

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

抗血小板剤

アスファネート配合錠 A81

Asphanate Tablets A81

制酸緩衝アスピリン錠剤

剤形	錠剤（素錠）	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	アスファネート配合錠 A81：1錠中 アスピリン……………81mg 炭酸マグネシウム……………22mg ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート…… 11mg	
一般名	和名	洋名
	アスピリン（JAN）	Aspirin（JAN）
	炭酸マグネシウム（JAN）	Magnesium Carbonate（JAN）
	ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート（JAN）	Dihydroxyaluminum Aminoacetate（JAN）
製造販売承認年月日	製造承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による）	
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2009年10月	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中北薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	中北薬品株式会社 製薬工場事業部 TEL：0567-32-1431 FAX：0567-32-2961 MAIL：goiken@mail.nakakita.co.jp 自社 HP http://www.nakakita.co.jp/	

本 IF は 2014 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にて
ご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1、医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2、IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3、IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4、利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	2
II. 名称に関する項目	3
III. 有効成分に関する項目	5
IV. 製剤に関する項目	8
V. 治療に関する項目	12
VI. 薬効薬理に関する項目	15
VII. 薬物動態に関する項目	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
IX. 非臨床試験に関する項目	31
X. 管理的事項に関する項目	33
X I. 文献.....	35
X II. 参考資料.....	36
X III. 備考.....	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アスピリンは、解熱・鎮痛・消炎剤として 1900 年代から約一世紀にわたり、広く世界中で使用されてきた薬物であり、解熱鎮痛作用以外にリウマチ疾患などの治療にも使用されてきた。副作用としては食欲不振、悪心などが知られており、連続投与される場合においては胃障害が問題となっている。副作用の発現は、高濃度のアスピリンが胃液中の強酸性状態により胃粘膜に付着し、局所刺激を生ずるためと考えられている。これらの副作用を低減するためのアスピリン製剤として、1錠中にアスピリン 81mg、制酸緩衝剤ダイアルミネート 33mg（炭酸マグネシウム 22mg、ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート 11mg）を配合し、解熱鎮痛剤として開発され使用されてきた。

アスファネート錠 81mg は、緩衝作用を持つダイアルミネートにより胃内の pH を 4~6 に一時的に上昇させ、胃中でアスピリンの溶解を促進して胃障害の発生を軽減している。

一方、アスピリンの抗血小板作用が初めて注目されたのは 1950 年代のことであり、1967 年には Weiss らが血小板凝集抑制作用を持つことを発見し、その後、Vane らは、アスピリンがアラキドン酸代謝におけるプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害することを明らかにした。

アスピリンは、世界的にも古くから知られている抗血小板薬であり、世界各地で実施されてきた複数の大規模な無作為化比較臨床試験によって虚血性心疾患や虚血性脳疾患などの血栓症への有効性が立証されている。アスファネート錠 81mg は、平成 12 年 3 月、ライオン株式会社（販売名：パップアリン 81mg 錠）を始めとする 6 社が共同で製造承認申請を実施し、平成 12 年 9 月 22 日製造承認を同時に取得、中北薬品株式会社が平成 12 年 11 月 28 日に発売を開始した抗血小板剤である。

アスファネート錠 81mg から販売名を変更し、アスファネート配合錠 A81 として平成 21 年 6 月 26 日に製造販売承認を取得し、平成 21 年 10 月に発売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 血小板のシクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害してトロンボキサン A₂ の生成を抑制することにより血小板の凝集を抑え、血栓の形成を抑える経口抗血小板薬である。
- (2) チクロピジンやジピリダモールなどの他の抗血小板薬とは異なった作用機序を有する。
- (3) 1 日 1 回の服用により持続性の血小板凝集抑制効果が得られ、その作用は 7~10 日（血小板の寿命）継続すると考えられている。
- (4) わが国でも標準的な抗血小板薬として主要な医学書や治療指針などに記載され、虚血性心疾患、虚血性脳疾患などの血栓性疾患に広く使用されてきた実績がある薬剤である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

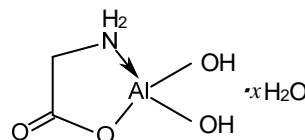
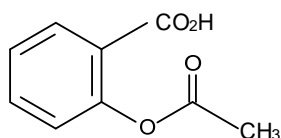
- (1) 和名
アスファネート配合錠A81
- (2) 洋名
Asphanate Tablets 81mg
- (3) 名称の由来
AspirinとDi-Alminateの合成語

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
アスピリン
炭酸マグネシウム
ジヒドロキシアリミニウム アミノアセテート
- (2) 洋名 (命名法)
Aspirin(JAN)
Magnesium Carbonate (JAN)
Dihydroxyaluminum Aminoacetate (JAN)
- (3) ステム
不明

3. 構造式又は示性式

アスピリン 炭酸マグネシウム ジヒドロキシアリミニウム
アミノアセテート



4. 分子式及び分子量

アスピリン：分子式： $C_9H_8O_4$
分子量：180.16

炭酸マグネシウム：分子式： $MgCO_3$
分子量：84.31

ジヒドロキシアリミニウム アミノアセテート
：分子式： $C_2H_6AlNO_4 \cdot xH_2O$ ($x=0\sim 2$)
分子量：135.06 (無水物)

5. 化学名 (命名法)

アスピリン：Acetylsalicylic Acid, 2-Acetoxybenzoic Acid
炭酸マグネシウム：Magnesium Carbonate
ジヒドロキシアリミニウム アミノアセテート
：Dihydroxyaluminum Aminoacetate

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

アスピリン：アセチルサリチル酸
ジヒドロキシアリミニウム アミノアセテート
：アルミニウムグリシネート

7. CAS登録番号

アスピリン : 50-78-2

炭酸マグネシウム : 23389-33-5

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート : 13682-92-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アスピリン：白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。

炭酸マグネシウム：白色のもろい塊又は粉末で、においはない。

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：白色の粉末又は粒で、においはなく、味はわずかに甘い。

(2) 溶解性

アスピリン：エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

炭酸マグネシウム：水、エタノール (95)、1-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に泡だって溶ける。

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：水又はエタノール (95) にほとんど溶けない。希塩酸又は水酸化ナトリウム試液に大部分溶ける。

(3) 吸湿性

アスピリン：湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

炭酸マグネシウム：該当資料なし

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

アスピリン：融点：約 136°C (あらかじめ溶液を 130°C に加熱しておく)

炭酸マグネシウム：該当資料なし

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

アスピリン：該当資料なし (成分中のアスピリンの pKa は 25°C で 3.49 である。)

炭酸マグネシウム：該当資料なし

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：該当資料なし

(6) 分配係数

アスピリン：ヘプタン/水は 0.03

炭酸マグネシウム：該当資料なし

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アスピリン：湿度、光によりサリチル酸と酢酸に分解され、湿度はその分解を加速する。

3. 有効成分の確認試験方法

(1) アスピリン

- 1) 本品 0.1g をとり、水 5mL を加えて 5~6 分間煮沸し、冷後、塩化鉄 (III) 試液 1~2 滴を加えるとき、液は赤紫色を呈する。
- 2) 本品 0.5g に炭酸ナトリウム試液 10mL を加えて 5 分間煮沸し、希硫酸 10mL を加えるとき、酢酸のにおいを発し、白色の沈殿を生じる。また、この沈殿をろ過して除き、ろ液にエタノール (95) 3mL 及び硫酸 3mL を加えて加熱するとき、酢酸エチルのにおいを発する。

(2) 炭酸マグネシウム

- 1) 本品 1g を希塩酸 10mL に溶かし、煮沸し、冷後、水酸化ナトリウム試液を加えて中和し、必要ならばろ過する。この液は日本薬局方一般試験法マグネシウム塩の定性反応 <1.09> を呈する。
- 2) 本品は日本薬局方一般試験法炭酸塩の定性反応 (1) <1.09> を呈する。

(2) ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート

- 1) 本品 0.5g をとり、希塩酸 5mL を加え、加温しながら振り混ぜる。冷後、水 20mL 及び水酸化ナトリウム試液を加えて中和するとき、ゲル状沈殿を生じる。沈殿をろ過して得たる液は日本薬局方一般試験法アルミニウム塩の定性反応 <1.09> を呈する。
- 2) 1) で沈殿をろ過して得たる液 0.2mL に水 5mL を加え、ニンヒドリン試液 1mL を加え、3 分間加熱するとき、液は紫色を呈する。

4. 有効成分の定量法

(1) アスピリン

本品を乾燥し、その約 1.5g を精密に量り、0.5mol/L 水酸化ナトリウム液 50mL を正確に加え、二酸化炭素吸尿管 (ソーダ石灰) を付けた還流冷却器を用いて 10 分間穏やかに煮沸する。冷後、直ちに過量の水酸化ナトリウムを 0.25mol/L 硫酸で滴定する (指示薬: フェノールフタレイン試液 3 滴)。同様の方法で空試験を行う。

0.5mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 45.04mg $C_9H_8O_4$

(2) 炭酸マグネシウム

本品約 0.4g を精密に計り、水 10mL 及び希塩酸 3.5mL を加えて溶かし、水を加えて正確に 100mL とする。この液 25mL を正確に量り、水 50mL 及び pH10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 5mL を加え、0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で <2.50> 滴定する (指示薬: エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 0.04g)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

本品 0.6g を精密に量り、水 35mL 及び希塩酸 6mL を加えて溶かす。更に水 250mL 及び L-酒石酸溶液 (1→5) 5mL を加え、更に 2, 2', 2''-ニトリロトリエタノール溶液 (3→10) 10mL、8mol/L 水酸化カリウム試液 10mL を加え、5 分間放置した後、0.01mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する (指示薬: NN 指示薬 0.1g)。ただし、滴定の終点は、液の赤紫色が青色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。(酸化カルシウム)

0.01mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1mL
=0.5608mg CaO

先に得た 0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液の消費量から酸化カルシウム (CaO) に対応する 0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液の量を差し引く。

0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1mL
=2.015mg MgO

酸化カルシウム (CaO) 1mg

=0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 0.36mL

(3) ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート

本品約 2.5g を精密に量り、希塩酸 15mL を加えて振り混ぜた後、水浴中で 20 分間加熱する。冷後、水を加えて正確に 500mL とし、ろ過する。ろ液 20mL を正確にとり、0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 25mL を正確に加え、pH4.8 の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 20mL を加えた後、5 分間煮沸する。冷後、エタノール (95) 55mL を加え、0.01mol/L 酢酸亜鉛液で滴定する (指示薬：ジチゾン試液 2mL)。ただし、滴定の終点は液の淡暗緑色が淡赤色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.01mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1mL
=0.5098mg Al₂O₃




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分、規格及び性状

区分：錠剤（素錠）

性状：本剤はわずかに芳香を有する淡橙色の素錠（二層錠）である。

表	裏	側面	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			8.0	3.6	190

(2) 製剤の物性

本剤は日局 15、一般試験法 崩壊試験法（1）錠剤を準用して試験を行うとき、これに適合し、5分以内に崩壊した。

(3) 識別コード

PTP 包装： N 3 0 1

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量（1錠中）

アスピリン：81mg

炭酸マグネシウム：22mg

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：11mg

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、プルラン、サッカリンナトリウム水和物、黄色 5 号アルミニウムレーキ、香料、タルク、ステアリン酸、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、硬化油、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 製剤包装（PTP）の安定性

1) 製剤中のアスピリンは徐々に分解し、遊離サリチル酸と酢酸を生じる。

製剤中の遊離サリチル酸含有量規格：アスピリン量の 1.0% 以下。

2) 安定性試験結果の概要

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、アスファネート配合錠 A81 は通常の市場流通下において安定であることが推測された。

(2) 開封後の安定性

吸湿により徐々に分解が進む。

アスファネート配合錠 A81 を無包装状態で 25°C70%RH、シャーレ上での保存において、錠剤中のアスピリン分解に伴って生じるサリチル酸生成量及び対アスピリン含量は下記の通りである。

	規格	Initial	3D	1W	2W	4W
性状	淡橙色の素錠でわずかに芳香を有する	淡橙色の素錠でわずかに芳香を有する	淡橙色の素錠でわずかに芳香を有する	淡橙色の素錠でわずかに芳香を有する	淡橙色の素錠でわずかに芳香を有する	淡橙色の素錠でわずかに芳香を有する
純度試験 (サリチル酸含有量(%))	1.0%以下	0.17	0.29	0.78	0.63	0.80
アスピリン含有量(%)	93~107	102.5	100.9	99.8	99.7	99.2

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

本品は日本薬局方外医薬品規格アスピリン・ダイアルミネート (アスピリン 81mg・炭酸マグネシウム 22mg・ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 11mg) 錠溶出試験により試験を行うとき、これに適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) アスピリン

- 1) 本品を粉末とし、その 0.23g (アスピリン 0.1g に対応する量) をとり、水 10mL を加えて 5~6 分間煮沸し、冷後、ろ過する。ろ液に塩化鉄 (III) 試液 1~2 滴を加えるとき、液は赤紫色を呈する。

(2) ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート

- 1) 本品を粉末とし、その 1.9g (ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 0.11g 又は炭酸マグネシウム 0.22g に対応する量) をとり、希塩酸 8mL を加え、加温しながら振り混ぜる。氷冷後、遠心分離し、上澄液を孔径 0.8 μ m 以下のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液をとり、水酸化ナトリウム試液を加えて中和するとき、ゲル状沈殿を生じる。沈殿をろ取り、希塩酸に溶かした液はアルミニウム塩の定性反応 (4) を呈する (ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート)。
- 2) 1) で沈殿をろ取して得たるろ液 0.4mL に水 5mL を加え、ニンヒドリン試液 1mL を加え、3 分間加熱するとき、液は紫色を呈する (ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート)。

10. 製剤中の有効成分の
定量法

(3) 炭酸マグネシウム

- 1) (2)の1)で沈殿をろ取して得たる液に水酸化ナトリウム試液を加えるとき、ゲル状沈殿を生じ、この一部にヨウ素試液を加えるとき、沈殿は暗褐色に染まる。また、他の一部に過量の水酸化ナトリウム試液を加えても沈殿は溶けない。
- 2) 本品の粉末は日本薬局方一般試験法炭酸塩の定性反応<1.09>(1)を呈する。

(1) アスピリン

本品 20 個以上をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。その約 1.17g (アスピリン (C₉H₈O₄) 0.5g に対応する量) を精密に量り、クエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) 60mL を加えて振り混ぜた後、クエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) を加えて正確に 100mL とし、遠心分離して上澄液を試料原液とする。試料原液 2mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、更にクエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) を加えて 100mL とし、試料溶液とする。別にアスピリン標準品をデシケーター (シリカゲル) で 5 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、クエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、更にクエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) を加えて 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するアスピリンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\begin{aligned} & \text{アスピリン (C}_9\text{H}_8\text{O}_4\text{) の量 (mg) =} \\ & \text{アスピリン標準品の量 (mg) } \times \text{Q}_T / \text{Q}_S \times 10 \end{aligned}$$

内標準溶液 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン 0.1g をとり、クエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) を加えて溶かし、230mL とした液。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

カラム：内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5~10 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 0.68g を水に溶かし、1000mL とした液に、リン酸を pH2.5 になるまで加えた液/メタノール混液 (3:2)

流量：アスピリンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：アスピリン 0.01g、サリチル酸 4mg 及び 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン 4mg にクエン酸のアセトニトリル溶液 (1→500) を加えて溶かし、100mL とする。この液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、アスピリン、サリチル酸、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの順に溶出し、アスピリンとサリチル酸の分離度及びサリチル酸と 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの分離度がそれぞれ 5 以上のものを用いる。

(2) ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート

本品 10 個 (ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 0.11g 又は炭酸マグネシウム 0.22g に対応する量) をとり、希塩酸 30mL を加えて振り混ぜた後、水浴中で 20 分間加熱する。冷後、水を加えて正確に 100mL とし、遠心分離する。上澄液をろ過し、最初のろ液 20mL は除き、次のろ液 20mL を正確に量り、0.01mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 30mL を正確に加え、水 10mL 及び pH4.8 の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 20mL を加えた後、5 分間煮沸する。冷後、エタノール (95) 55mL を加え、0.01mol/L 酢酸亜鉛液で滴定する (指示薬: ジチゾン試液 2mL)。ただし、滴定の終点は液の淡暗緑色が淡赤色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.01mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1mL
=0.5098mg Al_2O_3

(3) 炭酸マグネシウム

(2) で得たる液 10mL を正確に量り、水 100mL、2, 2', 2'' - ニトリロトリエタノール 15mL 及び pH10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 20mL を加え、0.02mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する (指示薬: エリオクロムブラック T 試液 3 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.02mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1mL
=0.8061mg MgO

- | | |
|-----------------------|--------|
| 11. カ価 | 該当しない |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 該当資料なし |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 該当しない |
| 14. その他 | 該当しない |

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
 - 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）
 - 心筋梗塞
 - 虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞）
- ・ 冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制
- ・ 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

- ・ 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合：
通常、成人には1錠（アスピリンとして81mg）を1回量として、1日1回経口投与する。なお、症状により1回4錠（アスピリンとして324mg）まで増量できる。
- ・ 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合：
急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- ・ 空腹時の投与は避けることが望ましい。
- ・ 心筋梗塞及び経皮経管冠動脈形成術に対する投与に際しては、初期投与量として維持量の数倍が必要とされていることに留意すること¹⁾。
- ・ 原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい²⁾。
- ・ 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているため、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー等³⁾の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい^{2) 3)}。
- ・ 川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

主な学術雑誌に掲載された論文等の臨床成績は次のとおりである。

1) 狭心症

①慢性安定狭心症

スウェーデンで安定狭心症 2,035 名について、「プラセボ+ソタロール」を対照に「アスピリン (75mg/日) +ソタロール」の有効性が検討された結果、「心筋梗塞+突然死」が有意に減少した⁸⁾。

②不安定狭心症

アメリカで不安定狭心症 1,266 名についてアスピリン (324mg/日) の有効性が検討された結果、「死亡+心筋梗塞」や非致死的心筋梗塞がアスピリン群で有意に抑制された⁹⁾。スウェーデンで「不安定狭心症+non-Q心筋梗塞」796 名についてアスピリン (75mg/日) の有効性が検討された結果、「死亡+心筋梗塞」が有意に抑制された¹⁰⁾。出血性の副作用はまれで軽度であったが、消化管障害は3ヵ月後に増加した。

2) 心筋梗塞

①心筋梗塞の再発防止

抗血小板薬の無作為化比較臨床試験のメタアナリシスは、アスピリンに代表される抗血小板薬が、高リスク患者の脳卒中、心筋梗塞及び血管死(以下、血管事故という)発生リスクを有意に減少することを示した。アスピリンの至適用量は 75~325mg/日であった¹¹⁾。国内の急性心筋梗塞の患者 723 名を対象とした無作為化比較臨床試験では、心筋梗塞の再発がアスピリン 81mg/日群で有意に抑制された。アスピリンの副作用は、消化管の不快症状 4 例、消化管出血 1 例及び出血異常 2 例であった¹²⁾。

②急性心筋梗塞

急性心筋梗塞の 17,187 名を対象として、イギリスで実施された無作為化比較臨床試験 (ISIS-2) では、アスピリン (162.5mg/日) を 5 週間投与した結果、アスピリン群の血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死性脳梗塞が有意に減少した¹³⁾。

3) 虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血性発作 (TIA)、脳梗塞)

TIA あるいは軽度の虚血性脳卒中の患者 1,360 例について低用量のアスピリン (75mg/日) の有効性を検討したスウェーデンの大規模臨床試験 (SALT) の結果、「脳卒中+死亡」は有意に減少し、脳卒中、TIA、心筋梗塞の発症も減少した¹⁴⁾。消化管出血の副作用はアスピリン群で有意に多かった。また、抗血小板薬の無作為化比較臨床試験のメタアナリシスは、アスピリンに代表される抗血小板薬が、高リスク患者の血管事故発生リスクを有意に減少することを示した。アスピリンの至適用量は 75~325mg/日であった¹¹⁾。

4) 冠動脈バイパス術 (CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 施行後における血栓・塞栓形成の抑制

抗血小板薬の無作為化比較臨床試験のメタアナリシスは、アスピリンに代表される抗血小板薬が PTCA、CABG などの心血管術後の血管事故発生リスクを有意に減少することを示した^{11,15)}。

5) 健常人に対する一次予防を目的とした抗血小板療法

有効性は確立されていない。

6) 川崎病

川崎病患者 306 例を対象として、川崎病の急性期治療に対するアスピリン療法 (50mg/kg、分 2)、フルルビプロフェン療法及びプレドニゾロン+ジピリダモール療法の間で、冠動脈異常所見出現頻度を比較したプロスペクティブ研究の結果、30 病日、60 病日のいずれの時点でもアスピリン療法が他の療法より優れていた¹⁶⁾。副作用による投与中止は肝機能障害 6 例、汎血球減少症 1 例があった。さらに、60 病日の時点で冠動脈後遺症を残していた症例を対象とした発病後 1 年及び 2 年の追跡調査成績でも、アスピリン群が他の 2 群に対して成績が優れる傾向にあった¹⁷⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ワルファリンカリウム、ヘパリン製剤、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、ウロキナーゼ、t-PA 製剤

2. 薬理作用

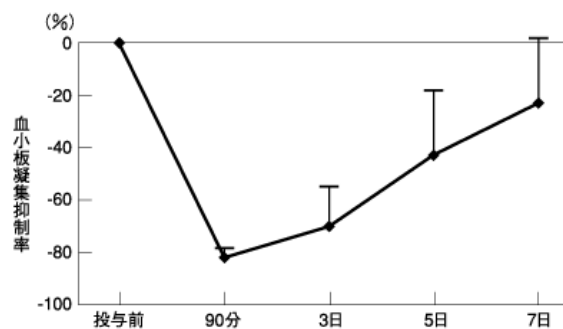
(1) 作用部位・作用機序

1) 血小板凝集抑制作用

低用量アスピリンの経口投与は、虚血性脳疾患患者¹⁸⁾、虚血性心疾患患者¹⁹⁾及び川崎病患者²⁰⁾においてADP、コラーゲン等による血小板凝集を抑制する。高用量のアスピリンは、解熱、鎮痛、抗炎症作用を示す²¹⁾。

作用機序：アスピリンは、そのアセチル基によって血小板シクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害して血小板のトロンボキサンA₂ (TXA₂) の産生を抑制することにより、血小板凝集を抑制し血小板血栓の形成を阻止する²¹⁾。一方、アスピリンの主代謝物であるサリチル酸は、抗炎症効果はアスピリンと同程度の効力を示すものの、血小板凝集抑制作用は示さない²²⁾。アスピリンは、血管内皮細胞のシクロオキシゲナーゼも阻害してプロスタサイクリン (PGI₂) の生成も抑制し、その結果、血小板凝集抑制作用が減弱される可能性が指摘されてきた (アスピリンジレンマ)。そのため低用量アスピリン (75mg/日～325mg/日) の経口投与が推奨されている。

アスピリンの経口投与後、アスピリンの血中濃度半減期は短いにもかかわらず、TXA₂産生抑制作用や血小板凝集抑制作用は血小板の寿命期間 (7～10日) 継続する。これは、アスピリンのアセチル基によるシクロオキシゲナーゼ阻害作用は不可逆的であり、かつ血小板はシクロオキシゲナーゼの合成能を有しないためと考えられている²¹⁾。



日本人の健常成人男子に本品1錠 (アスピリンとして81mg) を経口投与した場合のコラーゲン1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 刺激による血小板凝集に対する抑制率の経日変化²³⁾

2) 川崎病

川崎病の急性期において、アスピリンは高用量投与による抗炎症作用²¹⁾により血管や心筋の炎症を抑えて心血管後遺症の発生を抑制するとともに、発熱などの臨床症状を改善することを目的として使用される。そして、解熱後から慢性期においては、低用量投与による血小板凝集抑制作用により血栓形成を抑制することを目的として使用される²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

「V.治療に関する項目 - 3. 臨床成績 - (2) 臨床効果」の項参照

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

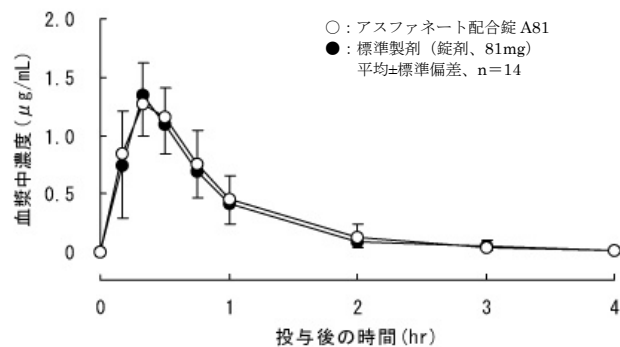
アスピリンの抗血小板作用とその血中薬物濃度との間には相関性は認められない。

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男性に本剤 1 錠を絶食単回経口投与したときの T_{max} は約 0.37 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

アスファネート配合錠 A81 と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アスピリンとして 81mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中アスピリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行なった結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

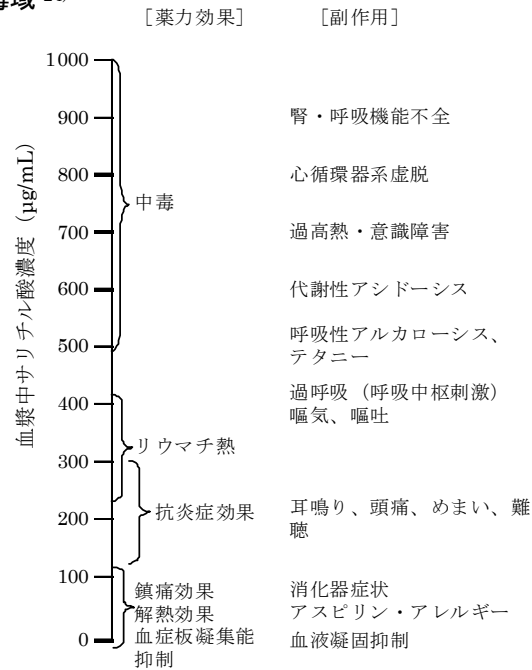


薬物動態パラメータ（平均±標準偏差、n=14）

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄ (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アスファネート配合錠 A81	81	1.25±0.27	1.39±0.21	0.37±0.12	0.599±0.159
標準製剤 (錠剤、81mg)	81	1.16±0.22	1.43±0.24	0.36±0.11	0.698±0.566

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。

(4) 中毒域²⁴⁾



(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

アスピリン:

経口: 50~80%

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

サリチル酸の腎クリアランスは尿 pH に大きく依存し、低 pH では 5%未満であるが、pH > 6.5 では 85%以上になる。

(6) 分布容積

サリチル酸約 0.2L/kg (常用量投与時)

(7) 血漿蛋白結合率

アスピリン:

約 90%(血中サリチル酸濃度 100 µg/mL 以下)、約 75%(血中サリチル酸濃度 400 µg/mL 以上)。各種病態で低アルブミン血症が存在する場合、尿毒症時のように結合親和性が変化する場合に低下し、それに伴い分布量も低下する。[外国データ]

3. 吸収

吸収部位：胃、小腸上部
経路：該当資料なし
吸収率：成人（経口）：80～100%
腸肝循環：該当資料なし

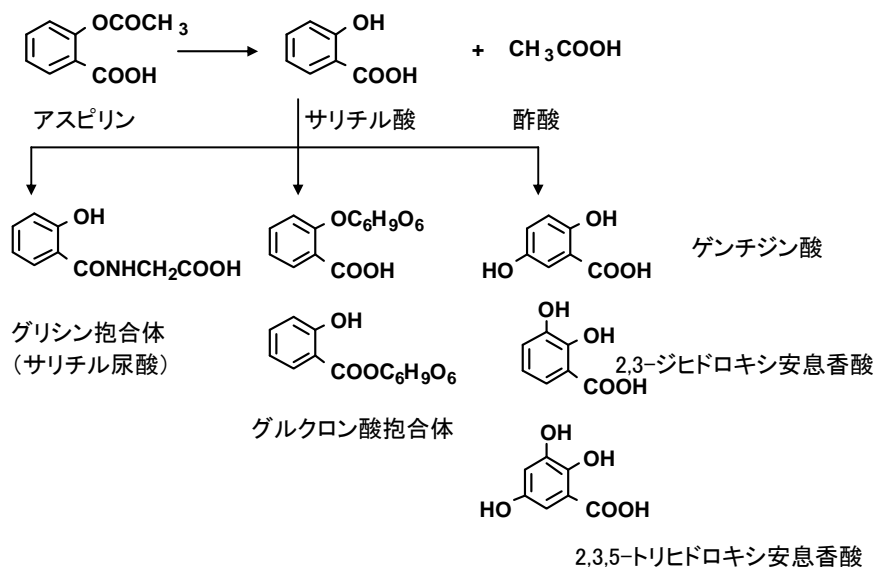
4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
通過性あり
- (2) 血液-胎盤関門通過性
移行性あり
- (3) 乳汁への移行性
移行性あり
- (4) 髄液への移行性
髄液への移行性あり
- (5) その他の組織への移行性
関節液、唾液、腹腔液中に移行する

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

吸収されたアスピリンは体内の諸臓器組織（血清、肝、腎）でエステラーゼにより速やかに加水分解されてサリチル酸と酢酸を生じる。例えば 0.65g を投与すると、1 時間後の血漿中アスピリンは全サリチル酸の約 30% に過ぎない。代謝産物はサリチル酸ナトリウムの場合と同様で、グリシン抱合体(サリチル尿酸)(約 50%)、グルクロン酸抱合体(約 25%)水酸化体のゲンチジン酸(4～8%)、2,3-ジヒドロキシ安息香酸、2,3,5-トリヒドロキシ安息香酸などである。ゲンチジン酸は解熱鎮痛作用を有している。リウマチ患者は正常人に比べてゲンチジン酸の排泄が多く、グリシン抱合体が少ないという。アスピリンはプロスタグランジン生合成酵素のシクロオキシゲナーゼを非可逆的にアセチル化して阻害する。



- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
初回通過効果あり。50~80%が初回通過効果およびそれ以前に加水分解される。
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
代謝物の一部に薬理活性 (解熱鎮痛作用) あり。
ゲンチジン酸は解熱鎮痛作用を有する。
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
サリチル酸の血中濃度半減期は、300~650mg 投与時には 3.1~3.2 時間、1000mg 投与時は 5 時間、2000mg 投与時には 9 時間と投与量により増加し、尿中排泄は減少する。
6. 排泄
- (1) 排泄部位及び経路
尿中排泄：アスピリンは完全に代謝されるので、未変化体は排泄されない。代謝物は主に腎ろ過と尿細管分泌により尿中に排泄される。
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
小児(10ヶ月~14才で、川崎病、若年性関節リウマチ等の疾患の治療のため、アスピリンを長期投与した患児)の最大アスピリン排泄速度：94mg/kg/日 (アスピリン 28~100mg/kg/日、分3)。アルカリ性尿で促進され、酸性尿で抑制される。
7. 透析等による除去率
- (1) 腹膜透析
45~90mL/min
- (2) 血液透析
35~100mL/min
- (3) 直接血液灌流
81mL/min

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	<p>(1) 本剤及び本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 消化性潰瘍のある患者（ただし、「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照） [胃出血の発現又は消化性潰瘍が悪化するおそれがある。]</p> <p>(3) 出血傾向のある患者 [出血を増強するおそれがある。]</p> <p>(4) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発するおそれがある。]</p> <p>(5) 出産予定日 12 週以内の妊婦 [「Ⅷ.安全性（使用上の注意）に関する項目 - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(6) 低出生体重児、新生児又は乳児 [錠剤である本剤の嚥下が不能である。]</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<p>(1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 [消化性潰瘍が再発するおそれがある。]</p> <p>(2) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [副作用が強くあらわれることがある。]</p> <p>(3) 出血傾向の素因がある患者 [出血を増強するおそれがある。]</p> <p>(4) 肝障害又はその既往歴のある患者 [副作用が強くあらわれることがある。]</p> <p>(5) 腎障害又はその既往歴がある患者 [副作用が強くあらわれることがある。]</p> <p>(6) 高血圧の患者 [血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。]</p> <p>(7) 過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(8) 気管支喘息のある患者 [喘息発作が誘発されるおそれがある。]</p> <p>(9) アルコール飲料の常用者 [胃出血の危険性が増加することがある（「7. 相互作用」の項参照）]</p> <p>(10) 高齢者</p>

〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

- (11) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある婦人

〔「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項」参照〕

- (12) 小児

〔「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項、「11. 小児等への投与」の項参照〕

- (13) 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前 1 週間以内の患者

〔失血量を増加させるおそれがある。〕

- (14) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。〕

- (15) 月経過多の患者

〔月経血が増加するおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。

〔ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST(GOT)・ALT(GPT)・LDH・CK(CPK)の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕

- (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。

〔「5. 慎重投与内容とその理由」の項及び「7. 相互作用」の項参照〕

- (3) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。

- (4) 川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行い異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。

- (5) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けさせることが望ましい。〔「7. 相互作用」の項参照〕

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズブロマロン		尿酸排泄促進剤の尿酸排泄作用を減弱させる。	本剤が尿酸排泄促進剤の尿酸排泄に拮抗する。
抗凝固剤	クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど、慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。
	血液凝固阻止剤 ヘパリン製剤 ダナパロイドナトリウム 第 Xa 因子阻害剤 リバーロキサバン等 抗トロンビン剤 ダビガトラン エテキシラー トメタンスルホン酸塩等 トロンボモデュリン アルファ等	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール クロピドグレル硫酸塩 トロンボキササン合成酵素阻害剤 オザグレネルナトリウム プロスタグランジン E ₁ 製剤 E ₁ 及び I ₂ 誘導体制剤 ベラプロストナトリウム等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等		これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 製剤等			

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 インシュリン製剤 トルブタミド等	血糖降下作用を増強することがあるので注意し、必要があれば減量する。	サリチル酸自身が血糖降下作用をもつ。また、血漿蛋白と結合したスルホニル尿素系血糖降下剤(トルブタミド等)と置換し、遊離のスルホニル尿素系血糖降下剤が増加すると考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等)が増強されることがある。	本剤(高用量投与時)は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、本剤はメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。
リチウム製剤	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすおそれがある。	本剤の腎臓におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、リチウムの腎排泄が減少し、血中濃度が上昇するためと考えられる。
チアジド系利尿剤	利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎臓におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、水・ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。
フロセミド アゼセミド ピレタニド	本剤の副作用が増強することがある。	腎臓の排泄部位にて本剤と競合する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム フェノプロフェンカルシウム等	非ステロイド性消炎鎮痛剤の血中濃度が低下し、作用を減弱することがある。 出血を増加し、腎機能低下をもたらすことがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤の吸収阻害あるいは血漿蛋白結合部位での遊離置換が考えられている。 機序は不明である。
イブプロフェン ナプロキセン	本剤の血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	イブプロフェンが血小板のシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)と本剤の結合を阻害するためと考えられる。
オキシカム系消炎鎮痛剤 ピロキシカム等	両剤又は一方の薬剤の副作用の発現頻度を増加させるおそれがある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミノプロフェン	ラットの実験でアスピリンの胃潰瘍を増強したとの報告がある。	アスピリンの胃粘膜バリアー破壊作用にアルミノプロフェンの胃障害が相乗的に作用し、増悪すると考えられている。
ニトログリセリン	ニトログリセリンの作用を減弱するおそれがある。	本剤は血管内皮細胞から産生され血管拡張作用を有するプロスタグランジン ₂ 等の生合成を阻害し、ニトログリセリンの血管拡張作用を減弱させる可能性が考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 ニューキノロン系抗菌剤	テトラサイクリン系抗生物質又はニューキノロン系抗菌剤の作用を減弱させ、抗菌力が低下する。	制酸緩衝剤ダイアルミネートが消化管内でテトラサイクリン系抗生物質又はニューキノロン系抗菌剤と難溶性のキレートを作り、これらの医薬品の消化管からの吸収を阻害し、血中濃度が低下するためと考えられている。
副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン コルチゾン酢酸エステル メチルプレドニゾン等	高用量の本剤とこれらの薬剤の併用時、これらの薬剤を減量する際、本剤の血中濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意する。	副腎皮質ホルモン剤は、サリチル酸の腎排泄と肝代謝を著しく増加し、サリチル酸濃度を治療域以下にするといわれており、副腎皮質ホルモン剤との併用時には、サリチル酸の投与量を増量することがあるので、副腎皮質ホルモン剤を減量又は中止するときには注意する。
乳酸ナトリウム	本剤の尿中排泄を増加することがある。	乳酸ナトリウムのアルカリ化作用により、本剤の尿中排泄が促進するためと考えられる。
バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリンは血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
アセタゾラミド	アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)	ACE阻害剤の降圧作用が減弱することがある。	本剤はACE阻害剤のプロスタグランジン合成作用に拮抗する。
β-遮断剤	β-遮断剤の降圧作用が減弱することがある。	本剤がプロスタグランジン合成を抑制し、β-遮断剤の降圧作用に拮抗する。
ドネペジル塩酸塩	消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物、シクロスポリン	腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明。
プロスタグランジン D ₂ 、トロンボキサン A ₂ 受容体拮抗剤 セラトロダスト ラマトロバン	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討(in vitro)において、本剤によりこれら薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤が本剤と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
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 塩酸セルトラリン等	皮膚の異常出血(斑状出血、紫斑等)、出血症状(胃腸出血等)が報告されている。	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傾向が増強すると考えられる。
アルコール	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）

①ショック、アナフィラキシー：

ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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出血：

脳出血等の頭蓋内出血：脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：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。

肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等：肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等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）、剥脱性皮膚炎：

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、剥脱性皮膚炎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。

④再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少：

再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少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。

⑤喘息発作の誘発：喘息発作を誘発することがある。

⑥肝機能障害、黄疸：

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸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。

⑦消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍：

下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍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。

(3) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	5%未満～0.1%	0.1%未満
消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感	
過敏症	蕁麻疹	発疹、浮腫	
皮膚	そう痒、皮疹、膨疹、発汗		
精神神経系	眩暈、興奮	頭痛	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		
腎臓			腎障害
循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛	
呼吸器	過呼吸、気管支炎、鼻出血	鼻炎	
感覚器	角結膜炎	耳鳴、難聴	
血液			貧血
その他	代謝性アシドーシス	倦怠感	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 禁 忌：本剤及び本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 慎重投与：過敏症の既往歴のある患者
- 3) 副 作 用：重要な副作用

ショック、アナフィラキシー：

ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、出血浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以上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. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。[妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。]

11. 小児等への投与

- (2) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。〕
- (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。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕
- (1) 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤である本剤の嚥下が不能であることから、投与しないこと。
- (2) 幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。
- (3) 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。腎障害またはその既往歴のある川崎病の患者ならびに低出生体重児の川崎病の患者に注意すること。川崎病の治療において肝機能障害⁴⁾の報告があるので適宜肝機能検査を行い、注意すること。〔「VIII.安全性（使用上の注意）」に関する項目 - 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照〕
- (4) 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「VIII.安全性（使用上の注意）」に関する項目 - 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照〕
- (5) 本剤投与中の 15 歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「VIII.安全性（使用上の注意）」に関する項目 - 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(1) 症状：

悪心、嘔吐、口渇、下痢、頭痛、眩暈、耳鳴り、難聴、興奮、痙攣、過呼吸、昏睡などの症状を示す。酸塩基平衡異常と電解質異常が生じることがあり、発熱と脱水を併発する。過呼吸のとき呼吸性アルカローシスを生じ、すぐに代謝性アシドーシスが生じる。

(2) 機序：

肝臓のサリチル酸代謝能に限界があるため、サリチル酸の血中濃度が高くなるとクリアランスが減少し、半減期が増加する。

(3) 処置：

催吐、胃洗浄を行い、その上で活性炭や下剤を投与することも有用。ブドウ糖輸液などにより体液と電解質のバランスの維持を図る。小児の高熱には、スポンジ浴を行う。炭酸水素ナトリウムの静脈注射などによりアシドーシスを補正すると共に尿のアルカリ化を図る。重篤な場合、血液透析、腹膜灌流などを考慮する。

14. 適用上の注意	該当しない
15. その他の注意	(1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。 (2) <i>In vitro</i> の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤(ジドブジン)のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある ⁵⁾ 。
16. その他	該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀ mg/kg)

マウス 経口 : 1,100、ラット 経口 : 1,360。腹腔内 : 500。

ウサギ 経口 : 1,800、イヌ (LD mg/kg) 経口 : 2,000~4,000

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験において、雌雄ラットにアスピリン 375、750 及び 1,500mg/kg/日を3ヵ月連続経口投与したところ、375mg/kg/日投与群では、体重変化、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血清の生化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査その他の検査項目で、対象群との間に特記すべき変化は認められなかった。

亜急性毒性試験におけるラットの静脈内投与による最大無作用量(アスピリン量)は 125mg/kg/day (臨床常用量の約6倍)と推定された。

慢性毒性試験におけるラットの静脈内投与による最大無作用量(アスピリン量)は 63mg/kg/day (臨床常用量の約3倍)と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

母動物および胎仔に対する影響:ラット(Wister系)の妊娠9~11日、9~14日および12~14日にアスピリンの165、330、660mg/kg/日をそれぞれ経口投与した。その結果、660mg投与群では、いずれの投与期間においても母動物の死亡が比較的多く、また、胎仔の吸収および浸軟も極めて多く、生存胎仔の全例に何らかの形態異常が認められた。330mg投与群では外表奇形および骨格異常が妊娠9~11日投与群で196例中5例および15例、9~14日投与で124例中15例および38例、12~14日投与で168例中2例および0例でみられた。330および660mg投与群でみられた主な異常は上口唇裂、口蓋裂、無(小)眼症、腹壁裂、手関節屈曲(前腕骨一部欠損および短小)、肋骨・椎骨異常であった。165mg投与群では妊娠9~11日投与で1例/173例、9~14日投与で5例/183例に脊椎裂、無(小)眼症がみられた。なお、165および660mg投与群の妊娠12~14日投与では外表奇形および骨格異常は認められなかった。妊娠21日(満期)のラットに100mg/kgを単回投与した試験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。

(4) その他の特殊毒性

胃粘膜刺激性

制酸緩衝アスピリン製剤とアスピリンの胃障害の発生度合を腺胃部における潰瘍の長さおよび胃出血を指標として、非幽門結紮ラットについて比較した結果、制酸緩衝アスピリン製剤は単味アスピリンに比較して胃障害の発生が有意に少なかった。

X. 管理的事項に関する項目

- | 1. 規制区分 | 該当しない | | | | | | | | |
|---------------------|--|---------------|-----------|---------|----------------|------------------|---------------|----|---|
| 2. 有効期間又は使用期限 | 使用期限：3年 | | | | | | | | |
| 3. 貯法・保存条件 | 湿気を避け、室温保存 | | | | | | | | |
| 4. 薬剤取り扱い上の注意点 | <p>(1) 薬局での取り扱いについて
長期間保存する場合には、アルミピロー包装の状態での保管すること。</p> <p>(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
本剤は吸湿により分解されるので、患者に手渡す場合には PTP シート包装の状態での交付すること。</p> | | | | | | | | |
| 5. 承認条件等 | 該当しない | | | | | | | | |
| 6. 包装 | <p>PTP 包装：500錠（10錠×10シート×5）
1,000錠（10錠×10シート×10）
2,000錠（10錠×10シート×20）</p> | | | | | | | | |
| 7. 容器の材質 | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">容器</th> <th style="width: 50%;">材質</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PTP シート</td> <td>ポリ塩化ビニル、金属</td> </tr> <tr> <td>アルミピロー</td> <td>ポリエチレン、金属</td> </tr> <tr> <td>外箱</td> <td>紙</td> </tr> </tbody> </table> | 容器 | 材質 | PTP シート | ポリ塩化ビニル、金属 | アルミピロー | ポリエチレン、金属 | 外箱 | 紙 |
| 容器 | 材質 | | | | | | | | |
| PTP シート | ポリ塩化ビニル、金属 | | | | | | | | |
| アルミピロー | ポリエチレン、金属 | | | | | | | | |
| 外箱 | 紙 | | | | | | | | |
| 8. 同一成分・同効薬 | <p>同一成分薬：製品名（製造販売元）</p> <p style="padding-left: 40px;">バファリン配合錠 A81（ライオン＝エーザイ）</p> <p style="padding-left: 40px;">バッサミン配合錠 A81（テバ製薬）</p> <p style="padding-left: 40px;">バイアスピリン錠 100mg（バイエル薬品）</p> <p>同効薬：アスピリン、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、
ジピリダモール</p> | | | | | | | | |
| 9. 国際誕生年月日 | 不明 | | | | | | | | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">製品名</th> <th style="width: 33%;">製造販売承認年月日</th> <th style="width: 33%;">承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アスファネート配合錠 A81</td> <td>平成 21 年 6 月 26 日</td> <td>22100AMX01239</td> </tr> </tbody> </table> | 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | アスファネート配合錠 A81 | 平成 21 年 6 月 26 日 | 22100AMX01239 | | |
| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | | | | | | | |
| アスファネート配合錠 A81 | 平成 21 年 6 月 26 日 | 22100AMX01239 | | | | | | | |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2009年9月25日 | | | | | | | | |

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
- 2005年10月31日
 効能・効果追加
 ・川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）
 用法・用量の追加
 ・川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合：
 急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
- 該当しない
14. 再審査期間
- 該当しない
15. 投与期間制限医薬品に関する情報
- 該当しない
16. 各種コード
- | 包装単位 | HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト電算処理
システムコード |
|-------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| PTPシート500錠 | 1141924010104 | 3399100F1086 | 621419201 |
| PTPシート1000錠 | 1141924010105 | 3399100F1086 | 621419201 |
| PTPシート2000錠 | 1141924010106 | 3399100F1086 | 621419201 |
17. 保険給付上の注意
- 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1)ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction:J. Am. Coll. Cardiol.,28(5), 1328～1428 (1996)
- 2)日本小児循環器学会、川崎病急性期治療のガイドライン (2003)
- 3)日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会合同研究班、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン：Circulation Journal 67 Suppl. IV: 1111～1173(2003)
- 4)赤木禎治ら：総合臨床 44(10),2410～2412 (1995)
- 5)Sim, S.M. et al. : Br. J. Clin. Pharmac.,32, 17～21 (1991)
- 6)Benedek, I.H. et al.:J. Clin. Pharmacol.,35, 1181～1186 (1995)
- 7)社内資料。
- 8)SAPAT : Lancet 340, Dec.12, 1421～1424 (1992)
- 9)Lewis, H.D. et al. : N. Engl. J. Med., 309(7), 396～403 (1983)
- 10)The RISC Group : Lancet 336, Oct.6, 827～830 (1990)
- 11)Antiplatelet Trialists' Collaboration : Br. Med. J., 308, 81～106 (1994)
- 12)Yasue, H. et al. : Am.J. Cardiol., 83, 1308～1313 (1999)
- 13)ISIS-2 Collaborative Group : Lancet Aug.13, 349～360 (1988)
- 14)The SALT Cooperative Group : Lancet 338, Nov.30, 1345～1349 (1991)
- 15)Antiplatelet Trialists' Collaboration : Br. Med. J., 308, 159～168 (1994)
- 16)草川三治ら：日本小児科学会雑誌 87(12), 2486～2491 (1983)
- 17)浅井利夫ら：小児科 26(9), 995～1004 (1985)
- 18)Tohgi, H. et al. : Stroke 23, 1400～1403 (1992)
- 19)谷口直樹ら：日本老年医学会誌 18(6), 463～468 (1981)
- 20)白幡聡ら：日本小児科学会雑誌 89(10), 2207～2214 (1985)
- 21)グッドマン・ギルマン薬理書、第9版、監訳：高折修二ら、825～882、1789～1790、廣川書店 (1999)
- 22)鶴見介登ら：炎症 11(1), 33～42 (1991)
- 23)星 恵子ら：臨床薬理 32, 223～230(2001)
- 24)薬・毒物中毒救急マニュアル、改訂7版、監修：西 勝英ら、106～113、医薬ジャーナル社 (2008)
- 25)JPDI 日本薬局方 医薬品情報2011 財団法人 日本薬剤師研修センター編
- 26)第十六改正日本薬局方

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|-----------------|---|
| 1. 主な外国での発売状況 | アスファネート配合錠 A81 は外国で発売されていない。
アスピリン製剤は世界各国で使用されている。 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし