

厚生労働科学研究委託費（地球規模保健課題解決推進のための研究事業）

委託業務成果報告（総括）

東アジア地域での薬剤応答性における民族差と国際共同治験や医薬品使用の実態に関する
調査研究

業務主任者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科教授

研究要旨 東アジア地域での国際共同治験の活性化を目指して、本研究事業では、東アジアにおける薬物動態や安全性の相違に関する検討や、その基礎となる各国での治験や処方状況等に関する調査を行い、東アジア諸国間での医薬品の応答性に関する民族差を明らかにすることを目的とした。今年度の成果としては、副作用報告データベースや添付文書等の既存の各種医療情報を用いて有効性・安全性や薬物動態の民族差を調査することが可能であることを示すことができた。また、個別の医薬品についても、母集団解析手法等を用いて民族差を解析する方法を確立した。さらに、東アジア地域での国際共同治験等の実態を調査し、国際共同治験を促進するための留意点等を明らかにした。

業務項目の担当責任者

頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科
教授

川合 眞一 東邦大学医学部教授

大橋 京一 大分大学副学長・教授

竹内 正弘 北里大学薬学部教授

渡邊 裕司 浜松医科大学医学部教授

熊谷 雄治 北里大学医学部教授

松本 宜明 日本大学薬学部教授

斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所部長

佐井 君江 国立医薬品食品衛生研究所室長

宇山 佳明 （独）医薬品医療機器総合機構課

長

A. 目的

東アジア地域での国際共同治験が活性化し、データの相互活用が可能になると、我が国のみならず東アジア地域での新規医薬品開発が活性化する。しかし、遺伝的に類似している東アジア民族間においても、薬物動態や安全性に違いが生じる可能性がある。そこで、本研究事業では、東アジアにおける薬物動態や安全性の相違に関する検討や、その基礎となる各国での治験や処方状況等に関する調査を行い、東アジア諸国間での医薬品の応答性に関する民族差を

明らかにし、その成果を指針作成や多国間会合で活用することを目的とした。

このうち、東アジア地域における国際共同治験および医薬品使用に関する実態調査では、これまでに実施された国際共同治験での症例数、データ分散、各種疾患に関する標準的な治療薬を調査し、東アジアにおける民族差に関する解析の基盤情報とすると共に、東アジアでの国際共同治験での研究計画策定に有用な情報を提供する。また、東アジア地域における薬物動態・安全性等に関する民族差に関する調査では、東アジアにおける薬物動態・安全性等に関する民族差を明らかにするため、東アジアでの副作用の発生状況を比較するとともに、既存資料から、薬物動態、薬力学に関する情報やゲノムバイオマーカーの頻度に関する情報を収集し、東アジア間で比較を行う。さらに、既存の臨床試験データを用いて母集団薬物動態解析手法を適用し、薬物動態における東アジア民族間での類似点や相違点を明らかにする。以上の研究成果を基にして、国際共同開発及び臨床データ共有において考慮すべき東アジアにおける民族的要因をまとめ、本委託事業の総合的推進を図ることとした。

B. 研究方法

1. 有害事象自発報告データベースやレセプトデータベース等を用いた副作用発生率等の比較

出血性副作用の発生状況を調査するために、FDA が保有する有害事象自発報告データベース (FAERS) を用いた。FAERS に報告された症例をワルファリンの有無、ダビガトランの有無、出血性副作用の有無で分けて、ワルファリン、ダビガトラン、ダビガトラン対ワルファリンの

出血性副作用の報告頻度 (ROR) を算出した。

2. 東アジア諸国における添付文書の記載内容 (薬物動態、薬力学) の相違

比較する東アジア対象国として、日本の他、韓国、中国、台湾を選択した。まず添付文書の入手方法の検討を行った。

日本：医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページより入手した。

韓国：食品薬品安全省 (MFDS) のホームページ中に、医薬品の検索ページはなく、添付文書も掲載されていないため、各製薬企業のホームページより入手した。

中国：国家食品薬品监督管理局 (CFDA) のホームページ中に、医薬品の検索ページ (英語) はあるものの、添付文書は掲載されていないため、各製薬企業のホームページより入手した。

台湾：衛生福利部食品薬物管理署 (TFDA) の各医薬品のページより、英語または中国語の添付文書を入手した (但し、英語の添付文書はごく一部しかない)。

対象医薬品としては、日本で 2000 年以降 (ピオグリタゾンのみ、1999 年 12 月) に承認が得られ、韓国、中国、台湾で 1 か所でも添付文書が取得可能な医薬品とした。韓国語、中国語 (簡体字)、中国語 (繁体字) の添付文書は翻訳して利用した。

3. これまでの日中韓共同で行われた臨床薬物動態結果の母集団薬物動態解析法を応用した民族差の比較

日本人、韓国人、中国人及び白人の健康成人男性を対象とし、同一の試験計画に基づいて、シンバスタチン 20 mg、モキシフロキサシン 400 mg、メロキシカム 7.5 mg をそれぞれ非盲検下で単回投与した薬物動態学的臨床試験 (UMIN000003644 、 UMIN000002968 、

UMIN000004173) の血漿中薬物濃度を解析に用いた。薬物動態モデルの基礎検討には薬物動態解析プログラム Phoenix WinNonlin および GastroPlus、ADMET Predictor 等を用いた。母集団薬物動態解析には非線形混合効果のプログラム NONMEM 7.2.0 (First order conditional estimate with interaction (FOCE-I) 法)を用いて計算を実施した。データから求めた母集団薬物動態パラメータを用い、パラメータから予測される血漿中薬物濃度推移(90%予測区間)を求め、実測された血漿中薬物濃度と比較した。

4. 薬物動態、安全性等に影響するゲノムバイオマーカーの頻度比較

主として PubMed による文献調査ならびに HapMap プロジェクトや HLA Allele Frequencies 公開データベースより、機能変化が示唆されている下記の代謝酵素や薬物トランスポーターのゲノムバイオマーカー、ならびに重篤副作用との関連が示唆されている HLA 遺伝子型に関して、日本人と東アジア諸民族、ならびに対照として欧州地域間のアレル頻度の差を調査した。民族差の判定と評価は、日本人のマイナーアレル頻度(MAF)が0.1未満の場合は0.05以上の差、0.1以上の場合は0.1以上の差を差の判定基準とした。欧州の各地域間の差については、東西南北の4地域における最大頻度と最小頻度の差をもとに、同様に最少地域のMAFが0.1未満の場合は0.05以上の差、0.1以上の場合は0.1以上の差を基準とした。アジア地域内の民族差の評価においては、日本と東アジア地域間のアレル頻度差と、欧州EMAが一地域として扱う欧州内の地域差を比較し、その差の程度を基に考察した。

5. 各疾患に汎用される医薬品の種類および処

方量等に関する調(I)

(関節リウマチの低用量メトトレキサート療法における赤血球内濃度測定法の検討、および細胞内代謝酵素の遺伝子多型に関する研究)

東邦大学医療センター大森病院膠原病科を受診した患者のうち、同じ用量のMTX内服を少なくとも3か月以上継続していた者を対象とした。研究内容について十分に説明し、検体の研究的利用に文書にて同意した患者のみを対象とした。また、本研究の対象者は20歳以上の本人同意の可能な患者とした。電子カルテ上の診療情報より、MTX内服歴・併用薬剤・疾患活動性などの情報を抽出した。対象患者より末梢血7ml(赤血球内濃度測定用6mLおよびMTX細胞内代謝関連遺伝子検討用1mL)を採取し、以下の検討に用いた。なお、本研究は東邦大学医学部遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行った。(承認番号24-2)

赤血球内MTX濃度の測定は、LC-MS/MSシステム(UFLC/TSQ Quantum Ultra)で分析した。MTX細胞内代謝関連遺伝子のSNPs検索で検討した遺伝子多型を表1に示した。

表1. 今回検討した遺伝子多型

<i>SLC19A1</i>	80G>A	(rs1051266)
<i>GGH</i>	16T>C	(rs1800909)
	-401C>T	(rs3758149)
	452C>T	(rs11545078)
	-354G>T	(rs719235)
	14269G>A	(rs12681874)

TaqMan法によるSNPs同定のためのプライマーペアはAppliedBiosystems社製を用いた。

6. 東アジア地域における国際共同治験に関する実態調査（Ⅰ）

（東アジア地域での薬剤応答性における民族差と国際共同治験や医薬品の使用の実態に関する調査研究）

今年度は韓国における臨床試験の状況を主に施設側の視点から調査し、我が国の施設が学ぶべき点を抽出した。調査施設は韓国延世大学セブランス病院臨床試験センター(YUHS)、ソウル国立大学病院臨床試験センター(SNUH)とし、さらに国家臨床試験事業団(KoNECT)の国際共同試験推進状況について調査した。

7. 東アジア地域における国際共同治験に関する実態調査（Ⅱ）

本邦における医薬品承認審査情報や治験データ等に基づき、現状の把握と課題を抽出し、今後の方策について考察を加えた。

C. 結果

1. 有害事象自発報告データベースやレセプトデータベース等を用いた副作用発生率等の比較

医薬品の副作用の民族差を調べる方法は、一般的に開発段階の臨床試験から推測されるが、多くの国際共同治験では症例数が限られているため、正確な民族差の評価は難しい。そこで、我々は簡便に民族差を検討する方法を確立するために、ワルファリンとダビガトランの出血性副作用に注目し、FDAが保有する有害事象自発報告データベース(FAERS)を用いたアジア系、非アジア系の民族差の検討を行った。その結果、ワルファリンの報告頻度(ROR)はアジア諸国で2.48、非アジア諸国で2.74、ダビガト

ランのRORはアジア諸国で6.74、非アジア諸国で9.47だった。また、ワルファリンと比較したときのダビガトランの出血性副作用のRORはアジア諸国で2.71、非アジア諸国で3.45だった。以上の結果より、ワルファリンは日本と米国で約2倍の投与量の差があるが、RORに大きな民族差は見られなかった。一方、ダビガトランは日本と米国であまり投与量の差がないが、アジア諸国の方でRORが大きく低くなっており、これは出血性副作用の発症の感受性に違いがあることを示唆していると考えられた。

2. 東アジア諸国における添付文書の記載内容（薬物動態、薬力学）の相違

添付文書は各国における医薬品情報の根幹をなすものである。そこで、本研究は、東アジア諸国・地域の医薬品添付文書を対象に、用法・用量、薬物動態、有効性、安全性に関する記載データを比較し、民族差の可能性の有無を検討する事を目的とした。今年度は、まず日本、中国、韓国、台湾の添付文書構造を把握し、その後、循環器・代謝系薬を主とする6医薬品を対象として、用法・用量、薬物動態、有効性、副作用頻度の比較を行った。

1) シタグリプチン(ジャヌビア): 日韓中台
日本では成人の用量は50 mg/dayであり、韓中台の推奨用量は100 mg/dayと倍量であった。

2) ピオグリタゾン(アクトス): 日韓台
日本における各副作用頻度は、韓国と比較して5倍以上であった。

3) アトルバスタチン(リピートル): 日韓
有害事象に関して、韓国と比較して日本の方が頻度が高い傾向にあった。

4) バルサルタン(ディオバン): 日韓

成人の用量はについて、日韓で大きな相違はなかった。また、有害事象についても、発症割合が非常に低く比較は難しいものの、大きな相違はないと考えられた。

5) トルテロジン (デトルシトール): 日韓中台薬物動態について、中国人で C_{max} が高い傾向にあった。

6) モンテルカスト (シングレア): 日韓有害事象に関して、発症割合が非常に低く、対象患者も異なるため、比較は困難であったが、大きな相違はないと考えられた。

3. これまでの日中韓共同で行われた臨床薬物動態結果の母集団薬物動態解析法を応用した民族差の比較

平成 21 年度～22 年度に実施された日本人、中国人、韓国人および白人を対象とした臨床薬物動態試験のデータを用いて、母集団薬物動態解析により民族的要因について調べ、薬物動態モデルが構築された。本研究では、その構築モデルの影響因子の変動について評価を行った。その結果、これらの影響因子を組み込んだパラメータによる 90% 予測区間を調べると、構築されたモデルによる予測区間は実測値を含むものであった。これらの試験における薬物動態の変動についての多くは薬物動態パラメータで説明可能であり、民族差の影響はない又は変動の一部を説明したのみであった。薬効に関して、モデルによる変動ではシンバスタチンでは大きな薬効への変動はないと考えられるが、メロキシカムでは遺伝子多型により薬効に影響が出る可能性が示唆された。さらに、メロキシカムでは腸肝循環が報告されているものの、今までの母集団薬物動態解析では腸肝循環をモデルに組み込むことができなかった。

4. 薬物動態、安全性等に影響するゲノムバイオマーカーの頻度比較

日本ならびに東アジア地域における新規医薬品開発の活性化のためには、各地域の治験データの相互利用及び国際共同治験の推進が重要となる。一方、遺伝的に類似しているアジア諸民族の間においても、薬物動態や有効性・安全性に違いが生じる可能性があり、その一つの原因である薬物動態及び薬力学関連分子の遺伝的要因の民族差を明らかとしておくことが必要である。そこで、本研究では、東アジア地域における薬物応答性に関わるゲノムバイオマーカー頻度の民族差の程度を明らかとするため、文献調査等により民族・地域毎のアレル頻度を集計し、日本人と各民族間の頻度差を求め、欧州地域内における頻度差との比較からその程度を評価する。今年度は、対象ゲノムバイオマーカーとして、5 遺伝子 (7 多型 [ALDH2(*2)、SULT1A1(*2)、SLCO1B3(334G>T, 699A>G)、SLCO2B1(*3, 935G>A)、及び HLA-B*51:01]) について調査した。その結果、ALDH2*2 の頻度は、欧州 4 地域で非常に低く、地域内の差は認められなかったが、日本人と東アジア 4 民族との間で基準値以上の差が認められた。また、HLA-B*51:01 に関しては、日本人と複数の東アジア民族との間、ならびに欧州 3 地域内においても基準値以上の差が見られた。また、東アジア諸国の医薬品添付文書を基に、安全性に関わるゲノムバイオマーカーを調査し、抗がん剤ラパチニブの肝障害ゲノムマーカー情報 (HLA-DQA1*02:01 及び DRB1*07:01) を収集した。東アジア地域における医薬品開発の推進においては、本調査で明らかとなったゲノムバイオマーカーの民族差を考慮すべきことが示唆

された。

5. 各疾患に汎用される医薬品の種類および処方量等に関する調査（Ⅰ）

（関節リウマチの低用量メトトレキサート療法における赤血球内濃度測定法の検討、および細胞内代謝酵素の遺伝子多型に関する研究）

メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ(RA)治療のアンカードラッグであるが、わが国と欧米の承認用量に大きな差がある薬剤の1つである。MTXは細胞内でポリグルタメート化されて薬効を発揮するとされるが、その細胞内代謝酵素の活性には遺伝子多型の影響が知られている。我々は赤血球内MTX総濃度を簡便法で測定してきたが、必ずしも十分な成果が得られなかった。そのため、今回は液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS)による赤血球内MTX測定法を検討した。その結果、赤血球内MTX総濃度は2~10 mg/週の範囲では用量依存性に細胞内総濃度が増加した。しかし、10 mg/週を超える服用量の患者ではほぼ一定の濃度であった。次に、MTXポリグルタメートをグルタメートの数で分けて赤血球内MTXPG3-5/1-2濃度比を検討したところ、副作用のために減量を余儀なくされた例では同濃度比が低かった。しかし、同濃度比は対象RA患者のSLC19A1およびGGHの遺伝子多型とは関連がなかった。

6. 東アジア地域における国際共同治験に関する実態調査（Ⅰ）

（東アジア地域での薬剤応答性における民族差と国際共同治験や医薬品の使用の実態に関する調査研究）

韓国における臨床試験の状況を延世大学セ

ブランス病院臨床試験センター、ソウル国立大学病院臨床試験センター、国家臨床試験事業団(KoNECT)について調査し、我が国の施設が学ぶべき点を抽出した。韓国の臨床試験は限られた教育病院を中心に推進されており、規模、患者数、さらに当初からグローバル化に対応してきたことなど、我が国と大きな違いがある。電子システム、治験審査委員会の運営システム、認証制度の活用などについては、我が国の施設も取り入れるべき点である。また、今後、Proof of Concept試験の共同実施体制を確立することがひとつの方向性であることが示唆された。

7. 東アジア地域における国際共同治験に関する実態調査（Ⅱ）

007年に「国際共同治験に関する基本的考え方」が公表されて以降、日本においては、国際共同治験を主たる臨床試験成績として承認される医薬品の数が、年々増加しつつある。一方で、ICH E5ガイドラインによるブリッジング戦略に基づき承認される医薬品数は、近年低下傾向にある。したがって、日本における医薬品開発戦略として、国際共同治験の実施は定着しつつあると考えられた。また、国際共同治験の実施国についても、欧米だけでなく、広範な地域に広がっていることから、国際共同治験における連携の多様化がいつそう進展していることが伺えた。さらに、欧米等を含まず、アジア地域のみで実施される国際共同治験も増加傾向にあり、アジア国際共同治験に組み入れられる日本人症例数は、他の場合に比べて多いことから、民族的要因にも考慮しながらアジア国際共同治験の実施について、さらに促進していくことが重要と考えられた。

D. 考察

東アジア地域における薬物動態・安全性等に関する民族差に関する調査では、FDA が構築している副作用報告データベースや、各国で用いられている医薬品添付文書、各種公表文献等を用いて、多地域での有効性・安全性や薬物動態を比較した。その結果、抗凝固薬による出血性副作用の発生リスクについて、日本と米国の間で差があることを確認することができ、大規模データベース研究によって、副作用の地域差が検出可能であることが示された。今後は、アジア地域を含めた検討を行う予定である。また、日本、韓国、中国、台湾での添付文書の記載内容をもとに、薬力学や安全性、薬物動態の特性を比較したところ、シタグリプチンでは、用法用量に日本と他の東アジア地域との間で差がみられた。また、有害事象の頻度に関しては、我が国の添付文書に記載されているピオグリタゾンとアトルバスタチンの頻度は、韓国と比較して高い傾向にあった。薬物動態に関しては、東アジア地域内で比較したとき、中国でのトルテロジンの C_{max} が高い傾向にあった。以上の結果から、添付文書の記載内容から、多地域での安全性や薬物動態の比較が可能であることが示された。また、一部の医薬品の添付文書に記載されている副作用頻度の違いについては、今後の検討が必要であると考えられた。さらに、ゲノムバイオマーカーの頻度を、公表文献等を用いて多地域で比較したところ、*ALDH2*2* の頻度は、欧州 4 地域で非常に低く、地域内の差は認められなかったが、日本人と東アジア 4 民族との間で基準値以上の差が認められた。また、*HLA-B*51:01* に関しては、日本人と複数の東ア

ジア民族との間、ならびに欧州 3 地域内においても基準値以上の差が見られた。このように、東アジア地域においても、頻度に違いのある遺伝子多型がみられたことは、東アジア地域における国際共同治験においても留意する必要があると考えられた。

さらに、これまでの日中韓共同で行われた臨床薬物動態結果の母集団薬物動態解析法を応用した民族差の比較したところ、これらの試験における薬物動態の変動についての多くは薬物動態パラメータで説明可能であり、民族差の影響はない又は変動の一部を説明したのみであることが明らかとなった。また、MTX は、わが国と欧米の承認用量に大きな差がある薬剤の 1 つであることから、有効性に関与する遺伝子多型の影響を調べるため、赤血球内の MTX 代謝物 (MTXPG3-5/1-2 比) の高感度測定計を構築して、遺伝子多型との関係を調査した。今回の検討では、MTX の細胞内取り込みに関係するトランスポーターの *SLC19A1* と脱グルタメート化を進める *GGH* のいくつかの遺伝子多型を調べたが、いずれも MTXPG3-5/1-2 比との関連性を見出せなかった。今後はグルタメート化を促進する細胞内酵素である *folylpolyglutamate synthetase* など、他の酵素の遺伝子多型などについても検討する必要がある。

来年度は MTX の用量に関する市場調査も行う予定である。これらの総合的なアプローチにより、MTX の承認用量の民族差・個体差の原因をより明らかにしたいと考えている。

東アジア地域での国際共同治験や処方薬の実態調査では、韓国に出張し治験状況を調査した。韓国での電子システム、治験審査委員会の運営システム、認証制度の活用などについては、我が国の施設も取り入れるべき点である。また、

今後、Proof of Concept 試験の共同実施体制を確立することがひとつの方向性であることが示唆された。我が国の国際共同治験の状況については、ブリッジング戦略から国際共同治験へのシフトが鮮明となっていることが示された。また、欧米等を含まず、アジア地域のみで実施される国際共同治験も増加傾向にあり、アジア国際共同治験に組み入れられる日本人症例数は、他の場合に比べて多いことから、民族的要因にも考慮しながらアジア国際共同治験の実施について、さらに促進していくことが重要と考えられた。

E. 結論

医薬品の開発状況等の調査から、民族的要因にも考慮しながらアジア国際共同治験の実施について、さらに促進していくことが重要と考えられた。そのためには、個別の医薬品についての有効性、安全性や薬物動態の特性を比較することが重要であることは当然であるが、既存の各種医療情報を用いて民族差を調査することも可能であることが示された。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

1. Yamamoto T, Hasunuma T, Takagi K, Akimoto K, Shikano K, Kaburaki M, Muraoka S, Kitahara K, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, **Kawai S**. A feasibility study assessing tolerability of daily versus twice weekly

trimethoprim-sulfamethoxazole regimen for prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic autoimmune diseases on glucocorticoid therapy. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 2014 Jun; 45(3):89-92.

2. Takeuchi T, Miyasaka N, **Kawai S**, Sugiyama N, Yuasa H, Yamashita N, Sugiyama N, Wagerle LC, Vlahos B, Wajdula J. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials. *Mod Rheumatol.* [Epub 2014 May 20] (PMID: 24842477) (doi:10.3109/14397595.2014.914014)
3. 斎藤嘉朗、児玉進、杉山永見子、中村亮介：重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー。 *薬学雑誌*, in press .
4. 頭金正博、斎藤嘉朗：バイオマーカーの適格性評価を支えるレギュラトリーサイエンス。 *薬学雑誌*, in press .
5. Modeling and simulation of orlistat to predict weight loss and weight maintenance in obesity patients. Nakai K, Wada R, Iida S, Kawanishi T, Matsumoto Y. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(3):278-82.
6. Analysis of factors affecting rehospitalization of patients with chronic kidney disease after educational hospitalization. Kose E, An T, Kikkawa A, Matsumoto Y, Hayashi H. *Clin Pharmacol.* 2014 Apr 8;6:71-8.
7. Takahashi H, Sai K, Saito Y, Kaniwa N, Matsumura Y, Hamaguchi T, Shimada Y, Ohtsu A, Yoshino T, Doi T,

- Okuda H, Ichinohe R, Takahashi A, Doi A, Odaka Y, Okuyama M, Saijo N, Sawada J, Sakamoto H, Yoshida T. Application of a combination of a knowledge-based algorithm and 2-stage screening to hypothesis-free genomic data on irinotecan-treated patients for identification of a candidate single nucleotide polymorphism related to an adverse effect. *PLoS One*. 2014 Aug 15;9(8):e105160.
8. 前川京子、佐井君江：薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型とその人種差. *ファルマシア*: 2014; 50, 669-673.
 9. Asahina, Y., Sugano, H., Sugiyama, E. and Uyama, Y. Representation of older patients in clinical trials for drug approval in Japan. *J Nutr Health Aging*: 18: 520-523, 2014
 10. Ueno, T., Asahina, Y., Tanaka, A., Yamada, H., Nakamura, M. and Uyama, Y. Significant differences in drug-lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 95(5): 533-541, 2014
 11. Uno, H., Claggett, B., Tian, L., Inoue, E., Gallo, P., Miyata, T., Schrag, D., Takeuchi, M., Uyama, Y., Zhao, L., Skali, H., Solomon, S., Jacobus, S., Hughes, M., Packer, M. and Wei, L.-J. Moving Beyond the Hazard Ratio in Quantifying the Between-Group Difference in Survival Analysis. *J Clin Oncol*, 32(22): 2380-2385, 2014
 12. Uyama, Y., Yamazaki, E., Clark, K., Wang, C. Y., Woro, E., Tong, F. Y., Sachidanandan, S., Rodriguez, A., Oh, H., Saleh, K., Cirunay, J., Wapeewuttikorn, A., Rogov, E., Alshahwan, K. W., Herrera, I., Mthetwa, J., Fakudze, F. and Osawa, T. General Principles for the Education and Training of GCP Inspectors: The Outcome of Discussions by International Regulatory Experts in the Discussion Group on ICH E6 guideline. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, October 17, 2014, doi: 10.1177/2168479014551646
- 著書
- Kusunoki N, Kojima F, **Kawai S**. Effects of adipokines on prostaglandin E₂ production by rheumatoid synovial fibroblasts. *In: O'Keefe JM (Ed) Arachidonic Acid: Sources, Biosynthesis and Health Effects.*, pp 165-183, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2014. [ISBN: 978-1-63117-619-7] [ISBN: 978-1-63117-620-3 (eBook)]
- 学会発表等
- 1) 小川 喜寛、河合 加奈、西川 良平、頭金正博 第22回クリニカルファーマーセッションポジウム 2014年6月28日～29日(東京) 有害事象自発報告データベース(FAERS)からみたアバカビルによる過敏症発症リスクの民族差の検討
 - 2) 小川 喜寛、河合 加奈、西川 良平、福澤和輝、頭金正博 第35回日本臨床薬理学会学術総会 2014年12月4日～6日(松山) 有害事象実報告データベースを用いた副作

- 用発症リスクにおける民族差の検討
- 3) 河合 加奈、小川 喜寛、西川 良平、頭金正博 第 24 回 日本医療薬学会年会 2014 年 9 月 27 日 (名古屋) 有害事象自発報告データベース (FAERS) からみた日本とアメリカにおけるイソニアジドの副作用発症リスクの比較
 - 4) 小川 喜寛、菅谷 真紀、河合 加奈、頭金正博 第 24 回 日本医療薬学会年会 2014 年 9 月 27 日 (名古屋) ワルファリンとダビガトランにおける出血性副作用の民族差の検討
 - 5) Masahiro Tohkin, 2014 APEC LSIF Joint MRCTs and GCP Inspection Workshop, Consideration points on ethnic factors - Overview of Clinical Pharmacological study among Chinese, Japanese, Korean, American, - PPK analysis used the data above. 2014 年 5 月 8 日 (Qingdao, China)
 - 6) Shun Nakano, Kana Kawai, Yoshihiro Ogawa, Masahiro Tohkin, Ethnic difference in isoniazid-induced liver injury; detection by the FDA Adverse Event Reporting System Database. 19th North American ISSX Meeting, 29th JSSX Meeting 2014 年 10 月 20 日 (San Francisco)
 - 7) Kento Yamada, Maki Sugaya, Yukiko Fujiwara, Hiromi Hagiwara, Shinichi Kawai, Masahiro Tohkin, Effect of Ethnic Difference of Pharmacokinetics on the Prescription Dose of Statins and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors 19th North American ISSX Meeting, 29th JSSX Meeting 2014 年 10 月 20 日 (San Francisco)
 - 8) アマンタジンの血液脳関門輸送における H+/有機カチオン交換輸送体の関与. 鈴木 豊史, 青山隆彦, 深水啓朗, 松本宜明, 伴野 和夫 (日本薬剤学会第 29 年会 平成 26 年 5 月 20 - 22 日 大宮)
 - 9) 仮想日本人患者におけるベイズ推定によるワルファリン投与後 INR 予測性の検討. 野尻和裕、高田康平、青山隆彦、松本宜明 (第 31 回 TDM 学会・学会 平成 26 年 5 月 31 日, 6 月 1 日 東京)
 - 10) 添付文書および医薬品インタビューフォームを基にした現場で活かせる血中薬物濃度シミュレーションの概念を習得させるための学生実習. 古沢紗綾香、大村由花、井藤里奈、青山隆彦、小山由美、松本宜明 (医療薬学フォーラム 2014/ 第 22 回クリニカルフォーマーションシンポジウム 平成 26 年 6 月 28、29 日 東京)
 - 11) 薬物動態/薬力学モデルによるアセトアミノフェン静脈内投与時の鎮痛効果予測. 青山隆彦、大森崇行、宮本葵、林宏行、後藤一美、松本宜明 (第 58 回日本薬学会関東支部 平成 26 年 10 月 4 日 町田)
 - 12) 反復投与における薬物血中濃度を予測計算できるアンドロイドアプリ. 小林宏司, 秋元美咲, 松田涼子, 保森麻実, 諏訪雅士, 青山隆彦, 松本宜明 (日本薬学会第 135 年会 平成 27 年 3 月 26 日 神戸)
 - 13) 佐井君江、杉山永見子、松澤由美子、斎藤嘉朗: 日本人と東及び東南アジア諸民族における薬物代謝酵素・トランスポーター遺伝子多型の民族差. 第 35 回日本臨床薬理学会 (2014.12.松山).
 - 14) 杉山永見子, 佐井君江, 今任拓也, 斎藤嘉朗: 東及び東南アジア諸民族における薬物代謝酵素遺伝子多型の民族差. 日本薬学会 135

年会 (2015.3.神戸)

- 15) Uyama Y, Regulatory perspective on use of foreign clinical data for drug approval: PMDA ' s experience, 5th FIP Pharmaceutical Science World Congress, Melbourne, Australia (2014.4.16)
- 16) Uyama Y, Regulatory perspective on use of foreign clinical data for drug approval: PMDA ' s experience, APEC MRCT/GCP inspection workshop, Qingdao, China (2014.5.9)
- 17) Uyama Y, Progress and Challenges to approve a drug based on data from global clinical trials: PMDA ' s experience. 50th Annual DIA meeting, San Diego, USA (2014.6.19)
- 18) Uyama Y, Pharmacogenomics and Regulatory Science, Global Summit on Regulatory Science 2014, Montreal,

Canada (204.8.21)

- 19) Uyama Y, Advancing Roles of Japan on Global Drug Development; Ethnic factors consideration with a view to International Harmonization, 11th Annual Meeting DIA Japan, Tokyo (2014.11.18)

報道発表等

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし