

【事務局より】
疫学以外の公表文献2報がリスク管理機関から提出され、分類の判断理由の欄に論文の概要等の案を作成しました。
「No.」～「備考」は基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としています。
文献の研究結果の分類（「評価に使用する可能性のある文献」/「評価に使用しない文献」）及び分類の判断理由に記載する内容について御検討ください。

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種)/ <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
1	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotriolone, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers	British Journal of Clinical Pharmacology (2001), Vol. 52, p. 169-177	2001	Michael G Hall et al.	Zeneca Central Toxicology Laboratory	PMID: 11488774	代謝 (ヒト)	原著	○ (USEPA, 2021年)	-	ヒト	-	-	-	-	-	同一の作用機序を持つ医薬品 (NTBC) 及び他の除草剤 (メソトリオン) のヒトにおける動態に関する文献	【久野専門委員より】 古い論文ですが、ヒトの HPPD 阻害剤に対する忍容性の情報が含まれていますので、2報とも使用してもよいと考えます。 【小嶋専門委員より】 毒性評価には関連がなさそうです。 【山手専門委員より】 21/22ページの「表 2 4 海外評価書に引用されている文献」の 2 編のことでしょうか？ 代謝関係かと思しますので、専門とされる委員の方に委ねます。 【小澤専門参考人より】 評価に使用する可能性のある文献。 【豊田専門参考人より】 ヒトでの血中チロシン濃度への影響に着目した文献のようであり、毒性評価との関連は薄いかもしれませんが、採用の適否は調査会での審議に一任させていただきます。 ----- 【論文の概要等】 ベンゾピシクロンと同様のHPPD阻害作用を有するNTBC（遺伝性チロシン血症 I 型の治療薬）とメソトリオン（除草剤）について、健康成人男性ボランティアを用いた単回経口投与により薬物動態を検討した文献。 ・試験1：10名の被験者を用いてNTBCの2製剤（液剤及びカプセル剤、各1mg/kg体重）の生物学的同等性（BE）を評価した。薬物動態パラメータにより2製剤のBEが認められ、血漿中チロシン濃度はいずれの製剤も約1,100 nmol/mlに上昇し、投与後 14 日においても背景濃度の約8倍を示した。 ・試験2：メソトリオンの3用量（0.1、0.5及び4 mg/kg体重、各6名）を用いて、職業性曝露モニタリング策定の一助として主に未変化体尿中排泄量測定並びにチロシン上昇の程度及び持続期間とを評価した。いずれの投与量群も血漿中半減期は約1時間、AUC及びCmaxは投与量に比例して増加し、尿中未変化体の排泄率は48.5～72.0%であった。チロシン濃度は4 mg/kg体重投与群において最大で約 300 nmol /mlに達し、投与後 2 日以内に背景濃度に回復した。 NTBCの誘発チロシン血症の程度はメソトリオンの約400倍であり、治療に適した持続的な効果が認められた。一方、メソトリオンの作用は最小限かつ一過性であり、職業使用中に全身曝露された場合であっても、臨床効果は現れにくいと考えられた。 (USEPA (2021年) の評価書では、代謝物Bのヒトにおけるリスク評価における動物モデルの妥当性に関する記述のなかで、「ヒトにおいてHPPD阻害時の最大定常チロシン濃度はマウスと同程度（約800 nmol/mL）である」としていますが、このヒトに関する数値を本文献から得ております。）	
2	Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	The Lancet (1992), Vol. 340, p. 813-817	1992	S Lindstedt et al.	Gothenburg University, Sahlgren's Hospital	PMID: 1383656	代謝、薬理 (ヒト)	原著	○ (USEPA, 2021年)	-	ヒト	-	-	-	-	-	同一の作用機序を持つ医薬品 (NTBC) のヒトにおける代謝及び薬理作用に関する文献	【久野専門委員より】 古い論文ですが、ヒトの HPPD 阻害剤に対する忍容性の情報が含まれていますので、2報とも使用してもよいと考えます。 【小嶋専門委員より】 毒性評価には関連がなさそうです。 【山手専門委員より】 21/22ページの「表 2 4 海外評価書に引用されている文献」の 2 編のことでしょうか？ 代謝関係かと思しますので、専門とされる委員の方に委ねます。 【小澤専門参考人より】 評価に使用する可能性のある文献。 【豊田専門参考人より】 ヒトでの血中チロシン濃度への影響に着目した文献のようであり、毒性評価との関連は薄いかもしれませんが、採用の適否は調査会での審議に一任させていただきます。 ----- 【論文の概要等】 遺伝性チロシン血症 I 型の急性症例（1例）と亜急性慢性症例（4例）に対し、HPPD阻害剤であるNTBC（0.1～0.6 mg/kg体重）を投与して、薬物動態等を検討した文献。 NTBCの投与により、チロシン関連中間代謝物であるマレイラセト酢酸、フマリラセト酢酸及びそれらの飽和誘導体の生成を抑制し、また、同様の代謝物であるフマリラセト酢酸の排泄量、サクシニルアセトン排泄量及び血漿中濃度をほぼ検出限界まで減少させた。更に、赤血球中ポルフィリン合成酵素の阻害は抑制され、5-アミノレブリン酸の排泄量はほぼ基準値内まで減少した。肝検査では、α-フェト蛋白濃度の減少、血清中プロトロンビン複合体濃度が正常化、アルカリホスファターゼ及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ値の減少が認められた。また、3名の患者ではCT検査により肝の異常所見の改善が認められた。 HPPDの阻害は、肝硬変の発症を予防し、肝癌のリスクを消失又は低減させる可能性がある。また、ポルフィリン合成の正常化は、ポルフィリン症のリスクを軽減する。本治療法は、遺伝性チロシン血症において肝移植の代替となる可能性がある。 (USEPA (2021年) の評価書では、代謝物Bのヒトにおけるリスク評価における動物モデルの妥当性に関する記述のなかで、「ヒトにおいてHPPD阻害時の最大定常チロシン濃度はマウスと同程度（約800 nmol/mL）である」としていますが、このヒトに関する数値を本文献から得ております。）	