

課題番号 : 27指1101
研究課題名 : 効果的で安全な個別化医療を目指した新規抗HIV薬の薬物動態解析と薬理遺伝学的検討
主任研究者名 : 土屋亮人（国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター）
分担研究者名 : 濱田哲暢（国立がん研究センター研究所 臨床薬理研究分野）
増田純一（国立国際医療研究センター病院 薬剤部）
キーワード : 抗 HIV 療法、薬物血中濃度、薬物髄液中濃度、薬物代謝酵素、薬物トランスポータ、薬理遺伝学

研究成果 :

1. 研究の内容

本研究は、近年、抗 HIV 療法（ART）で用いられている新規のインテグラーゼ阻害剤（INSTI）の血漿中濃度とそれに関与する薬物代謝酵素や薬物トランスポータの遺伝子多型との関連性や副作用との関連性を解析している。また、血漿中および髄液中の INSTI 3 剤の濃度を測定する系を新たに開発している。

2. 研究結果

(1) 抗 HIV 薬の薬物動態と薬力学関連遺伝子の多型に関する研究

ドルテグラビル（DTG）50mg を 1 日 1 回服用中の HIV 患者 服薬 0.5-4 時間後の DTG 血漿中濃度に個人差が見られ、薬物トランスポータである ABCB1 1236 C>T (rs1128503)、2677 G>T/A (rs2032582)、3435 C>T (rs1045642)、4036 A>G (rs3842) および ABCG2 421 C>A (rs2231142) の遺伝子多型を解析したところ、高値例で ABCG2 421 が変異型ホモの AA であった。この変異は発現量を低下させる変異であることから、腸管における ABCG2 の減少により DTG の吸収が増大し、血漿中濃度が高くなつたと推測される。引き続き遺伝子多型を解析中である。

(2) 抗 HIV 薬の血中および髄液中濃度測定に関する研究

インテグラーゼ阻害剤である DTG、ラルテグラビル（RAL）、エルビテグラビル（EVG）の血漿中および髄液中濃度の測定系の開発を LC-MS/MS を用いて行った。血漿もしくは髄液 20 μl にアセトニトリルを添加して除蛋白し、内部標準物質（IS）として RAL-d3 を加えた。測定条件は XBridge C18 カラム（50 mm x 2.1 mm i. d., particle size 3.5 μm）に 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル/水（7:3, v/v）を移動相として流速 0.2 ml/min で 5 分間流した。検出質量は RAL が m/z 445→361、DTG が m/z 420→277、EVG が m/z 449→345、IS が m/z 448→364 とした。測定範囲は血漿が 5-1500 ng/mL、髄液が 1-200 ng/mL、同時および日差再現性は血漿が精度 14.6% 以内、正確度 100.0±11.4% 以内、髄液が精度 13.8% 以内、正確度 100.0±11.0% 以内であった。3 剤の髄液中安定性を検討したところ、RAL のみ 4°C と -80°C で 24 時間安定であった。3 剤はアセトニトリルの添加により安定した。

(3) 抗 HIV 薬の薬物動態と有効性および副作用に関する研究

当院において DTG を含む初回抗 HIV 療法を開始した HIV 患者 186 例を対象として、ALP、ALT、AST、LDH、γ GTP、総ビリルビンの検査値を電子カルテにより後方視的に調査した。その結果、グレード 2 以上の副作用が出現した割合は ALP が 2.2%、ALT が 8.1%、AST が 5.4% であった。LDH、γ GTP、総ビリルビンではグレード 2 以上の副作用は見られなかった。また、初回抗 HIV 療法の DTG 服用患者と EVG 服用患者（66 例）を比較したところ、肝障害の副作用は DTG の方が有意に多かった。次に抗 HIV 薬の選択と年齢に関する調査を行ったところ、Key drug の INSTI は年齢が上がるにつれて RAL>DTG となり、腎機能や併用薬との薬物相互作用を考慮している可能性があった。当センターにおける初回および変更時の薬剤選択の傾向として、2015 年度の ART 新規処方の Key drug は INSTI が 83%（うち DTG が 63%）であった。Key drug は変更前のプロテアーゼ阻害剤（PI）>INSTI>非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）から INSTI>>NNRTI>PI へ変更になった。変更になった理由としては、アドヒアランス向上>副作用>効果不十分>その他の順であった。

3. まとめ

これらの結果から、本研究で得られた成果を基に、INSTI 血漿中濃度の個人差の原因として、薬物代謝酵素や薬物トランスポータの遺伝子多型解析を行うことで更なる個人差の要因解析が可能になり、副作用との関連性も明らかになると期待される。

Subject No.: H27-1101

Title: Pharmacogenetic analysis of drug-metabolizing enzymes and drug transporters associated with pharmacokinetics of antiretroviral drugs for personalized medicine

Research Leader: Kiyoto Tsuchiya, AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

Research Partner: Akinobu Hamada, Department of Clinical Pharmacology, Fundamental Innovative Oncology Core, National Cancer Center Research Institute

Junichi Masuda, Department of Pharmacy, National Center for Global Health and Medicine

Key Words: antiretroviral therapy; plasma drug concentration; cerebrospinal fluid drug concentration; drug-metabolizing enzyme; drug transporter; pharmacogenetics; pharmacogenomics

Abstract:

1. Overall

This study analyzed correlations between drug concentration levels in plasma and genomic polymorphisms in the drug transporters by measuring plasma concentration of dolutegravir (DTG). Furthermore, our research group newly developed a simultaneous analyzing liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the determination of DTG, raltegravir (RAL) and elvitegravir (EVG) in plasma and cerebrospinal fluid (CSF).

2. Results

1) A study of plasma and CSF concentrations of an antiretroviral drug and genomic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and drug transporters

Plasma samples were obtained from HIV-1-infected patients treated with DTG-containing regimens 0.5-4 hours after DTG dosing. Plasma DTG concentrations were measured by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Genotyping of allelic variants of ABCB1 1236 C>T (rs1128503), 2677 G>T/A (rs2032582), 3435 C>T (rs1045642), 4036 A>G (rs3842) and ABCG2 421 C>A (rs2231142) was performed using the TaqMan Drug Metabolism Assays. The mean peak plasma concentration of DTG was higher in the genotypes of ABCG2 421 AA, compared to the genotypes of ABCG2 421 CC and CA.

2) A study of LC-MS/MS assay for the sensitive analysis of DTG, RAL and EVG in human plasma and CSF

A simple sample treatment procedure and sensitive LC-MS/MS methods were developed for the simultaneous quantification of HIV-1 integrase inhibitors: DTG, RAL and EVG in human plasma or CSF. Plasma or CSF samples (20 µL each) using raltegravir-d3 as the internal standard (IS) were deproteinized with acetonitrile. Chromatographic separation was achieved on an XBridge C18 column (50 mm x 2.1 mm i.d., particle size 3.5 µm) using acetonitrile/water (7:3, v/v) containing 0.1% formic acid as the mobile phase at a flow rate of 0.2 mL/min. The run time was 5 min. The mass transitions were m/z 445→361 for RAL, m/z 420→277 for DTG, m/z 449→345 for EVG, and m/z 448→364 for the IS. The calibration curves for all drugs were linear in the range of 5–1500 ng/mL for plasma and in the range of 1–200 ng/mL for CSF. The intra- and inter-day precision and accuracy for all drugs in plasma were <14.6% for coefficient of variation (CV) and within 100.0±11.4% for accuracy. The intra- and inter-day precision and accuracy for all drugs in CSF were <13.8% for CV and within 100.0±11.0% for accuracy. In the stability test in CSF, RAL was stable for 24 hours at 4°C or -80°C; however, DTG and EVG were unstable. All drugs in CSF containing acetonitrile were stable.

3) A study of pharmacokinetics of an antiretroviral drug and efficacy and side effects

In 186 antiretroviral therapy (ART) naïve HIV-1 patients who were treated with DTG-containing regimens, grade 2 and 3 adverse events were increased ALP (2.2%), ALT (8.1%) and AST (5.4%). Rate of liver toxicity was significantly higher in those patients compared to 66 ART naïve HIV-1 patients who were treated with EVG-containing regimens. The most frequently used initial and switching ART regimens at AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine in 2015 were INSTI-containing regimens (83%).

3. In Summary

Our results speculate that genomic polymorphisms of drug transporters is expected to analyze causal factors that are responsible for individual differences of integrase inhibitor plasma concentrations.

効果的で安全な個別化医療を目指した新規抗HIV薬の薬物動態解析と 薬理遺伝学的検討

研究の概要

抗HIV療法で用いられているインテグラーーゼ阻害剤の血中濃度を測定し、薬物血中濃度とそれに関与する薬物代謝酵素や薬物トランスポータの遺伝子多型との関連性を解析する。

ドルテグラビル血漿中濃度(0.5-4h値)と遺伝子多型

		SNP	n	Peak plasma concentration (ng/ml) mean±SD	P
ABCB1					
1236 C>T	rs1128503	CC	1	856	
		CT	21	2992 ± 1152	
		TT	20	2499 ± 1037	
2677 G>T/A	rs2032582	GG	9	2516 ± 1368	
		GT	14	2767 ± 1151	
		TT	10	2277 ± 979	0.4079
		TA	7	3337 ± 1033	
		GA	2	3080 ± 689	
3435 C>T	rs1045642	CC	13	2703 ± 1267	
		CT	19	2934 ± 1112	0.3428
		TT	10	2277 ± 979	
4036 A>G	rs3842	AA	22	2503 ± 1038	
		AG	18	2905 ± 1083	0.4693
		GG	2	3155 ± 2902	
ABCG2					
421 C>A	rs2231142	CC	22	2569 ± 1036	
		CA	17	2479 ± 905	0.0005
		AA	3	5002 ± 358	

方法

ドルテグラビル(DTG)血中濃度を測定し、遺伝子多型との関連性、副作用の出現について解析した。また、新たに血漿中および髄液中のインテグラーーゼ阻害剤3剤(ラルテグラビル(RAL)、エルビテグラビル(EVG)、DTG)の濃度を測定する系を開発した。

結果1

HIV患者42例の血漿中濃度(服薬後0.5-4h値)とABCB1およびABCG2の遺伝子多型との関連性を調べたところ、ABCG2 421のAAはCCやCAに比べ血漿中濃度が有意に高かった。当院においてDTGを含む初回抗HIV療法を開始したHIV患者186例を対象として、ALP、ALT、AST、LDH、γGTP、総ビリルビンの検査値を調査した結果、グレード2以上の副作用が出現した割合はALPが2.2%、ALTが8.1%、ASTが5.4%であった。

結果2

RAL、DTG、EVGの血漿中および髄液中濃度の測定系の開発をLC-MS/MSを用いて行った。血漿もしくは髄液20μlにアセトニトリルを添加して除蛋白し、内部標準物質(IS)としてRAL-d3を加えた。測定条件はC18カラム(50mm x 2.1mm, 3.5μm)に0.1%ギ酸を含むアセトニトリル/水(7:3, v/v)を移動相として流速0.2ml/minで5分間流した。検出質量はRALがm/z 445→361、DTGがm/z 420→277、EVGがm/z 449→345、ISがm/z 448→364とした。測定範囲は血漿が5–1500ng/mL、髄液が1–200ng/mL、同時に日差再現性は血漿が精度14.6%以内、正確度 $100.0 \pm 11.4\%$ 以内、髄液が精度13.8%以内、正確度 $100.0 \pm 11.0\%$ 以内であった。3剤の髄液中安定性を検討したところ、RALのみ4°Cと-80°Cで24時間安定であった。3剤はアセトニトリルの添加により安定した。

まとめ

本研究で得られた成果を基に、インテグラーゼ阻害剤血中濃度の個人差の原因として、薬物代謝酵素や薬物トランスポータの遺伝子多型解析を行うことで更なる個人差の要因解析が可能になると期待される。

DTGの副作用

【結果】 DTG肝障害(Naïve)

Naïve 186名
(血友病・HCV・HBV除外)



	ALP	ALT(GPT)	AST(GOT)	LDH	γGTP	総ビリルビン
G1	11 (5.9%)	30 (16.1%)	20 (10.8%)	10 (5.4%)	15 (8.1%)	3 (1.6%)
G2	3 (1.6%)	14 (7.5%)	9 (4.8%)	0	0	0
G3	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
G2以上	2.2%	8.1%	5.4%	0.0%	0.0%	0.0%

G2以上 DTG中止例 2名	アルコール性肝障害	TVD/DTG→STB
	潰瘍性大腸炎 PCP-IRIS	TRI→EPZ/RAL

LC-MS/MS測定系(日内・日間変動、CV値)

Compound	Nominal concentration (ng/mL)	Intra-assay			Inter-assay		
		Measured concentration (ng/mL)	Accuracy (%)	CV (%)	Measured concentration (ng/mL)	Accuracy (%)	CV (%)
		(mean±SD)			(mean±SD)		
Raltegravir	1	0.940±0.073	94.0	7.8	0.985±0.122	98.5	12.3
	3	2.87±0.09	95.8	3.1	2.90±0.08	96.6	2.7
	15	14.9±0.3	99.6	1.9	14.9±0.3	99.2	1.8
	160	163±2	102.1	1.0	163±4	102.0	2.3
Dolutegravir	1	0.985±0.031	98.5	3.1	0.971±0.042	97.1	4.4
	3	3.09±0.15	102.9	5.0	3.19±0.14	106.2	4.3
	15	15.4±0.4	102.8	2.8	16.1±0.7	107.6	4.4
	160	154±2	96.5	1.6	157±4	98.2	2.7
Elvitegravir	1	0.980±0.135	98.0	13.8	0.937±0.112	93.7	12.0
	3	3.08±0.10	102.8	3.1	2.98±0.19	99.2	6.4
	15	15.7±0.7	104.8	4.4	15.4±0.8	102.8	4.9
	160	177±4	111	2.4	173±8	108.0	4.5

平成28年度 国際医療研究開発費 27指1101 土屋班 研究報告書(分担 土屋亮人)

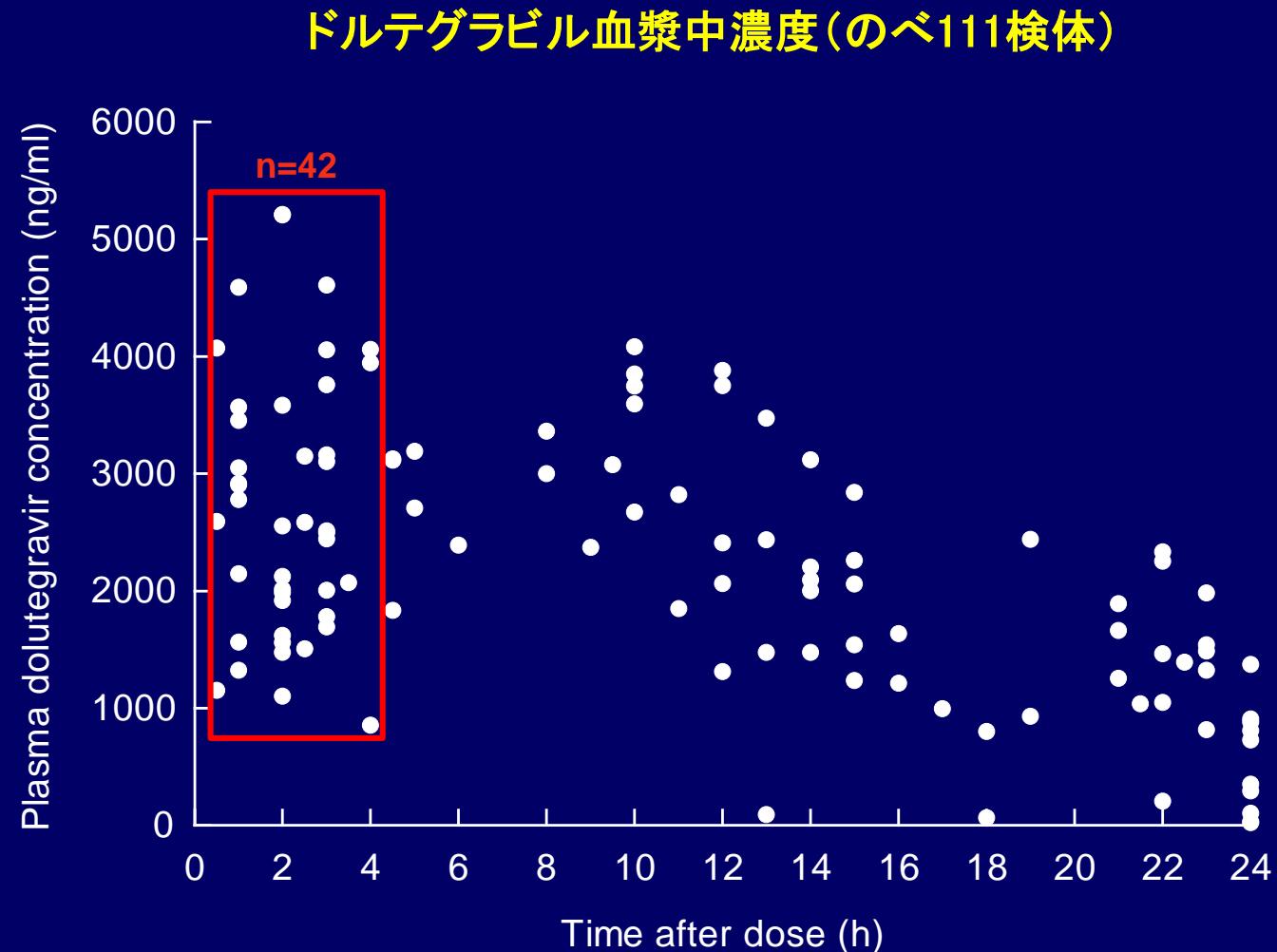
抗HIV薬の薬物動態と薬物動態・薬力学関連遺伝子の多型に関する研究

研究の概要

抗HIV薬の血中濃度に関与する薬物代謝酵素および薬物トランスポータの患者個々の遺伝子多型を解析し、血中濃度との相関を検討する。

研究方法

ドルテグラビル50mgを1日1回服用中のHIV患者の血漿からLC-MSにて血漿中濃度を測定、PBMCからDNAを抽出し遺伝子多型解析を行った。



ドルテグラビル血漿中濃度(0.5–4h値)と遺伝子多型

	SNP	n	Peak plasma concentration (ng/ml) mean±SD	P
ABCB1				
1236 C>T	rs1128503			
CC		1	856	
CT		21	2992 ± 1152	-
TT		20	2499 ± 1037	
2677 G>T/A	rs2032582			
GG		9	2516 ± 1368	
GT		14	2767 ± 1151	
TT		10	2277 ± 979	0.4079
TA		7	3337 ± 1033	
GA		2	3080 ± 689	
3435 C>T	rs1045642			
CC		13	2703 ± 1267	
CT		19	2934 ± 1112	0.3428
TT		10	2277 ± 979	
4036 A>G	rs3842			
AA		22	2503 ± 1038	
AG		18	2905 ± 1083	0.4693
GG		2	3155 ± 2902	
ABCG2				
421 C>A	rs2231142			
CC		22	2569 ± 1036	
CA		17	2479 ± 905	0.0005
AA		3	5002 ± 358	

結果

HIV患者42例の血漿中濃度(服薬後0.5–4h値)とABCB1およびABCG2の遺伝子多型との関連性を調べたところ、ABCB1 1236、2677、3435、4036では有意な差は見られなかった。しかしながら、ABCG2 421のAAはCCやCAに比べ血漿中濃度が有意に高かった($P = 0.0005$)。

まとめ

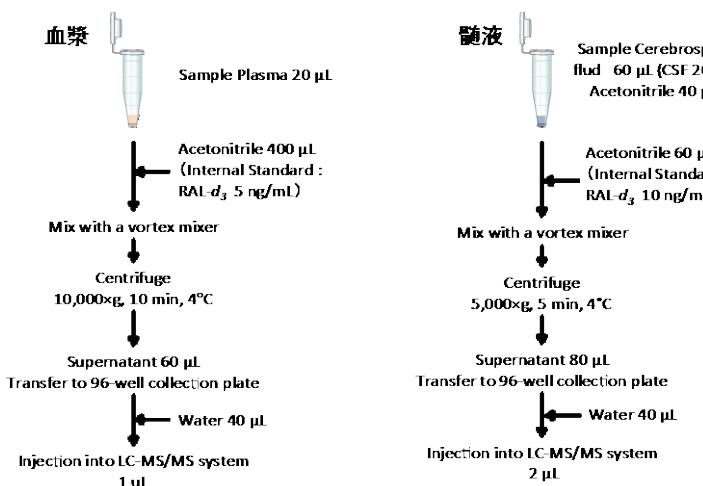
ABCG2 421 AAの変異により腸管における吸収が増大し、血漿中濃度が高くなつたと推測される。

平成28年度 国際医療研究開発費 27指1101 土屋班(分担研究者 濱田哲暢)研究報告書 HIV薬の血中および髄液中濃度測定に関する研究

目的

インテグラーゼ阻害薬(ラルテグラビル、ドルテグラビル、エルテグラビル)の血中ならびに髄液中の薬剤濃度を高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析装置にて測定系の構築を昨年度検討したが、検体の安定性を確認したところ再現性に問題があることが示された。そこで、今年度は施設間変動を評価し、患者検体を測定するための手法確立を目的に検討を行った

試料処理法



測定条件

LC conditions

LC : Nexera X2 LC-30AD (Shimadzu)
Column : X Bridge C18 50 mm × 2.1 mm i.d., particle size 3.5 µm (Waters)
Mobile phase: Acetonitrile/water (7:3, v/v) containing 0.1% formic acid
Flow: 0.2 mL/min
Column temperature: 40°C
Run time: 5 min

MS/MS conditions

MS: QTRAP® 5500 System (AB Sciex)
Ionization mode : Electrospray ionization
Polarity : Positive ion mode
IonSpray voltage : 5500 V
Heater gas temperature : 600 °C
Curtain gas: 30 psi
Turbo gas (GS2): 80 psi
Nebulizer gas (GS1): 70 psi
Collision gas: 8
Monitoring ions :

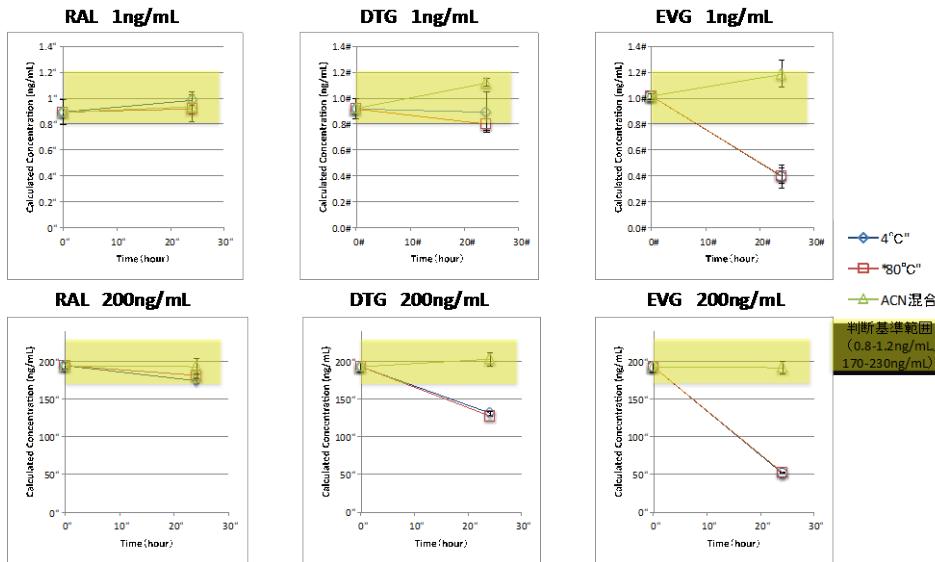
Compound	Precursor ion (<i>m/z</i>)	Product ion (<i>m/z</i>)
Raltegravir	445.0	361.1
Dolutegravir	420.0	277.1
Elvitegravir	448.9	344.9
Raltegravir-d ₃ (IS)	448.2	364.1

LC-MS/MS測定系(日内・日間変動, CV値)

Compound	Nominal concentration (ng/mL)	Intra-assay			Inter-assay		
		Measured concentration (ng/mL) (mean±SD)	Accuracy (%)	CV (%)	Measured concentration (ng/mL) (mean±SD)	Accuracy (%)	CV (%)
Raltegravir	1	0.940±0.073	94.0	7.8	0.985±0.122	98.5	12.3
	3	2.87±0.09	95.8	3.1	2.90±0.08	96.6	2.7
	15	14.9±0.3	99.6	1.9	14.9±0.3	99.2	1.8
	160	163±2	102.1	1.0	163±4	102.0	2.3
Dolutegravir	1	0.985±0.031	98.5	3.1	0.971±0.042	97.1	4.4
	3	3.09±0.15	102.9	5.0	3.19±0.14	106.2	4.3
	15	15.4±0.4	102.8	2.8	16.1±0.7	107.6	4.4
	160	154±2	96.5	1.6	157±4	98.2	2.7
Elvitegravir	1	0.980±0.135	98.0	13.8	0.937±0.112	93.7	12.0
	3	3.08±0.10	102.8	3.1	2.98±0.19	99.2	6.4
	15	15.7±0.7	104.8	4.4	15.4±0.8	102.8	4.9
	160	177±4	111	2.4	173±8	108.0	4.5

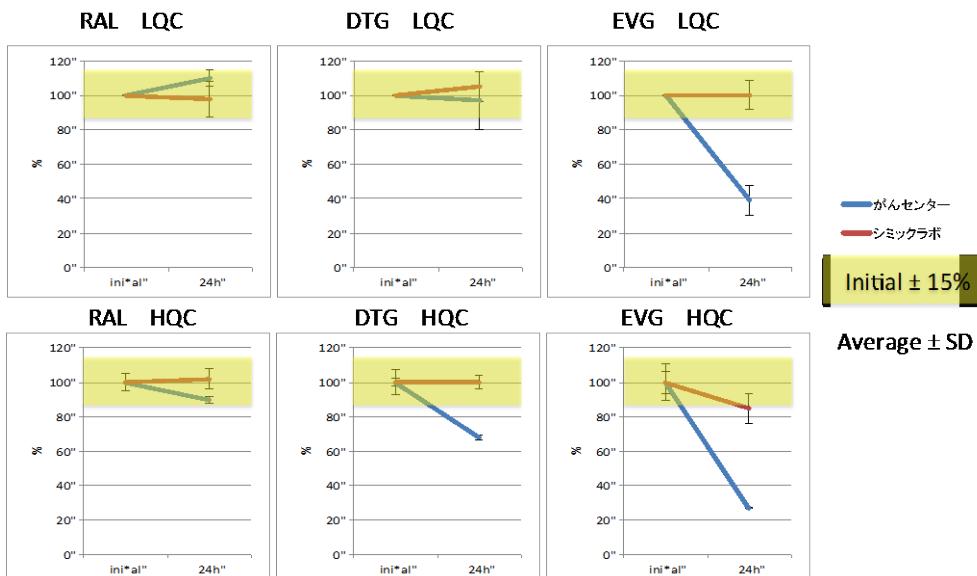
測定条件は、昨年度構築したものを再評価し、再現性があることを確認した。髄液中の薬剤安定性はアセトニトリル添加で維持された。日内・日間変動も基準値内であった。なお、血漿中の安定性は維持されていた

ヒト髄液中安定性の検討(国立がん研究センターにて実施)



ヒト髄液中に薬剤を添加後(1-200ng/mL)、4 °Cまたは-80 °Cで24時間保存する場合、RALは安定であったが、EVG及びDTGは不安定であることが示された、特に、EVGが不安定であることが認められた。そのため、髄液を採取後、速やかにアセトニトリルを混合することでヒト髄液検体を保管することとした。アセトニトリル混合髄液においては、全ての化合物について基準範囲で安定であることが確認された

再現性評価: 施設間実験結果の差異(ヒト髄液中安定性試験、シミックへ一部委託)



施設共に実験者を替えて、実験操作の再現性を確認したところ、国立がん研究センターで確認された、EVGやDTGで認められた検体の不安定性を再現することができなかった。

原因を究明することはできなかつたが、試料作成に用いるヒト髄液に起因する可能性(使用期限内)が示唆されている。使用した髄液は、研究用に市販されているヒト髄液を用いたが、Lot差と推定される。

がんセンターで使用したブランクヒト髄液を用いてシミックラボで検討したところ、許容範囲であるがEVGの減少傾向が認められた

結論:アセトニトリル添加により、国立がんセンター、シミック両施設で安定性が確認されたため、髄液安定性の目的でアセトニトリル添加を行い、臨床検体解析を行うこととした

平成27年度国際医療研究開発費(27 指1101土屋班)研究報告書(分担増田) 抗HIV 薬の薬物動態と有効性および副作用に関する研究

研究概要

新規抗HIV 薬の服薬状況、薬物血中濃度、臨床症状、検査値等から薬物動態への影響について確認することを最終目的とし、有効性や副作用などの関連性を解析する。

ドルテグラビル服用患者における肝障害の検討

DTGの副作用として血清クレアチニン値の上昇が報告されているが、肝障害の報告はインタビューフォーム(IF)によると1%未満と少ない。しかしながら、当院において肝障害によりDTG投与中止に至った症例を経験した。そこで、DTGの肝障害について調査、検討を行った。

DTG使用患者における肝障害の多くは開始2か月で発生しており、Naïve患者の肝障害副作用分類においてグレード2-3を示した症例では、IRIS、合併症やサプリメントなどの影響が考えられた。

Naïve患者におけるDTGとSTBの比較から、DTG服用患者に肝障害が優位に認められた。DTGによる肝障害が示唆された。

【結果】 DTG肝障害(Naïve)

Naïve 186名
(血友病・HCV・HBV除外)

	ALP	ALT(GPT)	AST(GOT)	LDH	γGTP	総ビリルビン
G1	11 (5.9%)	30 (16.1%)	20 (10.8%)	10 (5.4%)	15 (8.1%)	3 (1.6%)
G2	3 (1.6%)	14 (7.5%)	9 (4.8%)	0	0	0
G3	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
G2以上	2.2%	8.1%	5.4%	0.0%	0.0%	0.0%

G2以上 DTG中止例 2名	アルコール性肝障害	TVD/DTG→STB
	潰瘍性大腸炎 PCP-IRIS	TRI→EPZ/RAL

INSTI 肝障害比較(Naïve)

	グレード	DTG (血友病・HCV・HBV除外)	STB (血友病・HCV・HBV除外)	P Value
		N=186	N=66	
ALP	G1	11 (5.9%)	1 (1.5%)	0.16
	G2	3 (1.6%)	0	0.30
	G3	1 (0.5%)	0	0.55
ALT(GPT)	G1	30 (16.1%)	0	<0.01
	G2	14 (7.5%)	0	<0.1
	G3	1 (0.5%)	0	0.55
AST(GOT)	G1	20 (10.8%)	0	<0.01
	G2	9 (4.8%)	0	<0.1
	G3	1 (0.5%)	0	0.55
LDH	G1	10 (5.4%)	4 (6.1%)	0.84
	G2	0	0	-
	G3	0	0	-
γGTP	G1	15 (8.1%)	9 (13.6%)	0.23
	G2	0	0	-
	G3	0	0	-
総ビリルビン	G1	3 (1.6%)	1 (1.5%)	0.95
	G2	0	0	-
	G3	0	0	-

カイ二乗検定 総計学的有意水準(>0.05)



抗HIV薬の選択と年齢に関する調査

Backbone drugは年齢が上がるにつれてABC>TDFとなり、腎機能・骨密度の影響を考慮している可能性が示唆された。Key drugのINSTIは年齢が上がるにつれてRAL>DTGとなり、腎機能や併用薬との薬物相互作用を考慮している可能性がある。

若年層はQDレジメン、STRが多く、高齢層はBIDが多い結果となった。高齢層でBIDが多い理由としては、以前より使用しているARTを継続、特にRALの使用が多いことが考えられた。RALの使用は副作用が少なく、薬物相互作用を回避できることが考えられた。

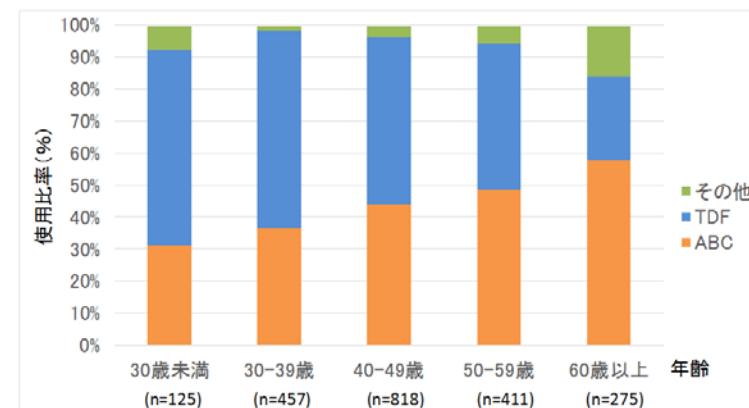
国立国際医療研究センターにおける初回および変更時の薬剤選択の傾向

2015年度のART新規処方のKey drugではINSTIが83%（うちDTG63%）、Backbone drugではTVD(TDF/FTC)が50%であった。変更前のKey drugはPI>INSTI>NNRTIからINSTI>NNRTI>PIへ変更になった。変更になった理由としては、アドヒアランス向上>副作用>効果不十分>その他であった。

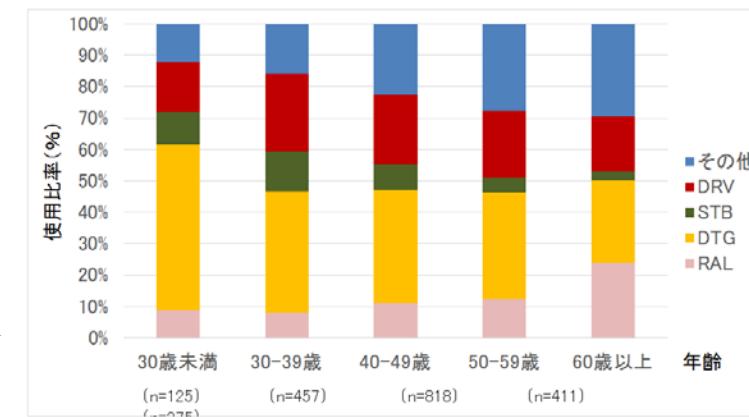
まとめ

DTGは現在の推奨薬であり、新規、変更例において多く処方されている。しかしながら、肝機能障害は承認時(IF)よりも多くみられたことから、その影響因子を明らかにするとともに、他のINSTIと比較検討する必要がある。

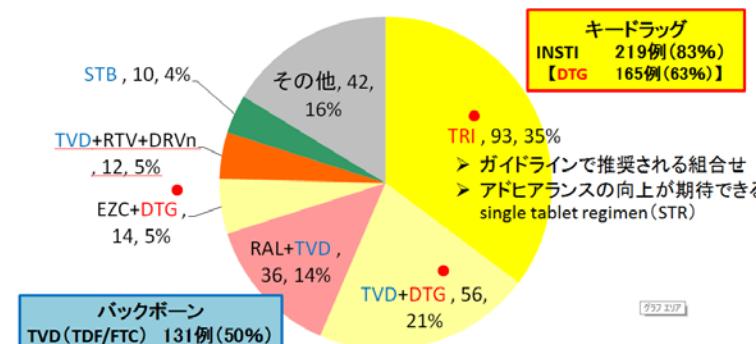
Backbone drug (NRTI)



Key drug



2015年度の新規処方 (n=263)



研究発表及び特許取得報告について

課題番号 : 27指1101

研究課題名 : 効果的で安全な個別化医療を目指した新規抗HIV薬の薬物動態解析と薬理遺伝学的検討

主任研究者名 : 土屋亮人

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
High Peak Level of Plasma Raltegravir Concentration in Patients with ABCB1 and ABCG2 Genetic Variants.	Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S, Gatanaga H.	J Acquir Immune Defic Syndr	Vol. 72, No. 1	2016年
治療薬・治療法の最新情報	増田純一	アレルギー・免疫	Vol. 23, No. 5	2016年
Q&A形式 Case Study 内服アドヒアランスが不良な症例	増田純一	HIV感染症とAIDSの治療	Vol. 7, No. 2	2016年
レジデント研修制度の立ち上げと実際	増田純一	薬事新報	No. 2985	2017年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HIV患者におけるラルテグラビル血中濃度と薬物トランスポータの遺伝子多型についての検討	土屋亮人、林田庸総、濱田哲暢、菊池嘉、岡慎一、潟永博之	第26回抗ウイルス療法学会学術集会・総会	名古屋	2016年5月
HIV患者におけるドルテグラビル血中濃度と薬物トランスポータの遺伝子多型についての検討	土屋亮人、林田庸総、濱田哲暢、菊池嘉、岡慎一、潟永博之	第18回白馬シンポジウム in 山梨	小淵沢	2016年10月
HIV患者におけるドルテグラビル血中濃度と薬物トランスポータの遺伝子多型についての検討	土屋亮人、林田庸総、濱田哲暢、菊池嘉、岡慎一、潟永博之	第30回日本エイズ学会学術集会・総会	鹿児島	2016年11月
DAAAsの薬物相互作用における海外データベースの有用性の検討	増田純一、赤沢翼、坂本治彦、棄原健	第70回国立病院総合医学会	沖縄	2017年11月
ドルテグラビル服用患者における肝障害の検討	増田純一、赤沢翼、押賀充則、早川史織、佐藤麻希、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、照屋勝治、潟永博之、塙田訓久、棄原健、菊池嘉、岡慎一	第30回日本エイズ学会学術集会・総会	鹿児島	2017年11月

研究発表及び特許取得報告について

抗HIV薬の選択と年齢に関する調査	原量平、増田純一、赤沢翼、押賀充則、早川史織、佐藤麻希、照屋勝治、湯永博之、塚田訓久、栗原健、菊池嘉、岡慎一	第30回日本エイズ学会学術集会・総会	鹿児島	2017年11月
医療不信を抱え受診中断を繰り返していた一事例 -心理的介入と多職種の関わりがもたらした変化-	小松賢亮、小山美紀、増田純一、柴田怜、杉野祐子、佐藤麻希、渡邊愛祈、木村聰太、湯永博之、菊池嘉、岡慎一	第30回日本エイズ学会学術集会・総会	鹿児島	2017年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
完璧! DDIマネジメント	増田純一	Webセミナー		2016年4月
HIV感染症患者に対するゼネラリストとしての薬学的ケア	増田純一	病薬アワー	ラジオNIKKEI	2016年9月
加齢に伴う薬物動態の変化を念頭においた服薬支援	増田純一	HIV Pharmacist Forum	東京	2016年9月
HIV感染者の高齢化を考慮した「服薬支援」「生活支援」「薬剤選択」	増田純一	Round Table Discussion	東京	2016年10月
HIV診療の均てん化を目指して 「HIV/HCV共感染の治療と疫学」	増田純一	平成28年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	さいたま市、高松市、金沢市	2016年10月、12月、2017年1月
HIV・HCV共感染について	増田純一	平成28年度 第3回千葉県感染症専門・認定薬剤師講習会	千葉	2017年1月

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ