

(案)

動物用医薬品評価書

ピリメタミン

令和4年（2022年）7月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿	3
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	4
1. 一般名及び構造	4
2. 用途	4
3. 使用目的	4
4. 提出された毒性試験の概要	4
II. 食品健康影響評価	4
表1 遺伝毒性試験の概要	6
表2 各毒性試験の概要	8
・ 別紙：検査値等略称	10
・ 参照	11

〈審議の経緯〉

2010年 2月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第1号）関係資料の接受
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
2022年 4月 25日 第173回肥料・飼料等専門調査会
2022年 7月 19日 第867回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から * : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長*)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理*)
熊谷 進	山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

* : 2018年7月2日から

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿〉

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長)
川本 恵子 (座長代理)
吉田 敏則 (座長代理)
赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之

〈第171回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

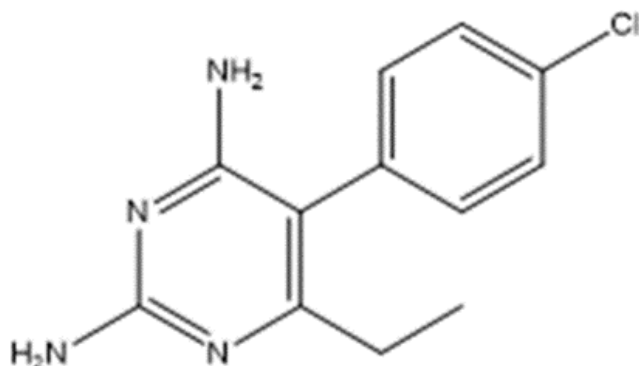
今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究所動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
疾病対策部 病性鑑定室)

I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名：ピリメタミン

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

合成抗菌剤、内部寄生虫駆除剤

4. 提出された毒性試験の概要

表1、表2参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているピリメタミンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）の2（2）①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2～24）を用いて行った。

ピリメタミンは、これまで国内外において評価が行われておらず、ADIの設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、ピリメタミンの染色体損傷性には閾値があると考えられ、MOEによる評価は可能と判断した。

各種毒性試験（表2）の結果から最も低いNOAELは、ラットを用いた発生毒性試験でみられた0.5 mg/kg 体重/日であった。

現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大

と試算された幼小児（1～6歳）で0.00015 mg/kg 体重/日¹（参照 24）と算定されている。

したがって、ピリメタミンの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは3,300であり、評価に用いた資料には生殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、本成分の体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、算出された微生物学的ADIを超えるものではなかった。

これらのことから、本成分は、評価の考え方の3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

¹ 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

表 1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	9.77~313 µg/plate (-S9) 9.77~1,250 µg/plate (+S9)	陰性 ^a	参照 3
<i>in vitro</i>	染色体異常試験 ^b	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	6 時間処理 24.6、30.7、38.4、48.0、60.0 µg/mL (-S9) 32.8、41.0、51.2 64.0、80.0 µg/mL (+S9)	陽性	参照 4
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	24、48 時間処理 0.2、0.4、0.8、1.6 µg/mL	陽性	参照 5
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス、骨髄、精子細胞	単回腹腔内投与 5、10、20、40 mg/kg 体重	陽性	参照 6
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス、精母細胞	単回腹腔内投与 20、40、80、120 mg/kg 体重	陽性	参照 7
<i>in vivo</i>	小核試験 ①	マウス、骨髄	24 時間間隔で 2 回 強制経口投与 12.5、25、50 mg/kg 体重 ^c	陰性	参照 8
<i>in vivo</i>	小核試験 ② (参考) ^d	マウス、骨髄	単回腹腔内投与 12.5 mg/kg 体重	陽性	参照 9
<i>in vivo</i>	小核試験 ③ (参考) ^e	マウス、骨髄	24 時間処理 5、15、25 mg/kg 体重 48 時間処理 15 mg/kg 体重	陽性	参照 10
<i>in vivo</i>	小核試験 ④	マウス、骨髄	8 か月間経口投与 1、4、8 mg/kg 体重/日	陽性	参照 11
<i>in vivo</i>	小核試験 ⑤	マウス、骨髄	4 日間経口投与 10、25、40 mg/kg 体重/日 (末梢血：各投与後 24 時間後採取)	陰性	参照 5

			骨髄：最終投与後 24 時間後採取)		
<i>in vivo</i>	小核試験 ⑥ (参考) ^d	マウス、骨髄	単回腹腔内投与 10、30、60 mg/kg 体重	陰性 ^f	参照 12
<i>in vivo</i>	小核試験 ⑦	ラット、骨髄	単回経口投与 80、160 mg/kg 体重 3 回経口投与 20、40、80、120 mg/kg 体重 /日	陽性	参照 13
<i>in vivo</i>	小核試験 ⑧	ラット、骨髄	3 日間経口投与 30、60、120 mg/kg 体重/日 29 日間経口投与 15、30、60 mg/kg 体重/日	3 日間 陽性 29 日間 陰性	参照 14
<i>in vivo</i>	コメット アッセイ	ラット、肝臓	3 日間経口投与 30、60、120 mg/kg 体重/日 29 日間経口投与 15、30、60 mg/kg 体重/日	3 日間 陰性 29 日間 陽性	参照 14
<i>in vivo</i>	コメット アッセイ	妊娠マウス、肝 臓、腎臓、肺、 脳、脾臓、骨髄、 胎盤、胎児(頭 部)、胎児(体部)	妊娠 13 日目に単回経口投与 50 mg/kg 体重	陽性 ^g	参照 15

±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

a：-S9 では全ての菌株で 313 µg/plate 以上、+S9 では *S. typhimurium* の 313 µg/plate 以上、*E. coli* の 1,250 µg/plate 以上で生育阻害がみられた。

b：6 時間処理の結果が陽性であったため、連続処理法は未実施。

c：予備試験で 100mg/kg 体重/日投与群で 2 回目投与翌日までに雄で 1/3 匹、雌で 2/3 匹が、250mg/kg 体重/日以上投与群で全例が死亡した。

d：腹腔内投与であること及び溶媒に DMSO を使用しており吸収の促進が考えられることから参考とした。

e：投与方法が不明であり、溶媒に DMSO を使用しており吸収の促進が考えられることから参考とした。

f：小核誘発性は認められなかったが、対照群に比べ、異数性細胞（キネトコア陽性）の割合が高かった。

g：脾臓と骨髄を除く。

注)：*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験及びコメットアッセイの結果は陽性と判断された。しかしながら、その作用機序はジヒドロ葉酸還元酵素阻害によるデオキシリボヌクレオチドプールの枯渇に伴う DNA 合成時のエラー増加による DNA 損傷の誘発と考えられている。同様の作用機序及び類似の遺伝毒性を有するメソトレキセートは、DNA を標的としないことから閾値を有するとされている。したがって、ピリメタミンもメソトレキセート同様、閾値を有すると判断した。(参照 16、17、18、19) 本評価による MOE であれば、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、本成分の遺伝毒性がヒトに生じる懸念はないと判断した。

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等(mg/kg 体重/日) 及び最小毒性量でみられた所見	参照
マウス	急性 毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =92 mg/kg 体重	参照 20
	急性 毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =96 mg/kg 体重 水溶性懸濁液	参照 20
	急性 毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =44.1 mg/kg 体重(雄) LD ₅₀ =50.1 mg/kg 体重(雌) プロピレングリコール懸濁液	参照 20
	45日間 亜急性 毒性試験① (参考) ^a	0、286、714、857、 1,429、3,571、 7,143 ^b (0、2,000、5,000、 10,000、25,000、 50,000ppm 飼料) 混餌投与	286(LOAEL) 死亡 ^c	参照 21
	45日間 亜急性 毒性試験② (参考) ^a	0、14、36、71、 143、286 ^b (0、100、250、 500、1,000、 2,000ppm 飼料) 混餌投与	71 体重増加抑制	参照 21
	Tg.AC マウス を用いた 4週間亜急性 毒性試験 (参考) ^d	0、28.6、85.7、 171.4 経皮投与	171.4 投与による影響なし	参照 16
	Tg.AC マウス を用いた 26週間 発がん性試験 ^e	0、4.3、8.6(雄) 0、29、43(雌) 経皮投与	43 乳頭腫は増加しなかった	参照 16
	78週間 発がん性 試験 ^f	0、71、143 ^b (0、500、 1,000ppm 飼料) 混餌投与	143 発がん性は認められない(雌のみ) ^g	参照 21
ラット	45日間 亜急性毒性試 験① (参考) ^a	0、60、150、300、 750 ^b (0、1,200、3,000、 6,000、15,000、 3,000ppm 飼料)	60(LOAEL) 死亡 ^{c,h}	参照 21

		混餌投与		
	45日間 亜急性毒性試験② (参考) ^a	0、5、15、30、60 ^b (0、100、300、 600、1,200ppm 飼料) 混餌投与	15 体重増加抑制	参照 21
	78週間 発がん性 試験 ^f	0、10、20 ^c (0、200、 400ppm 飼料) 混餌投与	10(LOAEL) ^h 骨髄萎縮 発がん性は認められない	参照 21
	発生毒性 試験	0、0.15、0.5、 1.5 妊娠0～19日 強制経口投与	母動物：1.5 影響なし 生殖能：0.5 着床数及び生存胎児数の低値、早期吸 収胚数及び死亡胚・胎児率の高値 胎児：0.5 体重抑制	参照 22
ウサギ	発生毒性 試験	0、3、12.5、50 妊娠0～28日 強制経口投与	母動物：12.5 排糞量の減少 生殖能：50 影響なし 胎児：50	参照 23
POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL：0.5	
POD 根拠資料			ラットの発生毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			3,300 (0.5/0.00015)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			$\frac{0.000317^i \times 500^j}{1^k \times 60^l} = 0.0026$	参照 25

a：用量設定試験であり、検査項目が生死と体重のみであることから参考とした。

b：Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 26)の換算値により推定。

c：全投与群で死亡を確認した。

d：経皮投与の試験であることから参考とした。

e：経皮投与の試験であるものの、本試験の結果も踏まえ当該成分の発がん性について判断した。

f：検査項目は体重、病理。

g：雄については試験期間中、投与に関連しない呼吸器感染症発症による死亡率が高かったことから判断できなかった。

h：当該試験における NOAEL を判断できなかったが、本評価による MOE であれば、本所見がヒトに生じる懸念はないと判断した。

i：MICcalc (mg/mL) j：ヒト結腸内容物の容積 (mL) k：微生物が利用可能な経口用量の分画 l：ヒトの体重 (kg)

注：マウス、ラットを用いた発がん性試験及び Tg.AC マウスを用いた発がん性試験において、発がん性は認められなかった。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
DMSO	ジメチルスルホキシド：Dimethyl sulfoxide
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MIC	最小発育阻止濃度：Minimum Inhibitory Concentration
MIC _{calc}	試験薬が、当該試験に用いた菌に対して活性を有する属の平均MIC ₅₀ の90%信頼限界の下限值
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	出発点：Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：ピリメタミンに関する資料
3. ボゾリサーチセンター：ピリメタミンの細菌を用いる復帰突然変異試験（農林水産省委託試験）2010（非公開）
4. ボゾリサーチセンター：ピリメタミンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（農林水産省委託試験）2010（非公開）
5. Tomoko Ono and Haruo Yoshimura : Analysis of micronucleus induction of pyrimethamine in in vitro CHL cells and in in vivo mouse bone marrow cells, *Mutagenesis*, 1996, 11; 85-88
6. Serap Çelikler, Nilüfer Aydemir, and Rahmi Bilaloğlu : A comparative study on the genotoxic effect of pyrimethamine in bone marrow and spermatogonial mice cells, *Z. Naturforsch.* 2007, 62C; 679-683.
7. N. Aydemir and R. Bilaloğlu : The cytogenetic effects of pyrimethamine on male mouse germ cells, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 15 1996 79-83.
8. ボゾリサーチセンター：ピリメタミンのマウスを用いた小核試験（農林水産省委託試験）2010（非公開）
9. Palola Leopardi, Andrea Zijno, Bruno Bassani et. al : In vivo studies on chemically induced aneuploidy in mouse somatic and germinal cells, *Mutat. Res.* 1993, 287; 119-130.
10. A. Marrazzini, C. Betti, F. Bernacchi et al : Micronucleus test and metaphase analyses in mice exposed to known and suspected spindle poisons, 1994, *Mutagenesis* 9 ; 505-515.
11. B. Tunca, U. Egeli, N. Aydemir et al : Investigation of the genotoxic effect in bone marrow of Swiss albino mice exposed long-term to pyrimethamine, 2002, *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*, 22 ; 393-402.
12. Ramadevi Gudi, Jing Xu, Arul Thilagar : Assessment of the in vivo aneuploidy/micronucleus assay in mouse bone marrow cells with 16 chemicals, 1992, *Environ, Mol. Mutagen.* 20 ; 106-116
13. Tomoko Ono, Tatsuro Sekiya, Yoshiyuki Takahashi et al : Species-specificity of pyrimethamine in the rodent bone marrow micronucleus test, 1997, *Mutat. Res.* 390; 167-170.
14. Andreas Rothfuss, Mike O' Donovan, Marlies De Boeck et al : Collaborative study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies, *Mutat. Res.* 2010, 702 ; 40-69.
15. Shuji Tsuda, Yoko Kosaka, Naonori Matsusaka et al : Detection of pyrimethamine-induced DNA damage in mouse embryo and maternal organs by the modified alkaline single cell gel electrophoresis assay, *Mutat. Res.* 1998, 415 ; 69-77.
16. Kaol L. Thompson, Barry A. Rosenzweig, James L. Weaver et al : Evaluation of the Tg.AC assay: specificity testing with three noncarcinogenic pharmaceuticals that

- induce selected stress gene promoters in vitro and the inhibitory effects of solvent components, 2003, Toxicol. Sci.74; 271-278.
17. James T. MacGregor, Roland Frötschlb, Paul A. White et al : IWGT report on quantitative approaches to genotoxicity risk assessment II . Use of point-of-departure (PoD) metrics in defining acceptable exposure limits and assessing human risk, Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2015, 783; 66-78
 18. UK Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food : Consumer Products and the Environment (COM), Guidance Statement: Thresholds for in vivo Mutagens, 1 April 2010
 19. IARC : IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATIONS OF THE CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Overall Evaluations of Carcinogenicity An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42 SUPPLEMENT7, 1987; 241-242
 20. 厚生労働省：ピリメタミン再評価資料（急性毒性）
 21. Bioassay of PYRIMETHAMINE for Possible Carcinogenicity、National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series No.77、1978
 22. 食品薬品安全センター：ラットを用いるピリメタミンの催奇形性試験（農林水産省委託試験）2015（非公開）
 23. 食品薬品安全センター：ウサギを用いるピリメタミンの催奇形性試験（農林水産省委託試験）2015（非公開）
 24. 厚生労働省：ピリメタミンの推定摂取量（令和2年3月17日）
 25. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 2007
 26. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009