

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : 医薬品等規制調和・評価研究事業

Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名 : 医薬品等の薬物相互作用の評価と、医薬品開発への応用、臨床使用に際しての情報提供に関する研究

Study on evaluation of drug interactions, application to new drug development and provision of information for clinical use

研究開発担当者 医薬品医療機器総合機構・テクニカルエキスパート・長谷川隆一

所属 役職 氏名 : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency・Technical Expert・Ryuichi Hasegawa

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究及び薬物相互作用の  
開発課題名 : 情報提供に関する研究

Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods) and provision of information on drug interactions

研究開発分担者 医薬品医療機器総合機構・安全第二部次長・佐藤玲子

所属 役職 氏名 : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency・Deputy Director, Office of Safety II・Reiko Sato

分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究及び薬物相互作用  
開発課題名 : の情報提供に関する研究

Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods) and provision of information on drug interactions

研究開発分担者 医薬品医療機器総合機構・上級スペシャリスト・永井尚美

所属 役職 氏名 : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency・Principal Senior Scientist・Naomi Nagai

- 分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究  
開発課題名： Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods)
- 研究開発分担者 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部長・斎藤嘉朗  
所属 役職 氏名： National Institute of Health Sciences・Director, Division of Medicinal Safety Science・Yoshiro Saito
- 分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究及び薬物相互作用の  
開発課題名： 情報提供に関する研究  
Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods) and provision of information on drug interactions
- 研究開発分担者 千葉大学大学院薬学研究院・臨床薬理学 教授 樋坂章博  
所属 役職 氏名： Chiba University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor of Clinical Pharmacology・Akihiro Hisaka
- 分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究  
開発課題名： Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods)
- 研究開発分担者 武蔵野大学・薬学部 教授 伊藤清美  
所属 役職 氏名： Musashino University・Professor, Department of Pharmaceutical Sciences・Kiyomi Ito
- 分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究  
開発課題名： Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods)
- 研究開発分担者 東京大学大学院薬学系研究科・講師 前田和哉  
所属 役職 氏名： University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Associate Professor・Kazuya Maeda
- 分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究  
開発課題名： Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods)
- 研究開発分担者 金沢大学医薬保健研究域・薬学系・教授 玉井郁巳  
所属 役職 氏名： Kanazawa University・Professor for School of Pharmaceutical Sciences・Ikumi Tamai

分担研究 薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究  
開発課題名： Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods)

研究開発分担者 静岡県立大学薬学部・教授 吉成浩一  
所属 役職 氏名： University of Shizuoka・Professor for School of Pharmaceutical Sciences・  
Kouichi Yoshinari

分担研究 薬物相互作用の情報提供に関する研究  
開発課題名： Study on information provision of drug interactions

研究開発分担者 慶應義塾大学薬学部・教授 望月真弓  
所属 役職 氏名： Keio University・Professor for Faculty of Pharmacy・Mayumi Mochizuki

分担研究 薬物相互作用の情報提供に関する研究  
開発課題名： Study on information provision of drug interactions

研究開発分担者 東京大学医学部附属病院薬剤部・副薬剤部長 大野能之  
所属 役職 氏名： The University of Tokyo Hospital・Deputy Director Department of Pharmacy・  
Yoshiyuki Ohno

## II. 成果の概要（総括研究報告）

長谷川隆一研究代表（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部）は、研究開発分担者の永井尚美上級スペシャリスト（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部/次世代審査等推進室）及び佐藤玲子次長（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第二部）と共に、課題1「薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究」を行うサブグループ1及び課題2「薬物相互作用の情報提供に関する研究」を行うサブグループ2の活動、研究班全体の研究の進捗管理、班会議の開催及び報告書の取りまとめを行った。また、班研究の成果物となる「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成26年7月8日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の修正案を作成した。

サブグループ1の永井尚美グループリーダーは、欧米の薬物相互作用ガイドライン（又はガイダンス案）の動向の把握を行い、また薬物動態・臨床薬理領域の最新の科学的知見を踏まえて、薬物相互作用（食品との相互作用を含む）の評価に関する研究を遂行し、グループ会合の開催、議論の取りまとめを行った。また、斎藤嘉朗部長（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部）、樋坂章博教授（千葉大学大学院 薬学研究院）、伊藤清美教授（武蔵野大学 薬学部）、前田和哉講師（東京大学大学院 薬学系研究科）、玉井郁巳教授（金沢大学 医薬保健研究域 薬学系）、吉成浩一教授（静岡県立大学 薬学部）とともに、代謝又はトランスポーターが関わる薬物相互作用試験を実施する際、指標薬として用いることが推奨される薬物の一覧について、根拠とする情報も含めて国際調和を図った結果を修正案に反映した。さらに、サブグループ2と共同で医薬品開発における食品と医薬品との相互作用の検討状況を分析し、評価手法や医療現場への情報提供についてまとめ、外部への公表と意見交換を行った。

サブグループ2の佐藤玲子チームリーダーは、平成28年5月に公表された医療用医薬品添付文書の記載要領改正案の把握を行い、また、添付文書の相互作用の項における代謝又はトランスポーターが関わる薬物相互作用に関する情報提供の現状及び今後の方針を整理し、グループ会合の開催、議論のとりまとめを行った。また、樋坂章博教授（千葉大学大学院 薬学研究院）、望月眞弓教授（慶應義塾大学 薬学部）、大野能之副薬剤部長（東京大学 医学部附属病院 薬剤部）とともに、相互作用の項の冒頭に記載する薬物動態特性の概要の記載方針、薬剤名欄に記載できる代謝酵素の種類（P450分子種）と阻害及び誘導の強度分類、トランスポーターの種類について検討し、添付文書における「相互作用」の項における注意喚起の記載の方針を修正案に反映させた。

なお、本研究には、医薬品医療機器総合機構の職員7名及び日本製薬工業協会のメンバー6名が研究開発協力者として研究遂行に協力した。

A research representative, Dr Ryuichi Hasegawa, from the Office of New Drug IV, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), managed the activities of Subgroup 1, which conducted task 1 “Study on evaluation of drug interactions (including interaction with foods),” and Subgroup 2, which conducted task 2 “Study on information provision of drug interactions,” progressed the whole research project, convened the team meetings, and summarized the report, with two research and development consignees, Dr Naomi Nagai (principal senior scientist, Office of New Drug IV/Advanced Review with Electronic Data Promotion Group, PMDA) and Dr Reiko Sato (deputy director, Office of Safety II, PMDA). As the deliverable of the research project, the amendment of the proposal of the “Drug interaction

guideline for drug development and labeling recommendations (final version),” an administrative contact from the Review Management Division, Bureau of Pharmaceuticals and Foods, Ministry of Health, Labor and Welfare on July 8, 2014, was created.

Dr Naomi Nagai, a group leader of Subgroup 1, kept a close watch on issues regarding the guidelines for drug interactions (or the draft guidance) in Europe and the United States, performed the research for the evaluation of drug interaction (including interaction with foods) based on the latest scientific knowledge in the fields of pharmacokinetics and clinical pharmacology, convened the Subgroup 1 meetings, and compiled the discussion. In addition, with Dr Yoshiro Saito (Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences), Professor Akihiro Hisaka (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University), Professor Kiyomi Ito (Department of Pharmaceutical Sciences, Musashino University), Associate Professor Kazuya Maeda (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo), Professor Ikumi Tamai (School of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University), and Professor Kouichi Yoshinari (School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka), the following issues were performed. The drug lists used as index drugs when conducting a study of the drug interactions mediated by metabolism or transporters, were internationally harmonized in the revised version of the Japanese guideline. Furthermore, in coordination with Subgroup 2, the information on the food and drug interactions in drug development was analyzed, the assessment procedure and information provision to medical sites were summarized, and this information was made available to the public.

Dr Reiko Sato, a group leader of Subgroup 2, kept a close watch on the revised entry procedures for package inserts started by public consultation in May 2016, organized the current status of information provision and future policies on the drug interactions involved in metabolism or transporters in the section on the interaction of package inserts, convened the Subgroup 2 meetings, and summarized the discussions. In addition, with Professor Akihiro Hisaka (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University), Professor Mayumi Mochizuki (Faculty of Pharmacy, Keio University), Deputy Director Yoshiyuki Ohno (Department of Pharmacy, the University of Tokyo Hospital), the following issues were discussed: the descriptive policy of the general pharmacokinetic properties at the beginning of the interaction section; the types of metabolic enzymes (P450 molecular species); the intensity classification of inhibition and induction; and the type of transporter, which was listed in the medicinal name column. Finally, a policy for the description of the precautions in the section of the drug interaction of package insert was reflected in the amended version.

For this research project, seven members from the PMDA and six members from the Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) cooperated as research and development collaborators.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Transporter Drug-Drug Interactions: Regulatory Requirements and Drug Labelling. Cole SM, Ahlin G., Nagai N., Iwata D., Sato M. and Yoshida K. Drug Discovery Series No. 54 Drug Transporters Vol. 1: Role and Importance in ADME and Drug Development, (ed) Nicholls G and Youdim K., The Royal Society of Chemistry 2016, Chapter 11. 418-449.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Prediction of drug interactions at transporters, Oral presentation, Kazuya Maeda, Republic of Korea (Busan), 11th International ISSX, June, 2016
2. Pharmacokinetic Evaluation of Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) as an Endogenous Probe to Predict Drug-drug Interaction on Hepatic OATP in Rats, Poster presentation, Kei Nishizawa, Sho Wada, Takeo Nakanishi and Ikumi Tamai, Republic of Korea (Busan), 11th International ISSX, June, 2016
3. Environmental pollutant PFCAs are phenobarbital-like indirect human and mouse CAR activators, Poster presentation, Mirei Takahashi, Taiki Abe, Hiroyuki Kojima, Takamitsu Sasaki, Takuomi Hosaka, Kouichi Yoshinari, Republic of Korea (Busan), 11th International ISSX, June, 2016
4. Activation of p38 MAPK by clotrimazole enhances the transcription of human MRP3 through a novel transcriptional element, Poster presentation, Takamitsu Sasaki, Keita Inami, Takeshi Kumagai, Kouichi Yoshinari, Kiyoshi Nagata, Republic of Korea (Busan), 11th International ISSX, June, 2016
5. 肝臓における薬物間相互作用の解析 ～IVIVE はどの程度可能か？～、口頭発表、前田和哉、東京、第 373 回 CBI 学会研究講演会、2016 年 6 月
6. Considerations for Regulatory Science and International Harmonization on Drug Interaction Evaluation in New Drug Development and Review、口頭発表、永井尚美、長野（松本）、第 31 回 JSSX 年会、2016 年 10 月
7. 医薬品と食品等との相互作用に関する医療用医薬品の添付文書における注意喚起及び新薬承認申請資料における検討方法、ポスター、堀内大士、永井尚美、石黒昭博、浅野邦仁、松尾玲子、平野舞、赤羽高志、鷹見明奈、佐藤玲子、長谷川隆一、鳥取（米子）、第 37 回日本臨床薬理学会、2016 年 12 月

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし。

(4) 特許出願  
なし。