

貯法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗血小板剤

日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠

クロピドグレル錠25mg「TCK」

クロピドグレル錠50mg「TCK」

クロピドグレル錠75mg「TCK」

CLOPIDOGREL Tablets「TCK」

	錠25mg	錠50mg	錠75mg
承認番号	22700AMX00610000	22700AMX00609000	22700AMX00608000
販売開始	2015年6月	2015年6月	2015年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、咯血、硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
クロピドグレル錠25mg「TCK」	クロピドグレル硫酸塩（日局）32.63mg（クロピドグレルとして25mg）	D-マンニトール、バレシヨデンブ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、タルク
クロピドグレル錠50mg「TCK」	クロピドグレル硫酸塩（日局）65.24mg（クロピドグレルとして50mg）	
クロピドグレル錠75mg「TCK」	クロピドグレル硫酸塩（日局）97.88mg（クロピドグレルとして75mg）	

3.2 製剤の性状

販売名	外形			色調 剤形
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
クロピドグレル錠25mg「TCK」	 6.6	 3.3	 112.0	白色～微黄白色 フィルム コーティング錠
クロピドグレル錠50mg「TCK」	 8.1	 4.2	 220.6	白色～微黄白色 フィルム コーティング錠
クロピドグレル錠75mg「TCK」	 8.6	 4.5	 262.0	白色～微黄白色 フィルム コーティング錠

4. 効能又は効果

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

6. 用法及び用量

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉

通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 空腹時の投与は避けることが望ましい。国内第1相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉

7.2 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg/1日1回から投与すること。
[9.1.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

7.3 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.4 スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の電子添文を必ず参照すること。

7.5 PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。
[11.1.3、11.1.4、11.1.6 参照]

8.2 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。
[11.1.1、17.1.2、18.2 参照]

8.3 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。
[9.1.1 参照]

8.4 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されている¹⁾。
[10.2、11.1.1 参照]

- 8.5 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量を考慮すること。[11.1.1 参照]
- 8.6 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長、第 VIII 因子活性低下等）があらわれることがある。aPTT の延長等が認められた場合には、出血の有無にかかわらず、後天性血友病の可能性を考慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。[11.1.9 参照]
- 8.7 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。[11.1.1、18.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

- 8.8 ローディングドーズ投与（投与開始日に 300mg を投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[10.2、17.1.2、17.1.3 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 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがある。
- ・出血傾向及びその素因のある患者[7.2 参照]
 - ・高血圧が持続している患者[8.3 参照]
 - ・低体重の患者

9.1.2 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝される。また、本剤のグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。[16.4 参照]

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
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等） [11.1.1 参照]	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラザー等） [8.4、8.8、11.1.1 参照]	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩等） [11.1.1 参照]	出血を助長するおそれがある。	SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レバグリニド [16.7.1 参照]	レバグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
セレキシパグ [16.7.2 参照]	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の C _{max} 及び AUC が増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
強力な CYP2C19 誘導薬 リファンピシン	本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。リファンピシン等の強力な CYP2C19 誘導薬との併用は避けることが望ましい。	クロピドグレルは主に CYP2C19 によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19 酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。
ロスバスタチン	本剤 300mg の投与後、ロスバスタチンの C _{max} が 1.3 倍、AUC が 2 倍上昇し、本剤 75mg の反復投与後、ロスバスタチンの C _{max} には影響せず、AUC が 1.4 倍上昇したとの報告がある。	本剤により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。

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 出血（脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）、吐血（頻度不明）、下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも 1%未満）、関節血腫（0.1%未満）、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明）等）

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、投与を中止し、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[8.2、8.4、8.5、8.7、10.2 参照]

11.1.2 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明）

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

11.1.3 肝機能障害、黄疸

ALT 上昇、γ-GTP 上昇、AST 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明）、肝炎（頻度不明）等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含

む)を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。
[8.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎 (0.1%未満)、好酸球性肺炎 (頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、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。

11.1.6 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 (頻度不明)

[8.1 参照]

11.1.7 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)、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明)

11.1.8 薬剤性過敏症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。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。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.9 後天性血友病 (頻度不明)

[8.6 参照]

11.1.10 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、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.1.11 インスリン自己免疫症候群 (頻度不明)

重度の低血糖を引き起こすことがある。[15.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液	皮下出血、貧血、紫斑 (病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病
肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	胆嚢炎、胆石症、黄疸	
消化器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐	腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉 (齦) 炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血	大腸炎 (潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、痔炎
代謝異常	中性脂肪上昇、CK 上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下	血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降	
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー、斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮膚疹、扁平苔癬
感覚器		眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常	味覚消失

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、高血圧、めまい	しびれ、筋骨格硬直 (肩こり、手指硬直)、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、流涙、気分変動	
循環器	浮腫、頻脈、不整脈	動悸、心電図異常、胸痛、脈拍数低下、徐脈	血管炎
腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性、腎機能障害	急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症
呼吸器		咳、気管支肺炎、胸水、痰	
その他	ほてり、関節炎、発熱、異常感 (浮遊感、気分不良)	多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP 上昇	筋痛、関節痛、女性化乳房

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能 (5 μ M ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67 $\pm$ 6.82、47.17 $\pm$ 5.71、54.11 $\pm$ 4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87 $\pm$ 5.10、39.41 $\pm$ 6.34、47.48 $\pm$ 3.60 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した²⁾。[16.4 参照]

15.1.2 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験³⁾及び複数の観察研究⁴⁾⁻⁷⁾において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

15.1.3 インスリン自己免疫症候群の発現は HLA-DR4(DRB1 * 0406)と強く相関するとの報告がある⁸⁾。なお、日本人は HLA-DR4(DRB1 * 0406)を保有する頻度が高いとの報告がある⁹⁾。[11.1.11 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg) を食後に単回経口投与した場合の SR26334 (主代謝物) の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁰⁾。

クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg・hr/mL)
1.9±0.8	2.29±0.46	6.9±0.9	8.46±1.36

(mean±S.D., n=12)
t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{1/2}: 半減期
AUC₀₋₄₈: 血漿中濃度時間曲線下面積 (0~48 時間)

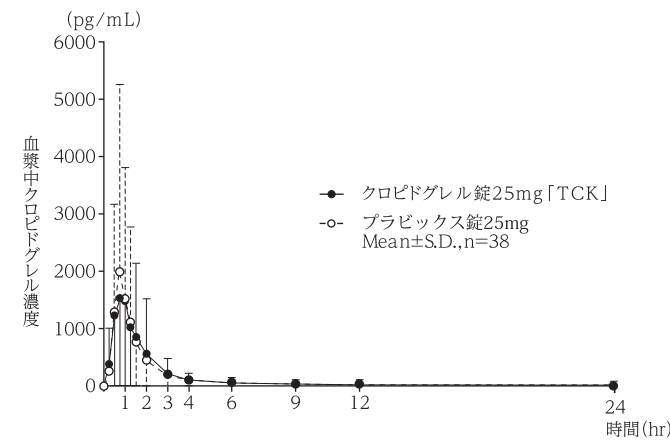
16.1.2 生物学的同等性試験

〈クロピドグレル錠 25mg 「TCK」〉

クロピドグレル錠 25mg 「TCK」とプラビックス錠 25mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 3 錠 (クロピドグレルとして 75mg) 健康成人男子に絶食単回経口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、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹¹⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠 25mg 「TCK」	2812.4±3543.6	2089.19±3395.76	0.87±0.43	4.89±3.33
プラビックス錠 25mg	2769.4±3704.6	2276.42±3290.87	0.74±0.25	4.11±2.60

(Mean±S.D., n=38)

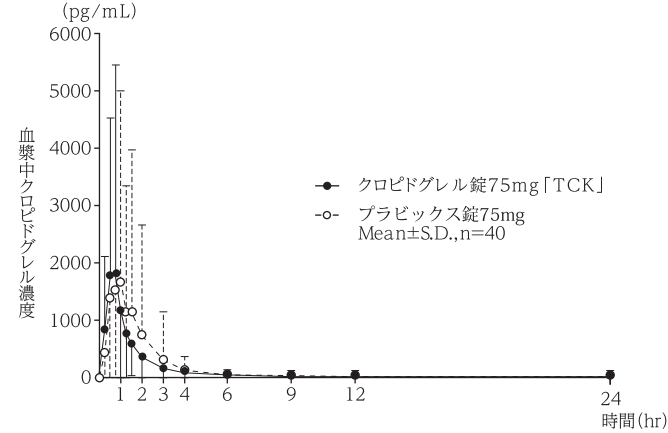


〈クロピドグレル錠 75mg 「TCK」〉

クロピドグレル錠 75mg 「TCK」とプラビックス錠 75mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (クロピドグレルとして 75mg) 健康成人男子に絶食単回経口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、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠 75mg 「TCK」	2636.0±3098.0	2255.29±3829.46	0.74±0.28	5.10±3.03
プラビックス錠 75mg	3328.9±5929.0	2206.77±3453.10	0.88±0.49	5.06±2.48

(Mean±S.D., n=40)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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

ラットに¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 5.0mg/kg) を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与 0.25~2 時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった¹³⁾。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない¹⁴⁾。

16.4 代謝

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に 2 つの経路で代謝される。すなわち、(1) エステラーゼにより非活性代謝物である SR26334 (主代謝物) を生成する経路と、(2) 薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物 H4 が生成される¹⁵⁾。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低く SR26334 が主に存在した。クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクローム P450 分子種は主に CYP2C19 であり、その他に CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 等が関与する¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。また、SR26334 は CYP2C9 を阻害し、グルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する^{19),20)} (*in vitro*)。[10.、15.1.1 参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg) を単回経口投与した場合、投与 5 日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約 92% に達し、尿中には約 41%、糞中には約 51% が排泄された²¹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度 (5~15mL/分) と中等度 (30~60mL/分) の 2 グループに分け、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg/日) を 8 日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べ SR26334 の AUC は低かった²²⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg/日) を 10 日間反復経口投与した結果、未変化体の C_{max} が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334 の薬物動態パラメータには差が認められなかった²³⁾ (外国人データ)。

16.6.3 CYP2C19 遺伝子多型を有する患者

健康成人を CYP2C19 の代謝能に応じて 3 群 (各群 9 例) に分け、クロピドグレルとして初日に 300mg、その後 75mg/日を 6 日間投与する試験を実施した。CYP2C19 の 2 つの遺伝子多型 (CYP2C19*2、CYP2C19*3) についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群 (PM 群) では、活性代謝物 H4 の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} が、野生型ホモ接合体群 (EM

群：CYP2C19*1/*1）と比較して低下した²⁾。なお、日本人におけるPMの頻度は、18～22.5%との報告がある²⁴⁾。

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型が活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19 遺伝子型 ^{注)}		
		EM	IM	PM
C _{max} (ng/mL)	300mg (1日目)	29.8±9.88	19.6±4.73	11.4±4.25
	75mg (7日目)	11.1±4.67	7.00±3.81	3.90±1.36
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	300mg (1日目)	39.9±16.8	25.7±6.06	15.9±4.73
	75mg (7日目)	11.1±3.79	7.20±1.93	4.58±1.61

(mean±S.D.)

注)

EM：CYP2C19*1/*1

IM：CYP2C19*1/*2あるいはCYP2C19*1/*3

PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3あるいはCYP2C19*3/*3

16.7 薬物相互作用

16.7.1 レパグリニド

健康成人にクロピドグレル硫酸塩（1日1回3日間、クロピドグレルとして1日目300mg、2～3日目75mg）を投与し、1日目と3日目にレパグリニド（0.25mg）を併用した結果、レパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、レパグリニドを単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、t_{1/2}は1.4及び1.2倍であった²⁰⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 セレキシパグ

健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、クロピドグレルを投与4日目に300mg（n=21）、投与5日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、投与4日目では1.35倍及び1.44倍に増加し、投与10日目は0.98倍及び1.14倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、投与4日目では1.69倍及び2.25倍、投与10日目では1.90倍及び2.70倍に増加した²⁵⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

〈クロピドグレル錠50mg「TCK」〉

クロピドグレル錠50mg「TCK」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に基づき、クロピドグレル錠25mg「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

虚血性脳血管障害患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（1,151例）における血管性事故の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩2.6%（15/578例）に対しクロピドグレル硫酸塩3.0%（17/573例）であり、クロピドグレル硫酸塩がチクロピジン塩酸塩と同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された（ハザード比0.977）。また、血液検査所見（白血球減少、好中球減少、血小板減少）、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、チクロピジン塩酸塩15.1%（87/578例）に対しクロピドグレル硫酸塩7.0%（40/573例）であり、クロピドグレル硫酸塩において有意に低かった（p<0.001）²⁷⁾。

クロピドグレル硫酸塩の主な副作用はγ-GTP上昇8.2%（47/575例）、ALT上昇7.5%（43/575例）、AST上昇5.9%

（34例）、皮下出血4.9%（28/575例）、Al-P上昇4.2%（24/575例）、鼻出血3.0%（17/575例）であった²⁸⁾。

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞））

非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（799例）における有効性イベント（死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行）の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52%（38/399例）に対しクロピドグレル硫酸塩10.25%（41/400例）であり、クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された（群間差点推定値-0.73%〔両側95%信頼区間：-4.87,3.41〕）。

一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3%（219/396例）に対しクロピドグレル硫酸塩44.9%（178/396例）とクロピドグレル硫酸塩で低かった（群間差点推定値10.35%〔両側95%信頼区間：3.43,17.28〕）。

クロピドグレル硫酸塩の主な副作用は、ALT増加15.2%（60/396例）、AST増加11.6%（46/396例）、γ-GTP増加9.3%（37/396例）、血中ALP増加6.1%（24/396例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57%（118/399例）に対しクロピドグレル硫酸塩が24.25%（97/400例）であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定ではクロピドグレル硫酸塩が有意に低かった（p=0.0358）。出血性イベント（有害事象）の発現率はクロピドグレル硫酸塩で7.75%（31/400例）、チクロピジン塩酸塩で5.01%（20/399例）（Pearson's χ^2 検定：p=0.1135）であり、出血性イベント（副作用）の発現率はクロピドグレル硫酸塩で2.00%（8/400例）、チクロピジン塩酸塩で2.01%（8/399例）（Pearson's χ^2 検定：p=0.9960）であった²⁹⁾。また、投与開始1～7日目に発現した出血性イベント（有害事象）はクロピドグレル硫酸塩で3.50%（14/400例）、チクロピジン塩酸塩で3.01%（12/399例）であった³⁰⁾。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62%（10/382例）、冠動脈バイパス術施行例では70.59%（12/17例）であったのに対し、クロピドグレル硫酸塩ではそれぞれ1.88%（7/373例）、59.26%（16/27例）であった。また、クロピドグレル硫酸塩の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休業期間が7日以上での症例では3/7例（42.9%）であったのに対し、同7日未満の症例では13/20例（65.0%）であった³¹⁾。[8.2、8.8 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（931例）において12週目までの主要心イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7%（発現割合：45/465例）に対しクロピドグレル硫酸塩9.0%（発現割合：43/466例）であった（ハザード比0.945〔両側95%信頼区間：0.622,1.436〕）。また、主要心・脳血管イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中）の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4%（発現割合：48/465例）に対しクロピドグレル硫酸塩9.0%（発現割合：43/466例）であり（ハザード比0.886〔両側95%信頼区間：0.587,1.337〕）、クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8%（199/500例）に対しクロピドグレル硫酸塩20.2%（101/499例）とクロピドグレル硫酸塩で低かった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目

までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩 30.9%（発現割合：159/465 例）に対しクロピドグレル硫酸塩が 8.9%（発現割合：47/466 例）であり、クロピドグレル硫酸塩が有意に低かった（stratified log-rank test^{注 1)}：p<0.0001、ハザード比 0.259 [両側 95%信頼区間：0.187,0.359]）。出血性イベントの 12 週目までの累積発現率はクロピドグレル硫酸塩 1.3%（発現割合：6/466 例）、チクロピジン塩酸塩 0.9%（発現割合：4/465 例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test^{注 1)}：p = 0.5292、ハザード比 1.497 [両側 95%信頼区間：0.422,5.306]）^{32),33)}。[8.8 参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

非 ST 上昇急性冠症候群患者 12,562 例を対象とした二重盲検比較試験（CURE）で、アスピリン 75～325mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量 300mg、維持量 75mg/日）についてプラセボを対照に、血管性事故（心血管死、心筋梗塞及び脳卒中）発症のリスク減少効果を検討し、クロピドグレル硫酸塩は 19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された（p<0.001）。また、血管性事故（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血）発症のリスク減少効果についても、クロピドグレル硫酸塩は 13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された（p<0.001）。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった（p=0.1251）。有害事象の発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 41.7%（2,612/6,259 例）、プラセボ群 40.1%（2,530/6,303 例）であり、両群でほぼ同等であった。プラセボ群よりもクロピドグレル硫酸塩群の発現率が 0.3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい 2.4%（148/6,259 例）、疲労 1.5%（93/6,259 例）、挫傷 1.4%（87/6,259 例）、発疹 1.1%（70/6,259 例）であった³⁴⁾。

〈末梢動脈疾患における血栓・血栓形成の抑制〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩 200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（431 例）において 12 週目までの血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩 0.9%（発現割合：2/216 例）に対しクロピドグレル硫酸塩 0.9%（発現割合：2/215 例）であり、クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用の 12 週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩 35.6%（発現割合：77/216 例）に対しクロピドグレル硫酸塩 15.5%（発現割合：35/215 例）とクロピドグレル硫酸塩が有意に低かった（stratified log-rank test^{注 2)}：p<0.0001、ハザード比 0.403 [両側 95%信頼区間：0.270, 0.603]）。クロピドグレル硫酸塩の主な副作用（発現率 2%以上）は、γ-GTP 増加及び ALT 増加がそれぞれ 2.3%（5/215 例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び重篤な副作用を複合した指標の 12 週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩 13.6%（発現割合：30/216 例）に対しクロピドグレル硫酸塩が 2.4%（発現割合：5/215 例）であり、クロピドグレル硫酸塩が有意に低かった（stratified log-rank test^{注 2)}：p<0.0001、ハザード比 0.161 [両側 95%信頼区間：0.062, 0.416]）。出血性有害事象の 12 週目までの累積発現率はクロピドグレル硫酸塩 8.4%（発現割合：19/215 例）、チクロピジン塩酸塩 7.0%（発現割合：15/216 例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test^{注 2)}：p=0.4478、ハザード比 1.300 [両側 95%信頼区間：0.659, 2.561]）^{35),36)}。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制及び末梢動脈疾患における血栓・血栓形成の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患等）19,185 例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）で、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）についてアスピリン 325mg/日を対照に、血管性事故（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症及び血管死）発症のリスク減少効果を検討し、クロピドグレル

硫酸塩は 8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された（p=0.045）。また、両群の有害事象発現率（クロピドグレル硫酸塩群 86.25%、アスピリン群 86.48%）に差は認められなかった（p=0.640）³⁷⁾。

注 1) アスピリンの前治療状況を因子とした stratified log-rank test

注 2) その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併症の有無、糖尿病の合併の有無を因子とした stratified log-rank test

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板の ADP 受容体サブタイプ P2Y₁₂³⁸⁾に作用し、ADP の結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する³⁹⁾。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集に対するクロピドグレル硫酸塩の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出された ADP による血小板凝集⁴⁰⁾を抑制することに基づくと考えられる⁴¹⁾。[8.7 参照]

18.2 血小板凝集抑制作用

クロピドグレル硫酸塩は *in vitro* では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP 刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する³⁹⁾。ラットではコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている^{40),41)}。健康成人男子 24 例にクロピドグレル 10～75mg/日を 10 日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加及び出血時間の延長が認められている⁴²⁾。

健康成人 10 例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ（初回投与 300mg、翌日以降は 75mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与）と非ローディングドーズ（75mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与）の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後 2 時間から血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）を示した。300mg のローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約 30～40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与初日の血小板凝集抑制率は約 15%であった⁴³⁾。

健康成人男子 15 例を対象にクロピドグレル（75mg を 1 日 1 回）を 10 日間反復投与後、最大血小板凝集能（5μM ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI)）の回復期間を検討した。その結果、クロピドグレルの最終投与後 7 日目には MAI は投与前値（クロピドグレル投与前 MAI±15%以内）に回復した⁴⁴⁾。[8.2 参照]

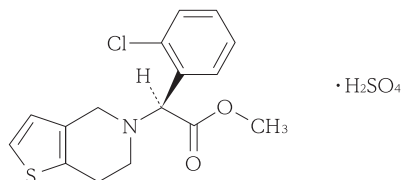
18.3 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。クロピドグレル硫酸塩は中大脳動脈血栓モデル（ラット）⁴⁵⁾、動静脈シャントモデル（ラット）⁴⁶⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル（イヌ）⁴⁷⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル（ウサギ）⁴⁸⁾、ステント留置動静脈シャントモデル（ウサギ）⁴⁸⁾において血栓形成を抑制し、中大脳動脈血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロピドグレル硫酸塩（Clopidogrel Sulfate）
化学名：Methyl (2S) -2- (2-chlorophenyl) -2- [6, 7-dihydrothieno [3, 2-c] pyridin-5 (4H) -yl] acetate monosulfate
分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S・H₂SO₄
分子量：419.90
融点：約 198℃（分解）

構 造 式：



性 状：白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。
水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)
にやや溶けやすい。
光によって徐々に褐色となる。
結晶多形が認められる。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈クロピドグレル錠 25mg「TCK」〉

100 錠 (10 錠 (PTP) $\times$ 10)

140 錠 (14 錠 (PTP) $\times$ 10)

〈クロピドグレル錠 50mg「TCK」〉

100 錠 (10 錠 (PTP) $\times$ 10)

〈クロピドグレル錠 75mg「TCK」〉

100 錠 (10 錠 (PTP) $\times$ 10)

140 錠 (14 錠 (PTP) $\times$ 10)

500 錠 (10 錠 (PTP) $\times$ 50)

23. 主要文献

- 1) Diener H C, et al.: Lancet. 2004 ; 364(9431): 331-337
- 2) Kobayashi M, et al. : J Atheroscler Thromb. 2015 ; 22 (11) : 1186-1196
- 3) Mega J L, et al. : N Engl J Med. 2009 ; 360 (4) : 354-362
- 4) Collet J P, et al. : Lancet. 2009 ; 373 (9660) : 309-317
- 5) Sibbing D, et al. : Eur Heart J. 2009 ; 30 (8) : 916-922
- 6) Giusti B, et al. : Am J Cardiol. 2009 ; 103 (6) : 806-811
- 7) Simon T, et al. : N Engl J Med. 2009 ; 360(4) : 363-375
- 8) Uchigata Y, et al. : Diabetes. 1995 ; 44 (10) : 1227-1232
- 9) Uchigata Y, et al : Human Immunol. 2000 ; 61 : 154-157
- 10) 生物学的同等性試験 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 25mg)
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 75mg)
- 13) ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 14) ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 15) クロピドグレルの推定代謝経路 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 16) Savi P, et al. : Thromb Haemost. 1994 ; 72 (2) : 313-317
- 17) 代謝に関与する薬物代謝酵素 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.1)
- 18) Simon T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 90 (2) : 287-295
- 19) 薬物代謝酵素に及ぼす影響 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.1)
- 20) Tornio A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2014 ; 96 (4) : 498-507
- 21) 健康成人における薬物動態 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 22) Deray G, et al. : Clin Drug Invest. 1998 ; 16 (4) : 319-328

- 23) Slugg P H, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 (4) : 396-401
- 24) Furuta T, et al. : Pharmacogenomics. 2007 ; 8 (9) : 1199-1210
- 25) Axelsen L, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2021 ; 87(1) : 119-128
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 50mg)
- 27) Fukuuchi Y, et al. : Cerebrovasc Dis. 2008 ; 25 (1-2) : 40-49
- 28) 第Ⅲ相試験 B (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.4.1)
- 29) 非 ST 上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験 (プラビックス錠：2007 年 10 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 30) 出血性イベント (プラビックス錠：2007 年 10 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.4.2)
- 31) 外因性要因 (プラビックス錠：2007 年 10 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.4.5)
- 32) Isshiki T, et al. : Int Heart J. 2012 ; 53 (2) : 91-101
- 33) 国内第Ⅲ相試験 (プラビックス錠：2011 年 12 月 22 日承認、審査報告書)
- 34) 非 ST 上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (プラビックス錠：2007 年 10 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 35) Shigematsu H, et al. : Ann Vasc Dis. 2012 ; 5 (3) : 364-375
- 36) 有害事象 (プラビックス錠：2012 年 9 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 37) アテローム血栓症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (プラビックス錠：2012 年 9 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 38) Hollopeter G, et al. : Nature. 2001 ; 409 (6817) : 202-207
- 39) Savi P, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 2001 ; 283 (2) : 379-383
- 40) Holmsen H : Eur J Clin Invest. 1994 ; 24 (Suppl1) : 3-8
- 41) CP/CPK 存在下での血小板凝集に対する作用 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 42) 反復投与試験 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 43) 健康成人における臨床薬理試験 (プラビックス錠：2007 年 10 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 44) 佐藤志樹 他：薬理と臨床. 2012 ; 22 (1) : 7-20
- 45) Umemura K, et al. : Thromb Res. 1995 ; 80 (3) : 209-216
- 46) ラットにおける抗血栓作用 (プラビックス錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 47) Yao S K, et al. : Circ Res. 1992 ; 70 (1) : 39-48
- 48) Herbert J M, et al. : Thromb Haemost. 1998 ; 80 (3) : 512-518

24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課
〒921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地
TEL 076-247-2132
FAX 076-247-5740

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社

金沢市久安 3 丁目 406 番地