2026年10月改訂（第22版）

日本標準商品分類番号
873399

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗血小板剤

日本薬局方　アスピリン腸溶錠

バイアスピリン®錠100mg

Bayaspirin tablets 100mg

剤形	腸溶錠（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中日局アスピリン100mg含有
一般名	**和名**：アスピリン（JAN） **洋名**：Aspirin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2000 年　9 月 22 日 **薬価基準収載年月日**：2000 年 11 月 24 日 **販売開始年月日**：2001 年　1 月 24 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9:00~12:30、13:30~17:30 （土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは 2026 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
(1)承認条件..... 3
(2)流通・使用上の制限事項..... 3
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 4
(1)和名..... 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来..... 4
２．一般名 4
(1)和名（命名法）..... 4
(2)洋名（命名法）..... 4
(3)ステム..... 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 4
５．化学名（命名法）又は本質..... 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 5
(1)外観・性状..... 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性..... 5
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 5
(5)酸塩基解離定数..... 5
(6)分配係数..... 5
(7)その他の主な示性値..... 5
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、定量法..... 6

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
(1)剤形の区別..... 7
(2)製剤の外観及び性状..... 7
(3)識別コード..... 7
(4)製剤の物性..... 7
(5)その他..... 7
２．製剤の組成 7
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 7
(2)電解質等の濃度..... 7
(3)熱量..... 7
３．添付溶解液の組成及び容量..... 7
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物..... 8
６．製剤の各種条件下における安定性..... 8
７．調製法及び溶解後の安定性..... 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 9
９．溶出性 9
10．容器・包装 10
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 10
(2)包装..... 10
(3)予備容量..... 10
(4)容器の材質..... 10
11．別途提供される資材類 11
12．その他 11

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 12
２．効能又は効果に関連する注意 12
３．用法及び用量 12
(1)用法及び用量の解説..... 12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 12
４．用法及び用量に関連する注意..... 13
５．臨床成績 14
(1)臨床データパッケージ..... 14
(2)臨床薬理試験..... 14
(3)用量反応探索試験..... 15
(4)検証的試験..... 15
1)有効性検証試験 15
2)安全性試験 15
(5)患者・病態別試験..... 16
(6)治療的使用..... 16
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 16
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 16
(7)その他..... 17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 20
２．薬理作用 20
(1)作用部位・作用機序..... 20
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 22
(3)作用発現時間・持続時間..... 27

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 28
(1)治療上有効な血中濃度..... 28
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 28
(3)中毒域..... 30
(4)食事・併用薬の影響..... 30
２．薬物速度論的パラメータ 31
(1)解析方法 31
(2)吸収速度定数..... 31
(3)消失速度定数..... 31

目　次

(4)クリアランス 31
(5)分布容積 31
(6)その他 31
3．母集団（ポピュレーション）解析 32
(1)解析方法 32
(2)パラメータ変動要因..... 32
4．吸収 32
5．分布 34
(1)血液－脳関門通過性..... 34
(2)血液―胎盤関門通過性..... 34
(3)乳汁への移行性 34
(4)髄液への移行性 34
(5)その他の組織への移行性..... 34
(6)血漿蛋白結合率..... 34
6．代謝 34
(1)代謝部位及び代謝経路..... 34
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 34
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 34
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率. 35
7．排泄 35
8．トランスポーターに関する情報 35
9．透析等による除去率 35
10．特定の背景を有する患者..... 35
11．その他 36

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 37
2．禁忌内容とその理由 37
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 38
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 38
5．重要な基本的注意とその理由..... 38
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 39
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 39
(2)腎機能障害患者..... 40
(3)肝機能障害患者..... 40
(4)生殖能を有する者..... 40
(5)妊婦 41
(6)授乳婦..... 41
(7)小児等..... 42
(8)高齢者..... 43
7．相互作用 43
(1)併用禁忌とその理由..... 43
(2)併用注意とその理由..... 44
8．副作用 51
(1)重大な副作用と初期症状..... 51
(2)その他の副作用..... 52
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 56
10．過量投与 56
11．適用上の注意 57
12．その他の注意 58
(1)臨床使用に基づく情報..... 58
(2)非臨床試験に基づく情報..... 58

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 59
(1)薬効薬理試験..... 59
(2)安全性薬理試験 59
(3)その他の薬理試験 59
2．毒性試験 59
(1)単回投与毒性試験..... 59
(2)反復投与毒性試験..... 59
(3)遺伝毒性試験..... 59
(4)がん原性試験..... 59
(5)生殖発生毒性試験..... 59
(6)局所刺激性試験..... 60
(7)その他の特殊毒性..... 60

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 61
2．有効期間 61
3．包装状態での貯法..... 61
4．取扱い上の注意..... 61
5．患者向け資材..... 61
6．同一成分・同効薬..... 61
7．国際誕生年月日..... 61
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 61
9．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..... 61
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 61
11．再審査期間 61
12．投薬期間制限に関する情報..... 62
13．各種コード 62
14．保険給付上の注意 62

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 63
2．その他の参考文献 66

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 67
2．海外における臨床支援情報..... 68

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報..... 70
(1)粉砕..... 70
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 71
2．その他の関連資料 71

略号表

略語	略語内容
ADP	アデノシン二リン酸
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスフェラーゼ）
ASA	アスピリン
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスフェラーゼ）
AUC	濃度-時間曲線下面積
CH50	血清補体価
COX	シクロオキシゲナーゼ
C_{max}	最高血中濃度
CRP	C反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450
γ-GTP	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IUPAC	国際純正・応用科学連合（International Union of Pure and Applied Chemistry）
IVIG	免疫グロブリン
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
LDH	乳酸脱水素酵素
MRT	平均体内滞留時間（Mean Residence Time）
PET	ポリエチレンテレフタラート
PGI_2	プロスタサイクリン
pKa	酸解離定数
PTP	Press Through Pack
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
TIA	一過性脳虚血発作
TXA_2	トロンボキサンA_2
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血清中濃度到達時間

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1897年に開発して以来、すでに100年以上の長きにわたって、世界で繁用されている非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤である。また1967年、Weiss, H.J.ら[1]によりアスピリンが血小板凝集抑制作用を有することが見出されて以来、アスピリンの抗血小板剤としての有用性は、多数の大規模臨床試験によって証明され、虚血性心疾患、脳血管障害をはじめとする動脈硬化性疾患における血栓塞栓形成抑制の目的に使用されてきた。1998年には、米国食品医薬品局（FDA）がアスピリン製剤（一般用医薬品）全体について、これら動脈硬化性疾患における血栓塞栓形成抑制の目的の適応を追認するなど、現在では世界各国で抗血小板剤としての適応が認められている。

本邦においても、抗血小板剤としてのアスピリンの承認の要望は次第に高まり、日本脳卒中学会、日本循環器学会から厚生省に対して要望書が提出された。バイエル薬品は、平成11年2月1日付厚生省医薬審第104号通知「適応外使用に係わる医療用医薬品の取扱いについて」の適用条件（下記参照）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、2000年9月21日付で承認に至った。

一方、川崎病に対しては、本邦の医療機関における臨床試験、厚生省川崎病研究班による無作為化比較試験等によって臨床的に有効かつ安全な治療法であることが実証されていることから、バイエル薬品は、本剤発売後、当該効能についても上記通知の適用条件に該当すると判断し、国内外の既存文献を収集して川崎病を本剤の追加効能として一部変更承認申請を行った。申請後、当該効能追加に関しては日本小児循環器学会から厚生労働省に対して要望書が出され、2005年10月31日付で承認に至った。

本インタビューフォームの記載内容についての留意点

虚血性心疾患・脳血管障害に関連した効能・効果に対する本剤の承認申請に用いられた試験のほとんどは海外で実施されたものであり、また本剤と異なる剤形・用量の試験成績が含まれているが、いずれも本剤の承認の際に審査資料とされたものである（本剤承認後に発表されたAntithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス[2]を除く）。

また、川崎病の承認申請に用いられた試験では、本剤と異なる剤形・用量の試験成績が含まれているが、いずれも本剤の承認の際に審査資料とされたものである。

厚生省医薬審第104号通知の適用条件

適応外使用について関係学会等から要望があり、医政局研究開発振興課より効能追加について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能追加の申請を考慮することとなるが、以下のケースでは効能追加の申請に際して臨床試験の全部又は一部が省略できることがある。

①外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合

②外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文、又は国際機関で評価された総説等がある場合

③公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

●抗血小板剤として承認されたアスピリン製剤

●腸溶錠

・アスピリン特有の有害事象（胃十二指腸障害、胃出血等）を軽減させる剤形、腸溶錠を採用。
（「Ⅴ．5.（2）臨床薬理試験」の項参照）

●本剤の副作用発現率は2.67%（73例/2739例）。
主な副作用は胃炎、胃部不快感、胸やけなどの消化管障害で2.81%（77件/2739例）、血小板・出血凝血障害が0.15%（4件/2739例）。
（本剤のドイツ市販後調査による）（「Ⅷ．8. 副作用一覧表」の項参照）

●アスピリン製剤一般の重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、出血、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、剝脱性皮膚炎、再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少、喘息発作、肝機能障害、黄疸、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍、アレルギー反応に伴う急性冠症候群が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

●飲みやすい小さな錠剤（「Ⅳ．1. 剤形」の項参照）

●調剤・服薬時の利便性

・製剤の安定性が高く（吸湿性が低く）、分包使用が可能。（「Ⅳ．6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）
・急性期に粉砕又はかみ砕き服用が可能。（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
・バラ包装、ウィークリーシート等の包装を準備。
PTP包装：500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）
バラ包装：500錠

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

川崎病の効能追加については、適用外使用に係わる医療用医薬品の適用条件に該当することから、2005年10月31日に川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に対する適応が承認された。

Ⅰ．概要に関する項目

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

⑴承認条件

該当しない

⑵流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

バイアスピリン®錠100mg

(2)洋名

Bayaspirin tablets 100mg

(3)名称の由来

Bay aspirin：バイエルのアスピリン

２．一般名

(1)和名（命名法）

アスピリン（JAN）

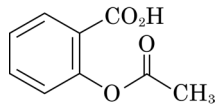
(2)洋名（命名法）

Aspirin（JAN）

(3)ステム

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_9H_8O_4$

分子量：180.16

５．化学名（命名法）又は本質

2-Acetoxybenzoic acid（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

別名：アセチルサリチル酸

治験記号：BAY e 4465

CAS登録番号：50-78-2

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

(2) 溶解性

溶媒名	1gを溶かすのに要する溶媒量（mL）	日本薬局方の溶解度表記
エタノール（95）	10	溶けやすい
アセトン	－	溶けやすい
ジエチルエーテル	－	やや溶けやすい
水	300	溶けにくい

本品は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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約136℃（あらかじめ浴液を130℃に加熱しておく）

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝3.49（25℃）[3)]

(6) 分配係数

15.49［1-オクタノール/水］

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル[3)]

UVmax（0.1mol/L H_2SO_4）：229nm〔E_{1cm}^{1} 484〕

UVmax（$CHCl_3$）：277nm〔E_{1cm}^{1} 68〕

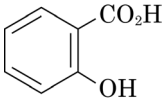
２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

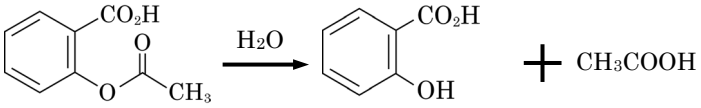
（参考）本品は湿った空気中では徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

有効成分の分解生成物

サリチル酸



安定性から推定される分解生成物及び分解経路



アスピリン　　サリチル酸　　酢酸

Ⅲ．有効成分に関する項目

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「アスピリン」による

定量法：日局「アスピリン」による

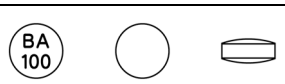
Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

腸溶錠（フィルムコート錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	バイアスピリン錠100mg
剤形	腸溶錠（フィルムコート錠）
色調	白色
外形	
直径	7.3mm
厚さ	3.2mm
質量	137.0mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤（表面）

表示内容：

識別コード	BA 100

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	バイアスピリン錠100mg
有効成分	1錠中日局アスピリン100mg含有
添加剤	粉末セルロース、トウモロコシデンプン、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、タルク、クエン酸トリエチル

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

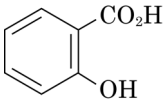
４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

副生成物及び分解生成物

サリチル酸



６．製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	36ヵ月	PTP包装[a] 及び アルミニウム袋	規格内
40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP包装[a] 及び アルミニウム袋	規格内
25℃ 60%RH	36ヵ月	バラ包装[b]	規格内
40℃ 75%RH	6ヵ月	バラ包装[b]	規格内

a：ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔からなるPTPシート

b：ポリプロピレン製蓋付きポリエチレン製ボトル

開封後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶	サリチル酸の増加が認められたが、いずれも規格内であった。
30℃ 80%RH	6ヵ月	褐色ガラス瓶 （開放）	サリチル酸の増加が認められたが、いずれも規格内であった。
ｷｾﾉﾝﾗﾝﾌﾟ	20時間[a]	透明ガラスシャーレ （ラップで気密）	規格内

a：総照度 60万lx・hr

Ⅳ. 製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

日局「アスピリン腸溶錠」の溶出試験法（パドル法、75 rpm）に適合する。

・溶出試験第1液900 mL：120分間の溶出率は10％以下

・溶出試験第2液900 mL：90分間の溶出率は75％以上

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈PTP包装〉

500錠［10錠（PTP）×50］

700錠［14錠（PTP）×50］（在庫消尽次第販売終了）

1000錠［10錠（PTP）×100］（在庫消尽次第販売終了）

〈バラ包装〉

500錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装：ポリプロピレン製蓋付きポリエチレンボトル

Ⅳ. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

〇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）

〇冠動脈バイパス術（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

〇川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により1回300mgまで増量できる。

〈川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合〉

急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

血小板凝集抑制におけるアスピリンの有効性及び安全性は医学薬学上の公知であると考えられ、海外における大規模臨床試験などから、低用量アスピリンとして血小板凝集抑制効果が認められる用量は、75～350mg/日であること、アスピリン・ジレンマや高用量アスピリンでの出血性合併症の増加を踏まえて、上記効能又は効果の用法及び用量を低用量アスピリンとして100～300mg、1日1回と設定した。

〈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〉

国内外のガイドライン等では、急性期においては、通常、静注用免疫グロブリンと併用して、概ね本剤30～50mg/kg/日（分3）から80～100mg/kg/日（分4）の経口投与が推奨されている。慢性期においては、3～5mg/kg/日（分1）あるいは5～10mg/kg/日（分1）が推奨され、投与継続期間については症状及び冠動脈病変の有無から判断するとされている。これらを考慮し、本剤の有効性及び安全性の観点から、用法及び用量を設定した。

Ⅴ. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。［17.1.1参照］

（解説）

素錠などの胃崩壊性アスピリン製剤は初回投与後の薬理効果（抗血小板作用）が15～30分後に発現するのに対して、腸溶錠である本剤は、錠剤の胃滞留時間（約3時間）だけ効果発現が遅れる。本剤の対象疾患のうち、迅速な効果発現が期待される急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に関しては、初回投与時に限って粉砕又はかみ砕いて投与することで服用約15分後には血小板凝集抑制作用が発現する［「XIII. 備考 1.（1）粉砕」の項参照］。

急性心筋梗塞又は脳梗塞急性期の初期治療において、いくつかの国外の大規模臨床試験がある[5-8]。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行患者の初期治療においては、常用量の数倍を投与することが望ましい[9]。

（解説）

アメリカ心臓病学会、アメリカ心臓協会による急性心筋梗塞の診療ガイドラインに準じた。2013年の同ガイドライン[10]では、心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行患者の初期治療に本剤を用いる場合は162～325mg/日の投与が推奨されている。（本邦でのバイアスピリンの承認外用量を含む）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.3 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。

7.4 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているので、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー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。

7.5 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。

（解説）

7.3 本剤は原則として安全性が確立していないため小児等には投与しないことになっていたが、川崎病治療に限り使用されることから、使用にあたっては川崎病の確定診断が必要である。

7.4 本剤の投与終了の基準は「川崎病急性期治療のガイドライン（2003年）」等を参考にして設定された。小児に対して必要以上に本剤を投与しないための注意喚起である。

7.5 川崎病患者を対象とした試験において、低用量（アスピリン1～2.5mg/kg/日）投与群の一部の症例で、アドレナリン凝集やコラーゲン凝集等の抑制が認められなかったとの報告がある。

Ⅴ. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（本剤は公知申請に基づき、「Ⅴ. 治療に関する項目 1.」の項に記載した効能又は効果を取得した医薬品である。）

(2) 臨床薬理試験

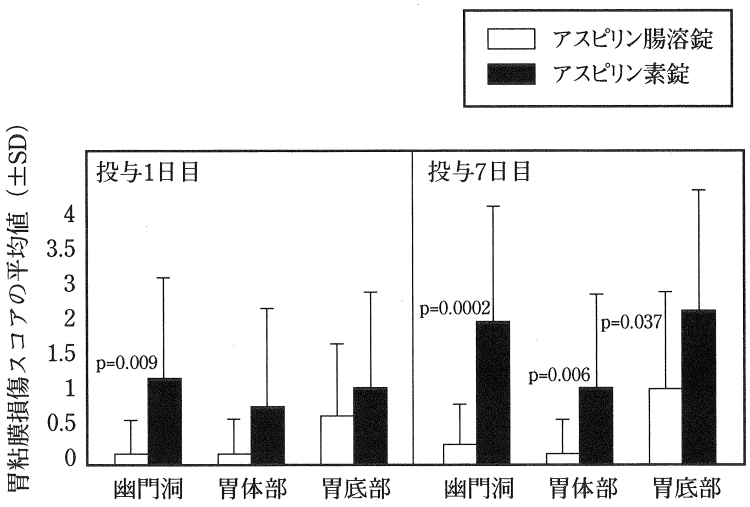
1) 単回投与試験[11)]

本剤100mg及びアスピリン腸溶錠300mgを日本人健康成人男子6例に空腹時単回経口投与した際、各種検査・観察項目において、本剤に起因すると考えられる異常所見又は臨床検査値の異常変動は認められず忍容性は良好であった。

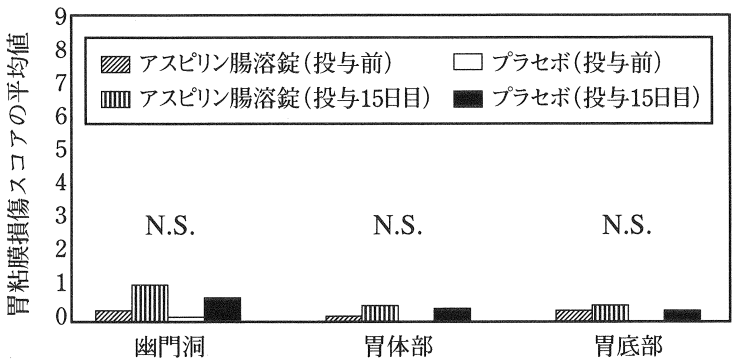
2) 反復投与試験[12)]

健康成人男子40例に、本剤100mg又はアスピリン素錠100mgを7日間投与した二重盲検比較試験並びに健康成人男子18例に本剤100mg又はプラセボを15日間ずつ投与した二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。以下にその結果を示す。

本剤による胃粘膜の損傷は素錠に比べ有意に少なく、プラセボ群と比較しても有意差は認められなかった。



図Ⅴ-1　本剤 vs 素錠の胃粘膜損傷比較（n=40、7日間投与）



図Ⅴ-2　本剤 vs プラセボの胃粘膜損傷比較（n=18、15日間投与）

Ⅴ. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

［「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照］

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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

2) 安全性試験

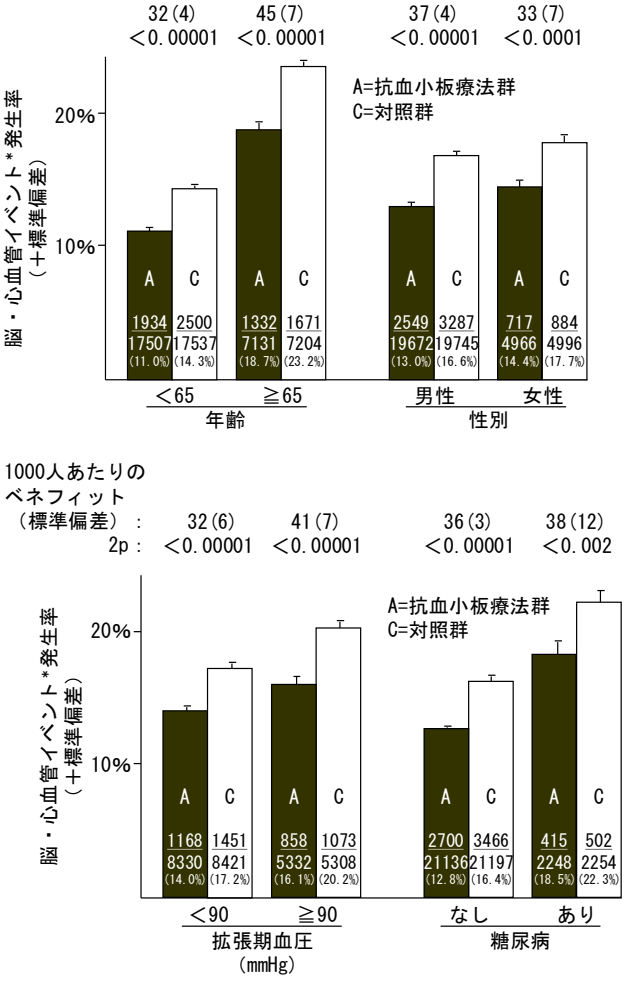
ドイツにおける本剤（アスピリン腸溶錠100mg）の市販後調査成績

本剤の市販後調査において、安全性が検討された。参加医師577人により評価可能症例が2,739例登録され、このうち2,309例が2年間と予定されていた計8回の検査来院を終了した。
試験開始時の患者の性別内訳は男性58.9%、女性40.6%、不明0.5%で、平均年齢は65.4±11.3歳であった（23～97歳）。主な対象患者は、心筋梗塞既往32.9%、不安定狭心症30.8%、一過性脳虚血発作24.1%であった。
期間中、2,739例のうち、本剤との因果関係が否定されず副作用と判定された症例は73例（副作用発現件数87件）であり、本剤の副作用発現率は2.67%（73/2739）であった。
副作用の分類別内訳では消化管障害が最も多く2.81%（77/2739）で、次いで血小板・出血凝血障害が0.15%（4/2739）、皮膚・皮膚付属器障害が0.07%（2/2739）であった。［副作用の詳細は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照］

Ⅴ. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

抗血小板療法は、各種高リスク患者における脳・心血管イベントの発症を有意に抑制した［「Ⅴ. 治療に関する項目 5. (7) その他」の項参照］。また、APT（Antiplatelet Trialists' Collaboration）のメタアナリシス（ATTの前身となる国際共同研究で、145試験、患者数約10万症例）において、抗血小板療法は、65歳未満と65歳以上、男性と女性、拡張期血圧90mmHg未満と90mmHg以上、糖尿病と非糖尿病のいずれにおいても脳・心血管イベント発症を有意に抑制した[13]。



＊ 心筋梗塞，脳卒中，血管死

図Ⅴ-3　抗血小板療法の脳・心血管イベント抑制効果（絶対効果）

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

⑺その他

1)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

本剤及び他のアスピリン製剤を用いた各種臨床試験成績より、アスピリンの抗血小板作用に基づく臨床的効果が以下のとおり確認されている。

1）不安定狭心症患者及び慢性安定狭心症患者に対しアスピリン75～1,500mg/日を投与した二重盲検比較試験等において、心筋梗塞発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められた（外国人、承認外用量を含む）[14-19]。

2）急性心筋梗塞患者に対しアスピリン75～325mg/日を投与した二重盲検比較試験等において、再梗塞発生率、脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められた（外国人、承認外用量を含む）[5-7,20]。

3）心筋梗塞生存者に対しアスピリン75～1,500mg/日を投与した二重盲検比較試験等において、再梗塞発生率、脳卒中発生率及び血管系死亡率の有意な低下が認められた（外国人、承認外用量を含む）[21-27]。

4）一過性脳虚血発作（TIA）、脳卒中後の患者及び脳アテローム硬化症患者に対しアスピリン30～1,500mg/日を投与した二重盲検比較試験等において、一過性脳虚血発作発生率、脳卒中発生率及び死亡率の有意な低下が認められた（外国人、承認外用量を含む）[8,28-35]。

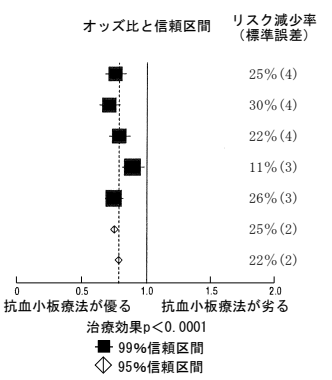
5）冠動脈バイパス術（CABG）及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）後患者に対しアスピリン50～1,500mg/日を投与した二重盲検比較試験等において、それぞれ、移植片の閉塞発生率及び再狭窄発生率の有意な低下が認められた（外国人、承認外用量を含む）[36-41]。

APT（Antiplatelet Trialists' Collaboration）[13,42,43]及びATT（Antithrombotic Trialists' Collaboration）[2]はアスピリン等の抗血栓療法に関するエビデンスの総括的な解析を目的とした国際共同研究である。2002年に発表されたATTでは日本を含め世界30ヵ国以上が参加し、日本人のデータを含む287の無作為化比較試験成績（患者数約20万症例）のメタアナリシスが行われた。主な成績を以下に示す。

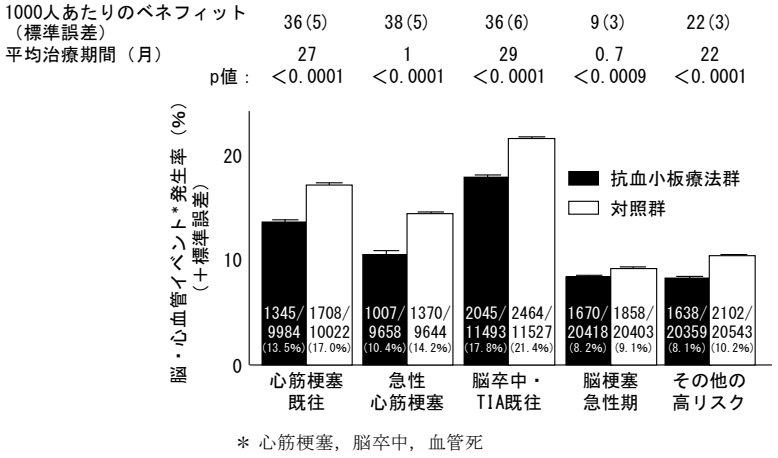
①抗血小板療法は、心筋梗塞既往、急性心筋梗塞、脳卒中又はTIA既往、脳梗塞急性期及びその他の血栓症高リスク患者における脳・心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中又は血管死）の発症を有意に抑制した（リスク減少率22%、標準誤差2%、$p<0.0001$）。

対象疾患	試験数	脳・心血管イベント*数（%） 抗血小板療法群	対照群
心筋梗塞既往	12	1345/9984 (13.5)	1708/10022 (17.0)
急性心筋梗塞	15	1007/9658 (10.4)	1370/9644 (14.2)
脳卒中・TIA既往	21	2045/11493 (17.8)	2464/11527 (21.4)
脳梗塞急性期	7	1670/20418 (8.2)	1858/20403 (9.1)
その他の高リスク患者	140	1638/20359 (8.0)	2102/20543 (10.2)
小計（脳梗塞急性期を除く）	188	6035/51494 (11.7)	7644/51736 (14.8)
計	195	7705/71912 (10.7)	9502/72139 (13.2)

＊ 心筋梗塞，脳卒中，血管死



図Ⅴ-4　各種高リスク患者における抗血小板療法の脳・心血管イベント抑制効果



＊ 心筋梗塞，脳卒中，血管死

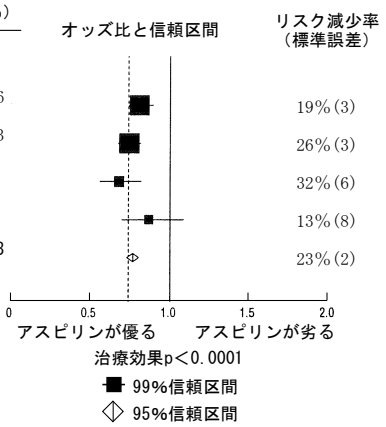
図Ⅴ-5　各種高リスク患者における抗血小板療法の脳・心血管イベント抑制効果（絶対効果）

②アスピリンの用量別解析において、超低用量（75mg/日未満）、低用量（75～150mg/日）、中等用量（160～325mg/日）、高用量（500～1,500mg/日）の4群間で検討した結果、超低用量群を除く3群では、いずれも脳・心血管イベントの発症を有意に抑制した。

（本邦でのバイアスピリン承認外用量を含む）

アスピリン用量	試験数	脳・心血管イベント*数（%） アスピリン群	対照群
500-1500mg/日	34	1621/11215 (14.5)	1930/11236 (17.2)
160-325mg/日	19	1526/13240 (11.5)	1963/13273 (14.8)
75-150mg/日	12	366/3370 (10.9)	517/3406 (15.2)
＜75mg/日	3	316/1827 (17.3)	354/1828 (19.4)
計	65	3829/29652 (12.9)	4764/29743 (16.0)

＊ 心筋梗塞，脳卒中，血管死



図Ⅴ-6　アスピリンの用量別 脳・心血管イベント抑制効果

2)川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）

アスピリンの単独療法及びアスピリンと免疫グロブリン（IVIG）の併用療法は、川崎病に対して有効であることが、他のアスピリン製剤を用いた多くの臨床試験成績及び無作為化比較試験成績のメタアナリシスにより立証されている[44-60]。以下に代表的な成績を示す。

1）川崎病患者に対しアスピリンを急性期有熱期間中には30～50mg/kg/日（患者の重症度に応じてIVIG併用療法又はアスピリン単独療法を選択）、解熱後には5mg/kg/日を投与した試験等において、冠動脈障害の発生に対する抑制効果が認められた[44,60]。

表Ⅴ-1　川崎病におけるアスピリン単独療法及びIVIG併用療法の臨床効果[60]

群（症例数）	退院時冠動脈所見発現頻度		有熱期間（日）	入院日数（日）
	冠動脈瘤	冠動脈一過性拡張		
アスピリン（ASA）（58例）	0/58（0%）	0/58（0%）	6.7±1.6***, †	11.0±3.6***, †
ASA＋IVIG 2g/kg×1日（72例）	1/72*（1.4%）	2/72（2.8%）	7.5±1.8**	13.1±6.0*
ASA＋IVIG 400mg/kg×5日（73例）	7/73（9.6%）	4/73（5.6%）	9.2±5.2	15.9±7.2

対象：川崎病患者男女203例
方法：「原田のスコア」3項目以下の症例はアスピリン(ASA)単独療法、4項目以上の症例はASAとIVIG併用療法とし、IVIGの投与方法は2g/kg×1日と400mg/kg×5日に無作為に割付けた。
ASAの用量：急性期有熱期間 30mg/kg/日、解熱後 5mg/kg/日（分1）
* ：p＜0.05、** ：p＜0.01、*** ：p＜0.001（ASA＋IVIG 400mg/kg×5日群との比較）
† ：p＜0.05（ASA＋IVIG 2g/kg×1日群との比較）

（参考）

原田のスコア

1）白血球数：　12,000/mm^{3}以上
2）血小板数：　35×10^4/mm^{3}未満
3）CRP：　3＋以上
4）ヘマトクリット：　35%未満
5）血清アルブミン：　3.5g/dL未満
6）年齢：　12ヵ月以下
7）性：　男

以上7項目のうち4項目以上（経過中の最悪値）を、9病日以内に満たした場合にIVIGの適応とする。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

チエノピリジン系化合物（クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩）
チカグレロル
シロスタゾール
ジピリダモール
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗血小板作用

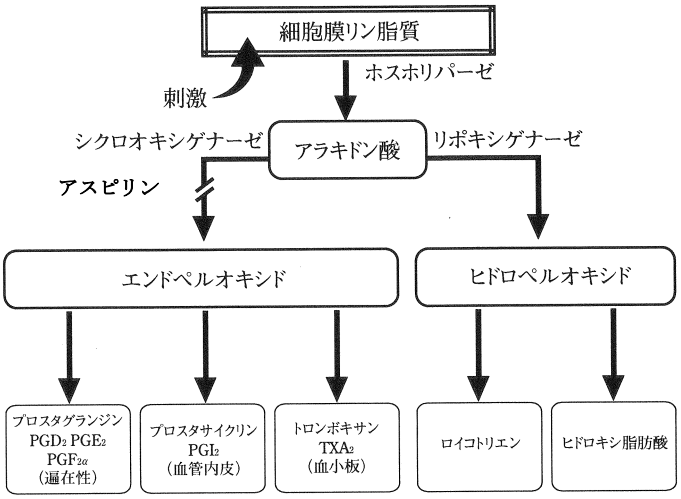
①シクロオキシゲナーゼ阻害作用

アスピリンの主要な薬理学的作用は、シクロオキシゲナーゼ1（COX-1）を阻害することによるもので、血小板におけるCOX-1阻害作用は血小板が本酵素を再合成できないため、不可逆的である[61-64]**。**

シクロオキシゲナーゼは、アイソザイムとしてCOX-1及びCOX-2が知られている。COX-1は構成型酵素であり、COX-2は炎症反応に付随して発現する誘導型酵素である。アスピリンは、主にCOX-1を不可逆的に阻害する点で、他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬と比較し、特徴的である。その機序は、COX-1の530番（COX-2では516番）のセリン残基をそれぞれアセチル化（共有結合）することによる。

アスピリンの血小板におけるCOX-1阻害作用は不可逆的であるが、血管組織ではCOX-1の再合成が行われるため、プロスタサイクリン（PGI_2）合成阻害作用は可逆的で比較的速やかに回復する。

なお、代謝物であるサリチル酸はCOX-1を阻害しない。



アスピリンによるシクロオキシゲナーゼ経路遮断を示している。

図Ⅵ-1　シクロオキシゲナーゼ経路及びリポキシゲナーゼ経路を介するアラキドン酸代謝の簡略図.

②TXA_2合成阻害作用の選択性

核を持たない血小板はシクロオキシゲナーゼを再合成できないので、血小板でこの酵素活性が不可逆的に阻害されると、アスピリンの体内消失とは関係なく、循環血液中での血小板の寿命（7～10日）期間中阻害されていることとなる。実際には新たな血小板が供給されるため、アスピリンの投与が中止されれば、この機能は回復する。一方、核を持つ内皮細胞はアスピリン曝露後でもシクロオキシゲナーゼを再び産生することができるため、PGI_2合成は回復する[63,65]。

アスピリンの臓器選択性については、腸溶錠を用いた*in vivo* 試験でも確認されている。ブタにアスピリン腸溶性製剤（腸溶性顆粒）100mgを1日1回、1週間反復経口投与し、24時間後の血小板凝集能並びにTXA_2及びPGI_2合成能を検討したところ、アラキドン酸ナトリウム（1.65mM）による血小板凝集は完全に抑制され、この際血小板から生成されるTXA_2量は投与前値に比べ約10%にまで減少し有意に抑制されたが、大動脈におけるPGI_2量は約60%程度までの減少に止まり有意な抑制はみられなかった[66]。

表Ⅵ-1　アスピリンのブタにおける血小板凝集並びにTXA_2合成阻害作用[66]

惹起物質(濃度)	コラーゲン				アラキドン酸ナトリウム	
	3.1μg/mL		6.3μg/mL		1.65mM	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
血小板凝集 (% at 5min.)	63±10	68±2 (p=0.63)	83±4	80±3 (p=0.61)	69±6	3±1 (p=0.001)
TXA_2産生量 (pg/10^6 platelet)	57±12	19±1 (p=0.05)	243±37	60±7 (p=0.02)	536±117	57±14 (p=0.03)

惹起物質(濃度)	ADP				アドレナリン	
	4μM		100μM		10μM	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
血小板凝集 (% at 5min.)	33±13	32±8 (p=0.97)	78±6	77±3 (p=0.79)	0	0
TXA_2産生量 (pg/10^6 platelet)	not tested	not tested	1.9±0.4	0.9±0.3 (p=0.07)	1.7±0.5	0.7±0.2 (p=0.09)

（平均値±標準誤差、n=4）

表Ⅵ-2　アスピリンのブタにおける大動脈PGI_2合成に及ぼす影響[66]

	対照群	アスピリン投与群
PGI_2産生量* (ng/disc)	1.66±0.28	0.95±0.20 (p=0.07)

（平均値±標準誤差、n=4）、*$PGF_{1\alpha}$量として測定

2)解熱・抗炎症作用

アスピリンはCOXを阻害し、プロスタグランジンの産生を抑制することにより、抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用を発揮するとされている[67]。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

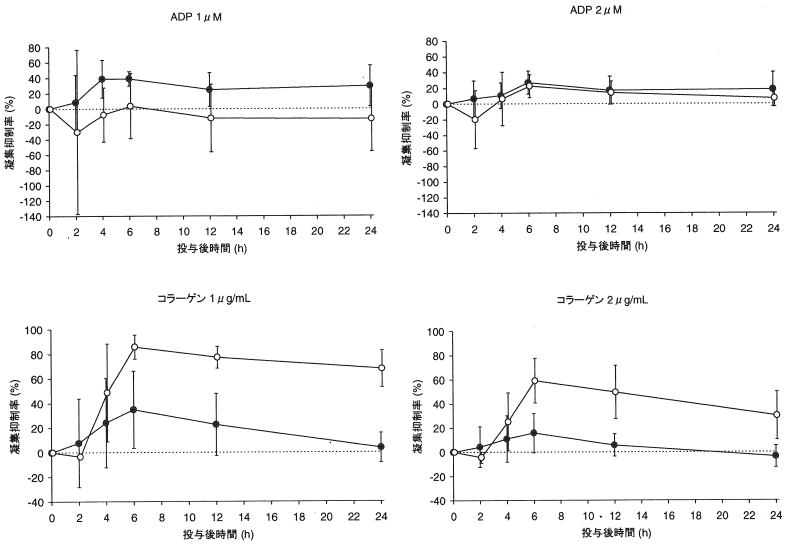
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板作用

①アデノシンニリン酸及びコラーゲン誘発血小板凝集に対する作用

本剤（アスピリン腸溶錠100mg）及びアスピリン腸溶錠300mg錠を日本人健康成人男子6例（22～29歳）に早朝空腹時（午前9時頃）水100mLとともに単回経口投与した。

・アデノシン二リン酸（ADP）1及び2μM、コラーゲン1及び2μg/mLにより誘発された血小板凝集のいずれについても、本剤投与6時間後に平均凝集抑制率は最大となった。
・コラーゲン誘発血小板凝集に対して、本剤は用量依存的な抑制作用を示した。



（平均値±標準偏差、n=6；●：100mg、○：300mg）

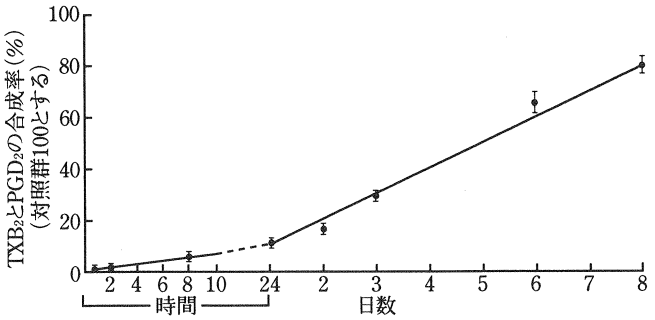
図Ⅵ-2　ADP1及び2μM、コラーゲン1及び2μg/mLにより誘発された血小板凝集に対するアスピリン腸溶錠100mg及び300mg投与時の凝集抑制率の推移

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

②アスピリン腸溶錠と素錠の抗血小板作用の時間的推移[68]

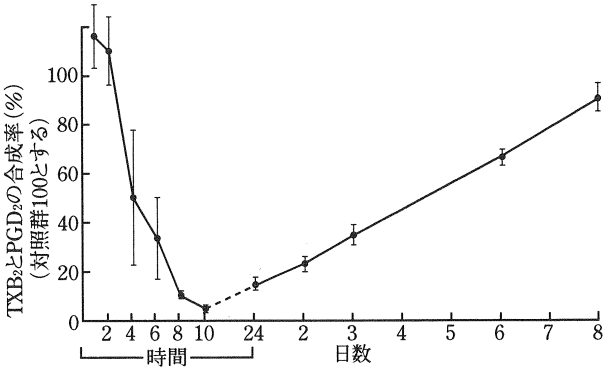
健康男女被験者6例（22～37歳）を対象に、アスピリン素錠650mg及び腸溶錠650mgを空腹時単回経口投与した。（本邦でのバイアスピリン承認外用量）

・いずれの製剤を投与した場合でも、血小板シクロオキシゲナーゼ活性は95%以上阻害された。
・血小板シクロオキシゲナーゼ活性の阻害は、腸溶錠投与時は作用発現が遅れ、投与4時後から認められた。
・素錠投与時では投与45分後に阻害活性が最大になったのに対して、腸溶錠では投与10時間後に最大となった。
・投与後、シクロオキシゲナーゼ活性は直線的に回復し、腸溶錠、素錠のいずれも投与後7日目には投与前の80～90%まで回復した。



（投与直前のシクロオキシゲナーゼ活性に対する比活性の平均値±標準誤差、n＝6）

図Ⅵ-3　アスピリン素錠650mgを空腹時単回投与した際の血小板シクロオキシゲナーゼ活性の推移



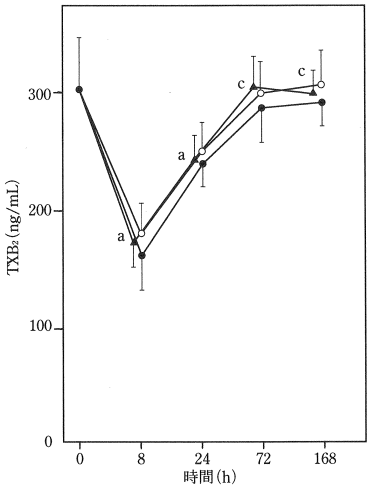
（投与直前のシクロオキシゲナーゼ活性に対する比活性の平均値±標準誤差、n＝4）

図Ⅵ-4　アスピリン腸溶錠650mgを空腹時単回投与した際の血小板シクロオキシゲナーゼ活性の推移

③β-トロンボグロブリン等の遊離及び各種凝集惹起物質による血小板凝集に対する作用[69]

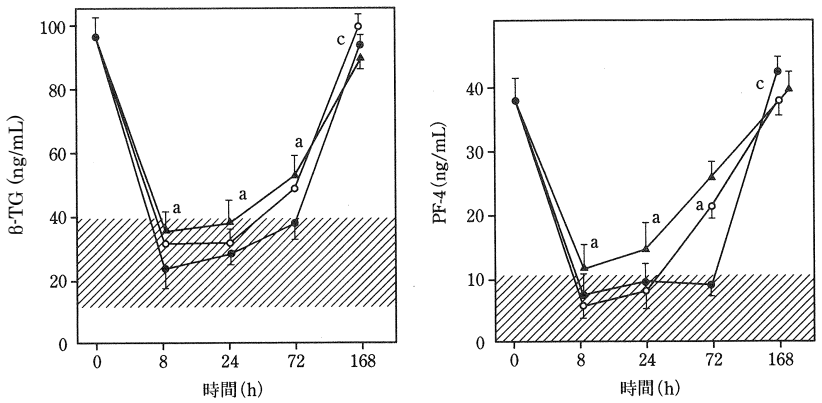
健康男性被験者10例（50～67歳、平均60歳）に対し、アスピリン腸溶錠50mg、250mg及び1000mgを単回経口投与した（非盲検無作為化クロスオーバー法）。（本邦でのバイアスピリン承認外用量を含む）

・血清中TXB_2は、いずれの投与量においても投与後24時間にわたり有意に低下した。
・血小板からのβ-トロンボグロブリン（β-TG）、血小板第4因子（PF-4）の遊離は、いずれの投与量においても投与後72時間にわたり有意に抑制された。
・アラキドン酸1mM、アデノシン二リン酸（ADP）1μM、アドレナリン0.1mMにより誘発された血小板凝集反応は、いずれの投与量においても投与後72時間にわたり有意に、かつ用量依存的に抑制された。その中でもアラキドン酸による血小板凝集反応がもっとも強く抑制された。
・Simplate法で出血時間の延長を検討した結果、1000mg投与群において投与後24時間まで投与前に比べて有意な延長がみられたが、50mg、250mgの投与では出血時間の延長は示されなかった。（本邦でのバイアスピリン承認外用量を含む）



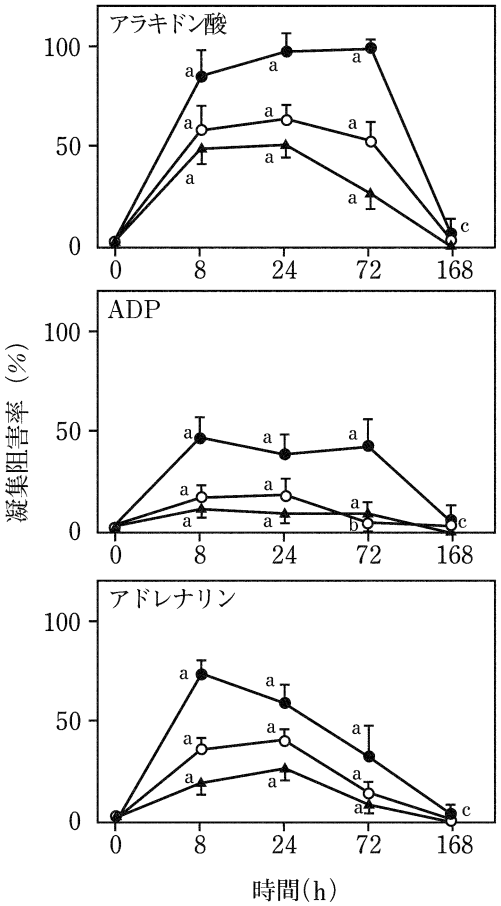
（平均値±標準偏差、n＝10；a：p<0.01、c：有意差なし；▲：50mg、○：250mg、●：1000mg）

図Ⅵ-5　アスピリン腸溶錠50mg、250mg及び1000mgを単回投与した際の血清中TXB_2の経時的推移



（平均値±標準偏差、n＝10；a：p<0.01、c：有意差なし；▲：50mg、○：250mg、●：1000mg）

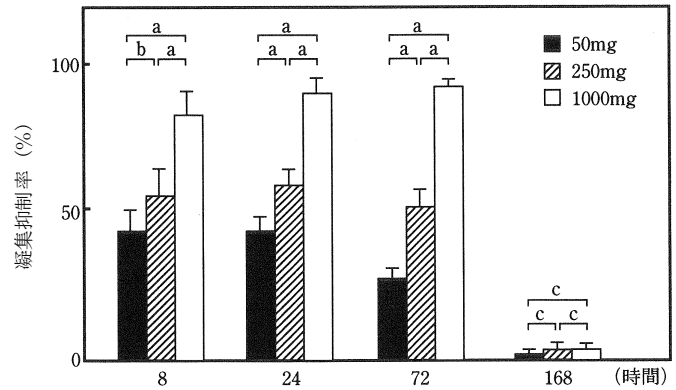
図Ⅵ-6　アスピリン腸溶錠50mg、250mg及び1000mgを単回投与した際の血中



β-TG及びPF-4の経時的推移

（平均値±標準偏差、n＝10；a：p<0.01、b：p<0.05、c：有意差なし；▲：50mg、○：250mg、●：1000mg）

図Ⅵ-7　アスピリン腸溶錠50mg、250mg及び1000mgを単回投与した際の各種凝集惹起物質による血小板凝集抑制率の経時的推移



（平均値＋標準偏差、n＝10；a：p<0.01、b：p<0.05、c：有意差なし）

図Ⅵ-8　アスピリン腸溶錠50mg、250mg及び1000mgを単回投与した際のアラキドン酸により誘発された血小板凝集抑制率の経時的推移並びに投与量間比較

表Ⅵ-3　アスピリン腸溶錠50mg、250mg及び1000mgを単回投与した際の出血時間の経時的変化

出血時間（分）	アスピリン腸溶錠投与量（mg）		
	50	250	1,000
投与前	4.6±0.6	4.5±0.7	4.8±0.6
投与後8時間目	4.7±0.5	4.8±0.2	9.5±2.0[b]
24時間目	4.5±0.6	5.2±1.3	7.0±1.9[b]
72時間目	4.9±0.4	4.3±0.5	5.5±0.7
168時間目	4.6±0.5	4.7±0.4	4.3±0.8

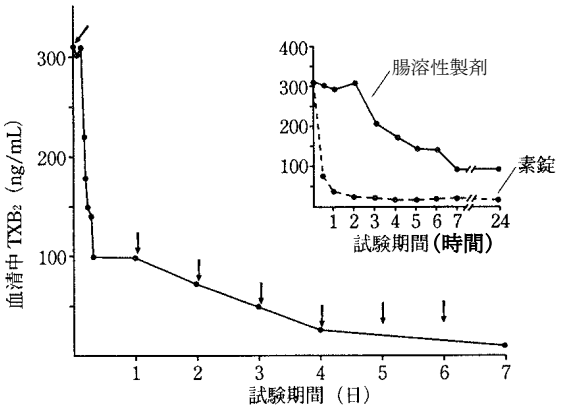
（平均値±標準偏差、n=10；b：p<0.05）

④反復投与時の抗血小板作用[4)]

健康男性被験者7例（19～41歳）に対して、アスピリン腸溶性製剤（腸溶性顆粒）80mg*を1日1回、朝食1時間前に7日間反復経口投与した。（*本邦でのバイアスピリン承認外用量）

・血清中のTXB_2濃度は経日的に低下し、4日間投与後には90%を超える低下が認められた。

・アラキドン酸（AA）1mM及びコラーゲン1μg/mLにより誘発された血小板凝集及びアデノシン三リン酸（ATP）遊離はほぼ完全に抑制された。

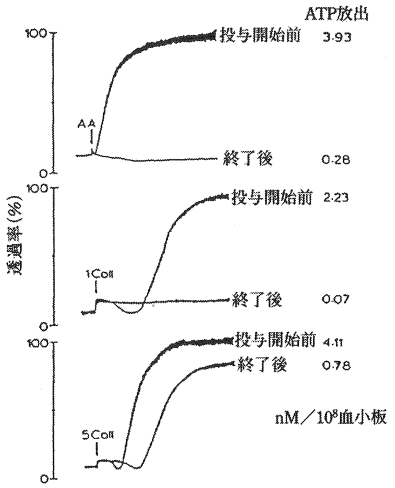


アスピリン腸溶性製剤

（↑：アスピリン投与；挿入した小図中の実線の推移は1日目の詳細を示す。
点線はアスピリン素錠80mgを同一の被験者に投与した際の推移を示す。）

図Ⅵ-9　アスピリン腸溶性製剤80mg 1日1回、7日間反復投与期間中の血清中TXB_2濃度の経時的推移

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

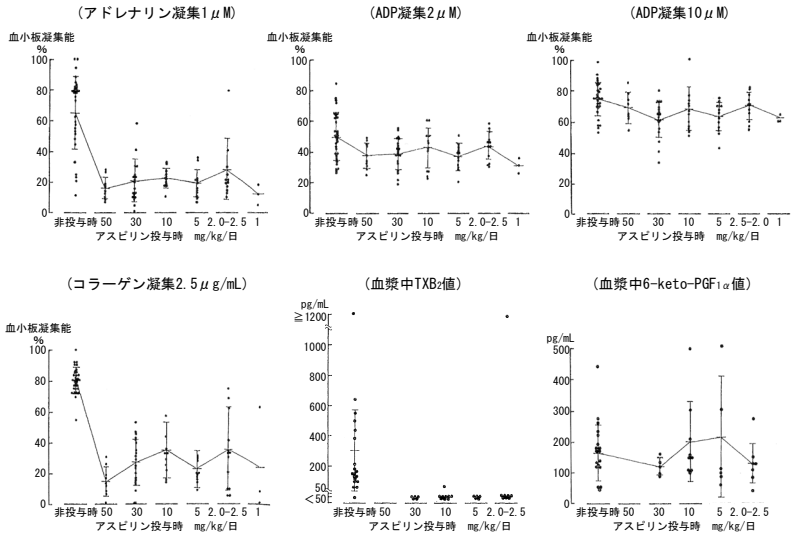


（7例中の代表例；AA：アラキドン酸1mM、1 Coll、5 Coll：コラーゲン1μg/mL、5μg/mL）

図Ⅵ-10　アスピリン腸溶性製剤80mg 1日1回、7日間反復投与開始前及び終了後の血小板凝集能とATP遊離

⑤川崎病患者における抗血小板作用

発症後1ヵ月以上経過した川崎病患者41例に対してアスピリン1～50mg/kg/日を投与した。その結果、アスピリンの投与量に関係なくほとんどの症例で、アドレナリン、ADP及びコラーゲン凝集の抑制並びに血漿中トロンボキサンB_2（TXB_2）値の低下が観察されたものの、2.5mg/kg/日以下の投与例では一部に抑制が認められない症例が存在した[70]。なお、本剤の『用法及び用量に関連する注意』では、「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。」と記載している。



図Ⅵ-11　川崎病の解熱後回復期の患者におけるアスピリンの抗血小板作用

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

アスピリンの抗血小板作用と血中濃度に相関性は認められない[66,68,71-75]。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 吸収」の項参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血中濃度[11]

日本人健康成人男子6例（22～29歳）に本剤100mg（100mg錠1錠）及びアスピリン腸溶錠300mg（300mg錠1錠）を早朝空腹時（午前9時頃）水100mLとともに単回経口投与した。結果は以下に示すとおりであった。

未変化体（アスピリン）のC_{max}及びAUCは用量にほぼ比例して増加したが、t_{max}、$t_{1/2}$及びMRTには変化は認められなかった。

代謝物のサリチル酸及びサリチル尿酸は、100mg投与時には投与4.5時間後及び4.75時間後に、300mg投与時には投与5.25時間後及び5.75時間後に、アスピリンよりやや遅れてC_{max}に達した。その血漿中濃度推移は未変化体より高く、C_{max}及びAUCは用量にほぼ比例して増加した。

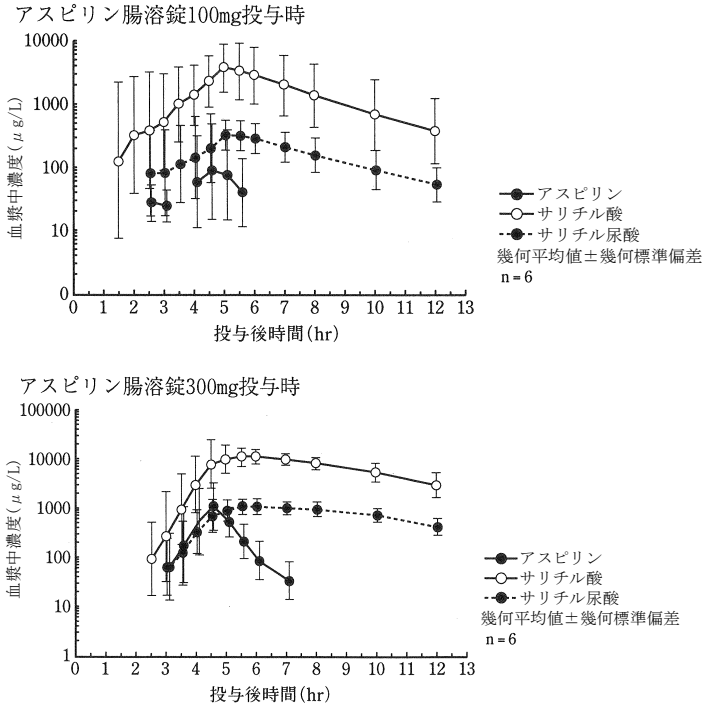
表Ⅶ-1　単回投与時の薬物動態学的パラメータ

投与量	未変化体/代謝物	C_{max}［μg/L］	$C_{max,norm}$［g/L］	t_{max}［h］	AUC［μg･h/L］	AUC_{norm}［g･h/L］	$t_{1/2}$［h］	MRT［h］
100mg	アスピリン	455.3 (2.53)	262.1	4.00 (1.0-5.0)	542.2 (1.91)	312.2 (1.89)	0.44 (1.35)	2.95 (1.93)
	サリチル酸	6301.4 (1.39)	4732.1	4.50 (1.0-6.0)	24843 (1.40)	18657 (1.39)	2.03 (1.19)	5.56 (1.56)
	サリチル尿酸	498.8 (1.65)	265.1	4.75 (2.0-6.0)	2485.4 (1.49)	1320.7 (1.50)	2.42 (1.22)	6.33 (1.53)
300mg	アスピリン	1839.6 (2.02)	350.1	4.50 (4.0-5.0)	2054.0 (1.78)	390.9 (1.76)	0.41 (1.38)	4.51 (1.12)
	サリチル酸	15210.1 (1.43)	3775.5	5.25 (5.0-8.0)	84249 (1.40)	20912 (1.37)	2.21 (1.15)	8.20 (1.14)
	サリチル尿酸	1278.5 (1.44)	224.6	5.75 (5.0-8.0)	9559.4 (1.28)	1679.1 (1.27)	3.15 (1.17)	9.50 (1.13)

C_{max}：最高血中濃度、$C_{max,norm}$：体重当りの投与量(mg/kg)で標準化したC_{max}、t_{max}：最高血中濃度到達時間、AUC：血中濃度時間曲線下面積、AUC_{norm}：体重当りの投与量(mg/kg)で標準化したAUC、$t_{1/2}$：半減期、MRT：平均体内滞留時間

(C_{max}、AUC、$t_{1/2}$、MRT：幾何平均値(幾何標準偏差)、t_{max}：中央値(最小値－最大値)、n=6)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



図Ⅶ-1　血漿中未変化体（アスピリン）及び代謝物（サリチル酸及びサリチル尿酸）濃度推移

2) 反復投与時の血漿中濃度[76)]

若年（22～45歳）及び高齢（65～77歳）の健康成人男女計24例（若年男子、若年女子、高齢男子、高齢女子、各6例）を対象としてアスピリン腸溶錠300mgを1日1回朝食後に7日間反復投与した。若年者及び高齢者のいずれにおいても反復投与による薬物動態学的パラメータの変動は認められなかった。

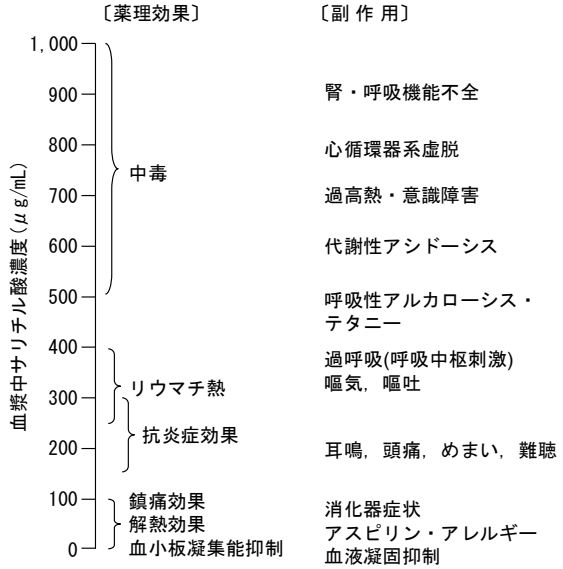
表Ⅶ-2　若年及び高齢健康成人における7日間反復投与時のサリチル酸の薬物動態学的パラメータ

対　象	時　期	C_{max} [mg/L]	t_{max} [h]	$AUC_{0\text{-}24}$ [mg･h/L]	$t_{1/2}$ [h]
高齢男子	1日目	16.7 (5.7-25.3)	5.0 (3.0-12.0)	86.6 (62.4-103.4)	2.5 (2.3-8.8)
	7日目	16.0 (12.8-21.2)	5.5 (4.0-8.0)	90.1 (72.2-103.8)	2.4 (2.0-3.1)
若年男子	1日目	15.4 (11.7-17.7)	4.0 (4.0-6.0)	59.9 (49.5-83.9)	1.7 (1.3-2.4)
	7日目	15.4 (5.9-19.2)	5.0 (5.0-8.0)	55.2 (40.8-83.3)	1.8 (1.6-2.9)
高齢女子	1日目	17.0 (6.3-26.8)	6.0 (3.0-11.0)	91.7 (65.7-140.6)	3.0 (1.8-5.6)
	7日目	21.6 (18.6-26.9)	5.0 (4.0-6.0)	107.9 (98.9-148.0)	2.1 (1.9-2.7)
若年女子	1日目	25.9 (18.0-34.3)	5.0 (3.0-7.0)	116.6 (93.8-150.8)	2.2 (1.9-2.7)
	7日目	24.6 (21.1-31.8)	5.5 (3.0-7.0)	116.7 (108.3-148.0)	2.0 (1.7-2.7)

中央値（最小値－最大値）、n=6

(3) 中毒域

アスピリンは血漿中サリチル酸濃度が300μg/mL以上で中毒症状を起こす[77]。



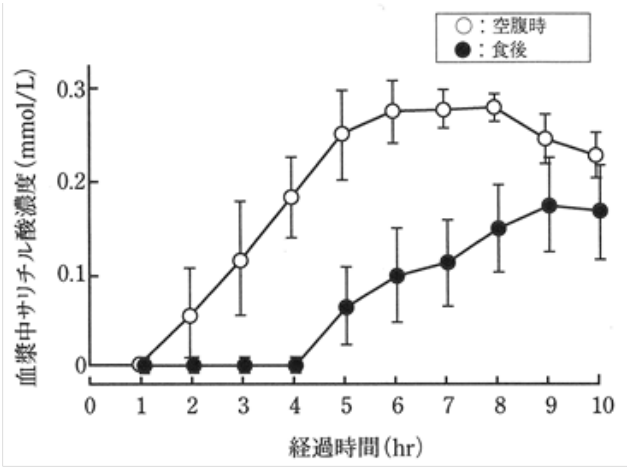
図Ⅶ-2　血漿中サリチル酸濃度とその効果、副作用の相関

(4) 食事・併用薬の影響

薬物動態に対する食事の影響[78)]

健康成人男子8例（21～25歳）を対象としてアスピリン腸溶錠1000mg*を空腹時及び食事（パン2片、バター、ハム1切、チーズ2切、牛乳150mL及びコーヒー1杯）の直後にそれぞれ投与した。（*本邦でのバイアスピリン承認外用量）

アスピリン腸溶錠投与後の血漿中サリチル酸濃度推移は、食後投与により遅延し、投与10時間後までででは空腹時投与後に比較して低かった。アスピリン腸溶錠の食後投与時に認められた血漿中濃度の低下は胃内容排出時間の遅延によるものと考えられた。しかし、尿中総排泄量に有意差はなかったことから、総吸収量には変化のないことが示唆された。すなわち、アスピリン腸溶錠は一般的に食後投与時には空腹投与時に比べ血漿中濃度推移に遅延が認められるものの、バイオアベイラビリティの低下はないと推察された。



（平均値±標準誤差、n=8）

図Ⅶ-3　血漿中サリチル酸濃度の比較

表Ⅶ-3　48時間累積尿中サリチル酸塩排泄量の比較

	空腹時投与	食後投与
平均	959	878
標準誤差	28	58

（mgアスピリン換算量として表示）

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

アスピリン：該当資料なし

(参考)

サリチル酸のクリアランス

サリチル酸の腎クリアランスは尿pHに大きく依存し、低pHでは5%未満であるが、pH＞6.5では80%以上になる。重炭酸塩の注入によって尿pHを上昇させると、尿中のイオン型サリチル酸が増加するが、腎尿細管によって再吸収されるのは分子型であるため[79,80]、結果としてサリチル酸の尿中排泄量が増加する。尿のアルカリ化は過量投与の処置上重要である。

(5) 分布容積

該当資料なし

(参考)

生体組織と体液におけるアスピリンとサリチル酸の分布は主に受動拡散に依存し、受動拡散はpHと濃度に依存する。したがって、低いpHではサリチル酸は生体コンパートメントに蓄積する。

サリチル酸の分布容積は用量に依存する。常用量を投与した場合、分布容積は約0.2L/kgである。これは、80%から90%という高い血漿蛋白結合のためであり、分布は主に細胞外となることを反映している。高用量（中毒量）では、血漿蛋白質結合が減少し、その結果、組織蛋白質への結合が増加して細胞内分布が増加するため、分布容積は約0.5L/kgに増加する[77]。

(6) その他

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

本剤（腸溶錠100mg錠）1錠投与時の消失速度定数（計算値）は以下のとおりである。

アスピリン：1.58h^{-1}

サリチル酸：0.34h^{-1}

(参考)

腸溶錠300mg錠 1錠投与時の消失速度定数（計算値）は以下のとおりである。

アスピリン：1.69h^{-1}

サリチル酸：0.31h^{-1}

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

吸収部位：小腸上部

アスピリンの有害事象である胃十二指腸損傷や胃出血は、アスピリンが胃粘膜に直接接触することによって引き起こされる局所刺激作用が主要な原因である[81]。

本剤の剤形は、長期にわたる抗血小板療法の際、胃忍容性を向上させる目的で腸溶錠としている。したがって、有効成分であるアスピリンは胃では放出されずに、小腸に達して初めて放出される。アスピリン腸溶錠を用いた場合は素錠に比べ、アスピリンの吸収は約3時間程度遅れる。

最高血中濃度到達時間

4.0～4.5時間（腸溶錠100～300mg空腹時単回投与）

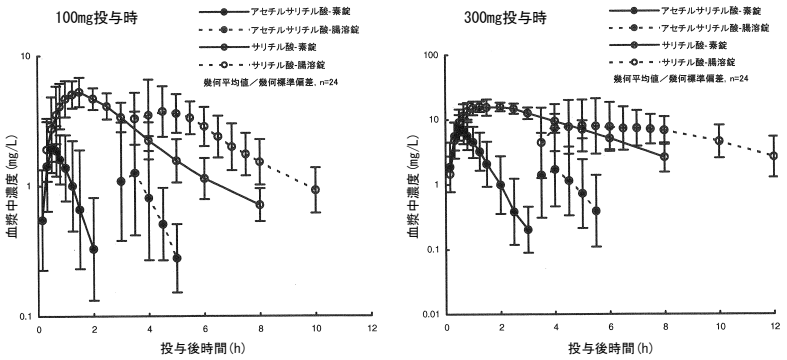
バイオアベイラビリティ

腸溶錠と素錠の相対的バイオアベイラビリティ

アスピリン腸溶錠の、素錠に対する相対的バイオアベイラビリティを検討する目的で、白人健康成人男子24例（19～39歳）を対象としてアスピリン腸溶錠及び素錠（ともにドイツ・バイエル社製）の100mg錠及び300mg錠各1錠をクロスオーバー法によりそれぞれ空腹時単回経口投与した。

アスピリン腸溶錠投与後のアスピリン濃度のt_{max}は3.43～4.01時間であり、素錠の0.55～0.58時間に比較して遅延したが、$t_{1/2}$には両製剤間で差は認められなかった。また、腸溶錠投与時のMRTは素錠投与時よりも延長しており、これは本剤が胃で不溶であるために消化管滞留時間が延長したことによるものと考えられた。アスピリン腸溶錠100mgの素錠に対する相対的バイオアベイラビリティはアスピリンを指標とした場合は94.7%であり、サリチル酸では97.0%であったことより、腸溶化によるバイオアベイラビリティの損失はほとんどないことが示された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



図Ⅶ-4　白人健康成人男子におけるアスピリン腸溶錠及び素錠空腹時単回投与時の血漿中アスピリン及びサリチル酸濃度の比較

表Ⅶ-4　白人健康成人男子におけるアスピリン腸溶錠及び素錠空腹時単回投与時の血漿中アスピリン及びサリチル酸の薬物動態学的パラメータの比較

投与量	製剤	未変化体/代謝物	C_{max} [mg/L]	$C_{max,norm}$ [kg/L]	t_{max} [h]	AUC [mg･h/L]	AUC_{norm} [kg･h/L]	$t_{1/2}$ [h]	MRT [h]	frel [%]
100mg	腸溶錠	アスピリン	2.03	1.48	3.43	2.46	1.80	0.37	3.86	94.7
		サリチル酸	4.74	4.53	4.22	20.50	19.57	2.17	6.57	97.0
	素錠	アスピリン	2.53	1.85	0.58	2.60	1.90	0.38	1.08	-
		サリチル酸	5.67	5.41	1.21	21.15	20.18	2.02	3.51	-
300mg	腸溶錠	アスピリン	3.77	0.91	4.01	6.34	1.54	0.43	4.55	73.5
		サリチル酸	13.21	4.18	5.27	76.20	24.14	2.64	8.31	93.4
	素錠	アスピリン	8.54	2.09	0.55	8.62	2.10	0.34	0.96	-
		サリチル酸	17.80	5.66	1.47	81.63	25.97	2.14	3.99	-

幾何平均値、n=24　　frel：相対的バイオアベイラビリティ

(参考)

ブタにおける絶対的バイオアベイラビリティ及び抗血小板作用

アスピリン腸溶錠をブタに経口単回投与した場合、未変化体（アスピリン）の絶対的バイオアベイラビリティは投与量の約20%である[82]が、抗血小板作用は認められる。アスピリン腸溶錠（本剤）を100～300mg投与した場合、末梢血中にアスピリン濃度を測定できない場合でも血小板凝集を阻害する[74]。

この現象は、アスピリンが全身循環する前に、シクロオキシゲナーゼをアセチル化しているのが原因である。つまり血小板は、門脈循環中でアスピリンに曝露されるが、この間の血小板のシクロオキシゲナーゼ阻害にほとんどの未変化体アスピリンが消費されるため、末梢血中のアスピリン濃度が著しく減少することが想定される。そのため、末梢血管内皮細胞におけるシクロオキシゲナーゼは十分に阻害されず、プロスタサイクリン（PGI_2）の産生にあまり影響しないと考えられる[66,83-86]。アスピリンを抗血小板剤として使う場合、アスピリンが全身に曝露される必要はなく、アスピリン腸溶錠は効果的に血小板シクロオキシゲナーゼを阻害し、全身プロスタグランジン合成をほとんど抑制しないため、副作用の減少につながると考えられる[66,82-86]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過性あり[87)]

(2) 血液―胎盤関門通過性

移行性あり[88)]

(3) 乳汁への移行性

移行性あり[89,90)]

(4) 髄液への移行性

移行性あり[87)]

(5) その他の組織への移行性

関節液、唾液、腹腔液中に移行する[91,92)]。

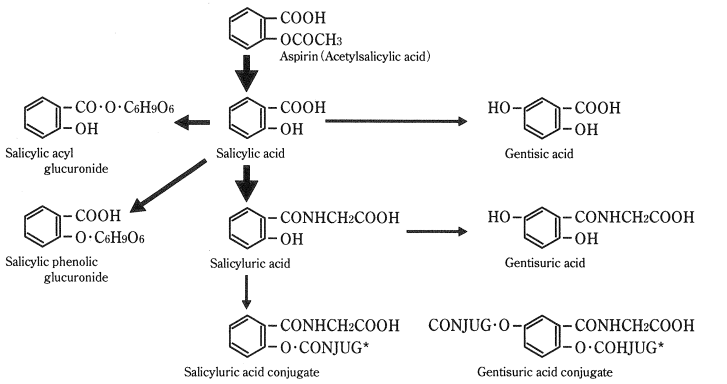
(6) 血漿蛋白結合率

80～90%[77,93)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓



*硫酸抱合又はグルクロン酸抱合

ヒトにおけるアスピリンの推定代謝経路[94)]

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果あり

50～80%が肝臓の初回通過効果又はそれ以前に加水分解される[75,82,95)]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アスピリンの代謝物は、いずれも抗血小板作用は無い[71-74]。

(参考)

代謝物の一部であるゲンチジン酸は解熱鎮痛作用を有する[96]。

7. 排泄

尿中排泄[93]

アスピリンは完全に代謝され、未変化体は排泄されない。代謝物は主に糸球体濾過と尿細管分泌により尿中に排泄される。

糞中排泄

該当資料なし

排泄率

日本人健康成人男子6例に本剤100mg及びアスピリン腸溶錠300mgを空腹時単回投与したとき、投与後24時間までに投与量の大部分がサリチル酸塩として尿中に排泄され、投与量に対する投与後24時間の尿中累積排泄率は90.29%（86.76～94.83）［算術平均値（最小値－最大値）、以下同じ］及び69.03%（26.27～87.56）であった。

臨床用量のアスピリン投与の場合、主要代謝物であるサリチル酸は、グリシン抱合体（サリチル尿酸　約75%）、グルクロン酸抱合体（約5～10%）、及び遊離サリチル酸（約10%）として尿中に排出される[97]。

(参考)

サリチル酸はアルカリ性尿で排泄が促進され、酸性尿で抑制される[79,80]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

アスピリンの過量投与によってサリチル酸による重篤な副作用症状が発現した場合、腹膜透析、血液透析等が有効である。

（1）腹膜透析：45～90mL/min[98]

（2）血液透析：35～100mL/min[98,99]

（3）直接血液潅流：81mL/min[99]

10. 特定の背景を有する患者

高齢者における薬物動態[76]

高齢の健康成人男女12例（男子、女子各6例）にアスピリン腸溶錠300mgを1日1回朝食後に7日間反復投与した際のサリチル酸の薬物動態学的パラメータに反復投与による変動は認められず、高齢者においても若年者同様に本剤の蓄積性は認められなかった。また、反復投与開始時及び終了時の各パラメータには、いずれも高齢者と若年者の間に大きな差はなく、アスピリン腸溶錠投与後の薬物動態には加齢に伴う大きな変化はないものと考えられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

(参考)

アスピリン腸溶錠を100～300mg投与した場合、活性代謝物のサリチル酸の血中濃度半減期は2.0～2.2時間であった。アスピリンを高用量投与した場合、サリチル酸の半減期は延長し、1g投与時で5～6時間、10gで20時間である[77)]。

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 消化性潰瘍のある患者［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。］［9.1.1、11.1.7参照］

2.3 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ため、出血傾向を助長するおそれがある。］［9.1.3、11.1.2参照］

2.4 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［重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。］［9.1.4、11.1.5参照］

2.5 出産予定日12週以内の妊婦［9.5.1参照］

2.6 低出生体重児、新生児又は乳児［9.7.1参照］

（解説）

2.1 アスピリン等のサリチル酸系製剤の過敏症は急性あるいは慢性の典型的なじん麻疹の像を呈する以外に、ショックや血管神経性浮腫等の重篤な症状も知られている。
このような過敏症の既往歴のある患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与は避けること。

2.2 アスピリンの長期大量療法（3.5～4.7g/日）では胃腸障害が50～60%に、糞便潜血反応が87%に認められたとの報告がある[100,101]。
アスピリン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤（nonsteroidalanti-inflammatory drugs：NSAIDs）による消化管粘膜障害の機序として、消化管粘膜に対する直接作用[102]やプロスタグランジン合成酵素（シクロオキシゲナーゼ：COX-1, COX-2）の阻害により内因性プロスタグランジン合成が抑制され、粘液バリアの破壊、粘液分泌の低下、粘液糖蛋白の減少、胃の血流量の減少等が招来されること[103,104]あるいはフリーラジカルの関与[105]などが考えられる。
消化性潰瘍のある患者では消化性潰瘍を悪化させることがあるので、本剤の投与は避けること。

2.3 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疑集能を抑制する[106]。通常、アスピリン1gの投与により健常人の出血時間は延長し、1/3g投与で血小板凝集が不良となり、それが数日間続くといわれている[107]。
各種紫斑病（血管性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病など）や血小板無力症等の血管～血小板系の異常に基づく出血傾向のある患者では血小板機能異常が助長され、出血傾向が増悪されるおそれがあるので、本剤の投与は避けること。

2.4 成人喘息の約10%はアスピリン様の薬効をもつ非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の内服や注射の他、坐薬、貼付薬、塗布薬の使用直後から1時間程度までの間に喘息発作を起こすといわれている。時には意識障害を伴う大発作となり、死亡することもある。前駆症状として水様性鼻汁、鼻閉、眼球結膜充血、顔面紅潮などを伴うことがある。
アスピリンに限らず免疫学的には交叉反応を起こす可能性のないほとんど全ての酸性NSAIDs（インドメタシン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、ピロキシカム、メフェナム酸、スルピリンなど）によっても喘息が誘発されることがある。
喘息はこれらの薬剤の持つ共通の薬理作用であるプロスタグランジン生合成阻害作用による

ものと考えられている。診断にはNSAIDsで誘発されたことを確認することが重要である。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では重篤なアスピリン喘息を誘発させることがあるので、本剤の投与は避けること。

2.5 海外の大規模な疫学調査及び臨床例あるいは動物実験により、アスピリンの投与が妊娠期間の延長、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のあることが示唆されているので、出産予定日12週以内の妊婦には本剤の投与は避けること。

2.6 低出生体重児、新生児又は乳児は本剤の嚥下が不能と考えられるため、本剤の投与は避けること。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［10.2、11.1.2参照］

8.2 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。［9.7.3、11.1.6参照］

8.3 川崎病患者（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して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。［9.7.3、11.1.6参照］

（解説）

8.1 他の血小板凝集を抑制する製剤による脳出血等の頭蓋内出血発現例について検討された結果、同じ抗血小板剤であるアスピリン製剤等が併用されている症例が散見されることから、「脳梗塞における血栓・塞栓形成の抑制」の効能を有する薬剤共通で注意を喚起することになった。

8.2 川崎病急性期におけるアスピリン投与量は30～50mg/kg/日と高用量であることから、肝機能検査を実施する必要性がある。

8.3 川崎病患者（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して長期投与する場合、一般的に幼児、小児では副作用が現れやすいことから、本剤を安全に長期間使用するためには定期的な検査が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者

消化性潰瘍を再発させることがある。［2.2、11.1.7参照］

9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者

血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.4参照］

9.1.3 出血傾向の素因のある患者

出血を増強させるおそれがある。［2.3、11.1.2参照］

9.1.4 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息を有する場合を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。［2.4、11.1.5参照］

9.1.5 アルコールを常飲している患者

アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。［10.2、11.1.2参照］

9.1.6 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患者

手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血量を増加させるおそれがある。

9.1.7 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

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。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。

（解説）

9.1.1 アスピリン製剤による胃腸障害の報告や消化管粘膜障害の機序を勘案すると、消化性潰瘍の既往例のある患者では、本剤が消化性潰瘍を再発させるおそれがある。

9.1.2 血液異常又はその既往例のある患者では、本剤投与による出血リスクを注意する必要がある。

9.1.3 出血傾向の素因のある患者では、本剤投与による出血リスクを注意する必要がある。

9.1.4 欧米では成人喘息の約10%がアスピリン喘息とされているが、厚生省成人気管支喘息研究班のアンケート調査では成人喘息の7.7%がアスピリン喘息と報告されている[108]。このように気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息の患者も含まれていることがあり、それらの患者では本剤が重篤な喘息発作を誘発させる可能性がある。

9.1.5 アスピリンとアルコールはともに胃粘膜バリア（障壁）を障害させるおそれがあり、両者の併用は相加又は相乗的に作用し、消化管出血を誘発又は増強（延長）する可能性がある。

9.1.6 手術前1週間以内にアスピリン600mg*を投与した症例で、失血量が有意に増加したとの報告がある[109]。(*本邦でのバイアスピリンの承認外用量)

また、アスピリンと他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の皮膚科手術の術後出血に及ぼす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症例はアスピリン内服患者に多く、術中の出血量もアスピリン内服で出血時間が延長した患者で多かったとの報告[110]がある。なお、同報告では血小板の寿命が7～10日間であることから、少なくとも術前7日前からアスピリンの投与は中止すべきであるとコメントしている。

また川崎病の冠動脈後遺症に対して外科的治療法やカテーテル治療が施行される場合があることや抜歯が行われることがある。これらも本剤投与により出血を伴う可能性がある。

9.1.7 アスピリンは消化性潰瘍を悪化させることがあるので、消化性潰瘍のある患者には投与は避ける必要がある（2.2参照）。一方ミソプロストールはアスピリン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる消化性潰瘍（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍）を効能・効果としている。ミソプロストールによる治療が行われている患者で継続的に本剤の長期投与が必要な場合には、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があることから、十分経過観察し、慎重に投与する必要がある。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者
腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。

（解説）
アスピリン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）によって急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎などの腎障害が起こることが報告されている[111,112]。また、アスピリンにより腎機能に変化を生じる患者は活動性の腎疾患か補体欠乏血症を有する場合が多いとの報告もある[113]。さらに米国においては重度の腎不全（糸球体濾過率が10mL/分未満）の患者には本剤の投与を避けることとなっている[114]。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者
肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。［11.1.6参照］

（解説）
アスピリンの肝障害は服用期間と血中濃度に依存性であるといわれている[115]。成人常用量を服用し血中サリチル酸濃度が25mg/dL以上を超えると肝障害が頻発するが、15mg/dL以下では稀にしか見られないとの報告がある[116]。（なお、アスピリン肝障害の危険度の高い基礎疾患として若年性リウマチ、SLE、リウマチ熱等が知られているが、アスピリンの抗リウマチ作用が認められるのは15～30mg/dLといわれている）。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5)妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 出産予定日12週以内の妊婦

投与しないこと。妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。［2.5参照］

9.5.2 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

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。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。

（解説）

9.5.1 オーストラリアや米国で行われた大規模な疫学調査では、妊娠中におけるアスピリン服用と先天異常児出産との因果関係は否定的であるが、アスピリンを妊娠中に長期間連用した場合には、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・死亡等の危険率が高くなる可能性は否定できないとの報告[117]がある。

妊娠21日（満期）のラットに100mg/kgを単回経口投与した試験で、胎児における弱い動脈管収縮が報告されている[118]。

9.5.2 動物実験催奇形性が確認されている[119]。Wistar系ラットを用いた奇形の発生実験で、妊娠第9～11日、9～14日、12～14日にアスピリン（165、330、660mg/kg/日）の経口投与を開始し、妊娠第20日目に観察した結果、妊娠第9日目より大量（660mg/kg）投与した群においては母動物の死亡が比較的高率であり、生存胎仔の全例に何らかの形態異常（外脳症、脳瘤、脊椎破裂、無（小）眼球、口蓋破裂など）がみられ、中量（330mg/kg）投与した群では妊娠第9日目に投与を開始した場合に奇形仔（口蓋破裂、小眼球症など）がみられた。また、少量（165mg/kg）投与した群でも妊娠第9日目に投与開始した場合に脊椎破裂や無（小）眼球症が認められている。さらにレトロスペクティブ研究では、妊娠晩期の少なくとも6ヵ月間に高用量のアスピリンを服用した妊婦は妊娠期間が延長し、胎児の発育過度につながるおそれがあることが報告されている[120]。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

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。

（解説）

母乳への移行が臨床試験[121,122]によって認められている。Berlinら（1980）は授乳中の婦人10例にアスピリン650mg*を単回経口投与し、母乳中のサリチル酸濃度を測定した結果、乳児が4時間毎に母乳90mLを飲んだ場合、母親の投与量の9～21%が投与されたことになると報告している。また実際、母親の大量服用により授乳児に呼吸障害や代謝性アシドーシスなどが現れたとの報告[123]がある。(*本邦でのバイアスピリンの承認外用量)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児には投与しないこと。錠剤である本剤の嚥下が不能である。［2.6参照］

9.7.2 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。

9.7.3 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。小児等では、副作用があらわれやすい。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。［8.2、8.3参照］

9.7.4 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[130]。

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・ALT・LDH・CK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。

9.7.5 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。

（解説）

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児では、本剤の嚥下ができない。

9.7.2 乳児では、患者によっては本剤の嚥下が困難な場合があり、服用可能かどうかを確認する必要がある。

9.7.3 一般に乳児や小児では副作用があらわれやすいこと。また川崎病の治療において肝機能障害の報告がある。

9.7.4 1982年、米国においてサリチル酸系製剤の使用とライ症候群の関連性を疑わせる疫学調査結果が報告され、本邦においてはこの調査結果を受け、安全対策の見地から、インフルエンザや水痘等罹患時のサリチル酸系製剤の使用とライ症候群の関連について、1982年以降、厚生省医薬品情報や医薬品副作用情報の発行、使用上の注意の改訂及びドクターレターの配布等により医療関係者等への注意喚起のための措置が行われてきている[124-130]。

また、これと並行して、本邦におけるライ症候群とサリチル酸系製剤の使用との関連性を明らかにするため、「Reye症候群に関する調査研究」（昭和57年度～平成元年度）及び「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤との関係に関する調査研究」（平成2年度～平成8年度）として研究班が組織され、基礎的、臨床的及び疫学的に継続した調査研究が行われてきている。しかし、いずれの調査研究においてもライ症候群の発症とサリチル酸系製剤の使用との関連性は明らかになっていない。

一方、1998年7月に米国小児科学会は、ライ症候群発症とアスピリンやサリチル酸系製剤の使用との関連性に関する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発症の危険性との間にほぼ間違いなく因果関係がある。」と発表している。

本邦と米国の疫学調査結果が異なったのは、日米のアスピリンの使用状況の差が結果に反映されたものと考えられている（表参照）。

このように、本邦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は明らかにされていないが、本邦とはサリチル酸系製剤の使用実態が異なるものの、

米国小児科学会の総合的な評価を踏まえ、本邦においてもサリチル酸系製剤の小児への使用のあり方について、今後ともより一層注意を払って行く必要があるとの厚生省の判断に基づき本項が設定されている。

表．ライ症候群とサリチル酸系製剤の使用量（米国の本調査結果より）[130)]

	サリチル酸系製剤総使用量（mg/kg）			サリチル酸系製剤1日平均使用量（mg/kg/日）		
	最小値		最大値	最小値		最大値
ライ症候群	4.1	～	534.1	4.1	～	89.0
	中央値		74.3	中央値		26.4
対　照　群	2.4	～	357.1	2.5	～	51.0
	中央値		24.5	中央値		11.1

注）アスピリンの一人当たりの消費量は米国では本邦の10倍以上、本邦の小児でのアスピリンの使用量は通常10～20mg/kg/日、最大でも30mg/kg/日程度（本文より）[130)]

9.7.5 川崎病での本剤使用に際し、ライ症候群のリスクに関連する注意喚起を強化するための記載である。本剤による川崎病の治療をやむを得ず行う場合は慎重に投与し、患者の状態を十分に観察することが必要である。

(8)高齢者

9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に腎機能、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。

（解説）

一般的に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下していることが多く、副作用の発現し易い傾向があるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7．相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム ［8.1、11.1.2参照］	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。	本剤は血漿タンパク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。
抗凝固剤 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 ［8.1、11.1.2参照］	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 トロンボキサン合成阻害剤 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誘導体製剤 ベラプロストナトリウム等 サルポグレラート塩酸塩 イコサペント酸エチル等 ［8.1、11.1.2参照］	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 ［8.1、11.1.2参照］	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。
糖尿病用剤 ヒトインスリン トルブタミド等	糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤（高用量投与時）は血漿タンパクに結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、本剤は大量で血糖降下作用を有する。
メトトレキサート	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。	本剤（高用量投与時）は血漿タンパク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。
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。	本剤（高用量投与時）は血漿タンパクに結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。

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
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）は血漿タンパクに結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン プレドニゾロン メチルプレドニゾロン等	本剤（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。	機序は不明。
リチウム製剤	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	本剤（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 ピンドロール等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。
ニトログリセリン製剤	ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	本剤はプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド ベンズブロマロン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。	本剤（高用量投与時）はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム等 ［8.1、11.1.2参照］	出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序は不明。
イブプロフェン ナプロキセン ピロキシカム スルピリン	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。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	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。	本剤は血漿タンパクに結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。

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
ドネペジル塩酸塩 ［11.1.7参照］	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 ラマトロバン、 セラトロダスト	ヒト血漿タンパク結合に対する相互作用の検討（*in vitro*）において、本剤によりこれらの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タンパク結合部位で置換し、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 ［8.1、11.1.2参照］	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 ［9.1.5、11.1.2参照］	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）（以下、本邦でのバイアスピリンの承認外用量を含む）

＜ワルファリン＞

ワルファリンの薬理作用は血漿中の遊離型ワルファリンにより発現するが、通常、臨床における血漿中ワルファリンの総濃度は2.5mg/Lで、そのうち遊離型の濃度は75μg/Lであると言われている[131,132]。

アセチルサリチル酸はアルブミンの薬物結合部位にワルファリンと競合的に結合するため、両剤の併用投与により遊離型ワルファリンの比率が増加し、ワルファリンの作用が増強する可能性がある[133]。一方、本剤は血小板凝集抑制作用と消化管刺激による出血作用を有している。したがって、これら両剤の併用は相加的に作用し、出血時間の延長や消化性出血等を招く恐れがある[134,135]。

＜ヘパリン製剤＞

ヘパリンはアンチトロンビンⅢに結合し、プロトロンビンからトロンビンへの転換を抑制することで凝固抑制と出血時間の延長を生じさせるといわれている。

ヘパリン療法を受けている患者2656例に関する疫学的研究で、アスピリンを併用している場合の大出血の頻度はアスピリン非併用患者の2.4倍であったとの報告[136]やヘパリン（5000単位、12時間毎、皮下投与）とアスピリン（1日1.2g、直腸内及び経口投与）を併用していた患者12例中8例に重篤な出血性合併症が認められたとの報告[137]もある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜血小板凝集抑制作用を有する薬剤＞

チクロピジンは血小板のアデニレートシクラーゼ活性を亢進し、cAMP濃度を上昇させて血小板凝集を抑制するといわれている。

冠動脈ステントを実施した患者を対象とした臨床試験で、アスピリンとチクロピジン併用投与群がアスピリン単独投与群に比較し、出血性合併症が有意に増加したとの報告[138]がある。

また、脳血栓・一過性脳虚血発作の患者を対象にした臨床試験で、アスピリンとチクロピジン併用療法群が各単独療法群に比較し、出血性合併症が多く見られたとの報告[139]もある。

＜血栓溶解剤＞

ウロキナーゼはプラスミノーゲンに作用してプラスミンに転化し血栓を溶解する。また、チソキナーゼ（組織型プラスミノーゲンアクチベータ）はプラスミノーゲンをプラスミンに活性化し、フィブリンを分解する。一般にこれら血栓溶解剤と抗凝血剤や血小板凝集抑制剤との併用により、出血傾向が増大する可能性があるといわれている[140]。

＜糖尿病用剤＞

アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合している糖尿病用剤と置換し遊離させ、糖尿病用剤の作用を増強する可能性がある。

1. アスピリン1.2g/日又は2.4g/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%低下したとの報告[141]、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[142]がある。
2. 大量のアスピリン（3.2g/日、3日間経口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[143]。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[144]。血中サリチル酸濃度26mg/100mLとしクロルプロパミド500mg/日を併用した患者の血糖値が約1/3になったとの報告[145]がある。
3. アスピリンは大量投与で血糖降下作用がある。その機序は肝グリコーゲンの枯渇、ブドウ糖消費量の増大、酸化的リン酸の脱共役による末梢組織の糖取込み等が考えられている[146]。

＜メトトレキサート＞

アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合しているメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、メトトレキサートの腎排泄を阻害し、作用を増強させる可能性がある。

1. 悪性腫瘍を有する患者を対象とした薬物動態試験で、サリチル酸（2g）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[147]がある。
2. 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[148,149]がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜バルプロ酸ナトリウム＞

アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合しているバルプロ酸ナトリウムと置換し遊離させ、バルプロ酸ナトリウムの作用を増強させる可能性がある。

1. サリチル酸誘導体は血漿蛋白（アルブミン）の結合部位からバルプロ酸を遊離することが*in vitro*の実験で報告[150]されている。
2. てんかんを有する小児及び成人を対象とした臨床試験で、アスピリン（11.5～16.9又は11～16mg/kg/6hrs）とバルプロ酸の併用時に遊離型のバルプロ酸の血中濃度が平均49%（31～66%）上昇し、遊離バルプロ酸のクリアランスが28%減少したとの報告[151-153]がある。
3. アスピリン（18mg/kg/日、12又は20mg/kg/4hrs）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[154]されている。

＜フェニトイン＞

アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合しているフェニトインと置換し、総フェニトイン濃度を低下させる可能性がある。

1. 健康被験者でフェニトインの血中濃度が平衡に達した後、アスピリン（325、650、975mg）を4時間毎48時間投与した場合、975mg投与のみで血漿蛋白に結合したフェニトインがアスピリンと置換し、総フェニトイン血中濃度が低下した（13.5±1.2→10.3±0.84μg/mL）との報告[155]がある。
2. 健康被験者でアスピリン975mgを6時間毎に22時間投与した後、フェニトイン900mgを投与した場合、総フェニトインの血中濃度及びAUCは低下したが、遊離型（非結合型）フェニトインの血中濃度は有意に上昇（0.128±0.004→0.163±0.009）、非結合型フェニトインのAUCは不変であった（41.4±4.5→42.4±9.0）との報告[156]がある。

＜副腎皮質ホルモン剤＞

アスピリン（高用量投与時）と副腎皮質ホルモン剤との相互作用の機序は不明である。

アスピリンの投与量（3.5～4.8g/日）を維持し、副腎皮質ホルモン剤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見られ、そのうち1例（5歳男児）は血清中サリチル酸濃度が10mg/dL以下から88mg/dLに上昇し、サリチル酸中毒を起こしたという報告[157]がある。

＜リチウム製剤＞

アスピリン（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させる可能性がある。

1. 健康成人を対象とした臨床試験で、アスピリン（975mg×4回/日、2日間又は650mg×4回/日、3日間以上経口投与）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させたとする報告[158]と健康成人及び患者を対象とした臨床試験で、有意の変化を及ぼさなかったとする報告[159,160]もある。

＜チアジド系利尿剤＞

健康被験者を対象とした臨床試験で、ヒドロクロロチアジドとインドメタシンを併用したところ、体重と血漿カリウム値の上昇及び血漿レニン活性の低下が認められたとの報告[161]がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜ループ系利尿剤＞

健康被験者等を対象とした臨床試験で、アスピリンとの併用投与によりフロセミドの利尿作用や塩類排泄作用などが減弱するとの報告[162-165]がある。

＜β遮断薬＞

高血圧症患者を対象とした臨床試験で、アセチルサリチル酸（5.0g/日経口）の前投与はピンドロール（1mg、静注）の急性降圧作用を抑制すること、また、正常血圧者と軽症高血圧症患者を対象とした臨床試験で、アセチルサリチル酸（1.0又は1.5g経口）の単回投与は血圧を上昇させる傾向を示し、プロプラノロール（5mg、静注）投与後の収縮期血圧の低下を抑制し拡張期血圧の上昇を招いたとの報告[166]がある。

＜ACE阻害剤＞

重症うっ血性心不全患者を対象とした無作為二重盲検交叉試験で、アスピリン（350mg）はエナラプリル（10mg）の血管拡張作用を有意に抑制したとの報告[167]がある。

＜ニトログリセリン製剤＞

アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させる可能性がある。

1. 異型狭心症患者にアスピリン4.0g/日経口投与したところ、運動耐容能が減少し、運動負荷による冠動脈スパズムが誘発されたとの報告[168]がある。これはプロスタグランジンI_2の生合成が抑制されたためと推測されている。
2. 一方、健康被験者を対象とした試験で、ニトログリセリン0.8mg舌下投与1時間前に、アスピリン1.0g経口投与したところ、ニトログリセリンの血中濃度が0.24±0.13ng/mLから0.37±0.26ng/mLに増加し、拡張期血圧及び左心室の収縮・拡張終期径に対する効果が有意に増加したとの報告[169]もある。

＜尿酸排泄促進剤＞

1. プロベネシド

   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時間毎）単独投与時は779±38mgであったが、アスピリン（300mg×6時間毎）併用投与時は530±59mgに減少したとの報告[170]がある。

＜非ステロイド系解熱鎮痛消炎剤＞

機序は不明であるが、アスピリンと非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）との併用により、出血や腎機能の低下を起こすことが報告[114]されている。なお、アスピリンとNSAIDsとの併用により、一方又は双方の血中濃度が変化するということがそれぞれ以下のとおり報告されている。

1. インドメタシン

   健康被験者にアスピリン1.2gを1日3回投与した場合、インドメタシン1回量投与後の血中濃度が20%低下したとの報告[171]やインドメタシンの最高血中濃度は減少させるがAUCはほとんど変わらないとの報告[172]がある。

2. ジクロフェナクナトリウム

健康被験者でアスピリン900mg併用時にジクロフェナクナトリウム（D）のAUCが27%（D経口投与時）、31%（D静注時）減少したとの報告[173]がある。また、健康被験者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±713.82、アスピリン20mg/kg併用時988.15±337.11、アスピリン60mg/kg/日を6日間前投与後、アスピリン20mg/kg併用時897.69±336.88と有意な減少が見られたが、ジクロフェナクナトリウムの前投与により、アスピリンの尿中排泄率も増加したとの報告[174]もある。

＜イブプロフェン＞

本剤と非ステロイド系解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）であるイブプロフェンとの併用により、本剤の血小板凝集抑制作用が減弱されるとの報告がある[175]。発現機序についてはイブプロフェンが血小板のシクロオキシゲナーゼ－1（COX-1）と本剤の結合を阻害するためと考えられているが、詳細は不明。

＜炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）＞

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。アスピリンの大量投与が血漿タンパクに結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させるためと考えられている[176,177]。

＜選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）＞

うつ病患者にて、両剤の併用により皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されている[178,179]。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤の投与により血小板凝集が阻害され、アスピリン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＞

アルコールとアスピリンの服用は消化管出血を増強させるという報告がある[180,181]。アルコールによる胃粘膜障害とアスピリン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ている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫、じん麻疹等）があらわれることがある。

11.1.2 出血（頻度不明）

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）、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。［2.3、8.1、9.1.3、9.1.5、10.2参照］

11.1.3 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）、はく脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

11.1.4 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少（いずれも頻度不明）

［9.1.2参照］

11.1.5 喘息発作（頻度不明）

［2.4、9.1.4参照］

11.1.6 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。［8.2、8.3、9.3.1参照］

11.1.7 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍（いずれも頻度不明）

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。［2.2、9.1.1、10.2参照］

11.1.8 アレルギー反応に伴う急性冠症候群（頻度不明）

（参考）

抗血小板療法において懸念される脳出血の発現頻度に関するATTのメタアナリシスの成績[2)]を以下に示す。

各種高リスク患者における抗血小板療法の脳出血に対する影響

対象疾患	脳出血（致死性＋非致死性）発症数/症例数（%）		オッズ比（標準誤差）	1000人あたりの発症数の差（標準誤差）
	抗血小板療法群	対照群		
心筋梗塞既往	6+5/5476（0.20）	6+8/5507（0.25）	0.8（0.4）	-0.5（0.9）
急性心筋梗塞	6+0/8821（0.07）	1+1/8830（0.02）	3.0（1.4）	0.05（0.03）
脳卒中、TIA既往	35+26/9553（0.64）	26+28/9610（0.56）	1.2（0.3）	0.8（1.0）
脳梗塞急性期	68+140/20223（1.03）	60+109/20205（0.84）	1.2（0.1）	1.9（0.9）
その他の高リスク患者	22+9/4498（0.69）	9+14/4529（0.51）	1.3（0.3）	1.8（2.0）
計	137+180/48571（0.65）	102+160/48681（0.54）	1.22（0.10）	

χ^2=2.5、df=4; NS

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
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	じん麻疹、発疹、浮腫
血液	貧血、血小板機能低下（出血時間延長）
皮膚	そう痒、皮疹、膨疹、発汗
精神神経系	めまい、興奮、頭痛
肝臓	AST上昇、ALT上昇
腎臓	腎障害
循環器	血圧低下、血管炎、心窩部痛
呼吸器	気管支炎、鼻炎
感覚器	角膜炎、結膜炎、耳鳴、難聴
その他	過呼吸、代謝性アシドーシス、倦怠感、低血糖

（解説）

本剤の効能又は効果，用法及び用量での国内での調査を実施していないので，解熱鎮痛消炎剤として使用されているアスピリン製剤による報告に基づいた記載

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

(1) 本剤の市販後調査における副作用発現状況

本剤のドイツにおける市販後調査において、安全性及び有効性が検討された。本市販後調査の主な目的は、脳・心血管イベントの発症予防における本剤の長期投与時の安全性（主として胃腸に対する忍容性）について調査することであった。

調査症例2,739例中、副作用発現症例数は73例（副作用発現件数は87件）で副作用発現率は2.67%であった。

副作用の器官別分類の内訳では、消化管障害（胃炎、胃部不快感、びらん性胃炎等）が最も多く2.81%で、血小板・出血凝血障害（血腫、網膜出血等）0.15%、皮膚・皮膚付属器障害（発疹）0.07%、中枢・末梢神経系障害（めまい）及び赤血球障害（貧血）はいずれも0.04%であった。

副作用の発現状況

調査症例数	2739例
副作用発現症例数	73例
副作用発現件数	87件
副作用発現率	2.67%

副作用の種類	副作用発現件数（%）
皮膚・皮膚付属器障害	2（0.07）
発疹	2（0.07）
中枢・末梢神経系障害	1（0.04）
眩暈	1（0.04）
消化管障害	77（2.81）
胃炎	11（0.40）
胃部不快感	9（0.33）
びらん性胃炎	7（0.26）
胸やけ	7（0.26）
胃痛	5（0.18）
胃潰瘍	5（0.18）
逆流性食道炎	4（0.15）
嘔気	4（0.15）
胃腸症状	4（0.15）
上腹部痛	3（0.11）
圧迫感（胃部，上腹部）	3（0.11）
胃腸出血	3（0.11）
十二指腸潰瘍	2（0.07）
黒便	2（0.07）
上腹部不快感	1（0.04）
胃・十二指腸潰瘍	1（0.04）
出血性潰瘍	1（0.04）
嘔吐	1（0.04）
吐血	1（0.04）
膨満感	1（0.04）
胃不耐性	1（0.04）
胃鏡検査異常	1（0.04）
血管（心臓外）障害	1（0.04）
血管断裂（右中指）	1（0.04）
赤血球障害	1（0.04）
貧血	1（0.04）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数（%）
血小板・出血凝血障害	4（0.15）
血腫	1（0.04）
血栓性静脈炎	1（0.04）
網膜出血	1（0.04）
鼻血	1（0.04）
泌尿器系障害	1（0.04）
糜爛性尿道球炎	1（0.04）

アスピリンの剤形変更による消化器症状の推移

調査症例2,739例中、他のアスピリン製剤から本剤に切り替えた患者（アスピリン前治療群：1,570例）及びアスピリン製剤による前治療がなく新規に本剤の処方を開始した患者（新規治療群：1,156例）の消化器症状の推移について評価した。

試験開始時、アスピリン前治療群では各消化器症状の愁訴のあった患者の割合は、本剤に切り替え後3ヵ月時点で顕著に低下していた。すなわち、前治療で用いられていた他のアスピリン製剤と比べて、本剤は胃腸に対する忍容性に優れていることが示された。また、2年間の試験期間中、これら消化器症状の発現増加は認められず、本剤は優れた胃腸に対する忍容性を有することが示された。

他のアスピリン製剤から本剤に切り替えた場合の消化器症状の推移

消化管症状	発現症例数/調査症例数（発現率%）			
	本剤服用開始前	3ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
胸やけ	796/1568（50.8）	367/1565（23.5）	195/1478（13.2）	144/1333（10.8）
膨満感	843/1568（53.8）	429/1565（27.4）	285/1478（19.3）	252/1333（18.9）
胃部不快感	925/1569（59.0）	368/1565（23.5）	178/1478（12.0）	120/1333（9.0）
嘔気	474/1567（30.2）	132/1565（8.4）	80/1476（5.4）	47/1332（3.5）
嘔吐	84/1565（5.4）	20/1565（1.3）	14/1477（0.9）	15/1333（1.1）
便秘	226/1565（14.4）	164/1565（10.5）	125/1479（8.5）	114/1330（8.6）
下痢	49/1565（3.1）	29/1565（1.9）	25/1479（1.7）	19/1331（1.4）
黒便	42/1565（2.7）	7/1565（0.4）	3/1476（0.2）	0/1330（0）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 川崎病における副作用発現状況（他のアスピリン製剤）

本剤は、川崎病における副作用発現状況に関する成績はない。

なお、厚生省川崎病研究班[44-46]及び日本人患者を対象に実施された無作為化比較試験に関する公表文献[47,55-57,59,60]に記載されている副作用の成績から発現頻度をアスピリン単独療法とアスピリン＋IVIG併用療法別及び器官分類別に集計した結果は、以下に示すとおりである。

副作用は、アスピリン単独療法では安全性評価対象例260例中17例（6.54%）に、IVIGとの併用療法では安全性評価対象例1,165例中50例（4.29%）に認められた。

主な副作用としては、アスピリン単独療法においては肝障害が5.77%に認められた。IVIGとの併用療法では白血球・網内系障害（好酸球上昇、好中球減少等）2.23%、肝障害1.55%、一般的全身障害（発熱、悪寒等）1.37%であった。

川崎病患者における副作用の発現状況

	アスピリン単独療法	IVIG併用療法	計
総症例数	260	1165	1425
副作用発現症例数	17	50	67
副作用発現件数	17	79	96
副作用発現症例率（%）	6.54	4.29	4.70

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	0 (0)	2 (0.17)	2 (0.14)
皮疹		2 (0.17)	2 (0.14)
中枢・末梢神経系障害	0 (0)	4 (0.34)	4 (0.28)
振戦		4 (0.34)	4 (0.28)
自律神経系障害	0 (0)	2 (0.17)	2 (0.14)
血圧亢進		1 (0.09)	1 (0.07)
血圧低下		1 (0.09)	1 (0.07)
消化管障害	0 (0)	2 (0.17)	2 (0.14)
悪心		2 (0.17)	2 (0.14)
肝臓・胆管系障害	15 (5.77)	18 (1.55)	33 (2.32)
肝機能障害	15 (5.77)	3 (0.26)	18 (1.26)
GOT上昇		8 (0.69)	8 (0.56)
GPT上昇		6 (0.52)	6 (0.42)
LDH上昇		1 (0.09)	1 (0.07)
心・血管障害（一般）	0 (0)	4 (0.34)	4 (0.28)
チアノーゼ		2 (0.17)	2 (0.14)
末梢循環不全		1 (0.09)	1 (0.07)
四肢冷感		1 (0.09)	1 (0.07)
赤血球障害	0 (0)	3 (0.26)	3 (0.21)
直接クームス試験陽性		3 (0.26)	3 (0.21)
白血球・網内系障害	0 (0)	26 (2.23)	26 (1.82)
好酸球上昇		14 (1.20)	14 (0.98)
好中球減少		7 (0.60)	7 (0.49)
リンパ球上昇		2 (0.17)	2 (0.14)
無顆粒球症		1 (0.09)	1 (0.07)
単球上昇		1 (0.09)	1 (0.07)
好塩基球上昇		1 (0.09)	1 (0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数（%）		
血小板・出血凝血障害	2（0.77）	1（0.09）	3（0.21）
鼻出血	1（0.38）		1（0.07）
血小板減少		1（0.09）	1（0.07）
汎血球減少	1（0.38）		1（0.07）
一般的全身障害	0（0）	16（1.37）	16（1.12）
発熱		9（0.77）	9（0.63）
悪寒		6（0.52）	6（0.42）
体温低下		1（0.09）	1（0.07）
抵抗機構障害	0（0）	1（0.09）	1（0.07）
CH50上昇		1（0.09）	1（0.07）

9．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。［16.3参照］

13.2 処置

催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進（ただし、腎機能が正常の場合）、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。［16.5参照］

（解説）

13.1 血中サリチル酸濃度が約200μg/mLに達すると、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状が認められ、400μg/mLを超えると、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。

なお、アスピリン過量投与後に一般的にみられる胃腸粘膜の局所刺激症状（上腹部症状、嘔気、嘔吐等）は、アスピリン腸溶錠の急性中毒では発生しないことがある。これは腸溶コーティングがアセチルサリチル酸の放出を遅らせ、小腸に到達するまで放出されないためと考えられる。

13.2

＜サリチル酸中毒の具体的処置法＞

- 胃洗浄：服用後かなりの時間が経過していても吸収されず、胃内に残有していることが多々あるので、長時間経過した症例にも胃洗浄が有効な場合もある。しかし、消化管の穿孔時には注意が必要である。
- 吸着剤：活性炭（40～60g→水200mL）
- 下剤：硫酸マグネシウム（30g→水200mL）又はクエン酸マグネシウム（34g→水250mL）
- 輸液：ブドウ糖液が望ましい
- 尿のアルカリ化：代謝性アシドーシスの補正も兼ねて炭酸水素ナトリウム注の投与。しかし、呼吸性アルカローシス発症時は不可
- 強制利尿：フロセミド注等の投与

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜対症療法＞

・痙攣：ジアゼパム注等の投与
・消化性潰瘍：シメチジン、制酸剤、鎮痙剤等の投与。
・出血：ビタミンK1・K2輸液等止血剤の投与。外科的処置
・高熱：スポジン浴等全身を冷却。
・テタニー：グルコン酸カルシウム注等の投与。
・重症の場合：腹膜透析、血液透析、直接血液灌流が有効な場合もある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は腸溶錠であるので、急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。

14.1.2 本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤の有効成分アスピリンの主な副作用は、主にアスピリンと胃粘膜との直接接触により引き起こされる局所刺激作用に基づく胃障害である。本剤はこの胃粘膜刺激作用を回避する目的で製剤設計された腸溶製剤（腸溶錠）で、素錠や緩衝錠等の胃可溶性アスピリン製剤に比べて胃忍容性に優れた製剤である。そのため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりすると、この製剤学的特性が失われる可能性がある。

14.1.2 空腹時の薬物投与は非空腹時と比較して胃粘膜を強く刺激する恐れがある。このことから海外でも本剤の服用にあたり、より胃忍容性を高めるために「できる限り食後に十分量の液体とともに服用する」ことが推奨されている。
このような観点から、「空腹時の服用を避けることが望ましい」と設定している。

14.2 薬剤交付時の注意

本剤の包装にはPTP（Press Through Package）を使用している。日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき記載している（平成8年3月27日付、日薬連発第240号）。
内服用固形製剤の包装形態として現在PTPが最も利用されている一方、患者がPTPをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学会から要望が出されたものである。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

（解説）

非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の長期投与による一時的な不妊は、NSAIDsがプロスタグランジンの合成酵素（cyclooxygenase：COX）を阻害することにより間接的に排卵を抑制することが関与しているものと考えられている。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 *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[182)]。

（解説）

アスピリンの主要代謝物であるサリチル酸は、ほとんどはグリシン抱合体（約44%）とグルクロン酸抱合体（約20%）となり代謝される。一方、抗ウイルス剤のジドブジンは主にグルクロン酸抱合を受け、速やかに代謝される。

ヒト肝ミクロゾームを用いた*in vitro*試験において、ジドブジンのグルクロン酸抱合がアスピリン等のグルクロン酸抱合を受ける薬剤に阻害されるとの報告がある。

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」（P.20-27）を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

解熱・鎮痛・抗炎症作用

アスピリンは、解熱・鎮痛・抗炎症作用を有する[96]。

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性[183]

動物種	投与経路	用量	投与量（mg/kg）
マウス	経口	LD_{50}	1100
ラット	経口	LD_{50}	1360
ラット	腹腔内	LD_{50}	500
ウサギ	経口	LD_{50}	1800
イヌ	経口	LD	2000-4000

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラットにアスピリン375、750及び1500mg/kg/日を3ヵ月間反復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。750及び1500mg投与群では死亡例が観察され、その例数はそれぞれ雄10例中1例、雌10例中2例及び雄10例中8例、雌10例中8例であった。これら死亡例の過半数以上は、いずれも死亡4日前頃より自発運動が低下し、外来刺激に対する反応性も鈍化し、被毛の粗剛、立毛が認められ、徐々に体重が低下した[184]。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

母動物及び胎児に対する影響：

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165、330及び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投与群では外表奇形及び骨格異常が妊娠9～11日投与で196例中5例及び15例、9～14日投与で124例中15例及び38例、12～14日投与で168例中2例及び0例でみられた。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[119)]。

妊娠21日（満期）のラットに100mg/kgを単回経口投与した試験で、胎児における弱い動脈管収縮が報告されている[118)]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：該当しない

有効成分：該当しない

２．有効期間

有効期間：36ヵ月

外箱に表示

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り

６．同一成分・同効薬

アスファネート配合錠A81、ニトギス配合錠A81、バッサミン配合錠A81、バファリン配合錠A81、ファモター配合錠A81

アスピリン腸溶錠100mg「トーワ」、アスピリン腸溶錠100mg「日医工」、アスピリン腸溶錠100mg「VTRS」、アスピリン腸溶錠100mg「JG」、アスピリン腸溶錠100mg「ZE」

７．国際誕生年月日

1989年5月4日（抗血小板剤アスピリン腸溶錠100mg）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

バイアスピリン錠100mg

製造販売承認年月日：2000年9月22日

承認番号：21200AMY00212000

薬価基準収載年月日：2000年11月24日

販売開始年月日：2001年1月24日

９．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

効能・効果追加承認年月日：2005年10月31日（川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む））

10．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

11．再審査期間

なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

なお、本剤の『用法及び用量に関連する注意』において、「川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているので、川崎病の回復期において、本剤を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー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。」と記載している。

13. 各種コード

	名称	HOT番号（９桁）	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
銘柄別収載	バイアスピリン錠100mg	114191701	3399007H1021	610443053
一般名収載	アスピリン100mg腸溶錠	114191701	3399007H1013	622897300

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID
1）	Weiss HJ, Aledort LM：Lancet 2，495-497(1967)	4166411
2）	Antithrombotic Trialists' Collaboration：Brit Med J 324，71-86(2002)	11786451
3）	The Merk Index, 12th ed.,（Budavari S et al.）, p.144, Merk & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey(1996)	－
4）	Jakubowski JA et al.：Brit J Haematol 60，635-642(1985)	3927970
5）	ISIS-2 Collaborative Group：Lancet Ⅱ，349-360(1988)	2899772
6）	ISIS-3 Collaborative Group：Lancet 339，753-770(1992)	1347801
7）	ISIS-4 Collaborative Group：Lancet 345，669-685(1995)	7661937
8）	CAST Collaborative Group：Lancet 349，1641-1649(1997)	9186381
9）	Ryan TJ et al.：J Am Coll Cardiol 28，1328-1428(1996)	8890834
10）	O'Gara et al.：Circulation 127（4）, e362-425(2013)	23247304
11）	バイエル薬品社内資料［バイアスピリン®錠100mg添付資料概要　国内における検討］	－
12）	Dammann HG et al.：Aliment Pharmacol Ther 13，1109-1114(1999)	10468689
13）	Antiplatelet Trialists' Collaboration：Brit Med J 308，81-106(1994)	8298418
14）	Lewis Jr HD et al.：N Engl J Med 309，396-403(1983)	6135989
15）	Cairns JA et al.：N Engl J Med 313，1369-1375(1985)	3903504
16）	The RISC Group：Lancet 336，827-830(1990)	1976875
17）	Ridker PM et al.：Ann Int Med 114，835-839(1991)	2014943
18）	Nyman I et al.：Lancet 340，497-501(1992)	1354274
19）	Juul Möller S et al.：Lancet 340，1421-1425(1992)	1360557
20）	Baigent C et al.：Circulation 88，I-291(1993)	－
21）	Elwood PC et al.：Brit Med J I，436-440(1974)	4593555
22）	The CDPR Group：J Chron Dis 29，625-642(1976)	789390
23）	Elwood PC et al.：Lancet Ⅱ，1313-1315(1979)	92668
24）	Elwood PC et al.：J Roy Coll Gen Pract 29，413-416(1979)	392079
25）	Breddin K et al.：Haemostasis 9，325-344(1980)	7005035
26）	The AMIS Research Group：Circulation 62，V79-V84(1980)	7438383
27）	The PARIS Research Group：Circulation 62，449-461(1980)	7398002
28）	Fields WS et al.：Stroke 8，301-316(1977)	324036
29）	Bousser MG et al.：Stroke 14，5-14(1983)	6401878
30）	The ESPS Group：Lancet Ⅱ，1351-1354(1987)	2890951
31）	UK-TIA Study Group：Brit Med J 296，316-320(1988)	2894232
32）	The SALT Collaborative Group：Lancet 338，1345-1349(1991)	1682734
33）	The Dutch TIA Trial Study Group：N Engl J Med 325，1261-1266(1991)	1922220
34）	Karepov VG et al.：Neurology 44（Suppl.2），579S(1994)	－
35）	IST Collaborative Group：Lancet 349，1569-1581(1997)	9174558
36）	McEnany MT et al.：J Thorac Cardiovasc Surg 83，81-89(1982)	7033673
37）	Chesebro JH et al.：N Engl J Med 310，209-214(1984)	6361561
38）	Lorenz RL et al.：Lancet Ⅰ，1261-1264(1984)	6144975
39）	Goldman S et al.：Circulation 77（6），1324-1332(1988)	3286040
40）	Goldman S et al.：Circulation 80（5），1190-1197(1989)	2680158
41）	Henderson WG et al.：Controlled Clinical Trials 16，331-341(1995)	8582151
42）	Antiplatelet Trialists' Collaboration：Brit Med J 308，159-168(1994)	8312766
43）	Antiplatelet Trialists' Collaboration：Brit Med J 308，235-246(1994)	8054013
44）	草川三治 他：日本小児科学会雑誌 87，2486-2491(1983)	－
45）	草川三治 他：日本小児科学会雑誌 89，814-818(1985)	－
46）	草川三治 他：日本小児科学会雑誌 90，1844-1849(1986)	－
47）	Furusho K et al.：Lancet Ⅱ，1055-1058(1984)	6209513

XI．文　献

48）Terai M, Shulman ST：J Pediatr 131，888-893(1997)　9427895
49）久野保夫 他：日本小児科学会雑誌 94，97-102(1990)　－
50）荻野廣太郎 他：Prog Med 10，29-38(1990)　－
51）Furusho K et al.：Acta Paediatr Jpn 33，799-804(1991)　1801560
52）Harada K et al.：Acta Paediatr Jpn 33，805-810(1991)　1801561
53）岡崎富男 他：小児科診療 54，1412-1420(1991)　－
54）Haneda N, Mori C：Acta Paediatr Jpn 35，294-297(1993)　7691025
55）Furukawa S et al.：Eur J Pediatr 153，663-667(1994)　7957426
56）Onouchi Z et al.：Acta Paediatr Jpn 37，40-46(1995)　7754764
57）尾内善四郎 他：Prog Med 15，1269-1279(1995)　－
58）篠原真 他：北関東医学 46（3），249-256(1996)　－
59）長嶋正實 他：小児科臨床 50，1771-1780(1997)　－
60）Sato N et al.：Pediatr Int 41，1-7(1999)　10200128
61）Smith WL, DeWitt D：Curr Opin Invest Drugs 3（1），1-11(1994)　－
62）Lecomte M et al.：J Biol Chem 269（18），13207-13215(1994)　8175750
63）Gordon JL et al.：Br J Pharmac 64，481-483(1978)　365283
64）Patrono C：N Engl J Med 330（18），1287-1294(1994)　8145785
65）Bailey JM et al.：シクロオキシゲナーゼの合成におけるEGFの役割（プロスタグランジン, トロンボキサン, ロイコトリエン研究の進歩），pp118-119, 京都プロスタグランジン会議記録日本語版刊行委員会 編(1986)　－
66）Bochner F et al.：Thromb Haemost 61（2），211-216(1989)　2665172
67）日本薬局方解説書　第15改正 Page:C88(2006)　－
68）Ali M et al.：Stroke 11（1），9-13(1980)　7355437
69）Mohri H, Ohkubo T：Ann Pharmacother 27，405-410(1993)　8477113
70）白幡聡 他：日本小児科学会雑誌 89，2207-2214(1985)　－
71）Pedersen AK, FitzGerald GA：N Engl J Med 311（19），1206-1211(1984)　6436696
72）Cerletti C et al.：J Lab Clin Med 103（6），869-877(1984)　6726057
73）Ross-Lee LM et al.：Eur J Clin Pharmacol 23，545-551(1982)　7160424
74）Roberts MS et al.：Eur J Clin Pharmacol 27，67-74(1984)　6436031
75）Levy G et al.：Brit J Clin Pharmacol 10，285S-290S(1980)　7437270
76）Crome P et al.：Drug Invest 3（4），252-257(1991)　－
77）辻本豪三 他：Medicina 22（5），940-946(1985)　－
78）Bogentoft C et al.：Eur J Clin Pharmacol 14，351-355(1978)　32046
79）Levy G, Leonards JR：JAMA 217（1），81(1971)　5108711
80）Levy G：Pediatrics 62（Suppl），867-872(1978)　724339
81）Graham DY, Smith JL：Ann Int Med 104，390-398(1986)　3511824
82）Bochner F et al.：Eur J Clin Pharmacol 35，287-294(1988)　3181281
83）FitzGerald GA et al.：J Clin Invest 71，676-688(1983)　6338043
84）Patrignani P et al.：J Clin Invest 69，1366-1372(1982)　7045161
85）Willard JE et al.：N Engl J Med 327（3），175-181(1992)　1285747
86）Vial JH, Narkowicz C：Clin Appl Thromb Hemost 1（1），55-61(1995)　－
87）Hill JB：N Engl J Med 288（21），1110-1113(1973)　4572648
88）Garrettson LK et al.：Clin Pharmacol Ther 17（1），98-103(1975)　235394
89）Findlay JWA et al.：Clin Pharmacol Ther 29（5），625-633(1981)　7214793
90）菅原和信：産婦人科治療 73（4），391-397(1996)　－
91）Rosenthal RK et al.：Arthritis Rheum 7（2），103-109(1964)　14150739
92）Roberts MS et al.：Brit J Clin Pharmacol 6，429(1978)　728286
93）Dietzel K, Brune K：Differential pharmacokinetics of different salicylates. In: Vane, J.R., Botting, R.M.（Hrsg.）：Aspirin and Other Salicylates，107-137, Chapman & Hall Medical, London(1992)　－

XI．文　献

94）Wilson JT et al.：Clin Pharmacol Ther 23（6），635-643(1978) 417892
95）Pütter J：International symposium on present state of acetylsalicylic acid in research and therapeutic application，p49-59(1982) －
96）Smith MJH：J Pharm Pharmacol 2（7），439-443(1950) 15429034
97）グッドマン・ギルマン薬理書 第10版（廣川書店） 27章，p872-895(2003) －
98）USP DI: Vol.1, Drug Information for The Health Care Professional, 18th ed., P2549-2563, the United States Pharmacopeial Convention, Inc.,Rockville, Maryland(1998) －
99）Jacobsen D：Human Toxicol 7，161-163(1988) 3378803
100）杉山尚：治療 50（11），2605(1968) －
101）岡崎太郎 他：診療 20，231(1967) －
102）Davenport HW：Gastroenterology 50，487(1966) 4160104
103）Soll AH et al.：Gastroenterology 96，561(1989) 2642443
104）Shorrock CJ et al.：Scand. J. Rheumatol. 78（Suppl 1），5(1989) 2660253
105）Vaananen PM et al.：Am. J. Physiol. 261，G470(1991) 1887894
106）Reilly IAG et al.：Blood 69，180(1987) 3790723
107）柴田進：図解血液病学， p.278, 金芳堂(1988) －
108）榊原博樹 他：日本胸部疾患会誌（第35回総会記録） 33，106 (1995) －
109）Michelson EL：JAMA 246，2808(1981) 7310972
110）Lawrence C et al.：J. Am. Acad. Dermatol. 31，988(1994) 7962782
111）Clive DM et al.：N. Engl. J. Med. 310，563(1984) 6363936
112）Nanra RS：Am. J. Med. 14，70 (1983) 6359870
113）Kimberly RP et al.：N. Engl. J. Med. 296，418(1977) 834212
114）Federal Register 63（205），56802(1998) －
115）石丸博明 他：肝胆膵 19（4），801(1989) －
116）Rich RR et al.：Arthritis Rheum. 16，1(1973) 4692157
117）厚生省薬務局安全課：厚生省医薬品情報No.6，2(1977) －
118）門間和夫 竹内東光：臨床と研究 2，95-101(1983) －
119）長浜萬蔵 他：先天異常 6，20-31(1966) －
120）Lewis RB et al.：Lancet 11，1159(1973) 4127544
121）Berlin C et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 27，245(1980) －
122）Jamali F et al.：Int. J. Pharmaceutics 8，285(1981) －
123）Clark JH et al.：Clin. Pediatr. 20，53(1981) 7449246
124）厚生省薬務局安全課：厚生省医薬品情報No.9(1982) －
125）厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No.53(1982) －
126）厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No.72(1985) －
127）厚生省薬務局安全課：厚生省医薬品情報No.10(1985) －
128）厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No.81(1986) －
129）厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No.86(1987) －
130）厚生省医薬安全局：医薬品等安全性情報No.151(1998) －
131）Koch-Weser J et al.：N. Engl. J. Med. 285，487(1971) －
132）Koch-Weser J et al.：N. Engl. J. Med. 285，547(1971) 4397794
133）高橋芳右 他：日常診療と血液 3（1），15(1993) －
134）Chesebro JH et al.：J. Cardiol. 51，1537(1983) 6342354
135）Prichard PJ et al.：Br. Med. J. 298，493(1989) 2495079
136）Walker AM et al.：JAMA 244，1209(1980) 7411781
137）Yett HS et al.：N. Engl. J. Med. 298，1092(1978) 643024
138）Leon MB et al.：N. Engl. J. Med. 339，1665(1998) 9834303
139）内山真一郎 他：臨床神経学 29（5），579(1989) －
140）青崎正彦：Coronary 9（2），146(1992) －
141）Kaye R et al.：Amer. J. Dis. Child. 112，52(1966) 4951365

XI．文　献

142） Reid J et al.：Br. Med. J. 1，897(1959) 13629156
143） Cattaneo AG et al. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 28，229(1990) 2198232
144） Wishinsky H et al.：Diabetes 11（Suppl），18(1962) －
145） Stowers JM et al.：Ann. NYAcad. Sci. 74，689(1959) 13637609
146） 柳浦才三 他：薬局 35（3），43(1984) －
147） Liegler DG et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 10，849(1969) 5349626
148） Baker H：Br. J. Derm. 82，65(1970) 5410994
149） Mandel MA：Plast. Reconstr. Surg. 57，733(1976) 1273152
150） Fleitman JS et al.：J. Clin. Pharmacol. 20，514(1980) 6776162
151） Orr JM et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 31，642(1982) 6804150
152） Farrell K et al.：J. Pediatr. 101，142(1982) 6806458
153） Abbott FS et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 40，94(1986) 3087680
154） Goulden KJ et al.：Neurology 37，1392(1987) 3112611
155） Leonard RF et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 29，56(1981) 7460475
156） Fraser DG et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 27，165(1980) 7353334
157） Klinenberg JR et al.：JAMA 194，601(1965) 5897233
158） Bendz H et al.：Arch. Gen. Psychiatry 41，310(1984) 6703850
159） Reimann IW et al.：Arch. Gen. Psychiatry 40，283(1983) 6830407
160） Ragheb MA：J. Clin. Psychiatry 48，425(1987) 3117778
161） Koopmans PP et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 37，625(1985) 3891188
162） Henry JA：Br. J. Pharmacol. 70，158(1980) －
163） Bartoli E et al.：J. Clin. Pharmacol. 20，452(1980) 6776160
164） Planas R et al.：Gastroenterology 84，247(1983) 6401254
165） Karsh J：Drug Safety 5，317(1990) 2222866
166） Sziegoleit W et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20，423(1982) 7141761
167） Hall D et al.：J. Am. Coll. Cardiol. 20，1549(1992) 1452929
168） Miwa K et al.：Am. J. Cardiol. 47，1210(1981) 7234694
169） Weber S et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 5，874(1983) 6195479
170） Diamond HS et al.：J. Clin. Invest. 52，1491(1973) 4703233
171） Kwan KC et al.：J. Pharmacokinet. Biopharm. 6，451(1978) 731412
172） Rubin A et al.：Arthritis Rheum. 16，635(1973) 4582611
173） Willis JV et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 18，415(1980) 7439264
174） Muller FO et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. 15，397(1977) 914403
175） Catella-Lawson F et al.：N. Engl. J. Med. 345(25)，1809(2001) 11752357
176） 西本真司：臨床麻酔 15（2），179(1991) －
177） Sweeney KR：Clin. Pharmacol. Ther. 40，518(1986) 3769383
178） Dalton SO：Arch. Intern. Med. 163，59(2003) 12523917
179） De Abajo FJ：BMJ 319，1106(1999) 10531103
180） Peura DA：Am. J. Gastroenterol. 92(6)，924(1997) 9177503
181） Kaufman DW：Am. J. Gastroenterol. 94(11)，3189(1999) 10566713
182） Sim SM et al.：Br J Clin Pharmac 32，17-21(1991) 1909542
183） Spector WS：HANDBOOK of TOXICOLOGY Vol.1(1956) －
184） 豊島滋 他：基礎と臨床 10（8），1925-1939(1976) －
185） Jimenez AH et al.：Am J Cardiol 69，258-262(1992) 1731469

２．その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026年1月現在、血栓・塞栓形成の抑制又は川崎病の適応症はドイツ、オーストリア、イタリア、オランダ、スペイン、スイス、ロシア、中国、韓国、メキシコなどおよそ世界100ヵ国で承認を取得している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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）

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、成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により1回300mg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。

ドイツにおける添付文書

販売名	Aspirin®protect 100mg
会社名	Bayer Vital
承認年月	1993年12月
剤型・含量	腸溶錠・100mg
効能・効果	不安定狭心症及び急性心筋梗塞の標準的治療の一部として、再梗塞の予防、血管手術や経皮的冠動脈インターベンション後、一過性脳虚血発作の予防、虚血性脳卒中発症後、川崎病の発熱及び冠動脈瘤内血栓の予防
用法・用量	・不安定狭心症及び急性心筋梗塞、血管手術や経皮的冠動脈インターベンション後、一過性脳虚血発作の予防、虚血性脳卒中発症後 本剤1日1錠 ・再梗塞の予防 本剤1日3錠 ・川崎病 発熱期の炎症抑制：最初は80-100 mg / kg体重/日で開始し、免疫グロブリンと組み合わせて4回に分割投与。冠動脈瘤内血栓予防：3～5mg/kg体重/日で継続する

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦への投与に関する情報

オーストラリア分類：C（2026年1月）

本邦における使用上の注意「妊婦」、「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

9.5 妊婦

9.5.1 出産予定日12週以内の妊婦

投与しないこと。妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。［2.5参照］

9.5.2 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

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。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。

9.6 授乳婦

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。

(参考)

The Australian categorisation of medicines

Generic name	TGA category	Classification level
aspirin	C	Central Nervous System

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、ドイツのfachinformationとは異なる。

【使用上の注意】

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児には、投与しないこと。錠剤である本剤の嚥下が不能である。

9.7.2 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。

9.7.3 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。小児等では、副作用があらわれやすい。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。

9.7.4 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[130]。

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・ALT・LDH・CK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。

9.7.5 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。

(参考)ドイツfachinformation上の記載（2024年8月）

Aspirin protect 100mg/300mg soll bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf. Acetylsalicylsäure-haltige Arzneimittel sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

XIII. 備　考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

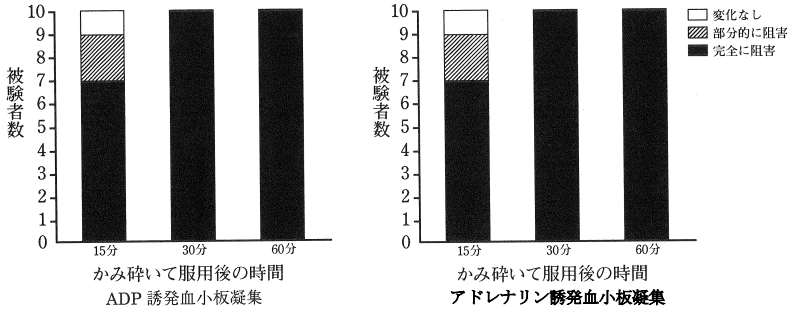
粉砕後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃、75%RH 総照度約72万lx・hr	30日	グラシン紙 ＋薬袋	水分とサリチル酸にわずかな増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。

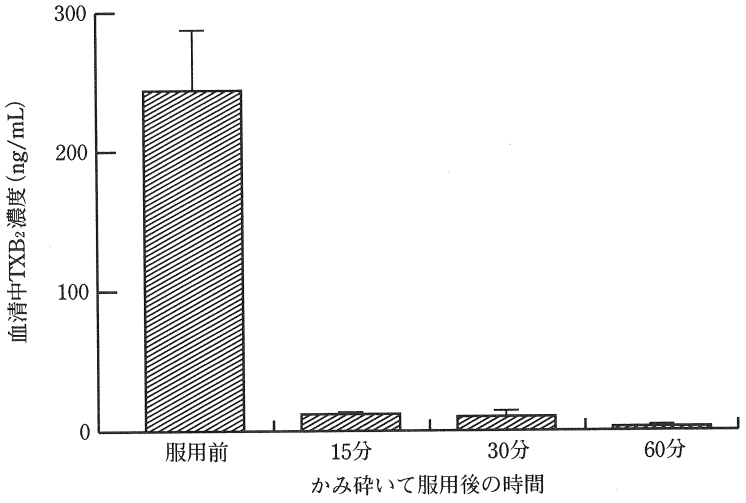
粉砕又はかみ砕きによる服用について

本剤の『用法及び用量に関連する注意』において、「急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。」とあるが、本剤は粉砕又はかみ砕くことにより、速やかな吸収と血小板凝集抑制作用が発現する。

健康男性被験者10例（20～33歳）に対し、アスピリン腸溶錠325mgをかみ砕いて服用させた場合（空腹時単回投与）の血小板凝集抑制の時間推移について検討した。服用15分後にはADP及びアドレナリンにより誘発された血小板凝集を10例中7例で完全に抑制し、30及び60分後には10例全例で完全に抑制した。また、血清中TXB_2は以下に示すように、服用15分後には著明に低下し、30及び60分後もその状態が継続した[185)]。



アスピリン腸溶錠325mgをかみ砕いて服用後の血小板凝集抑制の推移



（平均値＋標準誤差）

アスピリン腸溶錠325mgをかみ砕いて服用後の血清中TXB_2濃度推移

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当しない

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

バイアスピリン錠　電子添文

(01)14987341103078

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
[コンタクトセンター]
0120-106-398
<受付時間>
9:00～12:30/13:30～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

(202610)　PP-M_ASA_C-JP-0003-22-10