

ウスにL-アスパラギン酸カリウム及びL-アスパラギン酸マグネシウムを腹腔内及び経口投与した場合、48 時間後にかかりの量が体内に残っていた。経口投与 1 時間後には肝臓、腎臓にかなり移行しており、その他は筋肉に移行していた。マウスに L-アスパラギン酸カリウム及び L-アスパラギン酸マグネシウムの等量混合物を腹腔内投与した場合、24 時間後の尿中にはアスパラギン酸がかなり残存しており、代謝物としてはグルタミン酸、フマル酸、オロチン酸等であった²⁾。

1) 藤沢正男ら：アスパラギン酸塩研究報告集 I 191 (1963)

2) 山村雄一ら：アスパラギン酸塩研究報告集 I 65 (1963)

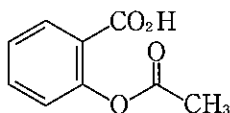
【薬効薬理】 非必須アミノ酸で、総合アミノ酸製剤の成分として経口摂取不能時の栄養及び水分の補給に用いられる。またカリウムやマグネシウムの補給が必要な場合、塩として投与され、それらの吸収をよくし、細胞内でのバランスを正常に戻す。

【適用】 TCA サイクル、尿素サイクル、核酸生成経路で重要な位置を占める非必須アミノ酸であり、経口・経腸栄養剤やアミノ酸輸液等に用いられる。他に安定剤、可溶化剤、矯味剤、賦形剤に使用される。

アスピリン

Aspirin

アセチルサリチル酸



$C_9H_8O_4$: 180.16

2-Acetoxybenzoic acid [50-78-2]

本品を乾燥したものは定量するとき、アスピリン ($C_9H_8O_4$) 99.5 % 以上を含む。
性状 本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。

本品はエタノール (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。(注1)

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。(注2)

本品は湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

融点：約 136°C（あらかじめ浴液を 130°C に加熱しておく）。〔注3〕

確認試験

- (1) 本品 0.1 g に水 5 mL を加えて 5 ～ 6 分間煮沸し、冷後、塩化鉄(Ⅲ)試液 1 ～ 2 滴を加えるとき、液は赤紫色を呈する。〔注4〕
- (2) 本品 0.5 g に炭酸ナトリウム試液 10 mL を加えて 5 分間煮沸し、希硫酸 10 mL を加えるとき、酢酸のにおいを発し、白色の沈殿を生じる。また、この沈殿をろ過して除き、ろ液にエタノール(95) 3 mL 及び硫酸 3 mL を加えて加熱するとき、酢酸エチルのにおいを発する。

純度試験

- (1) 溶状 本品 0.5 g を温炭酸ナトリウム試液 10 mL に溶かすとき、液は澄明である。
- (2) サリチル酸 本品 2.5 g をエタノール(95)に溶かし 25 mL とし、この 1.0 mL をとり、新たに製した希硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 1 mL に水を加えてネスラー管中で 50 mL とした液に加え、30 秒間放置するとき、液の色は次の比較液より濃くない。〔注5〕

比較液：サリチル酸 0.100 g を水に溶かし、酢酸(100) 1 mL 及び水を加えて 1000 mL とする。この液 1.0 mL をとり、新たに製した希硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液 1 mL にエタノール(95) 1 mL 及び水を加えてネスラー管中で 50 mL とした液に加え、30 秒間放置する。

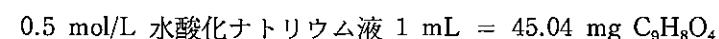
- (3) 塩化物 <1.03> 本品 1.8 g に水 75 mL を加え、5 分間煮沸し、冷後、水を加えて 75 mL とし、ろ過する。ろ液 25 mL に希硝酸 6 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.01 mol/L 塩酸 0.25 mL を加える(0.015 % 以下)。
- (4) 硫酸塩 <1.14> (3)のろ液 25 mL に希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.005 mol/L 硫酸 0.50 mL を加える(0.040 % 以下)。
- (5) 重金属 <1.07> 本品 2.5 g をアセトン 30 mL に溶かし、希酢酸 2 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は鉛標準液 2.5 mL にアセトン 30 mL、希酢酸 2 mL 及び水を加えて 50 mL とする(10 ppm 以下)。
- (6) 硫酸呈色物 <1.15> 本品 0.5 g をとり、試験を行う。液の色は比較液 Q より濃くない。

乾燥減量 <2.41> 0.5 % 以下(3 g, シリカゲル, 5 時間)。

強熱残分 <2.44> 0.1 % 以下(1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約 1.5 g を精密に量り、0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液 50 mL を正確に加え、二酸化炭素吸収管(ソーダ石灰)を付けた還流冷却器を用いて 10 分間穏やかに煮沸する。冷後、直ちに過量の水酸化ナトリウムを 0.25 mol/L

硫酸で滴定 <2.50> する(指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴)。同様の方法で空試験を行う。〔注6〕



貯法 容器 密閉容器。

注

〔注1〕 本品 1 g は 25°C で水 300 mL に溶ける。本品 1.5 g に対しクエン酸ナトリウム 3 g を加えると、100 mL の水に溶解することができる。

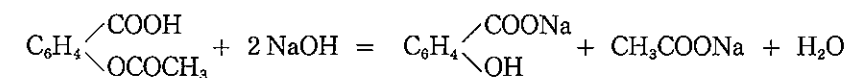
〔注2〕 本品は水酸化ナトリウムや炭酸ナトリウムなどのアルカリ溶液に溶けるが、分解してアセチル基が脱離する。

〔注3〕 融解物中のサリチル酸量は 1 % 以下で、大部分のアスピリンは分解せずに残存する。

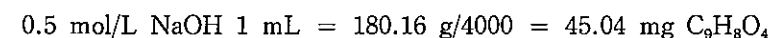
〔注4〕 水と煮沸するとアセチル基が脱離して、サリチル酸を生じ、遊離のフェノール性水酸基とカルボン酸との鉄キレート生成により、呈色する。液性が弱酸性であるから赤紫色を呈する。

〔注5〕 試料溶液のアスピリンの濃度は、比較液のサリチル酸の濃度の 1000 倍であるので、サリチル酸として 0.1 % 以下に相当する。

〔注6〕 滴定中、空気中の二酸化炭素が 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液に溶け込むから、その影響を消去するために空試験を行う。



本品 180.16 g は 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液 4000 mL に対応する。



試料 1.500 g を用い、0.25 mol/L 硫酸 17.10 mL、空試験の 0.25 mol/L 硫酸 50.30 mL を消費したとすれば、

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ の含量 % = $45.04 \times (50.30 - 17.10) \times 100/1500 = 99.69 \%$ となり、本品はこの試験に適合することとなる。

解説

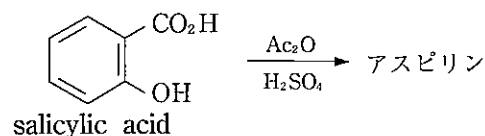
〔本質〕 3.6 解熱鎮痛薬, 3.8 抗リウマチ薬, 5.2.2 非ステロイド性抗炎症薬

〔名称〕 Aspirin [USP], Acetylsalicylic Acid [EP], 阿司匹林 (asipilin) ㊦; Benzoic acid, 2-(acetyloxy)-

〔来歴〕 本品は Gerhardt (1853) 及び Kraut (1869) らによって、サリチル酸あるいはサリチル酸ナトリウムに塩化アセチルを作用させて創製されたもので、Dresler

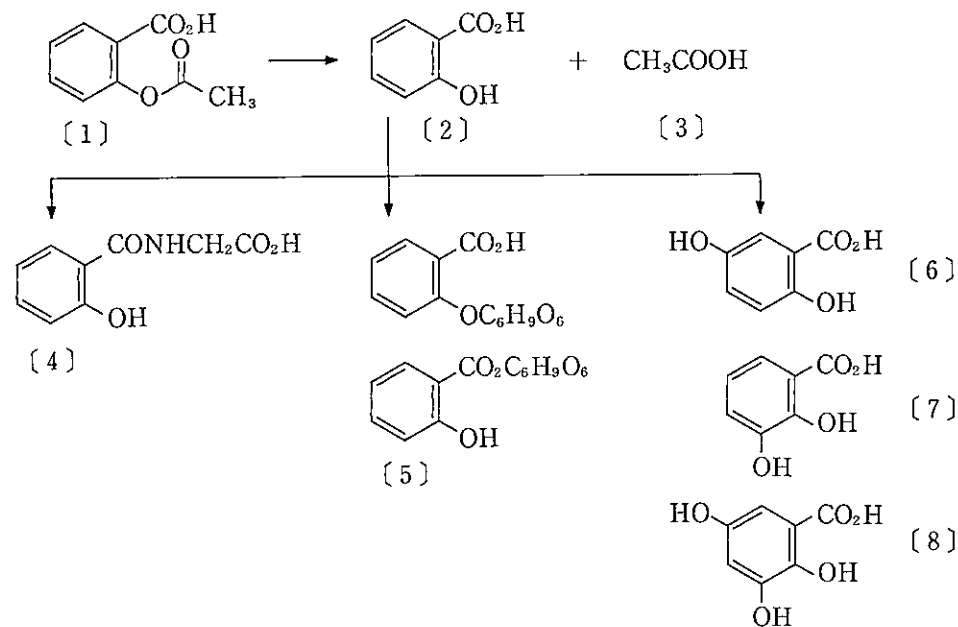
(1898) が臨床に用いた。アスピリンの名は salicylic acid の古い呼び名である acidum spricum に由来し, spricum はサリチル酸の原料であるサリチルアルデヒドを含む植物 *Spiraea ulmaria* (シモツケ) からきている。

製法 サリチル酸をアセチル化して製する¹⁾。



1) Vannino, L. : *Handbuch Präp. Chem.* II, 575 (1937) ; Kirk, Othmer : *Encyclopedia of Chemical Technology* 1, 151 (1951) ; *Ullmann's Encyclopädie der technischen Chemie* 13, 90 (1962)

動態・代謝 アスピリン〔1〕は主として小腸上部から速やかに吸収され, 血中の消失も速い。1.2 g を内服すると 2 時間後の血漿中濃度は 2 mg/100 mL 以下である¹⁾。体内の各種組織(血清, 肝, 腎)で加水分解されてサリチル酸〔2〕と酢酸〔3〕を生じる。例えば 0.65 g 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 % である²⁾。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〔4〕(約 50 %), グルクロン酸抱合体〔5〕(約 25 %), 水酸化体のゲンチジン酸〔6〕(4 ~ 8 %), 2,3-ジヒドロキシ安息香酸〔7〕, 2,3,5-トリヒドロキシ安息香酸〔8〕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。アスピリンはプロスタグランジン合成酵素のシクロオキシゲナーゼを非可逆的にアセチル化して阻害する。

本化合物のバイオアベイラビリティ, 血漿たん白結合率, 全身クリアランス, 分布容積, 血中半減期はそれぞれ 68 %, 49 %, 9.3 mL/min/kg, 0.15 L/kg, 0.25 h であり, 未変化体の尿中排泄率は, 1.4 % と低い。

リチウム製剤投与時, リチウムの血中濃度が上昇し, リチウム中毒を呈したとの報告がある。

1) Mandel, H. G., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 112, 495 (1954)

2) Smith, M. J. H. : *J. Pharm. Pharmacol.* 3, 409 (1950)

薬効薬理 鎮痛, 解熱, 抗炎症, 血小板凝集抑制作用を示す。重要な作用機序として, アラキドン酸代謝に関わる酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害が挙げられる¹⁾。痛覚刺激によるインパルス発生の抑制, 発痛物質の活性抑制²⁾, プロスタグランジン合成抑制などの末梢作用と中枢神経系(おそらく視床下部)の抑制による中枢作用とによって鎮痛作用を現すとされている。また, 視床下部の体温調節中枢に作用し, 末梢血管の血流量を増加させて熱放散をたかめること, プロスタグランジン合成抑制などにより解熱作用を現すとされている³⁾。抗炎症(抗リウマチ)作用は, プロスタグランジン合成抑制や生体内高分子との相互作用(たん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, ムコ多糖類合成抑制など)に基因すると考えられている⁴⁾。また, 低用量(数十 mg/日)のアスピリンは, 選択的に血小板におけるプロスタグランジン類の生合成を阻害することにより, 血小板凝集抑制作用を示す。ほかに胆汁分泌促進による利胆作用や尿酸の尿中排泄の増大による抗痛風作用がある。

1) Vane, J. R., et al. : *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 38, 97 (1998)

2) Lim, R. K. S. : *Salicylate analgesia*, in *The Salicylates* (Smith, M. J. H. and Smith, P. K., Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1966)

3) Ferreira, S. H. and Vane, J. R. : *Ann. Rev. Pharmacol.* 14, 57 (1974)

4) *U. S. Disp.* 15 (25 Ed.)

副作用 重大なものとして, (1) ショック, 呼吸困難, 血管浮腫, じんま疹が現れることがある。(2) 皮膚結膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群), 剥脱性皮膚炎。(3) 血液系では白血球減少, 再生不良性貧血, 血小板減少。(4) 喘息発作の誘発(アスピリン喘息ともいう)がある。その他としては, 耳鳴, 難聴, 眩暈, 頭痛, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 消化管出血, 肝・腎の機能障害, 過呼吸, 代謝性アシドーシス。動物実験では催奇形性, ヒトでは妊婦及び新生児に出血異常の報告がある¹⁾。

1) Tarlow, M. : *Brit. Med. J.* 292, 1543 (1986)

相互作用 クマリン系抗凝血薬, 糖尿病用薬(インスリン及び経口糖尿病薬)と併

用すると、それらの作用を増強することがある。これは本薬が血漿アルブミンと結合し、既に結合していた抗凝血薬や経口糖尿病薬などを追いだし、その遊離活性型を増加するためである。

【適用】 慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲炎、結合織炎、術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、捻挫痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛及び急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）における解熱・鎮痛に用いる。1回 0.5～1.5 g、1日 1～4.5 g 服用する。空腹時の投与は避ける。また坐剤として、幼児に1回 0.1～0.3 g、成人に1回 0.3～0.75 g を直腸内に挿入する。原則として1日2回までとし、1日最大幼児 1.0 g、成人 1.5 g を限度とする。サリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者、消化性潰瘍のある患者、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には禁忌である。アメリカ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、本薬を15歳未満の水痘、インフルエンザの患者に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。

【服薬指導】 (1) 水痘及びインフルエンザの有無を確認し、異常症状（激しい嘔吐、意識障害、痙攣など）が現れた場合には直ちに服薬を中止し、医師、薬剤師に相談する。(2) 失血量が増加したとの報告があるので手術前1週間以内であるかを確認する。(3) 過敏症、消化性潰瘍、アスピリン喘息の有無を確認する。(4) 多くの薬物（クマリン系抗凝血薬、糖尿病用薬、スルフィンピラゾン、プロベネシド、経口制酸薬）との併用により作用が増強又は減弱されることがあるので、むやみに他の薬物と併用しないよう忠告する。(5) 迅速な鎮痛効果を得るためには、食物により吸収速度が低下することがあるので満腹時の服用を避ける。(6) 坐剤は挿入後50分以内に排出したならば更に新たに坐剤を1/2個挿入する。

【製剤】 (原薬)、顆粒（腸溶）、錠、坐剤

【配合変化】 吸湿によって脱アセチル化が起こり、この際生じる酢酸が更に変化を促進するので、乾燥をよほど厳密にしないと瓶中に蓄えることはかえって良くない。1週間以内に湿潤するもの：安息香酸ナトリウムカフェイン、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、炭酸水素ナトリウム、ヘキサミン。1週間以内に変色するもの：ジギタリス製剤、ヨウ化物。品質、保存条件によって1週間以内に湿潤するもの：アミノ安息香酸エチル、アミノピリン、アンチピリン、スルピリン。品質、保存条件によって1週間以内に変色するもの：硫酸鉄。その他配合変化を起こす薬物：フェノバルビタールナトリウム、ヨウ化カリウム、酸、水酸化物、炭酸塩、ステアリン酸塩。