

※日本薬局方 ポリコナゾール錠

ブイフェンド[®]錠50mg
ブイフェンド[®]錠200mg
VFEND[®] Tablets

	50mg	200mg
承認番号	21700AMY00171	21700AMY00172
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
効能追加	2015年8月	
再審査結果	2015年12月	
国際誕生	2002年3月	

※貯法：室温保存、気密容器
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1)本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を有する医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2)重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照
- (3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔重要な基本的注意〕、〔副作用〕の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム〔相互作用〕の項参照
- (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

成分	ブイフェンド錠50mg	ブイフェンド錠200mg
※有効成分	日局 ポリコナゾール 50.000mg	日局 ポリコナゾール 200.000mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
ブイフェンド錠50mg	7.0 Pfizer VOR 50 3.6	Pfizer VOR50	白色フィルムコート錠
ブイフェンド錠200mg	15.5 Pfizer VOR 200 7.7 6.5	Pfizer VOR200	白色フィルムコート錠

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・フサリウム症
- ・ステドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- (2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重40kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目は以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目を以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。
成人（体重40kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目は以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目を以降の投与量を1回150mg 1日2回まで増量できる。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。
- (2)小児においては、注射剤からポリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔薬物動態〕の項参照 なお、ポリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。

- (3)腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (4)軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- (7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm³以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。〔臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝機能低下のある患者〔重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〕
- 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕
- ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- ※※(5)光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的を受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(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
リファンピシン (リマクタン、アブテシン、リファジン)	リファンピシンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは96%減少した ¹⁾ 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン (ミコブチン)	リファブチンとの併用により、本剤のC _{max} は69%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンのC _{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ (ストックリン)	エファビレンツとの併用により、本剤のC _{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツのC _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ³⁾ 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル (ノービア) リトナビル含有製剤 (カレトラ)	リトナビルとの併用により、本剤のC _{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン (テグレート) 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 (硫酸キニジン)	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム (ハルシオン)	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(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
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁵⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンブレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁶⁾ 。
非スクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した ⁷⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
クマリン系抗凝薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ¹⁰⁾ 。 また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素 (CYP2C19及びCYP3A4) を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ^{7),12)} 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素 (CYP3A4及びCYP2C19) を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素 (CYP3A4及びCYP2C9) を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
ビンカルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンプラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{17),18)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。

4. 副作用²¹⁻²⁴⁾

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、 γ -GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。（承認時）製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2%（219例/945例）であった。主な副作用は、肝機能異常（6.5%）、肝障害（3.4%）、羞明（1.6%）、 γ -GTP増加（1.6%）、ALP増加（1.2%）、幻覚（1.2%）、腎障害（1.1%）、発疹（1.0%）、視覚障害（1.0%）、AST（GOT）増加（0.7%）、ALT（GPT）増加（0.6%）、霧視（0.6%）、色覚異常（0.6%）等であった。（再審査終了時）

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6%（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6%）、悪心（6.5%）、視力障害（5.8%）、肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1)}）：ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{※1)}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明^{※1)}、多形紅斑（頻度不明^{※1)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状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。
- 3) 肝障害（5.0%）：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心電図QT延長（頻度不明^{※1)}）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明^{※1)}、不整脈（頻度不明^{※1)}、完全房室ブロック（頻度不明^{※1)}）：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 心不全（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 呼吸窮迫症候群（頻度不明^{※1)}）：呼吸窮迫症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 8) ギラン・バレー症候群（頻度不明^{※1)}）：ギラン・バレー症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 9) 血液障害（2.0%）：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{※1)}）：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢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。
- 11) 痙攣（頻度不明^{※1)}）：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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。
- 12) 横紋筋融解症（頻度不明^{※1)}）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 間質性肺炎（0.2%^{※2)}）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) 低血糖（頻度不明^{※1)}）：重篤な低血糖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し、適切な処置を行うこと。

15) 意識障害 (0.1%^{注2)}) : 意識消失、意識レベルの低下等の意識障害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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、肺炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渴		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパチー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		咯血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮膚疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、脛アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{25,26)}

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[ラット10mg/kg以上投与において催奇形性(口蓋裂、水腎症/尿管水腫)、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性(胎児死亡率増加、骨格変異等)が認められた。]

(2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人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のみ投与すること(母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(本剤の使用経験はない)。

(2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

(3) 小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8. 過量投与^{27,28)}

外国で健康成人に本剤(錠剤)を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。

本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)。

10. その他の注意

(1) 外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5µg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5µg/

mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

- ※(2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く(ハザード比: 2.39、95%信頼区間 1.31-4.37)、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い(ハザード比: 3.52、95%信頼区間 1.59-7.79)との報告がある²⁹⁾。
- (3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度³⁰⁾

日本人健康成人男性(各用量6例)に、ポリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

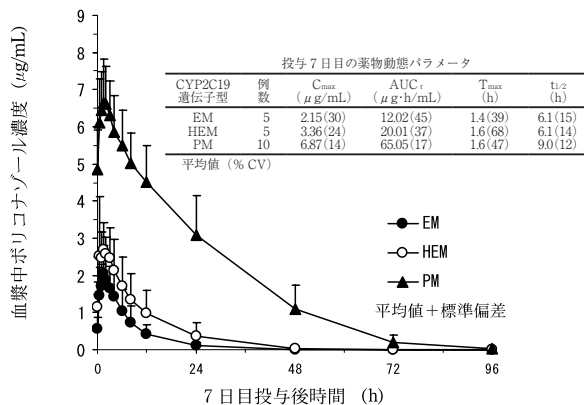
投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	0.39 (54)	12 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値(%CV)

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度³¹⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的(EM: Extensive Metabolizer)、やや低い(HEM: Heterozygous Extensive Metabolizer)及び低い(PM: Poor Metabolizer)酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、本剤1回200mg 1日2回反復投与(負荷投与: 初日に1回400mg 1日2回)したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。



(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度³²⁾

日本人小児患者(3~14歳、18例)にポリコナゾール1回8mg/kg 1日2回(負荷投与: 初日に1回9mg/kg 1日2回)を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値(範囲)はそれぞれ7.22(2.03~18.3)μg/mL及び45.8(10.0~156)μg·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C _{max} (μg/mL) ^{注1)}	AUC _τ (μg·h/mL) ^{注1)}	T _{max} (h) ^{注2)}
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1: 幾何平均値(範囲)又は幾何平均値(個々の値)で示した。

注2: 中央値(範囲)又は中央値(個々の値)で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児1例には、成人と同様にポリコナゾール1回4mg/kg 1日2回(負荷投与: 初日に1回6mg/kg 1日2回)を7日間静脈内投与した後、1回200mg 1日2回を7日間反復経口投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。

EM: CYP2C19*1/*1又はCYP2C19*1/*17

HEM: CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM: CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率^{33,34)}

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 食事の影響(外国データ)³⁵⁾

外国人健康成人男性(37例)において、高脂肪食(約1000kcal)を取った直後にポリコナゾールを200mg 1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、それぞれ34%及び24%低下した。T_{max}は食事により1.4時間遅延した。

4. 分布³³⁾

日本人及び外国人健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1)組織内移行(外国データ)³⁶⁾

ポリコナゾール投与後1~10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22~1.0(中央値0.46)であった。

(2)蛋白結合率³⁷⁾

ポリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝^{37,38)}

*In vitro*試験において、ポリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. 排泄³⁷⁾

ポリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1)肝機能の低下した被験者(外国データ)³⁹⁾

健康成人にポリコナゾール1回200mg 1日2回(負荷投与1回400mg 1日2回)及び中等度の肝機能低下者(Child-Pugh分類クラスB)にポリコナゾール1回100mg 1日2回(負荷投与1回200mg 1日2回)を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ポリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2)腎機能の低下した被験者(外国データ)⁴⁰⁾

中等度の腎機能低下患者(クレアチニンクリアランス30~50mL/min)にポリコナゾールを反復静脈内投与(1回6mg/kg 1日2回の負荷投与後、3mg/kg 5.5日間投与)したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3)血液透析⁴¹⁾

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{21),42~44)}

(1)重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

菌種	疾患名	発症相(治験No.) 有効例/症例			
		国内第Ⅲ相(1501001)	外国第Ⅲ相(150-307/602)	外国第Ⅲ相(150-309/604)	外国第Ⅲ相(150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	-	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	-	23/38	-
	カンジダ腹膜炎	4/4	-	-	-
	気管支・肺カンジダ症	1/1	-	1/2	-
小計		11/12(91.7%)	-	35/61(57.4%)	162/248(65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	-
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	-	-	-
	肺アスペルギローマ	14/18	-	-	-
	小計	27/39(69.2%)	67/119(56.3%)	40/86(46.5%)	-

菌種	疾患名	開発相(治験No.) 有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	-	1/4	-
	肺クリプトコックス症	7/7	-	-	-
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	-	-	1/2	-
	小計	8/8 (100%)	-	2/6 (33.3%)	-
フサリウム属	フサリウム血症	-	-	1/2	-
	フサリウム副鼻腔炎	-	-	1/1	-
	フサリウム眼内炎	-	-	2/4	-
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	-	-	0/1	-
	その他のフサリウム症	0/1	-	1/3	-
	小計	0/1	-	5/11 (45.5%)	-
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	-	-	0/3	-
	肺スケドスポリウム症	-	-	1/2	-
	スケドスポリウム皮下感染症	-	-	2/2	-
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	-	-	0/1	-
	スケドスポリウム血症	-	-	0/1	-
	その他のスケドスポリウム症	-	-	0/1	-
	小計	-	-	3/10 (30.0%)	-
	合計	46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)

(2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験(無作為化非盲検並行群間比較試験)の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率 ¹⁾		群間差 [95% 信頼区間] ²⁾
ポリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3 [7.6, 25.0] %

- 1) 移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
 - ・生存していること。
 - ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
 - ・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。
- 2) 移植前処置(骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置)並びに、ドナー適合性及び血縁関係(適合かつ血縁と、不適合又は非血縁)を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験)において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%(3/28例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用⁴⁵⁻⁵⁵⁾

- (1) ポリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した。
- (2) ポリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。
- (3) 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序⁵⁶⁾

ポリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポリコナゾール (voriconazole)

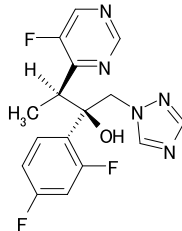
略号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光度 [α]_D²⁵：-374~-404°(脱水物に換算したものの50mg、メタノール、25mL、100mm)。

分配係数(logD)：1.69(pH7.4、1-オクタノール/水系)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ブイフェンド錠 50mg：50錠(PTP)

ブイフェンド錠200mg：50錠(PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響(海外薬物動態試験) [L20050310038]
- 3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響(海外薬物動態試験) [L20050310039]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(海外薬物動態試験) [L20050310040]
- 5) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 37, 2003 [L20040707053]
- 6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310041]
- 7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310042]
- 8) Romero, A. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 71(4) : 226, 2002 [L20040707176]
- 9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響(海外薬物動態試験) [L20050310043]
- 10) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響(海外薬物動態試験) [L20050310044]
- 12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310045]
- 13) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 14) Saari, T. I. et al. : Br J Clin Pharmacol 63(1) : 116, 2007 [L20070313251]
- 15) Hageberg, N. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 65(3) : 263, 2009 [L20090225001]
- 16) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 17) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50(6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 18) Hynninen, V. V. et al. : Fundam Clin Pharmacol 21(6) : 651, 2007 [L20071203097]

- 19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- 20) Rengelshausen, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 78(1) : 25, 2005 [L20050812016]
- 21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性(国内第Ⅲ相試験) [L20041124004]
- 22) 社内資料：同種造血幹細胞移植(HSCT)患者における侵襲性真菌感染症(IFI)の一次予防試験(海外第Ⅲ相試験) [L20150615074]
- 23) 社内資料：同種幹細胞移植(SCT)患者における侵襲性真菌感染症(IFI)の二次予防試験(海外第Ⅲ相試験) [L20150615075]
- 24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用(海外第Ⅲ相試験) [L20150615076]
- 25) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験(海外*in vivo*試験) [L20050310046]
- 26) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験(国内*in vivo*試験) [L20050310047]
- 27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310048]
- 28) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響(海外試験) [L20050310049]
- ※※29) Hamandi, B. et al. : Am J Transplant : Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation : A multicenter study [L20171116001]
- 30) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性(国内第Ⅰ相試験) [L20050317019]
- 31) 社内資料：健康成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態(国内第Ⅰ相試験) [L20050317020]
- 32) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
- 33) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 34) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
- 35) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
- 36) Lutsar, I. et al. : Clin Infect Dis 37(5) : 728, 2003 [L20040707110]
- 37) Roffey, S. J. et al. : Drug Metab Dispos 31(6) : 731, 2003 [L20040707072]
- 38) Hyland, R. et al. : Drug Metab Dispos 31(5) : 540, 2003 [L20040707074]
- 39) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310055]
- 40) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310056]
- 41) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響(海外薬物動態試験) [L20050310057]
- 42) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347(6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 43) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36(9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 44) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験(海外第Ⅲ相試験) [L20050310058]
- 45) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性(海外*in vitro*試験) [L20041124005]
- 46) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310059]
- 47) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310060]
- 48) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310061]
- 49) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310062]
- 50) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310063]
- 51) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310064]
- 52) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310065]
- 53) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310066]
- 54) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310067]
- 55) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310068]
- 56) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響(海外*in vitro*試験) [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
 ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7