

**2022年2月改訂（第2版、効能変更、用量変更、用法変更）
*2021年8月改訂（第1版、効能変更、用量変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874211

貯 法：室温保存
有効期間：3年

アルキル化剤
日本薬局方 シクロホスファミド錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

エンドキサン[®]錠50mg

Endoxan[®] Tablets

シオノギ製薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 21900AMX01512000
販売開始 1992年10月

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤とベントスタチンを併用しないこと。外国においてシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。[2.1、10.1参照]
- 1.2 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
〈全身性ALアミロイドーシス〉
- * 1.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性ALアミロイドーシス治療の経験を持つ医師のもとで使用すること。
〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉
- 1.4 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性リウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
〈ネフローゼ症候群〉
- 1.5 緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 ベントスタチンを投与中の患者¹⁾ [1.1、10.1参照]
- 2.2 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 重症感染症を合併している患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンドキサン錠50mg
有効成分	1錠中 シクロホスファミド水和物53.45mg (無水物として50mgに相当)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン、リン酸水素カルシウム水和物、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、モンタン酸エステルワックス、ポリソルベート20、カルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、マクロゴール35000、沈降炭酸カルシウム、酸化チタン、精製白糖

3.2 製剤の性状

販売名	エンドキサン錠50mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠である。
外形	 表面 裏面 側面

販売名	エンドキサン錠50mg
大きさ	直径 約8.1mm 厚さ 約4.6mm
質量	約0.24g

4. 効能・効果

- 下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解
多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、肝癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫
- **○ 細胞移植に伴う免疫反応の抑制
- *○ 全身性ALアミロイドーシス
○ 治療抵抗性下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
- ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

5. 効能・効果に関連する注意

〈ネフローゼ症候群〉

診療ガイドライン^{2)~4)}等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

6. 用法・用量

〈自覚的並びに他覚的症狀の緩解〉

(1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日100~200mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

** 〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

* 〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週1回300mg/m²（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1回量として500mgとする。

〈治療抵抗性リウマチ性疾患〉

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50~100mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日

エンドキサン錠 (2)

50～100mg を 8～12 週間経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100mg までとする。原則として、総投与量は 300mg/kg までとする。

7. 用法・用量に関連する注意

(ネフローゼ症候群)

本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン^{2)～4)}等の最新の情報を参考にすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、11.1.2、11.1.3、11.1.9、11.1.10 参照]

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.2 参照]

8.3 二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、発癌のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

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 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2 参照]

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が増悪するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。なお、シクロホスファミドの総投与量の増加により、男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある⁵⁾。

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁶⁾。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験では、本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている⁷⁾。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を避けさせること。乳汁中に分泌されることが報告されている。

*9.6.2 授乳中の女性にシクロホスファミドを静脈内投与したときに、新生児、乳児に好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少があらわれたとの報告がある^{8)、9)}。

9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意すること。生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。[16.4.1 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン [1.1、2.1 参照]	骨髄移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明である。
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系 薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、 エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害す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 (いずれも頻度不明)

血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれることがある。

11.1.2 骨髄抑制 (頻度不明)

汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[8.1, 9.1.1 参照]

11.1.3 出血性膀胱炎、排尿障害 (いずれも頻度不明)

[8.1 参照]

11.1.4 イレウス、胃腸出血 (0.1~5%未満^注)

11.1.5 間質性肺炎、肺線維症 (0.1~5%未満^注)

11.1.6 心筋障害、心不全 (0.1~5%未満^注)

11.1.7 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.8 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) (いずれも頻度不明)

11.1.9 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

[8.1 参照]

11.1.10 急性腎障害 (頻度不明)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.11 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を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇、蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常、心悸亢進、低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等	

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
性腺		無精子症、卵巣機能不全、無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱、創傷の治癒遅延、高血糖、CK 上昇	

注) 再評価結果に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

16. 薬物動態

16.3 分布

シクロホスファミドの血漿蛋白結合率は 12~24%であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

16.4.1 シクロホスファミドは、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8、2C9、3A4、2A6 もシクロホスファミドの代謝に関与していることが報告されている¹¹⁾ (in vitro)。[10. 参照]

16.4.2 シクロホスファミドの代謝物は 4-ヒドロキシシクロホスファミド^{注1)}、アルドホスファミド^{注1)}、ホスファミドマスタード^{注1)}、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミドである¹⁰⁾。

注1) 活性代謝物

16.5 排泄

16.5.1 各種の悪性腫瘍患者 26 例に、¹⁴C-標識シクロホスファミド 6.8~80mg/kg を静脈内投与^{注2)}した場合、尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に、約 68%が 4 日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され、呼気中には投与量の約 0.9~1.4%が 4 日以内に排泄された¹²⁾ (外国人データ)。

注2) 本剤の成人に対する承認用法・用量は 1 日最高 200mg (全身性 AL アミロイドーシスでは週 1 回最高 500mg) を経口投与である。

16.5.2 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され¹⁰⁾、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%¹³⁾、未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった¹⁴⁾ (外国人データ)。

*17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(全身性 AL アミロイドーシス)

17.1.1 国際共同第 III 相試験

未治療の全身性 AL アミロイドーシスを有する 18 歳以上の患者 388 例 (日本人 28 例を含む) を対象にシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法 (CyBorD 療法) とダラムマブを上乗せした DCyBorD 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。いずれの療法も 28 日間を 1 サイクルとし、CyBorD 群ではシクロホスファミド 300mg/m² (無水物換算、経口又は静脈内) ^注、ボルテゾミブ 1.3mg/m² (皮下) 及びデキサメタゾン 40mg (経口) を 1 週間間隔で投与し、最大 6 サイクルまで施行した。DCyBorD 群では CyBorD 上に乗せしダラムマブ 1800mg (皮下) をサイクル 1~2 は 1 週間隔、サイクル 3~6 は 2 週間隔、サイクル 7 以降は 4 週間隔で投与し、最大 24 サイクルまで施行した。各薬剤は症状に応じ適宜減量した。

有効性主要評価項目である血液学的完全奏功 (CR) 率は DCyBorD 群 (195 例) 53.3% (95%信頼区間: 46.1-60.5)、CyBorD 群 (193 例) 18.1% (95%信頼区間: 13.0-24.3) であり、両群間のオッズ比は 5.13 (95%信頼区間: 3.22-8.16)、p<0.0001 であり DCyBorD 群が統計的に有意に高かった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 0.04999)。日本人サブグループ解析に

エンドキサン錠 (4)

においても全体と同様の傾向であった。

安全性評価対象例 (DCyBorD 群 193 例) の副作用発現率は 90.2% であった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパチー 27.5%、便秘 20.7%、疲労 20.2%、下痢 19.7%、不眠症 18.1%、貧血 16.6%、リンパ球減少症 16.1%、血小板減少症 15.5%、悪心 15.0% 及び末梢性浮腫 14.5% であった。DCyBorD 群の 72.5% がベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全 8.3%、動悸 5.7%、心房細動 5.7% であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全 6.2%、心停止 3.6%、心房細動 2.1% であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験では Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage IIIb (NT-proBNP > 8500 pg/mL)、NYHA 分類クラス III B 又は IV の患者は除外された¹⁵⁾。

注) シクロホスファミドの最大絶対週間投与量は被験者の体表面積にかかわらず 500mg (無水物換算) とした。また、経口投与 (錠剤) 時には 1 回用量を 50mg 単位で切り捨てた。静脈内投与時にはマンニトールを併用した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

18.1.1 マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 75mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが、DNA の合成をより著明に抑制した¹⁶⁾。

18.1.2 マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 30、60、120mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G₂ 期 (分裂前期) に作用し、M 期 (分裂期) への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお、120mg/kg 投与群においては S 期 (DNA 合成期) にも作用した¹⁷⁾。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 動物移植性腫瘍に対する効果

マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている^{18)~21)} (*in vivo*)。

18.2.2 細胞学的効果

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた²²⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: シクロホスファミド水和物

(Cyclophosphamide Hydrate) (JAN) [日局]

化学名: *N,N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-

1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

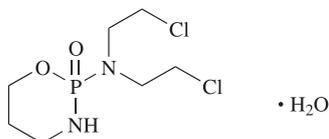
分子式: C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P · H₂O

分子量: 279.10

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸 (100) に極めて溶けやすく、エタノール (95)、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

化学構造式:



融点: 45~53°C

分配係数: 4.27 [1-オクタノール/水]

22. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al.: Bone Marrow Transplantation. 1993;12:217-220 [199302440]
- 2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版: 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005;18:170 [201101118]
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針: 日本腎臓学会誌. 2011;53:78-122 [201101119]
- 4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009: 日本腎臓学会編. 2009 [201101194]
- 5) Philibert, D. et al.: Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008;4:550-559 [201101120]
- 6) Trasler, J. M. et al.: Nature. 1985;316:144-146 [198503489]
- 7) 永岡隆晴ほか: 基礎と臨床. 1982;16:517-541 [198200663]
- *8) Durodola, J. I.: J. Natl. Med. Assoc. 1979;71:165-166 [202100094]
- *9) Amato, D. et al.: Med. J. Aust. 1977;1:383-384 [202100095]
- 10) 藤田浩: 抗癌剤の薬理動態. 1986;9-22: メディカルレビュー社, 大阪
- 11) Chang, T. K. H. et al.: Cancer Res. 1993;53:5629-5637 [199302712]
- 12) Bagley, C. M. et al.: Cancer Res. 1973;33:226-233 [197300522]
- 13) Wagner, T. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1981;100:95-104 [198101631]
- 14) Wagner, T. et al.: Contr. Oncol. 1987;26:69-75 [198702357]
- *15) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (試験番号 AMY3001 試験) (2021/8/25 承認、ダラツムマブ皮下注射剤 申請資料概要 2. 7. 6. 1) [202100080]
- 16) Liss, E. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1965;493-496 [196500117]
- 17) Palme, G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1965;497-502 [196500116]
- 18) Sugiura, K. et al.: Cancer Res. 1961;21:1412-1420 [196100101]
- 19) 山口健二ほか: 基礎と臨床. 1982;16:2997-3008 [198200661]
- 20) 桜井欽夫ほか: 最新医学. 1961;16:1729-1732 [196100102]
- 21) Venditti, J. M. et al.: Cancer Res. 1959;19:986-995 [195900062]
- 22) 海老名敏明ほか: 日本臨牀. 1961;19:1990-1998 [196100005]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.2 提携

ドイツ バクスター社