

リスク評価書

No. 102 (初期)

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

目 次

本文	2
別添 1 有害性総合評価表	11
別添 2 有害性評価書	15
別添 3 ばく露作業報告集計表	27
別添 4 標準測定分析法	28

1 1 物理化学的性質

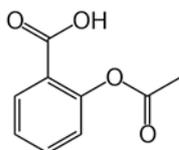
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名称：アセチルサリチル酸

4 別名：アスピリン、*o*-アセトキシ安息香酸、2-(Acetyloxy)benzoic acid、Acetylsalicylic acid、
5 2-Acetoxybenzoic acid、Aspirin

6 化学式：C₉H₈O₄ / CH₃COOC₆H₄COOH

7 構造式：



8

9 分子量：180.2

10 CAS番号：50-78-2

11 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

12 (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°C(沸点以下)で分解

蒸気圧：およそ0.004Pa（20°C）

融 点：135°C

引火点（C.C.）：250°C

発火点：500°C

溶解性（水）：0.25 g/100 mL（15°C）

オクターブ/水分配係数 log Pow：1.19

換算係数：1 ppm=7.36 mg/m³（25°C）

1 mg/m³=0.136 ppm（25°C）

13 (3) 物理的・化学的危険性

14 ア 火災危険性：可燃性。

15 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。

16 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。

17 エ 化学的危険性：水溶液は弱酸である。

18 (4) 製造・輸入量、用途等

19 製造・輸入数量：

20 48,960 kg（2017年、輸入）、1,758,093千錠（100mg）（平成30年/薬事工業生産動態統計）

21 用途：解熱鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬

22 製造業者：マイラン製薬、塩野義製薬、バイエル薬品

23 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

24 (1) 発がん性

25 ○ 判断できない

26 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
27 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

28 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
29 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
30 向けの説明書 (professional labeling) の使用上の注意 (precautions) の項に「アス
31 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
32 するよう指示している。

33

34 (各評価区分)

35 IARC : 設定なし

36 産衛学会 : 設定なし

37 EU CLP : 設定なし

38 NTP 14th : 設定なし

39 ACGIH : 設定なし

40 DFG : 設定なし

41

42 閾値の有無 : あり

43 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

44 発がんの定量的リスク評価 : 調査した範囲で報告なし

45 (2) 発がん性以外の有害性

46 ○急性毒性

47 致死性

48 ラット

49 経口毒性 : $LD_{50} = 1,360 \text{ mg/kg}$ 体重

50 マウス

51 経口毒性 : $LD_{50} = 1,100 \text{ mg/kg}$ 体重

52 ウサギ

53 経口毒性 : $LD_{50} = LD_{50} = 1,800 \text{ mg/kg}$ 体重

54 経皮毒性 : $LD_{50} =$ 調査した範囲で報告なし

55

56 健康影響

57 ・ 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性
58 アルカローシスである。

59

60 ○皮膚刺激性／腐食性 : あり

61 根拠 :

62 ・ ヒトで粘膜、上部気道及び皮膚に対する刺激物質である。

63 ・ 動物試験では刺激性は弱いと報告されている。

64

65 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性 : あり

66 根拠 :

- 67 ・ 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。
68 ・ ウサギで中程度の刺激性があると報告されている。

69

70 ○皮膚感作性：判断できない

71 根拠：定性的には蕁麻疹などの報告があるが、調査した範囲でその他の報告はなく、評価で
72 きない。

73

74 ○呼吸器感作性：あり

75 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
76 こすおそれのあることが報告されている。

77

78 ○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）

79 （ラット、経口、3ヶ月）

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
82 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、
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変
85 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/m³

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/10m³ = 45 mg/m³

92

93 ○生殖毒性：あり

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
97 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
98 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
99 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・
100 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
101 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
102 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
103 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
104 250 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
105 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
106 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

107 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
108 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
109 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
110 もに NOEL は求まらなかった。
111 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
112 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
113 NOAEL=125 mg/kg とした。

114

115 不確実係数 UF = 10

116 根拠：種差 (10)

117 評価レベル = 75 mg/m³

118 計算式：125 mg/kg 体重×60 kg/10m³×1/10 (種差) =75 mg/m³

119

120 ○遺伝毒性：なし

121 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
122 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
123 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陰
124 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
125 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結果
126 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
127 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
128 ついて、医家向けの説明書 (professional labeling) の使用上の注意 (precautions)
129 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かった。しか
130 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
131 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
132 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
133 た。

134 生殖細胞変異原性：以上の他に、調査した範囲で報告なし

135

136 ○神経毒性：あり

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て、
139 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
140 で報告されている。

141 (3) 許容濃度等

142 ACGIH：TWA: 5 mg/m³ (1980 年設定)

143 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/m³ が勧告される。こ
144 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
145 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、

146 Carcinogenicity notations 及び TLV-STEL については、勧告に資するに十分なデ
147 ータがない。

148

149 日本産業衛生学会：設定なし

150 DFG MAK：設定なし

151 NIOSH：REL 5 mg/m³

152 OSHA：設定なし

153 UK：WEL LTEL 5 mg/m³（提案理由は非公開）

154 (4) 評価値

155 ○一次評価値：なし

156 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
157 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

158 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合
159 に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

160

161 ○二次評価値：5 mg/m³

162 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。

163 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に
164 も、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推
165 測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」
166 に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を
167 採用している。

168 3 ばく露実態評価

169 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

170 アセチルサリチル酸の有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出があった
171 (詳細は別添 3)。なお、主な用途は「対象物質の製造」及び「他製剤の原料」で、主な作業の
172 種類は「移送、秤量作業」、「清掃作業」及び「打錠作業」であった。

報告数	6事業場	計6件
年間製造・取扱量	～500kg未満	20%
	500kg～1t未満	
	1t～10t未満	40%
	10t～100t未満	40%
	100t～1000t未満	
	1000t～	
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	
	1～1000未満	100%
	1000～	
1日当たり 作業時間	～15分未満	
	15分～30分未満	
	30分～1時間未満	20%
	1時間～3時間未満	40%
	3時間～5時間未満	
	5時間～	40%
発散抑制措置	密閉化設備	14%
	局所排気装置	57%
	プッシュプル	
	全体換気装置	29%

173

174 (2) ばく露実態調査結果

175 有害物ばく露作業報告のあった6事業場のうち2事業場* (平成28年度1事業場及び平成
176 29年度1事業場) を選定してばく露実態調査を実施した。

177 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する4人について個人ばく露測定を行うとと
178 もに、1単位作業場について作業環境測定のア測定、3地点についてスポット測定を実施した。
179 個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度(8時間TWA)
180 を算定した。

181 (※事業場数が少ないことに鑑み、一次調査の回答が無かった事業場にも個別に打診し、3
182 事業場を候補事業場としていたが、うち1事業場で対象物質の取扱いが無くなったため、
183 最終的に2事業場を対象とした。)

184 ○測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)

185 ・サンプリング:

186 GB-100R(ガラス繊維ろ紙)/T60A20(テフロンバインダーろ紙)を用いて捕集

187 ・分析法:HPLC法(UV)

188 ○対象事業場における作業の概要

189 対象事業場におけるアセチルサリチル酸の用途は、「対象物質の製造」及び「他製剤の原
190 料」であった。

191 アセチルサリチル酸のばく露の可能性のある主な作業(その1回当たり作業時間)は、「移

192 送、秤量作業」(120 分間前後)、「清掃作業」(60 分間前後)、「打錠作業」等(75~120 分間
193 程度)、「対象物質の小分け作業」等(片付け含め 30 分間)であった。

194 また、作業環境は、調査した作業は全て屋内で行われており、特に製薬に係る作業はクリ
195 ーンルーム内で実施されていた。ばく露防止対策としては、クリーンルーム内では、作業
196 者はクリーンルーム用作業衣とマスク・手袋(布製)を着用し、集じん機バグフィルター清掃
197 時は使い捨て式防じんマスクを装着して作業を行っていた。また、「対象物質の小分け作業」
198 の実施場所には局所排気装置が設置されていたほか、使い捨て式防じんマスクが使用されて
199 いた。

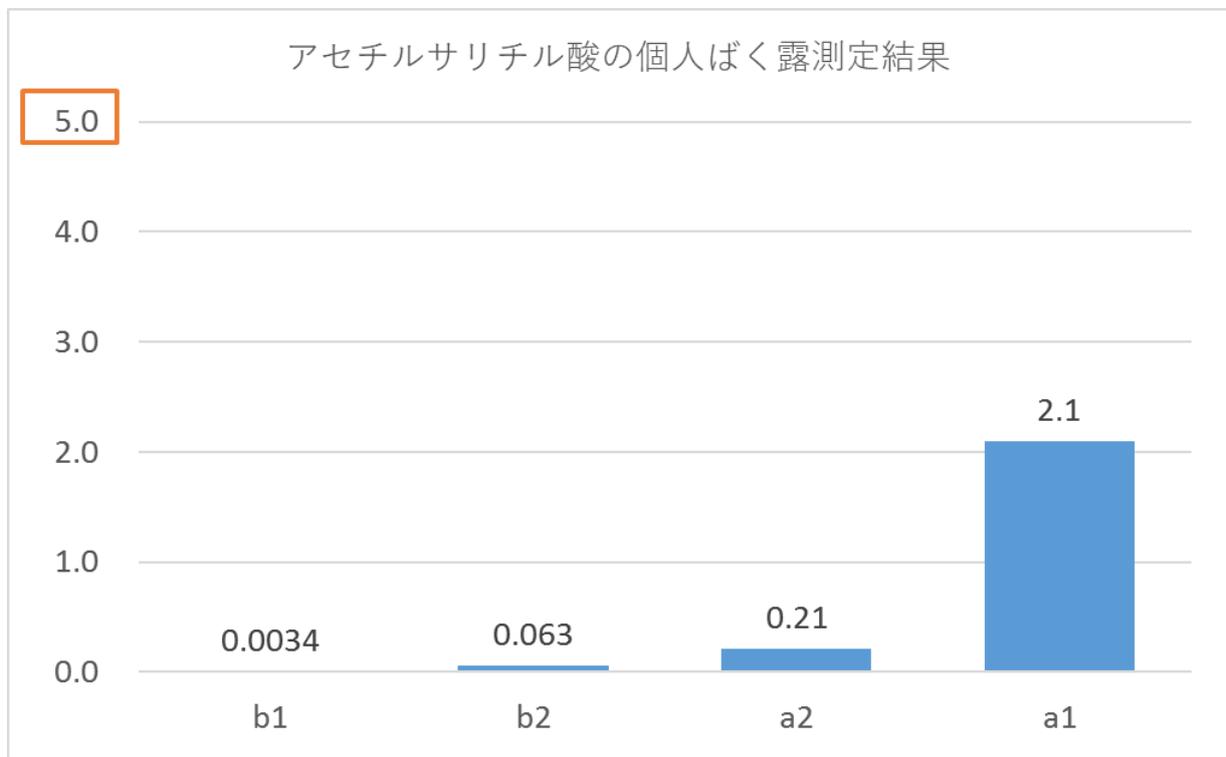
200 ○測定結果

201 測定は、4 人の労働者に対し実施し、その 4 データを評価データとして採用した。

202 個人ばく露測定の結果から、8 時間 TWA の最大値は、対象物質の移送、秤量作業中に測
203 定された 2.1 mg/m^3 であった。(データ数 $N < 5$ のため、区間推定上側限界値(信頼率 90%、
204 上側 5%)は計算しない。)

205 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定(区間推定上側限界値又はば
206 く露最大値の高い方を最大値とする。)に準拠し、8 時間 TWA の最大値の 2.1 mg/m^3 となる
207 が、二次評価値に比べると低い TWA 値を示した。

208 なお、スポット測定の実測データの最大値は、対象物質の移送、秤量作業における 0.134
209 mg/m^3 であり、1 回の作業時間は各約 180 分間、週当たり 2 回の作業であった。



210

211

表：ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業(測定中の実施時間)
a1	移送、秤量作業(135分間)
	移送、秤量作業(115分間)、清掃作業(60分間)

a2	打錠作業（75分間）、清掃作業（65分間） 打錠作業及びその後自動運転の監視等（118分間）
b2	対象物質の小分け作業（20分）片付け（10分）
b1	対象物質の小分け作業（20分）片付け（10分）

212

表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	N = 4
コルモゴロフ・スミルノフ検定	N<5 のため計算できない
測定データの最大値（TWA 値）	2.1 mg/ m ³
対数正規分布の適合を判定できないため、区間推定上側限界値を表示しない	
N<10 のため区間推定上側限界値の計算を行わない	
二次評価値	5 mg/m ³

213 4 リスクの判定及び今後の対応

214 以上のとおり、アセチルサリチル酸の製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（8時間 TWA
215 の最大値）2.1 mg/m³は二次評価値 5 mg/m³を下回っており、経気道からのばく露のリスクは低
216 いと思われる。また、本物質について、日本産業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告
217 はなされていない。

218 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメントの
219 義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、本物質
220 が皮膚刺激性／腐食性、眼に対する重篤な損傷性／刺激性、呼吸器感受性、がある物質であるこ
221 とを踏まえてリスクアセスメントを実施し、自主的なリスク管理を行うことが必要である。

表：ばく露実態調査集計表

	対象事業場数 (※1)	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均(※1)	8時間TWA 平均(※2)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※4)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※5)	最大(※3)
1 ばく露作業報告 対象物の製造	1	2	0.047	0.033	0.063	1	0.0320	0.03	1	0	0
2 ばく露作業報告 対象物を含有する製 剤その他の物の製造 を目的とした原料と しての使用	1	2	1.619	1.155	2.10	2	0.071	0.134			
計	2	4	0.833	0.594	2.10	3	0.058	0.134	1	0	0

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添1：有害性総合評価表

224 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>ラット吸入毒性：LC₅₀ = 報告なし 経口毒性：LD₅₀ = 1,360 mg/kg体重</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 報告なし 経口毒性：LD₅₀ = 1,100 mg/kg体重</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 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： ・ヒトで粘膜、上部気道及び皮膚に対する刺激物質である。 ・動物試験では刺激性は弱いと報告されている。</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、全身性アレルギーであり、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：判断できない</p> <p>根拠：定性的には蕁麻疹などの報告があるが、調査した範囲でその他の報告はなく、評価できない。</p> <p>呼吸器感作性：あり</p> <p>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：</p> <p>(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ヶ月間連続経口投与したところ、750及び1500mg</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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 根拠：種差 (10)、試験期間 (5) 評価レベル = 45mg/m³ 計算式：375(NOAE) mg/kg体重×1/10 (種差) ×1/5 (試験期間) = 7.5 mg/kg/日 吸入に換算：7.5 mg/kg/日×60kg/10m³ = 45mg/m³</p>
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 根拠：種差 (10) 評価レベル =75 mg/m³ (10.2 ppm) 計算式：125 mg/kg体重×60 kg/10m³×1/10 (種差) =75 mg/m³</p>
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし

有害性の種類	評価結果
	<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> <p>生殖細胞変異原性：以上の他に、調査した範囲で報告なし</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 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。</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： TWA 5 mg/m³、STEL 設定なし、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/m³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>

有害性の種類	評 価 結 果
	<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 derived 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).</p>

別添2：有害性評価書

225

226 物質名：アセチルサリチル酸

227

228 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 1998) (NITE CHRIP)

229 名 称：アセチルサリチル酸

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

232 化学式： $C_9H_8O_4$ / $CH_3COOC_6H_4COOH$

233 分子量：180.2

234 CAS番号：50-78-2

235 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

236

237 2. 物理化学的情報

238 (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 引火点 (C.C.)：250 °C
結晶または白色の結晶性粉末。

比重：1.4 g/cm³

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/m³ (25°C)

1mg/m³= 0.136 ppm (25°C)

239

240 (2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 1998)

241 ア 火災危険性 : 可燃性。

242 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。

243 ウ 物理的危険性：粉末や顆粒状で空気と混合すると、粉塵爆発の可能性はある。

244 エ 化学的危険性：水溶液は弱酸である。

245

246 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2014)

247 生産量：

248 輸入量：74,200 kg

249 用途：解熱鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬

250 製造業者：マイラン製薬、塩野義製薬、バイエル薬品

251

252 4. 健康影響

253

254

255 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

256 ・吸入及び腹腔内投与による体内動態
257 調査した範囲内では報告は得られていない。
258
259 ・経皮投与による体内動態（ヒト）
260 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状
261 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
262 （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
263 ASA、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,
264 1998, Pirola et.al., 1998)。
265
266 ・経口投与による体内動態（ヒト）
267 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。
268 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
269 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
270 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
271 果）、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
272 サリチル酸は血漿中にほぼ検出されなくなる。
273 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
274 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
275 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（
276 100 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
277 µg/mL）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
278 ル酸が増加する結果、重度の毒性が発現する。
279 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
280 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
281 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
282 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
283 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
284 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
285 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
286 を超えるほど延長することがある。
287 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
288 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
289 約75%）、グルクロン酸抱合体（Acyl glucuronide約5、phenolic glucuronide 約
290 10%）、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
291 2014、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、
292 FDA 2013）。
293
294 (1) 実験動物に対する毒性
295 ア 急性毒性

296 致死性

297 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 ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD ₅₀	1,100 mg/kg体重 ¹⁾	1,500 mg/kg体重 ¹⁾	1,800 mg/kg体重 ²⁾
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
腹腔内LD ₅₀	情報なし	情報なし	500 mg/kg体重 ²⁾

298 1) ACGIH 2001、2) NLM HSDB 2008

299 健康影響

300 ・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
301 性アルカローシスである (EMEA 1999)。

302

303 イ 刺激性及び腐食性

304 皮膚腐食性／刺激性

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

306

307 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

308 ・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)。

309

310 ウ 感作性

311 呼吸器感作性

312 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

313

314 皮膚感作性

315 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

316

317 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)

318 吸入ばく露

319 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

320

321 経口投与

322 ・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
323 間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
324 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、
325 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
326 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
327 10例中8例であった。これら死亡例の過半数以上は、いずれも衰弱死であった (バイア
328 スピリンIF 2014) (豊島 他, 1976)。

329

330 オ 生殖毒性

331 吸入ばく露

332 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

333

334 経口投与/経皮投与/その他の経路等

335 ・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
336 （アスピリン）の165、330、660mg/kg/日をそれぞれ経口投与した。その結果、
337 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、
338 胎児の吸収及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
339 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
340 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
341 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
342 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
343 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～
344 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
345 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（長浜他、
346 1966）。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の動脈
347 管に弱い収縮が報告されている（Momma et.al., 1983）（バイアスピリンIF 2014）。

348 ・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
349 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、
350 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
351 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
352 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
353 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
354 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
355 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
356 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
357 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
358 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、
359 625 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
360 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
361 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
362 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（Gupta et
363 al. 2003）（UK DWI DEFRA, 2011）。

364 ・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）の0、125、250 または350 mg/kg/日を経口投与した。
365 母動物では、250及び350 mg/kg投与群において死亡、体重増加抑制及び摂餌量の低下
366 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
367 起因した胎児の外表、骨格及び内臓奇形は認められなかった（Cappon et al., 2003）。
368 なお、この試験において著者らによるNOELについての言及はなかった（UK DWI
369 DEFRA, 2011）。

370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379

カ 遺伝毒性

- 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。
- *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、染色体異常試験で陰性の結果が得られている。

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 ⁻² 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)	+	
	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 MM、(代謝活性化なし) (NLM CCRIS 2009)	-	
	<i>In vivo</i>	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)	(+)

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
	染色体異常試験	マウス骨髓細胞 100 mg/kg体重、腹腔内及び経口投与 (Giri et al.1996)	—

380 —：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性

381

382 キ 発がん性

383 吸入ばく露

384 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

385

386 経口投与/経皮投与/その他の経路等

387 ・ 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。

388
389 ・ 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)。

390
391 ・ Carcinogenic Potency Database (NLM CPDB, 2007)におけるCancer Test

392 Summaryの判定は、ラット、マウスともに “no positive”である。判定“no positive”
393 は、次のように定義されている： If all experimental results in the CDPB are
394 negative in a sex-species group, “no positive”appears.

395
396 【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
397 inhibition 試験成績 (Macklin 1980; Chang Tsung-Hsien 1983; Sakata 1986;
398 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
399 ん原性をそれぞれ“not positive”と総括している。

400

401 ク 神経毒性

402 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

403

404 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

405 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。

406 ア 急性毒性

407 ・ 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
408 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
409 与した際、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
410 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ことが報告され
411 ている (バイアスピリンIF 2014)。

412 ・ 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
413 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
414 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
415 告されている。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

416 200 μ g/mLに達すると認められる。また、300 μ g/mL以上で中毒症状を起こし、重度の
417 毒性作用は400 μ g/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
418 2014）。

419

420 イ 刺激性及び腐食性

421 ・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
422 接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
423 の急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
424 りえることが報告されている（DHHS 1992）。

425

426 ウ 感作性

427 ・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
428 一、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
429 2008）。

430 ・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、
431 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
432 2013）。

433 ・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
434 報告されている（Goodman and Gilman's 1990）。

435 【参考】

436 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
437 （NSAID）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
438 （いわゆるアスピリン喘息）または鼻炎を呈する気道型と、蕁麻疹ときに血管浮腫
439 を生じる皮膚型に大別される。気道型では慢性副鼻腔炎や鼻茸の合併、嗅覚低下を
440 示す例が多く、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
441 本での正確なデータはないが、喘息患者におけるアスピリン喘息の比率は、厚生省
442 成人気管支喘息研究班のアンケートで7.7%と報告されている（橋本洋一郎,2006）。

443

444 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）

445 ・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
446 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
447 2739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
448 2.67%（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、
449 消化管出血、潰瘍等）が2.81%、血小板・出血凝血障害（血腫、網膜出血等）が
450 0.15%、皮膚・皮膚付属器障害（発疹）が0.07%、中枢・末梢神経系障害（めまい）
451 が0.04%及び赤血球障害（貧血）が0.04%であったことが報告されている（バイアス
452 ピリンIF 2014）。

453

454 オ 生殖毒性

455 ・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

456 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
457 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
458 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
459 い。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
460 早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
461 DEFRA, 2011)。

462

463 ・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
464 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。

465 (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
466 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
467 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
468 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
469 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
470 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
471 出血異常があらわれたとの報告がある。

472 (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
473 る婦人には、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
474 と。[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
475 の延長、過期産につながるおそれがある。]

476 (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
477 報告されている。]（バイアスピリンIF, 2014）

478

479 カ 遺伝毒性

480 ・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
481 損傷の証拠はなかったとの報告がある(EMEA, 1999)。

482

483 キ 発がん性

484 ・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
485 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
486 な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
487 発現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
488 れていない（UK FREA 2011）との報告がある。

489

490 発がんの定量的リスク評価

491 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。

492

493 発がん性分類

494 IARC：情報なし

495 産衛学会：情報なし

496 EU CLP : 情報なし
497 NTP 12th : 情報なし
498 ACGIH : 情報なし

499

500 ク 神経毒性

- 501 ・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
502 制、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
503 部）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
504 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、及びプロスタグランジ
505 ン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）。
- 506 ・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
507 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
508 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
509 INCHEM）。
- 510 ・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、
511 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
512 いる（FDA, 2013）。

513

514 (3) 許容濃度の設定

515 ACGIH TLV-TWA : 5mg/m³ (1980 : 設定年) (ACGIH 2001)

516 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/m³が勧告され
517 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
518 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。

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

521

522 日本産業衛生学会 : 情報なし

523 DFG MAK : 情報なし

524 NIOSH : 5 mg/m³

525 UK WEL : 5 mg/m³

526

527 引用文献

- ・ (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)
- (FDA 2013) Aspirin comprehensive prescribing information; FDA CFR - Code of Federal Regulations Title 21 2013
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/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)

- ・ (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

別添4：標準測定分析法

529 物質名：アセチルサリチル酸

化学式：C ₉ H ₈ O ₄	分子量：180.16	CASNo:50-78-2
許容濃度等： OSHA — NIOSH — ACGIH 5 mg/m ³ (TLV-TWA)	物性等 沸点：140℃ 融点：135℃ 密度：1.40g/cm ³ 形状：無色～白色の結晶又は結晶粉末	

別名：アスピリン、2- (アセチルオキシ) 安息香酸

サンプリング	分析
<p>サンプラー：GB-100R (ガラス繊維ろ紙) T60A20 (テフロンバインダーろ紙) サンプリング流量：呼吸器感作性を考慮し吸引力ダストとしての捕集を想定 (IOMサンプラーの場合：2 L/分) サンプリング時間：10分以上 (定量下限値を考慮) 保存性：添加量2.036 µg、407.3 µgいずれの場合も、冷蔵 (4℃) で少なくとも5日間までは変化がないことを確認</p>	<p>分析方法：HPLC法 (UV) 脱着：10mM水酸化ナトリウム水溶液 /methanol (10/90) 溶液 10mL 超音波抽出5分 加温60℃、1時間 放冷・振とう 遠心分離3000 rpm、5分 機器：Shimadzu LC20A カラム：GLscience Inertsil-ODS (内径4.6 mm×長さ150 mm、粒径 5.0 µm) カラム槽温度：35℃ 検出器波長：302 nm (サリチル酸として) 移動相：10 mMリン酸緩衝液 (pH 2.6) / acetonitrile = 70/30 移動相流量：1.0 mL/min 試料液導入量：20 µL 保持時間：7.1 min 検量線：0.1906～47.64 mg/Lの範囲で直線 定量法：絶対検量線法</p>
精度	
<p>GB-100R 脱着率：添加量 2.036 µgの場合 99.3% 203.6 µg 98.8% 407.3 µg 98.9%</p> <p>T60A20 脱着率：添加量 2.036 µgの場合 98.6% 203.6 µg 98.6% 407.3 µg 98.6%</p> <p>定量下限 (10SD) 0.0489 µg/mL 0.000941 mg/m³ (採気量：519.6 L) 検出下限 (3SD) 0.0147 µg/mL 0.000282 mg/m³ (採気量：519.6 L)</p>	

適用：個人ばく露測定、作業環境測定

妨害：サリチル酸として測定するためサリチル酸が混合した場合の分別定量は難しい

参考文献

- 1)職場のあんぜんサイト (アセチルサリチル酸)、厚生労働省
<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/0633.html>
- 2)OSHA Chemical Sampling Information (acetylsalicylic acid)
https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_217015.html
- 3)OSHA Chemical Sampling Information (m-hydroxy benzoic acid)
https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_246901.html