健常人における徐放性 Aspirin 製剤の薬物動態 —腸溶性 Aspirin 顆粒と徐放性 Aspirin 錠の比較—

矢内原 洋^{*1} 中野重行^{*2} 村上克幸^{*1}
福田 保^{*1} 小川暢也^{*2}

(受付: 1985年4月22日) (特別掲載)

Pharmacokinetics of Acetylsalicylic Acid and Salicylic Acid from
Slow-release Formulations of Aspirin in Healthy Japanese
Volunteers

Hiroshi YANAIHARA^{*1} Shigeyuki NAKANO^{*2} Katsuyuki MURAKAMI^{*1}
Tamotsu HUKUDA^{*1} and Nobuya OGAWA^{*2}

^{*1} Department of Pharmacy, Ehime University Hospital,
Shizukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime-ken, Japan 791-02

^{*2} Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

Acetylsalicylic acid (ASA) and salicylic acid (SA) concentrations in plasma were determined by high-pressure liquid chromatography in 14 healthy male Japanese volunteers after single oral administrations of two different aspirin formulations, enteric-coated granules (Minimax[®]) and a slow-release tablet (Verin[®]). Seven subjects received 650 mg and the other seven subjects received 1300 mg of each formulation in a randomly assigned cross-over study. Mean peak SA concentrations in the plasma were significantly higher with the enteric-coated granules than with the slow-release tablets ($P < 0.001$ with both 650 mg and 1300 mg doses), although the times to peak SA concentration in the plasma were not different between the two formulations. Plasma ASA concentrations were detected only following administration

^{*1} 愛媛大学医学部附属病院薬剤部
〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川

^{*2} 愛媛大学医学部薬理学教室

of the enteric-coated granules. Mean elimination half-lives ($t_{1/2}$) of plasma SA were significantly longer with the slow-release tablets at both doses ($P < 0.05$ at 650 mg and $P < 0.01$ at 1300 mg) and the mean areas under the curves (AUC_{∞}) were significantly greater with the enteric-coated granules at both doses ($P < 0.001$ at 650 mg and $P < 0.05$ at 1300 mg). Racial differences in SA kinetics between the Japanese and the American subjects were suggested by the results of the study.

Key words : acetylsalicylic acid, salicylic acid, slow-release formulation, pharmacokinetics

緒 言

Aspirin は 1899 年に市販されて以来、鎮痛解熱薬、抗炎症薬として広く用いられている。市販の aspirin 製剤の多くは aspirin の血中からの消滅が速く¹⁾²⁾、また主要代謝産物であるサリチル酸血中濃度の急速な上昇による副作用発現の可能性があるため、大量および長期間の投与が必要なリュウマチ性疾患に対しては、耐薬性に優れ、持続的な有効血中濃度の維持の行いやすい徐放性製剤の出現が望まれる。

米国の Verex 社により開発された徐放性 aspirin 製剤である Verin[®]錠は aspirin 粒子をコーティングし腸に達して溶解するように製剤学的な工夫をしたものである。この Verin[®]錠の薬物動態に関しては米国人を対象とした資料³⁾はあるが、日本人を対象としては全く検討されていない。そこで、その薬物動態を健常な日本人の学生 volunteers を対象として、腸溶性 aspirin 製剤である Minimax[®]顆粒（塩野義製薬製）と比較検討したので報告する。

実験方法

1) 被験者

健康な愛媛大学医学部男子学生 14 名を対象とした。被験者には研究の趣旨と手続きについて十分な説明を行い、試験参加に関する同意を文書により得た。全被験者は血液生化学的検査（GOT, GPT, AL-P, クレアチニン, BUN, 総蛋白, A/G 比）が正常範囲内であることを確認した。な

Tab. 1 Background of Subjects

	mean $\pm$ SD
Age (yr)	22.9 $\pm$ 1.9
Weight (kg)	63.2 $\pm$ 5.9
Height (cm)	169.2 $\pm$ 7.5
Smoker	4/14

お被験者の特性は Tab. 1 に示した。

2) 薬剤ならびに投与量

腸溶性 aspirin 製剤（Minimax[®]顆粒）および徐放性 aspirin 製剤（Verin[®]錠 650 mg）の 2 種類の aspirin 製剤を用い、投与量は aspirin として 650 mg および 1300 mg とした（以下 aspirin 製剤の投与量は aspirin 量として記述する）。

3) 実験手続き

実験は 1984 年 11 月に行った。14 名の被験者を 650 mg 投与群 7 名および 1300 mg 投与群 7 名の 2 群にわけ、両薬剤を 19 日の休薬期間をあけた cross-over design により単回経口投与した。被験者は服薬前日の夜半より絶食し、7:50~8:00 am に一定に調整した朝食（食パン 1 枚、ジャム 20 g, ジュース 250 ml）を摂った後、8:10 am に薬物を服用した。薬物服用後 4 hr 目の採血後に一定の昼食を摂った。被験者には試験中にカフェイン、アルコールおよびタバコの摂取は禁止した。採血は薬物服用前および服用後 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 hr に行い、それぞれの血漿を薬物濃度測定時まで凍結（-60℃）保存した。

4) 血漿中薬物濃度の定量法

アセチルサリチル酸 (ASA) およびサリチル酸 (SA) の分析は高速液体クロマトグラフィー法により行った。

血漿 0.5 ml をとり、等量のアセトニトリルを加え攪拌し除蛋白した後、5000 rpm で 10 min 間遠沈後、上清をとり試料とした。

装置は Model 6000 A Solvent Delivery System, Model U6K Universal Injector および Model 440 Absorbance Detector (Waters) を用い、カラム: M & S pack C 18 (4.6 mmID × 150 mm), 移動相: メタノール/1% 酢酸 (50/50), 検出波長: 280 nm および 313 nm, 流速: 1 ml/min, カラム温度: 室温, サンプル量: 25 μ l の条件下で分析を行った。ASA および SA 濃度はピーク下面積から絶対検量線法により求めた。なお ASA の本法による検出限界は 2 μ g/ml, SA は 0.5 μ g/ml であった。

5) 薬物動態学的パラメータの算出と統計解析
薬物動態学的パラメータとして最高血漿中濃度 (C_{max}) および最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は実測値を採用した。その他のパラメータとしては消失速度定数 (K_e), 血中半減期 ($t_{1/2}$) および血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{∞}) をとりあげ、 K_e および $t_{1/2}$ の算出は実測値を用い、 C_{max} を示した後の除去相における各濃度値から最小二乗法により求めた。 AUC_{∞} は台形法により求めた。薬物動態学的パラメータの腸溶性 aspirin 製剤および徐放性 aspirin 製剤間の有意差検定は Student's t-test または Welch test (いずれも two-tailed) により行った。

結 果

1) 血漿中 ASA 濃度

腸溶性 aspirin 製剤投与後の血漿中 ASA 濃度を Fig. 1 に、薬物動態学的パラメータを Tab. 2 に示す。650 mg 投与時には t_{max} は 4.6 ± 1.0 hr (以下値はすべて Mean $\pm$ SD で記す), C_{max} は $4.2 \pm 1.4 \mu$ g/ml であり、1300 mg 投与時には t_{max} は 5.4 ± 1.0 hr, C_{max} は $7.2 \pm 1.0 \mu$ g/ml であった。

Fig. 1 Mean plasma acetylsalicylic acid (ASA) concentrations after a single oral administration of enteric-coated aspirin 650 mg (○) or 1300 mg (●).

Tab. 2 Pharmacokinetic Parameters of Acetylsalicylic Acid after a Single Oral Administration of Enteric-coated Aspirin 650 mg or 1300 mg

	Subject	t_{max} (hr)	C_{max} (μ g/ml)
650 mg	1	4	4.0
	2	4	3.5
	3	4	3.0
	4	4	3.0
	5	6	3.6
	6	4	6.0
	7	6	6.3
	Mean $\pm$ SD	4.6 ± 1.0	4.2 ± 1.4
1,300 mg	8	6	6.9
	9	6	8.2
	10	4	7.6
	11	6	5.9
	12	4	8.0
	13	6	6.0
	14	6	8.1
	Mean $\pm$ SD	5.4 ± 1.0	7.2 ± 1.0

Fig. 2 Mean plasma salicylic acid (SA) concentrations after a single administration of enteric-coated aspirin 650 mg (○), enteric-coated aspirin 1300 mg (●), slow-release aspirin 650 mg (△) or slow-release aspirin 1300 mg (▲).

Fig. 1 に示す 2 時間値は 1300 mg 投与時には全例検出されたが、650 mg 投与時には 7 例中 4 例が検出限界以下であった。なお徐放性 aspirin 製剤投与時には ASA は血中に検出出来なかった。

2) 血漿中 SA 濃度

腸溶性 aspirin 製剤および徐放性 aspirin 製剤投与後の血漿中 SA 濃度を Fig. 2 に、薬物動態学的パラメータを Tab. 3 に示す。

腸溶性 aspirin 製剤 650 mg 投与時の C_{max} は $37.0 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$, 1300 mg 投与時には $67.2 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$ であった。一方徐放性 aspirin 製剤 650 mg 投与時の C_{max} は $10.1 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$, 1300 mg 投与時には $29.0 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ であり、いずれの投与量の場合にも腸溶性 aspirin 製剤の方が有意に高かった (いずれも $P < 0.001$)。しかし、 t_{max} には両製剤間に有意差は認められなかった。いずれの投与量の場合にも徐放性 aspirin 製剤投与時には腸溶性 aspirin 製剤と比べて $t_{1/2}$ は有意に長く (650 mg 投与群 $P < 0.05$, 1300 mg 投与群

$P < 0.01$)、 Ke は有意に小さかった (650 mg 投与群 $P < 0.01$, 1300 mg 投与群 $P < 0.001$)。また腸溶性 aspirin 製剤 650 mg 投与時の AUC_{∞} は $314.7 \pm 95.4 \mu\text{g hr/ml}$, 1300 mg 投与時には $839.5 \pm 187.4 \mu\text{g hr/ml}$ であった。一方徐放性 aspirin 製剤 650 mg 投与時の AUC_{∞} は $172.7 \pm 54.5 \mu\text{g hr/ml}$, 1300 mg 投与時は $528.5 \pm 158.9 \mu\text{g hr/ml}$ であり、いずれの投与量の場合にも腸溶性 aspirin 製剤投与の方が有意に高かった (650 mg 投与群 $P < 0.001$, 1300 mg 投与群 $P < 0.05$)。また徐放性 aspirin 製剤 1300 mg 投与時の AUC_{0-24} は $220.1 \pm 41.6 \mu\text{g hr/ml}$ であった。

腸溶性 aspirin 製剤および徐放性 aspirin 製剤の 650 mg 投与群 7 名中 3 名に喫煙の習慣があり (25 本/日 1 名, 20 本/日 1 名, 5 本/日 1 名), SA の薬物動態学的パラメータを非喫煙者 4 名と比較すると、 t_{max} , C_{max} , Ke および $t_{1/2}$ 値には有意差は認められなかったが、 AUC_{∞} 値では腸溶性 aspirin 製剤投与時には喫煙者で $227.0 \pm 57.1 \mu\text{g}$

Tab. 3 Pharmacokinetic Parameters of Salicylic Acid after a Single Oral Administration of Enteric-coated Aspirin or Slow-release Aspirin

A) 650 mg

	Subject	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	K_e (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{\infty}^{\infty}$ ($\mu\text{g hr}/\text{ml}$)
Enteric-coated aspirin	1	4	40.1	0.13	5.3	421.1
	2	8	37.0	0.26	2.7	362.5
	3	6	40.4	0.37	1.9	235.6
	4	6	41.7	0.18	3.9	316.8
	5	6	40.2	0.17	4.1	421.4
	6	4	24.3	0.13	5.3	166.0
	7	6	35.5	0.25	2.8	279.3
Mean $\pm$ SD		5.7 $\pm$ 1.4	37.0 $\pm$ 6.0	0.21 $\pm$ 0.09	3.7 $\pm$ 1.3	314.7 $\pm$ 95.4
Slow-release aspirin	1	8	16.9	0.08	8.7	269.6
	2	8	10.1	0.07	9.9	204.9
	3	8	9.0	0.08	8.7	139.6
	4	8	7.6	0.10	6.9	166.3
	5	12	9.8	0.09	7.7	191.6
	6	4	9.1	0.10	6.9	123.4
	7	4	8.1	0.07	9.9	113.7
Mean $\pm$ SD		7.4 $\pm$ 2.8	10.1 $\pm$ 3.1	0.08 $\pm$ 0.01	8.4 $\pm$ 1.3	172.7 $\pm$ 54.5
Statistical significance		NS	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.001

B) 1,300 mg

	Subject	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	K_e (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{\infty}^{\infty}$ ($\mu\text{g hr}/\text{ml}$)
Enteric-coated aspirin	8	12	44.6	0.20	3.4	623.7
	9	6	86.5	0.15	4.6	665.6
	10	6	63.8	0.13	5.3	755.4
	11	6	78.1	0.19	3.7	892.4
	12	8	66.5	0.16	4.3	844.3
	13	12	62.8	0.15	4.6	1184.3
	14	8	67.8	0.18	3.9	910.7
Mean $\pm$ SD		8.3 $\pm$ 2.7	67.2 $\pm$ 13.1	0.17 $\pm$ 0.03	4.3 $\pm$ 0.7	839.5 $\pm$ 187.4
Slow-release aspirin	8	8	38.4	0.08	8.7	735.8
	9	8	36.8	0.12	5.8	405.0
	10	8	29.3	0.06	11.6	586.4
	11	6	27.0	0.06	11.6	469.1
	12	6	20.9	0.07	9.9	367.3
	13	8	24.3	0.07	9.9	737.3
	14	12	26.2	0.11	6.3	398.8
Mean $\pm$ SD		8.0 $\pm$ 2.0	29.0 $\pm$ 6.4	0.08 $\pm$ 0.02	9.1 $\pm$ 2.3	528.5 $\pm$ 158.9
Statistical significance		NS	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.05

Fig. 3 Relationship between dose of aspirin and AUC_∞ for salicylic acid after a single oral administration of enteric-coated aspirin (○) or slow-release aspirin (●).

hr/ml, 非喫煙者では $380.5 \pm 50.7 \mu\text{g hr/ml}$ であった。一方徐放性 aspirin 製剤投与時には喫煙者で $125.6 \pm 13.1 \mu\text{g hr/ml}$, 非喫煙者で $208.1 \pm 44.0 \mu\text{g hr/ml}$ であり, 喫煙者の方が非喫煙者と比べ AUC_∞ が有意に低かった (両製剤とも $P < 0.05$)。一方 1300 mg 投与群では 7 名中喫煙者は 1 名だけであり, 喫煙と SA の薬物動態の関連性に関する検討はさしひかえた。

考 察

Aspirin 服用時の ASA および SA の薬物動態に関しては, すでに多数の報告がある。Rowland ら⁹⁾の aspirin 水溶液を用いた報告によると吸収相半減期は 4.5~16 min であり, 静注後の ASA の血中からの消失は two-compartment model に適合するという。Levy ら⁷⁾によると, aspirin 水溶液の吸収相半減期は 10 min 以内, 単味の aspirin 錠では約 30 min, 緩衝 aspirin 錠で約 15 min であり, aspirin を経口投与した場合, aspirin の錠剤からの溶出速度が吸収速度の律速となってい

ることが明らかである。また数種の市販の aspirin 製剤を用いた報告⁹⁾によると, 単味の aspirin 錠, 緩衝 aspirin 錠および水溶性 aspirin の 600 mg または 650 mg 経口投与後の血中 SA 濃度の t_{max} はそれぞれ 2.9 hr, 2.1 hr および 1.5 hr, $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.6 hr, 3.0 hr, および 2.7 hr である。今回, 徐放性 aspirin 製剤および腸溶性 aspirin 製剤 650 mg 服用により得られた t_{max} および $t_{1/2}$ は腸溶性 aspirin 製剤で 5.7 hr および 3.7 hr, 徐放性 aspirin 製剤で 7.4 hr, および 8.4 hr であり, 文献上得られている従来の aspirin 製剤と比べると, 腸溶性 aspirin 製剤および徐放性 aspirin 製剤は吸収の遅延および血中濃度の持続を示し, 特に徐放性 aspirin 製剤において著明であった。この所見は腸溶性 aspirin 製剤および徐放性 aspirin 製剤では消化管内における aspirin 溶出速度が遅いことに起因するものと思われる。

Aspirin 1000 mg に相当する腸溶性 aspirin 製剤 (Minimax) を健康な日本人の成人男子に投与し, 血漿中 SA 濃度を測定した前川ら⁹⁾の報告によると, t_{max} は 6~8 hr, C_{max} は $50 \mu\text{g/ml}$ 前後であり, 今回の同じ aspirin 製剤を用いて得た t_{max} は 650 mg 投与時には 5.7 hr, 1300 mg 投与時は 8.3 hr, C_{max} は 650 mg 投与時には $37.0 \mu\text{g/ml}$, 1300 mg 投与時は $67.2 \mu\text{g/ml}$ でありほぼ類似した結果を得た。

腸溶性 aspirin 製剤と徐放性 aspirin 製剤の AUC_∞ を比較すると, 腸溶性 aspirin 製剤の方が高いという結果が今回得られた。Siebert ら⁸⁾は単味の aspirin 錠, 緩衝 aspirin 錠および水溶液 aspirin では, aspirin の溶出性と AUC_∞ 値との相関性はないことを示しているが, Petersen ら³⁾は徐放性 aspirin 製剤は水溶性 aspirin および単味の aspirin 錠に比べバイオアベイラビリティが劣ると報告している。

Aspirin をリュウマチ性疾患に用いる場合, SA の血中濃度をある範囲に維持する必要がある。血中 SA 濃度が高くなりすぎると, 耳鳴り, 難聴, 吐き気, 等の症状を伴うサリチル酸中毒症が発現する。単味の aspirin 錠, 緩衝 aspirin,

等のように高いSA濃度を示す製剤はSA中毒の軽減のためには好ましくないと考えられている。徐放性 aspirin 製剤 1300 mg 投与時の $C_{\max}$ は $29.0 \mu\text{g/ml}$ であり、腸溶性 aspirin 製剤投与時の $C_{\max}$ $67.2 \mu\text{g/ml}$ に比べて低く、長期連用時の副作用の軽減が期待される。

Aspirin およびその代謝産物である SA の血中からの消失は服用量に依存することが Levy ら¹⁰⁾ によって報告されている。今回の徐放性 aspirin 製剤および腸溶性 aspirin 製剤の 650 mg ならびに 1300 mg を服用した際の投与量と AUC% の関係は Fig. 3 に示すように、投与量を 2 倍にすると AUC% は徐放性 aspirin 製剤で 3.1 倍、腸溶性 aspirin 製剤で 2.7 倍となる。この所見は SA が用量依存性の速度論に従うという特徴を反映したものと考えられる。Aspirin を連続服用し、起伏の少ない安定した血中 SA 濃度を得るためには、消失速度の速い aspirin 製剤の頻回服用よりは消失速度の遅い製剤のより高い用量をより少ない回数で服用する方が、有利であると思われる。

米国人を対象にした徐放性 aspirin 製剤のバイオアベイラビリティの成績⁹⁾と、今回行った私共の試験の結果を比較すると、1300 mg 服用時の SA の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は米国人で $105.7 \pm 40.0 \mu\text{g/ml}$ 、日本人で $220.1 \pm 41.6 \mu\text{g hr/ml}$ と日本人の方が有意に高い ($P < 0.01$)。米国人を対象にした試験に関しては薬物の測定方法、被験者の特性、投与時刻および食事条件等についての詳細が不明であるので、本試験成績と単純に比較するには難があるが、全く同一製剤の同一用量を使用した成績の比較であるので、この所見は SA の薬物動態に人種差の存在する可能性を示唆しているのかもしれない。Aspirin による副作用が欧米人に比べて日本人に多いことと考え合わせると興味深い。Aspirin の薬物動態は、年齢¹¹⁾、性¹²⁾、投与時刻¹³⁾により異なることが報告されているが、欧米人と日本人を比較した人種差の研究はほとんどみかけない。日本人における aspirin の薬物動態の研究は種々報告されているが⁵⁾⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、人種差の問題は今後の重要な課題であろう。

今回の結果に示されたような健常人における単回投与試験から得られた成績が、実際の患者を対象にして連続投与を行うという臨床の場合における薬物動態ならびにその臨床効果とどのように関連してくるかは、今後十分に検討される必要がある。

結 語

徐放性 aspirin 錠 (Verin[®]) および腸溶性 aspirin 顆粒 (Minimax[®]) の 650 mg または 1300 mg を 14 名の男子健康成人に cross-over design により投与し、両薬剤の薬物動態を比較検討した。ASA および SA 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。

血漿中 ASA 濃度は腸溶性 aspirin 製剤 650 mg 投与時には $t_{\max}$ は $4.6 \pm 1.0 \text{ hr}$ 、 $C_{\max}$ は $4.2 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ 、1300 mg 投与時には $t_{\max}$ は $5.4 \pm 1.0 \text{ hr}$ 、 $C_{\max}$ は $7.2 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ であったが、徐放性 aspirin 製剤投与時には ASA は血中に検出されなかった。

血漿中 SA 濃度は徐放性 aspirin 製剤 650 mg 投与時には $t_{\max}$ は $7.4 \pm 2.8 \text{ hr}$ 、 $C_{\max}$ は $10.1 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ 、1300 mg 投与時には $t_{\max}$ は 8.0 ± 2.0 、 $C_{\max}$ は $29.0 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ 、一方腸溶性 aspirin 製剤投与時には 650 mg で $t_{\max}$ は $5.7 \pm 1.4 \text{ hr}$ 、 $C_{\max}$ は $37.0 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$ 、1300 mg 投与時には $t_{\max}$ は $8.3 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $C_{\max}$ は $67.2 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$ であり、徐放性 aspirin 製剤は腸溶性 aspirin 製剤に比べ $C_{\max}$ は低い、持続性はより長い傾向が認められた。また、徐放性 aspirin 投与時の SA の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 値は日本人では米国人と比べて有意に高く、SA の薬物動態に人種差の存在する可能性が示唆された。

謝辞：本研究の実施にあたり御協力頂いた愛媛大学医学部附属病院薬剤部奥平明子嬢、愛媛大学医学部学生三木茂敬氏ならびに宮下哲一氏に感謝致します。なお本研究に使用した Verin[®] 錠は日本ターナー(株)より提供を受けたものであり併せて感謝致します。

文 献

- 1) Levy, G. : Clinical pharmacokinetics of aspirin. *Pediatrics*, 62 : 867-872 (1978).
- 2) Otto, H. H. : Pharmacokinetic considerations of common analgesics and antipyretics. *Am. J. Med.*, 75 : 30-37 (1983).
- 3) Petersen, T., Husted, S. E., Pedersen, A. K. et al. : Systemic availability of acetylsalicylic acid in human subjects after oral ingestion of three different formulations. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 51 : 285-291 (1982).
- 4) Brantmark, B., Wåhlin-Boll, E. and Melander, A. : Bioavailability of acetylsalicylic acid and salicylic acid from rapid- and slow-release formulations, and in combination with dipyridamol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 22 : 309-314 (1982).
- 5) Verin : Bioavailability and clinical studies. 日本ターナー株式会社未発表資料.
- 6) Rowland, M., Riegelman, S., Harris, P. A. et al. : Absorption kinetics of aspirin in man following oral administration of an aqueous solution. *J. Pharm. Sci.*, 61 : 379-385 (1972).
- 7) Levy, G., Leonards, J. R. and Procknal, J. A. : Aspirin absorption rate and analgesic effect. *Anesth. Analg.*, 44 : 837-841 (1965).
- 8) Siebert, D. J., Bochner, F., Imhoff, D. M. et al. : Aspirin kinetics and platelet aggregation in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33 : 367-374 (1983).
- 9) 前川秀幸, 高岸靖, 土居義男ほか : 腸溶性アスピリン顆粒の消化管内通過 製剤の消化管内の通過と吸収 (第1報). *薬剤学*, 30 : 94-101 (1970).
- 10) Levy, G. and Tsuchiya, T. : Salicylate accumulation kinetics in man. *N. Engl. J. Med.*, 287 : 430-432 (1972).
- 11) Cuny, G., Royer, R. J., Mur, J. M. et al. : Pharmacokinetics of salicylates in elderly. *Gerontology*, 25 : 49-55 (1979).
- 12) Trnavská, Z. and Trnavský, K. : Sex differences in the pharmacokinetics of salicylates. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 25 : 49-55 (1979).
- 13) Markiewicz, A. and Semenowicz, K. : Time dependent changes in the pharmacokinetics of aspirin. *J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 17 : 409-411 (1979).
- 14) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男 : 腸溶性アスピリン顆粒の消化管内通過 製剤の消化管内の通過と吸収(第2報). *薬剤学*, 30 : 102-110(1970).
- 15) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男 : 腸溶性アスピリン顆粒の連続投与時の血清サリチレート濃度 製剤の消化管内の通過と吸収(第3報). *薬剤学*, 30 : 111-115 (1970).
- 16) 今川 昂, 元山泰雄, 稲原弘久ほか : Venopirin[®] を人に投与後のアスピリンおよびサリチル酸の血漿中濃度推移 : 基礎と臨床, 12 : 102-107 (1978).