

血栓溶解剤

クリアクター[®] 静注用40万
クリアクター[®] 静注用80万
クリアクター[®] 静注用160万

〈モンテプラージェ (遺伝子組換え) 製剤〉

Cleactor[®]

〔貯 法〕 室温保存

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注 意〕 溶解後は速やかに使用すること。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	静注用40万	静注用80万	静注用160万
承認番号	22000AMX01389000	22000AMX01385000	22000AMX01386000
* 薬価収載	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1998年6月	1998年6月	1998年6月
効能追加	2005年7月		
** 再審査結果	2009年3月		
国際誕生	1998年4月		

【警 告】

本剤の投与により脳出血が発現し、死亡が認められている。
 (「副作用」の項参照)

本剤の投与に際しては「禁忌」及び「使用上の注意」に留意し、適用患者の選択及び急性肺塞栓症患者に投与する場合には投与量の選択を慎重に行うこと。また、投与中及び投与後の患者の出血の有無を十分確認するとともに、血液凝固能などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 出血している患者：消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、頭蓋内出血、喀血
 [出血をさらに助長し、止血が困難になるおそれがある。]
2. 頭蓋内あるいは脊髄の手術又は障害を受けた患者(2カ月以内)
3. 頭蓋内腫瘍、動脈瘤、動脈奇形、動脈瘤のある患者
4. 出血性素因のある患者
5. 重篤な高血圧症患者
 [2.～5. 出血を惹起し、止血が困難になるおそれがある。]

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に次の成分を含有する白色の凍結乾燥物で、用時溶解して用いる注射用製剤である。本剤を日本薬局方生理食塩液で溶解したときのpH及び浸透圧比は以下のとおりである。

	クリアクター-静注用 40万	クリアクター-静注用 80万	クリアクター-静注用 160万	
有効成分	モンテプラージェ (遺伝子組換え)	40万 IU	80万 IU	160万 IU
添 加 物	L-アスパラギン酸	17.6mg	35.2mg	70.4mg
	L-アルギニン	19.2mg	38.4mg	76.8mg
	塩酸	適量		
	水酸化ナトリウム	適量		
	D-マンニトール	76.8mg	153.6mg	307.2mg
日本薬局方 生理食塩液の必要量 (80,000 IU/mL)	1バイアル： 5 mL	1バイアル： 10 mL	1バイアル： 20 mL	
pH	4.8～5.4			
浸透圧比	1.4～1.5			

(IU：国際単位)

本剤は製造工程でベビーハムスターの腎臓由来の遺伝子組換え細胞、ウシ胎児血清、ウシ血清より製するプラスミン、ブタ脾臓より製するトリプシン、マウス腹水より製する抗モンテプラージェモノクローナル抗体、ウサギ血清より製する抗不純蛋白質抗体を使用している。

【効能・効果】

- 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)
- 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 急性肺塞栓症の診断は肺動脈造影などにより、血栓、塞栓あるいは血流の障害を確認すること。実施が困難な場合は、臨床症状から不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症が強く疑われ、かつ、低酸素血症、右心負荷の増大などの検査所見を確認した患者に対して投与すること。
2. 急性肺塞栓症においては、ヘパリン投与などによる抗凝固療法を基礎治療として行うこと。

【用法・用量】

- 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)
 通常、成人には体重kgあたりモンテプラージェ (遺伝子組換え) として27,500IUを静脈内投与する。
- 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解
 通常、成人には体重kgあたりモンテプラージェ (遺伝子組換え) として13,750～27,500IUを静脈内投与する。
 なお、1回最大投与量は27,500IU/kgまでとすること。

投与に際しては、1 mLあたり80,000IUとなるように日本薬局方生理食塩液で溶解し、1分間あたり約10mL (800,000 IU) の注入速度で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

急性肺塞栓症患者に投与する場合、本剤の出血に関する有害事象の発現は用量依存性であるので、危険性と有益性の両面から慎重に投与量を決定すること。慎重投与に該当する患者など、出血の危険性が高い患者へ本剤を投与する場合には、低用量 (13,750IU/kg) の投与を考慮すること。

**【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)
 (1)65歳以上の高齢者 (「重要な基本的注意」の(3)の1)及び(5)の3)参照

(裏面につづく)

- (2)大手術、臓器生検、血管穿刺（動注療法、動脈穿刺等）後日の浅い患者（10日以内）
- (3)外傷後日の浅い患者（10日以内）
- (4)脳血管障害の既往歴のある患者
- (5)消化管潰瘍、消化管の憩室炎、大腸炎のある患者
- (6)活動性結核のある患者
- (7)月経期間中又は分娩・流産後日の浅い患者（10日以内）
- (8)糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者〔(2)～(8)出血を惹起するおそれがある。〕
- (9)左心房内血栓の疑いのある患者（心房細動を伴う僧帽弁狭窄症患者等）〔脳塞栓を惹起するおそれがある。〕
- (10)亜急性細菌性心内膜炎又は急性心膜炎のある患者〔脳塞栓又は心嚢液貯留を惹起するおそれがある。〕
- (11)脳梗塞のある患者〔出血性脳梗塞を惹起するおそれがある。〕
- (12)重篤な肝障害、腎障害のある患者〔代謝・排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。〕
- (13)血液凝固阻止作用を有する薬剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及び他の血栓溶解剤を投与している患者〔「相互作用」の項参照〕
- (14)本剤又は蛋白製剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は静脈内投与により使用し、点滴静注では使用しないこと。
- (2)本剤の投与は、CCU 又はこれに準ずる設備を有する施設において実施し、心電図のモニタリングや動脈血ガスなど継続して患者の状態の観察を十分に行い、望ましくない変化があらわれた場合は、適切な処置を行うこと。
- (3)本剤はt-PA製剤に比較して出血の頻度が高まる可能性があり、特に本剤の投与により**脳出血等の重篤な出血**が起こることがあるので、次の点に十分注意すること。
 - 1) **本剤の通常用量を超える用量及び75歳以上の高齢者**で脳出血の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性も含め本剤の適用を慎重に検討すること。〔急性心筋梗塞対象の臨床試験では65歳を超える高齢者で脳出血が発生し、通常用量を超える用量で脳出血の頻度が高まった。また、t-PA製剤では75歳以上で脳出血の頻度が高まるとの報告がある。〕
 - 2) 本剤の投与により出血が認められることがあるので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、出血の遷延・重症化に影響を及ぼす可能性があることから、本剤投与60分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤は本剤投与後早期の使用により出血の危険性が增大するので、出血の有無を十分確認するとともに血液凝固能などの血液検査・臨床症状の観察を頻回に行うこと。なお、またこれらの薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。〔「重要な基本的注意」の(5)の5)、(6)の1)及び「相互作用」の項参照〕
 - 3) 投与中及び投与後は患者の臨床症状の観察を十分に行い出血の早期発見に留意すること。また、血液凝固能などの血液検査を頻回に行うこと。
 - 4) 穿刺部位等からの出血を防止するため動脈・静脈穿刺の方法、管理等に十分注意すること。特に動脈穿刺を行う場合は注意深くモニターする必要がある。
- (4)本剤は蛋白製剤であり、再投与により**アナフィラキシー等の反応**が起きる可能性は否定できないので、再投与をする場合には注意して行うこと。万一、アナフィラキシー様の反応が起きた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5)**急性心筋梗塞患者**に投与する場合には、次の点に十分注意すること。

- 1)本剤は冠動脈造影により血栓を確認した後、投与を開始することが望ましいが、冠動脈造影の実施が困難な場合は、強い胸痛を伴い心電図上明らかなSTの上昇が認められ、かつ、冠血管拡張剤投与によっても胸痛が緩解しない患者に対して投与すること。
- 2)冠動脈血栓の溶解にて血流が再開することにより、**不整脈（再灌流不整脈）**があらわれることがあるので、特に**心室細動、心室頻拍等の重篤な不整脈**に注意して心電図のモニタリングなどの観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 3)本剤の投与開始後に**心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデに至る心嚢液貯留**が起こることがあるので、十分注意すること。特に**65歳以上の高齢者**では心破裂及び心室中隔穿孔の危険性が高まるので、これらの患者には他の治療法の可能性を含め本剤の適用を慎重に検討すること。〔急性心筋梗塞対象の臨床試験において、65歳以上の高齢者又は前壁梗塞で心破裂、心室中隔穿孔及び心嚢液貯留の発生頻度が高まった。〕
- 4)本剤は発症から6時間以内に投与を開始すること。
- 5)ヘパリンは、再閉塞防止の意味で本剤との併用若しくは本剤の後療法に用いる。ただし、**脳出血等の重篤な出血**を起こすことがあるので、**本剤投与後6時間以内**はヘパリンの投与をできる限り控えること。〔急性心筋梗塞対象の臨床試験では本剤投与4～6時間後のヘパリン点滴静注時に脳出血が発生している。〕

- (6)**急性肺塞栓症患者**に投与する場合には、次の点に十分注意すること。

- 1)基礎治療としてヘパリンを併用する場合、出血の危険性があるため〔「重要な基本的注意」の(5)の5)参照〕、出血の確認とヘパリンの投与量の調整を行うこと。ヘパリン投与量は、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が正常値の2倍前後（1.5～2.5）になるように注意して調整すること。
- 2)本剤投与後に再発が起こることがあるので十分注意すること。

3. 相互作用

- 併用注意（併用あるいは本剤投与後早期の使用に十分注意すること）**

本剤の投与は約2～3分間で終了するが、作用は投与終了後も持続するので、他の血栓溶解剤を投与する場合は、本剤投与60分後以降に開始し、その投与量をできる限り少量にとどめるなどの配慮を行うこと。また、血栓溶解剤、血液凝固阻止作用を有する薬剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を投与する場合は、その必要性を慎重に検討するとともに、その投与時期及び投与量に十分注意すること。なお、ヘパリンの併用は、投与対象疾患ごとの「重要な基本的注意」を参考とすること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 組織プラスミンゲン アクチベーター(t-PA)、 ウロキナーゼ等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	両剤の薬理作用の相加作用により出血傾向が強まるおそれがある。
血液凝固阻止作用を有する薬剤 ヘパリン、 低分子量ヘパリン、 ワルファリンカリウム、 アルガロク水和物、 Xa阻害剤、 乾燥濃縮人活性化 プロテインC等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶作用と抗凝血作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、 クロピドグレル硫酸塩、 ジピリダモール、 チクロピジン硫酸塩等	出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。	本剤の線溶作用と血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相加作用で出血傾向が強まるおそれがある。



4. 副作用

*** 総症例3,283例中、307例(9.35%)の副作用が報告されている。急性心筋梗塞3,218例においては、376例(11.68%)の処置を要した再灌流不整脈が報告されている。(急性心筋梗塞の再審査終了時)

なお、492例中、107例(21.75%)の臨床検査値異常が報告されている。(急性肺塞栓症の効能・効果追加時)

(1) 重大な副作用

1) 重篤な出血：脳出血、消化管出血(0.1~5%未満)、肺出血(頻度不明)等の重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。

また、出血の増大に伴い、輸血を要する場合や出血性ショックに至ることがあるので注意すること。

***2) 心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデ：心破裂、心室中隔穿孔(0.1~5%未満)、心タンポナーデに至る心嚢液貯留(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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) 心室細動、心室頻拍：再灌流不整脈として心室細動、心室頻拍(0.1~5%未満)等の重篤な不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。「その他の副作用」の注2)参照

4) ショック：ショック症状を起こす可能性は否定できないので観察を十分に行い、血圧低下、発汗、脈拍の異常、呼吸困難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。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
*** 血液注1)	赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少	穿刺部出血、歯肉出血、血尿、口腔内出血、創部出血、皮下出血、血小板数の減少	
*** 循環器	不整脈注2)	心嚢液貯留	血圧低下
*** 呼吸器			呼吸困難
*** 過敏症注3)			発疹
*** 肝臓		ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇	
*** 腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白	
*** 消化器		悪心、嘔吐	
*** その他			悪寒

注1) このような症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。

***注2) 処置を要した再灌流不整脈種類別発現頻度(%)

調査症例数	3,218
発現例数計	376 (11.68)
発現件数計	425
心室性期外収縮	147 (4.57)
心室性頻脈	121 (3.76)
心室細動	50 (1.55)
洞性徐脈	27 (0.84)
固有心室調律徐脈	16 (0.50)
徐脈	11 (0.34)
完全房室ブロック	10 (0.31)
房室ブロック	8 (0.25)
心室性不整脈	6 (0.19)
洞停止	5 (0.16)
類脈性固有心室調律不整脈	4 (0.12)
不整脈	3 (0.09)
心房細動	3 (0.09)
洞房ブロック	3 (0.09)
上室性期外収縮	3 (0.09)
上室性頻脈	2 (0.06)
心室性二段脈	2 (0.06)
上室性不整脈	1 (0.03)
第二度房室ブロック	1 (0.03)
心停止	1 (0.03)
期外収縮	1 (0.03)

注3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。「重要な基本的注意」の(3)の1)参照) また、急性心筋梗塞における高齢者では心破裂及び心室中隔穿孔の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。「重要な基本的注意」の(5)の3)参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療で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。

〔動物実験(ウサギ)では高用量投与時に胚・胎児死亡の増加傾向及び流産が報告されており、本剤の線維素溶解作用からみて、早期胎盤剥離が起こる可能性が考えられる。〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

調製時

(1) 溶解後は速やかに使用すること。

(2) 本剤の溶解には日本薬局方生理食塩液のみを用い、他剤との配合は避けること。

<参考>

体重別投与量早見表

患者の体重(kg)	13,750IU/kg静脈内投与時			27,500IU/kg静脈内投与時		
	投与量(万IU)	注入量(mL)	注入時間の目安(秒)	投与量(万IU)	注入量(mL)	注入時間の目安(秒)
30	41.25	5.2	30~45	82.50	10.3	60~90
35	48.13	6.0		96.25	12.0	
40	55.00	6.9		110.00	13.8	
45	61.88	7.7	45~60	123.75	15.5	90~120
50	68.75	8.6		137.50	17.2	
55	75.63	9.5		151.25	18.9	
60	82.50	10.3	60~75	165.00	20.6	120~150
65	89.38	11.2		178.75	22.3	
70	96.25	12.0		192.50	24.1	
75	103.13	12.9	75~90	206.25	25.8	150~180
80	110.00	13.8		220.00	27.5	
85	116.88	14.6		233.75	29.2	
90	123.75	15.5	90~105	247.50	30.9	180~210
95	130.63	16.3		261.25	32.7	
100	137.50	17.2		275.00	34.4	

(IU: 国際単位)

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にモンテプラゼ(遺伝子組換え)738,000IU(6.0mg)を3分間で単回静脈内投与した時の血漿中モンテプラゼ濃度をELISA法及びフィブリンプレート法により測定したところ、下図のように推移した。

ELISA法では、投与開始後5分の平均血漿中濃度は1,643.45ng/mLで、以後、ほぼ2相性に消失した。消失半減期はα相が23.66分、β相が7.82時間であった。

フィブリンプレート法では、投与開始後5分の平均血漿中濃度は1,492.63ng/mLで、以後、ほぼ2相性の消失傾向を示した。しかし、測定感度の点からβ相は最初の1~2点しか測定できなかったため、1-コンパートメントモデルによる解析を行ったところ、消失半減期は29.43分であった。

61,500~738,000IUの用量範囲内では、最高血漿中濃度、血漿中濃度-時間曲線下面積はほぼ投与量に比例して増加し、体内薬物動態に線形性が認められた。(1)

(裏面につづく)

【薬効薬理】

1. 作用機序

本薬はフィブリンに対して親和性を有し、そのプラスミノゲン活性化能はフィブリンにより増強される。このため、本薬は血栓部位でプラスミノゲンをプラスミンに活性化させることによりフィブリンを分解し、血栓を溶解する。(6)

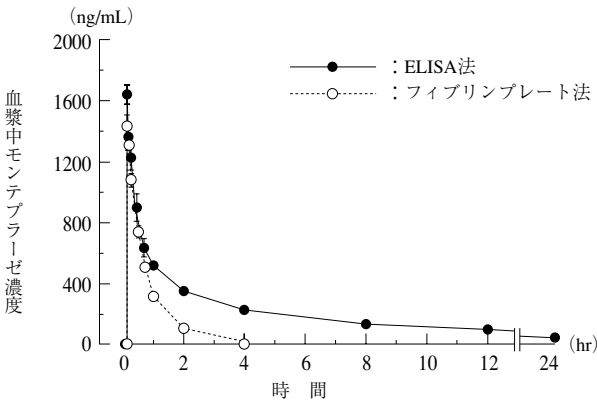
2. 血栓溶解作用

イヌ冠動脈血栓モデルにおいて、本薬は急速静注で用量に依存した血栓溶解作用を示し、閉塞冠動脈を再開通した。血液凝固線溶因子のフィブリノゲン、プラスミノゲンの変動は軽度であった。(7)

ブタ冠動脈内皮傷害モデルにおいて、本薬は閉塞冠動脈の再開通を示した。(8)

イヌ冠動脈血栓モデルにおいて、本薬の閉塞冠動脈再開通によって左室機能は速やかに回復した。(9)

マウス肺塞栓症モデルにおいて、本薬は致死抑制効果を示した。(10)



モンテプラゼ738,000IU (6.0mg) 単回静脈内投与時の血漿中濃度 (Mean±S. E. M., n=4)

モンテプラゼ738,000IU (6.0mg) 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ (上段: ELISA 法、下段: フィブリンプレート法)

C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (hr)	CL (mL/min/kg)
1,643.45 ±113.69	4,454.94 ±587.05	23.66 ±5.21	7.82 ±0.57	0.35 ±0.07
1,492.63 ±165.75	1,081.53 ^(*) ±111.38	29.43 ±4.58		1.41 ±0.17

(Mean±S. D., n=4)

注) 台形法により0~8時間値から算出した値であり、CLも同値を用いて算出。

2. 尿中排泄

健康成人男子にモンテプラゼ (遺伝子組換え) 492,000 IU (4.0mg) を3分間で単回静脈内投与した時の尿中モンテプラゼ濃度をELISA法により検討した結果、尿中にモンテプラゼは検出されなかった。(1)

【臨床成績】

臨床効果

1. 急性心筋梗塞を対象とした用量設定試験及び二重盲検比較試験において、本剤を単回静注 (約2分間) で27,500 IU/kg投与した成績は以下の通りである。(2)(3)

なお、対象は発症から本剤投与までの時間が6時間以内の急性心筋梗塞で、硝酸薬の冠動脈内投与後も責任冠動脈の完全閉塞が確認された患者である。

臨床試験	再開通率 (TIMI grade 2以上)		全般改善率 (改善以上)
	30分	60分	
用量設定試験	52.9% (27/51)	78.4% (40/51)	78.4% (40/51)
二重盲検比較試験	61.9% (60/97)	79.4% (77/97)	79.2% (76/96)

2. 急性肺塞栓症を対象とした用量設定試験及び二重盲検比較試験において、本剤を単回静注 (約2分間) で13,750IU/kg又は27,500IU/kgを投与した成績は以下のとおりである。(4)(5)

なお、対象は発症から本剤投与までの時間が5日以内の急性肺塞栓症で、肺動脈造影において陰影欠損又は血流途絶が確認された患者である。

臨床試験	用量	肺血栓 (血流) 改善率 ^(*)	
		60分	24~48時間
用量設定試験	13,750IU/kg	50.0% (7/14)	80.0% (12/15)
	27,500IU/kg	93.3% (14/15)	100.0% (15/15)
二重盲検比較試験	27,500IU/kg	84.6% (11/13)	

注) 肺動脈造影所見に基づくもの。肺血栓 (血流) 改善率 (改善以上) は目安として、区域枝以上の血流の改善又は血栓の肉眼的な縮小が認められたもの。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: モンテプラゼ (遺伝子組換え)

Monteplase (genetical recombination)

本質: ヒト melanoma 細胞より得られた mRNA をもとにクローン化されたヒト組織プラスミノゲン活性化因子遺伝子のシステイン84をコードする塩基配列をセリンをコードする塩基配列に改変したヒト組織プラスミノゲン活性化因子誘導体遺伝子よりベビーハムスター腎細胞で産生されるアミノ酸527残基 (C₂₅₆₀H₃₈₉₆N₇₄₆O₇₈₃S₃₉; 分子量: 59,009.49) 及び530残基 (C₂₅₈₀H₃₉₁₆N₇₅₂O₇₈₆S₃₉; 分子量: 59,293.80) からなる糖蛋白質 (分子量: 約68,000; 二本鎖型80%以上; 527残基のもの約80%)

性状: 本品は無色澄明な液で、においはない。(クリアクター原液)

【承認条件】

急性肺塞栓症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とした安全性及び有効性に関する調査を実施し、集積された結果を定期的に報告すること。

【包装】

クリアクター静注用 40万 1バイアル
 クリアクター静注用 80万 1バイアル
 クリアクター静注用160万 1バイアル

【主要文献】

文献請求番号

① 大西明弘ら: 臨床薬理, 25, 551 (1994) CAC-0058
 ② 河合忠一ら: 薬理と治療, 22, 3925 (1994) CAC-0061
 ③ 河合忠一ら: 薬理と治療, 22, 4411 (1994) CAC-0062
 ④ 杉本恒明ら: 薬理と治療, 33, 629 (2005) CAC-0158
 ⑤ 杉本恒明ら: 薬理と治療, 33, 653 (2005) CAC-0159
 ⑥ 鈴木 豪ら: 薬理と治療, 22, S-353 (1994) CAC-0033
 ⑦ 鈴木 豪ら: 薬理と治療, 24, 1287 (1996) CAC-0036
 ⑧ Adachi H., et al.: Jpn. J. Pharmacol., 58, 309 (1992) CAC-0037
 ⑨ Suzuki S., et al.: Jpn. Circ. J., 59, 205 (1995) CAC-0038
 ⑩ 鈴木 豪ら: 日本血栓止血学会誌, 10, 420 (1999) CAC-0085

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

