

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書

東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究

研究代表者 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： 東南アジア諸国での国際共同治験を推進するために必要となる医薬品の有効性と安全性における民族差を生じる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的として以下の研究を実施した。直接経口抗凝固薬(DOAC)およびメトトレキサート(MTX)を対象にして東南アジア地域を含む国際共同治験のデータを用いて有効性・安全性の民族差について検討したところ、アジア地域内で見られた有効性等の違いは投与量の違いに起因するケースが多いのに対して、アジア系民族と欧米系民族の間で見られた違いは、内的要因が影響していると考えられた。東南アジア諸国での用法・用量の調査から、東南アジア各国・地域における添付文書の記載は、欧米での記載をそのまま導入している例が多かったが、近年の承認品は国際共同治験の割合が高く、その場合、用法・用量に関し、日本との差は生じにくいと考えられた。アジア地域内での副作用プロファイルの比較では、日本を含む東アジア、東南アジア、ならびに米国でも概ね一致しており、東アジア内の国・地域間差と東南アジア内の国間差には重なりがあることから、東アジアと東南アジアを併合した集団においても、東アジア内の地域差の範囲内にある可能性が示唆された。アジア地域での国際共同治験の動向については、日本の国際共同治験への参加の増加とともに東アジアの参加も増加しているものの、東南アジアの参加は増加傾向が認められなかったことから、日本と東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆された。東南アジア諸国での臨床試験の実施環境については、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアにおいては臨床試験の体制整備はかなり進んでおり、程度の差はあるものの国際共同試験の参加経験を有していた。臨床試験の規制、審査制度には若干の相違があるものの、基本的な手順は我が国を含む東アジアと同様であり、試験立案の際のバリアーになるものはすくないと思われた。

研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長  
研究分担者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長  
研究分担者 熊谷雄治 北里大学 教授  
研究分担者 宇山佳明 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 部長

際共同治験を推進するために、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とした。特に、国際共同治験の計画およびデザインに関する一般原則のガイドラインである ICH E17 の概念を東南アジア地域へ拡大適用する際の留意点を明らかにすることを最終的な目的とした。東南アジア諸国の具体的な研究対象地域としては、台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化してい

A. 研究目的

本研究では、東南アジア諸国における国

る国（タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等）とし、令和3年度は内的要因としての遺伝子多型、外的要因としての併用薬（用法・用量）、診断基準、臨床・治験環境に関する調査・検討を行い、総合的に東南アジア地域を含む国際共同治験において、日本との国・地域差をもたらさうる要因を明らかにすることにより、最終年度（令和4年度）に予定している東南アジア地域を含む国際共同治験実施する際の留意点をまとめる作業に必要な情報を収集した。

## B. 研究方法

### B-1 データベースを用いた有効性の解析

PubMed、EMBASE、ClinicalTrials.gov、医中誌及び医薬品医療機器総合機構が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、DOACあるいはMTXを対象にした臨床試験データを網羅的に収集し、システムティックレビューおよびメタ解析メタ回帰分析を実施した。

### B-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

インターネット上で公開されている日本、米国、欧州、マレーシア、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピン、ベトナム、香港の各地域での添付文書情報を利用して用法用量等を調査した。

### B-3 副作用報告データベース解析

各国規制当局よりWHOに報告される個別症例安全性報告（自発報告）をデータベース化したVigiBaseを用いて各地域での副作用報告を比較した。

### B-4 薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較

医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域の

遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域（東、東南、南）ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。

### B-5 治験状況の実態調査

2018年度及び2019年度に承認された医薬品のうち、国際共同治験のデータが主たる臨床成績であった品目を対象に、PMDAのホームページで公表されている審査報告書、申請資料、添付文書、インタビューフォーム又はClinicalTrials.gov等の公表情報をもとに整理し、開発相、治験実施期間、治験実施国、対象疾患、症例数の調査項目等について、データを収集し解析を行った。

### B-6 臨床試験と医療実態の調査

インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、各国の臨床試験におけるkey opinion leader (KOL)を選定した。各国のKOLに対しあらかじめ国民の背景、健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙（添付資料1）を送付し、その回答に基づいてweb面談を行い臨床試験の環境について情報を収集した。

（倫理面への配慮）

本研究は公表された臨床試験データを用いた2次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

## C. 研究結果

### C-1 データベースを用いた有効性の解析

心房細動患者における新規経口抗凝固薬である直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域でのワルファリンを対

照として臨床試験データを比較した。その結果、対象となった 12 試験の試験成績を統合したところ、脳卒中/全身性塞栓症、出血性脳卒中、大出血において、DOAC はワルファリンに対して有意に優越性を示した。また、その優越性は非アジア地域に比べアジア地域で有意に高かった。大出血については、アジア人の方がワルファリンに対する感受性が高く出血を起こしやすいことが DOAC の優越性に関与したと考えられる。メタ回帰分析の結果、脳卒中/全身性塞栓症の DOAC 対ワルファリンのリスク比は有意に地域の影響を受けることが示唆された。一方、安全性の DOAC 対ワルファリンのリスク比では有意な地域の影響が見られなかった。安全性でみられた地域差は見かけ上の差である可能性があり、被験者の年齢に地域差があったために差が出ていた可能性が示唆された。以上の結果から DOAC はワルファリンに比べ、非アジア地域よりもアジア地域で脳卒中/全身性塞栓症の発症リスクを下げることを示唆され、アジア系民族にとって DOAC による治療効果がワルファリンと比較して高い可能性が示唆された。

また、リウマチ患者を対象にしたメトトレキサート(MTX)の臨床試験データを用いて有効性の地域差を検討した。その結果、日本とアジア地域では有効性に地域差が認められたが、各地域での投与量に大きな違いがあり、有効性の地域差は投与量によるものと考えられた。また、アジア地域と欧米地域間においても有効性の地域差が認められたが、両地域での投与量に違いは認められず、アジア地域と欧米地域間において見られた有効性の地域差は、投与量以外の要因

による内的要因が関与していると考えられた。

## C-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

日本と東南アジア各国の用法・用量及び副作用診断基準等調査を実施した。今年度は、用法・用量調査に関し、昨年度の調査対象国である日本、米国、欧州（一部、イギリス）、マレーシア、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピンに加え、ベトナム、台湾、香港について、昨年度対象とした 28 品目中、日本と東南アジア 2 カ国間で用量が異なっていた又は本研究班の対象医薬品として選定した計 14 種について、追加調査を行った。さらに 10 品目を対象として追加した。具体的には令和 2 年度からの対象薬で、日本と用量が異なるとして詳細調査を行った医薬品：抗がん剤 1 種（イリノテカン）、抗てんかん薬 1 種（カルバマゼピン）、糖尿病薬 3 種（グリベンクラミド、レパグリニド、シタグリプチン）、高脂血症薬（スタチン）3 種（ロスバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン）、抗血小板薬 1 種（チクロピジン）の計 10 種および本研究班にて対象薬に選定した糖尿病薬 1 種（リキシセナチド）、非定型抗精神病薬 1 種（アリピプラゾール）、抗リウマチ薬 2 種（メトトレキサート、トシリズマブ）の計 4 種、新規の調査対象として、プロトンポンプ阻害薬 4 種（ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラゾン）、高血圧薬 4 種（カンデサルタン、バルサルタン、アムロジピン、ニフェジピン）、抗血小板薬 1 種（クロピドグレル）、骨粗鬆薬 1 種（リセドロン酸）の計 10 種を新たに調査した。その結果、今年度、対象とした 24 医薬品中 18

種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。このうち、日本人と欧米人間で AUC が 2 倍以上異なるリセドロン酸、ラベプラゾール、ロスバスタチンに関しても、東南アジアでは一部の国・地域を除き、欧米の用量を用いるケースが多かった。日本人の薬物動態データを、国際共同治験のデザインに活用するスキームが重要と考えられた。また用量設定の根拠に関し、シンガポールの審査報告書を調査したが、日本と用量が異なる医薬品はなく、概ね国際共同治験において用いられた用量で十分な有効性・安全性が示された用量が採用されていた。近年の承認品は、国際共同治験が多く、根拠となる臨床試験での用量の差異は生じにくい可能性が考えられた。

### C-3 副作用報告データベース解析

世界保健機関 (WHO) の副作用報告データベースを用いて、抗精神病薬 (アリピプラゾール及びオランザピン) 及び免疫抑制剤 (トシリズマブ及びメトトレキサート) を対象に、副作用報告のプロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非アジアの間で比較した。今回の対象医薬品については、東南アジアの症例報告件数は少なく、情報は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向 (報告オッズ比) は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに、報告の多い副作用のカテゴリーや、個々の副作用名に違いが見られる場合もあることから、診断基準や規制上の国間の違いが影響している可能性が示唆された。

### C-4 薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較

国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、主要な薬物応答関連遺伝子多型 (9 遺伝子 15 多型 ; *CYP3A5*\*3, *CYP2B6*\*6, *CYP2C9* \*2/\*3, *CYP2C19* \*2/\*3, *CYP2D* 6\*4/\*10, *NAT2*\*5/\*6/\*7, (*UGT*) *1A1* \*6/\*28, *FCGR2A* 533A>G(H131R), *FCGR3A* 818A>G(F158V/F176V)) を対象に、東南アジアを含むアジア民族のアレル頻度を比較した結果、機能変化をもたらす責任アレルの種類や、それらのアレル頻度がアジア民族間で大きく異なる多型が複数存在することが明らかとなった。このことから、東南アジア地域を含む治験計画においては、初期段階から遺伝的要因の民族差を考慮する必要性が示唆された。

### C-5 治験状況の実態調査

日本が参加した国際共同治験の特徴を検討し、東南アジアの関与について、東アジア地域等と比較しながら検討した。主に 2018 年度及び 2019 年度に承認された医薬品のうち、国際共同治験のデータが主たる臨床成績であった品目を対象に、PMDA のホームページで公表されている審査報告書、申請資料又は [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov/>) 等の公表情報をもとに解析を実施した。その結果、日本で承認された医薬品のうち、国際共同治験を主な臨床成績として承認された医薬品の割合は、年々増加し 2020 年度には 50% を超え、日本の国際共同治験への参加が定着してきているものと考えられた。治験実施地域として、東アジアの参加は増加傾向が認

められたが、東南アジア及び南アジアの参加については、増加傾向は認められなかった。また、抗悪性腫瘍剤に関する国際共同治験が約 40%と最も多く、第Ⅲ相試験として実施された試験が約 80%であったが、アジア地域のみが参加して実施された治験は全体の約 8%で、多くは、欧米等を含む多地域での治験であった。東アジアは小規模から大規模な治験のいずれにも参加が認められたが、東南アジアは小規模から中規模な治験での参加が多かった。さらに、アジアからの参加が第Ⅲ相試験における日本人症例の組み入れ割合に与える影響を検討したところ、東アジア、東南アジア又は南アジアのいずれが参加した治験であっても、総症例数に占める日本人症例数の割合には大きな変化はなく、一方で、各地域ごとでの症例数については不明な場合も多く、解釈には限界があるが、東アジア又は東南アジアが参加した治験においては、総症例数に占めるアジア人種の割合の増加が認められた。したがって、日本とアジア地域、特に東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆され、東アジアや東南アジアが参加することで、アジア人種のデータを充実できる可能性もあり、アジア地域におけるさらなる連携が重要と考えられた。

#### C-6 臨床試験と医療実態の調査

アジアにおける国際共同試験の対象国として、今後可能性のある東南アジアの 5ヶ国、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの臨床試験をとりまく状況について調査した。COVID-19 流行により現地調査が不可能であったため、現地 CRO の協力を得て、各国の臨床試験にお

ける **key opinion leader** にあらかじめ健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙を送付、その回答に基づいて **web** 面談を行った。5ヶ国いずれにおいても新薬開発のための臨床試験数は増加しており、国際共同試験にも相当数参加していた。新薬開発の規制状況、試験開始前の手続きなどについては国により軽微な相違があるものの、臨床試験を施行している医療機関、試験を担当する医師は質の高い国際共同試験を行うことが総論的には可能であると思われた。一方で臨床試験の対象疾患によっては、医療機関の得意分野、疾患の疫学等につき留意する必要があると思われる。

#### D. 考察

東南アジア諸国との国際共同治験を推進するために、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的として本研究を実施した。

DOAC およびメトトレキサートを対象にして東南アジア地域あるいはアジア地域、欧米地域を含む国際共同治験のデータを用いて有効性の民族差について検討した。DOAC の有効性と安全性の地域差については、有効性と安全性の各評価項目について DOAC 対ワルファリンのリスク比 (RR) を算出し地域間の違いを調べた。その結果、有効性の指標である脳卒中/全身性塞栓症、出血性脳卒中と安全性の指標である大出血のいずれにおいても、DOAC はワルファリンに対して有意に優越性を示した。また、その優越性は非アジア地域に比べアジア地域で有意に高かった。被験者の患者背景要因の偏りの影響を平準化すること目的にメタ回

帰分析を行った結果、脳卒中/全身性塞栓症の RR は有意に地域の影響を受けることが示唆された一方、安全性(大出血)の RR では有意な地域の影響が見られなかった。以上の結果から、アジア系民族にとって DOAC による治療効果がワルファリンと比較して高い可能性が示唆された。一方、安全性でみられた地域差は見かけ上の差である可能性があり、被験者の年齢に地域差があったために差が出ていた可能性が示唆された。MTX の有効性に関する地域差の比較では、日本地域の試験とアジア地域の試験での有効性の違いは投与量の違いが大きく影響していると考えられ、外的要因の関与が示唆された。一方、アジア地域と欧米地域での同じ投与量でアジア地域での有効性が高く MTX の応答性などの内的要因が影響していると考えられた。

東南アジア諸国での用法・用量の調査から、東南アジア各国・地域における添付文書の記載は、欧米いずれかの記載をそのまま又は参考に導入している傾向にあると推定された。これは自国民に関し、PK 試験や臨床試験を行っていない場合が多く、欧米の用量をそのまま用いている場合が多いと考えられた。リセドロン酸、ロスバスタチン、ラベプラゾール等、日本人と欧米人間で AUC が 2 倍以上異なる医薬品でも、欧米の用量をそのまま受け入れている東南アジア国・地域が多かった。一方、今回、シンガポールの審査報告書で見いだされたように、近年の承認品は国際共同治験の割合が高く、その場合、用法・用量に関し、日本との差は生じにくいと考えられた。また、ある種の医薬品では日本人と欧米人間で薬物動態に差が認められることから、日本人の薬物動態

結果が欧米と異なる場合、積極的に日本人の用量を国際共同治験の用量段階として取り込むデザインが、重要と考えられた。

VigiBase を用いて、東及び東南アジアにおける副作用発現状況及び地域間の違いの有無やその特徴を評価、考察することを目的とした研究では、抗精神病薬及び免疫抑制剤に関して、それらの重大な副作用に着目し、国別の報告件数の割合ならびに比較薬に対する報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) について、国・地域間の違いや差の程度を考察した。今回の解析対象のアリピプラゾール、トシリズムブに関しては、東南アジアの症例報告件数は非常に少なく、背景情報も限定的であったが、昨年度の全医薬品で認められた結果と同様に、重篤例の割合や、報告者のタイプにおいて、国間で違いが見られるが、対象薬ごとの年齢層、性別等は、国・地域間で大きな差は見られなかった。また、ROR を指標とした対象薬に特徴的な副作用の発生動向は、日本を含む東アジア、東南アジア、ならびに米国でも概ね一致しており、東アジア内の地域間差 (ROR の 95%信頼区間) と、東南アジアとの地域間差には重なりがあることから、東と東南アジアを併合した集団においても、東アジア内の地域差の範囲内にある可能性が示唆された。一方で、免疫抑制剤に関しては、副作用カテゴリー(SOC, SMQ)での報告割合にも、国ごとに特徴が見られた (例えば、日本では「間質性肺疾患」、「良性・悪性及び詳細不明の新生物」の割合が高く、韓国では「血液およびリンパ系障害」が高い)。また、個々の副作用名 (PT) においても、国ごとに特有の場合も見られた (例えば、日本のトシリズムブによる「播種性血管内凝固症候群」

や、メトトレキサートによる「リンパ増殖性疾患」など)。このことから、各国の診断基準、報告制度や、リスク管理計画等で対象となる副作用に、国間で違いがある可能性が推察された。さらに、これらの診断基準や規制の違いに関する情報調査や、重篤例や同効薬での解析事例を蓄積し、それらを基に副作用の地域差の有無、その要因を考察することが必要と考えられる。

東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較研究では、様々な医薬品の代謝や応答に影響する主要な薬物応答関連の遺伝子多型(9遺伝子15多型)を対象に、東、東南、南アジア地域及び欧州地域集団のアレル頻度を、国内外の複数の公開データベース情報をもとに比較した。その結果、東、東南、南アジア地域集団の間で、機能変化をもたらす主な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな違いのある多型が複数存在し、それらは、以下に示すパターンに分類された。

- ・ 東アジアと東南・南アジア人との間でアレル頻度が異なる多型：*CYP2B6* 516G>T (Q172H)
- ・ 東・東南アジアと南アジア人との間でアレル頻度または主な責任アレルが異なる多型：*CYP2C9*\*2/\*3, *CYP2C19*\*3, *CYP2D6*\*10, *NAT2*\*7, *UGT1A1*\*6/\*28
- ・ 東、東南、南アジアの順にアレル頻度が高い多型：*CYP2D6*\*4, *NAT2*\*5/\*6

これらの結果から、アジア地域との国際共同治験を推進する上では、非臨床試験で責任アレルを特定するとともに、治験の初期段階で責任アレルの薬物動態等への影響を明らかとし、さらに後期の試験で、地域および責任アレルに基づく併合部分集団による

解析を組み入れ、遺伝的要因による併合の可能性を検証することが重要と考えられる。

東南アジア地域での国際共同治験の実施状況、臨床試験環境についての調査研究からは、国際共同治験の結果を主な臨床試験成績として日本で承認された医薬品数は年々増加しており、その割合も50%超となっていることから、日本の国際共同治験への参加が定着してきているものと考えられた。また、東アジアの参加は同様に増加しているものの、東南アジアの参加は増加傾向が認められなかったことから、日本と東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆された。また、東アジアや東南アジアが参加することで、アジア人種のデータを充実できる可能性もあり、アジア地域におけるさらなる連携が重要と考えられた。また、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、国際共同試験を行うパートナーとしての視点から調査を行なった。いずれの国においても臨床試験の体制整備はかなり進んでおり、程度の差はあるものの国際共同試験の参加経験を有していた。臨床試験の規制、審査制度には若干の相違があるものの、基本的な手順は我が国を含む東アジアと同様であり、試験立案の際のバリアーになるものはすくないと思われた。一方で立案時に参加国の事情を配慮する必要がある点もみられた。また、東南アジアという地理的に近い国々であっても、好発する疾患の種類・がん腫により患者プールが異なることもうかがえる。がん領域の臨床試験においてはいずれの国も我が国より進行癌の症例が多く、肝がん、上咽頭がんなど地域特有のものも見られている。KOLから聴取した意見では生活習慣病など

の非伝染性疾患の国際共同試験が多く行われているが、国民のために必要な新しい医薬品として、抗結核薬、デング熱治療薬、ワクチンなどが挙げられていることは、今後の協力体制の確立において重要であると思われた。今回調査した国々において、臨床試験を行う施設の整備、スタッフの教育と経験は国際共同試験を行うために十分なものであるが、その臨床試験を行う施設が限られていることも認識する必要がある。実際、大学病院での治験が飽和状態となり、あらたな施設の参加が求められている部分も存在していた。多民族国家や少数民族が存在する国、あるいはヘルスケアシステムがカバーする範囲が異なる国におけるインフォームドコンセントのあり方は懸念の一つであったが、いずれの国においても問題なく施行されているとのことであった。いくつかの国で、臨床試験に携わる医師のキャリアパスに関する意見を聴取できたことは興味深いものであった。我が国と同様に医師は日常の多忙な業務と並行して臨床試験を行っているが、そのサポート体制、業績としての評価、経済的な見返りなどの点で問題点を指摘する KOL もあった。この問題は各国の方針、体制に関わるものであるが、情報、問題意識をアジア全体で共有して議論する価値がある問題であると思われた。臨床試験の申請、責任医師の選定にあたっては各国特有の制度、状況がありうるため、十分な事前調査を行うこと、必要に応じて現地 CRO の協力を求めることが望ましいと思われたが、今回調査した 5 カ国について、国際共同試験のパートナーとすることは十分に可能なものと考えられる。

#### E. 結論

東南アジア地域あるいはアジア地域での有効性及び安全性の民族差について検討したところ、内的要因が関与する差は認められなかった。一方、東南アジア地域での用法・用量が欧米系の用量を用いている例が多いことが外的要因となり、日本人と東南アジア系民族との応答性の違いになっている例があった。国際共同治験の実施状況についての調査からは、一部の東南アジア諸国では治験の環境整備が行われているものの、日本や東アジア諸国が参加している国際共同治験が増加しているのに対して東南アジアでは増加傾向が見られず、日本と東南アジア諸国とのさらなる連携が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- **Sai, K., Nakatani, E., Iwama, Y., Hiraoka, S., Tohkin, M., Uyama, Y., Saito, Y.** Efficacy comparison for a schizophrenia and a dysuria drug among East Asian populations: A retrospective analysis using multi-regional clinical trial data *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021 May;55(3):523-538. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
- **Sato, T., Cheng, C.-L., Park, H.-W., Kao Yang, Y.-H., Min-Suk Yang, M.-S., Fujita, M., Kumagai, Y., Tohkin, M., Saito, Y., Sai, K.** Real World Evidence of Population Differences in Allopurinol-related Severe Cutaneous Adverse Reactions in East Asians: A Population-

- based Cohort Study *Clin Transla Sci*. 2021 May; 14(3): 1002 - 1014. doi: 10.1111/cts.12964.
- Asano K., Aoi Y., Kamada S., **Uyama Y.**, **Tohkin M.** Points to consider for implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1555-1563. doi: 10.1002/cpt.2121.
  - Ri, M., Iida, S., Maruyama, D., Sakabe, A., Kamei, R., Nakashima, T., **Tohkin, M.**, Osaga, S., Tobinai, K., Fukuhara, N., Miyazaki, K., Tsukamoto, N., Tsujimura, H., Yoshimitsu, M., Miyamoto, K., Tsukasaki, K., Nagai, H. HLA genotyping in Japanese patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105 (JCOG1105A1). *Cancer Sci*. 2021 Dec;112(12):5011-5019.
  - Noguchi, A., Hanaoka, H. & **Uyama, Y.** Potential future drug development lag in Japan based on an analysis of multiregional clinical trials in the US, Europe, and East Asia. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 56, 523-9 (2022). 10.1007/s43441-022-00381-5
2. 書籍
- **Uyama, Y.**, Otsubo, Y., Kamada, S. & Aoi, Y. General introduction of E17. In: *Simultaneous Global New Drug Development: Multi-Regional Clinical Trials after ICH E17* (eds. Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. and Chen, J.) 1-10 (CRC Press, Florida, 2022).
  - Aoi, Y., Kamada, S., Otsubo, Y. & **Uyama, Y.** Implementation of the ICH E17 guideline in Japan. In: *Simultaneous Global New Drug Development* (eds. Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. and Chen, J.) 95-102 (CRC Press, Florida, 2022)
3. 学会発表
- 吉井優花、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬とメトトレキサート併用時の有効性と安全性に関する研究 医療薬学フォーラム2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム 7月24日～25日 那覇(オンライン)
  - 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差の検討 第31回日本医療薬学会年会 10月9日～10日 熊本(オンライン) **Young Investigator Award受賞**
  - 島田裕脩、頭金正博 FAERSを用いたMTXの投与経路ごとの副作用プロファイルの比較 第42回臨床薬理学会学術年会 12月9日～11日 仙台
  - 熊谷雄治 シンポジウム ICH E17の国際共同治験への実装「アジアにおける治験の実施環境」 第42回日本臨床薬理学会学術総会 12月9日～11日 仙台
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 該当無し
  2. 実用新案登録 該当無し
  3. その他 該当無し