

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インテグラ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している。また、血漿中および髄液中のインテグラーゼ阻害剤 3 剤の濃度を測定する系を新たに開発した。

### 2. 研究結果

#### (1) 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

遺伝子解析研究に係る倫理委員会にて「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 (ART PGx)」として承認 (承認番号: NCGM-A-000243-00、承認日: 平成 27 年 9 月 10 日)。臨床必要上測定したドルテグラビル (DTG) 血中濃度を解析したところ、当センターにおける日本人 HIV 患者のトラフ値の平均は 630ng/ml と健康成人の平均 730ng/ml とほぼ同等であった (n=11)。しかしながら、最低値が 26ng/ml、最高値が 1375ng/ml と大きな個人差があった。また、最高血中濃度付近にも個人差が見られ、高値のグループが存在していた。今後、解析予定の SNPs は薬剤血中濃度の高低値に影響を及ぼす可能性のある薬物トランスポータ 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) などである。

#### (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、RAL、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  $\mu$ l 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  $\mu$ m) 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。マススペクトロメータは陽イオンエレクトロスプレーを用い、検出質量は RAL が m/z 445 $\rightarrow$ 361、DTG が m/z 420 $\rightarrow$ 277、EVG が m/z 449 $\rightarrow$ 345、IS が m/z 448 $\rightarrow$ 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 12.9%以内、正確度 100.0 $\pm$ 12.2%以内、髄液が精度 12.3%以内、正確度 100.0 $\pm$ 7.9%以内であった。

#### (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 を含む抗 HIV 療法を開始し、DTG 血漿中濃度を測定した日本人 HIV 患者を対象として、薬歴や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、副作用が出現した症例は必ずしも血中濃度が高値ではなかった。悪心、頭痛、下痢、などが全体の 1 割ほどにみられたが、いずれの症例も G1 程度で数日後には症状の改善がみられた。トラフ値が低値の患者において、消化管機能障害が疑われ、抗 HIV 薬の吸収が低下している可能性が考えられた。経管栄養の調整、NST の介入により消化管吸収の改善がみられ、DTG の血中濃度の上昇がみられた。抗精神病薬を服用する患者において、ART をプロテアーゼ阻害剤 (リトナビル (RTV) ブースト) から DTG へ変更したところ治療継続が困難となった症例を経験した。CYP の影響が少ない DTG へ変更したことで、抗精神病薬の効果が減弱したと考えられた。

### 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、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。

Study ID: H27-designated 1101

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

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

Project 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

Outcomes:

### 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 collected at various times from HIV-1 positive patients who were taking DTG 50mg once a day, and were used to measure the plasma concentration of DTG by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). As a result, mean of 24 hours concentrations after taking DTG ( $C_{24h}$ ) was 630 ng/ml, and among individuals, the minimum  $C_{24h}$  was 26 ng/ml, and the maximum was 1375 ng/ml (n=11). Two outlier with maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) in patients were observed. We are planning to perform the 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).

2) A study of LC-MS/MS assay for the simultaneous 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  $\mu$ L 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  $\mu$ m) 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 spectrometer was operated in positive electrospray ionization. The mass transitions were m/z 445 $\rightarrow$ 361 for RAL, m/z 420 $\rightarrow$ 277 for DTG, m/z 449 $\rightarrow$ 345 for EVG, and m/z 448 $\rightarrow$ 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 <12.9% for coefficient of variation (CV) and within 100.0 $\pm$ 12.2% for accuracy. The intra- and inter-day precision and accuracy for all drugs in CSF were <12.3% for CV and within 100.0 $\pm$ 7.9% for accuracy.

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

Nine of 92 HIV-1 patients who were treated with DTG-containing regimens had mild adverse events (nausea, headache, and diarrhea), which were not related to the plasma concentrations of DTG. One HIV-1 patient with gastrointestinal disturbance who changed tube feeding increased the plasma concentration of DTG. On the other hand, DTG-containing regimen reduced the efficacy of antipsychotic treatment in HIV-1 patient.

### 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。

### ドルテグラビル血中濃度のトラフ値(服薬24時間後)

Pt. No.	トラフ値 (ng/mL)	VL (copies/mL)	CD4 (cells/ $\mu$ L)	併用薬
1	881	ND	449	RPV
2	910	ND	617	TDF
3	26	ND	256	FTC/TDF
4	34	ND	490	RPV
5	809	ND	1103	ABC/3TC
6	802	ND	359	ABC/3TC
7	105	<20	111	FTC/TDF
7	354	<20	254	FTC/TDF
8	294	28000	63	ABC/3TC
8	728	2500	201	FTC/TDF
8	1375	2200	286	FTC/TDF
Mean $\pm$ SD	630 $\pm$ 44			
健康成人	730 $\pm$ 36			

## 方法

ドルテグラビル(DTG)血中濃度を測定し、トラフ値の個人差と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

臨床必要上測定したDTG血中濃度を解析したところ、当センターにおける日本人HIV患者のトラフ値の平均は630ng/mlと健康成人の平均730ng/mlとほぼ同等であった(n=11)。しかしながら、最低値が26ng/ml、最高値が1375ng/mlと大きな個人差があった。また、副作用が出現した症例は必ずしも血中濃度が高値ではなかった。悪心、頭痛、下痢などが全体の1割ほどにみられたが、いずれの症例もG1程度で数日後には症状の改善がみられた。

## DTGの副作用

N=92, 101検体

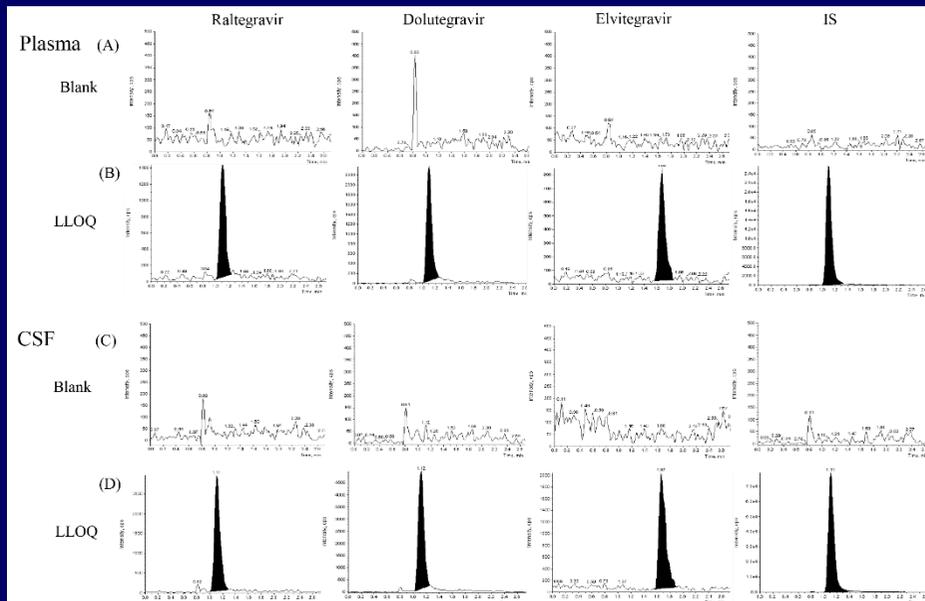
Pt.No	DTG conc. (μg/mL)	服用後時間(h)	治療歴	副作用	VL (copies/mL)	CD4 (cells/μL)	併用抗HIV薬
17	3.85	10	E	悪心	<20	741	DTG/ABC/3TC
18	3.75	12	N	頭痛	29	84	DTG/FTC/TDF
19	3.59	10	N	頭痛、悪心	3500	413	DTG/ABC/3TC
20	3.89	12	E	下痢	ND	749	DTG/FTC/TDF
21	0.095	12	E	倦怠感	ND	230	DTG/FTC/TDF
22	2.779	1	N	下痢	<20	572	DTG/FTC/TDF
23	1.890	21	N	頭痛	80000	226	DTG/FTC/TDF
24	1.662	21	E	頭痛	<20	171	DTG/ABC/3TC
25	1.464	22	N	頭痛、腹満感	ND	288	DTG/ABC/3TC

N: naive, E: experienced, ND: not detected

いずれの症例も数日後に症状の改善がみられた。

1

## RAL、DTG、EVGのMRMクロマトグラム



## 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。マスマスペクトロメータは陽イオンエレクトロスプレーを用い、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12.9%以内、正確度100.0±12.2%以内、髄液が精度12.3%以内、正確度100.0±7.9%以内であった。

## 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。

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 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**

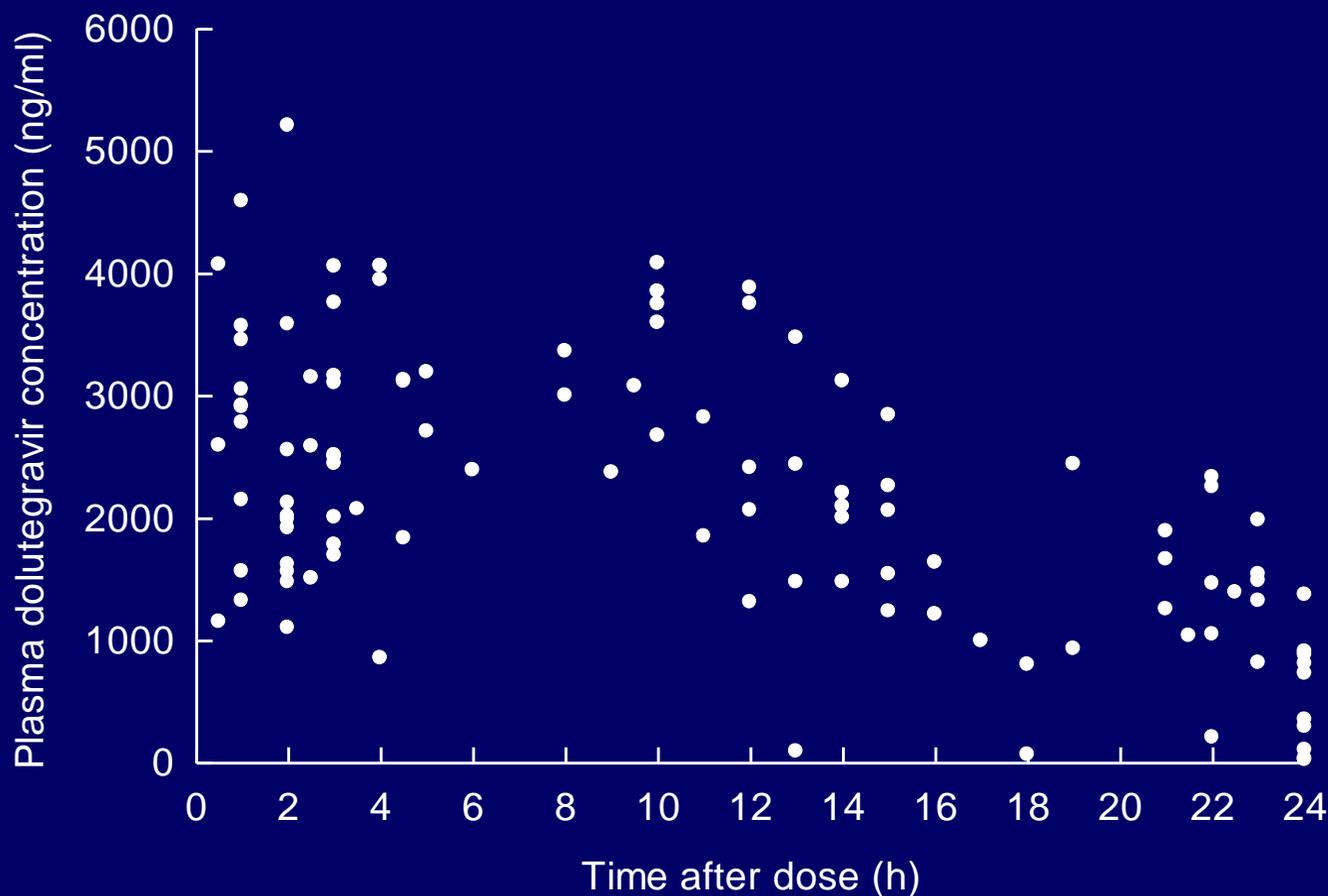
## 研究の概要

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患者の血漿から高速液体クロマトグラフィー質量分析器(LC-MS)にてドルテグラビル血中濃度を測定した。

ドルテグラビル血中濃度(のべ109検体)



## ドルテグラビル血中濃度のトラフ値(服薬24時間後)

Pt. No.	トラフ値 (ng/mL)	VL (copies/mL)	CD4 (cells/ $\mu$ L)	併用薬
1	881	ND	449	RPV
2	910	ND	617	TDF
3	26	ND	256	FTC/TDF
4	34	ND	490	RPV
5	809	ND	1103	ABC/3TC
6	802	ND	359	ABC/3TC
7	105	<20	111	FTC/TDF
7	354	<20	254	FTC/TDF
8	294	28000	63	ABC/3TC
8	728	2500	201	FTC/TDF
8	1375	2200	286	FTC/TDF
Mean $\pm$ SD	630 $\pm$ 44			
健康成人	730 $\pm$ 36			

## 結果

遺伝子解析研究に係る倫理委員会にて「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(ART PGx)」として承認(承認番号:NCGM-A-000243-00、承認日:平成27年9月10日)。

臨床必要上測定したドルテグラビル血中濃度を解析した結果、日本人HIV患者(のべ11検体)のトラフ値の平均は630 ng/mlと健康成人の平均730ng/mlとほぼ同等であった。しかしながら、最低値が26ng/ml、最高値が1375ng/mlと大きな個人差があった。また、最高血中濃度付近にも個人差が見られ、高値の例が存在していた。

## まとめ

今後、薬剤血中濃度の高低値に影響を及ぼす薬物トランスポータの遺伝子多型を解析する予定である。

# 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との関連性を解析する。

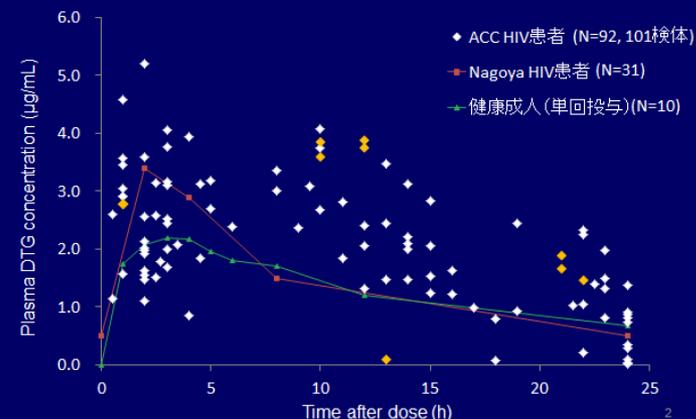
## 日本人HIV患者におけるドルテグラビル血中濃度の検討

当院における日本人HIV患者のDTG血中濃度と文献値を比較した。

当院の日本人HIV患者において、ウイルス量は十分コントロールされていたが、DTGのトラフ値に大きな個人差がみられた。副作用が出現した症例は必ずしも血中濃度が高値ではなかった。

悪心、頭痛、下痢、などが全体の1割ほどにみられたが、いずれの症例もG1程度で数日後には症状の改善がみられた。

## DTG副作用



黄色点: 副作用の見られた症例

## DTG副作用

N=92, 101検体

PT.No.	DTG conc. (µg/mL)	服用後時間(h)	治療歴	副作用	VL (copies/mL)	CD4 (cells/µL)	併用抗HIV薬
17	3.85	10	E	悪心	<20	741	DTG/ABC/3TC
18	3.75	12	N	頭痛	29	84	DTG/FTC/TDF
19	3.59	10	N	頭痛、悪心	3500	413	DTG/ABC/3TC
20	3.89	12	E	下痢	ND	749	DTG/FTC/TDF
21	0.095	12	E	倦怠感	ND	230	DTG/FTC/TDF
22	2.779	1	N	下痢	<20	572	DTG/FTC/TDF
23	1.890	21	N	頭痛	80000	226	DTG/FTC/TDF
24	1.662	21	E	頭痛	<20	171	DTG/ABC/3TC
25	1.464	22	N	頭痛、脹満感	ND	288	DTG/ABC/3TC

N: naive, E: experienced, ND: not detected

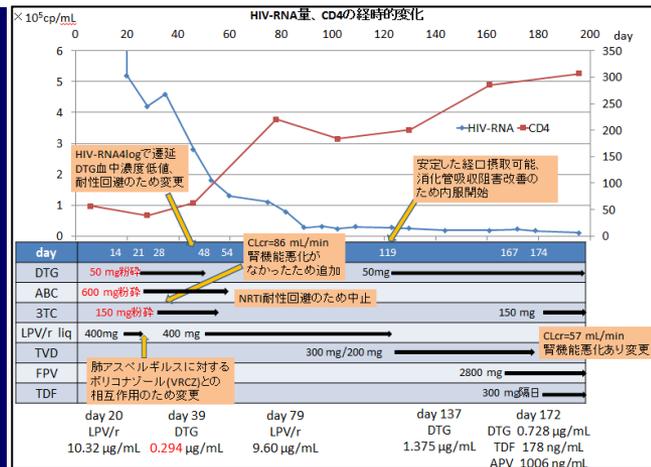
いずれの症例も数日後に症状の改善がみられた。

# 抗HIV薬の吸収阻害が疑われウイルス量の低下が遷延した一例

トラフ値でIC<sub>90</sub>を下回る症例がみられたが、ウイルス量は検出限界未満だった。トラフ値が低値の患者において、消化管機能障害が疑われ、抗HIV薬の吸収が低下している可能性が考えられた。

## DTG トラフ値 (のべ11検体)

Pt.No	DTG C <sub>24h</sub> (µg/mL)	VL (copies/mL)	CD4 (cells/µL)	併用抗HIV薬
1	0.881	ND	449	DTG/RPV
2	0.910	ND	617	DTG/TDF
3	0.026	ND	256	DTG/FTC/TDF
4	0.034	ND	490	DTG/RPV
5	0.809	ND	1103	DTG/3TC/ABC
6	0.802	ND	359	DTG/3TC/ABC
7	0.105	ND	111	DTG/FTC/TDF
7	0.354	<20	254	DTG/FTC/TDF
8	0.294	28000	63	DTG/3TC/ABC
8	0.728	2500	201	DTG/FTC/TDF
8	1.375	2200	286	DTG/FTC/TDF
mean ± SD	0.63 ± 0.44			
	0.54 ± 0.38 (Nagoya HIV患者)			
	0.73 ± 0.36 (健康成人)			
	EC <sub>90</sub> 0.064 µg/mL (IFより)			



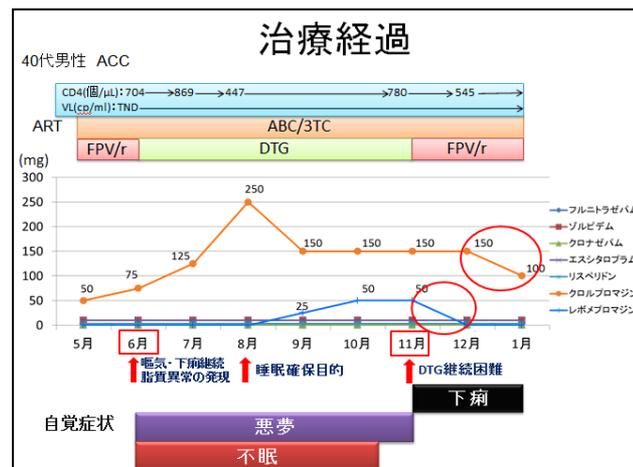
経管栄養の調整、NSTの介入により消化管吸収の改善がみられ、DTGの血中濃度の上昇がみられた。

# Ritonavir boosted PIからDTG へのキードラッグ変更により抗精神病薬の調整に難渋した症例

ART変更後 (FPV/r → DTG) により、不眠・悪夢・食欲低下の訴えが多く認められるようになった。抗精神病薬の調整を行ったが症状の改善に乏しかったため、ARTを戻したところ症状の改善が見られた。CYP阻害作用を有するRTVによりCYPで代謝される抗精神病薬の血中濃度が上昇していたが、CYPの影響が少ないDTGへ変更したことにより、抗精神病薬の効果が減弱し、治療継続が困難となったと考えられた。

## まとめ

日本人HIV患者におけるDTGの有効性と忍容性が示唆された。DTGは吸収や代謝において大きく影響を受ける可能性がある。引き続きデータを収集し、どのような因子が抗HIV薬の血中濃度に影響を及ぼすのかについて検討する必要がある。



# 平成27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

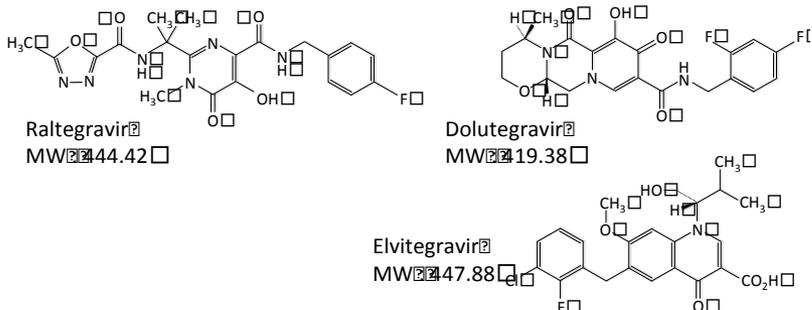
## 目的

インテグラーゼ阻害剤は、ウイルス増殖に必要な酵素の働きを阻害する画期的なHIV感染症治療薬であり、ラルテグラビル(RAL)、<sup>1)</sup>ドルテグラビル(DTG)及びエルビテグラビル(EVG)が国内にて承認されている。<sup>2)</sup>

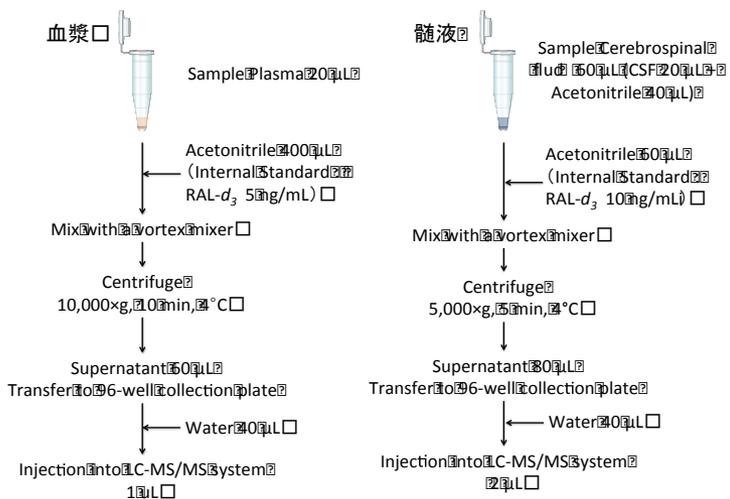
患者はウイルス増殖抑制のため、有効血中濃度を維持することが必要であり、服薬アドヒアランスが重要である。<sup>3)</sup>

また、HIVの髄液中移行は深刻なエイズ脳症を引き起こす可能性があるが、髄液の採取が難しいうえに、髄液中濃度が低いため高感度測定が必要である。<sup>4)</sup>

そこで、類似化合物である3剤について同条件で測定可能な系を<sup>5)</sup>構築した。<sup>6)</sup>



## 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

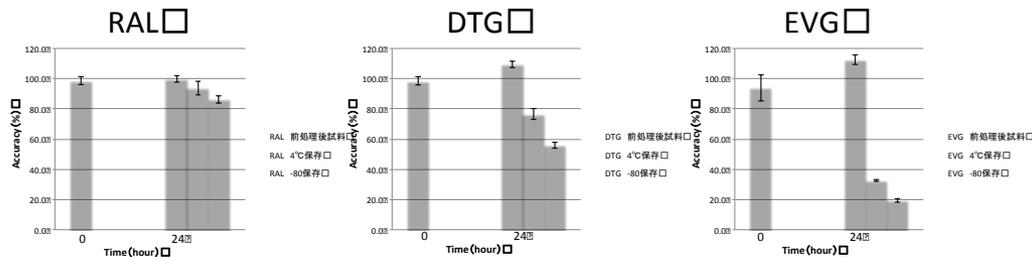
MS : QTRAP® 5500 System (AB Sciex)  
 Ionization mode : Electrospray ionization  
 Polarity : Positive ion mode  
 IonSpray voltage : 5500 V  
 Heater gas temperature : 600 °C  
 Curtain gas : 30 psi  
 Turbo gas (GS2) : 80 psi  
 Monitoring ions :

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

Nebulizer gas (GS1) : 70 psi  
 Collision gas : 8

## ヒト髄液中安定性の検討

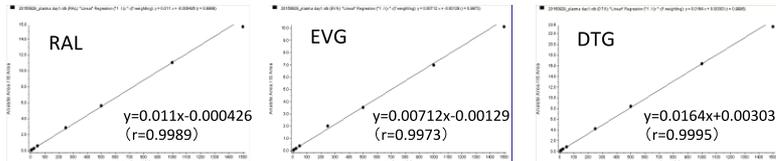
- 4°Cまたは-80°Cで24時間保存した結果、RALは安定であったが、<sup>7)</sup>EVG及びDTGは不安定であった。<sup>8)</sup>
- 前処理後試料中(アセトニトリルを含む。保存温度:4°C)においては、<sup>9)</sup>全ての化合物について安定であった。<sup>10)</sup>



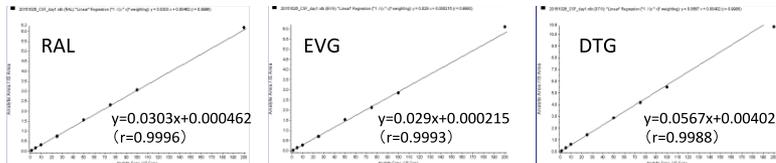
Stability of RAL, EVG and DTG (200 ng/mL each) in Cerebrospinal fluid

# 血漿ならびに髄液中の3薬剤分析バリデーション結果と検量線

## Plasma



## Cerebrospinal fluid



Calibration curves

### ◆ 血漿 (3化合物全て)

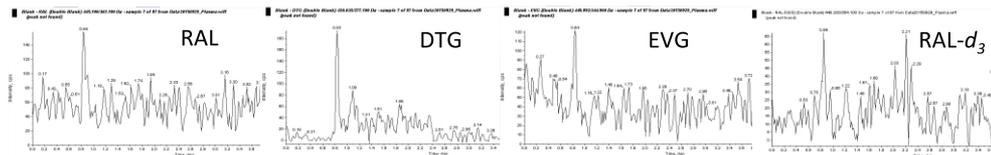
パラメータ	濃度、n数など	内容
選択性	6個体	定量を妨害するピーク無し
検量線	定量下限を含む8濃度 3回の分析	5-1500 ng/mL
真度及び精度	5、15、100、1200ng/mL、n=5 3回の分析	全て判断基準を満たした
凍結融解安定性	15、1200ng/mL、n=3	-80°C、3回
短期室温安定性	15、1200ng/mL、n=3	室温、4時間
前処理後試料中安定性	15、1200ng/mL、n=3	4°C、52時間
長期保存安定性	15、1200ng/mL、n=3	-80°C、31日間
キャリアオーバー	n=1、3回の分析	キャリアオーバー無し
希釈の妥当性	2000ng/mL、n=5	20倍希釈で希釈の影響無し

### ◆ 髄液 (3化合物全て)

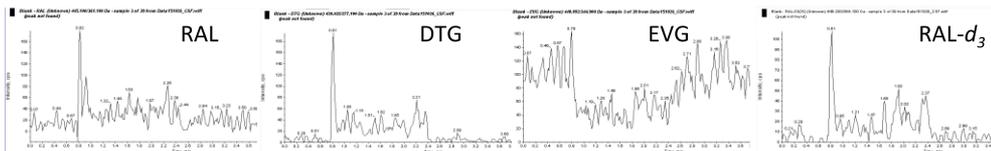
パラメータ	濃度、n数など	内容
選択性	2個体	定量を妨害するピークなし
検量線	定量下限を含む8濃度	1-200 ng/mL
真度及び精度	1、3、15、160ng/mL、n=5	全て判断基準を満たした
凍結融解安定性	3、160ng/mL、n=3	-80°C、3回
短期室温安定性	3、160ng/mL、n=3	室温、4時間
前処理後試料中安定性	3、160ng/mL、n=3	RAL: 4°C、48時間 DTG, EVG: 4°C、21時間
長期保存安定性	3、160ng/mL、n=3	RAL: -80°C、30日間 DTG, EVG: -80°C、19日間
キャリアオーバー	n=1、3回の分析	キャリアオーバー無し
希釈の妥当性	300ng/mL、n=5	10倍希釈で希釈の影響無し

医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン (薬食審査発0711第1号、平成25年7月11日) の判断基準を適用

## Plasma

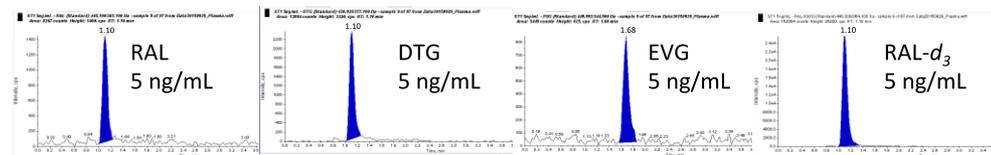


## Cerebrospinal fluid

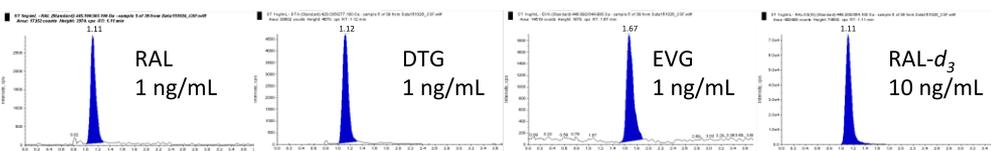


Typical chromatograms for blank samples.

## Plasma



## Cerebrospinal fluid



Typical chromatograms for the Lower limit of quantification samples.

## 考察

- ヒト髄液中EVG及びDTGの安定性を確保するために、髄液試料へのアセトニトリル添加が有効であると言える。
- 構築した方法は、ヒト血漿及び髄液中の3化合物全てにおいて簡易な前処理法 (除タンパク法) が適用でき、また、同じ分析条件が適用できるため、同時測定の実用性を高めることが可能であると考える。

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
該当なし				

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HIV感染症領域における薬物相互作用	増田純一	日本病院薬剤師会 東北ブロック第5回 学術大会/第70回医 薬品相互作用研究 会シンポジウム	山形	2015年6月
薬物間相互作用について	増田純一	第2回抗HIV療法ブ ラッシュアップセ ミナー	大阪	2015年10月
日本人HIV患者におけるドルテグラビル血中濃度の検討	大木桜子、土屋亮人、林田庸総、増田純一、湯永博之、菊池嘉、和泉啓司郎、岡慎一	第29回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2015年11月
Ritonavir-boosted PIからDolutegravirへのキードラッグ変更により抗精神病薬の調整に難渋した症例	佐藤麻希、早川史織、増田純一、柳川泰昭、和泉啓司郎	第29回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2015年11月
ヒト血漿及び髄液中のラルテグラビル、ドルテグラビル及びエルビテグラビルのLC-MS/MSによる同時分析法の開発	大内麻由、山根尚恵、土屋亮人、湯永博之、岡慎一、濱田哲暢	日本薬学会第136年会	横浜	2016年3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
注目の新薬トリーメク（ドルテグラビルナトリウム・アバカビル硫酸塩・ラミブジン配合錠）	増田純一、岡慎一	診断と治療	Vol. 104, No. 1, 115-119	2016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と。