

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 2013 に準拠して作成

抗血小板剤

バファリン配合錠A81

BUFFERIN Combination Tablet A81

(制酸緩衝アスピリン錠剤)

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中次の成分を含む。 アスピリン……………81mg ダイアルミネート……33mg ┌ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート ……………11mg └炭酸マグネシウム……………22mg
一般名	和名：アスピリン、ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート、炭酸マグネシウム 洋名：Aspirin, Dihydroxyaluminum Aminoacetate, Magnesium Carbonate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：2009年9月25日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：ライオン株式会社 販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-4946 http://www.eisai.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/>にてご確認ください。

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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。

- ② IF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〕

- ① IF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。
- ② IF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 2013」(以下、「IF記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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、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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 7

7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
11. 力価…………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9
14. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床効果…………… 11
 - (3) 臨床薬理試験…………… 13
 - (4) 探索的試験…………… 13
 - (5) 検証的試験…………… 13
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 13
 - 2) 比較試験…………… 13
 - 3) 安全性試験…………… 13
 - 4) 患者・病態別試験…………… 13
 - (6) 治療的使用…………… 14
 - 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)…………… 14
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 14

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…………… 15
2. 薬理作用…………… 15
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 15
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 16
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 20
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 20
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 20
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 20
 - (4) 中毒域…………… 21
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 21
 - (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…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22

(1) 解析方法	22
(2) 吸収速度定数	22
(3) バイオアベイラビリティ	22
(4) 消失速度定数	22
(5) クリアランス	22
(6) 分布容積	22
(7) 血漿蛋白結合率	22
3. 吸収	22
4. 分布	22
(1) 血液-脳関門通過性	22
(2) 血液-胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24
6. 排泄	24
(1) 排泄部位及び経路	24
(2) 排泄率	24
(3) 排泄速度	24
7. トランスポーターに関する情報	24
8. 透析等による除去率	24

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	25
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	28
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	35
(1) 副作用の概要	35
(2) 重大な副作用と初期症状	35
(3) その他の副作用	36

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	36
(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	36
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	36
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	38
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39
16. その他	39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	40
(2) 副次的薬理試験	40
(3) 安全性薬理試験	40
(4) その他の薬理試験	40
2. 毒性試験	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 生殖発生毒性試験	40
(4) その他の特殊毒性	40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	41
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	41
(3) 調剤時の留意点について	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	42
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	42

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	47

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48

XIII. 備考

その他の関連資料	49
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アスピリンはドイツバイエル社が開発以来、解熱・鎮痛・消炎剤として100年に渡り、世界で使用され今日に至っている。

本邦においてはライオン(株)が米国 Bristol・マイヤーズ社（現在の Bristol・マイヤーズ・スクイブ社）開発の制酸剤ダイアルミネートを配合したアスピリン配合剤「バファリン」「小児用バファリン」を輸入承認取得し、1963年より販売を開始した。

一方、1967年 Weissら¹⁾によるアスピリンの抗血小板作用の発見、1971年英国 Vaneら²⁾がアスピリンがアラキドン酸カスケードにおけるプロスタグランジンの生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て以来、抗血小板薬として諸外国において承認、使用されるようになった。

本邦においてもアスピリンジレンマと胃障害の観点から、低用量アスピリン療法が臨床応用され、含有量が81mgである「小児用バファリン」が使用（適応外）されてきた。しかし、適応外使用の改善から、日本循環器学会など関連学会から強い要望が高まり、厚生省に要望書が提出された^{3) 4)}。

ライオン(株)は、1999年2月1日付け厚生省医薬審第104号通知「適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて」の適応条件に、本剤が該当すると判断し、国内外の既存文献を収集して申請資料を提出し、承認を取得した。なお、2000年9月19日付け厚生省医薬発第935号通知により、含量規格と剤形を販売名称に付けることとなり、販売名称は「バファリン81mg錠」とした。

一方、川崎病は、1967年川崎富作博士によりはじめて報告された、4歳以下の小児に好発する原因不明の急性熱性発疹性疾患であり、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、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。アスピリンが30年にわたって川崎病治療の基本的な薬物のひとつとして用いられてきたことから、ライオン(株)は国内外の既存文献を収集して申請資料を提出し、2005年10月に川崎病の効能追加の承認を取得した。

さらに2003年8月、ライオン(株)より Bristol・マイヤーズ(株)へ販売が委託され、本剤の製造・販売はライオン(株)が行い、Bristol・マイヤーズ(株)は販売会社として本剤の情報提供・販売・販促活動を行っていたが、2008年7月、エーザイ(株)へ販売が委託され、本剤の製造販売はライオン(株)が行い、エーザイ(株)は販売会社として本剤の情報提供・販売・販促活動を行うこととなった。

なお、「バファリン81mg錠」は医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「バファリン配合錠A81」として2009年6月に製造販売承認され現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 抗血小板剤として、本邦初承認のアスピリン製剤。
- (2) 血小板凝集作用の強いトロンボキサン A_2 の産生酵素を不可逆的に阻害するため、通常1日1回経口投与。
- (3) 早く吸収され、胃腸障害も少ない制酸緩衝性のアスピリン製剤。
- (4) 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が、本剤と同じアスピリン・ダイアルミネート製剤である小児用バファリン等の再評価時の主な副作用は消化器系障害であり、250例中、消化管の不快症状4例、消化管の出血1例、出血異常2例であった。
- (5) アスピリン製剤の重大な副作用（頻度不明）として、ショック、アナフィラキシー、出血、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作の誘発などが報告されている。
- (6) アスピリンは、国内外の川崎病治療ガイドラインに記載されている川崎病の治療薬である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バッファリン配合錠A81

(2) 洋名

Bufferin Combination Tablet A81

(3) 名称の由来

Buffered Aspirin を短縮して Bufferin とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アスピリン (JAN)、ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート (JAN)、炭酸マグネシウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

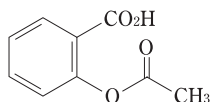
Aspirin (JAN)、Dihydroxyaluminum Aminoacetate (JAN)、Magnesium Carbonate (JAN)

(3) ステム

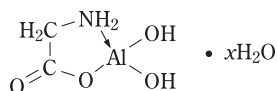
不明

3. 構造式又は示性式

アスピリン：



ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：



炭酸マグネシウム：



4. 分子式及び分子量

アスピリン： $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ ：180.16

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート： $\text{C}_2\text{H}_6\text{AlNO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x=0\sim 2$)：135.05 (無水物)

炭酸マグネシウム： MgCO_3 ：84.31

5. 化学名 (命名法)

アスピリン：2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：Dihydroxyaluminum Aminoacetate

炭酸マグネシウム：Magnesium Carbonate (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

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

ジヒドロキシアルミニウム 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

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：13682-92-3

炭酸マグネシウム：23389-33-5

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。

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。

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。

(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。

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。

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。希塩酸に泡立って溶ける。飽和水溶液はアルカリ性である。

(3) 吸湿性

アスピリン：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

炭酸マグネシウム：該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

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

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：234～236℃

炭酸マグネシウム：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

アスピリン：pKa=3.49 (25℃)

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

炭酸マグネシウム：該当資料なし

(6) 分配係数

アスピリン：logP=15.49 (1-オクタノール/水)

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

炭酸マグネシウム：該当資料なし

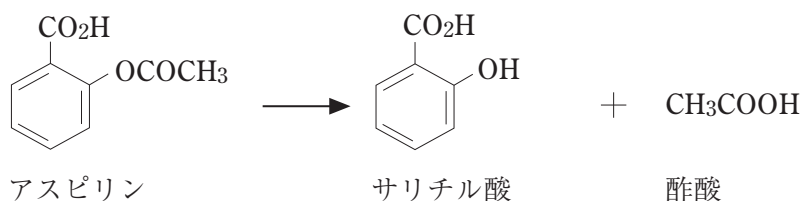
(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アスピリンは湿った空気中では徐々に加水分解し、サリチル酸と酢酸になる。



3. 有効成分の確認試験法

アスピリン：日本薬局方「アスピリン」の確認試験を準用する。

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：日本薬局方外医薬品規格「ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート」の確認試験を準用する。

炭酸マグネシウム：日本薬局方「炭酸マグネシウム」の確認試験を準用する。

4. 有効成分の定量法

アスピリン：日本薬局方「アスピリン」の定量法を準用する。




ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：日本薬局方外医薬品規格「ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート」の定量法を準用する。

炭酸マグネシウム：日本薬局方「炭酸マグネシウム」の定量法を準用する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
バファリン 配合錠A81	素錠				淡橙色
	—	直径 (mm)	質量 (g)	厚さ (mm)	
		8.0	0.19	3.8	

(2) 製剤の物性

本剤は日局十五、一般試験法 崩壊試験法 (1) 即放性製剤の素錠の試験 (補助盤を使用する) を準用して試験を行う時、これに適合し、5分以内に崩壊する。

(3) 識別コード

なし

(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、ダイアルミネート (ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート 11mg 及び炭酸マグネシウム 22mg) 33mg を含有する。

(2) 添加物

添加物としてトウモロコシデンプン、サッカリン、サッカリンナトリウム水和物、タルク、D-マンニトール、ゼラチン、黄色五号アルミニウムレーキ、香料を含有する。

(3) その他

なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

バッファリン配合錠A81

試験	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存	室温 (11~28℃、 40~78%RH)	メタルSP包装	36 カ月	性状 サリチル酸量 アスピリン含量	いずれの試験項目にも変化なし。
無包装	温度 40℃	ガラス瓶 (密栓)	1 カ月		性状変化なし。サリチル酸量増加、1 カ月後に1% (規格値内)。アスピリン含量1 カ月後に2.7% 低下 (規格値内)。
	湿度 25℃/75%RH	シャーレ (開放)	1 カ月		1 週間後に性状 (外観) 変化 (濃い橙色の斑点あり)。サリチル酸量増加、1 カ月後に1.4% (規格値内)。アスピリン含量1 カ月後に2.2%低下 (規格値内)。
	光 キセノンランプ 2 万lx	シャーレ (開放)	60 時間*		60 万lx・hrで橙色が薄くなる。サリチル酸量及びアスピリン含量には変化なし。

※：総照度 120 万lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部 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 溶出性に従い実施する。

〈操作条件〉

- ・回転数：50 回転／分
- ・試験液：水 900mL、37±0.5℃
- ・測定波長：波長 296nm（液体クロマトグラフ法）

〈結果〉

	表示量	規定時間	溶出率
アスピリン	81mg	30 分	85%以上

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

アスピリン

本品を粉末とし、その 3g をとり、エタノール（95）40mL を加え、5 分間よく振り混ぜた後、遠心分離（3000rpm. 10 分）する。上澄液を約 1mL までに濃縮した後、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、白色の沈殿を生じる。また、この沈殿をろ去し、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（アスピリン）。

炭酸マグネシウム

本品を粉末とし、その 3g をとり、エタノール（95）40mL を加え、5 分間よく振り混ぜた後、遠心分離（3000rpm. 10 分）する。沈殿物に水 10mL を加え、塩酸 2mL を加えるとき、発泡する（炭酸塩）発泡が終了した液に水 20mL を加えて加温し、遠心分離（3000rpm. 5 分）し、ろ過する（*1）。ろ液にアンモニア試液を加えて弱アルカリにした後、煮沸し、直ちにろ過する。このろ液 2mL に炭酸アンモニウム試液を加えて加温するとき、白色の沈殿を生じ、塩化アンモニウム試液を追加するとき、沈殿は溶ける。更に、リン酸水素二ナトリウム試液を追加すると白色の結晶性沈殿を生じる（マグネシウム塩）。

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート

炭酸マグネシウムの項で得られたろ液（*1）2mL にニンヒドリン試液 1mL を加え、5 分間加温するとき、液は紫色を呈する（アミノ酢酸塩）。

炭酸マグネシウムの項で得られたろ液（*1）の残留物を、温湯 50mL で洗浄した後、希塩酸 20mL に溶かす。この液 5mL に水酸化ナトリウム試液を加えて中和した液は、白色のゲル状の沈殿を生じ、過量の水酸化ナトリウム試液を追加するとき、沈殿は溶ける（アルミニウム塩）。また、この液 5mL に塩化アンモニウム試液及びアンモニア試液を加えるとき、白色のゲル状の沈殿を生じ、過量のアンモニア試液を追加しても沈殿は溶けない（アルミニウム塩）。

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

アスピリン：

滴定法

滴定液：0.1mol/L ナトリウムメトキシド液

指示薬：チモールブルー試液

原理：無水条件下で、アスピリンを分解しながら総サリチル酸を中和滴定。

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート表示量に対応した酸化アルミニウムの量で定量。

炭酸マグネシウム

炭酸マグネシウムに対応した酸化マグネシウムの量で定量。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

サリチル酸

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

なし

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) 承認を受けた用法及び用量

- ・ 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。

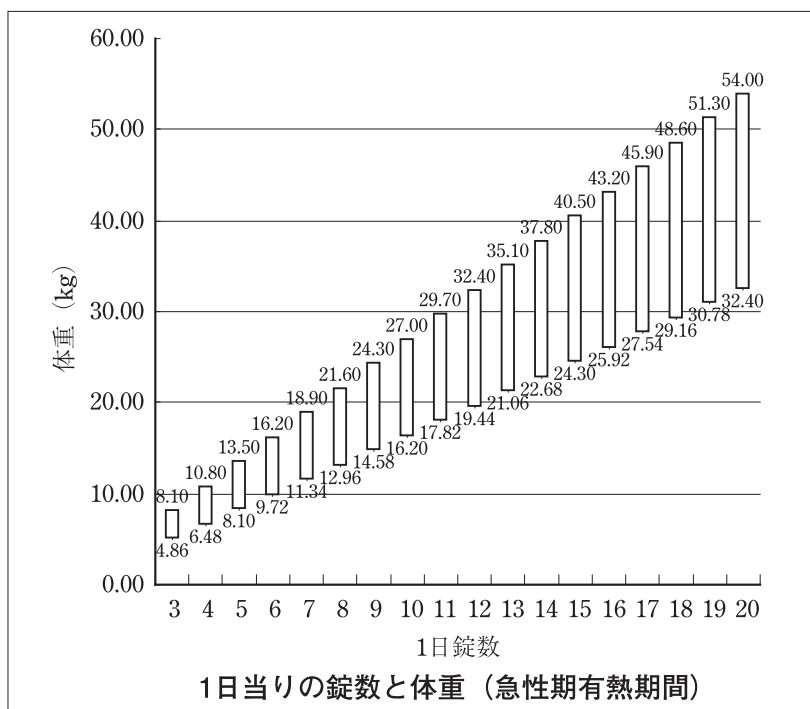
川崎病に関する投与用量とバファリン配合錠A81の投与錠数との関係を、以下の表にまとめた。

バファリン配合錠A81の錠数と用法・用量に該当する体重の範囲

バファリン配合錠A81		急性期有熱期間		解熱後の回復期から慢性期	
1日錠数 (錠)	アスピリン量 (mg)	アスピリン	アスピリン	アスピリン	アスピリン
		50mg/kg/日	～ 30mg/kg/日	5mg/kg/日	～ 3mg/kg/日
		体重 (kg)		体重 (kg)	
1	81			16.20	～ 27.00
2	162			32.40	～ 54.00
3	243	4.86	～ 8.10	48.60	～ 81.00
4	324	6.48	～ 10.80		
5	405	8.10	～ 13.50		
6	486	9.72	～ 16.20		
7	567	11.34	～ 18.90		
8	648	12.96	～ 21.60		
9	729	14.58	～ 24.30		
10	810	16.20	～ 27.00		
11	891	17.82	～ 29.70		
12	972	19.44	～ 32.40		
13	1053	21.06	～ 35.10		
14	1134	22.68	～ 37.80		
15	1215	24.30	～ 40.50		
16	1296	25.92	～ 43.20		
17	1377	27.54	～ 45.90		
18	1458	29.16	～ 48.60		
19	1539	30.78	～ 51.30		
20	1620	32.40	～ 54.00		

注) 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤の嚥下が不能であることから禁忌。

V. 治療に関する項目



(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⁵⁾。
- ・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⁶⁾。
- ・川崎病では発症後数カ月間、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カ月間投与し、その後断層心エコー図等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^{6) 7)}。
- ・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

(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 50 カ月間 (中央値)、「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⁸⁾。その結果、「心筋梗塞+突然死」は有意に 34%減少した。

V. 治療に関する項目

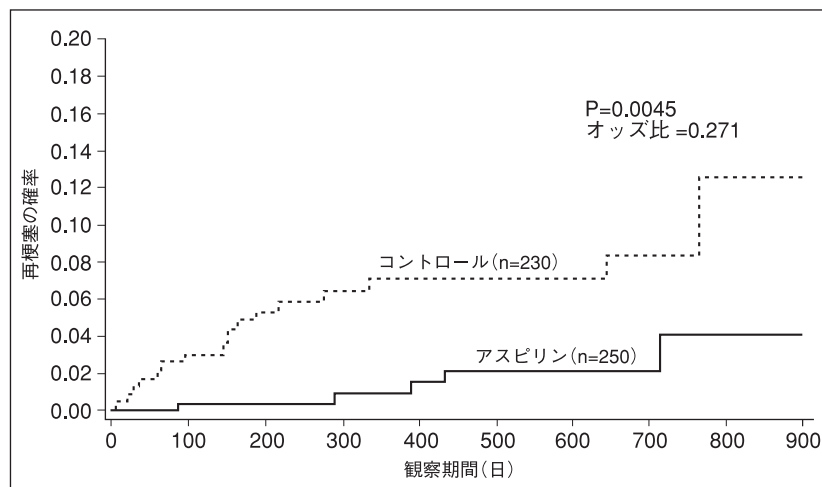
②不安定狭心症

- 1) アメリカで不安定狭心症 1,266 名について 12 週間、プラセボを対照にアスピリン (324mg/日) の有効性が検討された⁹⁾。「死亡+心筋梗塞」はアスピリン群 5.0%対プラセボ群 10.1%、非致死的心筋梗塞はアスピリン群 3.4%対プラセボ群 6.9%であった。消化管障害や出血の副作用はプラセボ群と差がなかった。
- 2) 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 3 カ月間、プラセボを対照にアスピリン (75mg/日) の有効性が検討された¹⁰⁾。その結果「死亡+心筋梗塞」が有意に抑制された。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 カ月後に増加した。

2) 心筋梗塞

①心筋梗塞の再発防止

1. 抗血小板薬の無作為化比較臨床試験約 300 件、症例数 14 万人の成績を集計したメタアナリシスの結果 (APT) は、高リスク患者の血管事故 (脳卒中、心筋梗塞及び血管死) 発生リスクを有意に 27%減少し、そのうち心筋梗塞の発生を 35%減少した。アスピリンの至適用量は 75~325mg/日であった¹¹⁾。
2. 国内の急性心筋梗塞を発症して 1 カ月以内の患者 723 名を対象とした無作為化比較臨床試験 JAMIS2 (平均観察期間 475 日) 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 81mg/日群 250 名の副作用は、消化管の不快感 4 例、消化管出血 1 例、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、血管死は非投与群の 11.8%に対してアスピリンの投与群は 9.4%と有意に減少した¹³⁾。非致死的心筋梗塞と非致死の脳梗塞も有意に減少した。

3) 虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞)

- ①スウェーデンの大規模臨床試験 (SALT) では、TIAあるいは軽度の虚血性脳卒中の患者 1,360 例について平均 32 カ月間、プラセボを対照とした低用量のアスピリン (75mg/日) の有効性が検討された¹⁴⁾。

その結果、「脳卒中+死亡」は有意に 18%減少し、脳卒中、TIA、心筋梗塞の発症も 16~20%減少した。副作用はアスピリン群 22%、プラセボ群 18%に認められ、消化管出血はアスピリン群で有意に多かった。

V. 治療に関する項目

②抗血小板薬の無作為化比較臨床試験約 300 件、症例数 14 万人の成績を集計したメタアナリシスの結果 (APT) は高リスク患者の血管事故 (脳卒中、心筋梗塞及び血管死) 発生のリスクを有意に 27% 減少し、そのうち脳卒中の発生を 31% 減少した。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約 300 件、症例数 14 万人の成績を集計したメタアナリシスの層別解析 (APT) では、PTCA、CABG などの心血管術後の血管事故 (非致死的心筋梗塞、非致死の脳梗塞あるいは死亡) の抑制効果に対する抗血小板薬の効果が示された¹¹⁾。血管事故のオッズ比は、抗血小板療法により抑制される傾向にあり、PTCA 後 (2p=0.002) の血管事故は有意に抑制した。

5) 健常人に対する一次予防を目的とした抗血小板療法

海外における大規模臨床試験の報告は数件みられるが^{16)~21)}、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²²⁾。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²³⁾。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

V. 治療に関する項目

(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実施した試験の概要
該当しない

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

抗血小板剤 チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール ジピリダモール等	抗凝血剤 ワルファリン ヘパリン製剤等	血栓溶解剤 ウロキナーゼ製剤 t-PA製剤等
---	---------------------------	------------------------------

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

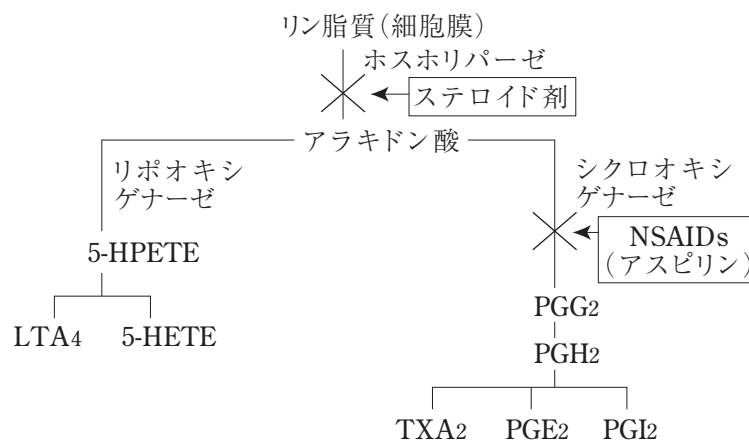
1) 血小板凝集抑制作用

低用量アスピリンの経口投与は、虚血性脳疾患患者²⁴⁾や虚血性心疾患患者²⁵⁾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²⁶⁾。

作用機序²⁷⁾

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 A_2 (TXA $_2$)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²⁶⁾。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²⁸⁾。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 (PGI $_2$)の産生も抑制し、その結果、抗血小板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)。

アラキドン酸代謝物の生合成経路



アラキドン酸代謝物	主な生理活性
PGE $_1$	血圧降下、血小板凝集抑制、気管支拡張、子宮筋収縮、利尿、腸管運動亢進、胃液分泌抑制
PGE $_2$	血圧降下、気管支拡張、子宮筋収縮、利尿、腸管運動亢進、胃液分泌抑制、免疫抑制、骨吸収
PGI $_2$	血小板凝集抑制、血管拡張、血管透過性亢進、胃液分泌抑制、細胞保護作用
TXA $_2$	血小板凝集、血管収縮、気管支筋収縮

2) 川崎病

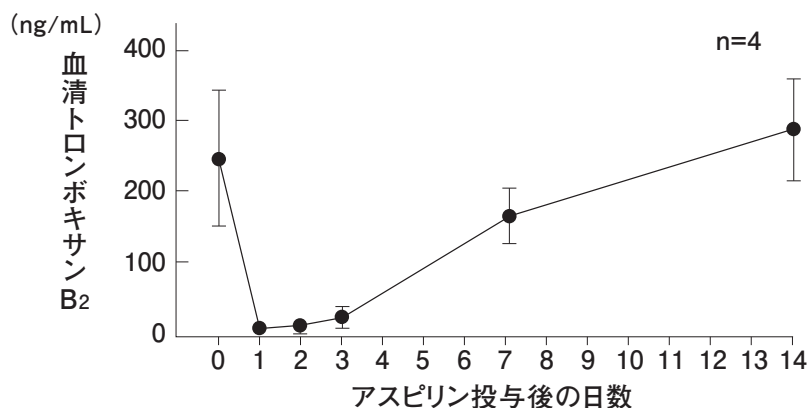
川崎病の急性期において、アスピリンは高用量投与による抗炎症作用²⁶⁾²⁹⁾により血管や心筋の炎症を抑えて心血管後遺症の発生を抑制するとともに、発熱などの臨床症状を改善することを目的として使用される。そして、解熱後から慢性期においては、低用量投与による血小板凝集抑制作用により血栓形成を抑制することを目的として使用される。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

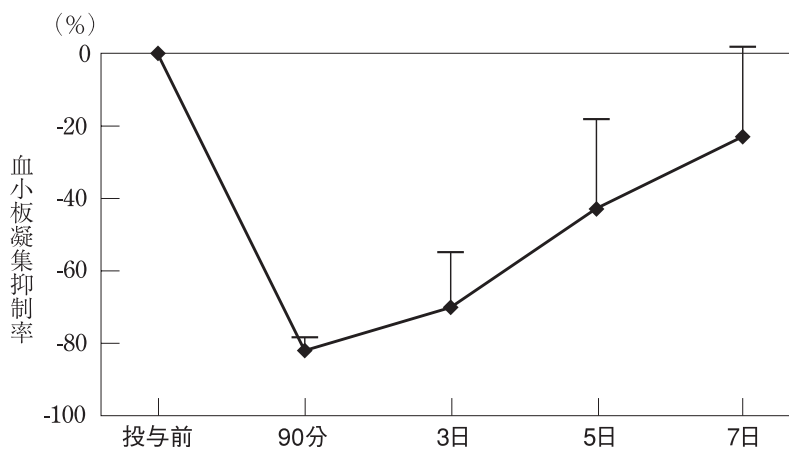
作用持続時間

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³⁰⁾。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。



アスピリン (100mg) 単回投与後の健康成人の血清TXB₂ の経日変化³⁰⁾
(平均値±S.D.・n=4)

- 1) 星らは、健康成人8例にバファリン 81mg錠を1錠投与し血小板凝集能を測定した。その結果、90分から7日目にかけてコラーゲン1及び2 µg/mL刺激による血小板凝集が抑制された。ADP2及び5 µg/mL刺激による血小板凝集の抑制効果も認められた。



日本人の健康成人に本品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1µg/mL刺激による血小板凝集に対する抑制率の経日変化
(平均値±SD, n=8)

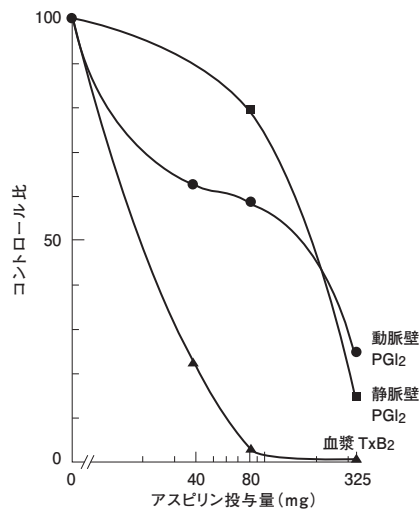
さらに、効果発現時間を検討するため、バファリン 81mg錠を投与してから5分ごとに採血してコラーゲン1 µg/mL刺激による血小板凝集の抑制作用を検討した結果、その抑制効果はきわめて速効性であり、投与5分後から抑制効果があらわれ始め、10分後には有意な凝集抑制効果を認めた³¹⁾。

- 2) アスピリンの有効性の立証とともに、アスピリンジレンマを回避するアスピリンの至適用量を検討するため、アスピリンの血小板凝集抑制作用及びプロスタノイドに対する影響が検討されてきた。

アスピリンのTXA₂とPGI₂に対する用量反応関係の差異について検討したWekslerら³²⁾は、大動脈バイパス手術患者28例に、術前12時間前にアスピリン40、80、325mgを単回投与し、血漿中

VI. 薬効薬理に関する項目

TXB₂ 値、血管壁における PGI₂ 産生を測定した。その結果、TXB₂ の産生はアスピリン 40、80、325mg 投与においてそれぞれ 77、95、99%抑制されたのに対し、PGI₂ 産生は、それぞれ 35%、38%、75% 抑制と軽度であったことを報告し、アスピリン 40~80mg が PGI₂ の抑制に影響が少なく、血小板凝集やトロンボキサンの産生を抑制する用量であると報告した。



血小板のTXB₂産生及び動脈・静脈壁PGI₂産生(6-ketoPGF₁α産生)に対するアスピリンの作用の比較(Wekslerら1983)¹⁴⁾

- 3) Tohgi らは²⁴⁾、脳梗塞患者 19 例（男性 7 例、女性 12 例）にアスピリン 40、320、1280mg/日を 1 週間経口投与し、血小板凝集能、血中と尿中の TXA₂ 代謝物、血中と尿中の PGI₂ 代謝物を測定した。その結果、アスピリンは用量依存的に、ADP 刺激及びコラーゲン刺激による血小板凝集反応を抑制した。多血小板血漿における血小板凝集は、ADP 1 μM 刺激を除いて、40mg/日投与で有意に抑制されたが、全血でのコラーゲン凝集は 40mg/日投与では変化が認められず、有意の抑制には 320mg/日以上以上の投与が必要であった。TXA₂ の代謝物である血漿中 TXB₂ 濃度は、アスピリン 40mg/日により投与前の 17.6%と著しく抑制され、320mg/日、1280mg/日でより強く抑制された。一方、PGI₂ の代謝物である尿中 2, 3-dinor-6-keto-PGF₁α は、アスピリン 40mg/日により影響されず、アスピリン 320mg/日以上以上の投与で有意に抑制された。TXA₂ の代謝物量を抑制し、かつ PGI₂ 代謝物量に影響の少ないアスピリンの至適用量は、個人差も考慮し 40~320mg/日が適当であることを示唆している。

VI. 薬効薬理に関する項目

Tohgi : アスピリンの各投与量における血小板凝集とプロスタグランジン濃度

	投与前 N = 19	アスピリン		
		40mg/日 N = 19	320mg/日 N = 18	1280mg/日 N = 17
多血小板血漿・比濁法 (%)				
1 μ M ADP	46.5 \pm 23.7	45.6 \pm 16.4	28.8 \pm 10.1 ^s	28.8 \pm 9.1 ^s
5 μ M ADP	72.1 \pm 12.3	64.9 \pm 5.8*	59.2 \pm 6.6 ^s	54.5 \pm 9.2 ^s
10 μ M ADP	76.2 \pm 11.5	66.4 \pm 5.5 ^s	64.7 \pm 6.9 ^s	65.5 \pm 8.4 ^s
2 μ g/mL コラーゲン	73.4 \pm 8.6	59.9 \pm 16.3 ^s	44.9 \pm 17.7 ^s	43.7 \pm 16.7 ^s
全血凝集 (オーム)				
2 μ g/mL コラーゲン	23.2 \pm 3.4	23.8 \pm 5.0	14.8 \pm 4.3 ^s	13.1 \pm 3.3 ^s
血漿 TXB ₂ (ng/mL)	48.12 \pm 40.40	7.1 \pm 10.31 ^s	1.77 \pm 0.28 ^s	0.08 \pm 0.14 ^s
尿中 11-dehydro-TXB ₂ (pg/mL)	994 \pm 620	515 \pm 351 ^s	217 \pm 174 ^s	90 \pm 61 ^s
尿中 2,3-dinor-6-keto-PGF ₁ α (pg/mL)	213 \pm 966	196 \pm 99	108 \pm 59 ^s	74 \pm 51 ^s

* : P < 0.05 \$: P < 0.005

- 4) 谷口ら²⁵⁾は、虚血性心疾患などの心疾患患者71名を対象としてアスピリンの至適用量を検討した。80、160、330、660、又は990mg/日を4週間以上連日投与した結果、4 μ M ADPによる血小板最大凝集率は、アスピリン無投与の健常群 58.8 \pm 14.3% (平均値 \pm 標準偏差、以下同) に対して、80mg/日群 56.9 \pm 7.0%、160mg/日群 56.1 \pm 12.7%、330mg/日群 49.7 \pm 18.8%、660mg/日群 51.5 \pm 11.2% 及び 990mg/日群 54.2 \pm 14.3% であり、各投与間に有意の差を認めなかった。アスピリン単回投与 60 及び 120 分後に測定した 4 μ M ADP による血小板最大凝集率は、アスピリン 80mg 単回投与では有意の変化が認められず、160mg 以上で有意に抑制された。以上の結果から、80mg/日連日投与あるいは 160mg/日の隔日投与が適当な投与方法と結論した。
- 5) 丸山³³⁾は、一側上肢に末梢性動脈硬化病変のある高安病の患者に、アスピリン 80mg/隔日あるいは 80mg/連日を1カ月間投与した場合の、患側と正常側での血小板凝集能、血漿 TXA₂ 代謝物量、及び PGI₂ 代謝物量を測定した。その結果、3 μ M ADP 凝集と TXB₂ は、正常側ではアスピリン 80mg/隔日投与群あるいは 80mg/連日投与群ともに有意に抑制されたが、患側では 80mg/連日投与群のみ有意の抑制が認められた。PGI₂ の代謝物である 6-keto-PGF₁ α は両群で変化は認められなかった。以上の結果から、安定した血小板凝集抑制効果が認められ、PGI₂ 代謝物量に影響しない至適用量として 80mg/連日投与が望ましいことを報告した。このように、わが国においても血小板凝集抑制作用などを指標とした臨床薬理的検討により、低用量アスピリンの有効性が示されている。
- 6) 川崎病患児においても、臨床薬理的に血小板及び血管内皮の PG 類の代謝に対するアスピリンの作用を検討した報告がなされている。白幡らは、発症後 1 カ月以上を経過した川崎病患児 41 名に 1~50mg/kg のアスピリンを少なくとも 1 カ月以上連続投与した後、血小板凝集能、TXA₂ の代謝物である血漿 TXB₂ 値及び PGI₂ の代謝物である血漿 6-keto-prostaglandin F_{1 α} 値を測定した。その結果、大多数の例では、全ての用量において血小板凝集能や血漿 TXB₂ 値の抑制効果が認められたものの、2.5mg/kg/日以下の投与例では一部抑制が認められなかった例があったことを報告した。一方、血漿 6-keto-prostaglandin F_{1 α} 値は 1~30mg/kg/日のいずれのアスピリン投与でも抑制は認められなかった³⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(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。

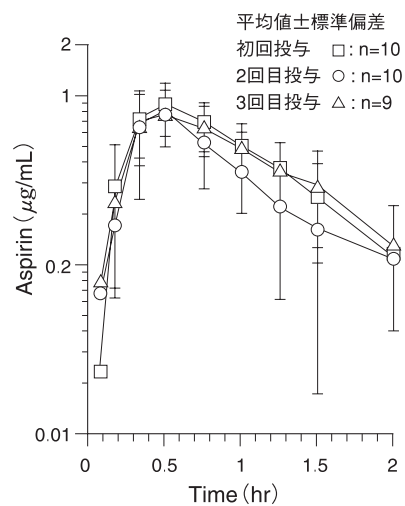
(2) 最高血中濃度到達時間

約 25 分

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 外国人データ

健康成人男性に空腹時アスピリン 80mg を含有する錠剤を、2 週間おきに 3 回繰り返し経口投与した実験において、アスピリンの血漿中濃度は投与後速やかに上昇し、0.5 時間目に約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の最高血中濃度に達した後、約 0.4 時間の半減期で減少した。各実験の血漿中アスピリン濃度の推移及び初回投与の薬物動態パラメータは下記の通りである³⁸⁾。



アスピリン 80mg 初回経口投与時の薬物動態パラメータ

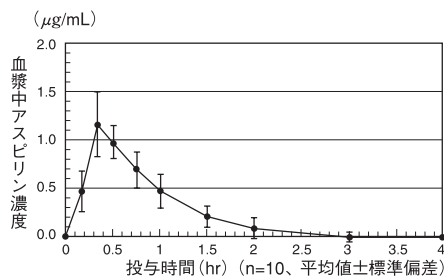
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)
0.995 ± 0.239	0.5 (中央値)	0.935 ± 0.153	0.4 ± 0.1

(n=10、平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 日本人データ

日本人の健康成人男子に本品1錠（アスピリンとして81mg）を経口投与したとき、血漿中アスピリン濃度は速やかに上昇し、0.39時間後に1.185 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高血中濃度に達した。血漿中アスピリン濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記の通りである³⁵⁾。



本品1錠経口投与時の薬物動態パラメータ

Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	AUC _{0-4hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)
1.185 ± 0.303	0.39 ± 0.14	0.999 ± 0.234	0.40 ± 0.13

(n = 10、平均値 ± 標準偏差)

(4) 中毒域^{36) 37)}

血漿中サリチル酸濃度 (mg/100mL)	中毒症状
10 以下	胃腸障害、消化管出血、消化性潰瘍
10~30	耳鳴、難聴、頭痛、めまい、中枢性悪心・嘔吐、興奮
30~40	中枢性過呼吸（中毒の初期症状）
40~50	呼吸性アルカローシス
50~60	代謝性アシドーシス
60~70	発熱
70~80	貧血、低プロトロンビン血症
80~90	心血管虚脱
90 以上	腎不全

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（「VII.-5. 代謝」の項参照）。アスピリンの中毒域は血漿中サリチル酸濃度により示される。

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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：80～100%

(4) 消失速度定数

アスピリン：1.8/時間

(5) クリアランス

アスピリン（外国人データ）：

0.88 ± 0.16 (11～16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、0.20 ± 0.01 (134～157 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、0.18 ± 0.02 (250～300 $\mu\text{g}/\text{mL}$) $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 、約 0.2 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ (サリチル酸として)。サリチル酸の腎クリアランスは尿pHにより著しく変化する³⁹⁾。

(6) 分布容積

アスピリン（外国人データ）：150～200 mL/kg ^{40) 41)}

(7) 血漿蛋白結合率

アスピリン（外国人データ）：

約 90%（血中サリチル酸濃度 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下）、約 75%（血中サリチル酸濃度 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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、それに伴い分布容量も低下する⁴²⁾。

3. 吸収

(1) 吸収部位

胃、小腸上部

(2) 吸収率

成人（経口）：80～100%

(3) 腸肝循環

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

アスピリン：通過性あり^{43) 125) 126)}

(2) 血液－胎盤関門通過性

アスピリン：移行性あり⁴⁴⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

アスピリン（外国人データ）

- 1) アスピリンは母乳中に移行するが、その濃度はばらつきが大きいと報告¹²⁷⁾されている。
- 2) 授乳婦 10 人にアスピリン 650mg を単回経口投与したとき、母乳中サリチル酸濃度は 5～8 時間後に 173～483 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高値を示し、母乳中半減期は 3.8～12.5 時間（平均 7.1 時間）であった。との報告¹²⁸⁾がある。
- 3) 分娩後 2～8 カ月の 6 人の授乳婦にアスピリンを経口投与したとき、投与後 2～4 時間で母乳中濃度は最大となる^{45) 129)}。

経口投与後の母乳中濃度 (mg/100mL)

投与量 (mg)	母乳中濃度		最大血漿中濃度
	2～4 時間	6 時間	
500	0.58	0.2～0.4	5.45
1000	1.60	1.0～2.1	—
1500	3.87	2.7～4.4	—

(4) 髄液への移行性

アスピリン：移行性あり⁴³⁾

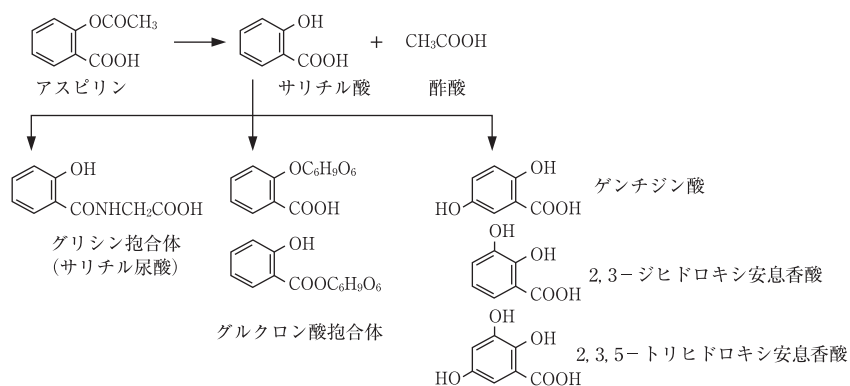
(5) その他の組織への移行性

アスピリン：関節液、唾液、腹腔液^{46) 47) 130)}

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^{131) 132)}。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（サリチル酸尿酸）（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。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報告されている¹³³⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果あり（肝臓のエステラーゼにより投与量の約 32% が分解される）^{42) 131) 134)}。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

アスピリンの代謝物であるサリチル酸等はいずれも抗血小板作用をもたない²⁸⁾。

代謝物ゲンチジン酸、サリチル酸は解熱鎮痛作用を有している¹³⁵⁾。

(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、アスピリン 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

尿中に排泄。

(2) 排泄率

0～52 時間で、各代謝物合計で 87%。

(3) 排泄速度

アルカリ性尿で促進され、酸性尿で抑制される^{48) 49)}。

小児（10 カ月～14 歳患児）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）⁵⁰⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

クリアランス（外国人データ）：45～90mL/min^{51) 52)}

(2) 血液透析

クリアランス（外国人データ）：35～100mL/min^{51) 52)}

(3) 直接血液灌流

クリアランス（外国人データ）：81mL/min⁵²⁾

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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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
- (2) 消化性潰瘍のある患者（ただし、「VIII.-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。]
- (3) 出血傾向のある患者 [出血を増強するおそれがある。]
- (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。]
- (5) 出産予定日 12 週以内の妊婦
[「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (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。]

（解説）

- (1) 詳細な発生機序は不明であるが、生命をおびやかす過敏反応があらわれることがある。
- (2) プロスタグランジン合成抑制作用により胃の血流量が減少し消化性潰瘍を悪化させることがある。アスピリン等のNSAIDsによる胃粘膜障害の機序は胃粘膜に対する直接作用¹³⁶⁾やプロスタグランジン合成酵素を阻害し、プロスタグランジン合成を抑制して、粘液バリアの破壊、重碳酸分泌の減少、粘液分泌の低下、粘液糖蛋白の減少、血流低下等がもたらされるため^{137) 138)}とフリーラジカルの関与¹³⁹⁾が考えられる¹³⁵⁾。
- (3) まれに血液障害が報告されており、重篤な血液の異常のある患者に投与した場合、血液の異常が悪化し、重篤な転帰をとる可能性がある。
- (4) アスピリン喘息の原因はまだ解明されていないが、アラキドン酸代謝経路の阻害により、気道拡張因子であるプロスタグランジンの合成が阻害される一方、強力な気管支平滑筋収縮作用を持つロイコトリエンの分泌促進により気道収縮が起こることによると考えられている^{140)~143)}。内服負荷試験でプロスタグランジン合成阻害作用のない薬剤では喘息発作は誘発しなかったとの報告がある¹⁴³⁾。既往歴のある患者の25%が意識消失ないし意識障害を伴うような大発作を経験していたとの報告がある¹⁴⁰⁾。
- (5) アスピリン含有大衆薬の内服鎮痛・解熱薬・抗リウマチ薬についてFDAはその医療用表示としての最終規則を1998年公示した。
この内容は以下の通り「妊娠中の使用に関する警告」があり、これに準拠した。
「妊婦は、明らかに必要な場合にのみ、アスピリンを服用すること。胎児心血管系に対して抗炎症薬には既知の作用があるので（動脈管の閉鎖）、妊娠第三期での使用を避けること。サリチル酸製剤は、母体と新生児の止血メカニズムへの影響、出生児体重の減少及び周産期死亡に関係する。」
- (6) 川崎病は、4歳以下の小児に好発する疾患だが、低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤の嚥下が不能であることから、禁忌である。なお、錠剤の嚥下が困難な患児や厳密な用量調節が必要とされる患児などでは、結晶、粒又は粉末の日本薬局方アスピリンがある。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

- (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。]
- (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。]
- (3) 出血傾向の素因のある患者
[出血を増強するおそれがある。]
- (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。]
- (5) 腎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。]
- (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。]
- (7) 過敏症の既往歴のある患者
- (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。]
- (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（「VIII.-7. 相互作用」の項参照）。]
- (10) 高齢者 [「VIII.-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
[「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (12) 小児 [「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項、「VIII.-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。]

（解説）

- (4) 重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が著しく低下している。また、消炎鎮痛剤による直接的な毒性作用や過敏反応による肝障害があらわれた場合、重篤な転帰をとる可能性がある。
- (5) 重篤な腎障害患者は薬物排泄機能が著しく低下している。また、腎でのプロスタグランジン合成阻害作用による腎機能低下や、過敏反応による腎障害があらわれた場合、重篤な転帰をとる可能性がある。腎障害のある患者でクレアチンクリアランスが 50mL/分以下のときには投与を避ける¹⁴⁴⁾。心筋梗塞の発症後の低用量アスピリン療法において、腎不全を伴った場合、アスピリン使用量について次の報告がある¹⁴⁵⁾。糸球体ろ過値（GFR）の正常限界は 70～130mL/分。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1) GFRが50mL/分以上又は血清クレアチニン値2.0mg/100mL以下の腎不全例では、心筋梗塞後に使用される通常量でよい。
- 2) 中等度の腎機能障害例（GFR25～49mL/分又は血清クレアチニン値2～5mg/100mL）では、少量アスピリンに問題なし。ただし通常量使用はしばしば障害を進行させるので注意が必要である。
- 3) 高度の腎機能障害では、投与を避ける。
腎でのプロスタグランジン合成阻害作用により、水及びNaの貯留が起こり、浮腫、血圧上昇を呈する傾向がある。また、心不全などレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進している状態では、アンジオテンシンIIの血管収縮作用に対しプロスタグランジンの血管拡張作用が拮抗的に働き、循環系のバランスを保っているが、プロスタグランジン合成阻害によりこのバランスが損なわれる可能性がある。
- (8) 健康成人でのアスピリン過敏症の発生頻度が0.2%であるのに対して、気管支喘息患者の10%内外が、アスピリンの内服で過敏症状が誘発されるとの報告がある。
- (13) 術前1週間以内のアスピリンの服用は、抗血小板作用により血液凝固が抑制され、失血量を増加させるおそれがある。
- (14) 「ミソプロストールはNSAIDs誘発胃・十二指腸潰瘍の治療および予防薬として使用されている合成プロスタグランジンE₁誘導体であり、強力な胃酸分泌抑制作用とcytoprotection作用を併せ持つ抗潰瘍剤である。米国でプラセボ対象の二重盲検比較試験でアスピリン投薬中にみられた胃・十二指腸潰瘍に対し、アスピリン継続投薬下でのミソプロストールの有効性が報告⁹⁷⁾されている。しかし、この治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、慎重な投与が必要である。従来より、本剤では「消化性潰瘍のある患者」は投与禁忌として記載してきたが、抗NSAIDs潰瘍剤であるミソプロストールの添付文書の記載内容との整合性を図り、ミソプロストールとの併用に関する記載を厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（1998年2月2日付）に基づき追加し、注意を喚起することとなった。」

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。
- (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。[「VIII.-7. 相互作用」の項参照]

（解説）

- (1) 1998年7月、米国小児科学会は疫学調査の総合的な評価を行い「米国においては、アスピリン

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

の使用とライ症候群の危険性との間にほぼ間違いなく因果関係がある」と発表した。日本ではライ症候群の発症とサリチル酸系製剤の使用との間に疫学的な関連性が証明されてはならず⁵³⁾、サリチル酸系製剤の使用実態も日本とは異なるものの、この米国小児科学会の総合的な評価を踏まえ、サリチル酸系製剤の小児への使用のあり方について今後とも注意を払っていく必要があると判断⁵⁴⁾され、厚生省医薬安全局長通知（医薬発第1135号、平成10年12月24日付）が出された。

- (4) 川崎病では、アスピリン治療時にしばしば血清トランスアミナーゼ値の上昇等の肝機能障害がみられることが報告されており、川崎病自体の肝機能障害の他に、アスピリンによる肝機能障害が指摘されている。厚生省川崎病研究班（代表：草川三治）により、川崎病患児345例を対象とする川崎病の急性期治療に対するアスピリン療法、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3療法群を比較したプロスペクティブ研究が行われ、入院時にAST(GOT) 50KU未満のアスピリン群80例（肝機能障害によって登録取り消しとなった6例を含む）、フルルビプロフェン群79例、プレドニゾロン+ジピリダモール群83例のうち、アスピリン群45%、フルルビプロフェン群25%、プレドニゾロン+ジピリダモール群20%がAST(GOT) 50KU以上となったことから、アスピリンが最も肝機能障害を起こしやすいと結論された²²⁾。

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

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
尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズプロマロン		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 抗トロンピン剤 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 トロンボキサン合成酵素阻害剤 オザグレルナトリウム 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 サルボグレラート塩酸塩 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		
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・消化管障害等）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 アゾセミド ピレタニド	本剤の副作用が増強することがある。	腎の排泄部位において本剤と競合する。
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。	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。
	出血を増加し、腎機能低下をもたらすことがある。	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。	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 ビロキシカム等	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。
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I 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また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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 メチルプレドニゾロン等	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。
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。
ドネベジル塩酸塩	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 (<i>in vitro</i>) 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。

（解説）

(1) 尿酸排泄促進剤

アスピリンの代謝産物であるサリチル酸の尿酸排泄作用は用量依存性が強く、低用量では尿酸排泄を低下し、高用量では尿酸尿を起こす⁵⁵⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤

- 1) 通常、臨床上の血漿中ワルファリン濃度は 2.5mg/L であった。その内、遊離型の濃度は $75\ \mu\text{g/L}$ とわずかであるが、ワルファリンの薬理作用はこの遊離型の作用による^{61) 62)}。
アスピリンはアルブミンの薬物結合部位に競合的に結合するので遊離のワルファリンの比率が増大してワルファリンの作用が増強するため⁶³⁾、アスピリンの血小板凝集抑制作用や消化管出血に相加的に作用する可能性がある。
- 2) 人工心臓弁置換術患者 534 人で、アスピリン 500mg/日 併用時にはワルファリン単独時より激しい出血が 3 倍多く発生（主に消化管や脳の出血）した報告⁶⁴⁾ がある。
- 3) 骨折患者の深部静脈血栓症の予防の目的でアスピリンとヘパリンを併用した患者 12 例中 8 例に重篤な術後出血を合併した報告^{65) 66)} がある。
- 4) 基礎疾患が悪性腫瘍及び血液疾患以外で入院しヘパリン療法を受けた患者 2656 人を対象とした研究で、少出血及び大出血に関するアスピリンの併用による相対危険度は併用しない場合に比べ 1.5 (1.1~2.0) 及び 2.4 (1.1~5.1) であった⁶⁷⁾。
- 5) シクロオキシゲナーゼ、プロスタサイクリン (PGI_2) 合成酵素等には影響せず、トロンボキサン合成酵素を選択的に阻害するオザグレルナトリウムとは共に出血傾向を助長する可能性がある。

(3) 糖尿病用剤

アスピリンの高用量併用投与で次の報告がある。

- 1) 大量のアスピリン投与は健康成人のインシュリンの基礎分泌量及びトルブタミド刺激によるインシュリン分泌量を増加させる。また、アスピリンは蛋白結合したトルブタミド等のスルホニル尿素剤と置換し、血漿中の遊離型の比率を増加させる⁶⁸⁾。
- 2) アスピリン 1200mg/日 又は 2400mg/日 とインシュリンとの併用によりインシュリン治療患者 12 例で血糖値が平均 15% (188 から 159mg) に低下したとの報告、インシュリン療法中の患者 6 例でインシュリン投与量を約半分に減量したとの報告^{69) 70)} がある。

(4) メトトレキサート

- 1) メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがあるので併用時は中毒症状に注意し、頻回に臨床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、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与する救援療法を高用量で行う。メトトレキサートの投与量の調節には血中濃度のモニターが有用である。主に、NSAIDs の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のため、メトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
- 2) 悪性腫瘍患者の薬物動態試験で、サリチル酸投与により、メトトレキサートの血漿蛋白結合率が平均 30% 減少し、メトトレキサートのクリアランスが平均 35% 以上減少したとの報告⁷¹⁾ がある。
- 3) 乾癬及び悪性腫瘍の患者に対するメトトレキサートとサリチル酸誘導体の併用で、メトトレキサートの作用が増強し、汎血球減少及び表皮壊死、胃腸障害等の症状が発現したとの報告^{72) 73)} がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) リチウム製剤

- 1) 類薬のインドメタシン（150mg/日）はリチウム製剤との併用により、平均血漿中リチウム濃度が健康成人群では30%、精神病患者群では59%上昇し、腎リチウムクリアランスは両群とも31%減少したと報告⁷⁴⁾されている。
- 2) 健康成人を対象とした臨床試験で、アスピリンはリチウム製剤との併用により、血漿中リチウム濃度を上昇（0.41 → 0.5mEq/L）させた報告⁷⁵⁾がある。

(6) チアジド系利尿剤

類薬のインドメタシンでチアジド系利尿剤の作用を減弱させることが報告されている。アスピリン等のNSAIDsは、プロスタグランジン合成阻害作用を有するので、腎内プロスタグランジンを減少させるためと考えられている⁷⁶⁾。

(7) フロセミド、アゾセミド、ピレタニド

- 1) ループ系利尿剤は腎プロスタグランジンE₂を増加させ、腎血流量を増加し、Naを排泄する方向に働いて利尿効果をあらわすが、アスピリン、インドメタシン等はプロスタグランジンE₂産生を抑制するため、ループ系利尿剤と併用すると利尿剤のNa利尿効果が低下する⁷⁷⁾。
- 2) フロセミドは、近位尿細管からの分泌により主に排泄される。サリチル酸もまた、有機酸であるので近位尿細管からの分泌により排泄される。サリチル酸とフロセミドを併用すると近位尿細管での分泌で競合して腎クリアランスを低下させ、結果的にサリチル酸の排泄が抑制されてサリチル酸中毒が起こるおそれがある^{78)~80)}。

(8) 非ステロイド性消炎鎮痛剤

- 1) 機序は明らかではない。8人の関節リウマチ患者でアスピリン1.8g/日または3.6g/日、5日間投与後、¹⁴C標識-インドメタシン（100mg/日）を投与したところインドメタシンのT_{max}は単独で45分であり、アスピリン併用で90分に遅れ、その時のC_{max}（¹⁴C放射活性）は、単独服用84±6%が併用で60±10%と減少。尿中排泄も併用で減少した⁸¹⁾。
- 2) 6人の健康成人でアスピリン900mg併用時にジクロフェナクナトリウムのAUCはジクロフェナクナトリウム経口時27%、静注時31%減少した⁸²⁾。
- 3) 5人の健康成人でジクロフェナクナトリウム50mg単独経口投与時のAUCは2054.30±713.82ng/hr/mL、アスピリン20mg/kg併用時は988.15±337.11ng/hr/mL、アスピリン60mg/kg/日を6日間投与後、アスピリン20mg/kgと併用時897.69±336.88ng/hr/mLと有意な減少がみられた⁸³⁾。
- 4) 健康成人にインドメタシン（100mg）を単独またはアスピリン（975mg/日又は6時間毎）との併用で投薬した。インドメタシンの血漿中濃度はアスピリンとの併用で大きく低下した⁸⁴⁾。

(9) イブプロフェン

アスピリンの抗血小板作用はシクロオキシゲナーゼ（COX）の酵素活性を不可逆的に抑制することで生じる。一方、NSAIDsはこの酵素活性に対する可逆的な抑制薬であり、血小板機能に対して一過性の作用しかない。アスピリン（81mg/毎朝）の投与2時間前にイブプロフェン（400mg/毎朝）を投与すると、アスピリンの抗血小板作用（指標：血清中のトロンボキサン濃度及び血小板凝集能）が阻害されることが報告された。逆の投与順序の場合は阻害作用がなく、またアセトアミノフェン（1g/毎朝）、ロフェコキシブ（25mg/毎朝）にはこの阻害作用がなかった⁸⁵⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (10) テトラサイクリン系抗生物質、ニューキノロン系抗菌剤
ニューキノロン系抗菌剤は、Al、Mg等の金属を含む制酸剤と金属キレートを形成し、そのため腸管吸収が、阻害される報告^{87)~89)}がある。テトラサイクリン系抗生物質についても同様な報告⁹⁰⁾がある。本剤には胃障害軽減のため配合されている制酸緩衝剤ダイアルミネート（1錠中、アルミニウムグリシネート 11mg、炭酸マグネシウム 22mg）が含まれていることから、本剤自体での報告はないが、同様に、テトラサイクリン系抗生物質、ニューキノロン系抗菌剤の腸管吸収を阻害することが推察される⁸⁹⁾。相互作用を回避するためには、両剤を別々に服用することが必要であり、服用時間の間隔は2~6時間が必要と推察される。バイオアベイラビリティに影響しないためには、ニューキノロン系抗菌剤を先に投与し、2時間後に制酸剤又は本剤を投与する。胃腸管内に長く残る金属カチオン系薬剤を先に服用した場合は、3~6時間の投与間隔が必要である⁸⁹⁾。
- (11) 副腎皮質ホルモン剤
- 1) コルチコステロイドは、サリチル酸の腎糸球体ろ過を促進してサリチル酸の血中濃度を減少させる。若年性関節リウマチの11歳児で、プレドニゾロン併用によってサリチル酸の血清中濃度が著明に低下した⁹¹⁾。
 - 2) アスピリンを服用中の患者では血漿中サリチル酸濃度はステロイド剤の関節腔内投与によって著明に低下した。アスピリン投与中の関節リウマチ患者13名にステロイド薬を関節腔内に注射したところ、このうち12名で血清中サリチル酸濃度が注射後12~36時間内に平均 $42 \pm 14.5\%$ 低下した（ $P < 0.005$ ）⁹²⁾。
 - 3) 糖質ステロイド剤の関節腔内への投与前と投与後3日間におけるサリチル酸剤の血漿中濃度とサリチル酸クリアランスを患者10名で評価した。全患者ともサリチル酸剤の長期投与を受けており、1日投与量はアスピリン腸溶錠で1.3~4.6gであった。サリチル酸の平均恒常血漿中濃度（平均±標準誤差）はステロイド剤関節腔内投与後は著明に低下した（ $90.9 \pm 14.8 \text{mg/L} \rightarrow 64.7 \pm 8.9 \text{mg/L}$ 、 $P < 0.05$ ）。一方、平均クリアランスは著明に増加した（ $87.3 \pm 20.6 \text{mL/min} \rightarrow 120.6 \pm 28.3 \text{mL/min}$ 、 $P < 0.05$ ）⁹³⁾。
 - 4) アスピリンの投与量を維持し、コルチコステロイドの投与量を漸減中の5例に血清中サリチル酸濃度の有意な上昇がみられ、その内の5歳男児の1例は血清中サリチル酸濃度が $10 \text{mg}/100 \text{mL}$ 以下から $88 \text{mg}/100 \text{mL}$ に上昇し、サリチル酸中毒を起こした報告がある⁹⁴⁾。
- (12) 乳酸ナトリウム
- 1) 乳酸ナトリウムは尿をアルカリ化させる。尿がアルカリ化するとサリチル酸クリアランスが増加し、その結果血漿中サリチル酸濃度が低下することが証明されている。
 - 2) 臓器障害を有さないサリチル酸中毒尿患者を対象とした臨床試験で、尿pH値を7.0以上にする処置を施した治療群は飲み物のみのコントロール群と比較して、サリチル酸クリアランスが有意（ $p < 0.05$ ）に上昇した報告⁹⁵⁾がある。
- (13) バルプロ酸ナトリウム
- 1) サリチル酸は血漿蛋白（アルブミン）結合をバルプロ酸と競合することで、バルプロ酸の血漿中非結合型濃度が上昇すること、および肝代謝阻害によりバルプロ酸中毒が発現すること⁹⁶⁾がある。アスピリンの長期投与時は注意し、血中バルプロ酸濃度のモニターを行う⁹⁷⁾。
 - 2) てんかんを有する小児及び成人で、アスピリンとバルプロ酸の併用時では遊離型のバルプロ酸の血中濃度が平均49%（31%~66%）上昇し、遊離バルプロ酸クリアランスが28%減少したとの報告^{96) 98) 99)}がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 3) アスピリンとの併用により振戦及び嗜眠、運動失調等が発現したバルプロ酸中毒の3例が報告¹⁰⁰⁾されている。
- 4) サリチル酸及びバルプロ酸は、ミトコンドリア機能の阻害作用による副作用（重篤な肝障害）が考えられるため、併用によるReye様症候群の発症の可能性が推察され、特に注意が必要である。

(14) フェニトイン

フェニトインは、血中濃度の治療域が狭いため、副作用が発現する可能性があり、また、血中濃度が投与量とは比例しないので有効血中濃度を保つ至適投与量を定めるのが難しい薬物である。サリチル酸とフェニトインはアルブミンとの結合部位で競合することから、併用すると、フェニトインを血漿蛋白結合から遊離置換させ、血中の遊離のフェニトインを増加させる^{101)~103)}。フェニトインの蛋白結合型分率が低下する結果、組織移行率が上昇したり、消失が速くなって血清中濃度は低下し、非結合型濃度が上昇するので、作用部位である脳中濃度も上昇して効果が増強される。そのためアスピリン併用前と血清中の濃度は変わらなくても治療濃度範囲で中毒症状（眼振、運動失調、食欲不振、意識障害）が発現することがある¹⁰⁴⁾。大量のアスピリン併用の場合⁵⁷⁾や幼小児への併用投与の場合¹⁰⁵⁾は注意が必要となる。

(15) アセタゾラミド

- 1) 緑内障等で用いられる炭酸脱水素酵素阻害剤アセタゾラミドに対し、アスピリンは試験管内の実験で用量依存的に遊離型アセタゾラミド濃度を上昇させることが証明されている¹⁰⁶⁾。
- 2) アスピリンの大量投与でアセタゾラミドの作用の増強によって考えられる嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状と代謝性アシドーシス等を発症した症例が報告^{107) 108)}されている。

(16) アンジオテンシン変換酵素阻害剤

- 1) 血圧降下剤であるACE阻害剤はブラジキニン分解を抑制し、その結果、ブラジキニンが増加して血管平滑筋が弛緩し、二次的にプロスタグランジン（特にPGE₂、PGI₂）の生成を促進することによって血管を拡張し腎からの水、電解質の排泄を増加させる。一方、NSAIDsはプロスタグランジンの生成を抑制する。したがってACE阻害剤との併用により、両剤の作用は共に、減弱することが予測される。
- 2) 18人の高血圧症患者10人にインドメタシン（25mg、6時間毎）を、8人にアスピリン（600mg、6時間毎）をカプトプリルに併用したところ、インドメタシン併用患者9人、アスピリン併用患者4人、計13人の血圧は、併用前 -20 ± 3 mmHg、併用後 -13 ± 2 mmHgであったとの報告¹⁰⁹⁾がある。

(17) β -遮断剤

NSAIDsは血圧降下剤と併用すると、血圧降下剤による降圧効果を低下させる。抵抗血管（細動脈）に対する血管拡張性プロスタグランジン（PGE₂やPGI₂）の作用を阻害すること、および腎のNa分泌における干渉作用によるといわれている¹¹⁰⁾。NSAIDsと β -遮断剤の併用による降圧効果の低下には、NSAIDsのプロスタグランジン合成阻害による腎血流量の低下及び末梢血管の収縮も関与する可能性もある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（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

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	5%～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	掻痒、皮疹、膨疹、発汗		
精神神経系	めまい、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	

(解説)

同じアスピリン・ダイアルミネート製剤であるバファリン及び小児用バファリンによる副作用の頻度等に基づいて記載した。

(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

国際共同研究APT (Antiplatelet Trialists' Collaboration) のメタアナリシスにおいて、アスピリンの安全性、有効性がさまざまなカテゴリーの患者で同等であり、男女、中年と高齢、糖尿病と非糖尿病患者の間で有意差がみられなかった¹¹⁾。

(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

①重大な副作用：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。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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¹¹¹⁾。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¹¹²⁾。]
- (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⁴⁵⁾。]

11. 小児等への投与

- (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。

（解説）

川崎病は、4 歳以下の小児に好発する疾患だが、低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤の嚥下が不能であることから、禁忌である。なお、錠剤の嚥下が困難な患児や厳密な用量調節が必要とされる患児などでは、結晶、粒又は粉末の日本薬局方アスピリンがある。

- (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¹¹³⁾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.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

（解説）

承認された用量範囲でバファリン 81mg 錠を投与した場合、急性期における本薬 30~50mg/kg/日投与時のアルミニウム投与量は 0.85~1.41mg/kg/日、慢性期における 3~5mg/kg/日投与時のアルミニウム投与量は、0.09~0.14mg/kg/日である。アスピリン・ダイアルミネート配合剤を川崎病へ投与する場合のアルミニウム摂取量は、大量投与が必要な急性期（発熱期間）において PTWI（生涯にわたり継続的に摂取したとしても健康に影響を及ぼす恐れがないと判断される 1 週間当たりの摂取量）とほぼ同等のレベルとなるものの投与期間は 1~2 週間であること、及び長期間投与される慢性期の継続投与では、PTWI の 1/7~1/11 にまで減少することから、腎機能が正常な乳幼児から長期間投与した場合も安全に服用できるものと考えられる。ただし、腎機能の低下している患児及び腎機能が未成熟である低出生体重児では、体内アルミニウム量が増加することが考えられることから、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への注意を記載した。なお別途として、低出生体重児、新生児又は乳児は、錠剤である本剤を嚥下不能であることから禁忌である（「Ⅷ.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。肝障害については「Ⅷ.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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^{54) 114)}。
[[VIII.-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.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法]の項参照]

(解説)

アスピリン治療中の川崎病患児が継続的に本薬を服用していることを踏まえた、ライ症候群への注意喚起として記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

- (1) 症状：悪心、嘔吐、口渇、下痢、頭痛、めまい、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。

アスピリン中毒

アスピリン服用量と重症度、症状¹¹⁵⁾

服用量 (mg/kg)	重症度	症状
<150	軽 症	中枢性悪心嘔吐、頭痛、眩暈、難聴、耳鳴り
150～300	中等症	軽度の過呼吸、過換気、倦怠感、興奮状態 (不穏、多弁、躁状態、幻覚)
300～500	重 症	著明な過呼吸、過換気、半昏睡または昏睡、痙攣、発熱
>500	最重症	呼吸不全、肺水腫、心原性ショック

その他¹¹⁶⁾

出血傾向：皮膚の点状出血、吐血、新生児出血症、消化管出血等

低カリウム血症

肝障害（血中濃度 20mg/100mL以上で発現。可逆的）

腎障害（ナトリウム不足を伴わない多尿）

非心原性の肺浮腫（血中濃度 40mg/100mL以上で数例発現の報告）

アレルギー症状として蕁麻疹、喉頭浮腫、脈管神経症性浮腫、喘息

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

処置法

- ①胃洗浄：（服用後かなり時間が経過していても吸収されずに胃内に残存していることが多いため、長時間経過している症例にも行う必要がある。）
- ②吸着剤：活性炭（40～60g→水 200mL）
- ③下剤：硫酸マグネシウム（30g→水 200mL）またはクエン酸マグネシウム液（マグコロール[®] 250mL）
- ④輸液：ブドウ糖液が望ましい
- ⑤尿のアルカリ化：炭酸水素ナトリウム注（メイロン[®]）代謝性アシドーシスの補正も兼ねる。ただし、呼吸性アルカローシスのときは不可
- ⑥強制利尿：フロセミド注（ラシックス[®]注）を加える
- ⑦対症療法：痙攣……………ジアゼパム注（セルシン[®]注射液）
消化性潰瘍……………シメチジン（タガメット[®]）、制酸剤、鎮痙剤
出血……………ビタミンK₁・K₂、輸血、外科的処置
高熱……………スポンジ浴
テタニー……………グルコン酸カルシウム注（カルチコール注射液）
- ⑧重篤の場合：血液透析（HD）、腹膜灌流（PD）などが有効である

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

- (1) *in vitro*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¹¹⁷⁾。
- (2) 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^{118)～121)}。

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

該当資料なし

(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¹²²⁾

LD₅₀* (mg/kg)、経口

ラット		マウス	
♂	3,750	♂	2,670
♀	3,960	♀	1,930

* バファリン（アスピリン 330mg、ダイアルミニネート 150mg 及び添加物を含む 1 錠重量 540mg）として記載。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性¹²²⁾

雌雄ラットにバファリン 375、750、及び 1,500mg/kg/day を 3 カ月間連続経口投与したところ、375mg/kg/day 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、対照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。

2) 慢性毒性

該当資料なし。

なお、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

1) 成熟初妊ラット（ウイスター系）に、妊娠第 9～14 日にアスピリン 330mg/kg 経口投与した時、外脳症、脳癌、脊椎披裂、無（小）眼球、口蓋披裂等の奇形がおこり、奇形発生率は 12.1%、骨格異常発生率は 30.6%であった¹²³⁾。

2) アスピリンは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¹¹²⁾。

(4) その他の特殊毒性

胃粘膜刺激性¹²⁴⁾

バファリン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及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、バファリン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

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：
 - アスピリン：該当しない
 - ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート：該当しない
 - 炭酸マグネシウム：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年半（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

湿気をさけ保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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ますので、アルミシートで包装された状態のまま患者に渡してください。
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ストリップ包装（SP）：100錠・600錠・1000錠

7. 容器の材質

ストリップ包装（SP）として、両面共に、セロファン+ポリエチレン+アルミ箔+ポリエチレンより成る。

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バッサミン配合錠A81（大洋薬品工業）、ニトギス配合錠A81（シオノケミカル）、
アスファネート配合錠A81（中北薬品）、ファモター配合錠A81（鶴原製薬）

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

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日

承認番号：22100AMX01376000

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・効果の追加

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. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

包 装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算コード
バファリン配合錠 A81			
ヒート 100T	1137507 03 0104		
ヒート 600T	1137507 03 0105	3399 100F 1116	621375001
ヒート 1000T	1137507 03 0106		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | | | 文献請求番号 |
|--|-----------------|-------------|---------|
| 1) Weiss, H. J. et al. : Lancet, | 2, | 495 (1967) | BF-0207 |
| 2) Vane, J. R. : Nature, | 231, | 232 (1971) | BF-0053 |
| 3) 猿田享男ら : 臨床薬理, | 28, | 729 (1997) | BF-0219 |
| 4) 厚生省 : 日本医事新報, | 3811, | 89 (1997) | BF-0230 |
| 5) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction : J. Am. Coll. Cardiol., | 28, | 1328 (1996) | BF-0001 |
| 6) 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) | | | BF-0225 |
| 7) 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 : Circ. J., | 67 (Suppl. IV), | 1111 (2003) | BF-0002 |
| 8) Juul-Moller, S. et al. : Lancet, | 340, | 1421 (1992) | BF-0006 |
| 9) Lewis, H. D. et al. : N. Engl. J. Med., | 309, | 396 (1983) | BF-0007 |
| 10) The RISC Group : Lancet, | 336, | 827 (1990) | BF-0008 |
| 11) Antiplatelet Trialists' collaboration : Br. Med. J., | 308, | 81 (1994) | BF-0009 |
| 12) Yasue, H. et al. : Am. J. Cardiol, | 83, | 1308 (1999) | BF-0010 |
| 13) ISIS-2 Collaborative Group : Lancet, | | 349 (1988) | BF-0011 |
| 14) The SALT Cooperative Group : Lancet, | 338, | 1345 (1991) | BF-0012 |
| 15) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Br. Med. J., | 308, | 159 (1994) | BF-0013 |
| 16) Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group : N. Engl. J. Med., | 321, | 129 (1989) | BF-0210 |
| 17) Peto, R. et al. : Br. Med. J., | 296, | 313 (1988) | BF-0209 |
| 18) Manson, J. E. et al. : JAMA, | 266, | 521 (1991) | BF-0211 |
| 19) Meade, T. W. et al. : Lancet, | 351, | 233 (1998) | BF-0232 |
| 20) Iso, H. et al. : Stroke, | 30, | 1764 (1999) | BF-0213 |
| 21) Hansson, L. et al. : Lancet, | 351, | 1755 (1998) | BF-0212 |
| 22) 草川三治ら : 日本小児科学会雑誌, | 87, | 2486 (1983) | BF-0014 |
| 23) 浅井利夫ら : 小児科, | 26, | 995 (1985) | BF-0015 |
| 24) Tohgi, H. et al. : Stroke, | 23, | 1400 (1992) | BF-0016 |
| 25) 谷口直樹ら : 日本老年医学会誌, | 18, | 463 (1981) | BF-0017 |
| 26) グッドマン・ギルマン薬理書, 第9版, 825, 廣川書店 (1999) | | | BF-0226 |
| 27) 松田 保ら : 抗血栓薬療法, 11, 南江堂 (1991) | | | BF-0231 |
| 28) 鶴見介登ら : 炎症, | 11, | 33 (1991) | BF-0019 |
| 29) グッドマン・ギルマン薬理書, 第9版, 1789, 廣川書店 (1999) | | | BF-0233 |
| 30) Patrono, C. et al. : Thromb. Res., | 17, | 317 (1980) | BF-0208 |
| 31) 星 恵子ら : 臨床薬理, | 32, | 223 (2001) | BF-0020 |
| 32) Weksler, B. B. et al. : New Engl. J. Med., | 308, | 800 (1983) | BF-0113 |
| 33) 丸山義明 : 脈管学, | 28, | 359 (1988) | BF-0217 |
| 34) 白幡 聡ら : 日本小児科学会雑誌, | 89, | 2207 (1985) | BF-0018 |
| 35) 抗血小板薬(AP-1)の血中薬物動態試験報告書 (ライオン株式会社社内資料) | | | BF-0256 |
| 36) 辻本豪三ら : Medicina, | 22, | 940 (1985) | BF-0170 |
| 37) 西 勝英監修 : 薬・毒物中毒救急マニュアル, 改訂3版, 92, 医療ジャーナル社 (1986) | | | BF-0235 |
| 38) Benedek, I. H. et al. : J. Clin. Pharmacol., | 35, | 1181 (1995) | BF-0005 |

XI. 文献

- 39) 吉川剛兆ら：薬局, 38, 517 (1987) BF-0177
- 40) 辻本豪三ら：Medicina, 22, 940 (1985) BF-0170
- 41) 渡辺言夫：小児医学, 15, 285 (1982) BF-0162
- 42) Levy, G. : Br. J. Clin. Pharmacol., 10, 285S (1980) BF-0095
- 43) Hill, J. B. : N. Engl. J. Med., 288, 1110 (1973) BF-0059
- 44) Garrettson, L. K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 17, 98 (1974) BF-0063
- 45) 菅原和信ら：薬局, 33, 575 (1982) BF-0236
- 46) Rosenthal, R. K. et al. : Arthritis Rheum., 7, 103 (1964) BF-0038
- 47) Roberts, M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 6, 429 (1978) BF-0078
- 48) Levy, G. et al. : JAMA, 217, 81 (1971) BF-0054
- 49) Levy, G. : Pediatrics, 62 (Suppl.), 867 (1978) BF-0079
- 50) 滝本昌俊ら：小児科, 27, 1453 (1986) BF-0174
- 51) USP DI : Vol. 1, 18th ed., 2549 (1998), the United States Pharmacopeial Convention, Inc. BF-0237
- 52) Jacobsen, D. et al. : Hum. Toxicol., 7, 161 (1988) BF-0138
- 53) 熊谷公明ら：日本小児科学会雑誌, 95, 442 (1991) BF-0184
- 54) 医薬品等安全性情報No. 151 (1998年12月) (厚生省医薬安全局) BF-0238
- 55) 浜田紀宏ら：高尿酸血症と痛風, 6, 136 (1998) BF-0203
- 61) Koch-Weser, J. et al. : N. Engl. J. Med., 285, 487 (1971) BF-0055
- 62) Koch-Weser, J. et al. : N. Engl. J. Med., 285, 547 (1971) BF-0056
- 63) 高橋芳右ら：日常診療と血液, 3, 15 (1993) BF-0192
- 64) Chesebro, J. H. et al. : Am. J. Cardiol., 51, 1537 (1983) BF-0239
- 65) Niklasson, P. M. et al. : Scand. J. Infect. Dis., 4, 183 (1972) BF-0057
- 66) Yett, H. S. et al. : N. Engl. J. Med., 298, 1092 (1978) BF-0080
- 67) Walker, A. M. et al. : JAMA, 244, 1209 (1980) BF-0094
- 68) Cattaneo, A. G. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 28, 229 (1990) BF-0142
- 69) Kaye, R. et al. : Am. J. Dis. Child., 112, 52 (1966) BF-0043
- 70) Reid, J. et al. : Br. Med. J., 1, 897 (1959) BF-0031
- 71) Liegler, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 10, 849 (1969) BF-0047
- 72) Baker, H. : Br. J. Dermatol., 82, 65 (1970) BF-0050
- 73) Mandel, M. A. : Plast. Reconstr. Surg., 57, 733 (1976) BF-0070
- 74) Frölich, J. C. et al. : Br. Med. J., 1, 1115 (1979) BF-0240
- 75) Bendz, H. et al. : Arch. Gen. Psychiatry, 41, 310 (1984) BF-0120
- 76) 梅田照久ら：Curr. Ther., 8, 883 (1990) BF-0182
- 77) Chennavasin, P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 215, 77 (1980) BF-0090
- 78) Planas, R. et al. : Gastroenterology, 84, 247 (1983) BF-0109
- 79) Bartoli, E. et al. : J. Clin. Pharmacol., 20, 452 (1980) BF-0092
- 80) Oyekan, A. O. et al. : Gen. Pharmacol., 15, 163 (1984) BF-0119
- 81) Jeremy, R. et al. : Med. J. Aust., 2, 127 (1970) BF-0241
- 82) Willis, J. V. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 18, 415 (1980) BF-0091
- 83) Müller, F. O. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol., 15, 397 (1977) BF-0072
- 84) Rubin, A. et al. : Arthritis Rheum., 16, 635 (1973) BF-0242
- 85) Catella-Lawson, F. et al. : N. Engl. J. Med., 345, 1809 (2001) BF-0214
- 87) Hoffken, G. et al. : Rev. Infect. Dis., 10 (Suppl. 1), S138 (1988) BF-0137

XI. 文献

- 88) Schentag, J. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 43, 135 (1988) BF-0139
89) 澤田康文ら : 治療, 73, 2296 (1991) BF-0188
90) 竹内由和 : 化学療法の領域, 2, 250 (1986) BF-0172
91) Koren, G. et al. : Ther. Drug Monit., 9, 177 (1987) BF-0131
92) Baer, P. A. et al. : Arthritis Rheum., 30, 345 (1987) BF-0132
93) Edelman, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 21, 301 (1986) BF-0129
94) Klinenberg, J. R. et al. : JAMA, 194, 601 (1965) BF-0040
95) Prescott, L. F. et al. : Br. Med. J., 285, 1383 (1982) BF-0108
96) Orr, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 31, 642 (1982) BF-0104
97) Fleitman, J. S. et al. : J. Clin. Pharmacol., 20, 514 (1980) BF-0093
98) Farrell, K. et al. : J. Pediatr., 101, 142 (1982) BF-0106
99) Abbott, F. S. et al. : Clin Pharmacol. Ther., 40, 94 (1986) BF-0126
100) Goulden, K. J. et al. : Neurology, 37, 1392 (1987) BF-0133
101) Fraser, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 27, 165 (1980) BF-0088
102) 木下牧子ら : 臨床医薬情報, 15, 72 (1985) BF-0169
103) Leonard, R. F. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 29, 56 (1981) BF-0097
104) 西原カズヨら : 月刊薬事, 38, 641 (1996) BF-0199
105) 平沢恭子ら : 小児科, 32, 23 (1991) BF-0187
106) Sweeney, K. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 40, 518 (1986) BF-0127
107) Anderson, C. J. et al. : Am. J. Ophthalmol., 86, 516 (1978) BF-0082
108) Clark, J. H. et al. : Clin. Pediatr., 20, 53 (1981) BF-0096
109) Moore, T. J. et al. : Hypertension, 3, 168 (1981) BF-0100
110) Wasserberger, J. et al. : JAMA (日本語版), 10, 65 (1989) BF-0181
111) 厚生省医薬品情報No. 6 (1977年5月) BF-0244
112) 門間和夫ら : 小児科の進歩, 2, 95 (1983) BF-0243
113) 赤木禎治ら : 総合臨床, 44, 2410 (1995) BF-0003
114) 医薬品副作用情報No. 72 (1985年), No. 81 (1986年) (厚生省薬務局) BF-0245
115) 山吉 滋 : 救急医学, 12, 1305 (1988) BF-0218
116) 鵜飼 卓 : 改訂 急性中毒処置の手引, 332 (1994) BF-0246
117) Sim, S. M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 32, 17 (1991) BF-0004
118) Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology, 39, 880 (2000) BF-0154
119) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol., 35, 76 (1996) BF-0247
120) Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol., 35, 458 (1996) BF-0151
121) Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. (Engl. Ed.), 66, 167 (1999) BF-0153
122) 豊島 滋ら : 基礎と臨床, 10, 1925 (1976) BF-0159
123) 長浜万蔵ら : 先天異常, 6, 20 (1966) BF-0215
124) 岩崎節夫ら : 応用薬理, 15, 323 (1978) BF-0025
125) Chen, C. N. et al. : J. Pharm. Sci., 67, 38 (1978) BF-0075
126) Brodie, B. B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 130, 20 (1960) BF-0032
127) de Swiet, M. : J. Obstet. Gynaecol., 10, 467 (1990) BF-0143
128) Berlin, C. M. Jr. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 27, 245 (1980) BF-0089
129) Jamali, F. et al. : Int. J. Pharm., 8, 285 (1981) BF-0101
130) Brooks. P. M. et al. : Br. J. Pharmacol., 5, 337 (1978) BF-0077
131) Rowland, M. et al. : J. Pharm. Sci., 61, 379 (1972) BF-0058
132) Harris, P. A. et al. : J. Pharm. Sci., 56, 713 (1967) BF-0044

XI. 文献

- | | | | |
|--|------|-------------|---------|
| 133) 第十四改正日本薬局方解説書, C-63, 廣川書店 (2001) | | | BF-0257 |
| 134) Wosilit, W. D. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 9, | 285 (1976) | BF-0068 |
| 135) Smith, M. J. H. : J. Pharm. Pharmacol., | 3, | 439 (1950) | BF-0027 |
| 136) 岡崎太郎ら : 診療, | 20, | 231 (1967) | BF-0155 |
| 137) Davenport, H. W. : Gastroenterology, | 50, | 487 (1966) | BF-0042 |
| 138) 内藤裕二ら : Pharma Medica, | 15, | 101 (1997) | BF-0202 |
| 139) Vaananen, P. M. et al. : Am. J. Physiol., | 261, | G470 (1991) | BF-0145 |
| 140) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No. 32 (1978年8月) | | | BF-0244 |
| 141) Vane, J. R. : Nature, | 231, | 232 (1971) | BF-0053 |
| 142) Szczeklik, A. et al. : Br. Med. J., | 1, | 67 (1975) | BF-0066 |
| 143) Szczeklik, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., | 60, | 276 (1977) | BF-0073 |
| 144) 日本薬局方・医薬品情報 (JPDI), | | 17 (1996) | BF-0249 |
| 145) 鈴木洋通 : 今月の治療, | 6, | 1229 (1998) | BF-0205 |

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

米国、欧州を始めとした世界の主要国において、虚血性脳疾患や虚血性心疾患などの血栓性疾患に対する適応を有するアスピリン製剤が広く発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10