

# リスク評価書 (案)

## (有害性評価部分)

アセチルサリチル酸 (別名アスピリン)  
(Acetylsalicylic acid)

### 目 次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	6
別添 2 有害性評価書	9

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## 1 物理化学的性質

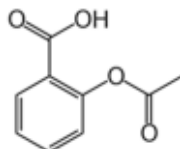
### (1) 化学物質の基本情報

名 称：アセチルサリチル酸

別 名：アスピリン、*o*-アセトキシ安息香酸、2-(Acetyloxy)benzoic acid、Acetylsalicylic acid、  
2-Acetoxybenzoic acid、Aspirin

化学式：C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> / CH<sub>3</sub>COOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH

構造式：



分子 量：180.2

CAS番号：50-78-2

労働安全衛生法施行令別表第9

(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第12号

### (2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、無色～白色の結晶  
または白色の結晶性粉末。

比重 (水=1)：1.4

沸 点：140℃(沸点以下)で分解

蒸気圧：およそ0.004Pa (20℃)

融 点：135℃

引火点 (C.C.)：250℃

発火点：500℃

溶解性 (水)：0.25 g/100 mL (15℃)

オクタン-1/水分配係数 log Pow：1.19

換算係数：1 ppm=7.36 mg/m<sup>3</sup> (25℃)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.136 ppm (25℃)

### (3) 生産・輸入量、使用量、用途

製造・輸入数量：48,960 kg (2017年、輸入)

用 途：解熱鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬

製造業者：マイラン製薬、塩野義製薬、バイエル薬品

## 2 有害性評価の結果 (別添1 及び別添2 参照)

### (1) 発がん性

○判断できない

根拠：げっ歯類を用いた2年間の生涯投与によるがん原性試験の報告はないが、US CPDB  
は、約1年間のアスピリン単独投与群が含まれている5件のtumor inhibition 試験成績  
を基にアセチルサリチル酸のラット、マウスにおけるがん原性をそれぞれ “not  
positive” と総括している。また、FDAはOTC医薬品のアスピリンについて、医家向  
けの説明書 (professional labeling) の使用上の注意 (precautions) の項に「アスピリ  
ンを0.5%含有する餌のラットへの68週間投与に発がん性はなかった。」を記載する  
よう指示している。

32 (各評価区分)  
33 IARC : 情報なし  
34 産衛学会 : 情報なし  
35 EU CLP : 情報なし  
36 NTP 14th : 情報なし  
37 ACGIH : 情報なし  
38 DFG : 情報なし

39

40 閾値の有無：あり

41 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

42 発がんの定量的リスク評価は調査した範囲内では報告は得られていない。

43

44 (2) 発がん性以外の有害性

45 ○急性毒性

46 致死性

47 ラット

48 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 報告なし

49 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,360 mg/kg体重

50 マウス

51 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 報告なし

52 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,100 mg/kg体重

53 ウサギ

54 経口毒性：LD<sub>50</sub> = LD50=1,800 mg/kg体重

55 経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 報告なし

56

57 健康影響

58 ・発現する毒性症状は非特異的であり、嘔気、不穏、痙攣、昏睡、呼吸過剰による呼吸  
59 性アルカローシスである。

60

61 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

62 根拠：

63 ・ヒトで粘膜、上部気道及び皮膚に対する刺激物質である。

64 ・動物試験では刺激性は弱いと報告されている。

65

66 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

67 根拠：

68 ・ヒトで眼に接触すると刺激性を示し、結膜潰瘍と角膜損傷を起こす。

69 ・ウサギで中程度の刺激性があると報告されている。

70

71 ○皮膚感作性：なし

72 根拠：定性的には蕁麻疹などの報告があるが、調査した範囲内では報告はなく、評価でき  
73 ない。

74

75 ○呼吸器感作性：あり

76 根拠：ヒトで呼吸器感作性の知見があり、吸入するとアレルギー、喘息または呼吸困難を起  
77 こすおそれのあることが報告されている。

78

79 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

80 NOAEL = 375 mg/kg/日

81 根拠：雌雄ラットにアセチルサリチル酸（アスピリン）375、750及び1500mg/kg/日を3カ  
82 月間連続経口投与したところ、750及び1500mg投与群では死亡例が観察され、  
83 375mg/kg/日投与群では、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血清の生化学的検  
84 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  
85 変化は認められなかった。

86

87 不確実係数UF = 50

88 根拠：種差（10）、試験期間（5）

89 評価レベル = 45 mg/m<sup>3</sup>

90 計算式：375(NOAEL) mg/kg体重×1/10(種差)×1/5（試験期間）=7.5 mg/kg/日

91 吸入に換算：7.5 mg/kg/日×60kg/10m<sup>3</sup> = 45 mg/m<sup>3</sup>

92

93 ○生殖毒性：

94 NOAEL=125 mg/kg 体重/日

95 根拠：SD系ラットを用い、妊娠9日にアセチルサリチル酸（ASA）の0、250、500、625  
96 mg/kg体重を1回経口投与(各々6、7、7、7匹)、あるいは、妊娠6～17日にASAの0、  
97 50、125、250 mg/kg体重/日を連続経口投与し(各々20、19、17、20匹)、妊娠21日に  
98 解剖した。母動物において、1回投与では250 mg/kg群以上の群で、連続投与では125  
99 mg/kg以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。胚・胎児におい  
100 て、1回投与では625 mg/kg群で、連続投与では250 mg/kg群で吸収胚及び着床後胚死  
101 亡の増加が認められた。連続投与では胎盤重量の低下もみられた。また、1回及び  
102 連続投与のすべての群において子宮重量が低下した。胎児への影響として、1回投  
103 与では625 mg/kg群で腎盂及び尿管の拡張が認められた。連続投与では250 mg/kg群  
104 で小型の胎児が多数みられたほか、眼球突出及び尿管拡張が認められた。異常の発  
105 現頻度は、1回投与では500 mg/kg以上の群で頭蓋脊椎裂、横隔膜ヘルニア及び心室  
106 中隔欠損が、625 mg/kg群で屈曲尾及び後肢湾曲がみられた。連続投与では250  
107 mg/kg群で、頭蓋脊椎裂、横隔膜ヘルニア、屈曲尾、腹壁裂等が有意に増加した。  
108 心室中隔欠損は50 mg/kg以上のすべてのASA投与群において認められたが、250  
109 mg/kg群のみ有意な増加であった。この試験では母動物、胚・胎児ともにNOELは求  
110 まらなかった。

111

112 連続投与における心室中隔欠損は、50及び125 mg/kgでも発現しているが、その頻  
113 度は低くアセチルサリチル酸に誘発されたと判断できないため、本評価表では  
114 NOAEL=125 mg/kgとした。

115

116 不確実係数UF = 10

117 根拠：種差 (10)

118 評価レベル = 75 mg/m<sup>3</sup>

119 計算式：125 mg/kg体重×60 kg/10m<sup>3</sup>×1/10 (種差) =75 mg/m<sup>3</sup>

120

121 ○遺伝毒性：なし

122 根拠：アセチルサリチル酸2.4 g/人/日を1ヶ月間反復経口投与したヒトのリンパ球に染色  
123 体損傷の証拠はなかったとの報告がある。実験的にはGLP規制下で行われた信頼性  
124 の高い遺伝毒性試験の報告はないが、in vitroでは細菌を用いた復帰突然変異試験で  
125 陰性、染色体異常試験で陰性と陽性、小核試験では陰性と弱い陽性の結果が得られ  
126 ている。In vivoでは姉妹染色体分体交換試験で弱い陽性、染色体異常試験は陰性の  
127 結果が得られている。EMEA CVMPは、種々アッセイ系の成績を総合してアセチル  
128 サリチル酸に遺伝毒性はないと結論している。一方、FDAはOTC医薬品のアスピリ  
129 ンについて、医家向けの説明書 (professional labeling) の使用上の注意  
130 (precautions) の項に「Amesサルモネラ試験においてアスピリンには変異原性がな  
131 かった。しかし、アスピリンは培養ヒト線維芽細胞において染色体異常を誘発し  
132 た。」を記載するよう指示している。本評価表では、ヒトの反復投与試験で陰性で  
133 あったこと、実験的にみられた陽性結果はいずれも弱い陽性とみられることから遺  
134 伝毒性はなしと判断した。

135

136 ○神経毒性：

137 LOAEL = 15 ppm

138 根拠：ヒトでアスピリン (アセチルサリチル酸) 投与による中枢神経系の有害反応とし  
139 て、興奮、脳浮腫、昏睡、錯乱、眩暈、頭痛、硬膜下及び頭蓋内出血、傾眠、痙攣  
140 がヒトで報告されている。

141

142 (3) 許容濃度等

143 ACGIH：TWA: 5 mg/m<sup>3</sup> (1980年設定)

144 根拠：アセチルサリチル酸の職業的許容濃度としてTLV-TWA 5 mg/m<sup>3</sup>が勧告される。こ  
145 の値は、皮膚、眼及び胃への刺激、アナフィラキシー様病態、血液凝固時間延長及  
146 び血小板凝集障害の可能性を最小化することを意図している。Skin、SEN、  
147 Carcinogenicity notations及びTLV-STELについては、勧告に資するに十分なデータが  
148 ない。

149

150 日本産業衛生学会：設定なし

151 DFG MAK：設定なし

152 NIOSH : REL 5 mg/m<sup>3</sup>  
153 OSHA : 設定なし  
154 UK : WEL LTEL 5 mg/m<sup>3</sup> (提案理由は非公開)  
155 (4) 評価値  
156 ○一次評価値 : なし  
157 動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レ  
158 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。  
159  
160 ○二次評価値 : 5 mg/m<sup>3</sup>  
161 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

162  
163

## 有害性総合評価表

物質名：アセチルサリチル酸

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 報告なし 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,360 mg/kg体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 報告なし 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,100 mg/kg体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 1,800 mg/kg体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>・ヒトへの過量投与により、血中濃度の上昇に伴って耳鳴、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ことが報告されている。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：職業環境下において、アセチルサリチル酸は、全身性アレルゲンであり、眼、粘膜、上部気道及び皮膚に対する刺激物質であることが報告されている。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：定性的には蕁麻疹などの報告がある</p> <p>調査した範囲内では報告はなく、評価できない</p> <p>呼吸器感作性：あり</p> <p>ヒトで呼吸器感作性の知見があり、吸入するとアレルギー、喘息または呼吸困難を起こすおそれのあることが報告されている。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>反復投与毒性：ラット、経口、3ヶ月間反復投与試験</p> <p>NOAEL = 375 mg/kg/日</p> <p>根拠：雌雄ラットにアセチルサリチル酸（アスピリン）375、750及び1500mg/kg/日を3ヵ月間連続経口投与したところ、750及び1500mg投与群では死亡例が観察され、375mg/kg/日投与群では、体重、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。</p> <p>不確実性係数 UF = 50</p> <p>根拠：種差（10）、試験期間（5）</p> <p>評価レベル = 45mg/m<sup>3</sup></p>

有害性の種類	評 価 結 果
	計算式： $375(\text{NOAEL}) \text{ mg/kg体重} \times 1/10 (\text{種差}) \times 1/5 (\text{試験期間}) = 7.5 \text{ mg/kg/日}$ 吸入に換算： $7.5 \text{ mg/kg/日} \times 60\text{kg}/10\text{m}^3 = 45\text{mg/m}^3$
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>NOAEL=125 mg/kg体重/日</p> <p>根拠：SD系ラットを用い、妊娠9日にアセチルサリチル酸（ASA）の0、250、500、625 mg/kg体重を1回経口投与（各々6、7、7、7匹）、あるいは、妊娠6～17日にASAの0、50、125、250 mg/kg体重/日を連続経口投与し（各々20、19、17、20匹）、妊娠21日に解剖した。母動物において、1回投与では250 mg/kg群以上の群で、連続投与では125 mg/kg以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。胚・胎児において、1回投与では625 mg/kg群で、連続投与では250 mg/kg群で吸収胚及び着床後胚死亡の増加が認められた。連続投与では胎盤重量の低下もみられた。また、1回及び連続投与のすべての群において子宮重量が低下した。胎児への影響として、1回投与では625 mg/kg群で腎盂及び尿管の拡張が認められた。連続投与では250 mg/kg群で小型の胎児が多数みられたほか、眼球突出及び尿管拡張が認められた。異常の発現頻度は、1回投与では500 mg/kg以上の群で頭蓋脊椎裂、横隔膜ヘルニア及び心室中隔欠損が、625 mg/kg群で屈曲尾及び後肢湾曲がみられた。連続投与では250 mg/kg群で、頭蓋脊椎裂、横隔膜ヘルニア、屈曲尾、腹壁裂等が有意に増加した。心室中隔欠損は50 mg/kg以上のすべてのASA投与群において認められたが、250 mg/kg群のみ有意な増加であった。この試験では母動物、胚・胎児ともにNOELは求まらなかった。</p> <p>連続投与における心室中隔欠損は、50及び125 mg/kgでも発現しているが、その頻度は低くアセチルサリチル酸に誘発されたと判断できないため、本評価表ではNOAEL=125 mg/kgとした。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差（10）評価レベル = <math>75 \text{ mg/m}^3</math>（10.2 ppm）</p> <p>計算式： <math>125 \text{ mg/kg体重} \times 60 \text{ kg}/10\text{m}^3 \times 1/10 (\text{種差}) = 75 \text{ mg/m}^3</math></p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：アセチルサリチル酸2.4 g/人/日を1ヶ月間反復経口投与したヒトのリンパ球に染色体損傷の証拠はなかったとの報告がある。実験的にはGLP規制下で行われた信頼性の高い遺伝毒性試験の報告はないが、<i>in vitro</i>では細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性、染色体異常試験で陰性と陽性、小核試験では陰性と弱い陽性の結果が得られている。<i>In vivo</i>では姉妹染色体分体交換試験で弱い陽性、染色体異常試験は陰性の結果が得られている。EMEA CVMPは、種々アッセイ系の成績を総合してアセチルサリチル酸に遺伝毒性はないと結論している。一方、FDAはOTC医薬品のアスピリンについて、医家向けの説明書（professional labeling）の使用上の注意（precautions）の項に「Amesサルモネラ試験において</p>



有害性の種類	評価結果
	<p>アスピリンには変異原性がなかった。しかし、アスピリンは培養ヒト線維芽細胞において染色体異常を誘発した。」を記載するよう指示している。本評価表では、ヒトの反復投与試験で陰性であったこと、実験的にみられた陽性結果はいずれも弱い陽性とみられることから遺伝毒性はなしと判断した。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：判断できない</p> <p>根拠： げっ歯類を用いた2年間の生涯投与によるがん原性試験の報告はないが、US C PDBは、約1年間のアスピリン単独投与群が含まれている5件のtumor inhibition 試験成績を基にアセチルサリチル酸のラット、マウスにおけるがん原性をそれぞれ“not positive”と総括している。また、FDAはOTC医薬品のアスピリンについて、医家向けの説明書（professional labeling）の使用上の注意（precautions）の項に「アスピリンを0.5%含有する餌のラットへの68週間投与に発がん性はなかった。」を記載するよう指示している。</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠： ヒトでアスピリン（アセチルサリチル酸）投与による中枢神経系の有害反応として、興奮、脳浮腫、昏睡、錯乱、眩暈、頭痛、硬膜下及び頭蓋内出血、傾眠、痙攣がヒトで報告されている。</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH：</p> <p>TWA 5 mg/m<sup>3</sup></p> <p>STEL 設定なし</p> <p>C 設定なし</p> <p>根拠： アセチルサリチル酸の職業的許容濃度としてTLV-TWA 5 mg/m<sup>3</sup>が勧告される。この値は、皮膚、眼及び胃への刺激、アナフィラキシー様病態、血液凝固時間延長及び血小板凝集障害の可能性を最小化することを意図している。</p> <p>Skin、SEN、Carcinogenicity notations及びTLV-STELについては、勧告に資するに十分なデータがない。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p> <p>DFG MAK：情報なし</p> <p>注) 参考としてEMEA CVMPのヒトADIに関する見解は、下記であることを付記しておきます： A pharmacological ADI of 0.083 mg/kg bw (i.e. 0.5 mg/person) has been established for acetylsalicylic acid.</p> <p>本ADI の根拠に関する記述は次の通り： Although acetylsalicylic acid is widely used therapeutically in humans, a NOEL and therefore an ADI have not been established from the available animal studies. However a pharmacological ADI of 0.0083 mg/kg bw has been established, based on a lowest observed effect level (LOEL) of 0.167 mg/kg bw in humans following the effect of acetylsalicylic acid on prolongation of bleeding times. This ADI was derive</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	d by applying a safety factor of 20 based on the default safety factor of 10 multiplied by 2 since a LOEL not a NOEL was used (EMEA, 1999).

## 有害性評価書

164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194

物質名：アセチルサリチル酸

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 1998) (NITE CHRIP)

名称：アセチルサリチル酸

別名：アスピリン、*o*-アセトキシ安息香酸、2-(Acetyloxy)benzoic acid、Acetylsalicylic acid、2-Acetoxybenzoic acid、Aspirin

化学式： $C_9H_8O_4$  /  $CH_3COOC_6H_4COOH$

分子量：180.2

CAS番号：50-78-2

労働安全衛生法施行令別表9(名称を通知すべき有害物)第12号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 1998) (NITE CHRIP)

外観：特徴的な臭気のある、無色～白色の結晶または白色の結晶性粉末。 引火点 (C.C.)：250 °C

比重：1.4 g/cm<sup>3</sup>

発火点：500 °C

沸点：140°C(沸点以下)で分解

溶解性 (水)：0.25 g/100 ml (15°C)

蒸気圧：およそ0.004Pa (20°C)

オクターブ/水分配係数 log Pow：1.19

融点：135 °C

換算係数：

1ppm=7.36 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1mg/m<sup>3</sup>= 0.136 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 1998)

ア 火災危険性：可燃性。イ 爆発危険性：空気中で粒子が細かく拡散して爆発性の混合気体を生じる。

ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性がある。

エ 化学的危険性：水溶液は弱酸である。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2014)

生産量：

輸入量：74,200 kg

用途：解熱鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬

製造業者：マイラン製薬、塩野義製薬、バイエル薬品

4. 健康影響

## 195 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

196 ・吸入及び腹腔内投与による体内動態  
197 調査した範囲内では報告は得られていない。

198  
199 ・経皮投与による体内動態（ヒト）

200 ジエチルエーテルを溶媒としてアセチルサリチル酸（ASA）750 mgを術後神経痛及び帯  
201 状疱疹痛を有する患者の皮膚に塗布した後、皮膚組織中及び血漿中のASA及びサリチル酸  
202 （SA）濃度を測定した結果、皮膚組織ではASAが高濃度に検出されたが、血漿中ではAS  
203 A、SAともに検出されないか、極めて低濃度であったとの報告がある(Bareggi et.al, 199  
204 8, Pirola et.al., 1998)。

205  
206 ・経口投与による体内動態（ヒト）

207 以下に、アセチルサリチル酸製剤(アスピリン)を用いて行われた試験結果の概要を記す。

208 吸収：通常、アセチルサリチル酸は、素錠及び粉末製剤の場合、胃及び小腸上部から速や  
209 か且つほぼ完全に吸収される（吸収率：80～100%）。腸管での吸収過程ならびに吸  
210 収後は血漿中ならびに主に肝臓において速やかに加水分解を受け（初回通過効果）  
211 、サリチル酸に代謝される。このため投与後1-2時間で未変化体であるアセチルサリ  
212 チル酸は血漿中にほぼ検出されなくなる。

213 分布：サリチル酸は、中枢神経系、乳汁及び胎児組織を含むほぼすべての体組織及び体液  
214 中に広範に分布するが、高濃度の分布が認められるのは血漿、肝臓、腎皮質、心臓  
215 及び肺である。血漿蛋白結合率は、濃度に依存し、非線形である。低濃度域（<10  
216 0 µg/mL）では、約90%が血漿アルブミンに結合するが、高濃度域（>400 µg/mL  
217 ）では約75%である。高濃度域では、蛋白結合の飽和によりフリーのサリチル酸が  
218 増加する結果、重度の毒性が発現する。

219 代謝：アセチルサリチル酸は、腸管での吸収過程及び生体内（主として肝臓）でサリチル  
220 酸に加水分解される。サリチル酸はさらに、生体内でグリシン抱合及びグルクロン  
221 酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。検出さ  
222 れる代謝産物は、グリシン抱合体（約50%）、グルクロン酸抱合体（約25%）、ゲン  
223 チジン酸（4～8%）、2,3-ジヒドロキシ安息香酸、2,3,5-トリヒドロキシ安息香酸な  
224 どである。血中濃度の上昇に伴い、サリチル酸代謝能は飽和に達し、全身クリアラ  
225 ンスが低下する。毒性用量（10～20g）投与後では、サリチル酸の半減期は20時間  
226 を超えるほど延長することがある。

227 排泄：アセチルサリチル酸は完全に代謝されるので、未変化体は排泄されない。治療用量  
228 下では、代謝物は主に腎濾過と尿細管分泌により、グリシン抱合体（サリチル尿酸  
229 約75%）、グルクロン酸抱合体（Acyl glucuronide約5、phenolic glucuronide 約1  
230 0%）、及び遊離サリチル酸（約10%）として尿中に排出される（アスピリンPI 201  
231 4、バイアスピリンIF 2014、アスピリンIF 2012、バイアスピリンPC 2009、FDA  
232 2013）。

233  
234 (1) 実験動物に対する毒性

## 235 ア 急性毒性

236 致死性

237 実験動物に対するアセチルサリチル酸の急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD <sub>50</sub>	1,100 mg/kg体重 <sup>1)</sup>	1,500 mg/kg体重 <sup>1)</sup>	1,800 mg/kg体重 <sup>2)</sup>
経皮、LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内LD <sub>50</sub>	情報なし	情報なし	500 mg/kg体重 <sup>2)</sup>

238 1) ACGIH 2001、2) NLM HSDB 2008

239 健康影響240 ・発現する毒性症状は非特異的であり、嘔気、不穏、痙攣、昏睡、呼吸過剰による呼吸  
241 性アルカローシスである (EMEA 1999)。

242

243

## 244 イ 刺激性及び腐食性

245 皮膚腐食性／刺激性

246 ・動物試験では刺激性は弱いと報告されている (NITE GHS 2008)。

247

248 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

249 ・ウサギで中程度の刺激性があると報告されている (NITE GHS 2008)。

250

## 251 ウ 感作性

252 呼吸器感作性

253 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

254

255 皮膚感作性

256 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

257

## 258 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

259 吸入ばく露

260 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

261

262 経口投与263 ・雌雄ラットにアセチルサリチル酸 (アスピリン) 375、750及び1500mg/kg/日を3ヵ月間  
264 連続経口投与したところ、375mg/kg/日投与群では、体重、摂餌量、飲水量、血液学的  
265 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  
266 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  
267 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  
268 であった。これら死亡例の過半数以上は、いずれも衰弱死であった (バイアスピリンIF 2

269 014) (豊島 他, 1976)。

270

271 オ 生殖毒性

272 吸入ばく露

273 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

274

275 経口投与/経皮投与/その他の経路等

276 ・ラット (Wistar系) の妊娠9～11日、9～14日及び12～14日にアセチルサリチル酸 (ア  
277 スピリン) の165、330、660mg/kg/日をそれぞれ経口投与した。その結果、660mg投与  
278 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  
279 び浸軟も極めて多く、妊娠9～11日及び9～14日投与群では生存胎児の全例に何らかの形  
280 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  
281 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  
282 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  
283 (小) 眼症、腹壁裂、手関節屈曲 (前腕骨一部欠損及び短小)、肋骨・椎骨異常であつ  
284 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  
285 、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  
286 奇形及び骨格異常は認められなかった(長浜他、1966)。妊娠21日 (満期) のラットに10  
287 0mg/kgを単回経口投与した試験で胎児の動脈管に弱い収縮が報告されている(Momma  
288 et.al., 1983) (バイアスピリンIF 2014)。

289

290 ・SD系ラットを用い、妊娠9日にアセチルサリチル酸 (ASA) の0、250、500、625 mg/k  
291 g体重を1回経口投与(各々6、7、7、7匹)、あるいは、妊娠6～17日にASAの0、50、125  
292 、250 mg/kg体重/日を連続経口投与し(各々20、19、17、20匹)、妊娠21日に解剖した  
293 。母動物において、1回投与では250 mg/kg群以上の群で、連続投与では125 mg/kg以  
294 上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。胚・胎児において、1回投与で  
295 は625 mg/kg群で、連続投与では250 mg/kg群で吸収胚及び着床後胚死亡の増加が認め  
296 られた。連続投与では胎盤重量の低下もみられた。また、1回及び連続投与のすべての  
297 群において子宮重量が低下した。胎児への影響として、1回投与では625 mg/kg群で腎  
298 盂及び尿管の拡張が認められた。連続投与では250 mg/kg群で小型の胎児が多数みられ  
299 たほか、眼球突出及び尿管拡張が認められた。異常の発現頻度は、1回投与では500 mg/  
300 kg以上の群で頭蓋脊椎裂、横隔膜ヘルニア及び心室中隔欠損が、625 mg/kg群で屈曲尾  
301 及び後肢湾曲がみられた。連続投与では250 mg/kg群で、頭蓋脊椎裂、横隔膜ヘルニア  
302 、屈曲尾、腹壁裂等が有意に増加した。心室中隔欠損は50 mg/kg以上のすべてのASA  
303 投与群において認められたが、250 mg/kg群のみ有意な増加であった。この試験では母  
304 動物、胚・胎児ともにNOELは求まらなかった(Gupta et al. 2003) (UK DWI DEFR  
305 A, 2011)。  
306 ・ウサギ (NZW) を用い、妊娠7日から19日までアセチルサリチル酸 (ASA)  
307 の0、125、250 または350 mg/kg/日を経口投与した。母動物では、250及び350 mg/kg  
308 投与群において死亡、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。胎児体重は、350  
mg/kg投与群において有意に減少した。ASA投与に起因した胎児の外表、骨格及び内臓

309 奇形は認められなかった(Cappon et al., 2003)。なお、この試験において著者らによる  
310 NOELについての言及はなかった (UK DWI DEFRA, 2011)。

311

312

313

## カ 遺伝毒性

314 ・アスピリンは*in vitro*において、細菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化の有無に  
315 かかわらず陰性であった。染色体異常試験ではチャイニーズハムスター肺線維芽細胞で代  
316 謝活性化の有無にかかわらず陰性であったが、ヒト線維芽細胞で陽性の結果も得られて  
317 いる。ヒト白血球を用いた場合、陰性と弱い陽性の結果が得られている。小核試験では  
318 CHL/IU細胞で弱い陽性、ラット腎線維芽細胞で陰性であった。

319 ・*In vivo*ではマウス骨髄細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で弱い陽性、染色体異常試  
320 験で陰性の結果が得られている。

321

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、1535、1537、98、1538 0.5~500 µg/plate (-S9/+S9) (NLM CCRIS 2009)	-
		ネズミチフス菌 TA100、1535、97、98、1~100 及び3~333µg/plate (-S9/+S9) (NLM CCRIS 2009)	-
		ネズミチフス菌 TA1537、1538、98、100 大腸菌WP2uvrA、1~1000 µg/plate (+S9) (NLM CCRIS 2009)	-
		大腸菌WP2uvrA 0.3~333.3 µg/plate (-S9/+S9) (NLM CCRIS 2009)	-
		ネズミチフス菌 TA98、100、0.1~10 mg/plate (-S9/+S9) (NLM CCRIS 2009)	-
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞V79 (±代謝活性化) 10 <sup>-2</sup> M (881 µg/mL) (Müller et al. 1991)	-
		ヒト線維芽細胞 100、250 µg/mL (代謝活性化なし) (Meisner, 1972)	+
		ヒト白血球 0.1~300 µg/mL (Mauer et al. 1970)	-
		ヒトリンパ球 75、150、300 µg/mL 72時間(代謝活性化なし) (Watanabe 1982)	+

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
	小核試験	CHL/IU細胞 160~1250 µg/mL (-S9) 625~2500 µg/mL (+S9) (Matsushima et al. 1999)	(+) —
		ラット腎線維芽細胞 NRK-49F 5、10、20 M M、(代謝活性化なし) (NLM CCRIS 2009)	—
In vivo	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞 100 mg/kg体重、腹腔内及び経口投与 (Giri et al.1996)	(+)
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞 100 mg/kg体重、腹腔内及び経口投与 (Giri et al.1996)	—

— : 陰性    + : 陽性    (+) : 弱陽性

#### キ 発がん性

##### 吸入ばく露

・調査した範囲内では報告は得られていない。

##### 経口投与/経皮投与/その他の経路等

・調査した範囲内では報告は得られていない。(げっ歯類を用いた2年間の生涯投与によるがん原性試験の報告はない。

・OTC医薬品のアスピリンについて、医家向けの説明書 (professional labeling) の使用上の注意 (precautions) の項に「アスピリンを0.5%含有する餌のラットへの68週間投与に発がん性はなかった。」との記載指示がある (FDA 2013)。

・Carcinogenic Potency Database (NLM CPDB, 2007)におけるCancer Test Summaryの判定は、ラット、マウスともに“no positive”である。判定“no positive”は、次のように定義されている: If all experimental results in the CDPB are negative in a sex-species group, “no positive” appears.

【参考】US CPDBでは、約1年間のアスピリン単独投与群が含まれている5件のtumor inhibition 試験成績 (Macklin 1980; Chang Tsung-Hsien 1983; Sakata 1986; Reddy 1993; Yanagi 1993) を基にアセチルサリチル酸のラット、マウスにおけるがん原性をそれぞれ“not positive”と総括している。

#### ク 神経毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

以下は、医療用のアセチルサリチル酸(アスピリン)製剤を用いた試験結果である。

#### ア 急性毒性



351 ・アセチルサリチル酸（アスピリン）100 mgを含有するフィルムコート錠（バイアスピ  
352 リン®）及びアスピリン腸溶錠300 mgを日本人健康成人男子6例に空腹時単回経口投与  
353 した際、各種検査・観察項目において、アスピリン投与に起因すると考えられる異常所  
354 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ことが報告されている  
355 （バイアスピリンIF 2014）。

356

357 ・アセチルサリチル酸（アスピリン）の過量投与では、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴  
358 、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  
359 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ことが報告され  
360 ている。耳鳴等の過量投与の初期徴候は、血漿中サリチル酸濃度が約200 $\mu$ g/mLに達す  
361 ると認められる。また、300 $\mu$ g/mL以上で中毒症状を起こし、重度の毒性作用は400 $\mu$ g/  
362 mLを超えると発現する（アスピリンIF 2012、バイアスピリンIF 2014）。

363

#### 364 イ 刺激性及び腐食性

365 ・アセチルサリチル酸は、眼、粘膜、上部気道及び皮膚に対する刺激物質である。眼に接  
366 触すると刺激性を示し、結膜潰瘍と角膜損傷を起こす。また、アセチルサリチル酸の急  
367 性ばく露によって眼の発赤及び流涙、鼻漏、咽頭痛、皮膚の発赤及び腫脹が起こりえる  
368 ことが報告されている（DHHS 1992）。

369

#### 370 ウ 感作性

371 ・呼吸器感作性の知見があり（ACGIH(2001)、IUCLID(2000))、吸入するとアレルギー  
372 、喘息または呼吸困難を起こすおそれのあることが報告されている（NITE GHS 20  
373 08）。

374

375 ・アスピリン投与に起因する有害事象として、過敏症の所見（急性アナフィラキシー、  
376 血管性浮腫、喘息、気管支痙攣、喉頭水腫、蕁麻疹）が報告されている（FDA 2013  
377 ）。

378

379 ・アスピリン過敏症（aspirin hypersensitivity）または不耐症と呼ばれる公知の所見が  
380 報告されている（Goodman and Gilman's 1990）。

#### 381 【参考】

382 アスピリン過敏症／不耐症とは、アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID  
383 ）服薬後数十分～3時間以内に現れる過敏症状のことである。喘息発作（いわゆる  
384 アスピリン喘息）または鼻炎を呈する気道型と、蕁麻疹ときに血管浮腫を生じる皮膚  
385 型に大別される。気道型では慢性副鼻腔炎や鼻茸の合併、嗅覚低下を示す例が多く、  
386 皮膚型は慢性蕁麻疹患者でよく見られる。発症頻度については、日本での正確なデー  
387 タはないが、喘息患者におけるアスピリン喘息の比率は、厚生省成人気管支喘息研究  
388 班のアンケートで7.7%と報告されている（橋本洋一郎,2006）。

389

390 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

391 ・アセチルサリチル酸（アスピリン）100mgを含有するフィルムコート錠（バイアスピ  
392 リン®）の市販後調査試験（ドイツ）において安全性が検討された結果、調査症例273  
393 9例中、副作用発現症例数は73例（副作用発現件数は87件）、副作用発現率は2.67%（  
394 73/2739）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、消化管出  
395 血、潰瘍等）が2.81%、血小板・出血凝血障害（血腫、網膜出血等）が0.15%、皮膚  
396 ・皮膚付属器障害（発疹）が0.07%、中枢・末梢神経系障害（めまい）が0.04%及び  
397 赤血球障害（貧血）が0.04%であったことが報告されている（バイアスピリンIF 201  
398 4）。

399

## 400 オ 生殖毒性

401 ・アセチルサリチル酸（アスピリン）についてヒトの生殖発生に関する疫学研究は行わ  
402 れていないが、多くの臨床研究において様々な用量のアスピリンの妊婦に対する安全  
403 性が考察されている。しかしながら所見に一貫性はなく、いくつかの症例では母親及  
404 び胎児への影響の可能性を示唆するものがあるものの、因果関係は確立されていない  
405 。アスピリンは妊娠期間中最も頻繁に服用される医薬であり、妊娠高血圧あるいは早  
406 産の予防などにおいて有益な影響をもたらす可能性も示唆されている(UK DWI DEF  
407 RA, 2011)。

408

409 ・アセチルサリチル酸（アスピリン）を医薬品として使用する際、妊婦、産婦、授乳婦  
410 等への投与については、次のような使用上の注意喚起がなされている。

411 (1)出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。[理由：妊娠期間の延長、動脈管  
412 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  
413 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  
414 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、  
415 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  
416 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  
417 あらわれたとの報告がある。

418 (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  
419 婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

420 [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  
421 、過期産につながるおそれがある。]

422 (3)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが  
423 報告されている。]（バイアスピリンIF, 2014）

424

## 425 カ 遺伝毒性

426 ・アセチルサリチル酸2.4g/人/日を1ヶ月間反復経口投与したヒトのリンパ球に染色体  
427 損傷の証拠はなかったとの報告がある(EMEA, 1999)。

428

## 429 キ 発がん性

430 ・アセチルサリチル酸による高齢者への長期治療によって腎臓がんのリスクが増加した

431 ことが示唆されていた(Paganini-Hill et al., 1989)が、この所見は他の試験成績すな  
432 わち低用量アスピリンの長期治療（最小9年間）は結腸直腸がん及び大腸腺腫の発現  
433 頻度を低下させるとの所見(Friis et al., 2003, Dube et al., 2007)により支持され  
434 ていない（UK FREA 2011）との報告がある。

435

#### 436 発がんの定量的リスク評価

437 US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot等のユニットリスクに関する情報はない。

438

#### 439 発がん性分類

440 IARC：情報なし

441 産衛学会：情報なし

442 EU CLP：情報なし

443 NTP 12<sup>th</sup>：情報なし

444 ACGIH：情報なし

445

#### 446 ク 神経毒性

- 447 ・アセチルサリチル酸は、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  
448 、プロスタグランジン生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）  
449 の抑制による中枢作用によって鎮痛作用を、また、視床下部の体温調節中枢に作用し  
450 、末梢血管の血流量を増加させて熱放散をたかめること、及びプロスタグランジン生  
451 合成抑制などにより解熱作用を現すとされている（アスピリン添文，2014）。
- 452 ・高用量のサリチル酸は中枢神経刺激（神経過敏、痙攣）に続き中枢神経系の抑制をき  
453 きたす。また、より高用量域では、延髄機能が抑制され、中枢性呼吸麻痺ならびに血管  
454 運動中枢抑制に続発して循環虚脱が起きる可能性が報告されている（IPCS INCHEM  
455 ）。
- 456 ・アスピリン（アセチルサリチル酸）投与による中枢神経系の有害反応として、興奮、  
457 脳浮腫、昏睡、錯乱、眩暈、頭痛、硬膜下及び頭蓋内出血、傾眠、痙攣が報告されて  
458 いる（FDA，2013）。

459

#### 460 (3) 許容濃度の設定

461 ACGIH TLV-TWA：5mg/m<sup>3</sup>（1980：設定年）（ACGIH 2001）

462 勧告根拠：アセチルサリチル酸の職業的許容濃度としてTLV-TWA 5 mg/m<sup>3</sup>が勧告され  
463 る。この値は、皮膚、眼及び胃への刺激、アナフィラキシー様病態、血液凝固時間延長  
464 及び血小板凝集障害の可能性を最小化することを意図している。

465 Skin、SEN、Carcinogenicity notations及びTLV-STELについては、勧告に資するに十  
466 分なデータがない。

467

468 日本産業衛生学会：情報なし

469 DFG MAK：情報なし

470 NIOSH：5 mg/m<sup>3</sup>

471 UK WEL : 5 mg/m<sup>3</sup>

472 参考文献

- (ACGIH 2001) Acetylsalicylic Acid: TLV® Chemical Substances 7th Edition Documentation, ACGIH® Publication #7DOC-012
- (Bareggi et.al, 1998 ) Bareggi SR, Pirola R, De Benedittis G. Skin and plasma levels of acetylsalicylic acid: a comparison between topical aspirin/diethyl ether mixture and oral aspirin in acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(3):231-5.
- (Cappon et al., 2003) Cappon, G.D., Gupta, U., Cook, J.C., et al. Comparison of the Developmental Toxicity of Aspirin in Rabbits when Administered Throughout Organogenesis Or during Sensitive Windows of Development. Birth Defects Research - Part B. Developmental and Reproductive Toxicology, 2003; 68(1), 38-46.
- (DHHS 1992) OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH GUIDELINE FOR ACETYLSALICYLIC ACID, page 2, Health Hazard Information, Summary of Toxicology, 2.Effects on Humans, US Department of Health and Human Services
- (EMA, 1999) CVMP Acetylsalicylic acid & salts Summary Report (1), EMA/MRL/695/99-FINAL, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines and Inspections.  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500011371.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500011371.pdf))
- (FDA 2013) Aspirin comprehensive prescribing information; FDA CFR - Code of Federal Regulations Title 21 2013  
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=343.80>)
- (Giri et al.1996) Giri AK, Adhikari N, Khan KA. Comparative genotoxicity of six salicylic acid derivatives in bone marrow cells of mice. Mutat Res. 370:1-9. 1996.
- (Goodman and Gilman, 1990) Aspirin Hypersensitivity, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed,Chap.26 pp652. MacMillan, New York (1990)
- (Gupta *et al.*, 2003) Gupta, U., Cook, J.C., Tassinari, M.S., et al. Comparison of Developmental Toxicology of Aspirin (Acetylsalicylic Acid) in Rats using Selected Dosing Paradigms. Birth Defects Research - Part B. Developmental and Reproductive Toxicology, 2003; 68(1), 27-37.
- (ICSC 1998) 国際化学物質安全性カード アセチルサリチル酸 ICSC番号:0822 (更新日 1998 03)
- (IPCS INCHEM ) IPCS, INCHEM Acetylsalicylic acid, 9. CLINICAL EFFECTS, 9.4.3 Neurological

- (Matsushima et al. 1999) Matsushima T, Hayashi M, Matsuoka A, Ishidate M Jr, Miura KF, Shimizu H, Suzuki Y, Morimoto K, Ogura H, Mure K, Koshi K, Sofuni T. Validation study of the in vitro micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis* 14: 569-80, (1999)
- (Mauer et al. 1970) Mauer I, Weinstein D, Solomon HM. Acetylsalicylic acid: no chromosome damage in human leukocytes. *Science*. 69:198-201. 1970.
- (Meisner, 1972) Meisner LF, Inhorn SL., Chemically-induced chromosome changes in human cells in vitro. *Acta Cytol.* 1972; 16(1):41-7.
- (Müller et al. 1991) Müller L, Kasper P, Madle S. Further investigations on the clastogenicity of paracetamol and acetylsalicylic acid in vitro. *Mutat Res.* 263:83-92. 1991
- (Momma et.al., 1983) Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins.* 1983 Oct;26(4):631-43.
- (NITE GHS 2008) NITE化学物質管理分野 GHS分類結果 健康に対する有害性 2 皮膚腐食性／刺激性  
(<http://www.safe.nite.go.jp/ghs/0633.html>)
- (NLM CCRIS 2009) US National Library of Medicine(NLM), TOXNET, Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS) : ASPIRIN CASRN: 50-78-2  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/ccris.htm>
- (NLM CPDB, 2007) US National Library of Medicine(NLM), TOXNET, the Carcinogenic Potency Database (CPDB),Aspirin (CAS 50-78-2)  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/ASPIRIN.html>)
- (NLM HSDB 2008) US National Library of Medicine(NLM), TOXNET, Hazardous Substances Data Bank (HSDB) ACETYLSALICYLIC ACID CASRN: 50-78-2  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~XRRdHd:1>)
- (Pirola et.al., 1998) Pirola R1, Bareggi SR, De Benedittis G. Determination of acetylsalicylic acid and salicylic acid in skin and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998;705(2):309-15.
- (UK DWI DEFRA, 2011) Research Report re Risk assessment-Chemical: Desk-based study of current knowledge on Veterinary Medicines in drinking water and estimation of potential levels. pp 83-88 APPENDIX 3 Toxicity profiles for the priority study compounds, Acetylsalicylic acid  
(<http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi70-2-235.pdf>)
- (Watanabe 1982) Watanabe M. Cytogenetic effects of antipyretic analgesics on human lymphocytes. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 37:673-85. 1982.
- (アスピリンIF 2012) アスピリン「バイエル」医薬品インタビューフォーム改訂第3版 2012

- ・ (アスピリンPI 2014) 日本薬局方アスピリン アスピリン「メタル」®添付文書 2014
- ・ (化工日 2014) 化学工業日報社：16514の化学商品 (2014)
- ・ (バイアスピリンIF, 2014) バイアスピリン®錠100mg医薬品インタビューフォーム第10版 2014
- ・ (バイアスピリンPC 2009) バイアスピリン®錠 製品情報概要 2009  
([http://www.bayer-hv.jp/hv/files/pdf.php/1009\\_BAS\\_gaiyo\\_1210.pdf?id=17510f6dfc303fbc1e1d09f391e7e2ff8](http://www.bayer-hv.jp/hv/files/pdf.php/1009_BAS_gaiyo_1210.pdf?id=17510f6dfc303fbc1e1d09f391e7e2ff8))
- ・ (橋本洋一郎, 2006) “アスピリン (NSAID)不耐症とは何か” 2006 in Web. BAYASPIRIN.jp、  
(<http://www.bayaspirin.jp/ja/home/antiplatelet-agent/antithrombotic-therapy/qa-9.php>)
- ・ (長浜 他、1966) 長浜萬蔵・秋山憲敏・三木徳彦 サリチル酸剤 (アセチル・サリチル酸およびフェニール・サリチル酸) 投与による奇形の実験的発生. 先天異常 1966 6: 20-31,
- ・ (豊島 他, 1976) 豊島滋, 佐藤博, 佐藤隆一3), 佐藤七平3), 鈴木信夫3), 小池啓昭4), 清重達夫4), 小沢清貴4), 長畑哲二4), 岩崎節夫, 緩衝アスピリン剤の安全性に関する研究 - 経口投与による急性毒性ならびに亜急性毒性について 基礎と臨床 1976 10(8): 1925 - 1939