

研究ノート

Dolutegravir/lamivudine への薬剤変更における
薬剤師介入の効果田澤 佑基^{1,2)}, 遠藤 知之^{2,3)}, 武隈 洋¹⁾, 菅原 満^{1,4)}北海道大学病院¹⁾ 薬剤部, ²⁾ 同 HIV 診療支援センター,³⁾ 同 血液内科, ⁴⁾ 北海道大学大学院薬学研究院

目的: dolutegravir (DTG)/lamivudine (3TC) の2剤治療への切り替えに薬剤師が介入したときの効果を検証した報告は少ない。そこで、DTG/3TC への薬剤変更における薬剤師介入効果を明らかにすることを目的とした。

方法: DTG/abacavir (ABC)/3TC から DTG/3TC への薬剤変更が適格と考えられた33例を対象とした。薬剤変更の基準は HIV 診療チームの医師と協議を行い決定した。薬剤師の提案による薬剤変更率、併用薬・サプリメントの情報、薬剤変更後の抗ウイルス効果、臨床検査値 (CD4 陽性 T リンパ球数、血清クレアチニン、脂質代謝)、自覚症状の変化を後方視的に解析した。

結果: 対象患者33例のうち、30例に対して薬剤師介入した。薬剤師介入による薬剤変更率は87% (26/30例) であり、変更保留、変更不可はそれぞれ10% (3/30例)、3% (1/30例) であった。薬剤変更となった26例の全患者で薬剤変更後も50 copies/mL未達のウイルス抑制を維持した。また、薬剤変更前後で臨床検査値に変化は認めなかったが、DTG/ABC/3TC投与時に自覚症状として悪心症状の訴えのあった11例 (42%) 全患者で薬剤変更後に症状が改善した。DTG/3TC変更時に7例 (27%) の患者がサプリメントを摂取しており、全体の4例 (15%) はDTGの吸収低下を起こす可能性のあるサプリメント摂取であった。

考察: 薬剤師が処方提案や患者指導に介入することで、ウイルス抑制を維持したまま、悪心症状を改善し、DTG/3TCの適正使用に貢献できる可能性がある。

キーワード: 薬剤師介入, 2剤治療, 悪心, サプリメント薬物間相互作用

日本エイズ学会誌 26: 77-84, 2024

序 文

1990年代の後半以降、HIV感染症の治療はキードラッグ1剤とバックボーン2剤を組み合わせた3剤併用治療 (3 drug regimen : 3DR) が中心となっている。抗 HIV 薬の進歩により HIV 陽性者の生存率は改善し、合併症などがなければ HIV 非陽性者と同等の生命予後となっている¹⁾。その一方で、HIV 陽性者はほぼ生涯にわたって薬物治療を継続する必要があることから、抗 HIV 薬の長期毒性が懸念されている²⁾。

近年、2剤併用治療 (2 drug regimen : 2DR) の1つである dolutegravir (DTG)/lamivudine (3TC) の組み合わせが登場し、本邦のガイドライン³⁾ および、世界の主要なガイドラインである DHHS⁴⁾ や EACS⁵⁾ でも初回治療で選択すべき薬剤として推奨され、注目されている。2DRの有効性については未治療の HIV 陽性者に対し、DTGと3TCを組

み合わせた2DRと既存の3DRの抗ウイルス効果を比較した GEMINI-1, 2 試験⁶⁾、3DRからDTG/3TCに変更してウイルス抑制が維持されるかを検討した TANGO 試験が行われ⁷⁾、いずれの試験でも2DRの抗ウイルス効果は3DRに劣らない結果となっている。DTG/3TCは3DRのDTG/abacavir (ABC)/3TCからABCを除いた薬剤であり、DTG/ABC/3TCからの変更では新規の副作用が出現する可能性が低く、既存の副作用の改善や医療経済的なメリットが期待できる。

HIV感染症診療では処方提案や薬物間相互作用の相談など薬剤師が積極的に介入を行っており⁸⁾、2DRへの変更によって副作用の軽減など有用性が期待できるが、薬剤師介入の効果を検証した報告は少ないのが現状である。そこで、本研究ではDTG/ABC/3TCからDTG/3TCへの薬剤変更における薬剤師の介入効果を明らかにすることを目的とした。

著者連絡先: 田澤佑基 (〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院薬剤部)

2023年3月21日受付; 2023年11月29日受理

方 法

1. 対象患者

2021年3月時点で北海道大学病院に通院中でDTG/ABC/3TCからDTG/3TCへの薬剤変更が適格と考えられた33例のHIV陽性者を対象とした。

2. 薬剤師介入の定義

DTG/ABC/3TCからDTG/3TCへの薬剤変更の適格性基準の設定、患者への服薬指導(DTG/3TCの説明、副作用モニタリング)、患者の薬剤変更に対する意思の確認、医師への処方提案、DTG/3TC変更後の服薬状況と副作用モニタリングまでの一連の過程を薬剤師介入と定義した。薬剤師介入は日本病院薬剤師会HIV感染症薬物療法認定薬剤師1名で行った。

3. 薬剤師介入によるDTG/3TCへの変更のフローと適格性基準

薬剤師介入による薬剤変更の基準はHIV診療チームの医師と協議を行い決定した。薬剤師介入によるDTG/3TCへの変更は図1のフローに従い、以下の1)から7)のすべてに該当する症例を薬剤師からDTG/3TCへの変更を提案する対象とした。1) DTG/ABC/3TCを投与されている。2) HIV-RNA量が12カ月以上検出限界未満(20copies/mL未満)を維持している。ただし、50copies/mL未満のblipは1回まで許容とし、一過性に20copies/mL以上のHIV-RNA量を検出したが、再び検出限界未満に戻ったものをblipと定義した。また、HIV診療チーム内で、剤数減少に伴う効果減弱の不安があったため、添付文書より厳しい基準とした。3) アドヒアランスが良好と判断される。4) 過去にウイルス学的失敗がない。5) 過去に薬剤耐性検査歴があり、核酸系逆転写酵素阻害剤(nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI)とインテグラーゼ阻害剤(integrase strand transfer inhibitor : INSTI)の耐性がない。6) CD4陽性Tリンパ球(CD4)数が12カ月以上にわたり200/ μ L以上を維持している。7) 直近のHBs抗原が陰性である。た

だし、薬害HIV陽性者、DTG/ABC/3TCを粉砕で投与されている、および精神疾患の既往があるなど薬剤変更によってアドヒアランスの低下の可能性があり、薬剤師が不適と判断した症例は除外とした。薬害HIV陽性者については抗HIV薬の多剤併用治療の導入前に単剤で治療されていた症例が多く、薬剤耐性獲得の懸念があることや、治療前の薬剤耐性検査のデータがなく、ウイルス抑制された状態では耐性検査ができないため除外とした。

4. 解析方法

本研究は診療記録、服薬指導記録など既存の情報を用いた後方視的観察研究である。薬剤変更前後臨床検査値としてHIV-RNA量、CD4数、血清クレアチニン(serum creatinine : sCr)、中性脂肪(triglyceride : TG)、HDLコレステロール(high density lipoprotein cholesterol : HDL-C)、LDLコレステロール(low density lipoprotein cholesterol : LDL-C)を電子診療録から抽出した。また、自覚症状とサプリメントの摂取状況は服薬指導記録から抽出した。

統計解析ソフトはIBM SPSS Statics version 25 (IBM, Armonk, NY, USA)を用い、薬剤変更前(DTG/3TC変更直前)と後(薬剤変更から3~7カ月)の臨床検査値の比較はWilcoxonの符号付き順位検定で解析した。薬剤変更前後の抗ウイルス効果、自覚症状の発現の比較はMcNemar検定で解析した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

5. 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て行った(生021-0232)。

結 果

1. 対象患者の抽出と患者基本情報

2021年3月時点でDTG/ABC/3TCが投与された患者は77症例で、対象期間中に適格性基準に該当する33例が薬剤変更の対象となった。除外となった患者の内訳は50copies/mL未満のblipを2回以上認めたのが7例、薬剤耐性検査歴なしが7例、薬剤耐性ありが4例、アドヒアランス不良が4例、受診中断歴ありが4例、薬害HIV陽性者が4例、粉砕で投与されているが2例、治療開始または北海道大学病院での通院歴1年未満が3例、ウイルスコントロール不良が1例、転出が1例、その他に薬剤師が不適と判断したのが7例であった。対象患者の基本情報を表1に示す。男性が32例(97%)であり、過去に薬剤変更歴がなく、DTG/ABC/3TCを継続した症例は21例(64%)であった。全患者は中央値56カ月(28~177カ月)でウイルス抑制を維持していた。

2. 薬剤師介入によるDTG/3TCへの処方変更率

対象患者33例のうち、30例に対して薬剤師介入を行った(3例は薬剤師介入前に主治医が薬剤変更を行った)。

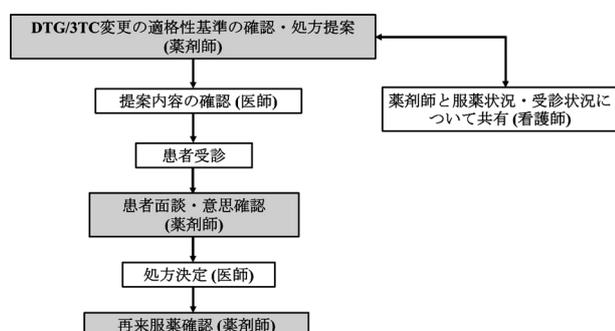


図1 薬剤師提案によるDTG/3TCへの変更フロー

薬剤師の初回提案による薬剤変更率は84% (25/30例)、2回目以降の提案を含めると薬剤変更率は87% (26/30例)であり、変更保留、変更不可はそれぞれ10% (3/30例)、3% (1/30例)であった (図2)。変更保留の理由は「アドヒアランスに不安あり (医師より)」, 「相互作用のある薬が追加となった (医師より)」, 「もう少し考えたい (患者より)」であった。また、変更不可の理由は「薬剤変更で体調を崩した経験があるため (患者より)」であった。

3. DTG/3TC に変更後の抗ウイルス効果

薬剤師の提案により薬剤変更となった26例の全患者で薬剤変更後も観察期間の中央値5カ月 (3~7カ月)の範囲で50copies/mL未満のウイルス抑制を維持しており、20~49copies/mLの低レベルのウイルスを検出した割合は薬剤

変更前 (DTG/ABC/3TC) と薬剤変更後 (DTG/3TC) でそれぞれ4% (1/26例)、8% (2/26例)で統計学的な差は認めなかった (表2)。

4. DTG/3TC に変更後の臨床検査データ・自覚症状の変化

薬剤変更前後で臨床検査値の変化を図3aに示す。CD4数、sCr、TG、HDL-C、LDL-Cはいずれも観察期間の中央値5カ月 (3~7カ月)の範囲で統計学的な差を認めなかった。一方、DTG/3TCに薬剤変更になった26例のうち、DTG/ABC/3TC投与時に自覚症状として悪心症状の訴えがあった11例 (42%) 全患者で薬剤変更後に症状が改善した (図3b)。なお、悪心はDTG/ABC/3TC服用後に一過性に出現し、数時間以内に自然と改善するが、次回の内服後には同様の症状が出現する再現性のある症状であった。

5. DTG/3TC に変更時のサプリメント摂取状況

DTG/3TCの薬剤変更時にサプリメントを摂取していた割合を表3に示す。薬剤師の提案により薬剤変更となった26例のうち、7例 (27%)の患者がDTG/3TC変更時にサプリメントを摂取していた。4例 (15%)はマルチビタミン・ミネラルなど多価陽イオンを含みDTGの吸収低下を起こす可能性のあるサプリメント摂取であり、服用時間を空けるなど指導を行った。

表1 患者基本 (n=33)

患者背景	中央値 (範囲)
年齢 (歳)	44 (26~76)
性別 男性/女性	32/1人
治療開始時 HIV-RNA 量 (copies/mL)	43,050 (1,230~>10,000,000)
治療開始時 CD4 数 (/ μ L)	296 (8~766)
AIDS 発症	9人
薬剤変更歴	
0回:	21人
1回:	7人
2回:	3人
3回:	2人
DTG/ABC/3TC 投与期間 (月)	57 (29~80)
ウイルス学的抑制*期間 (月)	56 (28~177)

CD4, CD4陽性Tリンパ球; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; DTG, dolutegravir; ABC, abacavir; 3TC, lamivudine. *一過性のウイルス検出を除き、HIV-RNA量が20copies/mL未満を維持している。

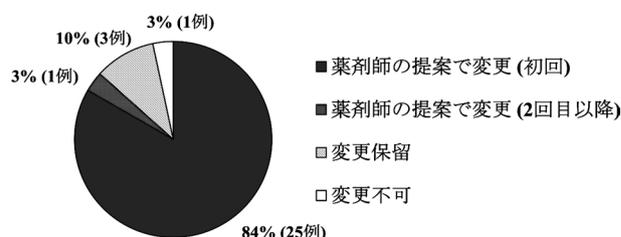


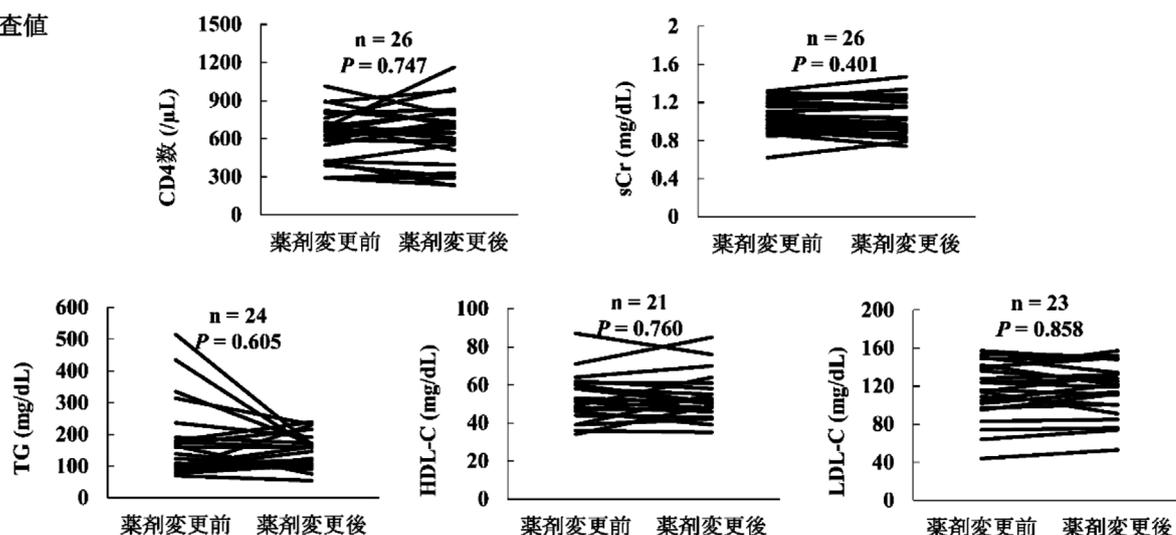
図2 薬剤師提案の受け入れ率 (n=30)

表2 薬剤変更前後の抗ウイルス効果 (n=26)

	薬剤変更前 (DTG/ABC/3TC)	薬剤変更後 (DTG/3TC)	p 値
	中央値 (範囲)		
観察期間 (月)	6 (4~9)	5 (3~7)	
50 copies/mL 未満を維持 [% (例)]	100 (26)	100 (26)	1.00
少なくとも1回20~49 copies/mLを検出 [% (例)]	4 (1)	8 (2)	1.00

DTG, dolutegravir; ABC, abacavir; 3TC, lamivudine。

a) 臨床検査値



b) 悪心症状の発現

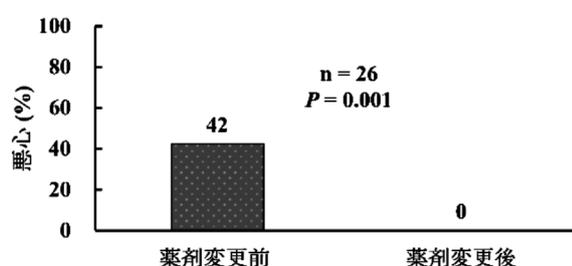


図 3 DTG/3TC に変更前後の臨床検査データと悪心症状の変化
薬剤変更前：DTG/ABC/3TC，薬剤変更後：DTG/3TC。

表 3 薬剤変更時のサプリメント摂取率 (n=26)

	％ (例)
DTG と相互作用の可能性あり	15 (4)
DTG と相互作用の可能性なし	12 (3)
サプリメントの摂取なし	73 (19)

DTG, dolutegravir.

考 察

本研究は DTG/3TC への薬剤変更における薬剤師介入効果を明らかにする目的で実施した。薬剤師の処方提案に対する医師と患者の DTG/3TC 変更の受け入れは良好であり、薬剤変更後も全患者でウイルス抑制を維持していた。また、DTG/ABC/3TC 投与時に出現していた悪心症状は全患者で改善した。

DTG/3TC のウイルス抑制効果は TANGO 試験⁷⁾ で検討されており、ウイルス抑制が得られている HIV 陽性者を対象に、tenofovir alafenamide (TAF) をベースとした 3DR を継続した群と 3DR から DTG/3TC へ切り替えた群でウイ

ルス抑制を維持できるかを比較している。その結果、144 週時点でウイルス抑制を維持できなかった (HIV-RNA 量が 50 copies/mL 以上) 患者の割合は TAF 継続群と DTG/3TC 群でそれぞれ 1.3%、0.3% であり、DTG/3TC の TAF 継続群に対する非劣性が示されている。本研究では DTG/ABC/3TC から DTG/3TC へ切り替え後のウイルス抑制効果を検討しているが、DTG/3TC に変更後も調査期間内で全患者においてウイルス抑制を維持していた。また、20~49 copies/mL の低レベルのウイルス検出である blip の頻度は薬剤変更前後でほぼ同等であり、この点でも DTG/3TC のウイルス抑制効果は十分得られていると考えられる。

HIV 陽性者の長期生存が可能となった反面、薬剤の曝露や毒性による影響が懸念される^{9,10)}。HIV 陽性者を対象とした調査¹¹⁾ では、50% 以上の患者が副作用の軽減を希望しており、副作用軽減を目的とした薬剤選択が重要と考えられる。日本の抗 HIV 治療ガイドライン³⁾ で推奨されている薬剤については、ウイルス抑制効果について比較検討されている。1489/1490 試験では¹²⁾、未治療の HIV 陽性者を対象に bictegravir (BIC)/TAF/emtricitabine (FTC) 群と DTG/ABC/3TC 群でウイルス抑制効果を比較しており、

144 週時点で HIV-RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合はそれぞれ 81.5%, 84.1% で BIC/TAF/FTC 群の DTG/ABC/3TC 群に対する非劣性が示されている。また, DRIVE-FORWARD 試験では¹³⁾, 未治療の HIV 陽性者を対象に 2 種類の NRTI に doravirine (DOR) を併用した群と darunavir (DRV)/cobicistat (cobi) を併用した群でウイルス抑制効果を比較しており, 48 週時点で HIV-RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合はそれぞれ 83.8%, 79.9% で DOR 群の DRV/cobi 群に対する非劣性が示されている。このように有効性に関しては, 主要なレジメンの比較で差を認めない結果が得られていることから, 被験者自身が新薬の有効性・安全性さらには有用性を評価する患者報告アウトカムという考え方が HIV 治療に用いられている。抗 HIV 薬の副作用の 1 つに嘔気/嘔吐があげられ, 特に ABC で発現頻度の高い副作用である¹⁴⁾。HIV 陽性の患者自身が報告した症状を解析した報告¹⁵⁾ では, 調査の対象となった 807 例の 3 分の 1 で悪心症状が生じている。同様に未治療の患者を対象とし, BIC/TAF/FTC 群と DTG/ABC/3TC 群で患者報告の症状を比較した報告では, BIC/TAF/FTC 群では 4~48 週での嘔気/嘔吐の発現頻度は 7.5~13.7% であるのに対し, DTG/ABC/3TC 投与群では同じ期間での嘔気/嘔吐の発現頻度は 12.4~23.9% と報告されている¹⁶⁾。HIV 陽性者の中には薬の副作用や気になる症状を医療者に伝えられていないケースも存在していることが報告されており¹¹⁾, 医療者が見過ごしている副作用が懸念される。本研究では, DTG/3TC に変更する前に 42% の患者で悪心の副作用が生じていたが, 薬剤変更後は全患者で悪心症状が改善したこと, DTG/3TC の 2DR は悪心症状の改善を目的とした良い治療選択肢と考えられる。

腎機能に関して, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) を含む群と DTG/3TC 群で比較した GEMINI 試験⁶⁾ では DTG/3TC 群のほうが腎機能への影響が少ないとされている。脂質代謝については, 3DR から DTG/3TC へ変更後に総コレステロール, LDL-C, TG の数値が減少したとの報告がある⁷⁾。他にも ABC を除くことで潜在的な心血管リスクを軽減できる可能性もある⁹⁾。本研究では, 腎機能や脂質代謝への影響は認めなかったが, TG は空腹時採血が徹底されていないため正確なデータが反映されていない可能性がある。また観察期間が短いため, この点については長期的な観察が必要と考える。

INSTI は Mg^{2+} をキレート化する作用があることから¹⁷⁾, 胃内で 2 価金属イオンなどの多価陽イオンを含む薬物やサプリメントとの相互作用により INSTI の吸収が低下する可能性がある。実際に INSTI と 2 価金属イオンを含有するマルチビタミンの同時投与により血中濃度の低下が報告されている¹⁸⁾。国民健康・栄養調査結果によると 20 歳以

上の男性でサプリメントの摂取率は 30.2% と報告されており¹⁹⁾, これらサプリメントとの相互作用にも注意を払う必要があると考える。カルシウムや鉄のサプリメントは空腹時に DTG と同時服用することで, DTG の吸収低下を引き起こすが, 適切な服用間隔を空けることでこの吸収低下を最小限にすることが可能である²⁰⁾。当院では抗 HIV 薬の開始時に薬剤師から相互作用に関する注意事項について説明を行っているが, DTG/3TC への薬剤変更時には 15% の患者が DTG の吸収低下を起こす可能性のあるサプリメントを摂取しており, サプリメントの摂取状況は繰り返し確認する必要があると考えられる。

本邦ではエイズ患者等が安心して医療を受ける体制として, エイズ診療拠点病院が整備されている。しかしながら, 専門性のある医師の不足などの理由により, 診療は拠点病院間でも格差があるのが現状である²¹⁾。このような状況下では薬剤師が積極的にチーム医療に参加することが重要と考えられる。現法律で薬剤師に認められている業務の範囲内で, 医師等と事前に作成・合意されたプロトコールに基づく薬物治療管理 (Protocol Based Pharmacotherapy Management: PBPM) の実施が推奨されており, 薬物治療の向上や医師の業務負担軽減が期待されている。HIV の領域では, PBPM の導入と薬剤師の介入により, HIV-RNA 量が検出限界以下を維持した割合が PBPM 導入前と後でそれぞれ 59%, 91% と治療効果が改善する結果が得られている²²⁾。本研究では薬剤師からの提案受け入れ率は 87% と高かったが, 薬剤変更の基準を作成する段階から HIV 診療チームの医師と十分な協議を行ったことが要因と考える。当院での HIV 陽性者に対する薬剤師の関わりは受診時に毎回ではなく, 医師や看護師から依頼のあったときなど必要時に限られていたが, 今回のように基準を設け薬剤師が積極的に介入したことで, 医師に伝えていない悪心症状を薬剤師が面談で最初に発見し, 薬剤変更によって全患者で悪心症状の改善につながったと考える。また, 薬剤師の積極的な介入によって DTG の吸収低下を回避するための服薬指導にもつながったと考える。さらに, 適格性基準に該当する患者の抽出, 患者への薬に関する情報提供, 患者の意思決定までの業務を薬剤師が行うことで医師の負担軽減にも貢献できると考える。

本研究の限界点は, 単一施設での検討であること, DTG/ABC/3TC からの切り替えに限られ, DTG/ABC/3TC の服用期間が揃っていないこと, ウイルス抑制効果や副作用の観察期間が短いこと, 医師の業務軽減を定量的に評価できていないことがあげられる。また, DTG/3TC への変更基準は添付文書より厳しい設定としたが, より多くの患者が DTG/3TC の変更による恩恵を受けられるように現在は段階的に基準の緩和を進めている。HIV 診療チーム内

で薬剤変更の基準を設け、薬剤師が処方提案や患者指導に積極的に介入することは、今まで見過ごされていた可能性のある副作用を発見することができ、相互作用を回避した指導を行うことで、DTG/3TCの適正使用に貢献できる可能性があると考えられる。今後は薬剤師介入によって医師の業務がどの程度軽減したのかについても検討していく必要があると考えられた。

謝辞

本研究にご協力いただきました皆様に感謝いたします。

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) Carr A, Cooper DA : Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356 : 1423-1430, 2000.
- 3) HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班：抗 HIV 治療ガイドライン (2022 年 3 月). <https://hiv-guidelines.jp/index.htm> (2022 年 12 月 22 日閲覧)
- 4) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (September 21, 2022). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> (Accessed December 22, 2022)
- 5) The European Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe (version 11.1, October 2022). <https://eacs.sanfordguide.com> (Accessed December 22, 2022)
- 6) Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man CY, Urbaityte R, Brandon DJ, Underwood M, Pappa KA, Curtis L, Smith KY, Gartland M, Aboud M, van Wyk J, Wynne B : Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy—naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS* 36 : 39-48, 2022.
- 7) Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, Wyen C, Ait-Khaled M, Leone P, Pappa KA, Wang R, Wright J, George N, Wynne B, Aboud M, van Wyk J, Smith KY : Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine versus continuing a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug Regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1 : results through week 144 from the phase 3, noninferiority TANGO randomized trial. *Clin Infect Dis* 75 : 975-986, 2022.
- 8) 國本雄介, 吉野宗宏, 大石裕樹, 原田幸子, 井上正朝, 佐藤麻希, 内山真理子, 齋藤直美, 丸山一郎, 下川千賀子, 畝井浩子, 松本俊治, 増田純一, 千田昌之, 和泉啓司郎, 宮本篤 : HIV 感染症診療における薬剤師介入が医療者側へもたらす効果に関する実態調査—エイズ治療ブロック拠点病院および ACC における検討—。 *医療薬学* 40 : 471-479, 2014.
- 9) Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, De Wit S, Monforte AD, Kirk O, Fontas E, Sabin C, Phillips A, Lundgren J, Law M ; D : A : D study group : An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons : the data-collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D : A : D) study. *Eur J Prev Cardiol* 23 : 214-223, 2016.
- 10) Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S : Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight : results from 10 years of follow-up. *AIDS* 28 : 1903-1910, 2014.
- 11) Futures Japan 第 3 回調査サマリー。 https://survey.futures-japan.jp/doc/summary_3rd_all.pdf (2022 年 10 月 3 日閲覧)
- 12) Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, Stephens JL, Stellbrink HJ, Wohl D, Maggiolo F, Thompson MA, Podzamczar D, Hagins D, Flamm JA, Brinson C, Clarke A, Huang H, Acosta R, Brainard DM, Collins SE, Martin H, GS-US-380-1489, GS-US-380-1490 study investigators : Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection : week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* 7 : e389-e400, 2020.
- 13) Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, Lai MT, Xu X, Rodgers A, Lupinacci L, Kumar S, Sklar P, Nguyen BY, Hanna GJ, Hwang C ; DRIVE-FORWARD Study Group : Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD) : 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 5 :

- e211–e220, 2018.
- 14) Kurita T, Kitaichi T, Nagao T, Miura T, Kitazono Y : Safety analysis of Ziagen[®] (abacavir sulfate) in postmarketing surveillance in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23 : 361–371, 2014.
 - 15) Edelman EJ, Gordon K, Justice AC : Patient and provider-reported symptoms in the post-cART era. *AIDS Behav* 15 : 853–861, 2011.
 - 16) Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, Quirk E : Patient-reported symptoms over 48 weeks among participants in randomized, double-blind, phase III non-inferiority trials of adults with HIV on co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus co-formulated abacavir, dolutegravir, and lamivudine. *Patient* 11 : 561–573, 2018.
 - 17) Hazuda D, Iwamoto M, Wenning L : Emerging pharmacology : inhibitors of human immunodeficiency virus integration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49 : 377–394, 2009.
 - 18) Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S, Wajima T, Peppercorn A, Min SS, Piscitelli SC : Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 66 : 1567–1572, 2011.
 - 19) 厚生労働省 : 令和元年国民健康・栄養調査結果. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html (2022年12月1日閲覧)
 - 20) Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S : Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 55 : 490–496, 2015.
 - 21) 岩田健太郎, 土井朝子, 日笠聡 : エイズ診療拠点病院の現状と展望. *日本エイズ学会誌* 20 : 179–185, 2018.
 - 22) Urano K, Ishibashi M, Matsumoto T, Ohishi K, Muraki Y, Iwamoto T, Kunimasa J, Okuda M : Impact of physician-pharmacist collaborative protocol-based pharmacotherapy management for HIV outpatients : a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 6 : 9, 2020.

Effect of Pharmacists' Intervention on Switching to Dolutegravir/Lamivudine

Yuki TAZAWA^{1,2)}, Tomoyuki ENDO^{2,3)}, Yoh TAKEKUMA¹⁾ and Mitsuru SUGAWARA^{1,4)}

¹⁾ Department of Pharmacy, ²⁾ HIV Infection Medical Support Center, and

³⁾ Department of Hematology, Hokkaido University Hospital,

⁴⁾ Laboratory of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

Background : There are few reports that evaluate the effect of intervention by pharmacists in switching to dolutegravir (DTG)/ lamivudine (3TC). Therefore, the purpose of this study was to clarify the effect of pharmacists' intervention on switching to DTG/3TC.

Methods : Thirty-three patients were considered eligible for drug switching to DTG/3TC from DTG/abacavir (ABC)/3TC. The standard for drug switching was determined in consultation with doctors on the HIV treatment team. The rate of drug switching based on pharmacist's suggestion, information on concomitant medication/supplements, antiviral effect after drug switching, laboratory data (CD4-positive T lymphocyte count, serum creatinine, lipid metabolism), changes in subjective symptoms, were retrospectively analyzed.

Results : Pharmacist intervention was performed in 30 of the 33 cases. The switch rate based on the pharmacist's suggestion was 87% (26/30), and 10% (3/30) of pending and 3% (1/30) of refusal, respectively. Viral suppression of < 50 copies/mL was maintained in all 26 patients after the drug switching. Although there were no changes in laboratory data before and after the drug switching, symptoms improved in all 11 patients (42%) who complained of nausea as a subjective symptom when administering DTG/ABC/3TC. Seven patients (27%) were taking supplements at the time of the DTG/3TC switching, and four (15%) of all were taking supplements that could decrease absorption of DTG.

Discussion : Pharmacists' prescription suggestions and guidance for patients may improve nausea symptoms with maintaining viral suppression, contributing to the appropriate use of DTG/3TC.

Key words : pharmacist intervention, two-drug therapy, nausea, supplement-drug interaction