

原 著

2 剤療法施行中の HIV 陽性者における Blip および
Target Not Detected (TND) 維持率の検討

遠藤 知之^{1,2)}, 後藤 秀樹^{1,2)}, 松川 敏大^{1,2)}, 荒 隆 英^{1,2)}, 長谷川祐太^{1,2)},
須藤 啓斗^{1,3)}, 宮 島 徹^{1,3)}, 長 井 惇^{1,3)}, 豊嶋 崇徳^{1,2)}
北海道大学病院 ¹⁾ 血液内科, ²⁾ 同 HIV 診療支援センター, ³⁾ エイズ予防財団

背景: 抗 HIV 薬の 2 剤療法 (2DR) の中には、臨床試験において十分なウイルス学的効果が示されているものもあるが、実臨床においては、さまざまな理由で、推奨されている組み合わせ以外の 2DR を施行中の症例もある。また、それらも含めた 2DR 施行中の症例における低レベルのウイルス検出に着目したデータは限られている。

方法: 2020 年 4 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日の間に当院で 2DR による抗 HIV 療法 (ART) を実施した 56 例を対象とし、Blip の頻度および Target Not Detected (TND) 維持率について 2DR 変更前後で比較した。また臨床的背景から Blip や TND 逸脱のリスク因子を検討した。さらに、Blip の頻度および TND 維持率について、3 剤療法 (3DR) 施行中の 210 例と比較した。

結果: 2DR の内訳は、3TC/DTG が 45 例、RPV+CAB が 4 例、その他が 7 例であった。2DR の選択理由は、簡略化が 49 例、腎機能障害が 5 例、副作用による変更が 2 例であった。Blip の頻度や TND 維持率は 2DR 変更前後で有意差はなく、Blip を来した症例や TND を逸脱した症例の臨床的背景には有意な特徴を認めなかった。Blip の頻度は 2DR 変更群と比較し 3DR 継続群のほうが高かったが、TND 維持率は有意差を認めなかった。

考察: 2DR 施行例ではウイルス学的治療失敗例を 1 例も認めず、低レベルのウイルス学的効果も 3DR と比べて非劣性であったことから、実臨床において 2DR は十分な効果が得られるものと考えられた。

キーワード: HIV 感染症, 2 剤療法 (2DR), Blip, Target Not Detected (TND)

日本エイズ学会誌 27: 56-63, 2025

序 文

抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy: ART) の進歩に伴い、HIV 感染症はコントロール可能な疾患となり、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善した¹⁾。ART が開発された当初は、1 剤や 2 剤の抗 HIV 薬による治療では、抗ウイルス効果が十分ではなく、HIV が薬剤耐性を獲得してしまうことが知られており、多剤併用療法が開発された 1990 年代半ば以降、長年にわたり抗 HIV 療法は最低 3 剤の抗 HIV 薬を組み合わせることが必須とされてきた。その後、抗 HIV 薬の進歩で、より強力な抗 HIV 薬が次々と登場することにより、薬物の長期毒性軽減を見据えた 2 剤療法 (2 Drug Regimen: 2DR) が試みられるようになってきた。すでに臨床試験において十分なウイルス学的効果が示されたものもあり^{2,3)}、アメリカ合衆国保健福祉省 (Department of Health and Human Services; DHHS) のガイドライン⁴⁾では 2019 年から、本邦のガイドライン⁵⁾においては 2022 年から、ド

ルテグラビル/ラミブジン (DTG/3TC) が、2DR として初めて初回治療として「大部分の HIV 感染者に推奨される組み合わせ」の 1 つとなった。さらには、持続性注射剤であるカボテグラビル+リルピビルン (CAB+RPV) による 2DR も、ウイルス学的抑制患者における切り替え (stable switch) として従来の 3 剤併用療法 (3DR) との非劣性が証明されている⁶⁾。しかしながら実臨床においては、さまざまな理由で、ガイドライン等で推奨されている組み合わせ以外の 2DR を施行している場合がある。また、多くの臨床試験では、HIV-RNA 量が 50 コピー/mL 未満という基準でウイルス学的効果が評価されているが、さらに低レベルのウイルス検出に着目したデータは限られている。今回われわれは、当院において 2DR 施行中の症例における Blip の頻度や Target Not Detected (TND) の維持率などから、実臨床における 2DR のウイルス学的効果を検証した。

方 法

1. 対象患者

2020 年 4 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日の間に当院を受診した HIV 陽性者のうち 2DR で ART を施行しており、ART

著者連絡先: 遠藤知之 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目 北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室)

2024 年 3 月 21 日受付; 2024 年 11 月 19 日受理

を開始してから2年以上が経過している症例を対象とした。また、抗 HIV 薬に対する薬剤耐性ウイルスを保有する症例、過去にウイルス学的失敗歴がある症例、過去に ART の中断歴がある症例は対象から除外した。

2. 研究方法

本研究は単施設後ろ向き観察研究で、ウイルス学的失敗、Blip の頻度、TND 維持率について 2DR 変更前後で比較した。また、臨床的背景（年齢、2DR 内容、2DR 変更理由、Body mass index（BMI）、AIDS 発症歴、CD4 最低値、治療開始前 HIV-RNA 量）について Blip あり群となし群、TND 維持群と逸脱群で比較した。さらに、ウイルス学的効果について、同時期に当院を受診した 3DR 施行中の症例と比較した。なお、HIV-RNA 量は、ロシュダイアグノスティクス社の COBAS[®] TaqMan HIV-1「オート」(v2.0) を用いて測定し、HIV-RNA 量が 2 回連続して 200 コピー以上検出された場合をウイルス学的失敗、間欠的に 20 コピー以上の HIV-RNA が検出された場合を Blip、HIV-RNA 量が持続的に 20 コピー未満かつ「検出せず (TND)」となっている場合を TND 維持と定義した。また、すべての統計学的解析には、EZ^R⁷⁾ を使用し、2DR 変更前後の対応のある 2 群間の比較には McNemar の正確検定、その他の比較には

Fisher の正確検定を用いた。

3. 倫理的配慮

本研究を実施するにあたり、北海道大学病院の倫理委員会の承認を得た（研究番号：指 023-0184）。

結 果

1. 2DR 施行例の患者背景

研究期間内に当院を受診した HIV 陽性者は 417 例であり、選択基準を満たした 2DR 症例は 56 例で年齢は 29 歳から 86 歳（中央値 47 歳）であった。2DR 施行症例の患者背景を表 1 に示す。2DR の内訳は DTG/3TC が 45 例と最も多く、ついで CAB+RPV が 4 例、DTG+Darunavir/Cobicistat (DRV/c) が 3 例、その他 4 種類の regimen がそれぞれ 1 例であった。2DR 症例はすべて切り替えでの使用で、2DR への変更理由として最も多かったのは治療の簡略化だったが、腎機能障害やその他の副作用のために 2DR に変更した症例もみられた。また、BMI 30 以上の症例が 6 例、AIDS 発症歴のある症例が 19 例、nadir CD4 数が 200/μL 未満の症例が 27 例、初回治療開始前の HIV-RNA 量が 10 万コピー/mL 以上の症例が 20 例であった。

2. 2DR 変更前後のウイルス学的効果

表 1 2DR 施行例の患者背景

	項目	例数
2DR 内訳	DTG/3TC	45 例 (80.4%)
	CAB+RPV	4 例 (7.1%)
	DTG+DRV/c	3 例 (5.4%)
	DTG/RPV	1 例 (1.8%)
	RAL+3TC	1 例 (1.8%)
	RAL+ETR	1 例 (1.8%)
	RPV+DRV/c	1 例 (1.8%)
2DR 変更理由	治療簡略化	49 例 (87.5%)
	腎機能障害	5 例 (8.9%)
	副作用	2 例 (3.6%)
BMI	<30	50 例 (89.3%)
	≥30	6 例 (10.7%)
AIDS 発症歴	なし	37 例 (66.1%)
	あり	19 例 (33.9%)
Nadir CD4 数 (μL)	<200	27 例 (48.2%)
	≥200	29 例 (51.8%)
初回治療開始前 HIV-RNA (コピー/mL)	<10 万	36 例 (64.3%)
	≥10 万	20 例 (35.7%)

2DR, 2 drug regimen; DTG, dolutegravir; 3TC, lamivudine; CAB, cabotegravir; RPV, rilpivirine; DRV/c, darunavir/cobicistat; RAL, raltegravir; ETR, etravirine; BMI, body mass index.

2DR 変更前 1 年間および変更後 1 年間の HIV-RNA 量の推移からウイルス学的効果を評価した (表 2)。2DR 変更後にウイルス学的失敗となった症例は 1 例もなかった。2DR 変更後に Blip をきたした症例や TND を逸脱した症例はやや増加していたが、いずれも統計学的有意差を認めなかった。

3. 2DR 変更後の Blip および TND 逸脱のリスク因子

2DR 変更後に Blip を来した症例や TND を逸脱した症例がやや増加していたことから、それらのリスク因子について臨床的背景から検討した (表 3, 4)。年齢 50 歳前後、2DR の内訳として DTG/3TC とそれ以外、2DR の選択理由が薬剤簡略化とそれ以外、BMI 30 前後、AIDS 発症歴の有無、nadir CD4 値 200 前後、ART 開始前 HIV-RNA 量 10 万前後における Blip 発生の有無および TND 逸脱の有無を比較したが、いずれの項目も有意差を認めなかった。

4. 2DR 変更群と 3DR 継続群のウイルス学的効果の比較

本研究期間中に 3DR を継続していた 210 例の 2023 年 3 月 31 日までの直近 1 年間のウイルス学的効果と 2DR 変更群における 2DR 変更後 1 年間のウイルス学的効果を比較した。なお 3DR 継続群においても、2DR 変更群と同様に ART を開始してから 2 年以上が経過している症例を対象とし、抗 HIV 薬に対する薬剤耐性ウイルスを保有する症例、過去にウイルス学的失敗歴がある症例、過去に ART の中断歴がある症例は対象から除外した。両群におけるウイルス学的効果の比較の結果を表 5 に示す。3DR 継続群ではウイルス学的失敗例が 1 例あり、Blip を来した症例は、2DR 変更群よりも有意に多いという結果であったが、TND の維持率に関しては両群に差を認めなかった。両群における HIV-RNA 量別の経時的変化を図 1 に示す。HIV-RNA 量を 5 段階 (TND, <20 コピー/mL 検出, 20~49 コピー/mL, 50~199 コピー/mL, ≥200 コピー/mL) に分けて経時的に評価したが、いずれの時期においても両群間で統

表 2 2DR 変更前後のウイルス学的効果

	2DR 変更前 (<i>n</i> = 56)	2DR 変更後 (<i>n</i> = 56)	<i>p</i> -Value
ウイルス学的失敗なし	56 例 (100%)	56 例 (100%)	1.000
ウイルス学的失敗あり	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	
Blip なし	48 例 (85.7%)	44 例 (78.6%)	0.423
Blip あり	8 例 (14.3%)	12 例 (21.4%)	
TND 維持	24 例 (42.9%)	19 例 (33.9%)	0.404
TND 逸脱	32 例 (57.1%)	37 例 (66.1%)	

表 3 2DR 変更後の Blip 発生のリスク因子

	項目	Blip なし	Blip あり	<i>p</i> -Value
年齢	<50 歳	24 例	6 例	1.000
	≥50 歳	20 例	6 例	
2DR 内訳	DTG/3TC	35 例	10 例	1.000
	その他	9 例	2 例	
2DR 変更理由	治療簡略化	39 例	10 例	0.635
	その他	5 例	2 例	
BMI	<30	39 例	11 例	1.000
	≥30	5 例	1 例	
AIDS 発症歴	なし	30 例	7 例	0.516
	あり	14 例	5 例	
Nadir CD4 値	<200/μL	19 例	8 例	0.199
	≥200/μL	25 例	4 例	
初回治療開始前 HIV-RNA (コピー/mL)	<10 万コピー/mL	30 例	6 例	0.313
	≥10 万コピー/mL	14 例	6 例	

表 4 2DR 変更後の TND 逸脱のリスク因子

	項目	Blip なし	Blip あり	p-Value
年齢	<50 歳	10 例	20 例	1.000
	≥50 歳	9 例	17 例	
2DR 内訳	DTG/3TC	14 例	31 例	0.481
	その他	5 例	6 例	
2DR 変更理由	治療簡略化	17 例	32 例	1.000
	その他	2 例	5 例	
BMI	<30	18 例	32 例	0.652
	≥30	1 例	5 例	
AIDS 発症歴	なし	12 例	25 例	0.772
	あり	7 例	12 例	
Nadir CD4 値	<200/μL	9 例	18 例	1.000
	≥200/μL	10 例	19 例	
初回治療開始前 HIV-RNA (コピー/mL)	<10 万コピー/mL	14 例	22 例	0.382
	≥10 万コピー/mL	5 例	15 例	

表 5 2DR 変更群と 3DR 継続群のウイルス学的効果の比較

	2DR 変更群 (n=56)	3DR 継続群 (n=210)	p-Value
ウイルス学的失敗なし	56 例 (100%)	209 例 (99.5%)	1.000
ウイルス学的失敗あり	0 例 (0.0%)	1 例 (0.5%)	
Blip なし	44 例 (78.6%)	118 例 (56.2%)	0.002
Blip あり	12 例 (21.4%)	92 例 (43.8%)	
TND 維持	19 例 (33.9%)	62 例 (29.5%)	0.518
TND 逸脱	37 例 (66.1%)	146 例 (70.5%)	

計学的有意差を認めなかった。

考 察

近年, 2DR に関する数々の大規模試験の結果が報告されている。代表的なものを列挙すると, ウイルス学的抑制患者における切り替え (stable switch) としての DTG+RPV 群と 3DR 継続群を比較した SWORD-1, 2 試験²⁾, stable switch としての DTG+3TC 群と TAF ベースの 3DR 継続群を比較した TANGO 試験⁸⁾, 初回治療としての DTG+3TC 群と DTG+TDF/FTC 群を比較した GEMINI-1, 2 試験³⁾, stable switch としての持続性注射剤の CAB+RPV 群と既存の内服治療継続群を比較した ATLAS 試験⁶⁾ などがある。いずれの試験においても HIV-RNA 50 コピー/mL 未満で定義されたウイルス学的成功率は対照群と比較して 2DR 群の非劣性が証明されている。現在 HIV-RNA 量の評価として

本邦で広く使用されている COBAS[®] TaqMan HIV-1 「オート」(v2.0) は, HIV-RNA 量を 20 コピー/mL まで定量的に測定することが可能であり, さらに 20 コピー/mL 未満かつウイルスが検出されない TND という定性的な評価も可能である。今回のわれわれの検討においては, 多くの臨床試験で検討されている 50 コピー/mL 未満よりもさらに低レベル, すなわち HIV-RNA 20 コピー/mL 未満および TND 維持率でウイルス抑制効果を評価した。

本研究の対象となった 2DR 施行症例はすべて切り替え症例であったが, 2DR 変更後もウイルス学的失敗は 1 例もみられなかった。また, 治療開始後 2 年未満のため今回の解析対象とはならなかったが, 初回治療として 2DR を施行した 1 例においても治療開始後 HIV-RNA は良好にコントロールされていた。実臨床では, 治療簡略化を目的とした stable switch だけではなく, 腎機能障害や副作用など

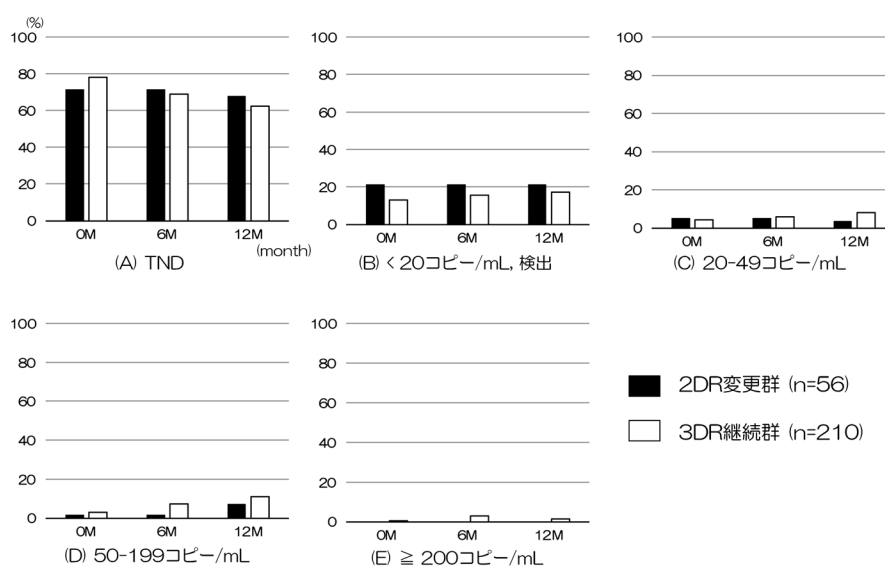


図 1 2DR 変更群および 3DR 継続群における HIV-RNA 量別の経時的変化

により 2DR を選択する場合もある。さらに、大規模試験で有効性が証明された組み合わせ以外での 2DR とせざるを得ない場合もある。本検討においては、DTG+DRV/c⁽⁹⁾、DTG/RPV⁽¹⁰⁾、RAL+3TC⁽¹¹⁾、RAL+ETR⁽¹²⁾、RPV+DRV/c⁽¹³⁾などの 2DR で治療を受けている症例がいたが、いずれの組み合わせもパイロット試験や小規模な比較試験などにおいて、維持療法での有効性や安全性に関して問題は生じていない。本検討においても、少数例ではあるがそれらの 2DR でのウイルス学的失敗例はなく、Blip の発生頻度や TND 逸脱率は、代表的な 2DR である DTG/3TC で治療を受けている症例と同等であった。

今回の検討では、3DR 継続群において 2DR 変更群よりも有意 Blip の頻度が高いという結果であったが、本試験は無作為試験ではないため、2DR に変更した際のバイアス、すなわち、ウイルス学的により安定した症例が 2DR に変更された可能性が考えられる。実際、DTG/3TC による 2DR が処方可能になった当初、当院で stable switch として DTG/3TC に変更する際には、厳しめの基準を設定していた。すなわち、本研究における 2DR 群と 3DR 群の共通の除外基準（抗 HIV 薬に対する薬剤耐性ウイルスを保有する症例、過去にウイルス学的失敗歴がある症例、過去に ART の中断歴がある症例）以外にも、HIV-RNA 量が 12 カ月以上検出限界以下（ただし 50 コピー/mL 未満の Blip は 1 回まで許容）を満たすことや、CD4 数が 12 カ月以上 200/ μ L 以上を満たすことを DTG/3TC に変更する目安としていた。現在は 2DR に変更する際の適格基準は大幅に緩和しているが、本研究の対象となった期間は、2DR 群にそのような厳格な基準を満たした症例が多かったことが、

3DR 継続群のほうが Blip の頻度が有意に高かった一因の可能性もある。また、2DR 変更後に Blip をきたした症例や TND を逸脱した症例が 2DR 変更前よりもやや増加していたことに関しても、治療変更基準が厳しめで、変更前は Blip が少ないことが前提となっていたため、治療変更前後を比較すると治療変更後の Blip が目立ってしまった可能性がある。いずれにしても有意な増加ではなく、ウイルス学的治療効果の低下によるものではないと考えられる。

一部の 2DR では、BMI 30 以上が治療失敗のリスク因子となる可能性が示唆されているが⁽⁶⁾、本検討では、Blip 発生や TND 逸脱という低レベルのウイルス学的評価においても BMI を含めリスクとなる因子を認めなかった。

多くの 3DR は、B 型肝炎 (HBV) に対する抗ウイルス作用を持つ薬剤が 2 剤含まれている。一方で 2DR は抗 HBV 作用を持つ薬剤が 1 剤もしくは入っていない。そのため、HBs 抗原陽性例や HBV-DNA 陽性例は通常 2DR の適応にならない。当院においても、HBs 抗原陽性例や HBV-DNA 陽性例は 2DR への変更は不可としているが、HBV 未感染例 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体がいずれも陰性) や HBV 既感染例 (HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBV-DNA 陰性) は 2DR への変更を可としている。ただし、HBs 抗体陰性の症例に関しては原則 HBV ワクチン接種を行うこととしている。ワクチン接種後に HBs 抗体が陽転化しなかった 2DR 施行症例もいるが、現在まで HBV の新規感染や HBV の再活性化は 1 例も認めていない。GEMINI-1, 2 試験⁽³⁾においても、HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陽性、HBV-DNA 陰性例は、DTG/3TC に切り替えられていることも考慮すると、HBV のステータスに関しては、

HBs 抗原陽性や HBV-DNA 陽性症例以外は、幅広く 2DR の適応があると考えらる。

長期合併症の軽減という観点から 2DR に変更することのメリットは、現時点ではまだエビデンスに乏しいものの、3DR と同等の効果が得られるのであれば、抗 HIV 薬の簡略化は望ましいと考えられる。特に、近年は HIV 陽性者の高齢化に伴うポリファーマシーも問題となっており¹⁴⁾、そのような観点からも抗 HIV 薬の成分数軽減は望ましいと考えられる。また 2DR は 3DR と比較して薬価が約 2/3 程度になることから医療費削減という医療経済的観点でのメリットもある。日本を含む 24 カ国の成人 HIV 陽性者 2,112 人を対象としたアンケート調査において、66.6% が「薬剤による長期の影響が心配である」と回答し、73.1% が「ウイルス学的効果が同等であれば、より少ない薬剤成分数による ART への切り替えに前向きである」と回答している¹⁵⁾。このように、HIV 陽性者にとっても薬剤数の軽減は好ましいと考えていることがわかる。実臨床においては、薬剤耐性や HBs 抗原または HBV-DNA 陽性などで 2DR が適応とならない症例も少なくないが、そのような症例を除けば多くの症例において 2DR は選択可能な regimen であると考えられる。長年にわたり「抗 HIV 薬は 3 剤以上必要である」ということが HIV 治療における常識となっていたことから、2DR の有効性に対する懸念を払拭することが困難であった医療者も多いと考えられるが、臨床試験において非劣性が示されている 2DR regimen が徐々に増えてきており、2DR を選択する際の治療効果に対する懸念は減ってきていると思われる。今回、低レベルのウイルス量の評価でも治療効果には問題がなかったことから、実臨床においても 2DR は積極的に考慮すべき治療法の 1 つであると考えられた。

本研究の Limitation としては、治療変更前後の約 1 年間という短期間の比較であり、長期的な評価はできていないこと、症例数が限られており、個々の 2DR レジメンについての有効性の評価はできていないこと、2DR に変更することのメリットについては未評価であることなどがあり、今後さらなる検討が必要である。

結 語

2DR 施行例において、ウイルス学的治療失敗例を 1 例も認めず、HIV-RNA 20 コピー/mL 未満や TND 維持率という低レベルのウイルス学的効果の評価でも 3DR と比較して非劣性であったことから、実臨床においても 2DR は選択可能な治療法であると考えられた。

謝辞

本研究にご協力いただきました皆様に深謝いたします。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Lohse N, Obel N : Update of survival for persons with HIV infection in Denmark. *Ann Intern Med* 165 : 749-750, 2016.
- 2) Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, Blair EA, Angelis K, Wynne B, Vandermeulen K, Underwood M, Smith K, Gartland M, Aboud M : Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 391 : 839-849, 2018.
- 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) DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2019.
- 5) 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.
- 6) Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Gorgolas Hernandez-Mora M, Pokrovsky V, Girard PM, Oka S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Baumgarten A, Masia M, Latiff G, Griffith S, Harrington CM, Hudson KJ, St Clair M, Talarico CL, Patel P, Cutrell A, Van Eygen V, D'Amico R, Mrus JM, Wu S, Ford SL, Chow K, Roberts J, Wills A, Walters N, Vanveggel S, Van Solingen-Ristea R, Crauwels H, Smith KY, Spreen WR, Margolis DA : Long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance therapy: week 48 pooled analysis of phase 3 ATLAS and FLAIR trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 85 : 498-506, 2020.
- 7) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48 : 452-458, 2013.
- 8) 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.
- 9) Spinner CD, Kummerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, Krznaric I, Scholten S, Jensen B, Wyen C, Viehweger M, Lehmann C, Sprinzl M, Stoeckl A, Bickel M, Jessen H, Obst W, Spornraft-Ragaller P, Khaykin P, Wolf E, Boesecke C, Group DS : Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: a randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: the DUALIS study. *Open Forum Infect Dis* 7 : ofaa356, 2020.
 - 10) Nasreddine R, Yombi JC, Darcis G, Florence E, Allard SD, De Scheerder MA, Henrard S, Demeester R, Messiaen P, Ausselet N, Loeckx M, Delforge M, De Wit S : Belgian research on A, consortium HIV. Efficacy, durability, and tolerability of dolutegravir/lamivudine and dolutegravir/rilpivirine for the treatment of HIV in a real-world setting in Belgium. *HIV Med* 24 : 267–278, 2023.
 - 11) de Lazzari E, Lonca M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanch J, Inciarte A, Tricas A, Rodriguez A, Martinez-Rebollar M, Laguno M, Mallolas J, Sanchez-Palomino S, Plana M, Blanco JL, Martinez E : A 24-week pilot study of dual maintenance therapy with raltegravir and lamivudine. *AIDS* 33 : 1891–1896, 2019.
 - 12) Calin R, Paris L, Simon A, Peytavin G, Wirten M, Schneider L, Valantin MA, Tubiana R, Agher R, Katlama C : Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 17 : 1601–1604, 2012.
 - 13) Di Cristo V, Adorni F, Maserati R, Annovazzi Lodi M, Bruno G, Maggi P, Volpe A, Vitiello P, Abeli C, Bonora S, Ferrara M, Cossu MV, Oreni ML, Colella E, Rusconi S : 96-week results of a dual therapy with darunavir/ritonavir plus rilpivirine once a day vs triple therapy in patients with suppressed viraemia: virological success and non-HIV related morbidity evaluation. *HIV Res Clin Pract* 21 : 34–43, 2020.
 - 14) Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Greater burden of chronic comorbidities and co-medications among people living with HIV versus people without HIV in Japan: a hospital claims database study. *J Infect Chemother* 25 : 89–95, 2019.
 - 15) 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.

The Frequency of Blip and the Maintenance Rate of Target Not Detected (TND) in HIV-Positive Individuals Treated with a Two-Drug Regimen

Tomoyuki ENDO^{1,2)}, Hideki GOTO^{1,2)}, Toshihiro MATSUKAWA^{1,2)}, Takahide ARA^{1,2)},
Yuta HASEGAWA^{1,2)}, Keito SUTO^{1,3)}, Toru MIYAJIMA^{1,3)},
Jun NAGAI^{1,3)} and Takanori TESHIMA^{1,2)}

¹⁾ Department of Hematology, and ²⁾ HIV Infection Medical Support Center,
Hokkaido University Hospital,

³⁾ Japan Foundation for AIDS Prevention

Background : Some 2-drug regimens (2DR) for HIV have demonstrated sufficient virological efficacy in clinical trials. However, alternative 2DR combinations, beyond the recommended ones, are used for various reasons in real-world setting. The data focusing on low-level virus detection in cases undergoing 2DR, including those using non-standard combinations, is limited.

Methods : This study focused on 56 individuals who underwent antiretroviral therapy (ART) with 2DR in our hospital between April 1, 2020, and March 31, 2023. We compared the frequency of blips and the maintenance rate of target not detected (TND) before and after the change to the 2DR, and examined the risk factors for blips and TND deviation from a clinical background. Furthermore, we compared the frequency of blips and the maintenance rate of TND between cases undergoing 2DR and 210 cases undergoing three-drug regimens (3DR).

Results : The 2DR group included 45 cases of 3TC/DTG, 4 cases of RPV+CAB, and 7 other cases. Reasons for switching to 2DR were drug simplification in 49 cases, renal dysfunction in 5 cases, and adverse effects in 2 cases. The frequency of blips and the maintenance rate of TND showed no significant differences before and after switching to 2DR, and there were no significant characteristics observed in the clinical backgrounds of cases experiencing Blips or deviating from TND. The frequency of blips was higher in the 3DR group compared to the 2DR group, but no significant difference was observed in the maintenance rate of TND.

Discussion : With no virological treatment failures observed and non-inferior low-level virological effects compared to 3DR, 2DR was considered effective in real-world clinical practice.

Key words : HIV infection, 2-drug regimen, blip, target not detected (TND)