

研究ノート

「来局間隔と処方日数の差」を用いた
抗 HIV 薬の服薬アドヒアランス状況の調査研究迫田 直樹¹⁾, 中村 美紀²⁾, 中村 雅洋³⁾, 堅田 陽介³⁾¹⁾ 法円坂薬局, ²⁾ きらめき薬局, ³⁾ 法円坂メディカル株式会社

目的: 抗 HIV 治療において、服薬率を 95% 以上に維持することは治療成功のために重要である。本研究の目的は、保険薬局において、患者の来局間隔と処方日数の差が服薬アドヒアランス状況を知るために有用であるか否か、また服薬アドヒアランスが薬剤の種類、一包化および併用薬によって影響を受けるか否かを知ることである。

方法: 2017 年 4 月 1 日から 1 年間に来局した治療施行中の患者 572 名を対象に後方視的研究を行った。レセプトコンピュータ情報から、それぞれの処方における実際の保険薬局への来局間隔と処方箋に記載の処方日数を引いた「来局間隔・処方日数差」を算出した。

結果: (1) 患者の 79% が、95% 服薬率を確保できる間隔で来局していることが判明した。(2) ドルテグラビルおよびダルナビルの処方群では、来局間隔が処方日数よりも長かった。(3) 一包化の非実施群に比較して、実施群において来局間隔が処方日数よりも短く、さらに分包紙への服用日付の印字により、来局間隔が処方日数に近づいた。

考察: 「来局間隔・処方日数差」により、抗 HIV 薬の服薬アドヒアランス状況について一定の傾向について読み取ることができた。一包化ならびに服薬日付の印字は、服薬アドヒアランスの向上に寄与できることが示唆された。一方、耐性ウイルスが生じにくい薬剤を含む処方、元来、アドヒアランス不良な患者に処方されることから、これらの患者には、服薬指導の充実やアドヒアランスのフォローが重要であると考えられた。

キーワード: 抗 HIV 薬, 服薬アドヒアランス, 保険薬局, 来局間隔, 処方日数, 一包化

日本エイズ学会誌 23: 136-143, 2021

緒 言

近年の anti-retroviral therapy (ART) は、highly active anti-retroviral therapy (HAART) と呼ばれていた時代と比べて治療成果が向上している。ART による治療成果の向上は、抗 HIV 薬の副作用発現頻度が低下したことに加え、1 日 1 回 1 錠製剤 (STR) の選択が可能となったことが関係している。すなわち、STR の選択により、服用錠数が減少し、服用が簡便化した^{1,2)}。そして、抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスが向上したことは、今日の HIV 治療を成功させる一因となっている^{1,2)}。しかしながら、ART による治療効果の向上により HIV 感染患者の平均余命が延長することで、治療期間の長期化に伴う患者の高齢化が問題になりつつある。

ART の成功には高い服薬率を長期間にわたり維持することが重要である。抗 HIV 薬ガイドライン³⁾ によれば、服薬率が 95% を下回ると十分な治療成績が得られないことが示されている。長期間にわたり 95% 以上の服薬率を

維持することは容易ではない。そのため、ART の薬剤の選択や変更において、服薬アドヒアランスの状況をつねに把握しておくことが重要となる。服薬アドヒアランス状況を調査する手段として、自記式の質問紙による服薬アドヒアランスの調査が行われてきた⁴⁾。しかしながら、自己報告の方法では、客観性に欠けるとともに、本人の記憶の曖昧さを含むことも否定できない。

そこで本研究では、レセプトコンピュータ情報を用いて、患者の来局間隔から処方日数を差し引いた「来局間隔・処方日数差」を用いることで抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスの状況を推定することが可能か検討を行った。また、服薬アドヒアランスを改善・維持する手段として、一包化ならびに服用錠数の減少が有用であるとする報告がある^{5,6)}。このことから、一包化の有無および抗 HIV 薬以外の併用薬数が服薬アドヒアランスへの影響についても検討を行った。

方 法

2017 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日まで法円坂薬局に来局し、抗 HIV 薬を含む処方箋を提出した患者の情報をもとに、後方視的に検討を行った。除外基準として、1

著者連絡先: 迫田直樹 (〒540-0012 大阪市中央区谷町 4-3-2 法円坂薬局)

2020 年 9 月 29 日受付; 2021 年 4 月 15 日受理

年間での来局数が2回以下、薬剤間での比較検討を行うことから調査期間内でレジメンの変更が実施された患者とした。

調査方法は、対象期間内における患者ごとの初回来局から最終来局までの間を集計期間とした。レセプトコンピュータを用いて保険薬局への来局間隔を数値化し、その値から処方日数を差し引いた値を算出し、「来局間隔・処方日数差」とした(図1)。各個人に算出された「来局間隔・処方日数差」の値を薬品別や一包化の有無など条件ごとに合計した値を用いて評価を行った。

算出された値が負の値の場合は、過剰服用あるいは残薬のある状態で来局していると評価し、正の値の場合は、服薬アドヒアランス不良あるいは残薬が切れた状態で来局していると評価した。なお、受診予約は曜日で設定されるため受診間隔は7の倍数となることが多いこと、処方日数はボトル単位である30の倍数になることが多いことについては、処方元医療機関および保険薬局にて定期的に残薬確認を行っているため当該差異は影響しない。各個人の値として算出された「来局間隔・処方日数差」をそれぞれの評価項目ごとに合計値を算出し、その値を用いてそれぞれ考察を行った。

上記の評価方法において、服薬アドヒアランスに影響を与える因子を求める調査項目は、(1) キードラッグやバックボーンの種類、(2) 薬剤がSTRであるか否か、(3) 一包化の有無、ならびに(4) 一包化の印字に服用日付を入れているか否かとした。さらに、多剤併用療法が基本となるARTにおいて服薬錠数の増加が服用アドヒアランスに与える影響を調査するため、(5) 併用薬の数によって「来局間隔・処方日数差」の値の差を数値化した。

結 果

1. 患者背景

対象患者の患者背景を表1に示した。処方元医療機関は単施設であり、対象患者数は572名、延べ来局回数は2,478回であった。一包化している患者数は143名で全体の25%であった。さらに一包化している患者のうち、分

包紙に服用日付を印字している患者数は29名であり、一包化している患者全体の20%であった。

処方された抗HIV薬の患者数としては、キードラッグとして、NNRTI、インテグラーゼ阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬がそれぞれ58, 400および116例であった(キードラッグの併用例を含むため合計数は対象患者数よりも多い)。一方、バックボーンとして用いられるNRTIとしては、テノホビル+エムトリシタビン、ならびにアバカビル+ラミブジンが処方された患者数が、それぞれ362ならびに205例であった。また、STRが処方された患者数は197例であり、全体の35%であった。

「来局間隔・処方日数差」の合計値は-136であり、全体としては残薬があるタイミングで来局している患者が多いという結果であった(表1)。図2は、572例の各患者の各来局ごとにおける「来局間隔・処方日数差」の合計値を示している。1年間において95%の服薬率を保つことを意味する「来局間隔・処方日数差」は±18日以内であるが、この範囲に入った患者数は全体の79%であった(図2)。さらに、過剰服用あるいは残薬の多い段階で来局する患者、すなわちマイナス値が大きい患者も含めると全体の91%であった(図2)。

2. 成分・薬品別の「来局間隔・処方日数差」

バックボーンの薬剤における「来局間隔・処方日数差」をみると、選択されたテノホビル+エムトリシタビン、ならびにアバカビル+ラミブジンの2群はいずれもマイナス値であったことから、バックボーンの薬剤の差が服薬アドヒアランスに悪影響を及ぼしている可能性は低いと考えられた(表2)。

キードラッグに焦点を当てると、NNRTIの2薬剤ではいずれも「来局間隔・処方日数差」はマイナス値であった(表2)。しかしながら、インテグラーゼ阻害薬については、ラルテグラビルが-94、エルビテグラビルが-192に対してドルテグラビルでは+131を示し、2薬剤間で大きな差が認められた。プロテアーゼ阻害薬については、アタザナビル、ホスアンプレナビルおよびロピナビル+rtvでは症例数が少なく評価が困難であったが、ダルナビルでは

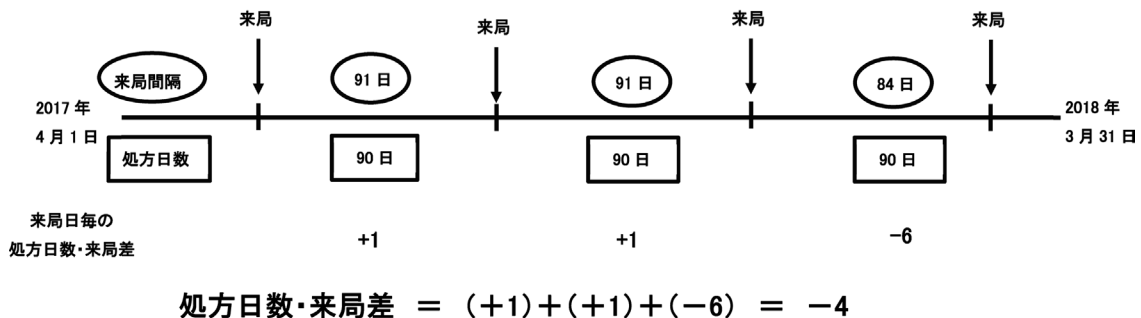


図1 処方日数・来局差算出方法

表 1 対照患者の背景 (n=572)

使用された抗 HIV 薬		
キードラッグ	NNRTI	58 症例 (10%)
	インテグラーゼ阻害薬	400 症例 (70%)
	プロテアーゼ阻害薬	116 症例 (20%)
バックボーン	テノホビル+エムトリシタビン	362 症例 (64%)
	アバカビル+ラミブジン	205 症例 (36%)
STR		197 症例 (35%)
一包化症例		143 症例 (25%)
日付印字した一包化症例		29 症例 (5%)
延べ来局回数		2,478 回
「来局間隔・処方日数差」の合計		-136

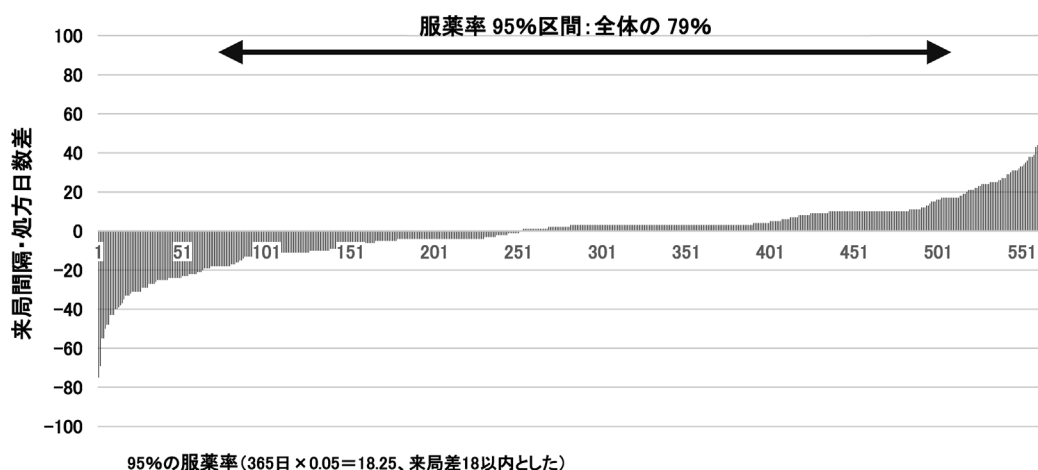


図 2 1 年間における 572 名の来局間隔・処方日数差

表 2 成分別の来局間隔・処方日数差

選択された 抗 HIV 薬	キードラッグ									バックボーン	
	NNRTI		インテグラーゼ阻害薬			プロテアーゼ阻害薬				テノホビル +エムトリ シタビン	アバカビル +ラミブ ジン
	エファビレンツ	リルピビル	ラルテグラビル	エルビテグラビル	ドルテグラビル	ダルナビル	アタザナビル	ホスアンプレナビル	ロピナビル		
来局間隔・ 処方日数差	-52	-68	-94	-192	+131	+202	+4	-62	+1	-103	-52
症例数	41	17	93	86	221	103	8	3	2	362	205

+202 と大きくプラスの値を示した (表 2)。

また、薬品別に比較すると合剤であるコムプレラ®とトリーメク®およびプレジコビックス®を選択することは、単剤のエジュラント®やテビケイ®およびプリジスタナイブ®と比較して、よりプラスの値に振れる結果となっ

た。

一方、STR が処方された患者における「来局間隔・処方日数差」は、全体として-58 を示すマイナス値であった (表 3)。しかし、内訳をみると、ゲンボイヤ®では-192 であり大きくマイナス値を示したのに対し、トリー

表 3 薬剤別の来局間隔・処方日数差 (STR)

選択された抗 HIV 薬	トリーメク [®]	ゲンボイヤ [®]	コムブレラ [®]	STR 全体
来局間隔・処方日数差	+116	-192	+18	-58
症例数	107	85	5	197

表 4 薬品別の来局間隔・処方日数差 (キードラッグ)

選択された 抗 HIV 薬	キードラッグ												
	NNRTI			インテグラーゼ阻害薬					プロテアーゼ阻害薬				
	ストック リン [®]	コムブ レラ [®]	エジュラ ント [®]	アイセン トレス [®]	スタリビ ルド [®]	ゲンボ イヤ [®]	トリー メク [®]	テビケイ [®]	ブリジ スタナ イープ [®]	プレジコ ビックス [®]	レイア タツツ [®]	レクシ ヴァ [®]	カレトラ [®]
来局間隔・ 処方日数差	-52	18	-86	-94	+9	-201	+116	+15	+66	+139	+4	-62	+1
症例数	41	5	12	93	1	85	107	114	14	89	8	3	2

表 5 一包化症例の来局間隔・処方日数差

	一包化なし	一包化あり	服用日印字あり
来局間隔・処方日数差	+128	-264	-124
症例数	429	143	29

表 6 併用薬数別の来局間隔・処方日数差

	一包化なし			一包化あり		
	併用薬なし	4種類以下	6種類以上	併用薬なし	4種類以下	6種類以上
来局間隔・処方日数差	+68	+299	-128	-40	-161	-82
症例数	72	368	40	72	114	20

メク[®]では+116となり、STR間でも大きな差が認められた(表3)。この結果は、トリーメク[®]に含まれるドルテグラビルを、キードラッグとして単剤で用いた場合(表4)と同様であった(表3)。

3. 一包化による「来局間隔・処方日数差」に及ぼす影響

一包化を利用した症例全体の「来局間隔・処方日数差」は、-264であり、マイナス値を示した(表5)。さらに、一包化している患者のうち、服用日付を印字した症例では-124であり、印字しなかった症例と比較して、値が0に近似していく傾向にあった(表5)。一方、一包化を利用せずボトルで交付している症例の「来局間隔・処方日数差」は、+128を示し、大きくプラスの値であった(表5)。

4. 併用薬数が「来局間隔・処方日数差」に及ぼす影響

抗 HIV 薬を含めた併用薬を6種類以上使用している患者における「来局間隔・処方日数差」は、-128であった(表6)。しかしながら、4種類以下の併用薬を使用してい

る患者、および併用薬なしの患者の「来局間隔・処方日数差」は、それぞれ+299および+68を示し、いずれもプラスの値が認められた。一方、一包化を利用した場合、これらの値はそれぞれ-161および-40であり、いずれもマイナスに転じた(表6)。

考 察

これまでも、ARTにおける抗 HIV 薬の服薬アドヒアランス状況についての調査報告がなされてきた⁷⁾。過去の調査報告で用いられているアドヒアランスの測定方法は、主に以下の4つである。(1) 患者の自己報告と医療者の質問によりデータを収集する方法^{8,9)}、(2) TDMを用いた推定方法^{10,11)}、(3) MEMS (medication event monitoring system)を用いた手法、すなわち、薬剤を入れたケースにセンサーを設置し、ケースの開閉に反応し電子的に開閉日時を記録するシステムを用いる方法^{12,13)}、(4) 薬局などの

レセプトコンピュータの記録を用いて推測する方法^{14,15)}である。それぞれの測定方法にはメリットおよびデメリットがある。たとえば、(1)の自己報告による調査方法では、簡易であることが利点だが、飲み忘れの錠数や日数を確認する方法や、飲み忘れた最終日を確認する方法など、自己報告の方法が標準化されていない¹⁶⁾。われわれの今回の研究では、客観性の点から、(4)の方法、すなわち患者の来局のタイミングより服用アドヒアランス状況を推定する手法を選択した。

今回、「来局間隔・処方日数差」を用いて抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスを調査した結果、他の調査方法で得られてきた成績¹⁷⁾と同様、過半数の患者の値がマイナスであった。また、抗 HIV 治療のガイドライン³⁾によると、95%の服薬率が治療成功に重要であるとされるが、今回の成績では全体の79%の患者が95%服薬率を達成していたことがわかった。さらに、「来局間隔・処方日数差」が-18未満の値を示した患者は、服用できる薬剤が手元にある上で来局していると考えられることから、これらの患者を含めると91%が目標服薬率を遵守できる処方薬を持っていると推定できる。一方、「来局間隔・処方日数差」がマイナス値の患者は、過剰服用の状態で来局していた可能性も否定できない。今後は、一包化によって過剰服用を防ぐとともに、残薬数の確認、また必要であれば適切な服薬指導も同時に試みる必要があると考えられる。

受診間隔をデータとして用いるにあたり、少なくとも2つのバイアスが存在する。すなわち、(1)主治医の外来担当曜日に受診日を設定するため、受診間隔は週周期の設定になることに対し、処方薬は30日分のボトル単位での調剤となるため、服薬アドヒアランス状況とは関係なく差異が生じること、ならびに(2)対象患者自身の予定により、処方日数と来局予定日が逸脱することである。これらのバイアスによる受診間隔への影響は、症例数を増やすことによって小さくすることができると考えられる。今回の保険薬局における「来局間隔・処方日数差」を用いた抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスの調査は、われわれの知るかぎりでは、本邦で初めての報告である。今後、保険薬局における調査件数がさらに増やされることにより、抗 HIV 薬の服用アドヒアランス調査方法の標準化が図られることが期待される。

「来局間隔・処方日数差」を処方された成分に焦点を当てて解析すると、ドルテグラビルおよびダルナビルにおいてプラス値となった。この原因については明らかではないが一般に、服薬アドヒアランスが不良な場合、薬剤耐性ウイルスが出現する可能性があると考えられている³⁾。この点、ドルテグラビルやダルナビルは genetic barrier が高い、すなわち耐性を獲得しにくい薬剤であることが報告されて

おり^{18,19)}、服薬アドヒアランス不良の傾向にある患者には、ドルテグラビルおよびダルナビルが積極的に処方された結果、これらの薬剤を使用する患者において来局間隔が空き、結果的に「来局間隔・処方日数差」がプラス値を示した可能性が考えられる。この結果から、保険薬局においては、ドルテグラビルやダルナビルなどの genetic barrier が高い薬剤が処方された患者には、服薬アドヒアランスが不良である可能性を念頭において服薬指導すべきであることが強く示唆される。プレジコビックス[®]を含むトリメク[®]のような合剤では単剤のプリジスタナイン[®]やテビケイ[®]での結果と比較して、総じて値がプラスに振れる結果となったことについて錠剤の大型化が影響しているのかもしれない。プレジコビックス[®]、トリメク[®]ともに長径20mmを超える錠剤であるため、合剤化による服用錠数の減少よりも錠剤の大きさがアドヒアランスに影響している可能性が示唆される。

一方、STRを用いた場合、服薬アドヒアランスが向上することが報告されている²⁰⁾。実際、今回の成績で、コムプレラ[®]については症例数が少なく評価に耐えないが、ゲンボイヤ[®]が処方された患者においては、「来局間隔・処方日数差」が大きくマイナス値を示し、処方日数に比較して早めの来局をしたという結果が得られた。これに反し、トリメク[®]が処方された患者では、逆にプラスの値となり、処方日数を過ぎた後に来局をするという傾向にあった。このゲンボイヤ[®]とトリメク[®]間の相違の理由については明らかではないが、トリメク[®]中にはキードラッグに相当する薬剤としてドルテグラビルが含まれていることに起因する可能性および先に述べた錠剤が大きいことによる影響が考えられる。すなわち、単剤として用いられた場合と同様、ドルテグラビルを含むトリメク[®]は、服薬アドヒアランスが不良である患者に処方される傾向にあるものと考えられる。

保険薬局が実施できる服薬アドヒアランスの向上手段の1つとして、薬剤の一包化がある^{4,5)}。薬剤を一包化することで服用間違いを防ぐことができるだけでなく、1回分を持ち運び、外出先での服用が容易となるメリットがある。さらに、抗 HIV 薬は1錠の大きさが他薬に比較して大きいものが多く、一包化しない場合は30日分のボトルでの調剤となり、とくに一包化の効果は大きい。実際、今回の結果より、一包化の有無で「来局間隔・処方日数差」の値に大きな差が認められ、一包化することが服薬アドヒアランス向上に大きく寄与していることが示された。さらに、一包化の分包紙に服用日付を印字することにより、「来局間隔・処方日数差」が0に近づき、患者が服用忘れや過剰服用をせず処方日数とより相違なく来局している状況が窺えた。したがって、一包化の際に服用日付を印字すること

は、服用忘れに気づくためにきわめて有用であることが強く示唆された。他方、一般的には、1錠のみの分包や1日1回の薬剤を分包することは必要とされない。しかし、ART療法を施行中の患者においては、服薬率を95%以上に維持する必要があるため、たとえSTRや1日1回内服の薬剤であったとしても、服用日付を印字した一包化を取り入れることで服薬アドヒアランスの向上に大きく寄与できると考えられる。

一般に、服用錠数が多くなることは服用を困難にするだけでなく、副作用の発現頻度にも影響することが報告されており²¹⁾、服薬アドヒアランスに大きく関与する。本研究において、抗HIV薬以外の併用薬の数と「来局間隔・処方日数差」の関係を解析したところ、予想に反して、服用錠数が少ない群においてむしろプラス値を示す結果が得られた。この原因については明らかではないが、加齢とともに合併症は増加することから合併症の少ない若年層においてART治療歴が比較的浅い患者は服用することに慣れていないこと、元来genetic barrierの高い薬剤が処方されていたことなどが原因と推測した。しかしながら、併用薬の有無にかかわらず一包化を実施することで、「来局間隔・処方日数差」が総じてマイナスに転じた。平均余命の長さを考慮すると、若年層においてART療法を成功させることはきわめて重要性が高い。一包化の実施は、平均年齢が低い傾向のある併用薬のない患者においても、服薬アドヒアランスを向上させることが明らかとなり、ART療法を成功させる鍵の1つとなることがさらに示唆された。

以上の成績より、(1)「来局間隔・処方日数差」を用いる調査により、抗HIV薬の服薬アドヒアランス状況について一定の傾向を読み取ることができた。(2)一包化、ならびに分包紙への服用日付の印字は、抗HIV薬の服薬アドヒアランスの向上にきわめて有用であることが示唆された。(3)ドルテグラビルなどを含む一部の抗HIV薬は、元来、服薬アドヒアランス不良の患者に処方されている可能性があることから、より充実した服薬指導が必要である症例が存在することが示唆された。一方、本調査方法では、結果に影響を与えるバイアスも存在することから、今後、保険薬局において症例数をさらに重ねる必要があると考えられる。ARTは長期化し、認知機能が低下した高齢者も対象となることから、高い服薬アドヒアランスを継続して維持するために保険薬局の果たす役割はきわめて重要であると考えられる。

謝辞

本研究の実施にあたり、ご指導賜りました矢倉裕輝先生(国立病院機構大阪医療センター薬剤部)に深謝申し上げます。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) AIDSinfo: Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV (1/10/2020). National Institutes of Health, 2020.
- 2) Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitoria M, Gallant JE: Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence* 5: 357-367, 2011.
- 3) 鯉淵智彦, 白阪琢磨, 今村顕史, 遠藤知之, 湯永博之, 古西満, 立川夏夫, 外川正生, 永井英明, 萩原剛, 吉野宗宏, 四柳宏: 抗HIV薬治療ガイドライン(2019年3月). 2019.
- 4) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦: 薬物使用経験のあるHIV陽性者において危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスに与える影響. *日本エイズ学会誌* 20: 32-40, 2018.
- 5) 森英樹, 石橋真実, 渡邊謙太郎, 牧田文子, 宮下雄博: 服薬アドヒアランスと配合剤の有用性. *岡山赤十字病院医学雑誌* 29: 58-62, 2018.
- 6) Nakai K, Yamamoto N, Kamei M, Fujita M: The effect of one-dose package on medication adherence for the elderly care in Japan. *Pharm Pract (Granada)* 7: 59-62, 2009.
- 7) 野崎成功真, 垣本和宏, 帖佐徹, 石田裕: 抗レトロウイルス療法(ART)の服薬アドヒアランス測定方法に関する文献レビュー. *国際保健医療* 24: 13-22, 2009.
- 8) Amico KR, Fisher WA, Cornman DH, Shuper PA, Redding CG, Konkle-Parker DJ, Barta W, Fisher JD: Visual analog scale of ART adherence: association with 3-day self-report and adherence barriers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42: 455-459, 2006.
- 9) Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V: Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the medication event monitoring system, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33: 211-218, 2003.
- 10) Khoo SH, Lloyd J, Dalton M, Bonington A, Hart E, Gibbons S, Flegg P, Sweeney J, Wilkins EG, Back DJ: Pharmacologic optimization of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (POPIN) — a randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring

- and adherence support. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41: 461–467, 2006.
- 11) Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, Carro JA, Raya C, Abad M, Martin V; HAART Working Group for the Province of Leon, Spain; Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33: 253–258, 2003.
 - 12) Wagner GJ, Kanouse DE, Golinelli D, Miller LG, Daar ES, Witt MD, Diamond C, Tilles JG, Kemper CA, Larsen R, Goicoechea M, Haubrich RH: Cognitive-behavioral intervention to enhance adherence to antiretroviral therapy: a randomized controlled trial (CCTG 578). *AIDS* 20: 1295–1302, 2006.
 - 13) Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M: Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 18: S19–S25, 2004.
 - 14) Cooke CE, Lee HY, Xing S: Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm* 20: 86–92, 2014.
 - 15) Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L, Chaisson RE, Maartens G: Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 78–84, 2006.
 - 16) Berg KM, Arnsten JH: Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: S79–S87, 2006.
 - 17) Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA: Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav* 10: 227–245, 2006.
 - 18) Tang MW, Shafer RW: HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs* 72:e1–e25, 2012.
 - 19) Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, Wakasa-Morimoto C, Brown KW, Ferris R, Foster SA, Hazen RJ, Miki S, Suyama-Kagitani A, Kawauchi-Miki S, Taishi T, Kawasuji T, Johns BA, Underwood MR, Garvey EP, Sato A, Fujiwara T: *In vitro* antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 813–821, 2011.
 - 20) Altice F, Evuarherhe O, Shina S, Carter G, Beaubrun AC: Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 13: 475–490, 2019.
 - 21) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 12: 425–430, 2012.

Research on Medication Adherence of Anti-HIV Drugs Using “Difference Value between Visiting Intervals and Prescription Period” in an Insurance Pharmacy

Naoki SAKODA¹⁾, Miki NAKAMURA²⁾, Masahiro NAKAMURA³⁾ and Yosuke KATADA³⁾

¹⁾ Hoenzaka Pharmacy, ²⁾ Kirameki Pharmacy, ³⁾ Hoenzaka Medical Inc.

Objective : For success of anti-HIV therapy, it is important to maintain adherence rate of anti-HIV drugs at 95%<. Objectives of this study are to evaluate usefulness of “difference value between visiting intervals and prescription period” in order to know medication adherence status in patients, and to know whether the medication adherence is affected by drug types, one-dose package, and concomitant medication.

Methods : Retrospective study was performed using 572 patients, who had been treated with anti-HIV drugs and had visited our pharmacy from April 1, 2017 to March 31, 2018. “Difference values between visiting intervals and prescription period” in respective patients were calculated.

Results : (1) It was found that 91% of patients had visited the pharmacy within intervals that secure 95% adherence rate. (2) In dolutegravir- and darunavir-treated patients, visiting intervals were longer than prescription period. (3) In patients being administered drugs as one-dose package, visiting intervals were shorter than prescription period. Additionally, when dosing dates were printed on the packages, visiting intervals were changed to be close to the prescription period.

Discussion : From “Difference value between visiting intervals and prescription period”, we could know medication adherence status during the therapy. It was suggested that one-dose package and printing dosing date on the packages contributed to improvement of the medication adherence. On the other hand, because drugs that are not susceptible to generate resistant viruses have been prescribed generally for non-adherence patients, it is important to fully instruct patients when administering such drugs.

Key words : anti-HIV drugs, medication adherence, one-dose package, pharmacy, prescription period, visiting interval