

第18回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

抗 HIV 薬の薬物動態および製剤学的観点からの適正使用に関する研究

Study on Proper Use of Anti-HIV Agents from Pharmacokinetics and Pharmaceutical Technology

矢倉 裕輝

Hiroki YAGURA

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部

Department of Pharmacy, National Hospital Organization, Osaka National Hospital

日本エイズ学会誌 20: 124-131, 2018

研究背景

抗 HIV 薬は国内における治験を実施することなく、海外データのみを根拠として承認、発売されている。そのため、承認・発売直後は特に日本人へ投与した際のデータが乏しい。近年頻用されているインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) の中でも、ラルテグラビル (RAL) およびドルテグラビル (DTG) は主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1 を介して代謝されるが^{1,2)}、UGT1A1 には遺伝子多型が存在し、比較的白人に多いとされる *28 の変異を有する場合、RAL および DTG の血中濃度は高値を示すことが示唆されている^{3,4)}。しかしながら、東洋人に特異的である UGT1A1*6 の変異を有する場合の血中濃度については明らかとなっていない。また、近年多く報告されている DTG 投与による精神神経系の副作用発現^{5,6)} と薬物動態の関連については明らかになっていない。

また、HIV 感染症に対する治療は抗レトロウイルス療法 (ART) の確立により、劇的に予後は改善しているが⁷⁾、依然 AIDS 発症を期に感染が判明することも少なくない。さらに、長期予後が可能となったことで、HIV に関連しないさまざまな合併症を発現するケースや高齢の患者も増加しつつある。現在の抗 HIV 薬は長期服薬アドヒアランスの維持を目的として製剤の設計がなされているため、現在の国内外のガイドラインで初回治療に推奨されている薬剤はすべて錠剤である。このような背景から、薬剤の元剤型での嚥下が困難となった際に、従来は粉碎もしくは脱カプセルを行ったうえで白湯等に混合し、薬剤の投与が行われてきた。粉碎法の問題点として、粉碎する際に乳鉢等に有

効成分が付着するため、元の剤形と比較すると投与量に誤差が生じることや、非臨床試験において胎児奇形が認められている薬剤を粉碎することにより調剤等が飛散した有効成分を吸入するなどして曝露されることも懸念される⁸⁾。また、在宅等で長期療養を行う際に、粉碎後の長期間保存後の安定性に関するデータがない薬剤があるため、処方を受けるための受診回数の増加もしくは介護者がそのつど粉碎する必要が生じる。そのため近年では、これらの問題点を解決するために、錠剤、カプセル剤を 55℃ の温湯を加えて崩壊、懸濁した上で経管チューブから投与する簡易懸濁法が選択される場合がある。しかしながら、抗 HIV 薬を温湯に懸濁した際の有効成分の安定性は明らかとなっておらず、懸濁することで有効成分の残存率の低下をきたせばウイルスの耐性を誘導するリスクを生じる。本稿では抗 HIV 薬の適正使用を行う上で不足している、東洋人が特異的に有する UGT1A1 の遺伝子多型が抗 HIV 薬の薬物動態および副作用へ及ぼす影響、頻用されている抗 HIV 薬の懸濁時および熱安定性の評価について述べる。

UGT1A1 の遺伝子多型がラルテグラビルの薬物動態に及ぼす影響

RAL は長期投与の有効性および安全性が示されている世界初の INSTI である^{9,10)}。RAL はそのほとんどが UGT1A1 を介して代謝され、チトクローム P450 (CYP) のいずれの分子種の阻害、誘導作用を有さないため¹⁾、CYP で代謝される薬剤を併用する際の薬剤間相互作用回避の目的で選択されることも少なくない。RAL の血漿中薬物濃度と抗ウイルス効果および副作用の関連については明らかにはなっていない。しかし、RAL を 1 回投与量 800 mg、1 日 1 回投与した先行研究では、ウイルス学的失敗症例の RAL 血漿中トラフ濃度は低値を示したことが報告されている¹¹⁾。また、UGT1A1 には遺伝子多型が存在し、*28 の変異は比較

著者連絡先：矢倉裕輝 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部)

2018 年 3 月 22 日受付

的白人によく、*6はアジア人に特有の変異であるため、*6保有症例のRALの薬物動態に関する報告は限られている¹²⁾。そこで、大阪医療センターに通院するRALを投与しているHIV-1感染症患者のうち、114例を対象としてRALのトラフ濃度とUGT1A1の遺伝子変異の関連について検討を行った。遺伝子変異別のRALトラフ濃度を図1に示す。遺伝子変異を有さない56例のRALトラフ濃度の中央値は0.11 ($\mu\text{g/mL}$)であったのに対し、*6のホモ変異を有する7例では1.0 $\mu\text{g/mL}$ と有意に高値を示した。また多変量解析結果から、*6の変異を1つもしくは2つ有する場合、*28の変異を2つ有する場合、RALトラフ濃度が高値を示すことが示された(表1)。本検討結果から、日本人HIV-1感染者では、*28に加え*6がRALトラフ濃度の高値を示す要因であることを示し、RALトラフ濃度の評価

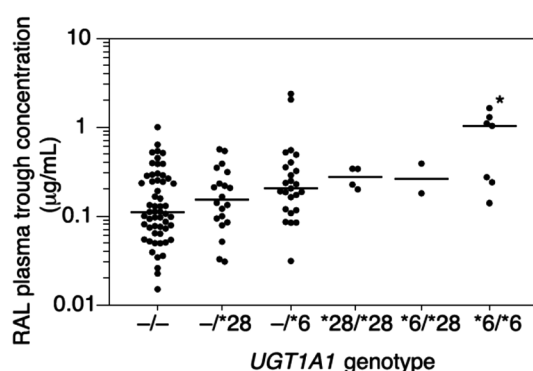


図1 UGT1A1 遺伝子変異別のRAL血漿中トラフ濃度
文献13より。

を行う際はいずれの多型の保有について考慮した上で、評価を行う必要があることを示した¹³⁾。

ドルテグラビルの薬物動態および精神神経系の有害事象の関連因子の探索

第2世代のINSTIであるDTGは、優れた抗HIV効果が第Ⅲ相の臨床試験で示されている^{14,15)}。また、他のINSTIへの耐性変異を有さない場合、1日1回の投与が可能であり、食事摂取による薬物動態への影響は限定的であることから、食事の摂取にかかわらず投与可能である。またRAL同様、一部はCYP3Aを介するものの、主にUGT1A1を介して代謝されるため、他のキードラッグと比較して薬物間相互作用が少ないことも特徴である¹²⁾。有害事象については、臨床試験においてエファビレンツと比較して不眠が多いことが報告されていたが¹⁴⁾、おおむね忍容性が高いことが報告されていた。しかしながら、実臨床において精神神経系の有害事象の発現およびそれに伴う投与の中止が報告された^{5,6)}。そこでDTGの薬物動態と精神神経系の有害事象の関連について検討を行うこととした。

1日1回のDTGが投与された107例を対象としてRAL同様、DTGのトラフ濃度とUGT1A1の遺伝子変異の関連について検討を行った。遺伝子変異別のDTGトラフ濃度を図2(A)に示す。遺伝子変異を有さない症例のDTGトラフ濃度の中央値は0.82 ($\mu\text{g/mL}$)であったのに対し、*6のホモ変異を有する症例では1.43 ($\mu\text{g/mL}$)と有意に高値を示した。また、精神神経系の有害事象を認めた症例のDTGトラフ濃度の中央値は、認めなかった症例と比較して有意

表1 各パラメータとRALトラフ濃度高値の関連 (>0.17 mg/mL)

	Univariate results			Multivariate results		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Age \geq 40 years	1.07	0.51-2.23	0.8638	1.22	0.46-3.22	0.6883
Body weight < 60 kg	1.29	0.60-2.81	0.5171	1.36	0.57-3.29	0.4867
eGFR < 80 mL/min ⁻¹ 1.73 m ⁻²	0.66	0.31-1.38	0.2664	0.76	0.29-1.95	0.5628
Detectable HIV-1-RNA level at 24 weeks	0.25	0.01-1.72	0.1679	0.16	0.01-1.50	0.1112
Number of UGT1A1*6 alleles						
0	1			1		
1	3.38	1.36-9.07	0.0082	4.86	1.84-14.0	0.0012
2	8.54	1.37-165	0.0191	12.0	1.80-239	0.0082
Number of UGT1A1*28 alleles						
0	1			1		
1	1.05	0.41-2.69	0.9240	1.73	0.60-5.12	0.3107
2	1.1 \times 10 ⁷	1.64- ∞	0.0185	1.7 \times 10 ⁷	2.46- ∞	0.0083

OR, odds ratio ; CI, confidence interval ; eGFR, estimated glomerular filtration rate.
文献13より。

に高値を示し (図 2 (B)), 多変量解析結果から, RAL 同様 *6 もしくは *28 の変異を有する場合, DTG トラフ濃度が高値を示すことが示された (表 2)。また, カプランマイ

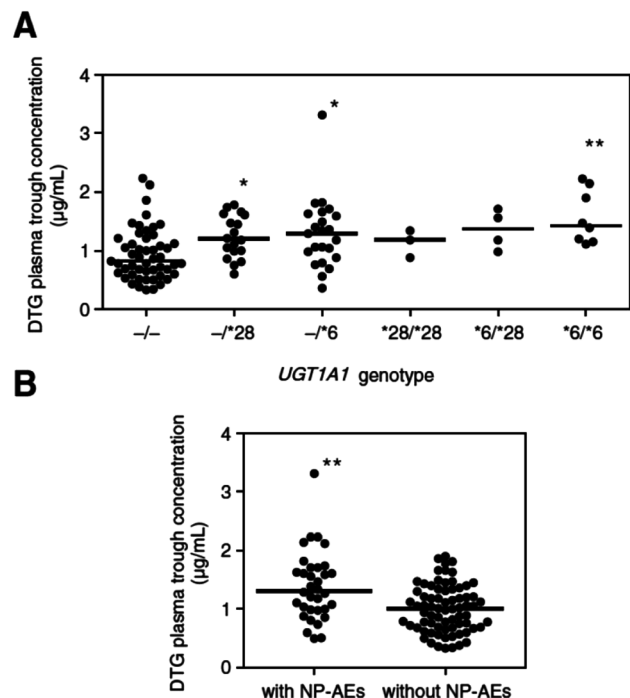


図 2 (A) UGT1A1 遺伝子変異別の DTG 血漿中トラフ濃度。(B) 精神神経系有害事象の有無別 DTG 血漿中トラフ濃度
文献 16 より。

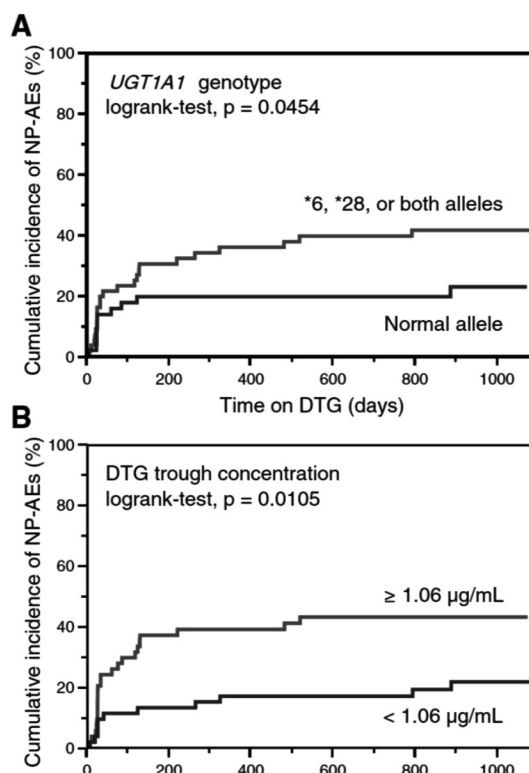


図 3 カプランマイヤー法による精神神経系有害事象 (NP-AEs) の累積発生率の推定
(A) UGT1A1 遺伝子変異の有無。(B) DTG トラフ濃度高値 (≥1.06 µg/mL)
文献 16 より。

表 2 各パラメータと DTG トラフ濃度高値の関連 (≥1.06 µg/mL)

	Univariate results			Multivariate results		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Age ≥ 40 years	0.35	0.15-0.82	0.0144	0.35	0.13-0.92	0.0324
Body weight < 65 kg	0.71	0.33-1.53	0.3864	1.02	0.41-2.57	0.9705
Sex (Male)	3.95	0.90-27.5	0.0693	3.84	0.73-30.5	0.1175
HIV-1-RNA level at the time of sampling (<50 copies/mL)	0.98	0.04-25.2	0.9894	0.53	0.02-15.7	0.6786
Number of UGT1A1*6 alleles						
0	1			1		
1	2.52	1.02-6.46	0.0434	3.33	1.24-9.51	0.0164
2	4.4 × 10 ⁷	5.21-∞	0.0003	5.9 × 10 ⁷	6.90-∞	0.0001
Number of UGT1A1*28 alleles						
0	1			1		
1	2.03	0.78-5.57	0.1476	3.61	1.24-11.5	0.0184
2	2.32	0.21-50.9	0.4862	4.01	0.33-93.4	0.2669

OR, odds ratio ; CI, confidence interval ; UGT1A1, uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 ; HIV, human immunodeficiency virus.
文献 16 より。

ヤー法による精神神経系有害事象 (NP-AEs) の累積発生率は、UGT1A1 の *28, *6 の遺伝子変異の保有および DTG 血中濃度高値により有意に上昇することを示した (図 3)。この結果から、DTG トラフ濃度と精神神経系の有害事象 (NP-AEs) の関連、UGT1A1 の *28, *6 の遺伝子変異の保有および DTG トラフ濃度高値は NP-AEs 発現のリスクファクターであることが示された¹⁶⁾。

製剤学的観点からの抗 HIV 薬の簡易懸濁法の適否

抗 HIV 薬の簡易懸濁法の適否については、元剤型の薬剤に温湯を加えた際の崩壊性および経管チューブの通過の可否について検討は行われているものの、懸濁後の有効成

分の安定性については検討が行われていない。多くの抗 HIV 薬は腸管からの吸収効率や安定性等の観点からエステルや塩となっていることから、懸濁後の主薬の残存率を確認することで、製剤的観点から懸濁後の有効性を担保する情報となるものと考えられる。核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF)・エムトリシタピン合剤 (TDF/FTC)、硫酸アバカビル・ラミブジン合剤 (ABC/3TC) を、非核酸系逆転写酵素阻害剤はエファビレンツ (EFV) を、プロテアーゼ阻害剤はダルナビル・エタノール付加物錠 (DRV) を用いた。なお、リトナビル (RTV) については、RTV には結晶多形が存在し、現在市販されている RTV の錠剤は、熱力学的準安定形か

表 3 単剤および配合剤懸濁後の薬物の安定性 (n=3, Mean±SD)

薬剤名	懸濁した温湯の温度 (°C)				
	55	60	70	80	80°C 60 分間保持 20 分間室温放冷後の残存率 (%)
単剤					
TDF	100.7±1.87	102.3±2.15	102.2±1.58	101.4±1.98	82.2±3.34**
EFV	101.5±0.66	102.3±1.01	101.0±1.83	100.9±0.67	100.4±0.96
DRV	99.9±1.08	100.3±0.61	98.8±1.39	100.1±0.85	101.3±1.73
配合剤					
TDF/FTC					
TDF	100.4±2.46	102.5±2.05	98.0±2.73	102.3±2.14	79.4±2.17**
FTC	95.9±2.1	96.7±1.01	98.7±2.23	99.2±0.21	95.3±3.20
ABC/3TC					
ABC	99.8±1.34	100.0±0.61	99.6±0.62	99.9±0.72	100.0±0.38
3TC	98.9±1.03	99.8±0.53	100.1±1.12	99.3±1.26	101.4±1.26

**p<0.01。文献 19 より。

表 4 複数薬剤同時懸濁後の薬物の安定性 (n=3, Mean±SD)

薬剤名	懸濁した温湯の温度 (°C)				
	55	60	70	80	80°C 60 分間保持 20 分間室温放冷後の残存率 (%)
TDF/FTC, EFV 同時懸濁					
TDF	104.5±2.63	103.8±2.61	103.4±0.93	104.0±1.04	91.9±0.55**
FTC	102.9±2.07	100.9±2.58	104.6±1.03	105.1±0.85	106.3±1.72
EFV	99.6±0.81	99.6±0.81	98.4±0.95	98.0±0.14	99.2±0.22
ABC/3TC, EFV 同時懸濁					
ABC	99.5±0.51	99.2±0.87	99.5±0.09	97.9±0.99	98.7±0.79
3TC	99.2±2.95	99.8±0.74	101.1±0.28	97.9±0.62	99.9±1.14
EFV	100.4±1.21	98.7±1.02	98.3±0.84	99.9±1.65	97.1±0.56

**p<0.01。文献 19 より。

ら溶出性が低い最安定形への転移を防止するため固溶体化されていることから、検討から除外した^{17,18)}。実臨床でのケースを想定し、1錠あたり55から80℃の温湯20mLを加え、懸濁、崩壊させた上で室温放冷20分間経過後の残存率について検討を行った。また、より過酷な条件として、懸濁液の温度を80℃で60分間持続した上での安定性についても検討を行った。さらにTDF/FTC+EFV, ABC/3TC+EFVの2剤混合時の安定性についてもあわせて同様の検討を行った。

検討結果を表3および4に示す。55から80℃で懸濁後、20分間室温放冷後の単剤および2薬剤を同時懸濁した際の各薬剤の有効成分の残存率はいずれも有意な変化を認めなかった。しかしながら、80℃で60分間保持した場合の残存率は、TDF単剤では $82.2 \pm 3.34\%$ (Mean \pm SD) に、TDF/FTC中のTDFでは $79.4 \pm 2.17\%$ にそれぞれ有意な低下を認め ($p < 0.01$)、3.5分付近に発現しているTDFとは異なるピーク面積の増加を認めた(図4)。また、80℃、60分間保持条件下における残存率は、単剤懸濁時の検討と同様、TDF/FTC中のTDFの残存率は $91.9 \pm 0.55\%$ に有意な低下を認め ($p < 0.01$)、TDFとは異なるピーク面積の増加を認めた¹⁹⁾。本検討結果は、検討対象の薬剤を臨床において簡易懸濁法を用いて投与することに対し、製剤学観点か

らの有効性を担保する情報となるものであり、適正使用に向けた評価方法を示すものである。

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の熱安定性

次にTDFの懸濁時における熱安定性を詳細に評価することを目的として、TDFを加速条件下に保存し、有効成分の残存率の経時変化を追跡した。また、高温下の温湯に懸濁した際に認められたTDFの分解物と考えられるピークの同定を行った。種々の温度下における残存率の経時的な変化を図5に示す。いずれの温度においても、経時的に残存率の低下を示し、70、75、80および90℃における60分後の残存率はそれぞれ、93.3、90.1、82.2および74.1%であり、残存率は懸濁温度に依存して低下した。また、いずれの温度条件下でもTDFの残存率の対数値と保存時間との間に良好な直線性が認められたことから、TDFの分解は1次反応速度式に従って進行することが明らかとなった。図5の直線回帰式より求めた反応速度定数について、Arrheniusプロットを行ったところ、有意な相関を示す近似直線を得た ($p < 0.01$) (図6)。この近似式より求めた、活性化エネルギー (activation energy, 以下 E_a) は $78.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ であった。さらに近似式より簡易懸濁法が適用される55℃での1次反応速度定数 (k) は $3.41 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ と算出され、この

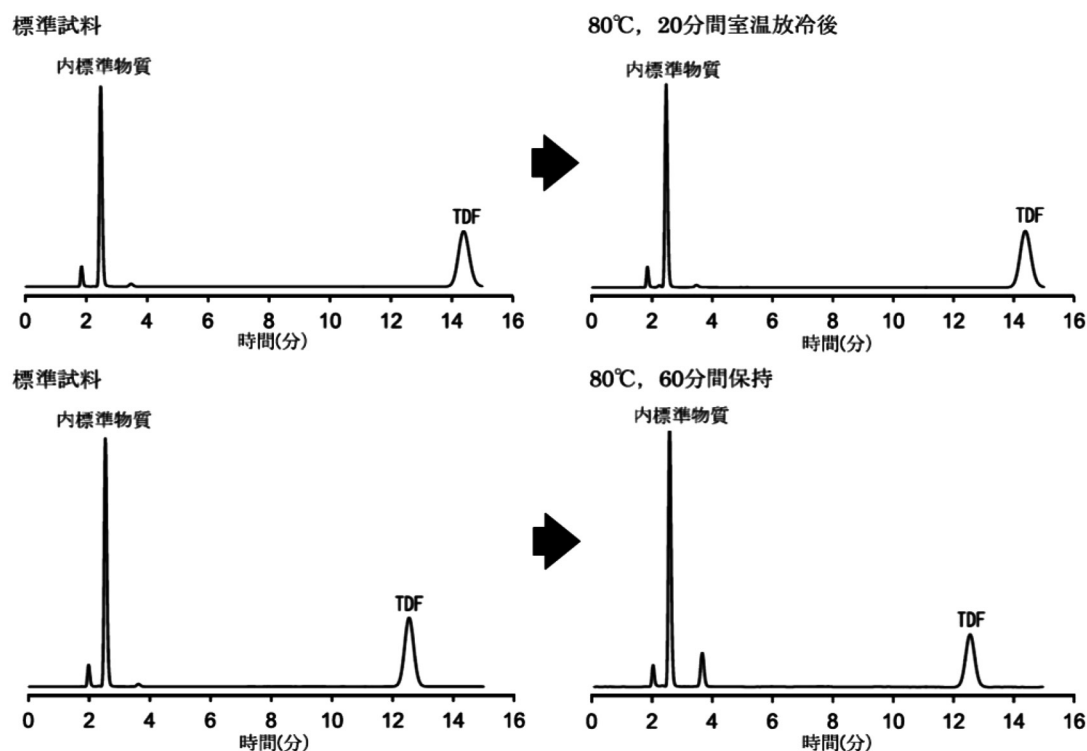


図4 80℃で懸濁後20分間室温放冷および60分間保持した際のTDFのHPLCクロマトグラム
80℃、60分間保持した際に3.5分付近に発現しているTDFとは異なるピーク面積の増加を認めた。
文献19より。

反応速度定数を用いて残存率を算出したところ、60分経過後も約98%の残存率を有していると推定された。標準試料および90°Cで60分保存後のLC-MSの分析結果から、90°Cで保存した試料のクロマトグラムでは保持時間3.32分に標準試料とは異なるピークが認められた。溶出ピーク

(3.32分)の実測値は404.1328 $[M+1]+(m/z)$ であり、 $C_{14}H_{23}O_7N_5P$ の理論値は404.1330 $[M+1]+(m/z)$ であることから、分解物はテノホビルモノエステル体であると同定した(図7)。Eaが高値を示す場合は、反応速度に対する温度の依存が大きくなるため、簡易懸濁法に定義されてい

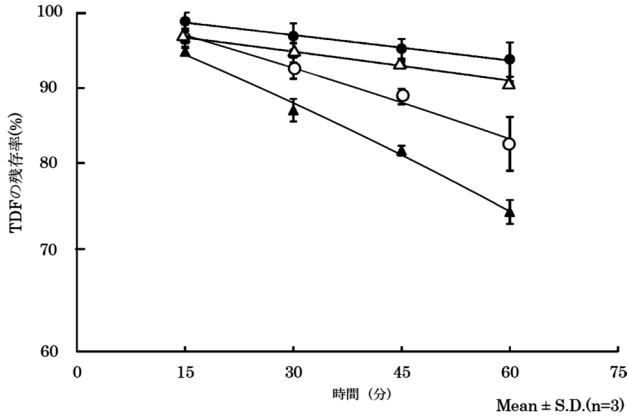


図5 種々の温度条件下で保存した場合のTDF平均残存率の経時変化
懸濁温度：●, 70°C；△, 75°C；○, 80°C；▲, 90°C。
各直線は1次反応速度式を適応した場合の近似直線を示す。
文献22より。

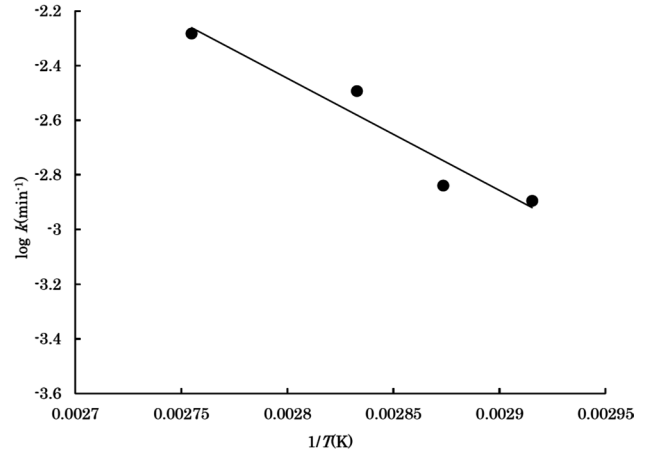


図6 TDFの分解反応のアレニウスプロット
近似式 $\log k = -4104(1/T) + 9.046$ ($R^2 = 0.9324$)。k: 1次
反応速度定数, T: 絶対温度(K)。
文献22より。

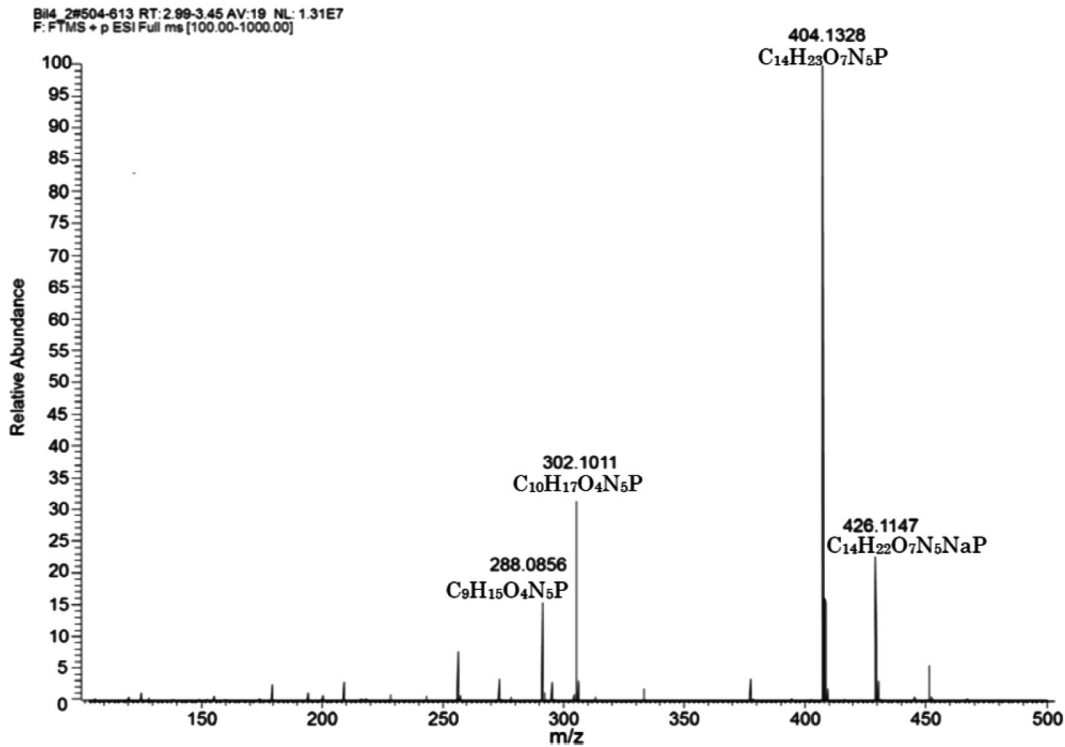


図7 溶出ピーク(3.32分)のマススペクトル
文献22より。

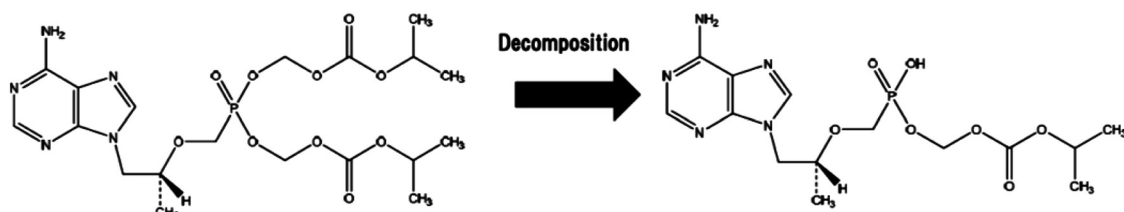


図 8 TDF の熱分解
文献 22 より。

る 55°C 以上の高温で誤って懸濁した場合に TDF 含量が短時間で低下することが懸念された。しかし、本検討で算出された値は薬物の分解反応で観察される 40~130 kJ・mol⁻¹ の範囲内であった^{20,21})。懸濁 60 分後に新たに検出された分解物ピークの精密質量から IF の長期保存試験および加速試験結果に示されているモノエステル体であると同定され、加水分解反応が起こっていることが明らかとなった²²) (図 8)。TDF は、TFV の経口投与時における腸管からの吸収率を向上させるために、ジエステル化された経口プロドラッグであり、エステラーゼ等によりモノエステルに変換された上で、血中で TFV となる。以上の検討結果より、TDF に簡易懸濁法を適用する上での、客観的な熱安定性および分解物の同定により安全性について示すことができた。

おわりに

これまでに行った研究より、遺伝子多型を有する代謝酵素を介する抗 HIV 薬の薬物動態は、日本人を含む東洋人に特異的な遺伝子変異により変化することがあることが明らかとなった。また、抗 HIV 薬の懸濁時において、熱安定性の観点から抗 HIV 薬の簡易懸濁法の適否について評価する必要があることと、懸濁時の安全性を担保する情報を示す手法を示した。これらの成果は、現在の日本における抗 HIV 療法において不足している必要な情報であり、ART の個別最適化および適正使用の確立につなげる方法の第一歩を示すものである。

謝辞

2017 年度日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究賞受賞にあたり、長年ご指導いただき、本研究を推薦いただきました国立病院機構宇多野病院 吉野宗宏薬剤部長に深く御礼申し上げます。また、遺伝子多型および薬物動態に関する研究の遂行、解析にあたり多大なご協力、ご指導をいただきました、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター 白阪琢磨センター長、同感染症内科 上平朝子科長、渡邊大先生 (国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医

療研究部)、製剤学的観点からの抗 HIV 薬の評価を行うにあたり多大なご協力、ご指導をいただきました、神戸薬科大学学長 北河修治先生、同 製剤学講座准教授 寺岡麗子先生に謹んで感謝申し上げます。

最後に本研究の遂行にあたり、多大なご協力をいただきました国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センターのスタッフに深く感謝申し上げます。

利益相反：本研究における利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Kassahun K, McIntosh I, Cui D, Hreniuk D, Merschman S, Lasseter K, Azrolan N, Iwamoto M, Wagner JA, Wenning LA : Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos* 35 : 1657, 2007.
- 2) Kandel CE, Walmsley SL : Dolutegravir—a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Des Devel Ther* 9 : 3547–3555, 2015.
- 3) Wenning LA, Petry AS, Kost JT, Jin B, Breidinger SA, DeLepeleire I, Carlini EJ, Young S, Rushmore T, Wagner F, Lunde NM, Bieberdorf F, Greenberg H, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M : Pharmacokinetics of raltegravir in individuals with UGT1A1 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 85 : 623e7, 2009.
- 4) Chen S, St Jean P, Borland J, Song I, Yeo AJ, Piscitelli S, Rubio JP : Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics* 15 : 9–16, 2014.
- 5) de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszczyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K : Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS* 30 : 2831–2834, 2016.
- 6) Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, Wyen C : Higher rates of neuropsychiatric

- adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients : HIV Med 18 : 56-63, 2017.
- 7) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection, HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 338 : 853-860, 1998.
 - 8) 緒方映子, 山田安彦, 伊賀立二 : 脱カプセルの問題点と対策. 薬局 51, 1342-1349, 2000.
 - 9) Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL : STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/ emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients : final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr 63 : 77e85, 2013.
 - 10) Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT ; BENCHMRK Study Teams : Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies : final results of two randomized placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 13 : 587e96, 2013.
 - 11) Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, Nguyen BY, Sklar P, Eron JJ Jr, Wenning L : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily versus twice-daily raltegravir in treatment-naive HIV-infected patients. Anti-microb Agents Chemother 6 : 3101-3106, 2012.
 - 12) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W : Lack of correlation between UGT1A1*6, *28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 28 : 776e9, 2012.
 - 13) Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, Shirasaka T : Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. J Infect Chemother 10 : 713-717, 2015.
 - 14) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G : SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 369 : 1807-1818, 2013.
 - 15) Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril JG, Domingo P, Brennan C, Almond S, Min S ; extended SPRING-2 Study Group : Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study) : 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 13, 927-935, 2013.
 - 16) Yagura H, Watanabe D, Kushida H, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Takahashi M, Hirota K, Ikuma M, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T : Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1, BMC Infect Dis 1 : 622, 2017.
 - 17) Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, Morris J : Ritonavir : an extraordinary example of conformational polymorphism. Pharm Res 18 : 859-866, 2001.
 - 18) Breitenbach J : Melt extrusion can bring new benefits to HIV therapy, the example of Kaletra[®] tablets. Am J Drug Deliv 4 : 61-64, 2006.
 - 19) 矢倉裕輝, 柴田麻由, 赤崎晶子, 金子恵子, 吉野宗宏, 櫛田宏幸, 山内一恭, 本田芳久, 小森勝也, 上平朝子, 白阪琢磨, 寺岡麗子, 栗原健, 北河修治 : 抗 HIV 薬の懸濁時における安定性に関する検討. 医療薬学 38, 634-641, 2012.
 - 20) Cruz JE, Maness DD, Yakatan JG : Kinetics and mechanism of hydrolysis of furosemide. Int J Pharm 2 : 275-281, 1979.
 - 21) Zia H, Teharan M, Zargarbashi R : Kinetics of carbenicillin degradation in aqueous solutions. Can J Pharm Sci 9 : 112-117, 1974.
 - 22) Yagura H, Shibata M, Kushida H, Yoshino M, Nakata I, Uehira T, Morita S, Shirasaka T, Teraoka R, Kuwahara T, Kitagawa S : Thermal stability of tenofovir disoproxil fumarate in suspension. Jpn J Pharm Health Care Sci 4 : 230-236, 2014.