

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



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……………330mg ダイアルミネート……150mg 〔ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート……50mg 炭酸マグネシウム……100mg〕
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19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 03-3811-5033 http://www.eisai.co.jp

本IFは2022年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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…………… 6
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…………… 7
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…………… 8
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…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床効果…………… 10
 - (3) 臨床薬理試験…………… 11
 - (4) 探索的試験…………… 11
 - (5) 検証的試験…………… 11
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 11
 - 2) 比較試験…………… 11
 - 3) 安全性試験…………… 11
 - 4) 患者・病態別試験…………… 11
 - (6) 治療的使用…………… 11
 - 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)…………… 11
 - 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…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
 - (4) 中毒域…………… 17
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 17
 - (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…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18

(1) 解析方法	18
(2) 吸収速度定数	18
(3) バイオアベイラビリティ	18
(4) 消失速度定数	18
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	18
(7) 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
(1) 血液－脳関門通過性	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位及び経路	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	32
(1) 副作用の概要	32
(2) 重大な副作用と初期症状	32
(3) その他の副作用	33

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	34
(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	34
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	34
9. 高齢者への投与	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	35
14. 適用上の注意	36
15. その他の注意	36
16. その他	36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	37
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	37
(2) 副次的薬理試験	37
(3) 安全性薬理試験	37
(4) その他の薬理試験	37
2. 毒性試験	37
(1) 単回投与毒性試験	37
(2) 反復投与毒性試験	37
(3) 生殖発生毒性試験	37
(4) その他の特殊毒性	38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	39
(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）	39
(3) 調剤時の留意点について	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
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	40

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
XIII. 備考	
その他の関連資料	46

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年にわたり、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)が米国プリストルマイヤーズ社(現在のプリストル・マイヤーズ・スクイブ社)開発のアスピリン配合剤である「バファリン」の輸入承認を取得し、1963年6月から2000年11月末まで解熱鎮痛消炎薬として発売した。「バファリン」とは組成・規格等は同一であるが、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、本品の販売名称は「バファリン 330mg錠」とした。

さらに2003年8月、ライオン(株)よりプリストル・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、プリストル・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。

本品は、アスピリンと制酸緩衝剤ダイアルミネートを2層錠にした、すぐれた解熱鎮痛消炎剤である。アスピリンは解熱鎮痛、リウマチ性疾患などの治療に広く使用されているが、食欲不振、悪心などの副作用が欠点とされ、特に胃障害は連用される場合に重要視されてきた。この胃障害は、アスピリンの結晶が胃粘膜に付着して局所刺激を生ずるため、または高濃度に溶解したアスピリンが強酸性の胃液中に存在するとき起こるものと考えられている。

これに対して米国プリストル・マイヤーズ社は、ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテートと炭酸マグネシウムとの配合割合を検討し、最も緩衝作用の高い組み合わせ(ダイアルミネート：炭酸マグネシウムとジヒドロキシアルミニウム アミノアセテートを2:1の比率で配合)を開発した¹⁾。本品に配合されているダイアルミネートは胃液のpHを一時的に4~6に上昇させて、胃中でのアスピリンの溶解を早め、胃障害の発生を軽減し、またアスピリンの胃からの吸収を促進する^{1)~5)}。このため解熱・鎮痛とともに、抗炎症、抗リウマチ剤としても投与しやすくなった。

なお、「バファリン 330mg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 A330」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) 効きめが速いー胃内吸収促進

ダイアルミネートの緩衝効果により、アスピリンの溶解・吸収を促進して急速かつ高い血中濃度が得られ、短時間で鎮痛、解熱、消炎などの効果が発揮される。

(2) 胃腸障害が少ないーアスピリン副作用の低減

すぐれた緩衝効果を発揮し、胃液の酸度を調整することにより、胃中でアスピリンの結晶を溶解させ、胃中のpHを4~6に維持するため胃障害は著しく少ない。

(3) リウマチ性疾患への大量療法が可能

アスピリン単独と比べ胃腸への障害が少ないため、リウマチ性疾患など長期間の大量療法が必要な患者に対し、有効量を投与できる。

(4) 本剤と同じアスピリン・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の再評価時の主な副作用は消化器系障害であり、470例中、副作用発生症例は64例(13.6%)であり、その主な症状は胃腸障害50例(10.6%)。

(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、喘息発作の誘発が報告されている。

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A330

(2) 洋名

Bufferin Combination Tablet A330

(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)

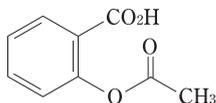
Magnesium Carbonate (JAN)

(3) ステム

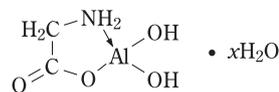
不明

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：Acetylsalicylic acid、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 (at25℃)

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

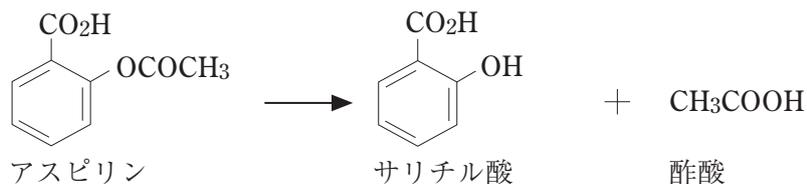
(7) その他の主な示性値

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

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	外形			性状
	識別コード	表	裏	側面	
バファリン 配合錠A330	素錠				白色
	DB	直径(mm)・質量(g)・厚さ(mm) 11.0 0.54 5.2			

(2) 製剤の物性

本品は日局十五、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

DB

(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 330mg、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 50mg 及び炭酸マグネシウム 100mg) 150mg 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

4. 製剤の各種条件下における安定性

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。

日局「アスピリン錠」項の製剤の遊離サリチル酸含有量規格はアスピリン量の3%以下と記載がある。

1) 製剤 (メタルSP包装) の長期保存安定性

アルミニウムフィルムでヒートシール包装としたバファリン配合錠A330の長期保存安定性試験を行った (室温 11~28℃、湿度 40~78%RH、36カ月)。アスピリン含量% (保存開始を100%) 及びサリチル酸量% (アスピリン含量に対する%) は、以下の通り。外観変化は認められていない。

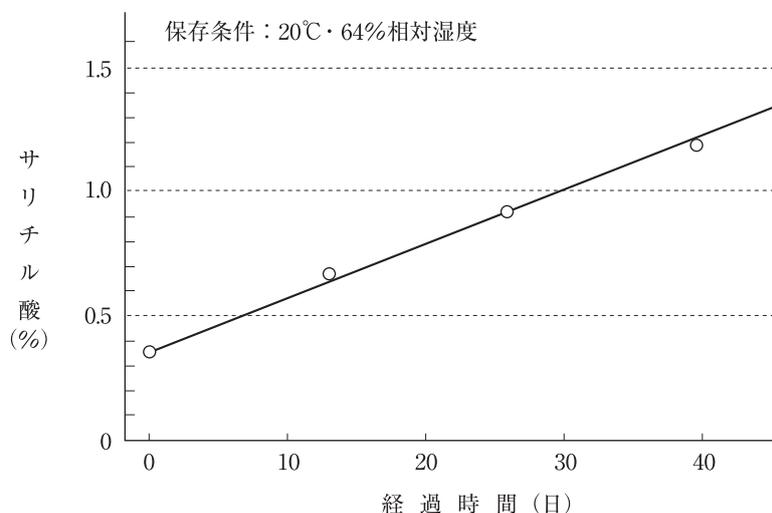
IV. 製剤に関する項目

(各N=9)

性状		開始時	12 カ月	24 カ月	36 カ月
		白色の素錠で、においはほとんどない	白色の素錠で、においはほとんどない	白色の素錠で、においはほとんどない	白色の素錠で、においはほとんどない
アスピリン含量%	平均	100	99.75	99.70	99.17
	±S.D.	—	±0.62	±0.89	±0.73
サリチル酸含量%	平均	0.12	0.32	0.39	0.44
	±S.D.	±0.02	±0.05	±0.06	±0.14

2) 開封後の安定性

ヒートシール包装から取り出した錠剤を、開放状態で20℃、64%RHに保存し、アスピリン分解に伴って生じるサリチル酸量を測定した。対アスピリン含量で下図の経時的変化となった。吸湿により徐々にアスピリンが分解してサリチル酸量が増加し、2～3週間目から外観はわずかに変色（褐色化）を認めた。



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

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 330mg、炭酸マグネシウム 100mg、ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート 50mg) 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 269nm (吸光度法)

IV. 製剤に関する項目

〈結果〉

	表示量	規定時間	溶出率
アスピリン	330mg	15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。上澄液を蒸発乾固した後、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、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、リン酸一水素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過後(*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)。

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。

IV. 製剤に関する項目

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

アスピリンの分解により生じた酢酸臭がすることがある。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

頭痛、歯痛、月経痛、感冒の解熱、関節リウマチ、リウマチ熱、症候性神経痛

2. 用法及び用量

- 1) 頭痛、歯痛、月経痛、感冒の解熱
通常、成人1回2錠、1日2回経口投与する。
- 2) 関節リウマチ、リウマチ熱、症候性神経痛
通常、成人1回2～4錠、1日2～3回経口投与する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

疾患別の臨床効果

本品とは同一の組成規格であるバファリンの臨床試験結果である。

1) 概要

447例を対象とした一般臨床試験及び34例での二重盲検比較試験（口腔内術後疼痛）の概要は次表のとおりである。

疾患名	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	31.1 (29/93)	50.5 (47/93)
頭痛	70.7 (70/99)	76.8 (76/99)
歯痛	82.6 (19/23)	82.6 (19/23)
神経痛	86.7 (13/15)	86.7 (13/15)
筋肉痛	77.8 (7/9)	77.8 (7/9)
椎間板ヘルニア	61.1 (11/18)	61.1 (11/18)
生理痛	66.7 (6/9)	66.7 (6/9)
発熱	78.6 (22/28)	78.6 (22/28)
口腔内術後疼痛	94.1 (32/34)	94.1 (32/34)
頸部症候群	67.6 (46/68)	83.8 (57/68)
その他の疾患	74.4 (29/39)	76.9 (30/39)

2) 臨床例

- ・滝山ら⁶⁾は抜歯後の痺痛発現患者61例中、バファリン（34例）またはプラセボ錠（27例）を投与した結果、バファリン投与群では有効率が94%、プラセボ群での有効率は63%で、両者には有意な差を認めたと報告している。
- ・半田ら⁷⁾は頭痛を主訴とする患者100例を選び、頭痛が外傷性頸部症候群によるもの62例、外傷起因の頸性頭痛18例、血管性偏頭痛4例、原因不明の頭痛12例、その他4例に、バファリン1日2～8錠を分服あるいは頭痛時に頓用させた。投与期間は3日～8カ月。頭痛に対する効果は著効5例（5%）、有効60例（60%）、やや有効17例（17%）、無効18例（18%）であった。症例を外傷性頸部症候群に限ると、62例中、著効4例（6.5%）、有効39例（62.9%）、やや有効11例（17.7%）、無効8例（12.9%）であり、バファリンは外傷性頸部症候群でも頭痛を主訴す

V. 治療に関する項目

る型あるいは、これと眩暈、耳鳴等の脳底－椎骨動脈領域の不定愁訴をもつ型の混合型により有効といえる。

全症例 100 例中、胃腸障害 7 例（7%）であり、このうち、6 例は 1 週間の短期間で、1 例は 1 カ月服用後に症状の発現をみた。

(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

(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

サリチル酸、アセトアミノフェン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗炎症作用（抗リウマチ作用）^{8) 10)}

アスピリンはプロスタグランジン生合成抑制、生体高分子との相互作用（蛋白質分解酵素の活性抑制、リボソーム膜の安定化、肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制、ムコ多糖類生合成抑制等）などによって抗炎症（抗リウマチ）作用を現すと考えられている。

2) 鎮痛作用⁸⁾

アスピリンは痛覚刺激によるインパルス発生の抑制、ブラジキニン等の発痛物質の活性抑制、プロスタグランジン生合成抑制等の末梢作用と中枢神経系（おそらく視床）の抑制の中枢作用とによって鎮痛作用を現すと考えられている。

3) 解熱作用^{9) 11)}

アスピリンは視床下部の体温調節中枢に作用し、視床下部でのプロスタグランジンの生合成の抑制等によって温度調節機構のセットポイントが下降して解熱作用を現すと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用¹²⁾

酢酸の化学的刺激によるWrithing（マウス）の抑制及びRandall-Selitto法（ラット）による閾値の上昇からバファリンの鎮痛作用を確認した。

緩衝アスピリンの鎮痛効果（酢酸Writhing法）

投与量 (mg/kg)	n	Writhing回数	抑制率 (%)
コントロール	15	61.1±2.84 ^{a)}	—
緩衝アスピリン剤 89	10	56.8±3.84	7.0
133	10	44.1±5.36	27.8
200	10	30.0±2.41	50.9
300	9	16.7±2.93	72.7
450	9	12.4±2.91	79.7

n：マウスの数

a)：Mean±S.E.

緩衝アスピリンの鎮痛効果（Randall-Selitto法）

投与量 (mg/kg)	n	炎症足					鎮痛係数	正常足				鎮痛係数
		平均疼痛閾値				鎮痛係数		平均疼痛閾値				
		1時間	2時間	3時間	4時間			1時間	2時間	3時間	4時間	
コントロール	12	9.1	8.8	8.2	7.9	—	11.0	10.5	10.2	10.7	—	
緩衝アスピリン剤 50	12	9.8	9.2	8.5	8.1	1.05	10.7	10.8	10.7	10.6	1.01	
100	12	10.0	9.7	9.4	8.6	1.11	11.4	10.9	10.7	10.7	1.03	
200	12	10.5	10.4	9.9	9.5	1.18	11.4	10.8	10.8	10.9	1.04	
400	12	11.5	10.7	10.5	9.9	1.26	11.1	10.9	10.9	10.9	1.03	

(平均疼痛閾値：×10g)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 解熱作用¹²⁾

家兎にLPS (Lipopolysaccharide) を投与し、実験的発熱を誘起させ、バファリンの解熱作用を確認した。

3) 抗炎症作用¹²⁾

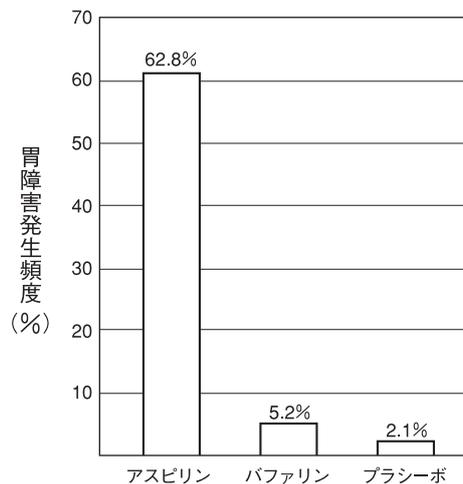
バファリンはカラゲニン惹起足蹠浮腫 (ラット) に対して抑制作用が認められ、またカラゲニン、ヒスタミンによる血管透過性 (ラット) にも抑制作用が認められた。

4) 胃粘膜刺激性試験¹²⁾

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、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。

5) 胃耐性試験¹³⁾

胃腸障害経験のある成人 236 名に、胃に対する刺激の頻度、胃出血などを二重盲検比較試験法により試験した結果、バファリンは単味アスピリン錠に比較し胃障害が少ないことが認められた。



(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

アスピリンの解熱・鎮痛、抗炎症作用の発現と血中サリチル酸濃度には次の関係がある^{10) 14) 15) 157)}。

解熱作用	20～100 μ g/mL以上
鎮痛作用	20～100 μ g/mL以上
抗リウマチ作用	150～200 μ g/mL以上

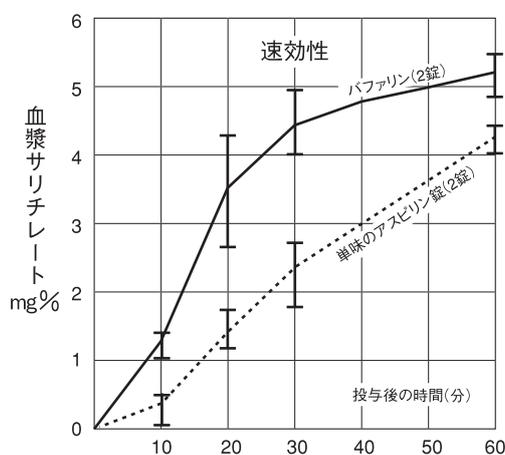
(2) 最高血中濃度到達時間

約1時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(国内)²⁾

単味アスピリン錠またはバファリン錠を各2錠投与したときの血漿サリシレート濃度(アスピリン量、サリチル酸量の総合計サリチル酸として)を被験者14名(クロスオーバー)の平均値及びその95%信頼限界で示す。



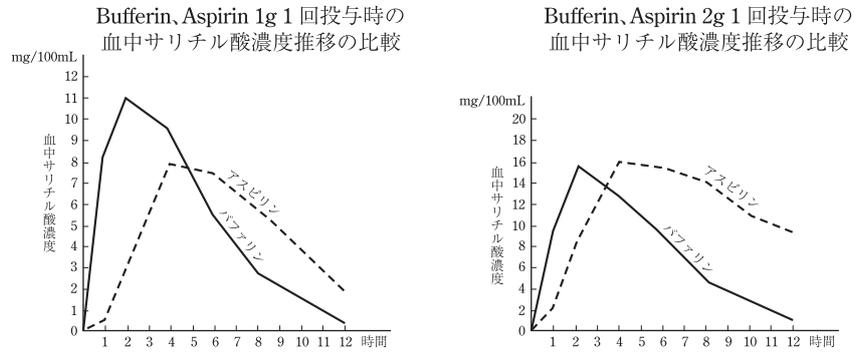
サリチル酸濃度 (mg/100mL)

	単味アスピリン錠				バファリン錠			
	10分	20分	30分	60分	10分	20分	30分	60分
平均	0.62	1.62	2.29	4.34	1.37	3.36	4.57	5.25
標準偏差	0.48	0.86	1.15	0.54	0.89	1.70	0.76	0.38

VII. 薬物動態に関する項目

2) 単回投与（国内）¹⁶⁾

健康成人 12 名を 4 群に分け、①アスピリン 1g・1 回服用群、②バファリン 3 錠 1 回服用群、③アスピリン 2g・1 回服用群、④バファリン 6 錠 1 回服用群、とし、服用後 1、2、4、6、8、12、24 時間毎の 7 回、血中サリチル酸濃度を測定（Keller 法）した。

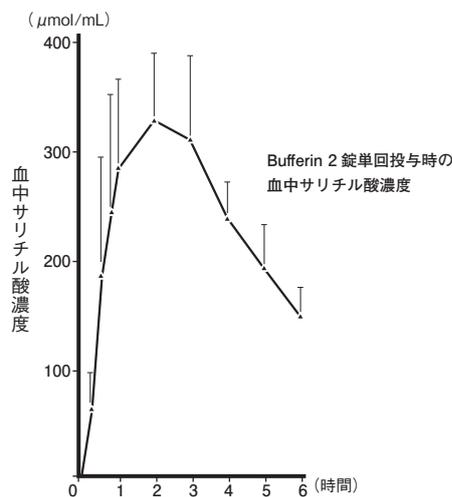


投与後の血中サリチル酸濃度 (mg/100mL) の推移 (各 N=4)

投与量 \ 時間	1	2	4	6	8	12	24
①アスピリン 1g	0.5	3	7.8	7.5	5.8	2.8	0.3
②バファリン 3 錠 (アスピリン 0.97g 含)	8.3	11	9	5.5	2.8	1	0.8
③アスピリン 2g	2.3	8.1	15.8	15.3	14	10.8	3.5
④バファリン 6 錠 (アスピリン 1.95g 含)	9.5	15.5	12.5	8.8	4.5	0.8	0

3) 単回投与（外国人データ）

健康成人 6 名にバファリン 2 錠を経口投与した後のアスピリン及びサリチル酸について血中濃度を測定した^{18) 19)}。



アスピリンの薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	T_{max} (hr)	ke	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{∞}^0 ($\mu\text{mol hr/L}$)
52.8 ± 20.6	0.69 ± 0.23	1.33 ± 1.06	0.83 ± 0.59	70.0 ± 9.4

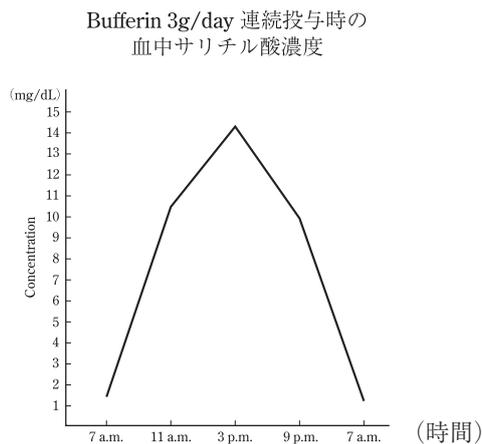
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

サリチル酸の薬物動態パラメータ

C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	T_{\max} (hr)	ke	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{∞}^0 ($\mu\text{mol hr/L}$)
328.3 ± 66.7	2.13 ± 0.84	0.24 ± 0.03	2.97 ± 0.28	1655.8 ± 465.9

4) 連続投与（国内）¹⁶⁾

健康成人4名に、バファリン3錠を、午前9時、午後1時、午後6時の3回に分服させ、5日間連続投与し、最終日の5日目に、午前7時、午前11時、午後3時の3回及び、参考として午後9時に血中サリチル酸濃度を測定した。



バファリン3錠分服5日間投与後の血中サリチル酸濃度 (N=4)

測定日時	午前7時	午前11時	午後3時	午後9時
血中濃度 (mg/100mL)	1.5	10.5	14.3	10
服用 タイム	5日間毎日 ↑ 午前9時 ↑ 午後1時 ↑ 午後6時			

5) 胃内pH変動と血中及び尿中サリチル酸濃度¹⁷⁾

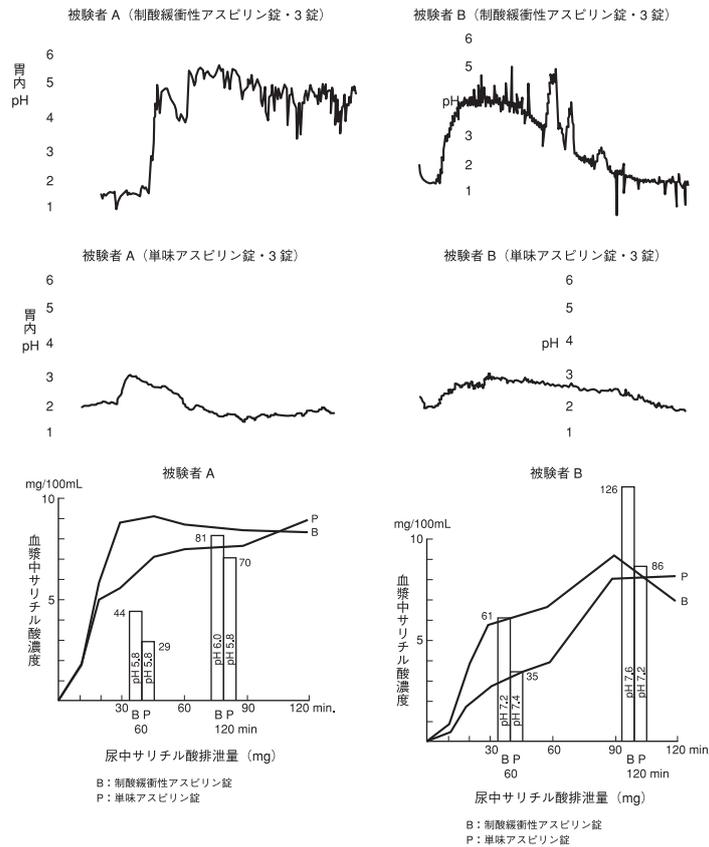
制酸緩衝性アスピリン錠（アスピリン325mg、炭酸マグネシウム100mg、アルミニウムグリシネート50mg/錠）および単味アスピリン錠（アスピリン325mg/錠）を、Heidelbergカプセルと共に服用し、胃内pHの測定、そのときのサリシレート血漿中濃度と尿中排泄量とを定量した。

それぞれ3錠を水170mL（37℃）で胃空時に服用し座位で測定した。

被験者	服用前のpH	Buffered Aspirin 服用後のpH	その持続 時間(分)
A	2	5~6	50
B	1.7	4~5	30
C	2	4~6	20
D	7	6~7	-
E	1	3~3.5	20
F	2	5~7	40

制酸緩衝性アスピリン錠の緩衝作用は、ヒトの胃内においても明瞭に認められ、かつ、アスピリンの溶解を促進して吸収を早める結果であった。両剤の対の差の検定で、血漿中濃度には有意な差があり、尿中排泄量には差がなかった。

VII. 薬物動態に関する項目



(4) 中毒域^{20) 21) 156)}

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、通常、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¹⁹⁾

(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²⁰⁾。

(6) 分布容積

アスピリン（外国人データ）：150～200 mL/kg ^{21) 22)}

(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²³⁾。

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^{24)～26)}

(2) 血液－胎盤関門通過性

アスピリン：移行性あり²⁷⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性^{28) 29)}

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³⁰⁾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³¹⁾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^{32) 33)}。

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²⁴⁾

(5) その他の組織への移行性

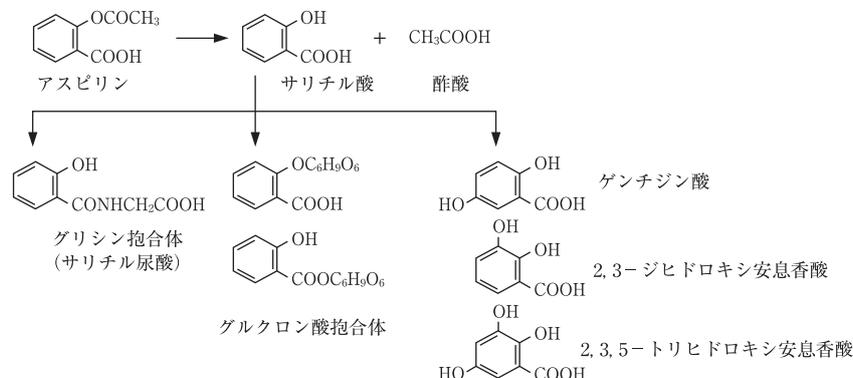
アスピリン：関節液、唾液、腹腔液^{34)~36)}

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^{37) 38)}。

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報告されている⁸⁾。



(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）^{23) 37) 39)}

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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⁴⁰⁾。

バファリン 2錠服用の 10 分後の血中サリシレート⁴¹⁾の 50%は加水分解されていないアスピリンであること。これは 20 分後には 30%に減少する^{2) 41)}。

(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^{42)～44)}。

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^{45) 46)}

(2) 血液透析

クリアランス（外国人データ）：35～100mL/min^{45) 46)}

(3) 直接血液灌流

クリアランス（外国人データ）：81mL/min⁴⁶⁾

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) 重篤な血液の異常のある患者 [血液の異常をさらに悪化させ、重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (4) 重篤な肝障害のある患者 [血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (5) 重篤な腎障害のある患者 [血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (6) 重篤な心機能不全のある患者 [血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- (7) 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。]
- (8) 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]

（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。急性、慢性蕁麻疹を呈するほかに、ショック、血管神経性浮腫等の報告^{47)~49)}がある。
- (2) プロスタグランジン生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⁵⁰⁾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、重炭酸分泌の減少、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^{51) 52)}とフリーラジカルの関与⁵³⁾が考えられる¹⁰⁾。
- (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) 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現れた場合、重篤な転帰をとる可能性がある。アスピリンは生体内で速やかにサリチル酸に代謝され、TCAサイクル障害、アセチルCoA生体阻害、酸化的リン酸化阻害にて肝細胞等のミトコンドリア障害をひき起こすと報告^{54) 55)}されている。アルコール性肝疾患を有する患者の血漿中遊離サリチル酸濃度は対照群と比べ有意に高値であったとの報告⁵⁶⁾があり、急性中毒の可能性が示唆されている。
- (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現れた場合、重篤な転帰をとる可能性がある。透析中の腎不全患者では、血漿蛋白結合部位から遊離した遊離型サリチル酸が腎機能正常者に比べて有意に高値であったとの報告⁵⁷⁾があり、サリチル酸中毒発生の可能性を示唆する報告⁵⁸⁾もある。アスピリンなどのNSAIDsは腎におけるプロスタグランジン合成を阻害することにより腎血流を減少させるとともに、尿細管における水及びNaの再吸収を増加させる^{59)~62)}。更に、インドメタシンは、免疫複合体糸球体腎炎モデルを用いた試験で、腎血漿流量及び糸球体ろ過率を有意 ($p < 0.01$) に減少させたという報告⁶³⁾があり、腎機能を更に悪化させるおそれがある。
- (6) 腎プロスタグランジン合成をアスピリンが阻害することで、水及びNaの貯留が起こり^{59)~62)}、浮腫、血圧上昇を呈する傾向がある。この作用で体液量の増加が起こり、心臓に負担をかけ心不全を悪化させるおそれ⁶⁴⁾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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

- (7) 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^{65)~68)}。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⁶⁸⁾がある。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⁶⁵⁾がある。
- (8) 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。

この内容は次の通り「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。」

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

該当しない

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) 出血傾向のある患者 [血小板機能異常が起こることがある。]</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のある患者 [副作用が強くあらわれることがある。]</p> <p>(6) 心機能異常のある患者 [副作用が強くあらわれることがある。]</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) 高齢者 [「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(10) 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女性 [「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(11) 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]</p> <p>(12) 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。]</p> <p>(13) 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。)</p> <p>(14) 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）。]</p> |
|--|

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- (3) アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼのセリン残基を不可逆的にアセチル化することにより血小板機能を障害する⁶⁹⁾。

1日にアスピリン 40mg を継続的に服用することによって血小板のシクロオキシゲナーゼの活性が完全に阻害される可能性があるとの報告⁷⁰⁾ されている。

アスピリンと他のNSAIDsの皮膚科手術後の術後出血における影響を検討した臨床試験で、出血時間が正常範囲を超えて延長する者はアスピリン内服患者に多く、また術中の出血はアスピリン投与中で出血時間が延長していた患者に多かったとの報告⁷¹⁾ がある。

- (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⁷²⁾。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⁷³⁾ がある。糸球体ろ過値（GFR）の正常限界は 70～130mL/分。

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（GFR）25～49mL/分又は血清クレアチニン値 2.1～5mg/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必要。

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。

- (7) 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^{47) 72)} がある。

- (13) 「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、慎重なる投与が必要。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。」

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）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

- (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⁷⁵⁾。

[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、低血糖症等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である^{76) 77)}。]

(解説)

1998年7月、米國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¹⁵⁵⁾、サリチル酸系製剤の使用実態も日本とは異なるものの、この米國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⁷⁵⁾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。

- (2) 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (3) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 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。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 疼痛、発熱の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (5) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (6) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (7) 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
- (8) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (9) 手術前1週間以内にアスピリンを投与した例で失血量が有意に増加したとの報告があるので、術前の投与は慎重に行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。
糖尿病用剤 (インシュリン製剤及びトルブタミド等)		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。
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			
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。

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
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。
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 _{I₂} 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、抗菌力が低下すること。	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また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 メチルプレドニゾロン等	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こと。	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または中止する時には注意する。
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。
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。
オキシカム系消炎鎮痛剤 (ピロキシカム等)	両剤また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。
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生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生合成を抑制し、β-遮断剤の降圧作用に拮抗する。
ドネパジル塩酸塩	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。

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
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 (セラトログラスト、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

高尿酸血症又は痛風を有する患者 16 例を対象とした臨床試験で、24 時間の尿中尿酸排泄量の平均値がプロベネシド（500mg×6 時間ごと投与）単独投与時の 779±38mg（平均±S.E.）からアスピリン（300mg×6 時間ごと投与）を併用することによって 530±59mg に有意（p<0.01）に減少したとの報告¹⁰⁴⁾がある。

(2) 糖尿病用剤

- 1) 大量のアスピリン投与は健康成人のインスリンの基礎分泌量及びトルブタミド刺激によるインス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⁹²⁾。
- 2) アスピリン 1200mg/日又は 2400mg/日とインスリンとの併用によりインスリン治療患者 12 例で血糖値が平均 15%（188 から 159mg に）低下したとの報告、インスリン療法中の患者 6 例でインスリン投与量を約半分に減量したとの報告^{93) 94)}がある。

(3) 抗凝固剤（クマリン系抗凝固剤）

- 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 µg/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^{84) 85)}。
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⁸⁶⁾、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) アスピリンは 1 日 3g 以上の大量では、肝臓でのプロトロンビン合成を抑制することからプロトロンビン低下作用を有するため、プロトロンビン時間を延長し出血傾向を増強するが、ワルファリンの作用と相加されて低プロトロンビン血症となることがある⁸⁷⁾。
- 3) 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⁸⁸⁾がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 抗凝固剤（ヘパリン製剤）

- 1) 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という報告^{89) 90)}がある。
- 2) 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⁹¹⁾。

(5) 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⁹⁵⁾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^{96) 97)}がある。

(6) 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⁹⁸⁾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⁹⁹⁾がある。

(7) 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¹⁰⁰⁾。

(8) 非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン）

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% と減少した。尿中排泄も併用で減少した。インドメタシンがアスピリンにおよぼす影響は未検討である¹⁰¹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(9) 非ステロイド性消炎鎮痛剤（ジクロフェナクナトリウム）

- 1) 機序は不明であるが、サリチル酸製剤による非ステロイド性消炎鎮痛剤の代謝酵素誘導、蛋白結合減少によるクリアランス増加等が考えられる。
- 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のAUCはジクロフェナク経口時 27%、静注時 31%減少した¹⁰²⁾。
- 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 $2054.30 \pm 713.82 \text{ ng/hr/mL}$ 、アスピリン 20mg/kg 併用時は $988.15 \pm 337.11 \text{ ng/hr/mL}$ 、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 $897.69 \pm 336.88 \text{ ng/hr/mL}$ と有意な減少がみられた¹⁰³⁾。

(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^{106)~109)}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¹¹⁰⁾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 50mg、炭酸マグネシウム 100mg）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¹⁰⁹⁾。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¹⁰⁹⁾。

(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¹¹¹⁾。
- 2) 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 $42 \pm 14.5\%$ 下降した ($p < 0.005$)¹¹²⁾。
- 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 ($87.3 \pm 20.6 \text{ mL/min} \rightarrow 120.6 \pm 28.3 \text{ mL/min}$ 、 $p < 0.05$)¹¹³⁾。
- 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 mg/100mL 以下から 88 mg/100mL に上昇し、サリチル酸中毒を起こした報告¹¹⁴⁾がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(12) 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¹¹⁵⁾。
- 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るおそれがある^{116)~118)}。

(13) 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 ($p<0.05$) に上昇したとの報告¹¹⁹⁾がある。

(14) 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¹²¹⁾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¹²²⁾。
- 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^{121) 123) 124)}がある。
- 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¹²⁵⁾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。

(15) 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^{126)~128)}。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¹²⁹⁾。大量のアスピリン併用の場合¹³⁰⁾や幼小児への併用投与の場合¹³¹⁾は注意が必要となる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(16) 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¹³²⁾。
- 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ると考えられる嗜眠、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^{133) 134)}されている。

(17) 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、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¹³⁵⁾がある。
- 3) 抗炎症剤としてのアスピリン投与量（3.6～5.4g/日）では、他のNSAIDsと同程度に、高血圧患者の血圧コントロールに対して干渉する可能性がある。抗血小板作用をきたす少量アスピリンでは、血圧のコントロールに対して有害な影響を及ぼさない¹³⁶⁾。

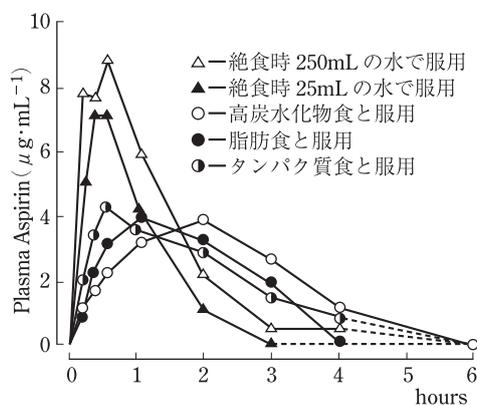
(18) β -遮断剤

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、及び腎のNa分泌における干渉作用によるといわれている¹³⁶⁾。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

飲食物の影響

- 1) アスピリン錠 650mg を、絶食時 250mL の水、絶食時 25mL の水、高炭水化物食、脂肪食、蛋白質食と服用した場合の血漿中濃度を示した。絶食時多量の水で服用した場合に比べ、摂食時は C_{max} は 1/2、 T_{max} も脂肪食で 30 分、高炭水化物では更に 1 時間も遅れている^{137)~139)}。なお、緩衝剤による影響はなかった。一般にアスピリン服用は空腹時は避けて食後に服用するのが、消化管に対する副作用軽減の点から望ましい。



アスピリン錠 650mg を服用した場合の血漿中濃度

(J Pharm Sci 67: 1533, 1978 より)

- 2) アルコールと共に与えられたサリチル酸誘導体（アスピリン等）は胃出血の可能性を増大させる。緩衝サリチル酸はこの相互作用発生率を減少させる¹⁴⁰⁾。サリチル酸誘導体の潜在性失血と胃腸障害は、アルコールの併用により増強する¹⁴¹⁾。
- 3) 健康な男子 13 人に緩衝アスピリン（Disprin）300mg を 1 日 7 錠投与し、オーストラリアウイスキー 180mL を与える場合と与えない場合を見た。薬物非投与時には彼らの糞便中 1 日当たりの血液損失は 0.4mL であったが、アスピリン投与によってこれが 3.2mL に増加し、アスピリンとアルコールの両方を投与すると 5.5mL に増加した¹⁴²⁾。アスピリンによる糞便中血液損失（すなわち潜出血）の増加と、アスピリン投与後の主たる出血部の関係が不明であるので、この相互作用をどの程度重大視すべきかは不明であるが、アスピリンによる胃腸出血の既往のある患者ではアスピリンとアルコールの併用を避けるべきである。

8. 副作用

(1) 副作用の概要（承認時までの集計）

本剤と同じアスピリン・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の再評価時の副作用の症状及び発生数は、総症例 470 例中、副作用発生症例数は 64 例であった。その主な症状は胃腸障害（50 例）であった。

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、狭窄・閉塞を伴う小腸・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

	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、血小板機能低下（出血時間延長）
その他	代謝性アシドーシス	倦怠感	

(解説)

本剤と同じアスピリン・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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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には投与しないこと。

2) 慎重投与：過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

3) 副作用

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、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔「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〕

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¹⁴³⁾。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¹⁴⁴⁾。〕

(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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。〔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¹⁴³⁾。〕

(3) 授乳中の女性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³²⁾。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

- (1) 小児等では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔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
- (2) 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^{75) 145)}。〔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

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¹⁴⁶⁾

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¹⁴⁷⁾

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¹⁴⁸⁾。
- (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^{149)～152)}。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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¹⁵³⁾

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¹⁵³⁾

雌雄ラットにバファリン 375、750、および 1,500mg/kg/日を 3 カ月間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/日（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/日（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) ラット（Wistar系）の妊娠 9～11 日、9～14 日及び 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、胎児の吸収及び浸軟も極めて多く、生存胎児の全例に何らかの形態異常が認められた。330mg 投与群では妊娠 9～11 日投与で 5 例/196 例、9～14 日投与で 15 例/124 例、12～14 日投与で 2 例/168 例に外表奇形及び骨格異常がみられた。330 及び 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（前腕骨一部欠損及び短小）、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 及び 660mg 投与群の妊娠 12～14 日投与では外表奇形及び骨格異常は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) アスピリンは妊娠末期（21日、満期）のラットに90mg/kgを単回経口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¹⁴⁴⁾。

(4) その他の特殊毒性

胃粘膜刺激性¹⁵⁴⁾

バファリンと単味アスピリンの胃障害の発生日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、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）
本品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）：600錠、1000錠、2000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。

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バッサミン配合錠A330（大洋薬品工業）、イスキア配合錠A330（シオノケミカル）
同効薬：アスピリン、インドメタシン、メフェナム酸、イブプロフェン、
ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム等

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月19日

承認番号：22100AMX01013000

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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：2014年4月7日

再評価の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

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。

16. 各種コード

包装	HOT（13桁）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
バファリン配合錠A330（旧販売名 バファリン 330mg錠）			
ヒート 600T	1136203 03 0104		
ヒート 1000T	1136203 03 0105	1143 010F 2074	621362001
ヒート 2000T	1136203 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) Paul, W. D. et al. : J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., | 39, | 21 (1950) | BF-0026 |
| 2) 浅田敏雄ら : 診断と治療, | 54, | 1237 (1966) | BF-0021 |
| 3) Leonards, J. R. et al. : J. Pharm. Sci., | 58, | 1277 (1969) | BF-0048 |
| 4) Truitt, E. B. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., | 135 (1-2), | 105 (1962) | BF-0035 |
| 5) Sleight, P. et al. : Lancet, | 294, | 305 (1969) | BF-0250 |
| 6) 滝山 尚ら : 歯界展望, | 37, | 939 (1971) | BF-0023 |
| 7) 半田 肇ら : バファリン文献集, 1 | | | BF-0251 |
| 8) 第十四改正日本薬局方解説書, C-63, 廣川書店 (2001) | | | BF-0257 |
| 9) 鈴木康代ら : 総合臨牀, | 44, | 2384 (1995) | BF-0197 |
| 10) 鈴木貴博ら : 総合臨牀, | 44, | 2388 (1995) | BF-0248 |
| 11) Saper, C. B. et al. : N. Engl. J. Med., | 330, | 1880 (1994) | BF-0148 |
| 12) 岩崎節夫ら : 基礎と臨床, | 11, | 3139 (1977) | BF-0024 |
| 13) Sher, D. B. et al. : Scientific Exhibit World Congress of Gastroenterology, May 1958, Washington, D. C. | | | BF-0224 |
| 14) 太田 寛ら : バファリン文献集, 33 | | | BF-0252 |
| 15) 景山孝正ら : 診断と治療, | 55, | 2256 (1967) | BF-0156 |
| 16) 塚本行男 : バファリン文献集, 13 | | | BF-0253 |
| 17) 浅田敏雄ら : バファリン文献集, 9 | | | BF-0254 |
| 18) Siebert, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 33, | 367 (1983) | BF-0112 |
| 19) 関川 彬ら : 薬局, | 35, | 687 (1984) | BF-0167 |
| 20) 吉川剛兆ら : 薬局, | 38, | 517 (1987) | BF-0177 |
| 21) 辻本豪三ら : Medicina, | 22, | 940 (1985) | BF-0170 |
| 22) 渡辺言夫 : 小児医学, | 15, | 285 (1982) | BF-0162 |
| 23) Levy, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. | 10, | 285S (1980) | BF-0095 |
| 24) Hill, J. B. : N. Engl. J. Med. | 288, | 1110 (1973) | BF-0059 |
| 25) Chen, C. N. et al. : J. Pharm. Sci., | 67, | 38 (1978) | BF-0075 |
| 26) Brodie, B. B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., | 130, | 20 (1960) | BF-0032 |
| 27) Garrettson, L. K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 17, | 98 (1974) | BF-0063 |
| 28) Findlay, J. W. A. et al. : Clin Pharmacol. Ther., | 29, | 625 (1981) | BF-0098 |
| 29) 菅原和信 : 産婦人科治療, | 73, | 391 (1996) | BF-0201 |
| 30) de Swiet, M. et al. : J. Obstet. Gynaecol., | 10, | 467 (1990) | BF-0143 |
| 31) Berlin, C. M. Jr. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 27, | 245 (1980) | BF-0089 |
| 32) 菅原和信ら : 薬局, | 33, | 53 (1982) | BF-0236 |
| 33) Jamali, F. et al. : Int. J. Pharm., | 8, | 285 (1981) | BF-0101 |
| 34) Rosenthal, R. K. et al. : Arthritis Rheum., | 7, | 103 (1964) | BF-0038 |
| 35) Roberts, M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., | 6, | 429 (1978) | BF-0078 |
| 36) Brooks. P. M. et al. : Br. J. Pharmacol., | 5, | 337 (1978) | BF-0077 |
| 37) Rowland, M. et al. : J. Pharm. Sci., | 61, | 379 (1972) | BF-0058 |
| 38) Harris, P. A. et al. : J. Pharm. Sci., | 56, | 713 (1967) | BF-0044 |
| 39) Wosilait, W. D. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 9, | 285 (1976) | BF-0068 |
| 40) Smith, M. J. H. : J. Pharm. Pharmacol., | 3, | 439 (1950) | BF-0027 |
| 41) Cotty, V. et al. : J. Pharm. Sci., | 54, | 868 (1965) | BF-0039 |
| 42) Cronk, G. A. : New Engl. J. Med., | 258, | 219 (1958) | BF-0029 |
| 43) Levy, G. et al. : JAMA, | 217, | 81 (1971) | BF-0054 |

XI. 文献

- | | | | |
|--|--------------|-------------|-----------|
| 44) Levy, G. : Pediatrics, | 62 (Suppl.), | 867 (1978) | BF - 0079 |
| 45) USP DI : Vol. 1, 18th ed., 2549 (1998), the United States Pharmacopeial Convention Inc., | | | BF - 0237 |
| 46) Jacobsen, D. et al. : Hum. Toxicol., | 7, | 161 (1988) | BF - 0138 |
| 47) 吉田彦太郎ら : 総合臨牀, | 32, | 2337 (1983) | BF - 0165 |
| 48) Hyman, A. L. et al. : Med. Clin. North Am., | 65, | 789 (1981) | BF - 0102 |
| 49) 村中正治ら : 日本臨床麻酔学会誌, | 4, | 1 (1984) | BF - 0166 |
| 50) 岡崎太郎ら : 診療, | 20, | 231 (1967) | BF - 0155 |
| 51) Davenport, H. W. : Gastroenterology, | 50, | 487 (1966) | BF - 0042 |
| 52) 内藤裕二ら : Pharma Medica, | 15, | 101 (1997) | BF - 0202 |
| 53) Vaananen, P. M. et al. : Am. J. Physiol., | 261, | G470 (1991) | BF - 0145 |
| 54) Martens, M. E. et al. : Biochem. Pharmacol., | 33, | 2869 (1984) | BF - 0122 |
| 55) 武田興二ら : 日本小児科学会雑誌, | 95, | 41 (1991) | BF - 0185 |
| 56) Roberts, M. S. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 25, | 253 (1983) | BF - 0115 |
| 57) Lowenthal, D. T. et al. : J. Clin. Invest., | 54, | 1221 (1974) | BF - 0064 |
| 58) Needs, C. J. et al. : Clin. Pharmacokinet., | 10, | 164 (1985) | BF - 0123 |
| 59) Altsheler, P. et al. : Am. J. Physiol., | 235, | F338 (1978) | BF - 0076 |
| 60) Fejes-Toth, G. et al. : Am. J. Physiol., | 232, | F416 (1977) | BF - 0071 |
| 61) Epstein, M. et al. : Circ. Res., | 45, | 71 (1979) | BF - 0086 |
| 62) Brater, D. C. : Clin. Pharmacol. Ther., | 25, | 322 (1979) | BF - 0084 |
| 63) Rahman, M. A. et al. : Kidney Int., | 27, | 220A (1985) | BF - 0125 |
| 64) Fowler, R. W. et al. : Br. Med. J., | 287, | 835 (1983) | BF - 0117 |
| 65) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No. 32, P. 4 (1978年8月) | | | BF - 0244 |
| 66) Vane, J. R. : Nature, | 231, | 232 (1971) | BF - 0053 |
| 67) Szczeklik, A. et al. : Br. Med. J., | 1, | 67 (1975) | BF - 0066 |
| 68) Szczeklik, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., | 60, | 276 (1977) | BF - 0073 |
| 69) Reilly, I. A. G. et al. : Blood, | 69, | 180 (1987) | BF - 0130 |
| 70) Patrono, C. : Trends Pharmacol. Sci., | 10, | 453 (1989) | BF - 0141 |
| 71) Lawrence, C. et al. : J. Am. Acad. Dermatol., | 31, | 988 (1994) | BF - 0149 |
| 72) 日本薬局方・医薬品情報 (JPDI), | | 17 (1996) | BF - 0249 |
| 73) 鈴木洋通 : 今月の治療, | 6, | 1229 (1998) | BF - 0205 |
| 74) 塩川優一ら : リウマチ, | 31, | 572 (1991) | BF - 0186 |
| 75) 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 |
| 76) 平松公三郎 : 総合臨牀, | 44, | 2438 (1995) | BF - 0198 |
| 77) 仲川義人 : 月刊薬事, | 40, | 859 (1998) | BF - 0204 |
| 84) Koch-Weser, J. et al. : N. Engl. J. Med., | 285, | 487 (1971) | BF - 0055 |
| 85) Koch-Weser, J. et al. : N. Engl. J. Med., | 285, | 547 (1971) | BF - 0056 |
| 86) 高橋芳右ら : 日常診療と血液, | 3, | 15 (1993) | BF - 0192 |
| 87) 安倍 達 : 病態生理, | 5, | 429 (1986) | BF - 0175 |
| 88) Chesebro, J. H. et al. : Am. J. Cardiol., | 51, | 1537 (1983) | BF - 0239 |
| 89) Niklasson, P.-M. et al. : Scand. J. Infect. Dis., | 4, | 183 (1972) | BF - 0057 |
| 90) Yett, H. S. et al. : N. Engl. J. Med., | 298, | 1092 (1978) | BF - 0080 |
| 91) Walker, A. M. et al. : JAMA, | 244, | 1209 (1980) | BF - 0094 |
| 92) Cattaneo, A. G. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., | 28, | 229 (1990) | BF - 0142 |
| 93) Kaye, R. et al. : Am. J. Dis. Child., | 112, | 52 (1966) | BF - 0043 |
| 94) Reid, J. et al. : Br. Med. J., | 1, | 897 (1959) | BF - 0031 |

XI. 文献

- | | | | |
|---|----------------|-------------|---------|
| 95) Liegler, D. G. et al. : Clin, Pharmacol. Ther., | 10, | 849 (1969) | BF-0047 |
| 96) Baker, H. : Br. J. Dermatol., | 82, | 65 (1970) | BF-0050 |
| 97) Mandel, M, A. : Plast. Reconstr. Surg., | 57, | 733 (1976) | BF-0070 |
| 98) Frölich, J. C. et al. : Br. Med. J., | 1, | 1115 (1979) | BF-0240 |
| 99) Bendz, H. et al. : Arch. Gen Psychiatry, | 41, | 310 (1984) | BF-0120 |
| 100) 梅田照久ら : Curr. Ther., | 8, | 883 (1990) | BF-0182 |
| 101) Jeremy, R. et al. : Med. J. Aust., | 2, | 127 (1970) | BF-0241 |
| 102) Willis, J. V. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 18, | 415 (1980) | BF-0091 |
| 103) Müller, F. O. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol., | 15, | 397 (1977) | BF-0072 |
| 104) Diamond, H. S. et al. : J. Clin. Invest., | 52, | 1491 (1973) | BF-0060 |
| 106) 嶋田甚五郎 : 臨床と薬物治療, | 7, | 1159 (1988) | BF-0180 |
| 107) Hoffken, G. et al. : Rev. Infect. Dis., | 10 (Suppl. 1), | S138 (1988) | BF-0137 |
| 108) Schentag, J. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 43, | 135 (1988) | BF-0139 |
| 109) 澤田康文ら : 治療, | 73, | 2296 (1991) | BF-0188 |
| 110) 竹内由和 : 化学療法の領域, | 2, | 250 (1986) | BF-0172 |
| 111) Koren, G. et al. : Ther. Drug Monit., | 9, | 177 (1987) | BF-0131 |
| 112) Baer, P. A. et al. : Arthritis Rheum., | 30, | 345 (1987) | BF-0132 |
| 113) Edelman, J. : Br. J. Clin. Pharmacol., | 21, | 301 (1986) | BF-0129 |
| 114) Klinenberg, J. R. et al. : JAMA, | 194, | 601 (1965) | BF-0040 |
| 115) Chennavasin, P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., | 215, | 77 (1980) | BF-0090 |
| 116) Planas, R. et al. : Gastroenterology, | 84, | 247 (1983) | BF-0109 |
| 117) Bartoli, E. et al. : J. Clin. Pharmacol., | 20, | 452 (1980) | BF-0092 |
| 118) Oyekan, A. O. et al. : Gen. Pharmacol., | 15, | 163 (1984) | BF-0119 |
| 119) Prescott, L. F. et al. : Br. Med. J., | 285, | 1383 (1982) | BF-0108 |
| 121) Orr, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 31, | 642 (1982) | BF-0104 |
| 122) Fleitman, J. S. et al. : J. Clin. Pharmacol., | 20, | 514 (1980) | BF-0093 |
| 123) Farrell, K. et al. : J. Pediatr., | 101, | 142 (1982) | BF-0106 |
| 124) Abbott, F. S. et al. : Clin Pharmacol. Ther., | 40, | 94 (1986) | BF-0126 |
| 125) Goulden, K. J. et al. : Neurology, | 37, | 1392 (1987) | BF-0133 |
| 126) Fraser, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 27, | 165 (1980) | BF-0088 |
| 127) 木下牧子ら : 臨床医薬情報, | 15, | 72 (1985) | BF-0169 |
| 128) Leonard, R. F. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 29, | 56 (1981) | BF-0097 |
| 129) 西原カズヨら : 月刊薬事, | 38, | 641 (1996) | BF-0199 |
| 130) Hayes, A. H. Jr. : Arch. Intern. Med., | 141, | 301 (1981) | BF-0099 |
| 131) 平沢恭子ら : 小児科, | 32, | 23 (1991) | BF-0187 |
| 132) Sweeney, K. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 40, | 518 (1986) | BF-0127 |
| 133) Anderson, C. J. et al. : Am. J. Ophthalmol., | 86, | 516 (1978) | BF-0082 |
| 134) Clark, J. H. et al. : Clin. Pediatr., | 20, | 53 (1981) | BF-0096 |
| 135) Moore, T. J. et al. : Hypertension, | 3, | 168 (1981) | BF-0100 |
| 136) Wasserberger, J. : JAMA (日本語版), | 10, | 65 (1989) | BF-0181 |
| 137) Koch, P. A. et al. : J. Pharm. Sci., | 67, | 1533 (1978) | BF-0083 |
| 138) 本屋敏郎ら : 日本病院薬剤師会雑誌, | 22, | 17 (1986) | BF-0171 |
| 139) 前川秀幸ら : 薬剤学, | 30, | 94 (1970) | BF-0158 |
| 140) 吉利 和ら : マーチン薬の副作用と臨床, 8, 廣川書店 (1974) | | | BF-0255 |
| 141) 高野正彦 : からだの化学, | 105, | 23 (1982) | BF-0163 |

XI. 文献

- 142) Goulston, K. et al. : Br. Med. J., 4, 664 (1968) BF-0046
143) 厚生省医薬品情報No. 6 (1977年5月) BF-0244
144) 門間和夫ら：小児科の進歩, 2, 95 (1983) BF-0243
145) 医薬品副作用情報No. 72 (1985年), No. 81 (1986年) (厚生省薬務局) BF-0256
146) 山吉 滋：救急医学, 12, 1305 (1988) BF-0218
147) 鶴飼 卓：改訂 急性中毒処置の手引, 332 (1994) BF-0246
148) Sim, S. M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 32, 17 (1991) BF-0004
149) Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology, 39, 880 (2000) BF-0154
150) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol., 35, 76 (1996) BF-0247
151) Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol., 35, 458 (1996) BF-0151
152) Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. (Engl. Ed.), 66, 167 (1999) BF-0153
153) 豊島 滋ら：基礎と臨床, 10, 1925 (1976) BF-0159
154) 岩崎節夫ら：応用薬理, 15, 323 (1978) BF-0025
155) 熊谷公明ら：日本小児科学会雑誌, 95, 442 (1991) BF-0184
156) 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
157) 坂本浩二ら監訳：臨床薬理学ハンドブック, 91, メディカル・サイエンス・インターナショナル (1985) BF-0258

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、解熱、抗炎症等の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

