

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 分子薬理研究分野)  
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. 研究の背景

現在、日本の抗 HIV 治療に用いられている強力な多剤併用療法 (cART: combination Anti-Retroviral Therapy) は、欧米の治療ガイドラインに基づき、抗 HIV 薬の用法および用量が定められている。この cART により、患者の血漿 HIV RNA 量は検出限界以下にまで減少し、CD4 細胞数は増加させることが可能となった。しかしながら、薬物代謝酵素や薬物トランスポータの個人間差により薬物血中濃度が十分な抗ウイルス効果を示す値に至らなかった場合、HIV は容易に薬剤耐性を獲得し、薬物血中濃度が高値に推移している場合には、副作用が高頻度に併発してしまう。また、薬剤血中濃度にはそれぞれ人種差が見られることから、欧米のガイドラインをそのまま当てはめたものでは、日本人に適していない側面もある。そして、薬剤血中濃度は、同じ日本人であっても、個人個人の薬剤代謝酵素や薬物トランスポータの表現型やそれら酵素やタンパク質をコードする遺伝子の多型によっても変わってくる。つまり、個人個人の遺伝子多型により、薬剤血中濃度の高低値やそれに伴う副作用の出現にも違いがある。

主任研究者らは、抗 HIV 薬の非核酸系逆転写酵素阻害剤 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) であるエファビレンツ (EFV) の血中濃度とそれら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 (シトクロム P450 (Cytochrome P450: CYP) のアイソザイムである CYP2B6 や CYP3A4、P 糖タンパク質 (P-glycoprotein: P-gp) など) の遺伝子を解析した結果、CYP2B6 の \*6/\*6 を持つグループにおいて、EFV 血中濃度が有意に高値であることを発見した。この結果は、HIV の宿主であるヒトの遺伝子点変異 (Single nucleotide polymorphisms: SNPs) が、薬剤血中濃度の上昇、ひいては副作用の出現の指標になることが示唆された。そしてこれらの結果を踏まえて行われた国内大規模臨床試験では、CYP2B6 \*6/\*6 を指標とし EFV の服薬量を減量した結果、血中濃度が減少し中枢神経系の副作用が軽減された。つまりこの SNPs を指標として、個人個人に合った治療法や薬剤、用法および用量を選択すればより良い治療が行えることが明らかとなり、この結果は世界初の抗 HIV 療法におけるテーラーメイド治療となった。しかし EFV は 20 種類以上ある抗 HIV 薬の 1 剤にしかすぎず、また近年、新規の抗 HIV 薬も次々と承認されているため、新たに副作用の軽減や薬剤耐性ウイルスの出現を未然に防げるような分子薬理的解析が必要と考えられる。

このような背景を基に、本研究では新規の抗 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個人個人の遺伝子多型に応じ、最も適した薬剤の選択および最適な薬剤血中濃度を維持させ治療するテーラーメイド治療を行うことを最終目的とし、薬物代謝酵素や薬物トランスポータの SNPs と薬物血中濃度や薬剤耐性ウイルスの出現、副作用の出現などの相関を評価する系を独自に構築することを目的に基礎的検討を実施した。特に近年、cART で用いられている新規のインテグラーゼ阻害剤 (Integrase strand transfer inhibitors: 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た。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た。

## 2. 研究目的

本研究では、新規の INSTI であるドルテグラビル (DTG) の血中濃度をモニタリングし、薬物血中濃度とそれに関与する薬物トランスポータの遺伝子の SNPs との相関性を解析する。また、新たに INSTI 3 剤の血漿中および髄液中濃度を同一の条件で測定できる系を開発し、3 剤の血漿中および髄液中安定性も検討する。

### 3. 方法

- (1) 同意説明文書（倫理審査委員会承認番号：NCGM-A-000243-01）に基づいてインフォームド・コンセントにて同意を文章で取得したHIV患者から採血後、遠心分離を行い血漿や血清を採取し、-80℃ディープフリーザーに凍結保存する。また、血球成分から末梢血単核球を分離し、同様に凍結保存する。
- (2) 凍結保存した末梢血単核球より患者由来のゲノムDNAを抽出し、核酸増幅法や塩基配列決定法、TaqMan法、その他の遺伝子解析技術により、シトクロムP450やUDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase: UGT）などの薬剤血中濃度に関与する薬物代謝酵素およびATP結合カセット（ATP-binding cassette: ABC）トランスポーターや溶質輸送体（Solute carrier: SLC）トランスポーターなどの薬物トランスポーターの遺伝子の解析を行う。
- (3) 凍結保存血漿を用いた抗HIV薬の血中薬物濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー（High-performance liquid chromatography: HPLC）法および高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（Liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法を用いて行う。また、新たな測定法も開発する。
- (4) 上記の結果より得られた薬物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ー遺伝子のSNPsの情報とDTG血中濃度との相関性について、臨床経過と照らし合わせ解析を行う。

### 4. 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

INSTIであるDTGは、腸管に発現する薬物トランスポーターATP-binding cassette transporter B1（ABCB1、別名P-glycoprotein、P-gp）とATP-binding cassette transporter G2（ABCG2、別名Breast Cancer Resistance Protein、BCRP）の基質であることが明らかとなっている。ABCB1とABCG2は発現量の増減により薬剤血中濃度の高低値に影響を及ぼすことが知られており、それら発現量に関係する遺伝子多型を解析することは極めて重要である。そこで本検討では、HIV患者のDTG血中濃度とABCB1およびABCG2の遺伝子多型との関連性について解析した。

方法はDTG 50mgを1日1回服用中のHIV患者42例より服薬0.5-4時間後に採血し、液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC-MS)を用いてDTG血中濃度を測定した。また、遺伝子多型解析は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) についてTaqMan Drug Metabolism Genotyping Assayを用いて行った。その結果、HIV患者42例のABCB1 1236はCC 1例、CT 21例、TT 20例、2677はGG 9例、GT 14例、TT 10例、TA 7例、GA 2例、3435はCC 13例、CT 19例、TT 10例、4036はAA 22例、AG 18例、GG 2例であった。また、ABCG2 421はCC 22例、CA 17例、AA 3例であった。HIV患者42例のDTG血中濃度とABCB1およびABCG2の遺伝子多型との関連を調べてみたところ、ABCB1 1236 CCの平均血中濃度±Standard deviationは856 ng/ml、CTは2,992±1,152 ng/ml、TTは2,499±1,037 ng/ml、2677 GGは2,516±1,368 ng/ml、GTは2,767±1,151 ng/ml、TTは2,277±979 ng/ml、TAは3,337±1,033 ng/ml、GAは3,080±689 ng/ml、3435 CCは2,703±1,267 ng/ml、CTは2,934±1,112 ng/ml、TTは2,277±979 ng/ml、4036 AAは2,503±1,038 ng/ml、AGは2,905±1,083 ng/ml、GGは3,155±2,902 ng/mlであった。また、ABCG2 421 CCは2,569±1,036 ng/ml、CAは2,479±905 ng/ml、AAは5,002±358 ng/mlであった。一元分散分析（one-way ANOVA）にて統計解析を行ったところ、ABCB1 1236 C>T、2677 G>T/A、3435 C>T、4036 A>Gでは血中濃度で有意な差は見られなかったが、ABCG2 421 AAはCCやCAに比べ有意に血中濃度が高かった（ $P=0.0005$ ）。ABCG2 421 C>A (Q141K)はABCG2の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、血中濃度が高くなったと推測される。

#### (2) 抗HIV薬の血中および髄液中濃度測定に関する研究

INSTI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液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置（LC-MS/MS）にて行った。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 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。注入量は血漿が 1 μl、髄液が 2 μl とした。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 445.0→361.1、DTG が m/z 420.0→277.1、EVG が m/z 448.9→344.9、IS が m/z 448.2→364.1 とした。測定範囲は血漿が 5-1500 ng/mL、髄液が 1-200 ng/mL、検量線の直線性は血漿が 0.9973 以上、髄液が 0.9980 以上、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。3 剤の血漿中安定性を検討したところ、3 回の凍結融解、室温での 4 時間静置、-80°Cでの 193 日間保存で安定であった。同様にアセトニトリルを添加した 3 剤の髄液中安定性を検討したところ、3 回の凍結融解、室温での 4 時間静置、-80°Cでの 28 日間保存で安定であった。

### (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、cART 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。

また、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、γGTP、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 cART 新規処方 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。

当院において TAF を含むゲンボイヤ配合錠で抗 HIV 療法を開始した新規治療例 (n=7) と治療変更例 (n=7) で腎機能の推移と脂質の変化を比較したところ、15 ヶ月後に新規治療例では Scr が上昇し (P<0.001)、CCr は低下していた (P<0.01)。治療変更例では初期に変化が見られたものの 15 ヶ月後には変更時とほぼ同等の値となった。また脂質の変化では新規治療例、治療変更例共に 15 ヶ月後に TC と HDL の上昇が見られ (P<0.001、P<0.01)、治療変更例では TG と LDL も上昇していた (P<0.001、P<0.001)。抗 HIV 療法中の HIV 患者 2,173 例に対して向精神薬 (睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬) の併用を調査したところ、454 例 (21%) の患者でそれら薬剤との併用が認められた。特に睡眠薬は比較的若年層から服用し、40 代以上では 15%に上った。

## 5. 考察

以上の結果から、DTG 血中濃度と薬物トランスポータの SNPs との関連性の解析では、変異型で発現量の低下が見られる SNPs において DTG 血中濃度が高値になる結果が得られた。ABCG2 の腸管での発現の減少により DTG の吸収量が増加することから、結果的に DTG 血中濃度が上昇することとなった。また、血漿中および髄液中の INSTI 3 剤を同一条件で測定する系を開発し、3 剤の血漿中および髄液中における安定性試験も実施した。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

The ATP-binding cassette transporters B1 (ABCB1) and G2 (ABCG2) are both expressed in the intestine and known as efflux transporters of drugs. DTG was recently identified as a substrate of both ABCB1 and ABCG2. This study served to determine the relations between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of ABCB1 and ABCG2 genes and plasma DTG concentrations.

HIV-1-infected patients treated with DTG-containing regimens (DTG 50 mg once daily after meals with two nucleotide/nucleoside reverse transcriptase inhibitors and/or protease inhibitors) for >2 weeks were recruited at the AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan. Blood samples were withdrawn into heparinized tubes, and plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were separated and stored at -80°C. The Ethics Committee for Human Genome Studies at the National Center for Global Health and Medicine approved this study (approval #NCGM-A-000243-01) and each patient provided a written informed consent. Plasma DTG concentrations were measured by validated liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) method. 500 µl of plasma, 2,000 µl of methylene chloride/hexane (50:50, v/v) and 300 µl of 0.2 M ammonium acetate were vortexed in a tube for 5 min and centrifuged. The organic phase was evaporated to dryness. Subsequently, the residue was reconstituted in 50 µl of mobile phase and 5 µl was injected into LC-MS. The C18 column was used for separation with a flow rate of 0.2 ml/min. The mobile phase consisted of a gradient of acetonitrile/methanol/0.1 mM EDTA in 0.1% acetic acid (15:20:65, v/v) and acetonitrile/methanol/0.1 mM EDTA in 0.1% acetic acid (70:20:10, v/v). DTG calibration standards ranged from 79 to 4012 ng/ml. Relative standard deviations of both intraday and interday assays were less than 4.3%. Genomic DNA was isolated from PBMC, using the QIAamp DNA Mini Kit. 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 carried out using the TaqMan Drug Metabolism Assays by using the ABI PRISM 7900HT sequence detection system, according to the protocol provided by the manufacturer. Data are expressed as mean±standard deviation (SD). Differences between groups were analyzed for statistical significance using one-way analysis of variance (ANOVA). P values <0.05 denoted the presence of statistically significant difference. All statistical analyses were performed using the SPSS Statistics software version 23.

DTG is absorbed with a time to maximum concentration of approximately 2 to 3 hours postdose. Therefore, single plasma samples were withdrawn at the time of the speculated peak plasma DTG concentrations (0.5-4 hours after dosing). The mean age and body weight of the 42 patients (39 men and 3 women) were 44.4±11.3

years and  $68.2 \pm 13.3$  kg, respectively. The mean CD4 T-cell counts was  $499 \pm 258$  cells/ $\mu$ l. All participants had well-controlled HIV-1 viral loads ( $<100$  copies/ml) at the time of blood sampling. One patient developed mild adverse event (diarrhea), which was not related to high plasma concentration of DTG (concentration was 2,779 ng/ml). SNP analysis of ABCB1 and ABCG2 genes was conducted in all 42 patients. At position 1236 of the ABCB1 gene, the CC, CT, and TT genotypes were identified in 1, 21, and 20 patients, respectively. Furthermore, at position 2677, the GG, GT, TT, TA, and GA genotypes were identified in 9, 14, 10, 7, and 2 patients, respectively. At position 3435, the CC, CT, and TT genotypes were identified in 13, 19, and 10 patients, respectively. At position 4036, the AA, AG, and GG genotypes were identified in 22, 18, and 2 patients, respectively. At position 421 of the ABCG2 gene, CC, CA, and AA genotypes were identified in 22, 17, and 3 patients, respectively. The association between peak plasma concentration of DTG and genetic polymorphisms of ABCB1 and ABCG2 was tested using data of all 42 patients. None of the genotypes of each SNPs in ABCB1 1236 C>T, 2677 G>T/A, 3435 C>T, and 4036 A>G showed any correlation with peak plasma concentration of DTG. In contrast, the mean peak plasma concentration of DTG was significantly higher in the AA (5,002 ng/ml, n=3) genotype at position 421 of the ABCG2 gene compared with the CC (2,569 ng/ml, n=22) and CA (2,479 ng/ml, n=17) genotypes holders ( $P=0.0005$ ).

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

RAL, DTG, and EVG are the Food and Drug Administration (FDA) approved integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for clinical treatment of HIV-1 infection. Many LC-MS/MS methods have been developed to determine the levels of these drugs. Although various analytical methods to measure the levels of these drugs are currently available, there is no method that can be used to determine the levels of all three drugs using the same methodology. Here, we describe the development and validation of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of RAL, DTG, and EVG, using as small as possible volume of human plasma and CSF.

Plasma or CSF samples (20  $\mu$ L each) using RAL-d3 as the internal standard (IS) were deproteinized with acetonitrile. The Nexera X2 LC system and QTRAP 5500 mass spectrometer equipped with a turbo electrospray ionization source were used. The same LC-MS/MS conditions were used for analytical validation in both plasma and CSF samples. An XBridge C18 column (50 mm  $\times$  2.1 mm i.d., particle size 3.5  $\mu$ m) was used, and maintained at 40°C. The isocratic mobile phase, consisting of acetonitrile/water (7:3, v/v) containing 0.1% formic acid, was pumped at a flow rate of 0.2 mL/min. The injection volume was 1  $\mu$ L for plasma and 2  $\mu$ L for CSF. The Turbo ion spray interface was operated in the positive ion mode at an ionization voltage of 5500 V, with the turbo gas heater set at 600°C. Nebulizer gas, turbo gas, curtain gas, and collision gas pressures were 70 psi (488 kPa), 80 psi (557 kPa), 30 psi (209 kPa), and 8 psi, respectively. Quantitation was performed in multiple reaction monitoring (MRM) mode. The mass transitions were m/z 445.1 $\rightarrow$ 361.1 for RAL, m/z 420.0 $\rightarrow$ 277.1 for DTG, m/z 448.9 $\rightarrow$ 344.9 for EVG, and m/z 448.2 $\rightarrow$ 364.1 for RAL-d3 (internal standard: IS). The collision energy was 25 V for RAL, 37 V for DTG, 43 V for EVG, and 25 V for the IS. Analytical data were processed using Analyst software, version 1.6. A 20- $\mu$ L aliquot of plasma sample added 400  $\mu$ L of IS solution was mixed and centrifuged at  $10,000 \times g$  for 10 min at 4°C. Next, 60  $\mu$ L of supernatant was transferred to a 96-well collection plate (Biotage Japan, Tokyo, Japan), and 40  $\mu$ L of water was added. A 60- $\mu$ L aliquot of CSF sample containing 40  $\mu$ L of acetonitrile added 60  $\mu$ L of IS solution was mixed and centrifuged at  $5,000 \times g$  for 5 min at 4°C. Next, 80  $\mu$ L of supernatant was transferred to a 96-well collection plate, and 40  $\mu$ L of water was added. The analytical method was validated for selectivity, linearity, lower limit of quantification (LLOQ), accuracy, precision, carry-over, dilution integrity, and stability in accordance with the Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, 2013).

The calibration curves consisting of eight concentration samples for all drugs on three different days were linear in the concentration range of 5–1500 ng/mL for plasma and 1–200 ng/mL for CSF using a weighted (1/x<sup>2</sup>) least squares linear regression. The correlation coefficient (r) of calibration curves for all drugs was  $>0.9973$  for plasma and  $>0.9980$  for CSF. The accuracy of the calibration standards for all three drugs

examined in this study was  $100.0 \pm 11.8\%$  for plasma and  $100.0 \pm 10.8\%$  for CSF. The LLOQ for all drugs was confirmed to be 5 ng/mL in plasma and 1 ng/mL in CSF (acceptance criteria: accuracy  $100.0 \pm 20\%$ , coefficient of variation (CV)  $\pm 20\%$ ). The intra- and inter-day precision and accuracy for all drugs in plasma were  $< 14.6\%$  for coefficient of variation (CV) and within  $100.0 \pm 11.4\%$  for accuracy. The intra- and inter-day precision and accuracy for all drugs in CSF were  $< 13.8\%$  for CV and within  $100.0 \pm 11.0\%$  for accuracy. The carry-over sample (n=1) was subsequently analyzed in three runs after the upper limit of quantification sample was measured. No interfering peaks attributed to carry-over plasma or CSF were observed. The precision and accuracy for evaluation of the dilution integrity were CV  $< 3.5\%$  and  $100.0 \pm 4.2\%$  for 20-fold diluted plasma samples and CV  $< 2.2\%$  and  $100.0 \pm 3.4\%$  for 10-fold diluted CSF samples, respectively (n=5 at each sample). These results satisfied the criteria. RAL, DTG, and EVG in human plasma were stable after three freeze/thaw cycles, after 4 hours at room temperature, and after 193 days at  $-80^\circ\text{C}$ . In the study of processed sample stability, RAL, DTG, and EVG were stable for 52 hours. RAL, DTG, and EVG in human CSF containing acetonitrile were stable after three freeze/thaw cycles, after 4 hours at room temperature, and after 28 days at  $-80^\circ\text{C}$ . In the study of processed sample stability, RAL, DTG, and EVG were stable for 48 hours. The developed analytical method was applied to the determination of INSTIs concentrations in clinical samples. Plasma and CSF samples were randomly collected from 6 patients on treatment with RAL, DTG and EVG. All samples could be analyzed without any difficulties or problems.

### 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.

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%).

In ART naïve (n=7) and experienced (n=7) HIV-1 patients who were treated with EVG/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide regimens, total cholesterol and high density lipoprotein were significantly increased after 15 months ( $P < 0.001$  and  $P < 0.01$ , respectively).

### 3. In Summary

Genetic polymorphisms of ABCG2 was associated with peak plasma concentrations of DTG. Previous studies indicated that genetic polymorphism of ABCG2 altered the protein expression level in plasmid transfection experiments. In particular, C to A nucleotide substitution at position 421 significantly reduced the expression and the activity. The low expression level of this genotype may explain the high DTG concentrations, because absorption of DTG from the intestinal lumen to the capillaries increases in the presence of low expression levels of ABCG2 in the intestine. Previous study showed that AA at position 421 of ABCG2 was associated with higher exposure to rosuvastatin and atorvastatin within the subjects. Furthermore, the mean area under the concentration-time curve (AUC) values of rosuvastatin were 164 and 154% greater in AA at position 421 of ABCG2 than in those with CC and CA at position 421 of ABCG2. In another study, the AUC of sunitinib was higher in patients with AA at position 421 of ABCG2. Based on the results of this study, it seems that high plasma concentrations of DTG can be predicted by determining the genotype before commencement of DTG-containing therapy. In such patients, the dose of DTG can perhaps be reduced to minimize potential toxicity and cost, without compromising its potency. In summary, our study demonstrated that high plasma DTG concentrations correlate with SNPs of ABCG2 gene. Then, a simple sample treatment procedure and sensitive LC-MS/MS method have been developed for the simultaneous quantification of RAL, DTG, and EVG levels in human plasma and CSF. Determination of the levels of the triplet drugs by a single assay is more practical and easier than three separate determinations.

# 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 (INSTI) 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 (SNPs) との関連性を解析する。

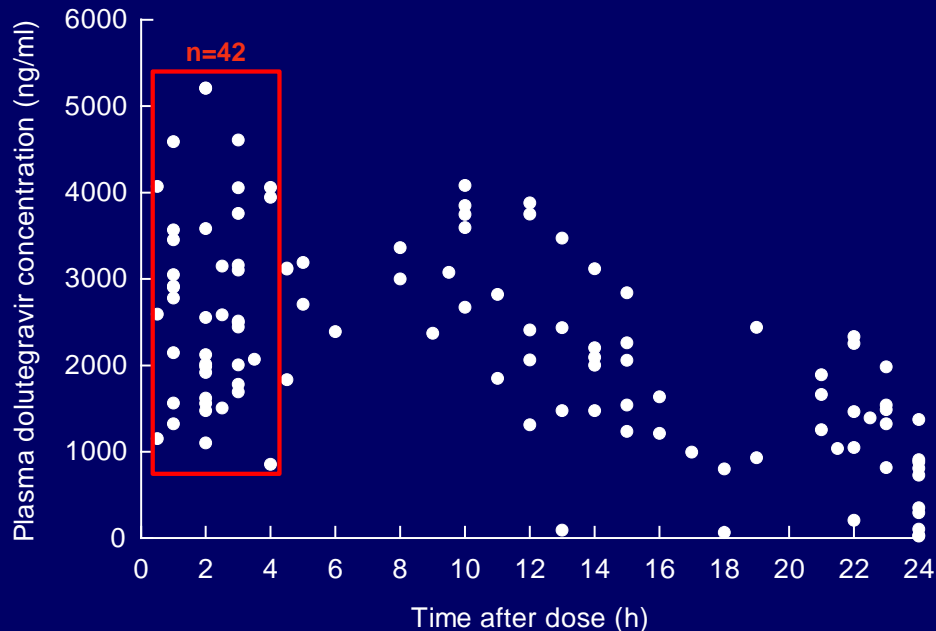
Keywords : 抗HIV療法、薬物血中濃度、薬物代謝酵素、薬物トランスポータ、薬理遺伝学

## 方法

ドルテグラビル (DTG) 血中濃度を測定し、SNPs 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 INSTI 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。

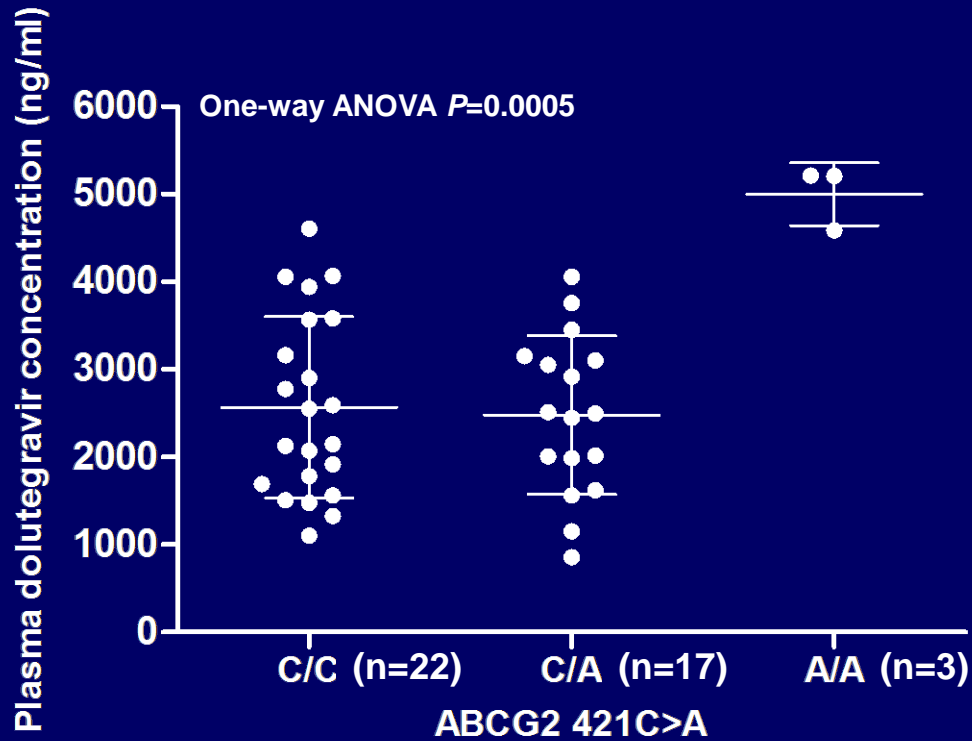
DTG血漿中濃度 (のべ111検体)



DTG血漿中濃度 (0.5-4h値) とSNPs

SNP	n	Peak plasma concentration (ng/ml) mean±SD	P
<b>ABCB1</b>			
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	
<b>ABCG2</b>			
421 C>A	rs2231142		
CC	22	2569 ± 1036	
CA	17	2479 ± 905	0.0005
AA	3	5002 ± 358	

## DTG血漿中濃度(0.5-4h値)とABCG2 421 C>A



### 結果 1

DTG 50mgを1日1回服用中のHIV患者42例より服薬0.5-4時間後に採血し、液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC-MS)を用いてDTG血中濃度を測定した。また、遺伝子多型解析は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)についてTaqMan Drug Metabolism Genotyping Assayを用いて行った。

## 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	$\gamma$ GTP	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%

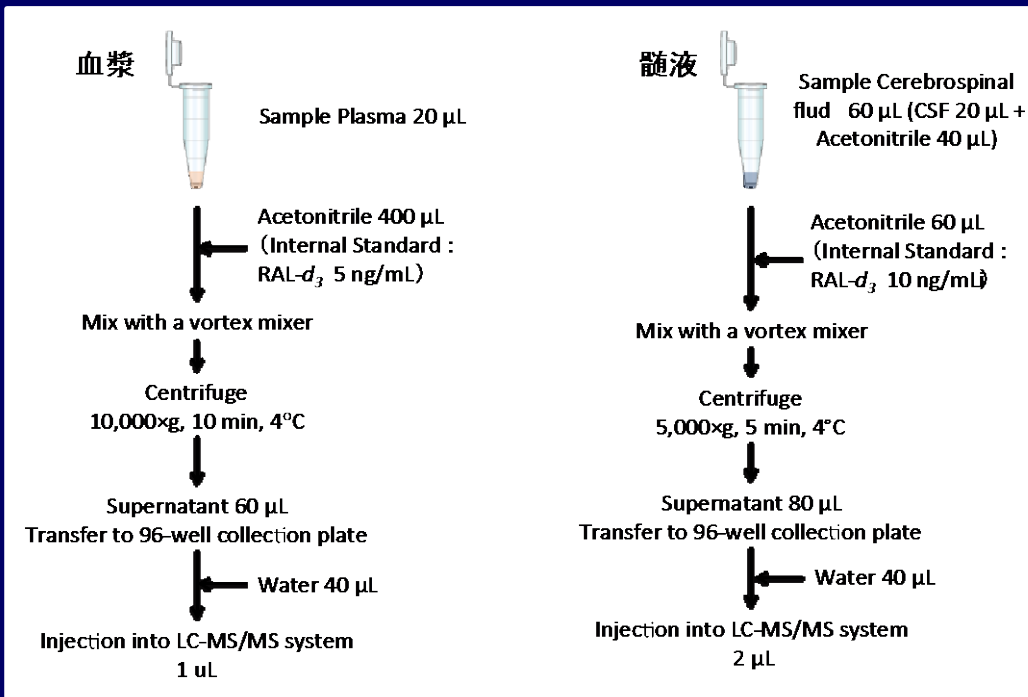
  

G2以上 DTG中止例 2名	アルコール性肝障害 潰瘍性大腸炎、PCP-IRIS	TVD/DTG→STB TRI→EPZ/RAL
----------------------	------------------------------	----------------------------

HIV患者42例のDTG血中濃度とABCB1およびABCG2のSNPsとの関連を調べてみたところ、ABCB1 1236 C>T、2677 G>T/A、3435 C>T、4036 A>Gでは血中濃度で有意な差は見られなかったが、ABCG2 421 AAはCCやCAに比べ有意に血中濃度が高かった( $P=0.0005$ )。ABCG2 421 C>A(Q141K)はABCG2の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、血中濃度が高くなったと推測される。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、 $\gamma$ GTP、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。



## 調製方法



## 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液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置(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-d<sub>3</sub>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。注入量は血漿が1 µL、髄液が2 µLとした。

## 測定条件

### LC conditions

LC : Nexera X2 LC-30AD (Shimadzu)  
Column : X Bridge C18 50 mm x 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

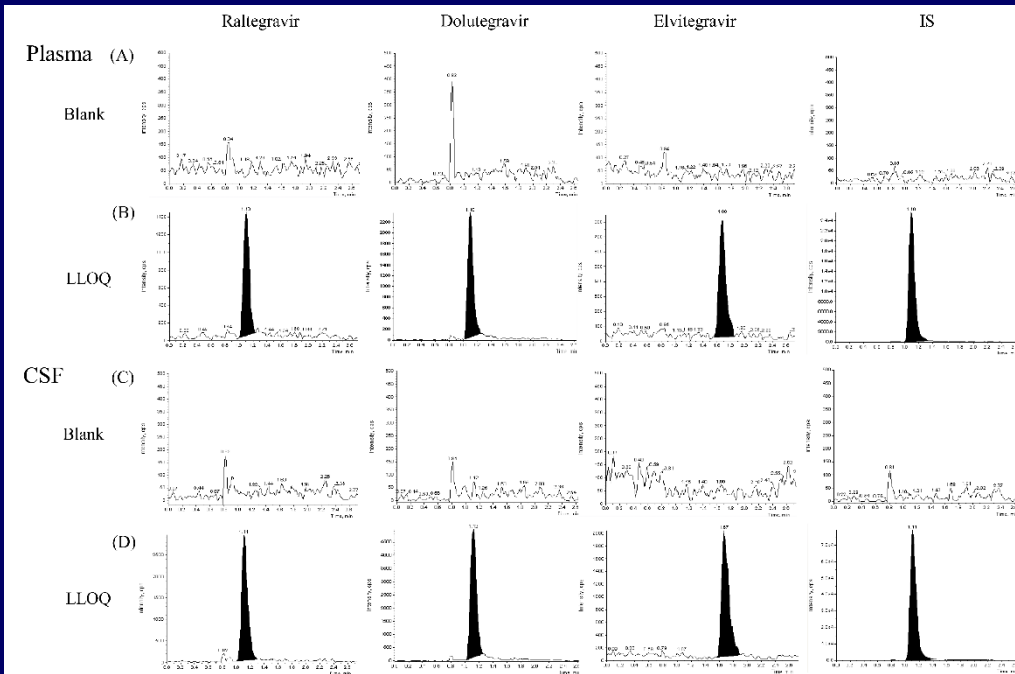
MS : QTRAP® 5500 System (AB Sciex)  
Ionization mode : Electrospray ionization  
Polarity : Positive ion mode  
IonSpray voltage : 5500 V  
Heater gas temperature : 600 °C  
Curtain gas: 30 psi  
Turbo gas (GS2): 80 psi  
Nebulizer gas (GS1): 70 psi  
Collision gas: 8  
Monitoring ions :

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 <sub>3</sub> (IS)	448.2	364.1

質量分析装置の設定として、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* 445.0→361.1、DTGが *m/z* 420.0→277.1、EVGが *m/z* 448.9→344.9、ISが *m/z* 448.2→364.1とした。

# RAL、DTG、EVGのMRMクロマトグラム

# 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

## まとめ

測定範囲は血漿が5-1500 ng/mL、髄液が1-200 ng/mL、検量線の直線性は血漿が0.9973以上、髄液が0.9980以上、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。3剤の血漿中安定性を検討したところ、3回の凍結融解、室温での4時間静置、-80℃での193日間保存で安定であった。同様にアセトニトリルを添加した3剤の髄液中安定性を検討したところ、3回の凍結融解、室温での4時間静置、-80℃での28日間保存で安定であった。

以上の結果から、DTG血中濃度と薬物トランスポータのSNPsとの関連性の解析では、変異型で発現量の低下が見られるSNPsにおいてDTG血中濃度が高値になる結果が得られた。ABCG2の腸管での発現の減少によりDTGの吸収量が増加することから、結果的にDTG血中濃度が上昇することとなった。また、血漿中および髄液中のINSTI 3剤を同一条件で測定する系を開発し、3剤の血漿および髄液中における安定性試験も実施した。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。

# 平成29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。

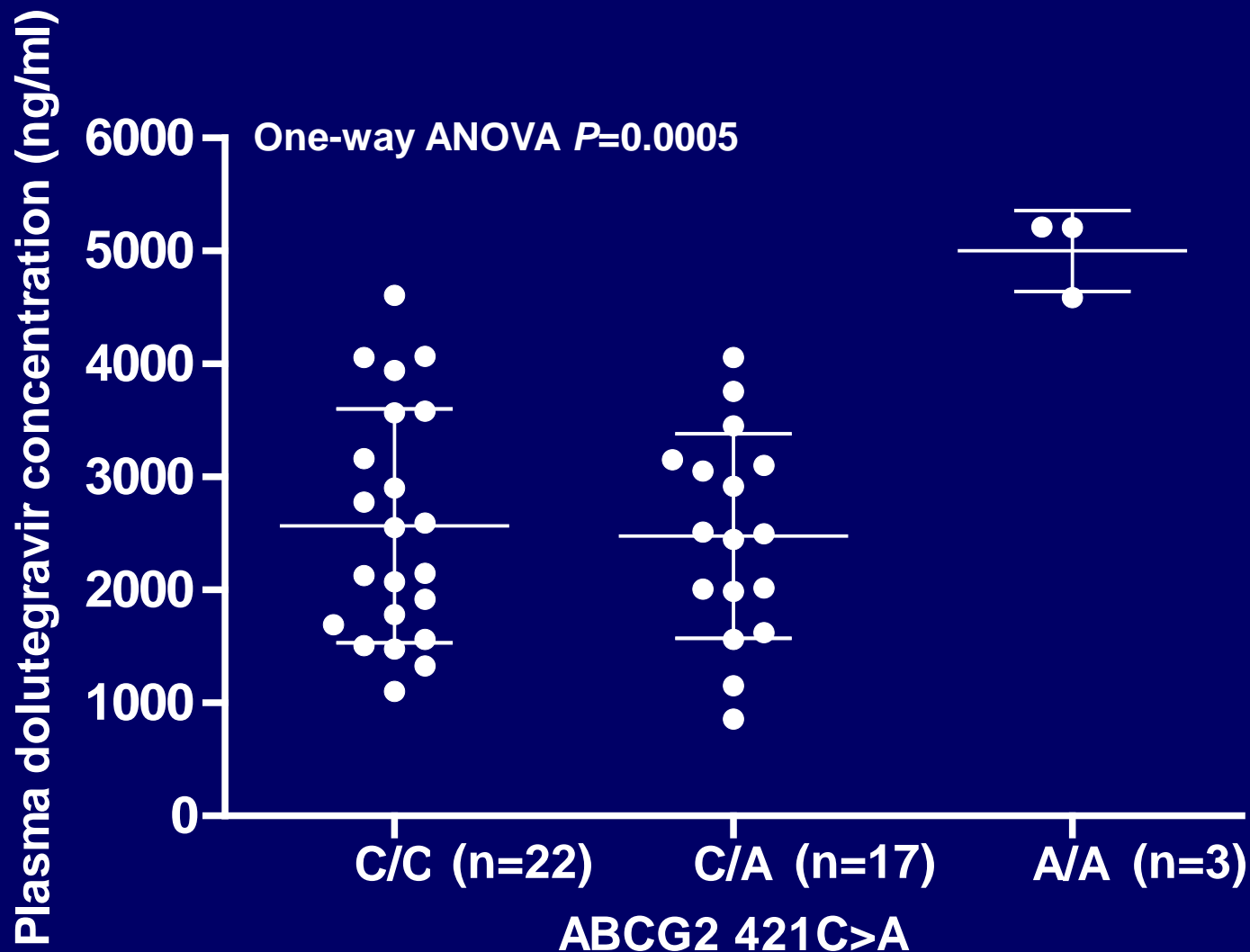
## 研究方法

ドルテグラビル50mgを1日1回服用中のHIV患者42例より服薬0.5-4時間後に採血し、液体クロマトグラフィー質量分析装置(LC-MS)を用いてドルテグラビル血漿中濃度を測定した。また、遺伝子多型はABCB1 1236 C>T、2677 G>T/A、3435 C>T、4036 A>GおよびABCG2 421 C>Aについて解析した。

## 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	

## ドルテグラビル血漿中濃度(0.5-4h値)と ABCG2 421 C>A



Tsuchiya K, et al. Pharmacogenet Genomics 27:416-419, 2017

## 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

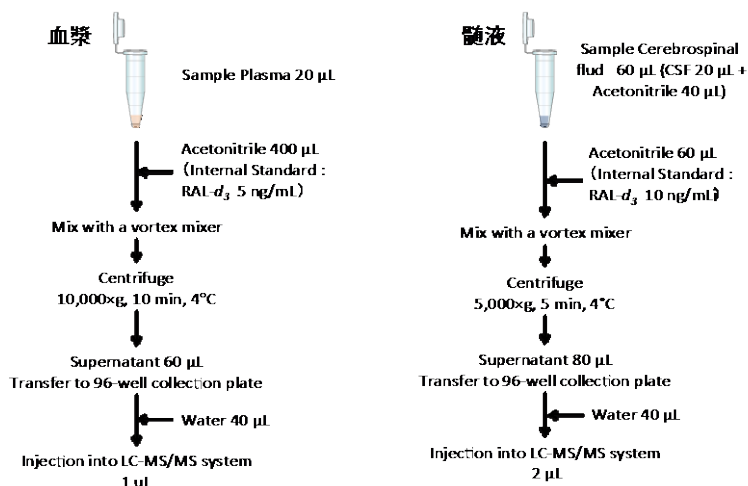
ABCG2 421 AAの変異により腸管における吸収が増大し、血漿中濃度が高くなったと推測される。

# 平成29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、エルビテグラビル)の血漿中及び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構築を実施。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、昨年度はアセトニトリル(ACN)添加により短期安定性が得られることを施設間毎実験により確認し、今年度は長期安定性確認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 :

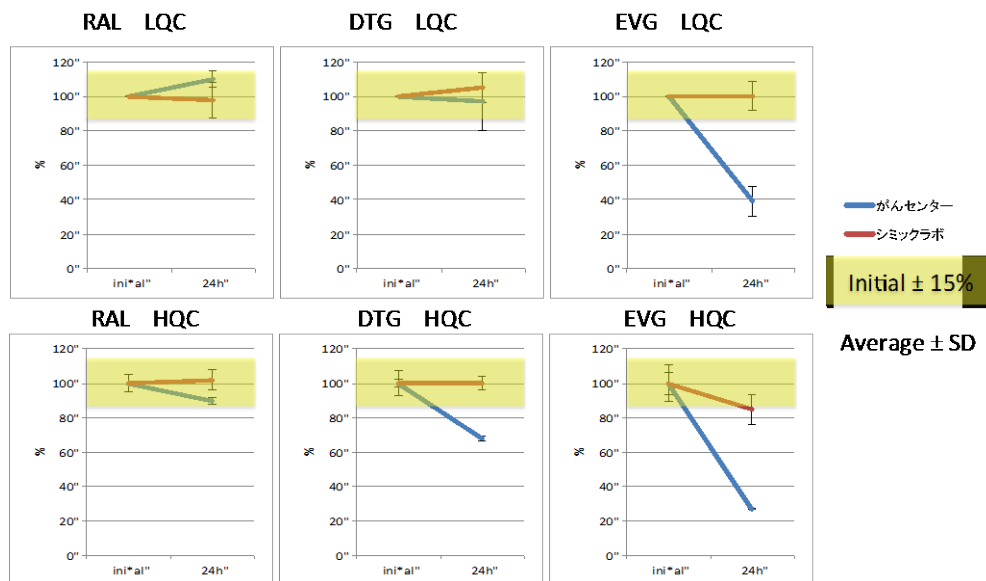
Compound	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)
Raltegravir	445.0	361.1
Dolutegravir	420.0	277.1
Elvitegravir	448.9	344.9
Raltegravir-d <sub>3</sub> (IS)	448.2	364.1

## 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、以前に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

# ヒト髄液中短期保存安定性評価:施設間実験結果の差異



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(NCC)において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。

これは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。

NCC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

# ヒト髄液中長期保存安定性評価:ヒトアルブミン添加による検討

Stability period (-80°C)

Drug	NCC (ACN添加) 試験期間: 30 days	cmic (CSF) 試験期間: 168 days	cmic (CSF with 4.7% human serum albumin) 試験期間: 56 days
Raltegravir	30 days	168 days	56 days
Dolutegravir	19 days	168 days	56 days
Elvitegravir	19 days	7 days	27 days

Accuracy: 100 ± 15%

血漿検体では各化合物について安定性が確認されていたため髄液中蛋白量がEVG安定性に影響を与えていると考えられた、そこでシミックラボにてヒトアルブミン添加髄液検体による安定性を確認したところ安定性が改善された。この結果より、添加したヒトアルブミンがEVG安定性に貢献した可能性が示唆された。

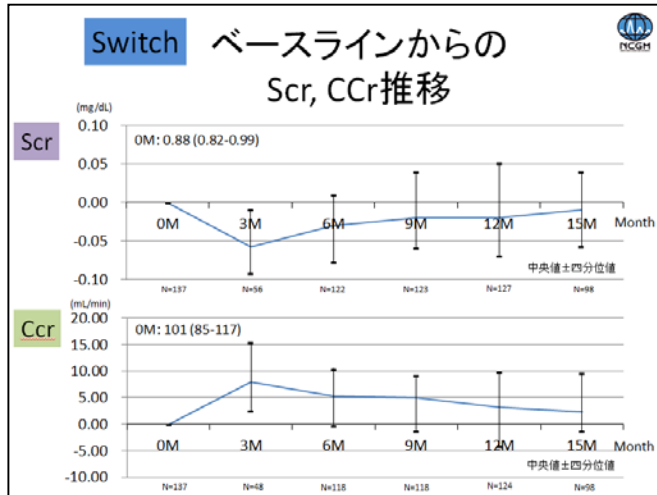
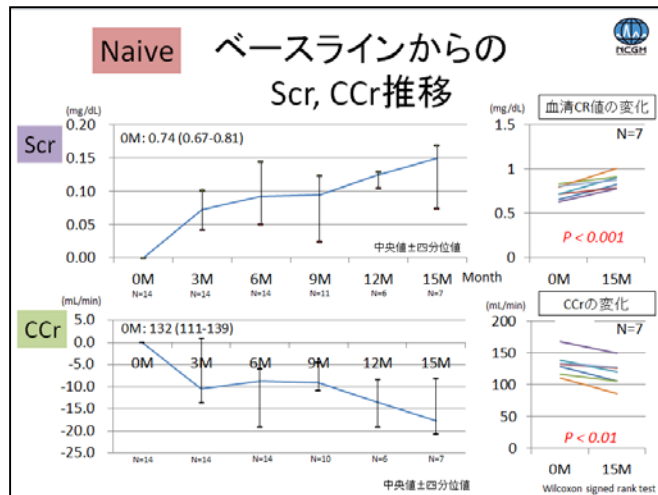
患者髄液検体に含まれるアルブミン量は個人差が考えられるため、特にEVG、DTGを測定する場合はACN添加処理を行う必要があると推察された。

**結論: EVG安定性は髄液中アルブミン量に依存することが示唆され、髄液中EVG,DTG安定性確保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**

# 抗HIV薬の薬物動態と有効性および副作用に関する研究

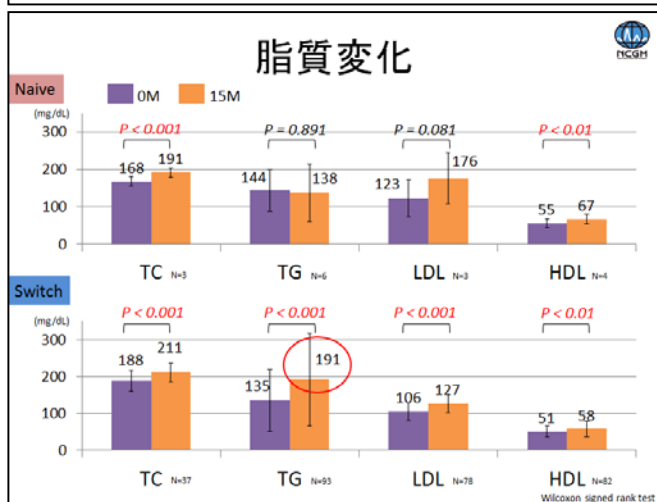
## 研究概要

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。



## 日本人におけるゲンボイヤ®配合錠の使用経験

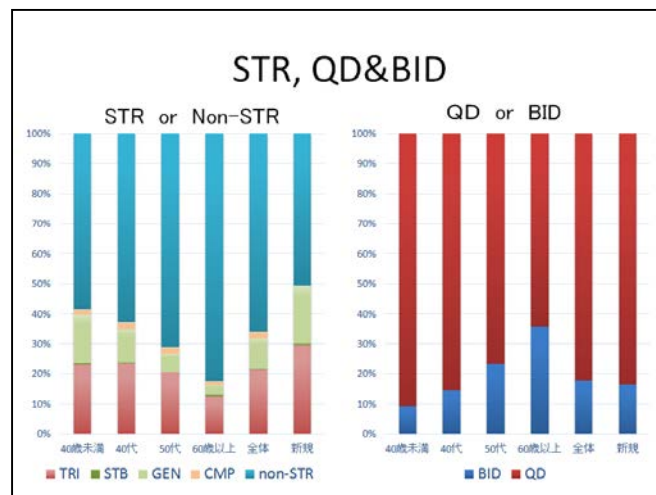
スタリビルド配合錠(STB)に含有されるTDFは腎臓や骨への影響があるため、使用患者が限られていた。ゲンボイヤ配合錠(GEN)に含まれるTAFは、腎臓や骨に対する影響が軽減されたTDFの新規のプロドラッグである。しかし、日本人における使用経験が少なく、有用性、安全性は十分に検討されていない。GEN新規導入患者(Naive)とSTBからGEN変更患者(Switch)の腎機能(Scr、CCr)、脂質変化について調査した。



Naive患者でGEN開始後のScr、Ccrの継続的な変化が認められた。Switch患者では腎機能は一時回復したが、長期的には変更前の値に近づく傾向を示した。また、脂質の変動があった。TAF使用時は腎機能だけでなく、脂質についてもモニタリングが推奨される。

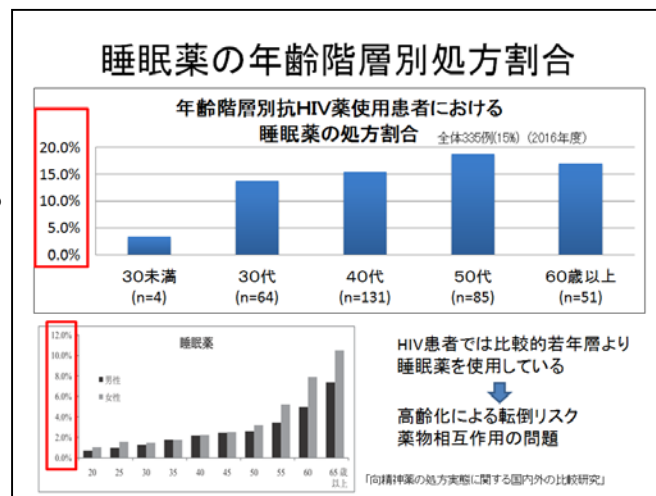
## 抗HIV薬の選択の変化と年齢層別の解析に関する調査

抗HIV薬は毎年のように新薬が発売され、治療ガイドラインも変化し続けている。適切な抗HIV薬の選択のため、新薬の登場による処方状況の変化を年齢層毎に明らかにすることを目的とした。シングルタブレットレジメン (STR) の使用率は若年層ほど高く、高齢になるにつれて低下した。STRは高齢化に伴う腎機能低下に対応できないためと考えられた。また、年齢層が若いほどQD (1日1回) の割合が高い傾向であった。高齢層では腎機能だけでなく、併用薬との薬物相互作用 (DDI)などを考慮し、DDIが少ないRAL (1日2回服用) の使用率が多いためと考えられた。このことから年齢層に応じた適切な抗HIV薬の選択は重要である。



## 抗HIV薬と向精神薬の併用に関する調査

HIV感染症患者では、社会的・心的ストレス、HIV感染症の神経障害や抗HIV薬の精神神経系副作用により向精神薬を服用するケースがある。抗HIV薬と向精神薬の使用状況を後方視的に調査した。抗HIV薬使用患者(2,173例)に対して向精神薬(睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬)併用患者は454例(21%)であった。特に睡眠薬は一般の患者より比較的若年層から睡眠薬を服用し、40代以上では15%に上った。高齢化により睡眠薬による転倒やDDIによるリスクが上昇する可能性が考えられた。



## まとめ

TAFは特に腎・骨へのリスクが低減された薬剤であるが、脂質の変化もあるなど長期的な影響は未だ不明である。今後さらなるモニタリングが必要と考える。また、安全な抗HIV療法を実施するために、高齢化も見据えた抗HIV薬の有用性や副作用を確認する必要がある。



## 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
High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous determination of raltegravir, dolutegravir, and elvitegravir concentrations in human plasma and cerebrospinal fluid samples.	Tsuchiya K, Ohuchi M, Yamane N, Aikawa H, Gatanaga H, Oka S, Hamada A.	Biomed Chromatogr	Vol. 32, No. 2	2018年
High Plasma Concentrations of Dolutegravir in Patients with ABCG2 Genetic Variants.	Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oki S, Oka S, Gatanaga H.	Pharmacogenet Genomics	Vol. 27, No. 11	2017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
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
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

### 学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
High Peak Plasma Level of Dolutegravir in Patients with ABCG2 Genetic Variants.	Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oki S, Oka S, Gatanaga H.	The 9th International AIDS Society Conference on HIV Science	Paris, France	2017年7月
当院ASTによるカルバペネム処方後監査における薬剤師の役割と支援効果に関する検討	足立遼子、原量平、大橋裕丈、赤沢翼、増田純一、目崎和久、守山祐樹、太田雅之、高谷紗帆、片浪雄一、山元佳、忽那賢志、大曲貴夫	第33回日本環境感染学会総・学術集会	東京	2018年2月
HIV治療薬のアドヒアランス 評価の重要性	増田純一	第27回医療薬学会年会	東京	2017年11月

研究発表及び特許取得報告について

日本人における ゲンボイヤ®配合錠の使用経験	増田純一、赤沢翼、押賀充則、早川史織、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、塚田訓久、栗原健、菊池嘉、岡慎一	第31回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2017年11月
抗HIV薬と向精神薬の併用に関する調査	原量平、増田純一、赤沢翼、押賀充則、早川史織、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、塚田訓久、栗原健、菊池嘉、岡慎一	第31回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2017年11月
抗HIV薬の選択の変化と年齢層別の解析に関する調査	栗原瑞季、原量平、増田純一、赤沢翼、押賀充則、早川史織、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、塚田訓久、栗原健、菊池嘉、岡慎一	第31回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2017年11月
外国籍の小児HIV感染症患者へ服薬支援した一例	茂野絢子、久保拓己、赤沢翼、押賀充則、早川史織、増田純一、田中瑞恵、田沼順子、栗原健、菊池嘉、岡慎一	第31回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2017年11月
ART変更により血圧コントロールに難渋した一例	内坪敬太、有山真由美、赤沢翼、押賀充則、早川史織、増田純一、赤木祐一朗、照屋勝治、栗原健、菊池嘉、岡慎一	第31回日本エイズ学会学術集会・総会	東京	2017年11月
HIV患者における薬物トランスポータの遺伝子多型とドルテグラビル血中濃度についての検討	土屋亮人、林田庸総、濱田哲暢、菊池嘉、岡慎一、瀧永博之	第19回白馬シンポジウム in 仙台	仙台	2017年7月
HCV治療における薬剤師の役割	増田純一	医療薬学フォーラム2017	鹿児島	2017年7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、瀧永博之	第30回日本エイズ学会学術集会・総会	鹿児島	2016年11月
DAA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、栗原健	第70回国立病院総合医学会	沖縄	2016年11月

研究発表及び特許取得報告について

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、瀧永博之、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	2016年11月
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、瀧永博之、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	2016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、木村聡太、瀧永博之、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	2016年11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、瀧永博之	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、瀧永博之	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
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、瀧永博之、岡慎一、濱田哲暢	日本薬学会第136年会	横浜	2016年3月
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、瀧永博之、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
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

研究発表及び特許取得報告について

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
--------------------	------	--	----	---------

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
HIV感染症	増田純一	病態を理解して組み立てる 薬剤師のための疾患別薬物療法V	南山堂	2018年3月
ARTにおける副作用マネジメント	増田純一	平成29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	福山	2018年2月
地域包括ケアにおける抗HIV療法の薬剤師連携を考える会 in新宿	増田純一	新宿区薬剤師連携協議会	東京	2018年1月
HIVインテグラーゼ阻害薬	増田純一	HIVインテグラーゼ阻害薬関連アドバイザリー会議	東京	2017年12月
HIV感染症 高齢化へのアプローチ	増田純一	北関東甲信越 HIV/AIDS薬剤師連絡会議	新潟	2017年12月
進化したC型肝炎診療 知っておきたい薬剤師の役割 [後編]	増田純一	Mediceo journal 2017. 11	Mediceo journal	2017年11月
進化したC型肝炎診療 知っておきたい薬剤師の役割 [前編]	増田純一	Mediceo journal 2017. 10	Mediceo journal	2017年10月
ART変更-耐性	増田純一	HIV Metropolitan Pharmacist Network	東京	2017年4月
ART変更-相互作用	増田純一	HIV Metropolitan Pharmacist Network	東京	2017年4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

研究発表及び特許取得報告について

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
完璧！DDIマネジメント	増田純一	Webセミナー		2016年4月
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