

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Harmonization and Evaluation of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics
- 研究開発課題名 : (日本語) 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  
(英語) Research on the ethnic difference of drug responses, and the survey of the global clinical trials and clinical drug use in East Asian region.
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授 頭金 正博  
(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Professor, Masahiro Tohkin
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 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  
開発課題名 : (英語) Comparison of the risk of adverse drug reactions by analyzing data of the adverse drug reaction reporting system and claim data base.
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授 頭金 正博  
(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Professor, Masahiro Tohkin
- 分担研究 (日本語) リウマチ性疾患治療薬の使用実態調査と有効性および副作用の個体差・民族差を規定する要因に関する研究  
開発課題名 : (英語) Ethnic factors affecting the clinical drug use and dosage of anti-rheumatoid arthritis drug.
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授 川合 眞一  
(英語) Toho University School of Medicine, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Professor, Shinichi Kawai

- 分担研究 (日本語) 東アジア地域において汎用される医薬品に関する実態調査  
 開発課題名: (英語) A survey of commonly prescribed drugs in East Asia.  
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大分大学 医学部 教授 大橋京一  
 所属 役職 氏名: (英語) Oita University, Faculty of Medicine, Professor, Kyoichi Ohashi
- 分担研究 (日本語) Precision Medicine Initiative の考え方に基づいた民族差の考察  
 開発課題名: (英語) Consideration of ethnic factors based on the Precision Medicine Initiative.  
 研究開発分担者 (日本語) 北里大学薬学部臨床医学 教授 竹内 正弘  
 所属 役職 氏名: (英語) School of Pharmacy, Kitasato University, Department of Clinical Medicine, Professor, Masahiro Takeuchi
- 分担研究 (日本語) 東アジア地域における添付文書の記載内容 (薬物動態、薬力学) の比較  
 開発課題名: (英語) Comparison of the contents (pharmacokinetics and pharmacodynamics) in the package inserts of East Asian countries.  
 研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学 教授 渡邊 裕司  
 所属 役職 氏名: (英語) Hamamatsu University School of Medicine, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Professor, Hiroshi Watanabe
- 分担研究 (日本語) 東アジア地域における国際共同治験および医薬品利用に関する実態調査  
 開発課題名: (英語) Survey on Multi Regional Clinical trials and general situation of pharmacotherapy in East Asia  
 研究開発分担者 (日本語) 北里大学医学部附属臨床研究センター 教授 熊谷 雄治  
 所属 役職 氏名: (英語) Clinical Research Center, Kitasato University School of Medicine, Professor, Yuji Kumagai
- 分担研究 (日本語) 薬物動態・安全性等についての民族差に関する母集団薬物動態解析法を応用した調査  
 開発課題名: (英語) Comparison of pharmacokinetics among East Asian populations based on the population pharmacokinetics analysis.  
 研究開発分担者 (日本語) 日本大学薬学部 教授 松本 宜明  
 所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of Clinical Pharmacokinetics, School of Pharmacy, Nihon University, Professor, Yoshiaki Matsumoto
- 分担研究 (日本語) 東アジア地域での医薬品開発戦略及び国際共同治験デザインに関する研究  
 開発課題名: (英語) New drug development strategies and the study design of the global clinical trials.  
 研究開発分担者 (日本語) (独)医薬品医療機器総合機構 室長 宇山 佳明  
 所属 役職 氏名: (英語) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Chief, Yoshiaki Uyama

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 【東アジア地域における国際共同治験および医薬品の使用に関する実態調査】

#### ① 東アジア地域における国際共同治験に関する実態調査

東アジア地域における国際共同試験の立案と実施に関して、現地の研究者と協力し調査を行った。韓国においてはCRF作成、モニタリングについても多くの機関で電子化されていた。施設内のスタッフは充実しており、SMOの支援を受けている施設は皆無であった。

#### ② 東アジア地域での医薬品開発戦略及び国際共同治験デザインに関する研究

日本における国際共同治験は年々増加し、アジア治験も増加傾向にあることが明らかとなり、医薬品の有効性及び安全性に及ぼす民族的要因の影響が特に大きい場合には、アジア治験を考慮した開発戦略を検討することが有用と考えられた。また、国際共同試験での民族差・地域差を考察するため、過去の大規模国際共同試験のデータを用いてシミュレーションした結果、経験ベイズモデルの妥当性の指標を組み合わせた新しい一貫性評価指標を提案した。

#### ③ 東アジア地域での医薬品の使用実態と処方量に与える民族的要因に関する調査

有効性と耐薬性について患者毎、民族間で大きく異なることが知られているメトレキサート(MTX)について、MTX週パルス療法中のRA患者における細胞内グルタメート化MTX (MTXPGs)濃度を検討した。その結果、MTXの細胞内グルタメート化の調節にはfolylpolyglutamate synthetase (FPGS)が重要であり、FPGS遺伝子多型のアレル頻度が日米間で異なることは、MTX耐薬用量の民族差の一部を説明する可能性が考えられた。また、抗ヒスタミン薬のフェキソフェナジンについて、我が国、中国及び韓国での使用実態調査を行った。その結果、導入時期、承認用量、処方頻度について日中韓において相違が認められ、我が国においてはジェネリック薬発売後も先発薬の処方頻度があまり低下しないこと、韓国においては他の2国より承認用量が高いことが特徴であった。

### 【東アジア地域における薬物動態・安全性等の民族差に関する調査】

#### 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

市販後の実臨床における副作用の発症リスクをアジア地域と非アジア地域で比較するため、有害事象報告データベース(FAERS)を用いて、新規経口抗凝固薬 (NOAC)、イソニアジド、チロシンキナーゼ阻害作用を持った抗悪性腫瘍剤の副作用の発症リスクの地域差を検討した。その結果、FAERSを用いることで、アジア地域と非アジア地域での市販後の副作用の発症リスクを比較することが可能であることが示唆された。

#### ② 薬物動態・安全性等についての民族差に関する母集団薬物動態解析法を応用した調査

日本人、中国人、韓国人および白人を対象としたモキシフロキサシン、シンバスタチン及びメロキシカムの薬物動態解析を行い、人種差を含む薬物動態に影響を与える因子についての検討を行った。母集団薬物動態解析により薬物動態に影響を与える共変量として、モキシフロキサシンでは、腎クリアランスにGFRと韓国人、非腎クリアランスに韓国人、および分布容積にLBMと韓国人、シンバスタチンでは、アシッド体における分布容積に対する年齢、メロキシカムでは、クリアランスに対する代謝酵素の遺伝子多型が認められた。

#### ③ 東アジア地域での添付文書の記載内容（薬物動態、薬力学）の比較

東アジア地域での添付文書に記載されている情報をもとに、薬物動態、薬力学の比較を行った。対象医薬品としては、循環器・代謝系薬（6剤）、抗悪性腫瘍薬（11剤）、抗リウマチ薬（1剤）、抗血小板薬（1剤）とした。その結果、一部の品目で用法・用量、薬物動態、有効性、有害事象頻度における見かけ上の民族差を見だし、これをもたらした要因について考察したところ、東アジアにおける国際共同治験において検討すべき項目として、疾患部位に関連する患者背景因子や各国での有害事象判定基準及び判定状況を検討する必要があると考えられた。

#### ④ 東アジア諸民族の薬物動態、安全性等に影響するゲノムバイオマーカーの頻度比較

薬物応答性に関わるゲノムバイオマーカーの東アジア地域における民族・地域毎のアレル頻度と日本人との頻度差を求め、東アジア地域におけるゲノムバイオマーカー頻度の民族差の程度を評価した。その結果、調査対象とした23種のうち、東アジア地域を含む国際共同治験計画の立案においては、特に8種類の遺伝子型の民族差を考慮する必要性が示唆された。

【Survey on the global clinical trials and the clinical usage of drug in East Asia.】

① Survey on the performance of global clinical trials in East Asia.

Since we noticed remarkable situations of advanced efforts in Korea, a survey on the performance of clinical researches in Korea was done. Operational process is very efficient and rapid in Korea utilizing electronic CRF system. Surprisingly, site management organization, which is popular in Japan, is not needed at all because of abundant human resources in their own institution.

② New drug development strategies and the study design of the global clinical trials.

Multi-regional clinical trials (MRCTs) have increased year by year, with the trend of increase of Asian MRCTs. Asian MRCTs should be considered especially in case large impacts of ethnic factors on drug efficacy and safety are expected. For the consideration of ethnic and regional differences, we proposed a new consistency evaluation index based on Efron's Empirical Bayesian model for the two sample tests when all the regions are combined.

③ Ethnic factors affecting the clinical drug use and dosage in East Asia.

The response and tolerability to methotrexate (MTX) is known to vary among patients and ethnics. We investigated the intracellular concentrations of MTX polyglutamates (MTXPGs) in patients with rheumatoid arthritis (RA) under low-dose pulse MTX therapy. Three polymorphisms of *folylpolyglutamate synthase (FPGS)* gene significantly influenced the MTXPG3-5/1-2 ratio in RBCs, while those of other transporter and enzymes related to MTX intracellular metabolism had no impact. Differences in allele frequencies of *FPGS* between our Japanese patients and a Caucasian population may suggest the significant differences in tolerable doses to MTX between the different ethnic cohorts.

【Comparison of the pharmacokinetics and the safety among populations.】

① Comparison of the risk of adverse drug reactions by analyzing data of the adverse drug reaction reporting system and claim data base.

We compared the adverse drug reaction (ADR) risk of direct oral anti-coagulant (DOAC), isoniazid, and tyrosine kinase inhibitors anti-cancer drugs, between Asia and non-Asia region by analyzing the FDA adverse drug event reporting system (FAERS). The results suggested that DOAC and isoniazid, but not tyrosine kinase inhibitors, showed the regional difference of ADR risk. These results indicated that FAERS is useful to compare the regional difference of ADR.

② Comparison of pharmacokinetics among East Asian populations based on the population pharmacokinetics analysis.

We studied key factors including ethnicity impacting on the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin and meloxicam among Japanese, Chinese, Korean, and Caucasian populations. As covariates, GFR and Korean population on renal clearance, Korean population on non-renal clearance, lean body mass and Korean population on volume of distribution for moxifloxacin, AGE on volume of distribution for simvastatin acid, CYP2C9 genotype on clearance for meloxicam were identified based on population pharmacokinetic models.

③ Comparison of the contents (pharmacokinetics and pharmacodynamics) in the package inserts of East Asian countries.

We compared the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drug (6 drugs), anti-cancer drugs (11 drugs), anti-rheumatoid drug, and anti-platelet drug based on the information from package inserts. The results indicated the ethnic difference in the dose and the usage, pharmacokinetics, efficacy, and the frequencies of adverse drug reactions. From these results, we speculated the disease-related patient's background and the criteria of ADR as the consideration points for the global clinical trials in East Asia.

④ Comparison of the frequency of genome-biomarker affecting the pharmacokinetics and safety among East Asian populations.

We evaluated the allele frequencies of 23 genome-biomarkers for the drug response in East Asian populations. The result suggested that eight kinds of genome-biomarkers showed ethnic difference in East Asian populations, indicating that these eight biomarkers are important for the planning the global clinical trials in East Asia.

### 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 3件、国際誌 25件)

1. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K, Miyasaka N. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3,267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014, 24(1):8-16.
2. Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, Ishiguro N, Chachin M, Sugioka T, Kawai S; on behalf of all ACCEPT study investigators in Japan. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a 3-year nationwide comparative observational study in Japan (ACCEPT). *Circ J*. 2014, 78(1):194-205.
3. 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)]
4. 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, 45(3):89-92.
5. Sugiyama A, Hashimoto H, Nakayama Y, Fujita T, Kumagai Y: QT/QTc study conducted in Japanese adult healthy subjects: a novel xanthine oxidase inhibitor topiroxostat was not associated with QT prolongation., *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(4):446-452.
6. 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* 2014, 95(5): 533-541.
7. 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*, 2014, 32(22): 2380-2385.
8. 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* 2014, 49(2): 249-253.
9. 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*. 2015, 25(2):173-186.
10. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, Kawai S, Kawakami A, Koike T, Miyahara H, Miyamoto T, Munakata Y, Murasawa A, Nishimoto N, Ogawa N, Ojima T, Sano H, Shi K, Shono E, Suematsu E, Takahashi H, Tanaka Y, Tsukamoto H, Nomura A;

- MUSASHI Study Investigators. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study. *J Rheumatol*. 2015, 42(5): 799-809.
11. Tanaka, A., Asano, K. and Uyama, Y. How should ethnicity-related information be included on drug label?: Considerations based on comparison of MRCT data on the label between Japan and US. *Clin Pharmacol Ther* 2015, 98(5): 480-482.
  12. Joel Morganroth, Yaning Wang, Michael Thorn, Yuji Kumagai, Stuart Harris, Noman Stockbridge, Robert Kleiman, Rashmi Shah: Moxifloxacin-induced QTc interval prolongations in healthy male Japanese and Caucasian volunteers: a direct comparison in a thorough QT study, *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3):446-59.
  13. Shikano K, Kaneko K, Kawazoe M, Kaburaki M, Hasunuma T, Kawai S. Efficacy of vitamin K2 for glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Intern Med*. 2016, 55(15):1997-2003.
  14. Hasunuma T, Tohkin M., Kaniwa N, Jang IJ, Cui Y, Kaneko M, Saito Y., Takeuchi M., Watanabe H, Yamazoe Y, Uyama Y., Kawai S. Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three east Asian populations and Caucasians. *Br J Clin Pharmacol*. 2016, 81(6):1078-1090.
  15. Tanaka N, Masuoka S, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S. Serum resistin level and progression of atherosclerosis during glucocorticoid therapy for systemic autoimmune diseases. *Metabolites*. 2016, Sep 16; 6(3). pii: E28. (doi: 10.3390/metabo6030028)
  16. Yamamoto T, Shikano K, Nanki T, Kawai S. Folylpolyglutamate synthase is a major determinant of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2016, 6:35615.
  17. Fujio N, Masuoka S, Shikano K, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S. Apparent hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression via reduction of interleukin-6 by glucocorticoid therapy in systemic autoimmune diseases. *PLoS ONE*. 2016, 11(12): e0167854.
  18. 吉田顕臣, 朴 慶純, 竹内正弘. 医療ビッグデータの分析. 腫瘍内科. 2016, 17(4), 411-416.
  19. Tanemura, N., Uyama, Y., Nagashima, K., Suzuki, T., Asahina, Y., Kobayashi, Y., Iyo, M., Yokote, K., and Hanaoka, H. Comparison of drug use in older patients with disease of rheumatoid arthritis, diabetes, high blood pressure or depression between clinical practice and regulatory approval in Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2016, 50(6): 743-750.
  20. LUO J, IMAI H, OHYAMA T, HASHIMOTO S, HASUNUMA T, INOUE Y, KOTEGAWA T, OHASHI K., UEMURA N. The Pharmacokinetic Exposure to Fexofenadine is Volume-Dependently Reduced in Healthy Subjects Following Oral Administration With Apple Juice. *Clin Transl Sci*. 2016, 9, 201-6.
  21. 頭金正博. 医薬品のグローバル開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割 *日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jan.)* 2016, 148(1), 18-21.
  22. Shindo E, Nanki T, Kusunoki N, Shikano K, Kawazoe M, Sato H, Kaneko K, Muraoka S, Kaburaki M, Akasaka Y, Shimada H, Hasunuma T, Kawai S. The growth factor midkine may play a pathophysiological role in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017,

27(1):54-59.

23. Miyamoto A, Aoyama T, and Matsumoto Y The measurement of meloxicam and meloxicam metabolites in rat plasma using a high-performance liquid chromatography-ultraviolet spectrophotometry method *Chem Pharm Bull*, 2017, 65, 2, 121-126.
24. 斎藤嘉朗、宇山佳明、佐井君江、頭金正博: 国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 2017, 7: 61-69.
25. Nanki T, Imai T, Kawai S. Fractalkine/CX3CL1 in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017, in press
26. Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Shioya H, Miura NN, Takahashi K, Ohno N, Tsuboi R, Luster AD, Kawai S, Miyasaka N, Nanki T. A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of vasculitis. *Inflamm. Res*. 2017, in press
27. Hattori, Y, Hanaoka, H, Uyama, Y. Clarifying the Discussion Points in New Drug Application Reviews for Approval in Japan by a Government Advisory Council. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2017, in press
28. Ito Y, Ambe K, Kobayashi M, Tohkin M. Ethnic difference in the pharmacodynamics-efficacy relationship of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017, in press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. DMARDs の適応と使い方, 口頭, 川合眞一 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2014 年 4 月 24-26 日, 東京 (国内)
2. Gamma-glutamyl hydrolase gene polymorphisms provide for intracellular methotrexate concentration on patients with rheumatoid arthritis, ポスター, Kawai S, Yamamoto T, WCP2014 (17th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology) . July 13-18, 2014, Cape Town, South Africa(国外).
3. Significance of serum sRANKL and osteoprotegerin concentration in patients with rheumatoid arthritis, ポスター, Shikano K, Kaneko K, Kawazoe M, Masuoka S, Sato H, Shindo E, Fujio N, Kaburaki M, Muraoka S, Tanaka N, Yamamoto T, Takagi K, Kusunoki N, Hasunuma T, Kawai S. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, Nov 14-19, 2014, Boston, USA(国外).
4. Significance of serum marker levels of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in patients with systemic autoimmune diseases under glucocorticoid therapy: a prospective study, ポスター, Kawazoe M, Shikano K, Kaneko K, Masuoka S, Sato H, Shindo E, Fujio N, Muraoka S, Kaburaki M, Tanaka N, Yamamoto T, Takagi K, Kusunoki N, Hasunuma T, Kawai S. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting. (PO-233) Nov 14-19, 2014, Boston, USA.
5. Midkine, a growth factor, may play a pathophysiological role in patients with rheumatoid arthritis, ポスター, Shindo E, Hasunuma T, Masuoka S, Kawazoe M, Sato H, Fujio N, Shikano K, Kaburaki M, Muraoka S, Tanaka N, Kaneko K, Yamamoto T, Takagi K, Kusunoki N, Kawai S. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting. Nov 14-19, 2014, Boston, USA(国外).
6. Changes in serum soluble RANKL and osteoprotegerin levels after teriparatide

- administration in rheumatic disease patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, ポスター, Kaburaki M, Kaneko K, Shikano K, Kawazoe M, Shindo E, Sato H, Hasunuma T, Fujio N, Muraoka S, Tanaka N, Yamamoto T, Kusunoki N, Kawai S, Masuoka S. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting. Nov 14-19, 2014, Boston, USA(国外).
7. Regulatory perspective on use of foreign clinical data for drug approval: PMDA's experience, 口頭, Uyama Y, 5th FIP Pharmaceutical Science World Congress, 2014/4/16, (国外) .
  8. Regulatory perspective on use of foreign clinical data for drug approval: PMDA's experience, 口頭, Uyama Y, APEC MRCT/GCP inspection workshop, 2014/5/9, (国外) .
  9. Progress and Challenges to approve a drug based on data from global clinical trials: PMDA's experience, 口頭, Uyama Y, 50th Annual DIA meeting, 2014/6/19, (国外) .
  10. Pharmacogenomics and Regulatory Science, 口頭, Uyama Y, Global Summit on Regulatory Science 2014, 2014/8/21, (国外) .
  11. Advancing Roles of Japan on Global Drug Development; Ethnic factors consideration with a view to International Harmonization, 口頭, Uyama Y, 11th Annual Meeting DIA Japan, 2014/11/18, (国外) .
  12. Role of Academia and Its Networks for Asian Collaboration in Clinical Trials, 口頭, Yuji Kumagai, 8<sup>th</sup> DIA Annual Conference in Japan for Asian New Drug Development, 2014.5.22, Tokyo(国内)
  13. アカデミアにおける臨床試験-ARO等の国際比較-, 口頭, 熊谷雄治, 第32回日本神経治療学会総会, 2014. 11. 20, 東京(国内)
  14. アカデミアからの期待, PMDA ワークショップ国際共同治験～医薬品開発において日本ができること, 口頭, 熊谷雄治, 2014. 12. 15, 東京 (国内)
  15. 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, ポスター, 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シーシンポジウム, 2014年6月28日～29日 (国内)
  16. 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 ポスター, 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, 2014年9月27日～28日 (国内)
  17. ワルファリンとダビガトランの出血性副作用の民族差の検討, 口頭, 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, 2014年9月27日～28日 (国内)
  18. ETHNIC DIFFERENCE IN ISONIAZID-INDUCED LIVER INJURY; DETECTION BY THE FDA ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM DATABASE, ポスター, Nakano S, Kawai K, Ogawa Y, Tohkin M, 19th North American ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting Oct19 – 23 2014 (San Francisco, USA) (国外)
  19. EFFECT OF ETHNIC DIFFERENCE OF PHARMACOKINETICS ON THE PRESCRIPTION DOSE OF STATINS AND SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS, ポスター, Yamada K, Ito M, Fujiwara Y, Hagiwara H, Kawai S, Tohkin M, 19th North American ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting Oct19 – 23 2014 (San Francisco, USA) (国外)
  20. GENETIC VARIATIONS IN ABCB1 INFLUENCE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF SIMVASTATIN, ポスター, Osabe M, Okada Y, Shibakita K, Yamada R, Kawai S, Tohkin M, 19th North American ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting Oct19 – 23 2014



(San Francisco, USA) (国外)

21. International Comparison of Suspect Drugs for Severe Cutaneous Adverse Reactions Using Adverse Event Reporting System Databases, ポスター, Sai K, Segawa K, Tohkin M, Saito M, Saito Y, 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition 2014年11月2日～6日 (San Diego) (国外)
22. 有害事象自発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, ポスター, 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 2014年12月4日 (国内)
23. 日米韓における糖尿病治療薬の処方量の比較, ポスター, 藤原由季子, 山田健人, 伊東真紀, 萩原宏美, 川合眞一, 頭金正博, 第35回日本臨床薬理学会, 2014年12月4日 (国内)
24. Regulatory Science plays an important role in the global development of new drugs, 口頭, 頭金正博, 第88回日本薬理学会年会 2015年3月 (国内)
25. 膠原病治療におけるステロイドの使い方, 口頭, 川合眞一, 第112回日本内科学会総会, 2015年4月10-12日, 京都 (国内)
26. 関節リウマチの実診療におけるメトトレキサートの使い方 ABC, 口頭, 川合眞一 第59回日本リウマチ学会総会, 2015年4月23-25日, 名古屋 (国内)
27. Resistin directly stimulates chemokine gene expressions in rheumatoid synovial fibroblasts: DNA microarray analysis, ポスター, Sato H, Muraoka S, Kusunoki N, Kawazoe M, Masuoka S, Shindo E, Fujio N, Shikano K, Kaburaki M, Tanaka N, Kaneko K, Yamamoto T, Hasunuma T, Kawai S. EULAR 2015. 10-13 June 2015, Rome, Italy(国外).
28. Suppression of adrenal function is obvious when compared to that of pituitary function in patients with systemic autoimmune diseases after glucocorticoid therapy, Fujio N, Muraoka S, Shikano K, Kaburaki M, Kawazoe M, Shindo E, Sato H, Masuoka S, Tanaka N, Kaneko K, Yamamoto T, Kusunoki N, Hasunuma T, Kawai S. EULAR 2015. 10-13 June 2015, Rome, Italy(国外).
29. 炎症とアディポカイン, 口頭, 川合眞一 第36回日本炎症・再生医学会, 2015年7月22日, 東京 (国内)
30. Low molecular weight immunosuppressant therapy of autoimmune diseases, 口頭, Kawai S. 12th World Congress on Inflammation. (Symposium 24:Biological and Non-Biological Therapies of Autoimmune Diseases) Aug 8-12, 2015, Boston, USA(国外).
31. CYP2C9 遺伝子型がロルノキシカムの薬効に与える影響—薬物動態/薬力学モデルによる検討—, ポスター, 森みず穂、青山隆彦、宮木恵子、生田目佳佑、紺野樹理、宮本葵、松本宜明、(医療薬学フォーラム 2015/第23回クリニカルファーマシーシンポジウム、名古屋、2015/7/4, (国内)
32. General principles on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials E17, 口頭, Uyama Y, DIA workshop: Information Day on ICH, 2015/4/13, (国外) .
33. General principles on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials E17, 口頭, Uyama Y, 7th DIA China annual meeting, 2015/5/26, (国外) .
34. Recent efforts to promote drug development based on MRCTs in Japan, 口頭, Uyama Y, 51st Annual DIA meeting, 2015/6/17, (国外) .
35. Promoting Multi-Regional Clinical Trials (MRCTs) with ICH E17 guideline, 口頭, Uyama Y, ICH E17 Scientific and Regulatory Workshop, 2015/10/26, (国外) .

36. Regulatory perspective on future drug development with global collaboration and harmonization, 口頭, Uyama, Y, KoNECT International Conference 2015, 2015/11/4, (国外).
37. Current and Future Cardiac Safety in Clinical Trials, 口頭, Yuji Kumagai, KoNECT International Conference 2015, 2015.11.5, Seoul (国外)
38. 国際共同開発戦略における我が国の早期試験のあり方, 熊谷雄治, 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 2015.12.9, 東京 (国内)
39. Accelerating Asia clinical development through Korea-Japan collaboration, 口頭, Yuji Kumagai, Clinical Trial Networking meeting at DIA Conference, 2015.6.16, Washington DC, USA (国外)
40. Effect of apple juice volume on the pharmacokinetics of fexofenadine in humans, ポスター, LUO J, IMAI H, HASHIMOTO S, HASUNUMA T, OHASHI K, UEMURA N, 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, (国内).
41. 有害事象自発報告データベースを用いた経口抗凝固薬の出血性副作用発症リスクの地域差の検討, ポスター, 西川良平, 小川喜寛, 河合加奈, 頭金正博, 第1回レギュラトリーサイエンス次世代フォーラム 2015年9月12日 (国内)
42. 有害事象自発報告データベースを用いた副作用発症リスクの地域差に関する研究, ポスター, 河合加奈, 小川喜寛, 頭金正博, 第1回レギュラトリーサイエンス次世代フォーラム, 2015年9月12日 (国内)
43. 有害事象報告データベース(FAERS)を用いたアジア地域と非アジア地域における経口抗凝固薬の出血性副作用の比較, ポスター, 西川良平, 小川喜寛, 河合加奈, 頭金正博, 第36回日本臨床薬理学会学術総会 2015年12月9日~11日 (国内)
44. ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害薬の薬剤応答性に関する民族差研究 ~薬力学-有効性関係のシステマティックレビュー~, 口頭, 伊藤友香, 小林牧由, 安部賀央里, 頭金正博, 第36回日本臨床薬理学会学術総会 2015年12月9日~11日 (国内)
45. 自己免疫疾患に対する薬剤開発における臨床薬理学の意義, 口頭, 川合眞一, 第89回日本薬理学会年会/日本医学会連合共催シンポジウム, 2016年3月9-11日, 横浜 (国内).
46. 公知申請制度による適応外医薬品の承認: 我が国の歴史と現状, 口頭, 川合眞一, 第89回日本薬理学会年会, 2016年3月9-11日, 横浜 (国内).
47. ステロイドの使い方: 臨床薬理と注意点, 口頭, 川合眞一, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016年4月21-23日, 横浜 (国内)
48. 免疫・炎症・疼痛制御における臨床薬理学の進歩, 口頭, 川合眞一, 第37回日本臨床薬理学会学術総会, 2016年12月1-3日, 米子 (国内)
49. 血漿中メロキシカム、5'-hydroxymethyl 体及び 5'-carboxy 体同時測定法の確立  
ポスター, 宮本葵, 宇佐美明里, 川出優依, 塚本宏夢, 青山隆彦, 松本宜明, 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016/3/27, (国内)
50. ラットにおけるメロキシカムおよびメロキシカム代謝物の腸肝循環に関する検討  
ポスター, 青山隆彦, 菊地諄, 中山晋作, 杉本涼佳, 宮本葵, 松本宜明, 日本薬学会第136年会 横浜, 2016/3/27, (国内)
51. 国際共同治験の現状と民族差を考慮した情報提供のあり方, 口頭, 宇山佳明, 第6回DIA添付文書ワークショップ, 2016/2/10, (国内).
52. Efficient assessment of impacts of ethnic factors on drug responses and recent efforts in Japan for promoting drug development, 口頭, Uyama Y, 52nd Annual DIA meeting, 2016/6/27, (国外).

53. Overview of ICH E17 guideline: Importance of international harmonized guideline focusing on MRCT, Uyama Y., Quantitative Science Forum, 2016/8/15, (国外) .
54. 有害事象報告データベース (FAERS) を用いた新規経口抗凝固薬の有効性と安全性におけるアジア地域と非アジア地域の比較, ポスター, 西川良平, 小川喜寛, 頭金正博, 第26回日本医療薬学会年会 2016年9月(国内)
55. 糖尿病薬ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害薬の有効性において民族差が生じる要因, ポスター, 小林牧由, 安部賀央里, 伊藤友香, 頭金正博, 第 37 回 日本臨床薬理学会学術総会 2016 年 12 月 1 日~12 月 3 日 (国内)
56. Na<sup>+</sup>グルコース共輸送担体 2 (SGLT2) 阻害薬の薬剤応答性の民族差調査, 口頭, 伊藤友香, 安部賀央里, 小林牧由, 頭金正博, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016 年 12 月 1 日~12 月 3 日 (国内)
57. 適切な医薬品開発推進のための PMDA における取組み神経治療, 口頭, 宇山佳明, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/4, (国内) .
58. Overview of ICH E17, 口頭, Uyama Y., ICH/DIA joint workshop, 2016/11/12, 国内) .
59. PMDA's perspective on regulatory science in pharmaceutical regulation, 口頭, Uyama Y., Annual Conference of the Copenhagen Center for Regulatory Science, 2016/11/24, (国外) .
60. 医薬品開発の変化と審査, 口頭, 宇山佳明, 2016年度日本計量生物学会セミナー, 2016/12/7, 国内) .
61. Strategy for efficient drug development utilizing functions of RO, 口頭, Yuji Kumagai, JSCPT-KSCPT Joint Symposium 2016, 2016.11.18, Jeonju, Korea (国外)
62. 東及び東南アジア地域における薬物動態・薬力学関連ゲノムバイオマーカーの民族差, ポスター, 佐井君江, 今任拓也, 望月淑恵, 伊藤幸子, 斎藤嘉朗, 第 37 回 日本臨床薬理学会, 2016/12/2, (国内).
63. 国際共同試験立案に留意すべき諸因子, 口頭, 熊谷雄治, 医学統計研究会特定主題シンポジウム 2017, 「国際共同治験における最近の話題: 統計的課題と事例研究」, 2017. 2. 4, (国内)
64. Similarity among East Asians on genetic factors and several examples on drug efficacy, 口頭, Yoshiro Saito, 第 5 回ソウル-北里シンポジウム, 2017.2.11, (国内) .
65. 日中韓の添付文書における分子標的抗腫瘍薬の薬物動態・有効性・副作用情報の比較, ポスター, 斎藤嘉朗, 佐井君江, 今任拓也, 頭金正博, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, (国内) .
66. 国際共同治験データを用いた糖尿病治療薬の有効性に関するアジア諸国間の民族差解析, ポスター, 佐井君江, 吉田顕臣, 今任拓也, 竹内正弘, 成川衛, 渡邊裕司, 宇山佳明, 斎藤嘉朗, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25, (国内).
67. 日中韓の添付文書における分子標的抗腫瘍薬の薬物動態・有効性・副作用情報の比較, ポスター, 斎藤嘉朗, 佐井君江, 今任拓也, 頭金正博, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, (国内).
68. East Asian regional clinical trial plays the important role in the new drug development, 口頭, Tohkin M., The 5th Annual Seoul-Kitasato Joint Symposium 2017 年 2 月 11 日 (国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Scientific insights about ethnic factors. Sai K, Saito Y. PMDA-ATC MRCT Seminar 2017 (APEC Center of Excellence Workshop), 2017/1/20, 国内.
2. Consideration points on ethnic factors, Tohkin M., 2014 APEC LSIF Joint Multi-Regional

- (4) 特許出願  
該当無し。

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : (日本語) 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  
(英語) Ethnic differences in drug-responses and status of clinical trials/drug utilization among East Asian countries

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長 齋藤 嘉朗  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Director of Division of Medicinal Safety Science, Yoshiro Saito

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

分担研究 (日本語) 東アジア地域での添付文書の記載内容 (薬物動態、薬力学) の比較  
分担課題名 : (英語) Comparison of description (pharmacokinetics, efficacy/adverse reactions) of drug labels among East Asian countries

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長 齋藤 嘉朗  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Director of Division of Medicinal Safety Science, Yoshiro Saito

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 : 名古屋市立大学 薬学部 頭金正博 教授 の総括研究報告を参照。

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 1 件、国際誌 0 件)

1. 齋藤嘉朗、宇山佳明、佐井君江、頭金正博: 国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2017, 7: 61-69.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Similarity among East Asians on genetic factors and several examples on drug efficacy, 口頭, Yoshiro Saito, 第5回ソウル-北里シンポジウム, 2017.2.11, 国内
2. 日中韓の添付文書における分子標的抗腫瘍薬の薬物動態・有効性・副作用情報の比較, ポスター, 斎藤嘉朗, 佐井君江, 今任拓也, 頭金正博, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Scientific insights about ethnic factors. Sai K, Saito Y. PMDA-ATC MRCT Seminar 2017 (APEC Center of Excellence Workshop), 2017/1/20, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 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  
(英語) Investigation on ethnic differences in drug responses and actual conditions of global clinical trials and drug utilization among East Asian countries

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Section Chief, Kimie Sai

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 東アジア諸民族の薬物動態、安全性等に影響するゲノムバイオマーカーの頻度比較

分担課題名： (英語) Comparison of allele frequencies of genomic biomarkers associated with pharmacokinetics and drug safety among East-Asians

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Section Chief, Kimie Sai

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：公立大学法人名古屋市立大学・大学院薬学研究科 頭金 正博 教授 総括研究報告を参照。

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1件、国際誌0件)

1. 斎藤嘉朗、宇山佳明、佐井君江、頭金正博: 国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2017, 7, 61-69.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 東及び東南アジア地域における薬物動態・薬力学関連ゲノムバイオマーカーの民族差, ポスター, 佐井君江, 今任拓也, 望月淑恵, 伊藤幸子, 斎藤嘉朗, 第37回 日本臨床薬理学会, 2016/12/2, 国内
2. 国際共同治験データを用いた糖尿病治療薬の有効性に関するアジア諸国間の民族差解析, ポスター, 佐井君江, 吉田顕臣, 今任拓也, 竹内正弘, 成川衛, 渡邊裕司, 宇山佳明, 斎藤嘉朗, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25, 国内
3. 日中韓の添付文書における分子標的抗腫瘍薬の薬物動態・有効性・副作用情報の比較, ポスター, 斎藤嘉朗, 佐井君江, 今任拓也, 頭金正博, 日本薬学会第137年会, 2017/3/25, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当なし