

(案)

動物用医薬品評価書

ピリメタミン

令和 4 年（2022 年）4 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	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	3
1. 一般名及び構造	3
2. 用途	3
3. 使用目的	3
4. 提出された毒性試験の概要	3
II. 食品健康影響評価	3
表 1 遺伝毒性試験の概要 赤沼専門委員、森田専門委員修正	5
表 2 各毒性試験の概要	8
・ 別紙：検査値等略称	12
・ 参照	13

1 <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）
2022 年 4 月 25 日 第 173 回肥料・飼料等専門調査会
年 月 日 第 回食品安全委員会（報告）
年 月 日 から 月 日まで 国民からの意見・情報の募集
年 月 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021 年 6 月 30 日まで)

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理*）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(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

*：2018 年 7 月 2 日から

4

5 <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

6

7 <第 171 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

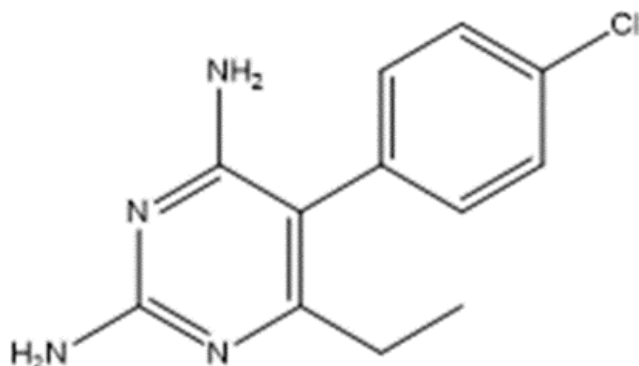
8 今井 俊夫（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長）
9 山田 雅巳（防衛大学校応用科学群応用化学科教授）
10 山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門
11 疾病対策部 病性鑑定室）

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の（2）の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2～9）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
には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、MOEによる評価は可能
遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。

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 10）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 の（3）の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。

井上専門委員より

遺伝毒性陰性で、発がん性試験情報があり、「発がん性なし」と判断された場合、「遺伝毒性発がん物質ではない」と記載することが「ポジ剤スキームでの、“このパターンのいつもの書きぶり”」でしょうか？

森田専門委員より

（遺伝毒性の判断について）種差がある可能性はあるものの、また、直接 DNA に作用するのではなく間接的な機序（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が DNA 複製時のエラーを増加させ、結果、DNA 損傷や小核を誘発する）によるものですが、経口投与にて小核が認められていることから、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」とはいえませんが、ピリメタミンは、*in vivo* 遺伝毒性物質（小核誘発物質）ではあるものの、その機序は酵素を標的とした間接的なものであり、閾値の設定が可能と判断される、ということです。

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。

1 表1 遺伝毒性試験の概要 **赤沼専門委員、森田専門委員修正**

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> (WP2 <i>uvrA</i>)	<i>S. typhimurium</i> 9.77～313 µg/plate (±S9) <i>E. coli</i> 9.77～313 µg/plate (-S9) 9.7739.1～1,250 µg/plate (+S9)	陰性 ^a	参照 3 2010 年
<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) (6 時間処理)	陽性	参照 4 2010 年
<i>in vitro</i>	小核試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	0.2、0.4、0.8、1.6 µg/mL (24、48 時間処理)	陽性	参照 23 1996 年
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス、精母細胞	腹腔内投与 20、40、80、120 mg/kg 体重	陽性	参照 27 1996 年
<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 5 2011 年
<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 18 1993 年
<i>in vivo</i>	小核試験 ③	マウス、骨髄	腹腔内投与、経口投与 5、15、25 mg/kg 体重 (24 時間処理) 15 mg/kg 体重 (48 時間処理)	陽性	参照 19 1994 年
<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 21 2002 年
<i>in vivo</i>	小核試験 ⑤ (参考) ^e	マウス、骨髄	単回腹腔内投与 10、30、60 mg/kg 体重	陰性 ^f	参照 22 1992 年
<i>in vivo</i>	小核試験 ⑥	ラット、骨髄	単回経口投与 80、160 mg/kg 体重 3 回経口投与	陽性	参照 24 1997 年

			<u>20～120 mg/kg 体重/日</u>		
<u>in vivo</u>	<u>小核試験⑦</u>	<u>ラット、骨髄</u>	<u>3日間経口投与</u> <u>30、60、120 mg/kg</u> <u>体重/日</u> <u>29日間経口投与</u> <u>15、30、60 mg/kg</u> <u>体重/日</u>	<u>3日間</u> <u>陽性</u> <u>29日間</u> <u>陰性</u>	<u>参照</u> <u>25 2010</u> <u>年</u>
<u>in vivo</u>	<u>コメット</u> <u>アッセイ</u>	<u>ラット、肝臓</u>	<u>3日間経口投与</u> <u>30、60、120 mg/kg</u> <u>体重/日</u> <u>29日間経口投与</u> <u>15、30、60 mg/kg</u> <u>体重/日</u>	<u>3日間</u> <u>陰性</u> <u>29日間</u> <u>陽性</u>	<u>参照</u> <u>25 2010</u> <u>年</u>
<u>in vivo</u>	<u>コメット</u> <u>アッセイ</u>	<u>妊娠マウス、肝臓、</u> <u>腎臓、肺、脳、脾</u> <u>臓、骨髄、胎盤、胎</u> <u>仔(頭部)、胎仔(体部)</u>	<u>妊娠 13 日目に単回</u> <u>経口投与</u> <u>50 mg/kg</u>	<u>陽性^g</u>	<u>参照</u> <u>28 1998</u> <u>年</u>

±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

a：用量設定試験の結果、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：標本作成時期が投与後 18 時間であることと、溶媒に DMSO を使用していることから参考とした。

e：溶媒に DMSO を使用してい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* 染色体異常試験の結果は陽性と判断された。また、同じく染色体損傷を指標とする雌雄マウスを用いた小核試験で、陽性と判断された試験がみられたが、ピリメタミンの作用機序が葉酸の代謝阻害による DNA 合成阻害であり同様のメソトレキセートが *in vitro* で哺乳類細胞に染色遺伝体異常誘発物質でげっ歯類及びヒトの *in vivo* 変異原性があることや、復帰突然変異試験で陰性が得られていることからピリメタミンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性は無いと判断した。（参照 30、31）

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 修復の低下と考えられている。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 29、30、31、32）

【事務局より】※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。

染色体異常試験が陽性となっておりますが、復帰突然変異試験、小核試験で陰性となっております。ラット及びマウスにおける発がん性試験で発がん性を示しておりません。そのため、本成分の食品健康影響評価は「ピリメタミンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性は無いと考えられ、遺伝毒性発がん物質ではないと判断した。」としております。この記載で問題ないか、ご検討ください。また、脚注に遺伝毒性の総合判断についての説明案を記載しました。こちらの内容も併せてご検討ください。

森田専門委員より

（マウス *in vivo* 小核試験②について）

本報告で小核をみたのは 12.5 mg/kg での骨髄のみで、陽性でした。25 mg/kg は精母細胞での数的異常の評価で陰性でした。きちんと書くなら両方必要です。しかしながら、本試験は、腹腔内投与で実施され、1 用量しか用いられておらず、標本作成時期が投与後 18 時間で、また、媒体に 100%DMSO を用いていることから、参考扱いがいいと思います。

森田専門委員より

「ピリメタミン」は医薬品の遺伝毒性分野では Ames 陰性の発がん物質として認識されています（この場合の“発がん性”は「明確なもの」ということではありません）。そして、*in vivo* 小核試験においても陽性知見があり、種差（マウス陰性、ラット陽性）があるのでは、とも考えられています。

「閾値」については、ピリメタミンの機序が「葉酸の代謝阻害による DNA 合成阻害」であること、Ames 陰性であることから、閾値があるとの説明は可能と考えています。

1

2

1 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 6 1978 年
	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 6 1978 年
	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 6 1978 年
	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 10 8 頁 1978 年
	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 10 8 頁 1978 年
	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 29 2003 年
	Tg.AC マウ スを用いた 26 週間 発がん性 試験 (参考) ^d	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 29 2003 年
	78 週間 発がん性 試験 ^e	0、71、143 ^c (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) ^f	参照 7 1978 年
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) 混餌投与	60(LOAEL) 死亡 ^c	参照 10 8 頁 1978 年
	45 日間 亜急性毒性	0、5、15、30、60 ^b (0、100、300、	15 体重増加抑制	参照 10 8 頁

	試験② (参考) ^a	600、1,200ppm 飼料) 混餌投与		1978 年
	78 週間 発がん性 試験 ^e	0、10、20 ^c (0、200、 400ppm 飼料) 混餌投与	10(LOAEL) 骨髄萎縮の頻度増加 今井先生修正 発がん性は認められない	参照 7 1978 年
	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(一般毒性) : 1.5 影響なし 生殖能 : 0.5 着床数及び生存胎児数及び着床率の 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 小林先生、高橋先生修正	参照 8 2005 年
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 9 2005 年
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)		$\frac{0.000317^g \times 500^h}{1 \times 60^i} = 0.0026$		参照 11

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 : 全投与群で死亡を確認した。

c : 経皮投与の試験であることから参考とした。

d : 検査項目は体重、病理。

e : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 12)の換算値により推定。

f : 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。

g : MICcalc (mg/mL) h : ヒト結腸内容物の容積 (mL) i : 微生物が利用可能な経口用量の分画 j : 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。

【マウス・ラット 78 週間発がん性試験について】

用量設定目的の予備試験として 45 日間亜急性毒性試験が実施されておりますが、結果情報（生存、平均体重）が限られるため、記載しておりません。

全ての試験群で呼吸器感染症が発生し、69 週目及び 70 週目にオキシテトラサイクリンが飲水投与されています。

匹数等現在のガイドラインを満たしていませんが、発がん性の確認を目的としていることから、試験名を「発がん性試験」としております。

赤沼専門委員より

(本試験の予備試験について) この試験で死亡や体重増加抑制の発生する飼料中濃度を確認することができます。用量設定理由の妥当性がわかるので、表あるいは脚注に記載してはいかがでしょうか。

井上専門委員より

(マウスの試験について) 感染症が発生したため、死亡動物が多数発生し、試験期間中に oxytetracycline が投与されています(参照 7: 25 ページ)。雌のみ評価するとしても、発がん性試験として成立するのか判断できませんでした(参考資料扱いでしょうか)。他の先生方のご意見を伺えたらと思います。

(ラットの試験について) 本剤投与による影響と考えられる本所見について、ラットが高感受性なのか(マウス試験で発生増加していないのは感受性差のためか)はわかりませんが、骨髄萎縮について NOAEL を判断できていませんので、最小 NOAEL 0.5 を POD とした評価結果で問題ないかを確認する必要があると思いました。

現評価案通りマージン 3,300 であれば、おそらく本所見がヒトに生じる懸念はないと考えることができると思いました(本所見に基づく LOAEL から ADI を求めることにする場合、UF1,000 が適切と考えますが、UF<マージンであるため)。他の先生方のご意見を伺えたらと思います。また、脚注に、「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考えられた」といった内容の脚注を入れてはどうでしょうか？

森田専門委員より

(マウスの試験で発がん性の判定が「雌のみ」とされていることについて) どういうことですか？雄では認められた？雄では評価できなかった？

事務局より

試験動物で呼吸器系の感染症が発生したことから雄については判断できなかったとされており、本評価書でも同様の案としております。

発がん性試験の補足として Tg.AC マウスを用いた 26 週間発がん性試験(経皮投与 参照 29)を入手しました。これらの試験をもって本成分の発がん性について判定可能でしょうか。

今井専門参考人より

Tg.AC モデルは、ICH-S1B ガイドラインにて依然として長期発がん性試験の代替法候補として記載されています。従って、78 週間試験と併記して陰性として良いと思いました。

吉田専門委員、中山専門委員より

今井先生のご意見に賛同します。

【ラット発生毒性試験について】

1.5 mg/kg 体重/日にて母動物の体重抑制、胎児の未骨化数の高値及び骨化数の低値が見られたが、胎児の発育抑制に関連した所見と考え、毒性影響としておりません。

小林専門委員より

1.5mg/kg 体重/日群では、生殖能には影響があるものの一般毒性と考えるということではよろしいではないでしょうか(事務局案に同意)。胎児数が少ないことと胎児体重が低値であるため、母動物の体重が低値になっているという理解で良いと考えます。

高橋専門委員より

同意します。

【ウサギの発生毒性試験について】

高橋専門委員より

糞量減少が対照群, 3, 12.5 および 50mg/kg/day 群でそれぞれ 4/20, 2/22, 4/20 および 8/21 例に観察され, Fisher 直接確率計算法では有意差なく毒性学的な意義も高くはないが, 安全則にたつて毒性とすることには問題ないと考えます。

【事務局より】

①各試験の NOAEL 等を表 2 のように判断して良いかご検討ください。

②入手できた資料より、本成分の POD 案をラットの発生毒性試験における NOAEL0.5 mg/kg 体重/日としました。本試験を POD として採用してよいかご検討ください。

③上記 POD とする場合、MOE が 3,300 になります。POD 案をラットの発生毒性試験とする場合 NOAEL がとれていることから「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、現行のリスク管理には十分な余裕があると考えられることから、評価の考え方の 3 の (3) の①に該当する」とする案としております。ご検討ください。

今井専門参考人より

ボックス中の記載については、コメントはありません（合意です）。

1
2

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
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

2

3

1 <参照> ※参照番号については評価書案確定後に修正いたします。

- 2 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）
- 3 2. 厚生労働省：ピリメタミンに関する資料
- 4 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
- 5 委託試験）2010（非公開）
- 6 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
- 7 林水産省委託試験）2010（非公開）
- 8 5. 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
- 9 験）2010（非公開）
- 10 6. 厚生労働省：ピリメタミン再評価資料（急性毒性）
- 11 7. Bioassay of PYRIMETHAMINE for Possible Carcinogenicity、National Cancer
- 12 Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series No.77、1978
- 13 8. 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
- 14 託試験）2015（非公開）
- 15 9. 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
- 16 託試験）2015（非公開）
- 17 10. 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）
- 18 11. 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
- 19 2007
- 20 12. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk
- 21 Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009
- 22 ~~13. R.D. Snyder. : An Update on the Genotoxicity and Carcinogenicity of Marketed~~
- 23 ~~Pharmaceuticals with Reference to In Silico Predictivity, Environmental and~~
- 24 ~~Molecular Mutagenesis, 2009, 50:435-450~~
- 25 ~~14. Takeshi Morita, Shuichi Hamada, Kenich Masumura et. al : Evaluation of the~~
- 26 ~~sensitivity and specificity of in vivo erythrocytemicronucleus and transgenic rodent~~
- 27 ~~gene mutation tests to detect rodent carcinogens, Mutation Research, 2016, 80: 1-~~
- 28 ~~29.~~
- 29 ~~15. Federica Madia, David Kirkland, Takeshi Morita et. al : EURL ECVAM~~
- 30 ~~Genotoxicity and Carcinogenicity Database of Substances Eliciting Negative~~
- 31 ~~Results in the Ames Test: Construction of the Database, Mutat Res Gen Tox En,~~
- 32 ~~2020; 854-855~~
- 33 ~~16. Glaxo Smith Kline : NDA 08-578/S-016, PRESCRIBING INFORMATION~~
- 34 ~~DARAPRIM® (pyrimethamine), 2003~~
- 35 ~~17. Martha M. Moore, Donald Clive, John C. Hozier et al : Analysis of~~
- 36 ~~trifluorothymidine-resistant (TFT^r) mutants of L5178Y/TK⁺/ mouse lymphoma~~
- 37 ~~cells, Mutat. Res.1985, 151: 161-174.~~
- 38 18. Palola Leopardi, Andrea Zijno, Bruno Bassani et. al : In vivo studies on chemically
- 39 induced aneuploidy in mouse somatic and germinal cells, Mutat. Res. 1993, 287;
- 40 119-130.

- 1 19. [A. Marrazzini, C. Betti, F. Bernacchi et al : Micronucleus test and metaphase](#)
2 [analyses in mice exposed to known and suspected spindle poisons,1994,](#)
3 [Mutagenesis 9 ; 505-515.](#)
- 4 20. [Vijayalaxmi and Vishalakshi : Evaluation of the genotoxic effects of pyrimethamine,](#)
5 [an antimalarial drug, in the in vivo mouse, Teratog. Carcinog. Mutagen. 2000, 20;](#)
6 [65-71.](#)
- 7 21. [B. Tunca, U. Egeli, N. Aydemir et al : Investigation of the genotoxic effect in bone](#)
8 [marrow of Swiss albino mice exposed long-term to pyrimethamine, Teratogenesis](#)
9 [Carcinogenesis Mutagenesis, 2002., 22; 393-402.](#)
- 10 22. [Ramadevi Gudi, Jing Xu, Arul Thilagar : Assessment of the in vivo](#)
11 [aneuploidy/micronucleus assay in mouse bone marrow cells with 16 chemicals,](#)
12 [Environ. Mol. Mutagen. 1992, 20 ; 106-116](#)
- 13 23. [Tomoko Ono and Haruo Yoshimura : Analysis of micronucleus induction of](#)
14 [pyrimethamine in in vitro CHL cells and in in vivo mouse bone marrow cells,](#)
15 [Mutagenesis, 1996, 11; 85-88](#)
- 16 24. [Tomoko Ono, Tatsuro Sekiya, Yoshiyuki Takahashi et al : Species-specificity of](#)
17 [pyrimethamine in the rodent bone marrow micronucleus test, Mutat. Res. 1997,](#)
18 [390; 167-170.](#)
- 19 25. [Andreas Rothfuss, Mike O'Donovan, Marlies De Boeck et al : Collaborative study](#)
20 [on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week](#)
21 [repeat-dose studies, Mutat. Res. 2010, 702 ; 40-69.](#)
- 22 26. [Scrap Celikler, Nilufer Aydemir, Rahmi Bilaloglu : A comparative study on the](#)
23 [genotoxic effect of pyrimethamine in bone marrow and spermatogonial mice cells,](#)
24 [Z. Naturforsch. C 2007, 62; 679-683.](#)
- 25 27. [N. Aydemir and R. Bilaloglu : The cytogenetic effects of pyrimethamine on male](#)
26 [mouse germ cells, J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 15 \(1996\) 79-83.](#)
- 27 28. [Shuji Tsuda, Yoko Kosaka, Naonori Matsusaka et al : Detection of pyrimethamine-](#)
28 [induced DNA damage in mouse embryo and maternal organs by the modified](#)
29 [alkaline single cell gel electrophoresis assay, Mutat. Res. 1998, 415 ; 69-77.](#)
- 30 29. [Kaol L. Thompson, Barry A. Rosenzweig, James L. Weaver et al : Evaluation of the](#)
31 [Tg.AC assay: specificity testing with three noncarcinogenic pharmaceuticals that](#)
32 [induce selected stress gene promoters in vitro and the inhibitory effects of solvent](#)
33 [components, Toxicol. Sci. 2003, 74; 271-278.](#)
- 34 30. [James T. MacGregor, Roland Frotschl, Paul A. White et al : IWGT report on](#)
35 [quantitative approaches to genotoxicity risk assessment II . Use of point-of-](#)
36 [departure \(PoD\) metrics in defining acceptable exposure limits and assessing](#)
37 [human risk, Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental](#)
38 [Mutagenesis, 2015, 783; 66-78](#)
- 39 31. [UK Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food : Consumer Products and the](#)
40 [Environment \(COM\), Guidance Statement: Thresholds for in vivo Mutagens, 1](#)

April 2010

32. 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