍、膿胸 | 54.5 (6/11) |
| 尿路感染症 | 腎盂腎炎 | 72.7 (8/11) |
| 胆道感染症 | 胆嚢炎 | 83.3 (5/6) |
| 産婦人科領域感染症 | バルトリン腺炎 | 100 (1/1) |
| | 子宮付属器炎 | 0 (0/1) |
| 小児科領域感染症 | | 77.8 (14/18) |

注) 投与終了時又は中止時、ただし尿路感染症は治癒判定時

成人の副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）は43.1% (44/102例)で、主な副作用は、下痢15.7% (16/102例)、肝機能異常6.9% (7/102例)、 γ -GTP増加5.9% (6/102例)であった。

小児の副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）は42.9% (9/21例)で、主な副作用は、下痢28.6% (6/21例)、ALT増加14.3% (3/21例)、AST増加9.5% (2/21例)であった。⁵⁾

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

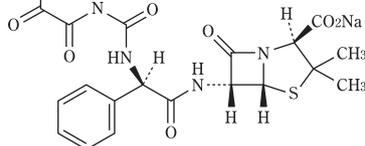
細菌の細胞壁合成を阻害し、殺菌作用を有する。¹⁹⁾

18.2 抗菌作用

ピペラシリンは緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌、腸球菌属をはじめとするグラム陽性菌及び嫌気性菌であるバクテロイデス属に対し、幅広い抗菌スペクトルを有する。また、各種臨床分離株においても、グラム陰性のインフルエンザ菌に対するMIC₉₀は2 μ g/mL、グラム陽性の肺炎球菌に対するMIC₉₀は2 μ g/mLであり、フロモキシセフより優れた抗菌力を示した (*in vitro*)。²⁰⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：CCN(CCNC(=O)N(Cc1ccccc1)C(=O)N2C(=O)N(C)S2)C(=O)N



一般名：ピペラシリンナトリウム (Piperacillin Sodium)

化学名：Monosodium (2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(2*R*)-2-[4-ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl]amino]-2-phenylacetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

分子式：C₂₃H₂₆N₅NaO₇S

分子量：539.54

性状：白色の粉末又は塊である。水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

22. 包装

〈ピペラシリンNa注用1g「トローワ」〉

10バイアル

〈ピペラシリンNa注用2g「トローワ」〉

10バイアル

23. 主要文献

- 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
- 松田静治ほか：Chemotherapy. 1977；25(5)：1429-1437
- K. Yamamoto, et al. : Annals Pharmacotherapy. 1997；31(10)：1261-1262
- 中島良文ほか：Jpn. J. Antibiot. 1977；30(8)：582-586
- 重症の細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（ペントシリン注射用：2015年3月20日承認、審査報告書）
- 社内資料：生物学的同等性試験
- 谷村弘ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981；34(10)：1401-1409
- 高瀬善次郎ほか：産婦人科の世界. 1982；34(12)：1353-1367
- 宍戸春美ほか：Chemotherapy. 1977；25(5)：1141-1155
- 松本慶蔵ほか：Chemotherapy. 1977；25(5)：1105-1121

- 伊藤秀夫ほか：Chemotherapy. 1977；25(5)：1549-1552
- 才川勇ほか：Chemotherapy. 1977；25(5)：810-815
- Y. Minami, et al. : J. Antibiot. 1991；44(2)：256-258
- 柴孝也：日本化学療法学会雑誌. 2003；51(2)：76-86
- Morrison J. A., et al. : Drugs Exptl. Clin. Res. 1981；7(4)：415-419
- 草場亮輔ほか：薬理と治療. 1982；10(7)：4053-4057
- 中川圭一ほか：Chemotherapy. 1978；26(2)：123-166
- 河田幸道ほか：泌尿紀要. 1977；23(7)：713-742
- 植尾健次ほか：Chemotherapy. 1977；25(5)：700-709
- 松崎薫ほか：Jpn. J. Antibiot. 2000；53(8)：573-581

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号