

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	リコモジュリン点滴静注用 12800
	一般名	トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）
本質		498個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質
製造販売業者名		旭化成ファーマ株式会社
承認年月日 （販売開始年月日）		平成20年1月25日 （平成20年5月12日）
効能又は効果		汎発性血管内血液凝固症（DIC）
用法及び用量		通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

調査実施機関名	青森県立中央病院
	自治医科大学附属病院
	三重大学医学部附属病院
	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
	松山赤十字病院
	NTT西日本九州病院
調査実施期間	平成20年5月12日～平成20年11月11日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、8名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、すべての症例で副作用が生じていない旨の報告があり、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品

注意－医師等の処方せん
により使用すること

血液凝固阻止剤

リコモジュリン®点滴静注用12800

Recomodulin® Inj. 12800

（トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）製剤）

承認番号	22000AMX00023000
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年5月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（3年）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 本剤の成分に対し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婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	リコモジュリン点滴静注用12800
成分・含量 (1バイアル中)	トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)として 12,800U ^{a)}
添加物 (1バイアル中)	L-アルギニン塩酸塩40mg、pH調節剤
剤形	注射剤
pH	6.8～7.3 ^{b)}
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1.6 ^{b)}
性状	白色の固体又は粉末、凍結乾燥製剤

本剤の有効成分であるトロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）は、製造工程でチャイニーズハムスター卵巣細胞、ウシ血清（ニュージーランド産又はオーストラリア産）、抗トロンボモデュリン アルファ マウスモノクローナル抗体を使用している。

a) 国立医薬品食品衛生研究所と旭化成ファーマ(株)にて統一化された活性単位を使用¹⁾

b) 本剤1バイアルに日局生理食塩液2mLを加え溶解した場合

【効能・効果】

汎発性血管内血液凝固症（DIC）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤は、患者が臨床的にDICの状態にあることを確認した場合に限り使用すること。
2. 基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DICを回復させたとしても予後の改善が期待できない患者には、原則として本剤は投与しないこと。
3. 「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とするDIC患者については、本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注射液の調製法

1バイアル(12,800U)当たり2mLの日局生理食塩液で溶解し、この溶液から患者の体重にあわせて必要量を取り日局生理食塩液100mLに希釈し、点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の臨床試験において、7日間以上の投与経験はなく、本剤を7日間以上投与した場合の有効性及び安全性は明らかではない。本剤の使用にあたっては、基礎疾患の病態、凝血学的検査値及び臨床症状等から血管内血液凝固亢進状態にあるか否かを総合的に判断した上で投与期間を決定し、漫然と投与を継続することがないように注意すること。

【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) 重篤な腎機能障害のある患者（患者の症状に応じ適宜130U/kgに減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には130U/kgに減量して投与すること。）〔本剤は主として腎臓から排泄されるため。本剤130U/kgは、DIC患者を対象とした臨床試験（用量設定試験）において有効性が認められた用量である。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔一般に肝機能障害が高度の患者では全身状態は悪化し易いため。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (3) 1年以内に脳血管障害（頭蓋内出血、脳梗塞等）の既往のある患者〔再出血、出血性脳梗塞を起こした場合、重篤な転帰をたどるおそれがある。〕
- (4) 急性前骨髄球性白血病が直接誘因となりDICを発症した患者〔一般に重篤な出血有害事象の発現率が高いことが報告されている。〕
- (5) 白血病等で末梢白血球数が100,000/ μ Lを超える患者〔leukostasisを発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。〕
- (6) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者〔出血を助長する可能性がある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 劇症肝炎、新生児、及び産科領域のDIC患者〔劇症肝炎のDIC患者に対する本剤の投与経験は少なく、また新生児及び産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験はなく、有効性・安全性は確立していない。これらの患者には、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。〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 血小板数50,000/ μ L以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者〔第3相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が50,000/ μ L以下となった患者では、50,000/ μ Lを超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなるため。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）が認められた場合には投与を中止すること。[本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、喀血、気道出血、脳出血、肺出血、メナ、血胸、生検後出血等の重篤な出血の有害事象が認められている。第3相臨床試験では、本剤の出血に関連する重篤な有害事象の発現率は、6.0%（116例中7例）であった。]
- (2) 本剤の使用にあたっては、出血症状の観察・凝血学的検査を十分に行い、本剤によると考えられる出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
- (3) 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。
 - 1) 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
 - 2) 本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を130U/kgまで減量することを考慮すること。[本剤は主として腎臓から排泄されるため。]
 - 3) 本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討すること。[本剤130U/kgを重篤な腎機能障害患者に投与した経験は少ない。]
- (4) 他の血液凝固阻害剤で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) プロテインC濃度が高度に低下している可能性が高い患者に本剤を投与する場合は、可能な限り本剤投与前、又は投与開始後早期にプロテインC濃度を測定し、10%以下の低値であり、かつDICの改善がみられない場合は速やかに他剤での治療に切り替えること。[プロテインCの濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者では薬効が減じるおそれがある。第3相臨床試験において、プロテインC濃度が10%以下に低下した患者4例はいずれも本剤投与後DICから非離脱であった。]
- (6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) DICの再発時には他剤の使用なども考慮し、本剤の再投与は、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行うこと。また、本剤を再投与する場合には、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。[本剤再投与時の有効性及び安全性は確立されておらず、また、本剤に対する抗体が出現することがある。]

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではないので、本剤の投与中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

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
抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ等	本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用には際には慎重に投与の判断を行うこと。これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用にあたっては、出血症状・凝血学的検査値の変動に十分注意すること。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する ²⁻⁶⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、非ステロイド系抗炎症剤等		本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。国内における臨床試験での安全性評価対象症例279例中36例（12.9%）に副作用が認められた。血清AST（GOT）上昇10例（3.6%）、血清ALT（GPT）上昇8例（2.9%）、カテーテル留置部位出血7例（2.5%）、尿沈渣赤血球5例（1.8%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

出血：肺出血（0.4%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、徴候がみられた場合には画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度	1～5%未満	1%未満
分類		
出血障害	血尿、口内出血、紫斑（病）、カテーテル留置部位出血	鼻出血、消化管出血（下血、便潜血陽性）、血腫、血管穿刺部位出血
皮膚・皮膚付属器障害		多形滲出性紅斑様皮疹、発疹、丘疹
消化管障害		胃潰瘍
肝臓・胆管系障害	血清AST（GOT）上昇、血清ALT（GPT）上昇	黄疸、ビリルビン血症
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	LDH上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低血糖、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、糖尿、コリンエステラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセライド血症
血管（心臓外）障害		アレルギー紫斑病
呼吸器系障害		呼吸困難
赤血球障害		貧血
泌尿器系障害	蛋白尿、尿潜血陽性、尿沈渣赤血球	尿円柱、尿沈渣白血球
一般的全身障害		胸痛、浮腫、発熱

5. 高齢者への投与

- (1) 本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に高齢者では腎機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
- (2) 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるため、慎重に投与すること。[第3相臨床試験において非高齢者の出血の副作用発現率が8.5%（59例中5例）であったのに対し、高齢者では17.5%（57例中10例）であった。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)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。〔動物実験で大量投与により、臍からの出血（ラット、サル）、母動物の死亡（ラット）、及び胎児の死亡（サル）が報告されている⁷⁻⁹⁾。妊婦への投与は臨床での経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)産婦（産科領域のDIC患者）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。大出血を伴う産婦には、他剤で効果が不十分な場合のみ投与すること。〔産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験がなく、有効性・安全性は確立していない。〕
- (3)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている¹⁰⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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. 過量投与

誤って過量投与した場合には、その後の投与を中止し、出血傾向の増悪等十分に観察を行い、凝血能の変動に注意する。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

9. 適用上の注意

- (1)調製方法：溶解後は速やかに使用すること。
- (2)投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
- (3)注射速度：約30分かけて点滴静注すること（「用法・用量」の項参照）。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人

健康成人男性に本剤1,900U/人（0.3mg/人）を2時間かけて静脈内持続投与^(注)したとき、血漿中のトロンボモデュリン アルファは投与終了後にCmaxに達し、その後2相性で消失した（T_{1/2α}約4時間、T_{1/2β}約20時間¹¹⁾。薬物速度論的パラメータを以下に示す。

表 健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静注したときの薬物速度論的パラメータ

投与量	薬物速度論的パラメータ (4例の平均値±標準偏差)				
	Cmax (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CLtot (mL/hr/kg)
1,900U (0.3mg)	121.75±5.16	3030.89±291.62	3.97±1.96	20.48±2.22	1.52±0.25

a) 時間0～無限大の値

(2)DIC患者

後期第2相臨床試験時の投与前、1日目投与終了時、6日目投与終了時、及び6日目投与後24時間（7日目）の血漿中濃度を測定したところ、各血漿中濃度は用量依存的な増加がみられ6日目投与終了時に最高濃度に達した後、6日目投与後24時間で低下した¹²⁾。各時点の血漿中濃度を以下に示す。

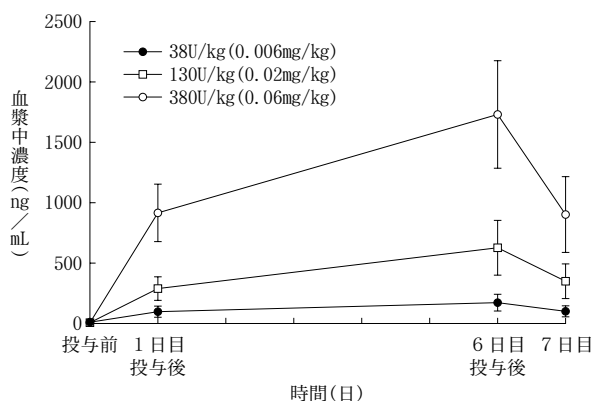


図 DIC患者での各時点の血漿中濃度
(平均値±標準偏差、n=27-40 1日1回30分静脈内投与)

(3)高齢者

65歳以上の高齢者では、非高齢者と比較してトロンボモデュリン アルファのクリアランスに統計学的に有意な低下（16%程度）がみられたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(4)肝機能障害患者

肝機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファの動態に変化は認められなかった¹³⁾。

(5)腎機能障害患者

腎機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファのクリアランスに低下（15%程度）が認められたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(6)性差

トロンボモデュリン アルファの動態に性差は認められなかった¹³⁾。

2. 分布

(1)血漿蛋白結合

<参考>

ラットに¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内投与した際の放射能の溶出パターンをゲル過クロマトグラフィにより調べたところ、いずれの時点も血漿中には、未変化体と同じ溶出位置にのみ放射能ピークが検出されたことから、トロンボモデュリン アルファは血漿蛋白質との結合はほとんどないものと考えられた¹⁰⁾。

(2)組織内分布

<参考>

ラットに¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内急速投与した際の組織内放射能濃度は血漿で最も高く、肝臓、腎臓、脾臓等の組織はいずれも血漿中濃度の21%以下で、組織移行性は低かった。血球移行性も低く、測定したいずれの時点も血球移行率は5.3%以下であった。消失はいずれの組織も血漿とほぼ同様の減衰を示したことから、残留性は認められなかった¹⁰⁾。

3. 代謝

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静脈内投与した試験において、投与終了後48時間までの尿中に、投与した量の54~74%のトロンボモデュリン アルファ（ELISAにて検出）が回収されたことから、静脈内投与されたトロンボモデュリン アルファはその多くが代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄されるものと考えられた¹¹⁾。

4. 尿中排泄

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファ1,300U/人（0.2mg/人）を2時間かけて1日1回3日間反復点滴静注^(注)したところ、最終投与後48時間までに総投与量の73.6%が尿中に排泄された¹¹⁾。

5. 薬物相互作用

後期第2相臨床試験において併用率の高かった（15%以上）薬剤（ファモチジン、フロセミド、フルコナゾール、アロプリノール等）についてそれらの併用によるトロンボモデュリン アルファの動態への影響を検討した結果、いずれもトロンボモデュリン アルファの動態には影響がないことが確認された¹³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。」である。

【臨床成績】

本剤の第3相臨床試験における232例の成績の概要は、次のとおりである¹⁴⁾。

- (1)造血器悪性腫瘍・感染症を基礎疾患とするDIC患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤群とヘパリン群におけるDIC離脱率の差の点推定値（95%信頼区間）は16.2%（3.3%~29.1%）であり、本剤のDIC離脱効果がヘパリンに対し非劣性であることが検証された。
- (2)出血症状の経過において、本剤群はヘパリン群に対し優れていた（p=0.0271）。同時に本剤群の出血症状消失率はヘパリン群と比較して高かった。
- (3)各凝血学的検査値別にみた場合においても、TAT、D-ダイマー、PAI-1の各項目で、凝固線溶異常を是正する方向への変化率で本剤群ではヘパリン群と比較して差があることが示唆された。
- (4)本剤群の出血に関する有害事象の発現率（7日目）はヘパリン群と比較して低かった（p=0.0487）。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、トロンピンによるプロテインCの活性化を促進する。生成した活性化プロテインCは、活性化第V因子及び活性化第VIII因子を不活化することによってトロンピンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。本剤は、トロンピンの生成阻害作用に基づいた抗凝固作用により、DICの発症を抑制する。

2. 薬理作用

(1)プロテインC活性化促進作用

トロンピンによるプロテインC活性化を促進した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(2)トロンピン生成阻害作用

1) ヒト正常血漿において、組織因子で誘発される活性化第V因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害し、トロンピンの生成を抑制した (*in vitro*)¹⁶⁾。

2) プロテインC、プロテインS又はアンチトロンピン活性が低下したヒト血漿において、組織因子で誘発されるプロトロンビナーゼ活性を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(3)トロンピンの凝固活性に対する阻害作用

ヒト正常血漿におけるトロンピン凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(4)血栓成長阻害作用

1) ヒト血小板においてトロンピンによる凝集反応を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

2) 各種の凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(5)実験的DICモデルに対する作用

1) 組織因子誘発DICモデル (ラット、サル) において、凝血学的検査値を改善した^{17,18)}。

2) エンドトキシン誘発DICモデル (ラット) において、凝血学的検査値を改善した¹⁹⁾。

3) アンチトロンピン活性を低下させた組織因子誘発DICモデル (ラット) において、凝血学的検査値を改善した²⁰⁾。

4) 組織因子誘発DICモデル (ラット) において、出血時間の延長を抑制した²¹⁾。

5) エンドトキシン誘発DICモデル (ラット) において、炎症性サイトカインの生成及び臓器障害の発生を抑制し、生存率を改善した²²⁾。

<参考>

力価単位について

引用文献7)～9)では、トロンボモデュリン アルファの力価は社内力価測定法に基づいた単位で表示されている。社内力価測定法に基づく単位「1U」は、現測定法の「0.10U」に相当し、本剤1バイアルの含有量12,800Uは、社内力価測定法では128,000Uとなる。

投与量について

引用文献2)～22)では、トロンボモデュリン アルファの投与量 (あるいは設定濃度) は重量表示 (mg等) で表示されている。「1mg」は「6,400U」に相当し、本剤1バイアルの含有量12,800Uは、2mgとなる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

本質：ヒトトロンボモデュリンの1-498番目のアミノ酸残基をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される498個のアミノ酸残基 (C₂₂₃₀H₃₃₅₇N₆₃₃O₇₁₈S₅₀ ; 分子量：52,124.58) からなる糖タンパク質 (分子量：約64,000)

【包装】

リコモジュリン点滴静注用12800：10バイアル

【主要文献】

- 1) Niimi S. et al. : Biologicals, 30(1), 69(2002)
- 2) 社内資料：試験報告書 (ART-123とヘパリンのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 3) 社内資料：試験報告書 (ART-123とダルテパリンのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 4) 社内資料：試験報告書 (ART-123のトロンピン生成阻害作用に対するヘパリン、ダルテパリン、メシル酸ガベキサート、及びメシル酸ナファモスタットの作用)
- 5) 社内資料：試験報告書 (ART-123とメシル酸ガベキサートのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)

(A0802)

- 6) 社内資料：試験報告書 (ART-123とメシル酸ナファモスタットのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 7) 高橋弘樹他：薬理と治療, 35(12), 1173(2007)
- 8) 高橋弘樹他：薬理と治療, 35(12), 1211(2007)
- 9) 尾根田暁他：薬理と治療, 35(12), 1201(2007)
- 10) 社内資料：AT-908の体内動態試験(1)ラットにおける分布、代謝、排泄
- 11) Nakashima M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 38(1), 40(1998)
- 12) 社内資料：後期第2相臨床試験総括報告書
- 13) 社内資料：ART-123のpopulation pharmacokinetics解析 (最終報告)
- 14) Saito H. et al. : J Thromb Haemost., 5(1), 31(2007)
- 15) 中菌 修他：薬理と治療, 34(4), 347(2006)
- 16) Mohri M. et al. : Thromb. Haemost., 82(6), 1687(1999)
- 17) Mohri M. et al. : Am. J. Hematol., 45(4), 298(1994)
- 18) Mohri M. et al. : Blood Coagul. Fibrinolysis, 8(5), 274(1997)
- 19) Gonda Y. et al. : Thromb. Res., 71(4), 325(1993)
- 20) Aoki Y. et al. : Thromb. Haemost., 71(4), 452(1994)
- 21) 中菌 修他：薬理と治療, 34(4), 355(2006)
- 22) 中菌 修他：薬理と治療, 34(4), 361(2006)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

* 旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部くすり相談窓口

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

☎0120-114-936 (9:00～17:45/土日祝日を除く)

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

* 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

REA