

原 著

抗 HIV 薬の 3 剤治療から dolutegravir/lamivudine への
切り替えによる臨床データの変化小西 啓司¹⁾, 中河 秀憲¹⁾, 福岡 里紗¹⁾, 笠松 悠^{1,2)}, 白野 倫徳¹⁾, 後藤 哲志¹⁾¹⁾ 大阪市立総合医療センター感染症内科, ²⁾ 京都府立医科大学附属病院感染症科

背景: HIV 感染症治療はキードラッグ 1 剤+バックボーン 2 剤を組み合わせた 3 剤併用治療が基本であるが, 近年 DTG/3TC からなる 2 剤併用治療の有用性が報告されている。

方法: 大阪市立総合医療センター感染症内科で 2019 年 6 月以降に抗 HIV 薬を 3 剤から DTG/3TC へ変更した HIV 感染症患者を対象に抗ウイルス効果や副作用などを検討した。DTG/3TC へ変更する基準は (1) HIV-RNA 量が 50 copies/mL 未満であること, (2) HBs 抗原陽性または HBV-DNA 陽性は除く, とした。対象患者の臨床データ (ウイルス学的効果, 腎機能, 脂質代謝, 糖代謝, 骨代謝) を抽出し比較検討した。

結果: 31 例が対象となり, 変更時の年齢中央値は 44 歳であった。HIV 診断時に AIDS 指標疾患の合併があったのは 16 例であった。DTG/3TC 変更前に行われていた ART の内容は DTG+TAF/FTC が 15 例, DTG/ABC/3TC, または DTG+ABC/3TC が 9 例, RAL+TAF/FTC が 4 例, EVG/cobi/TAF/FTC が 2 例, RAL+ABC/3TC が 1 例であった。ベースライン時の B 型肝炎のステータスは 17 例が既感染, 9 例が未感染, 5 例がワクチン接種後であった。ベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化に統計学的な有意差は認めなかった。DTG/3TC 変更後のウイルス学的失敗は認めず, HBV の新規感染や再活性化も認めなかった。

結語: 3 剤から 2 剤治療へ変更することで抗 HIV 薬の長期毒性の回避, 医療費の節減などが期待される。薬剤耐性や B 型肝炎の新規感染・再活性化も懸念されるが, 症例を選んでの 2 剤治療は今後考慮に値すると考えられる。

キーワード: ART, 2 剤治療, ドルテグラビル, ラミブジン

日本エイズ学会誌 23: 122-129, 2021

背 景

1987年に最初の抗レトロウイルス薬が米国で承認されて以降, 種々の核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NRTI) が開発されてきた。それらの NRTI の組み合わせによる治療の検討が続いたが, 2 種の NRTI による 2 剤レジメン (2 drug regimen: 2DR) は HIV 感染症治療の確立には至らず, 結果として NRTI 2 剤にキードラッグを含めた 3 つ以上の薬剤の組み合わせ (3 drug regimen: 3DR) の出現を生み, 1990 年代後半から現在に至るまで 3DR が多剤併用療法 (antiretroviral therapy: ART) として HIV 感染症治療の中心的役割を担ってきた。ART の成功により HIV 感染者の死亡率は低下し, 非感染者と同等の生命予後を得られるようになったが¹⁾, 患者の寿命が長くなるにつれて ART を長期間受けることによる薬剤曝露や毒性による懸念や加齢に伴って他の疾患のための薬剤も増えていき, 薬物間相互作用や多剤併用によるリスクが

生じてきた。HIV 感染症患者に薬剤数と QOL を調査した研究²⁾では, 患者の多くが HIV 感染症の治療において最も重視した点は「副作用を最低限に抑えること」であり, 次に「HIV 治療による長期的な影響を最小限に抑えること」であった。そのため, HIV 感染症治療薬の長期曝露による薬剤関連リスクを考慮し, 患者さんへの負担が少ない HIV 治療レジメンの模索がなされてきた。

かつて HIV 感染症治療の黎明期である NRTI 製剤開発の歴史の中で成功を見出せなかった 2DR はインテグラーゼ阻害薬, とりわけドルテグラビル (dolutegravir: DTG) の登場により, その可能性が改めて検証され始めている。未治療の HIV 患者に対して DTG+ラミブジン (lamivudine: 3TC) 1 日 1 回経口投与の DTG+3TC 群と, 従来の治療法である DTG+テノホビルジソプロキシルフマル酸/エムトリシタピン (tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine: TDF/FTC) 群の抗ウイルス効果を比較した GEMINI 試験³⁾, 従来の治療法であるテノフォビルアラフェナミド (tenofovir alafenamide: TAF) ベースの 3 剤レジメンから DTG/3TC に切り替えた後, 同様のウイルス抑制効果を維持できるかどうかを評価した TANGO 試験⁴⁾では, いずれも DTG/3TC の

著者連絡先: 小西啓司 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22 大阪市立総合医療センター感染症内科)

2020 年 12 月 11 日受付; 2021 年 3 月 8 日受理

抗ウイルス効果が3DRと比べて非劣性であることが示された。これらの結果から2DRであるDTG/3TCは従来のART治療と同様に有効であり、3DRに比べ医療経済的にも副作用の面でも効果的であると考えられている。このように欧米ではDTG/3TCが新たなARTの選択肢として注目を浴びており、日本においても2020年1月にDTG/3TC配合錠が承認されたが、日本国内においてDTG/3TCからなる2DRが有効とする報告は少ない。

以上の背景を踏まえ、われわれはARTを3DRからDTG/3TCの2DRに変更したHIV感染症患者を対象に、DTG/3TCの抗ウイルス効果と腎機能や脂質代謝、糖代謝、骨代謝に与える影響について検討した。

方 法

1. 研究デザイン

本研究は大阪市立総合医療センター（以下当院）感染症内科に通院しているHIV感染症患者において、2019年6月1日以降に抗HIV薬を3DRからDTG/3TCへ変更した患者のうち、2020年10月31日までに変更後の血液検査を施行した18歳以上の患者を対象とした、後ろ向きコホート研究である。DTG/3TC配合錠が処方可能になる以前はDTG+3TCを処方し、その後DTG/3TC配合錠に変更した。DTG/3TCへ変更する基準は(1) HIV-RNA量が50copies/mL未満であること、(2) HBs抗原陽性またはHBV-DNA陽性は除くとし、患者に説明の上同意が得られた症例を対象とした。対象患者の臨床データとして基礎情報（年齢、性別）、HIV関連ステータス（CD4陽性Tリンパ球数[CD4]、HIV-RNA量[viral load: VL]）、体重(body weight: BW)、腎機能マーカー（血清クレアチニン[Cre]、Creから推算した糸球体濾過量[estimated glomerular filtration rate: eGFRcre]）、シスタチンC[cystatin C: Cys]）、随時採血による脂質マーカー（総コレステロール[total cholesterol: TC]、HDLコレステロール[high density lipoprotein cholesterol: HDL-C]、中性脂肪[triglyceride: TG]）、HbA1c値、骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ[bone alkaline phosphatase: BAP]）、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ[tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRACP-5b]）、HBV-DNA量を、電子診療録を用いて後方視的に抽出した。血液検査データはベースラインである2DR変更直前のものと、エンドポイントである観察期間終了時（最新の外来受診時）のものを解析対象とした。ウイルス学的失敗(virologic failure: VF)はVLが200copies/mL未満を維持できない状態とし、VLが測定感度以上に上昇した後、ARTを変更することなくふたたび測定感度以下に戻ったものをblipと定義した。連続変数で表される臨床データは中央値と四分位範囲(interquartile range: IQR) [第1四分位～第3四分位]で記載した。

2. 統計学的解析

ベースラインとエンドポイントでの臨床データについて差があるかをWilcoxonの符号順位検定を用いて比較した。 $p=0.05$ を有意水準とし、統計解析ソフトはIBM SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。

なお、本研究は単施設研究として当院倫理審査委員会により審査され承認を受けた(承認番号:2006050)。

結 果

研究期間中に31例が対象となった。対象患者のベースライン時の背景を表1に示す。全例日本人男性で、変更時の年齢中央値は44[範囲:28~74]歳であった。HIV診断時のCD4中央値は124[IQR:42~300]/ μ L、HIV診断時のVL中央値は70,000[IQR:29,750~265,000]copies/mLであった。HIV診断時にAIDS指標疾患の合併があったのは16例(51.6%)であった。ART開始からDTG/3TC変更までの期間の中央値は35[範囲:3~234]カ月であった。ART開始後にVL<50copies/mLとなつてからDTG/3TCに変更するまでの期間(ウイルス抑制期間)の中央値は26[範囲:2~169]カ月であった。ベースライン時のB型肝炎のステータスは17例が既感染(HBs抗原またはHBV-DNA陰性でHBc抗体陽性)、9例が未感染(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体すべてが陰性)、5例がワクチン接種(HBs抗原とHBc抗体が陰性でHBs抗体が陽性)であった。ベースライン採血からエンドポイント採血までの期間の中央値は3[範囲:3~15]カ月であった。

ベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化を図1に示す。CD4, VL, Cre, eGFRcre, Cys, TC, HDL-C, TG, HbA1c, BW, BAP, TRACP-5bなど後方視的に得られたデータはいずれもベースラインとエンドポイントで統計学的な有意差を認めなかった。DTG/3TCに変更後VFやVLが100copies/mL以上のblipは認めず、DTG/3TC変更後に新規の副作用を訴えた患者はいなかった。HBV-DNA量を測定した患者は31例中24例であり、測定したすべての患者でHBV-DNA量10IU/mL未満を維持しており、既感染者の再活性化や未感染者の新規感染は認めなかった。

考 察

本研究において、従来の3DRからDTG/3TC変更後もVF例は認めず、HBV再活性化なども認めなかった。腎機能や脂質代謝、糖代謝、骨代謝マーカーはベースラインとエンドポイントで有意な変化は認めなかった。

DTG/3TCの2DRが有効とする報告は欧米を中心に報告されており、GEMINI試験³⁾では、VLが500,000copies/mL以下かつART歴のない18歳以上のHIV感染症患者において、DTG+3TCの1日1回経口投与のDTG+3TC群と、従

表 1 対象患者の基礎情報

	<i>n</i> = 31
性別	男性 31 例
年齢 (歳)	44 [範囲 : 28~74]
HIV 診断時の CD4 (/ μ L)	124 [IQR : 42~300]
HIV 診断時の VL (copies/mL)	70,000 [IQR : 29,750~265,000]
HIV 診断時の AIDS 発症	16 例
ART 開始から変更までの期間 (カ月)	35 [範囲 : 3~234]
ウイルス抑制期間 (カ月)	26 [範囲 : 2~169]
変更前 ART	
DTG + TAF/FTC	15 例
DTG/ABC/3TC, DTG + ABC/3TC	9 例
RAL + TAF/FTC	4 例
EVG/cobi/TAF/FTC	2 例
RAL + ABC/3TC	1 例
ベースラインの採血からエンドポイントの採血までの期間 (カ月)	3 [範囲 : 3~15]
B 型肝炎のステータス	
既感染	17 例
未感染	9 例
ワクチン接種	5 例

四分位範囲 (interquartile range : IQR), CD4 陽性 T リンパ球数 : CD4, HIV-RNA 量 (viral load : VL), ドルテグラビル (dolutegravir : DTG), ラルテグラビル (raltegravir : RAL), テノフォビルアラフェナミド/エムトリシタビン (tenofovir alafenamide and emtricitabine : TAF/FTC) アバカビル/ラミブジン (abacavir and lamivudine : ABC/3TC), エルビテグラビル/コビシスタット (elvitegravir and cobicistat : EVG/cobi)。

来の治療法である DTG + TDF/FTC 群の抗ウイルス効果を比較した。その結果, VL < 50 copies/mL を達成した患者の割合は, 96 週時点で DTG + 3TC 群で 86.0%, DTG + TDF/FTC 群で 89.5% であり, DTG + TDF/FTC 群に対する DTG + 3TC 群の非劣性が示された。また, TANGO 試験⁴⁾ では, ウイルス学的抑制が得られている HIV 感染症患者において, TAF ベースの 3DR から DTG/3TC に切り替えた Switch 群と TAF 継続群において, 同様のウイルス抑制効果を維持できるかどうかを評価した。その結果, 48 週時点で VL \geq 50 copies/mL の患者の割合は Switch 群で 0.3%, TAF 継続群で 0.5% であり, Switch 群の TAF 継続群に対する非劣性が示された。本検討においても DTG/3TC 変更後も多くの患者で VL < 50 copies/mL を維持できていたが, 31 例中 3 例で VL \geq 50 copies/mL の blip が認められた。一般的に blip は VL のさらなる増加や薬剤耐性変異の出現に結びつくこととは関連しないとする報告はあるが⁵⁾, blip と VF の関連性に関してはいまだ分かっていないことが多く, 2DR における blip について検討した報告はない。

VF は GEMINI 試験³⁾ では, 96 週時点で DTG + 3TC 群で 11 例, DTG + TDF/FTC 群で 7 例認められ, TANGO 試験⁴⁾ では DTG/3TC 群で 0 例, TAF 継続群で 1 例認められた。い

ずれの試験でも薬剤耐性変異の獲得は認めず, データ欠損などが原因であった。その他の臨床研究でも耐性変異の報告は少なく, 3TC 耐性変異株は DTG に耐性化しにくいという *in vitro* での研究もあり⁶⁾, DTG + 3TC の併用で genetic barrier が高まる可能性も示唆されている。Baldin らによる, ウイルス学的抑制が得られており DTG + 3TC に切り替えた HIV 感染症患者における VF 関連因子の検討では, peak VL > 500,000 copies/mL, M184V を保有かつ, ウイルス抑制期間が 8 年未満などが VF の因子としてあげられている⁷⁾。われわれの検討では peak VL > 500,000 copies/mL の症例やウイルス抑制期間が短い症例も含まれているが VF は 1 例も認めなかった。

DTG/3TC は安全性も高いと考えられており, GEMINI 試験³⁾ では, 投与 96 週後の副作用発現率は DTG + 3TC 群で 19.6%, DTG + TDF/FTC 群で 25.0% であり, DTG + 3TC で発現率が低かった。TANGO 試験⁴⁾ では, 投与 48 週後の副作用発現率は DTG/3TC への Switch 群は 12.2%, TAF 継続群で 1.3% と DTG/3TC 群で高かったが, 治療切り替えに伴う新規薬剤への曝露が原因と考えられた。本検討でも DTG/3TC 変更後に新規の副作用の訴えはなく, DTG/3TC は忍容性が高いと考えられる。

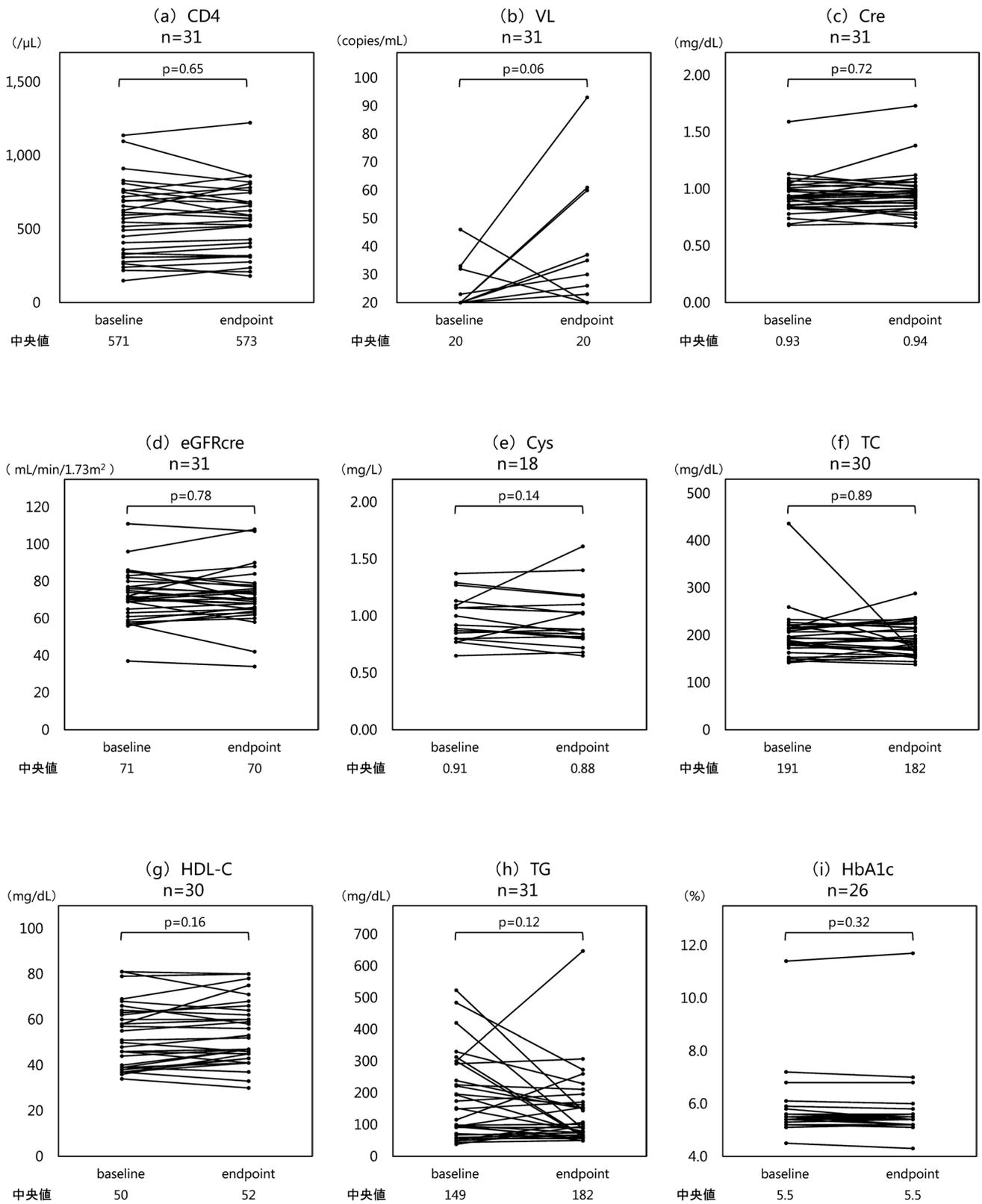


図 1 ベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化

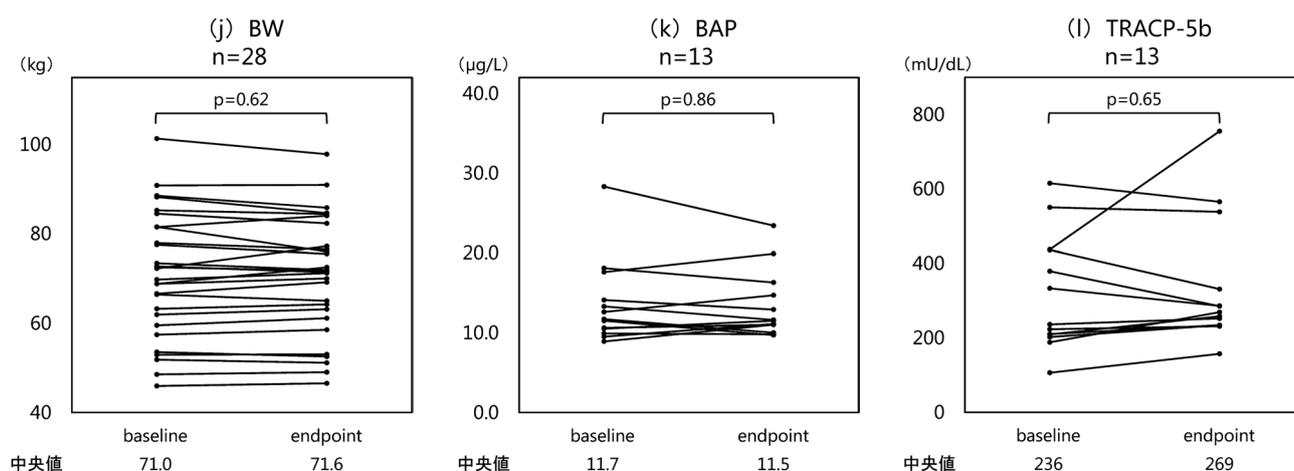


図 1 ベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化 (続き)

3TC は HIV 感染症の治療用に開発された NRTI であるが、HBV も HIV と同様にライフサイクルの過程で逆転写の過程を経るため、抗 HBV 薬として使用されることがある。HBs 抗原陽性例に対する治療では 3TC 単剤の長期投与では高率に耐性ウイルスが出現するため⁸⁾、HBV 治療の核酸アナログ製剤の第一選択薬ではない⁹⁾。そのため、日本の抗 HIV 治療ガイドライン¹⁰⁾でも DTG/3TC は初回治療として選択すべき薬剤のなかで「その他の推奨される組み合わせ」として記載されているが、B 型肝炎の合併がないことを確認すべきという注意点が記載されており、HBs 抗原陽性の HBV-HIV 共感染例では 2 剤以上の抗 HBV 活性のある抗 HIV 薬が推奨されている。HBV 未感染例においては、抗体獲得率は低く 40% 程度であるという報告もあるものの¹¹⁾、HBV ワクチン接種が推奨されている。一方で、HBV 未感染例においては 3TC 単剤でも HBV 新規感染が予防できるという報告があり¹²⁾、また DTG+アバカビル (abacavir: ABC)/3TC のナープ試験である SINGLE 試験¹³⁾と、DTG/ABC/3TC へのスイッチ試験である STRIVING 試験¹⁴⁾の両者において HBV 未感染例の HBV 新規感染は認めなかった。HBV 既感染例において再活性化を 3TC 単剤で予防できるかの報告は少なく、HBV 既感染例に対して免疫抑制剤や化学療法を開始する際には再活性化に注意して、HBV-DNA 量と AST/ALT を定期的にモニタリングする必要がある⁹⁾。本研究では HBV 新規感染や再活性化は認めなかったが、長期的なデータを含め、さらなる症例集積が必要であると考えられる。

DTG/3TC 変更後の腎機能や脂質代謝や糖代謝、骨代謝への影響についても欧米を中心に報告されている。Cys で評価した腎機能に関して、GEMINI 試験³⁾では DTG+3TC 群のほうが DTG+TDF/FTC 群よりも影響は少ないとされており、TANGO 試験⁴⁾では Switch 群と TAF 継続群で有意な

差は認めなかった。GEMINI 試験において DTG+3TC と比較されている TDF/FTC は尿細管障害による腎機能障害が問題となっているが¹⁵⁾、TANGO 試験で比較されている TAF は TDF のプロドラッグであり、TDF と問題となっていた尿細管障害を減少できる可能性があるとされている^{16,17)}。そのため腎機能低下例において新たな選択肢となることが期待されているが、DHHS ガイドライン¹⁸⁾では TDF から TAF への切り替えが尿蛋白や腎のバイオマーカーの改善に関連するものの、近位尿細管障害を含む腎疾患の既往がある患者への長期的な影響は明らかでないため、注意深いモニタリングが推奨されている。そのような中で 2DR である DTG/3TC は腎機能への影響が少ない可能性も報告されているが、HIV 感染者における腎機能の評価はむずかしく、DTG や cobi などの抗 HIV 薬は尿細管からの Cre 分泌を阻害するため投与後に見かけ上の Cre の上昇と Cre クリアランスの低下が認められることがある^{19,20)}。Cys は薬剤や筋肉量などの影響を受けないため、Cys を用いた eGFR は Cre を用いた eGFR より正確に腎機能の評価できる可能性があるとされているが、Cys の値は炎症反応や HIV-RNA 量により変動するとの報告^{21,22)}があり、腎機能障害の指標として Cre と Cys のどちらを用いるかは症例ごとに検討する必要がある。本研究では腎機能マーカーはベースラインとエンドポイントで有意差は認めなかったが、後ろ向きコホート研究であるため Cys が全例で測定できておらず、尿中 β_2 マイクログロブリンなどの尿中マーカーも測定できていない。慢性腎不全患者において 2DR に変更することで腎機能の回復が得られたとの報告もあるが^{23,24)}、DTG/3TC が腎機能に与える影響については今後さらなる症例集積と、尿中マーカーなどを用いた腎機能の評価が必要と考えられる。

脂質代謝に関しては、GEMINI 試験³⁾では DTG+3TC 群

でTC, LDL-C, TGの値がすべてベースラインから上昇したのに対して, DTG+TDF/FTC群では減少し, TANGO試験⁴⁾ではSwitch群のTC, LDL-C, TGの値は減少し, TAF継続群は上昇した。この結果は2DRが脂質代謝に及ぼす影響というよりも, 3DRのバックボーンとして使用されているTDF/FTCやTAF/FTCによる作用が大きいと考えられる。TDF/FTCはTC, TG, LDL-Cを低下させる脂質抑制効果があり²⁵⁾, TDF/FTCからTAF/FTCへの変更後に, LDL-Cなどの脂質マーカーが上昇する例も報告されている^{26,27)}。本研究では脂質代謝マーカーは有意な変化を認めなかったが, 空腹時採血が徹底されておらず, TGデータの解釈には注意が必要である。脂質代謝マーカーの長期的な変化は今後の研究の課題である。

糖代謝, 骨代謝に関して, TANGO試験⁴⁾ではSwitch群ではHOMA-IRで測定したインスリン抵抗性は大幅に改善し, GEMINI試験³⁾ではDTG+3TC群のほうが骨代謝への影響は少なかった。体重増加はGEMINI試験³⁾ではDTG+3TC群で1.3%, DTG+TDF/FTC群で1.4%報告され, TANGO試験⁴⁾ではSwitch群で0.8%, TAF継続群で1.6%報告された。インテグラーゼ阻害剤を含む初回治療レジメンでは非核酸系逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤を含むレジメンよりも体重増加が大きいと報告されている^{28,29)}。インテグラーゼ阻害剤間の比較ではベースラインからの平均体重増加ではビクテグラビル (bictegravir) とDTGでは同等で, エルビテグラビル/コビスタット (elvitegravir and cobicistat) よりは大きく, NRTIではTAFを用いたレジメンはTDFよりも体重増加が大きいという報告がある^{28,29)}。TAFを避けたレジメンを使用することで体重増加を避けられるとも考えられるが, 抗HIV薬関連の体重増加のメカニズムはいまだ不明であり, 更なる研究が必要である。

本研究ではウイルス学的抑制が得られている患者において, DTG/3TCに切り替えた後もウイルス学的失敗は認めず, DTG/3TCの抗ウイルス効果が3DRと比べて同等であるとする既報と合致し, 日本人においてもDTG/3TCを問題なく導入できる可能性が示唆された。DTG/3TCは薬物相互作用が少なく, 安全性, コスト面に優れており, 3DRと比較してDTG/3TCのほうが腎臓, インスリン抵抗性, 骨代謝, 脂質代謝へよい影響を与える可能性がある。本研究の限界としては, 後ろ向きコホート研究であり, Cysや骨代謝マーカーについては一部の症例しかデータが得られていない点や, 変更前のARTが統一されていないこと, ベースラインの採血からエンドポイントの採血まで短い期間の症例が多くを占めることなどがあげられる。AIDS発症例や高ウイルス量の症例の治療成績など不足しているデータが存在しているが, HBV感染合併例やアドヒアランス不良患者を除いた適切な症例を選別すればDTG/3TCは

治療薬のよい選択肢であると考えられる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sørensen HT, Gerstoft J : Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART : a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 6 : e22698, 2011.
- 2) Okoli C, de Los Rios P, Eremin A, Brough G, Young B, Short D : Relationship between polypharmacy and quality of life among people in 24 countries living with HIV. *Prev Chronic Dis* 17 : E22, 2020.
- 3) Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man CY, Urbaityte R, Brandon DJ, Underwood M, Tenorio AR, Pappa KA, Wynne B, Gartland M, Aboud M, van Wyk J, Smith KY : Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection : 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 83 : 310–318, 2020.
- 4) van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, Routy JP, Wyen C, Ait-Khaled M, Nascimento MC, Pappa KA, Wang R, Wright J, Tenorio AR, Wynne B, Aboud M, Gartland MJ, Smith KY : Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose 2-drug regimen vs continuing a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1 : phase 3, randomized, noninferiority TANGO study. *Clin Infect Dis* 71 : 1920–1929, 2020.
- 5) Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF : Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama* 293 : 817–829, 2005.
- 6) Oliveira M, Ibanescu RI, Pham HT, Brenner B, Mesplède T, Wainberg MA : The M184I/V and K65R nucleoside resistance mutations in HIV-1 prevent the emergence of resistance mutations against dolutegravir. *Aids* 30 : 2267–2273, 2016.
- 7) Baldin G, Ciccullo A, Borghetti A, Di Giambenedetto S : Virological efficacy of dual therapy with lamivudine and dolutegravir in HIV-1-infected virologically suppressed patients : long-term data from clinical practice. *J Antimicrob*

- Chemother 74 : 1461-1463, 2019.
- 8) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Takagi K, Kumada H : Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 46 : 182-189, 2003.
 - 9) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 : B型肝炎治療ガイドライン. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.
 - 10) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 : 抗 HIV 治療ガイドライン. <https://www.haart-support.jp/guideline.htm>
 - 11) 西田恭治, 山元泰之, 香川和彦, 天野景裕, 鈴木隆史, 篠澤圭子, 尾形享一, 内田泰斗, 高明志, 大瀧学, 加藤宏基, 清田育男, 福武勝章 : HIV 感染症におけるウイルス性肝炎感染状況と A・B 型肝炎ワクチンの効果に関する研究. *日本エイズ学会誌* 9 : 30-35, 2007.
 - 12) Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, Oka S : Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 56 : 1812-1819, 2013.
 - 13) 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 : Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 369 : 1807-1818, 2013.
 - 14) Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, Koteff JA, Wynne B, Hopking J, Granier C, Aboud M : Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING) : a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 22 : 295-305, 2017.
 - 15) Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM : Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36 : 1070-1073, 2003.
 - 16) Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, Cavassini M, Madruga JV, Brunetta J, Shamblaw D, DeJesus E, Orkin C, Wohl DA, Brar I, Stephens JL, Girard PM, Huhn G, Plummer A, Liu YP, Cheng AK, McCallister S : Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection : a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 16 : 43-52, 2016.
 - 17) Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, Henry K, Santana-Bagur J, Stein DK, Bellos N, Scarsella A, Yan M, Abram ME, Cheng A, Rhee MS : Brief report : long-term (96-week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-infected, virologically suppressed adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 75 : 226-231, 2017.
 - 18) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/>
 - 19) German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, Mathias A : Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 61 : 32-40, 2012.
 - 20) Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, Cannon C, Muster H, Piscitelli SC : A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 75 : 990-996, 2013.
 - 21) Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G : Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir Ther* 13 : 1091-1095, 2008.
 - 22) 日笠真一, 安田恵, 秀田恭子, 木村健, 澤田暁宏, 徳川多津子, 日笠聡 : 日本人男性 HIV 感染症患者におけるシスタチン C に基づいた推算糸球体ろ過量とクレアチニンに基づいた推算糸球体ろ過量との比較. *日本エイズ学会誌* 18 : 13-19, 2016.
 - 23) Fontecha M, Monsalvo M, Rodriguez-Sagrado MA, Vivancos MJ, Moreno A, Casado JL : Long-term improvement in renal, bone, lipid parameters, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients switching to a dual therapy with lamivudine plus boosted darunavir. *Infect Dis (Lond)* 51 : 293-298, 2019.
 - 24) Jabłonowska E, Pulik P, Kalinowska A, Gąsiorowski J, Parczewski M, Bociąga-Jasik M, Pulik Ł, Siwak E, Wójcik K : Efficacy and safety of nucleoside-sparing regimen based on raltegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J Med Virol* 89 : 2122-2129, 2017.
 - 25) Chastain DB, Henderson H, Stover KR : Epidemiology and

- management of antiretroviral-associated cardiovascular disease. *Open AIDS J* 9 : 23–37, 2015.
- 26) Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, DeJesus E, Clarke AE, Guo S, Wang H, Callebaut C, Plummer A, Cheng A, Das M, McCallister S : Brief report : randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment : week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 75 : 211–218, 2017.
- 27) Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto A, Mauss S : Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back. *Aids* 33 : 2387–2391, 2019.
- 28) Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A : Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 381 : 803–815, 2019.
- 29) Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR : Weight gain following initiation of antiretroviral therapy : risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis* 71 : 1379–1389, 2020.

Changes in Clinical Data after Switching from 3 Antiretroviral Drugs to Dolutegravir/Lamivudine

Keiji KONISHI¹⁾, Hidenori NAKAGAWA¹⁾, Risa FUKUOKA¹⁾, Yu KASAMATSU^{1,2)},
Michinori SHIRANO¹⁾ and Tetsushi GOTO¹⁾

¹⁾ Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital, and

²⁾ Department of Infectious Diseases, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine

Background : Although the basic approach in the treatment of HIV infection is to use a triple combination of antiretroviral drugs, the efficacy of a two-drug regimen consisting of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) has been reported recently.

Methods : The antiviral efficacy and side effects were studied in HIV-infected patients who switched from the triple antiretroviral drug combination to DTG/3TC at the Osaka City General Hospital after June 2019. The criterion for switching to DTG/3TC was HIV-RNA levels < 50 copies/mL. Those positive for hepatitis B surface antigen or HBV-DNA were excluded. The clinical data of the patients were extracted and compared.

Results : This study included 31 patients, 16 of whom had acquired immunodeficiency syndrome at the time of being diagnosed with HIV. Antiretroviral therapy prior to the change to DTG/3TC included DTG + tenofovir alafenamide/emtricitabine (TAF/FTC) in 15 patients, DTG/abacavir (ABC)/3TC or DTG + ABC/3TC in nine patients, raltegravir (RAL) + TAF/FTC in 4 patients, elvitegravir/cobicistat/TAF/FTC in two patients, and RAL + ABC/3TC in one patient. HBV status at baseline was “post-infected and inactive” in 17 patients, “uninfected” in 9, and “post-vaccinated” in 5. There was no statistically significant difference in the change in clinical data at baseline and endpoint. No virologic failure after DTG/3TC change or new HBV infection or reactivation was observed.

Conclusion : Changing from triple-drug therapy to double-drug therapy is expected to avoid the long-term toxicity of anti-HIV drugs, reduce medical costs, and improve adherence. Although drug resistance, new infections, and reactivation of HBV are a concern, double-drug therapy should be considered in selected cases in the future.

Key words : ART, two drug regimen, dolutegravir, lamivudine