

- Sato T, Chiba T. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):649-56. PMID: 17470833.
11. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006;49(1-2):82-90. PMID: 16166794.
 12. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, Kanda T, Kashiwagi T, Inoue A, Kato M, Oshima A, Kinoshita Y, Kamada T. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer.* 2000;87(5):741-9. PMID: 10925370.
 13. Yatsunami H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15 Suppl:E111-6. PMID: 10921392.
 14. Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, Yabuuchi T, Nakao M, Matsunaga T, Kojima J, Tanaka S. Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol.* 2000;10(4):234-40. PMID: 10959605.
 15. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131(3):174-81. PMID: 10428733.
 16. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology.* 1999;29(4):1124-30. PMID: 10094956.
 17. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, Maeda Y, Shirai Y, Fukuzaki T, Kaji I, Ishikawa H, Matsuda Y, Nishikawa M, Seki K, Matsuzawa Y. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):94-9. PMID: 9669992.
 18. Kuwana K, Ichida T, Kamimura T, Ohkoshi S, Ogata N, Harada T, Endoh K, Asakura H. Risk factors and the effect of interferon therapy in the development of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis in 343 patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12(2):149-55. PMID: 9083916.
 19. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Miyakawa Y, Kumada H. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol.* 2006;78(4):459-65. PMID:

16482557.

20. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Kumada H, Tanaka A, Harada H. Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol.* 2006;44(6):1089-97. PMID: 16618514.
21. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med.* 2005;142(2):105-14. PMID: 15657158.
22. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kawai S, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Lower incidence of hepatic failure than hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2005;25(4):772-8. PMID: 15998428.
23. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, Habu D, Tanaka T. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet.* 2001;357(9251):196-7. PMID:11213099.
24. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346(8982):1051-5. PMID: 7564784.
25. 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告書 2004-2005. *肝臓* 2010;51(8):460-484.

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究
分担研究報告書

- I. B型慢性肝炎に対する標準治療についての医療経済分析の先行研究調査
II. C型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法の費用対効果分析

研究分担者 石田 博（山口大学医学部附属病院医療情報部・准教授）

研究要旨：1. B型慢性肝炎に対する標準治療にはインターフェロン(IFN)に加え、Lamivudine や Entecavir などの抗ウイルス薬が用いられており、海外では費用対効果分析が行われているが、日本ではその報告を認めなかった。我が国における B 型慢性肝炎に対する治療ガイドラインに沿った抗ウイルス療法を中心に海外における医療経済評価を行うために、先行研究について文献調査を行った。検索された 39 論文における基本的な自然歴モデルは慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植であり、HBe 抗原陽性肝炎であれば抗原陰転化率、HBe 抗原陰性肝炎では、HBV DNA 量低下、あるいは、検出不可率によって治療効果が比較され、モデルにおいては、それらの結果による肝硬変、肝細胞癌への進展リスクによってモデル化されたものであった。抗ウイルス薬剤毎の効果(QALY 増加)は IFN < Lamivudine < Pegylated IFN < Entecavir(長期)と言った結果で、これらの増分費用対効果比は高額であることは少なく、十分に費用対効果の優れた治療である結果であった。

2. 昨年に構築した C 型肝炎モデルをもとに Telaprevir, PegylatedIFN, Rivabirin による 3 剤併用療法(TT)と従来の 2 剤併用(DT)との費用対効果分析を行った。熊田らの TT と DT の RCT における持続的ウイルス反応 (SVR)、副作用の違いをもとに生涯における分析の時間軸で検討を行った結果、生涯医療費は DT に比べ軽減し QALY が上回る結果であった。この結果は感受性分析でもロバストであった。

I. B型慢性肝炎に対する標準治療についての医療経済分析の先行研究調査

A. 研究目的

B 型慢性肝炎(以下、CHB)は、主な感染経路であった母子感染の予防が進んだことで若年者の感染率は激減しているが、50 才以降では年代毎に約 0.5%~1%の HBV キャリア率を有し、全体では約 150 万のキャリアが存在するとされる。その中で、B 型慢性肝炎から肝硬変への進展は年率 2%、慢性肝炎からの発癌は年率 0.5-1%、B 型肝硬変からの発癌は年率 3-5%と報告されている。[1] 現在の CHB に対する治療は、免疫賦活療法と抗

ウイルス療法であり、HBV ウイルス量の減少ならびに HBe 抗原、さらには HBs 抗原の陰性化を目標に行われている。そして、平成 23 年度 B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドラインでは、35 歳未満の CHB の治療は、drug free、最終的には HBs 抗原陰性化を目指してインターフェロン(IFN)単独治療あるいは核酸アナログ・IFN の Sequential 療法を基本とする。また、35 歳以上では、HBV DNA の持続的陰性化および ALT 値の持続正常化を目指して核酸アナログ製剤（初回核酸アナログ製剤 Entecavir、Lamivudine および Entecavir の耐性症例は Lamivudine+Adefovir 併用療法）

を長期投与あるいは核酸アナログと IFN を使用し、HBs 抗原陰性化を目指すとされている。そこで、CHB に対する標準治療の費用対効果分析を行うにあたり、国内外の先行研究についての文献調査を行った。

B. 研究方法

1) 文献検索：海外の文献検索については MEDLINE および、CEA Registry[2], Center for Review and Dissemination (CRD)[3] のデータベース検索を行った。また、国内の文献については医中誌 [4] での検索を行った。

2) 情報抽出：書誌情報以外に、分析の視点、対象患者、IFN を含む抗ウイルス療法薬の種類、評価モデルの種類、自然歴における病態推移確率、効果データ、効用値データ、結果について抽出を行った。

C. 研究結果

1) MEDLINE 検索で得られた 121 論文のうち、タイトルなどから論文取得に至らなかった、あるいは取得できなかった論文 10、CEA Registry および CRD から追加の 16 論文の 127 論文を取得し、さらに内容から最終的に 39 の CHB の治療に関する CEA 論文について精査した。

(Figure1) 尚、医中誌では該当する論文が検索されなかった。(Figure2)

39 論文 (Table1) の研究が実施された国は、アメリカ 10 論文、イギリス、台湾、香港を含む中国が各 4 論文、以下、オーストラリア、ブラジルが各 3 論文、カナダ、スペイン各 2 論文であった。

対象となった抗ウイルス薬は、Lamivudine 耐性となった場合の二次薬での活用を含め、IFN- α および Peg-IFN が 20 論文 (5 論文で双方をみている。)、Lamivudine 33 論文、Entecavir 20 論文、Adefovir 18 論文、Tenofovir 9 論文、Telbivudine 7 論文であった。抗ウイルス療法で陰性化した症例に対して IFN 投与を行う、いわゆる Sequential 療法の費

用対効果分析例は見られなかった。また、日本のガイドラインでの 35 才で区別した治療戦略での検討も見られなかった。

解析の視点は、記載のないもの以外は全て保険支払い者の立場であり、記載のないものや一部、社会の立場 (Societal) と記載した論文も含めて、含まれる費用は直接医療費のみであった。

解析手法は全て判断樹およびマルコフモデルを活用した検討で、特に解析の時間軸が短期間のもの (1~10 年) では判断樹分析が主であり、それ以上の期間のものでは Markov モデルが主であった。

1. 自然歴モデルとその推移確率 (Table2)

モデルの中核をなす自然歴モデルにおける健康病態は、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植、そして、死亡である。それぞれ、推移確率 (年間) を HBeAg の陽性、陰性に分けたもの、その両方を一緒にしたものを用いられていた。また、HBsAg が陰性の場合となった場合には、基本的に慢性肝炎からの進展がないと前提していたが、3 論文で 0.0008~0.01 とするものも見られた。そして、HBeAg 陽性肝炎の場合には、基本的に HBeAg 陰転化、さらには HBsAg の陰転化の有無によって、慢性肝炎からの代償性肝硬変や肝細胞癌へ推移が異なるという前提のモデル形式が一般的である。

2. 治療効果のモデル化

インターフェロン製剤、および、抗ウイルス薬における効果は、HBeAg の陰性化 (Seroconversion)、あるいは、HBVDNA 反応 (検出感度以下状態になること) をアウトカムとし、その状態の有無と肝硬変や肝細胞癌 (以下、肝合併症) への推移確率の違いを関連づけるものが多いが、2006 年の Chen らの未治療患者での研究 (REVEAL-HBV) [5] 以降、長期経過での Seroconversion の不安定性もあり、HBVDNA の絶対量別の肝合

併症に対するリスク比で推移をモデル化する研究が増えつつある。さらに HBeAg 陰性の肝炎では、REVEAL-HBV の結果を用いるものもみられたが、HBVDNA 量が検出感度以下となることをアウトカムとするものが多かった。

3. 効用値の適用(Table3)

効用値は、初期の論文では専門家の推定によるものであったが、2008 年以降は多くが Levy らの国際多施設研究による効用値を用いていた。各健康状態の効用値の平均は、慢性肝炎・活動性肝炎では 0.81、HBeAg 陰性では 0.97、HBsAg 陰性では 0.93、代償性肝硬変 0.77、非代償性肝硬変 0.40、肝細胞癌 0.43 といった値であった。(Table 4)

4. 費用対効果分析結果

費用対効果分析結果は Table4, 5 に示すとおりである。効果からみると、Interferon, Lamivudin, PegIFN, Entecavir の順であるが、同じ CHB においても HBeAg 陽性よりも陰性の方が増分費用対効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) は高い傾向にあった。しかし、日本で使用可能な IFN-alpha、PegIFN、Lamivudine、Entecavir の結果について、表にまとめた。増分費用対効果比の \$5 万/QALY とした場合に、それを超えるような結果は認めなかった。

【考察】

慢性 B 型肝炎の治療は、C 型肝炎と同様に Interferon や PegIFN も用いられるが、いわゆる持続的ウイルス陰性となることは少なく、治療により一旦、HBeAg が陰転化しても、治療後に再度、陽性になることもあり、いくつかの研究 (Lacy L, Spackman DE ら) では、再陽性化を含んだモデルとしている。また、長期にわたる治療効果のエビデンスがないことから HBeAg の陰転化による自然歴の効果は、自然に HBeAg が陰転化した場合

と同じ肝合併症進展率を前提としたモデルを用いて検討しているものが多かった。また、HBeAg 陰性肝炎では、HBVDNA 量の陰性化をエンドポイントとして、その後の肝合併症の検出感度以下とするものが多かったが、それも治療後には再活性化する場合が多く、短期の治療効果期間のみで費用対効果を見ているものもあった。今後、長期の抗ウイルス薬治療における効果や副作用などのエビデンスが必要である。

尚、日本における B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法に関する費用対効果を検討した論文は認めず、今後、この領域での臨床研究をベースとした費用対効果解析は重要と考えられた。

II. C 型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬を含む 3 剤併用療法の費用対効果分析 -プレリミナリー解析結果-

【研究目的】

平成 23 年度の C 型慢性肝炎に対する標準的治療ガイドラインにおいて、同年 11 月から抗プロテアーゼ阻害薬として保険収載された Telaprevir(テラビック®) がジェノタイプ I 型(GT1)HCV に対する標準的治療薬に加えられた。Telaprevir は、それまでの標準治療薬であった Pegylated interferon, Rivabirin と 3 剤併用がされ、それぞれ 12、24、24 週間の治療期間となっている。GT1HCV の患者では、それまでの 2 者では 40~50%の持続的ウイルス反応(SVR)であったのに対して、3 剤併用では 73%の SVR 率が報告されている。[6]そこで、3 剤併用(TT)と 2 剤併用(DT)を比較した費用対効果分析のプレリミナリーな解析を行った。

【方法】

Telaprevir を含む TT と費用対効果を検討する対照は DT とし、後者は、治療後 12W 以降 24 週までに HCV ウイルスが陰性となった患者 (LVR) にはさらに 48 週の

治療、すなわち、全体で 72 週の治療を行うオプション (DT+) を置いた (Figure 3)。分析の視点は、医療費支払い者の立場で行い、直接医療費のみを考慮に入れた。

(Table 6)

分析モデルは昨年度の報告と同様の Markov モデルを用いた。組み入れられた自然歴における健康状態は、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植である。治療効果により慢性肝炎から SVR となった場合は、それ以上の線維化の進展はないが、一部、肝細胞癌を併発すると前提した。

モデルは、24 週サイクルで分析時間軸は生涯、将来の割引率を年 3% とし、対象のコホートは 50 才で男女比は 1 とした。

日本における TT と DT+ の直接の比較試験はなかったため、TT と DT を直接比較の RCT に DT+ と DT を比較した研究を組み合わせた。また、TT で問題となる副作用として皮膚障害については、入院医療費のみ加えた。

費用は、山口大学附属病院に受診あるいは入院となった肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変症、および、肝細胞癌患者の年間医療費を推定し、肝移植については文献から取得した。また、効用値は大学病院に勤務する専門医から得たデータを用いた。

【結果】

今回のプレリナリーモデルでは、最終的な TT および DT+ の SVR 獲得率は、それぞれ、0.72 および 0.48 と推定された。それにより、無治療群 (自然歴群) との比較では、TT と DT+ は、生涯における肝硬変の進展をそれぞれ 74%、53% 減少させ、肝細胞癌の進展を 63%、46% 抑制すると推定された。(Figure 4)

また、TT 群は DT+ 群と無治療群と比較して、生涯医療費でそれぞれ、120 万円、および、60 万の軽減が見込まれ、質調整年 (QALY) において 0.77、2.69 の増加となると推定された (Figure 5)。感受性分

析では、主たる変数での一次元感度分析 (トルネード分析: Figure 5)、および、全ての自然歴および費用をそれぞれ半減にしたベストケース、それぞれ 1.5 倍にしたワーストケースシナリオ、および、確率的感受性分析結果でも同様であった。(Figure 6)

【考察】

今回の検討は、旧モデルでの検討である点、TT は GT 1 HCV を有する患者であっても高い SVR をもたらすものとして保険収載されたものであり、費用対効果のプレリナリーの結果で良好な結果が得られた。一方で、既存の重篤な薬剤性皮膚障害に加えて、急性腎機能障害など報告されており、今後の副作用情報の集積によっては今回の結果は代わりうるものである。また、従来 DT あるいは DT+ でも SVR に至る患者も少なくはないため、IL28B などの患者側の遺伝子多型によるインターフェロンへの反応が異なるというエビデンスも集積されてきていることから、今後、IL28B 等の検査結果によりテーラメードの治療選択がなされることから、そのガイダンスを用いた最適な治療選択について検討を行っていく必要がある。さらに、今回の自然歴モデルにおける遷移確率は文献等によって収集したが、今後は本研究プロジェクトにおける自然歴モデルを用いた再解析を行う必要がある。

E. 参考文献

- [1] 田中 純子, 松尾 順子 B 型肝炎 我が国における B 型肝炎の疫学 国際比較を含めて 日本臨床 69 巻増刊 4 Page327-334
- [2] URL: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>.
- [3] URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutNHSEED.asp>
- [4] URL: <http://www.jamas.or.jp/>
- [5] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL,

et.al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.

JAMA.2006;295(1):65-73.

- [6] Kumada H, Toyota J, Okanoue T. et. al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan J Hepatol. 2012;56(1):78-84

F. 研究発表

1. 論文発表

石田 博、末永利一郎 坂井田功ら、
C型慢性肝炎ジェノタイプ 1b 高ウイルス量患者への PegIFN/RBV 併用療

法における 48 週標準治療と 72 週延長療法との費用対効果比較 医療情報学 2012; 32 Suppl. p336-339

(第 30 回医療情報学会学術集会論文集)

2. 学会発表

Haku Ishida, Isao Sakaida, Shuji Terai, et. al. Cost-effectiveness of telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan ISPOR Europe 2012 November 3 (Berlin)

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

Figure 1 MEDLINE・CEA Registry・CRD 検索

Search	Query	Items found
#13	Search (#3 AND #4 AND #12)	121
#12	Search (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	208821
#11	Search sequential[All field]	91092
#10	Search "adefovir"[Supplementary Concept] OR "adefovir"[All Fields]	1844
#9	Search "lamivudine"[Supplementary Concept] OR "lamivudine"[All Fields]	7541
#8	Search "entecavir"[Supplementary Concept] OR "entecavir"[All Fields]	1040
#7	Search (#5 OR #6)	111051
#6	Search (interferon-beta[Supplementary Concept] OR "interferon beta"[All Fields])	8316
#5	Search (interferons[MeSH Terms] OR interferon-alpha[Supplementary Concept] OR "interferon alpha"[All Fields])	110093
#4	Search ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms])	573859
#3	Search (#1 AND #2)	24624
#2	Search chronic[All Fields]	895092
#1	Search ("hepatitis b"[MeSH Terms] OR "hepatitis b"[All Fields] OR hbv[All Fields])	74100

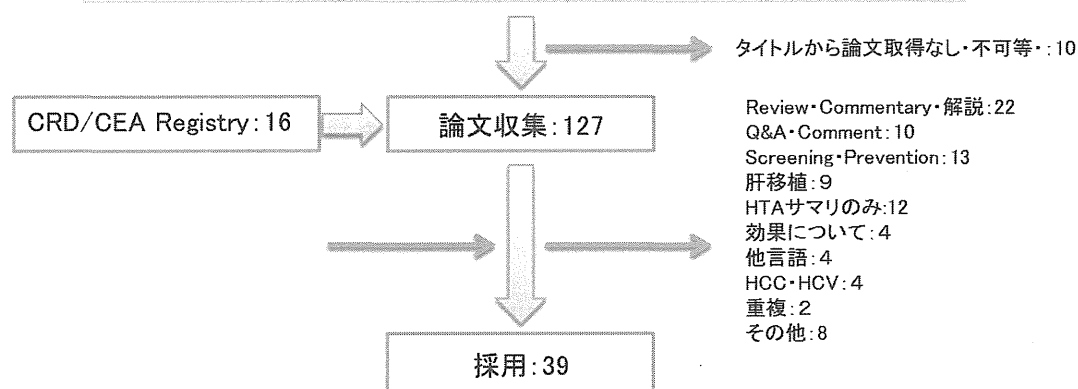


Figure2 医学中央雑誌検索

	検索用語	検索数
#1	(肝炎-B型/TH or b型肝炎/AL)	26,211
#2	慢性/AL	279,881
#3	#1 and #2	7,650
#4	(費用効果分析/TH or 費用対効果/AL)	3,477
#5	(医療経済学/TH or 医療経済/AL)	9,654
#6	#4 or #5	12,473
#7	#3 and #6	7

↓
該当する論文なし

Table 1 文献リスト(1)

No	Author	Pub. Year	Country	Target Cohort	Age, male ratio of Cohort	Comparators	Perspective of Analysis	Model	Time Horizon	Discount rate/y	Journal
1	Wong JB	1995	USA	HBeAg(+) CHB /cirrhosis (-)	35 yo	1. IFN alpha-2b 2. Standard care	Societal(Only direct cost)	Markov	Lifetime	5%	Ann Intern Med. 1995 May 1;122(9):664-75.
2	Louis-Jacques O	1997	USA	HBeAg(+)CHB /cirrhosis (-)	2 yo, 12 yo, 25 yo	1. Standard care 2. IFN alpha	Not described, Only direct cost	Markov	Lifetime	5%	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Jan;24(1):25-32.
3	Crowley SJ	2000	Australia	HBeAg(+) CHB /cirrhosis (-)	30 yo (Male:70%)	1. No treatment 2. Lamivudine 3. IFN alpha	Australian healthcare	Markov	70years	5%	Pharmacoeconomics. 2000 May;17(5):409-27.
4	Brooks EA	2001	USA	CHB	-	1. IFN alpha 2. Lamivudine	Third-party payer/health care provider	Decision Tree	1year	-	Am J Manag Care. 2001 Jul;7(7):677-82.
5	Aggarwal R	2002	India	HBeAg(+) CHB /IFN naïve & previously teated	30 yo	1. No treatment 2. IFN alpha	Not described, Only direct cost	Decision Tree	30years	3, 5%	Natl Med J India. 2002 Nov-Dec;15(6):320-7.
6	Crowley S	2002	Australia	HBeAg(+)CHB	30 yo (Male:70%)	1. No antiviral treatment 2. Lamivudine and IFN alpha 3. IFN alpha	Australian health-care provide	Markov	70years	5%	J Gastroenterol Hepatol. 2002 Feb;17(2):153-64.
7	Orlewska E	2002	Poland	HBeAg(+)CHB/cirrhosis(-)/IFN-alpha naïve	30-50 yo (Male:40%)	1. No antiviral treatment 2. Lamivudine→IFN alpha if not eligible 3. IFN alpha→Lamivudine if not eligible 4. IFN alpha	healthcare payes's perspective	Markov	1year	-	Value Health. 2002 Sep-Oct;5(5):405-21.
8	Pwu RF	2002	Taiwan	HBeAg(+)CHB/cirrhosis(-)	35 yo	1. No treatment 2. IFN alpha	Societal(Only direct cost)	Markov	Lifetime	3%	J Formos Med Assoc. 2002 Sep;101(9):632-41.
9	Kanwal F	2005	USA	CHB/ 55% HBeAg(-)	40 yo	1. No treatment 2. IFN monotherapy 3. Lamivudine monotherapy 4. Adefovir monotherapy 5. Lamivudine→ Adefovir on resistance	Third-party payer.	Decision Tree	Lifetime	3%	Ann Intern Med. 2005 May 17;142(10):821-31.
10	Buti M	2006	Spain	HBeAg(-)CHB	-	1. Lamivudine 2. Adefovir dipivoxil	Spanish Public Health System	Markov	4years	3%	Aliment Pharmacol Ther. 2006 Feb 1;23(3):409-19.
11	Kanwal F	2006	USA	HBV cirrhosis(50%)/decompensated cirrhosis (50%)	50 yo	1. No treatment 2. Lamivudine monotherapy 3. Adefovir monotherapy 4. Lamivudine→Adefovir on resistance 5. Entecavir monotherapy 6. Lamivudine→Entecavir on resistance	Third party payer	Markov	Lifetime	Cost 3%	Am J Gastroenterol. 2006 Sep;101(9):2076-89.
12	Shepherd J	2006	UK	CHB	HBeAg(+): 31 yo/ Male:23% HBeAg(-): 40 yo/ Male:19%	1. Adefovir 2. PegIFN-2a 3. IFN alpha 2a/2b 4. No Treatment 5. Sequential treatment(IFN/PegIFN→Lamivudine, IFN/PegIFN→Adefovir IFN/PegIFN→Lamivudine+Adefovir)	NHS and personal social services.	Markov	Lifetime	Cost 6% Effect. 1.5%	Health Technol Assess. 2006 Aug;10(28):iii-iv, xi-xiv, 1-183.
13	Lacey LF	2007	Singapore	HBeAg(-)CHB	40 yo (Male:50%)	1. No treatment 2. Conventional IFN alpha(IFN) 3. PegIFN alpha-2a 4. Lamivudine→Adefovir on resistance 5. Adefovir→Lamivudine on resistance	Singapore healthcare system	Decision Tree	Lifetime	5%	J Viral Hepat. 2007 Nov;14(11):751-66.
14	Sullivan SD	2007	Taiwan	HBeAg(+)CHB/17% compensated cirrhosis	32 yo (Male:78%)	1. Lamivudine 2. PegIFN alpha-2a	Taiwan Bureau of National Health Insurance (BNHI)	Markov	Lifetime	3%	J Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep;22(9):1494-9.
15	Veenstra DL	2007	USA	HBeAg(+)CHB/cirrhosis(-) /elevated ALT	35 yo	1. Entecavir 2. Lamivudine with Adefovir salvage	US payer	Markov	Lifetime	3%	Pharmacoeconomics. 2007;25(11):963-77.
16	Veenstra DL	2007	UK	HBeAg(+)/17% compensated cirrhosis	32 yo (Male:78%)	1. Lamivudine 2. PegIFN alpha-2a	UK National Health Service	Markov	Lifetime	Cost 6% Effect. 1.5%	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Aug;19(8):631-8.

Table1-1 文献リスト(2)

No	Author	Pub. Year	Country	Target Cohort	Age, male ratio of Cohort	Comparators	Perspective of Analysis	Model	Time Horizon	Discount rate/y	Journal
17	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2008	UK Wales	CHB	-	1. Tenofovir 2. Adefovir 3. Entecavir 4. Lamivudine 5. Adefovir+Lamivudine 6. Entecavir+Adefovir 7. Tenofovir+Lamivudine	NHS Wales	Decision Tree	40years	3.5%	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)
18	Arnold E	2008	Australia	CHB	-	1. Entecavir 2. Lamivudine	Australian payer	Markov	20years	5%	Appl Health Econ Health Policy. 2008;6(4):231-46. doi: 10.2165/00148365-200806040-00005.
19	Costa AM	2008	Brazil	CHB	-	1. Entecavir 2. Lamivudine	Brazilian National Health System (SUS)	Markov	10years	3%	Braz J Infect Dis. 2008 Oct;12(5):368-73.
20	Lacey L	2008	Taiwan	HBeAg(+) CHB/HBeAg(-) CHB	HBeAg(+): 31 yo/ Male:50% HBeAg(-): 40 yo/ Male:50%	1. No treatment. 2. IFN-alpha 3. PegIFN-alpha 2a(1year) 4. Lamivudine(1year) 5. Adefovir(1year) 6. PegIFN-alpha 2a(2years) 7. Lamivudine(2years) 8. Adefovir(2years) 9. Adefovir→Lamivudine on resistance (5years) 10. Lamivudine→Adefovir on resistance (5years)	Taiwan Bureau of National Health Insurance (BNHI)	Markov	40years	3%	J Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;23(4):571-9.
21	Spackman DE	2008	USA	CHB	35 yo	1. No treatment 2. Adefovir→Entecavir on resistance 3. Entecavir→Adefovir on resistance 4. lamivudine→Adefovir on resistance 5. Telbivudine→Adefovir on resistance 6. PegIFN→Entecavir on resistance	US payer	Markov	Lifetime	3%	Pharmacoeconomics. 2008;26(11):937-49.
22	Veenstra DL	2008	USA	HBeAg(-)CHB/cirrhosis(-)	44 yo	1. Lamivudine 5years, 10years, lifetime, 5on-1off* 2. Adefovir 5years, 10years, lifetime 5on-1off 3. Entecavir 5years, 10years, lifetime 5on-1off	US payer	Markov	Lifetime	3%	Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jun;27(12):1240-52. Epub 2008 Mar 27.
23	Veenstra DL	2008	Taiwan	HBeAg(-)CHB	40 yo	1. PegIFN alfa-2a 2. Lamivudine	Taiwan Bureau of National Health Insurance (BNHI)	Markov	Lifetime	3%	Value Health. 2008 Mar-Apr;11(2):131-8.
24	Yuan Y	2008	China	CHB/HBeAg(+) 0.85-0.87	30 yo Male: 0.82-0.83	1. Lamivudine 2. Entecavir	China social security program	Markov	10years	3%	Value Health. 2008 Mar;11 Suppl 1:S11-22.
25	Yuan Y	2008	USA	HBeAg(+) CHB/ nucleos(t)ide-naive	-	1. Lamivudine→Adefovir on resistance 2. Entecavir→ Adefovir on resistance	U.S. third-party payer	Markov	10years	3%	J Manag Care Pharm. 2008 Jan-Feb;14(1):21-33.
26	Buti M	2009	Spain	HBeAg(+)CHB / HBeAg(-)CHB	40 yo	1. No treatment 2. Lamivudine 3. Adefovir dipivoxil 4. Entecavir 5. Telbivudine 6. Tenofovir	Spanish National Health System	Markov	Lifetime	3%	J Hepatol. 2009 Oct;51(4):640-6. Epub 2009 May 20.
27	Dakin H	2010	UK	CHB 94.7%HBeAg(+) 5.3%HBeAg(-) / cirrhosis(5.3%) 44.5%HBeAg(+) 55.5%HBeAg(-)	-	1. Basic Support Care 2. Lamivudine 3. Telbivudine 4. Adefovir 5. Entecavir	UK National Health Service	Markov	Lifetime	3.5%	Value Health. 2010 Dec;13(8):922-33. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00782.x. Epub 2010 Sep 3.
28	Lui YY	2010	Multiple	CHB	-	1. Lamivudine→Tenofovir on resistance 2. Tenofovir 3. Entecavir 4. Lamivudine roadmap** 5. Telbivudine roadmap***	Global market	Markov	2years	-	Antivir Ther. 2010;15(2):145-55.

Table 1 文献リスト(3)

No	Author	Pub. Year	Country	Target Cohort	Age, male ratio of Cohort	Comparators	Perspective of Analysis	Model	Time Horizon	Discount rate/y	Journal
29	Vanagas G	2010	Lithuania	CHB	40 yo	1. PegIFN alpha 2. IFN alpha (24 W) 3. Lamivudine (48W) 4. Lamivudine(5years)		Markov	Lifetime	5%	Medicina (Kaunas). 2010;46(12):835-42.
30	Wu B	2010	China	HBeAg(+)/ HBeAg(-)CHB	30 yo	1. No pharmacologic treatment 2. Lamivudine →Adefovir on Lamivudine resistance 3. Adefovir→Entecavir on Adefovir resistance 4. Telbivudine → Adefovir Telbivudine resistance 5. Entecavir →Adefovir Entecavir resistance	Chinese social security program	Markov	Lifetime	3%	Value Health. 2010 Aug;13(5):592-600. Epub 2010 Apr 30.
31	Almeida AM	2011	Brazil	HBeAg(+)/CHB / No cirrhosis	-	1. IFN 2. PegIFN 3. Lamivudine	Brazilian National Health System	Decision Tree	40years	5%	Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S24-8.
32	Colombo GL	2011	Italy	CHB/ HBeAg(+) 20% /cirrhosis (7.30%)	>=18 yo	1. Tenofovir → add-on Entecavir 2. Lamivudine → add-on Tenofovir 3. Adefovir → add-on Entecavir 4. Entecavir → add-on Tenofovir 5. Telbivudine → add-on Tenofovir 6. PegIFN→ switch to Entecavir or Tenofovir	Italian National Health Service	Markov	10years	range 0-3%	Clinicoecon Outcomes Res. 2011;3:37-46. doi: 10.2147/CEORS16655. Epub 2011 Feb 15.
33	Dakin H	2011	Canada	CHB /HIV(-)/HBeAg(+)/HBeAg(-)/elevated ALT/HBeAg(+) CHB cirrhosis 17%	47 yo	1. Tenofovir DF 2. Adefovir 3. Entecavir 4. Lamivudine, 5. Adefovir + Lamivudine 6. Tenofovir DF + Lamivudine 7. Best supportive care (BSC)	Publicly funded healthcare payers in Canada	Decision Tree	33years	5%	Pharmacoeconomics. 2011 Dec 1;29(12):1075-91. doi: 10.2165/11589260-000000000-00000.
34	Wiens A	2011	Brazil	CHB	40 yo	1. Lamivudine 2. Telbivudine	Brazilian public system	Decision Tree	10years	5%	Braz J Infect Dis. 2011 May-Jun;15(3):225-30.
35	He J	2012	Canada	HBeAg(+)/CHB / No cirrhosis/ anti-HBV nucleos(t)ides naïve	34 yo (Male: 72%)	1. Lamivudine→Adefovir or Tenofovir on resistance 2. Telbivudine→Adefovir or Tenofovir on resistance 3. Entecavir→Adefovir on resistance 4. Tenofovir→Lamivudine on resistance	Ontario Ministry of Health and Long Term Care	Markov	Lifetime	5%	Value Health. 2012 Sep-Oct;15(6):894-906. doi: 10.1016/j.jval.2012.06.005. Epub 2012 Aug 9.
36	Lee KK	2012	HongKong	HBeAg(-)CHB	-	1. Entecavir 2. Lamivudine	Not described, Only direct cost	Markov	10years	5%	J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jul;27(7):1167-74. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07047.x.
37	Toy M	2012	Turkey	CHB/treatment-naïve	-	1. No antiviral treatment 2. Lamivudine monotherapy 3. Tenofovir monotherapy 4. Lamivudine→ Adefovir 5. Lamivudine→Tenofovir 6. PegIFN→ Tenofovir 7. Roadmap	Not described, Only direct cost	Markov	20years	3%	Eur J Health Econ. 2012 Oct;13(5):663-76. doi: 10.1007/s10198-012-0413-8. Epub 2012 Jul 20.
38	Tsai N	2012	USA	HBV decompesated cirrhosis	>=16 yo	1. Entecavir 2. Adefovir	Third-party US paye	Markov	3years	3%	Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:227-35. doi: 10.2147/CEORS31784. Epub 2012 Aug 23.
39	Wu B	2012	China	CHB/Lamivudine resistant	45 yo	1. No treatment 2. Adefovir monotherapy 3. Lamivudine + Adefovir 4. Entecavir 5. Tenofovir	Chinese health care	Markov	Lifetime	3%	BMC Health Serv Res. 2012 Nov 8;12:385. doi: 10.1186/1472-6963-12-385.

Table2. 各研究で用いられた推移確率(まとめ)

Transition Before→After	HBV Marker	N	Mean	SD	Min	Max
CH						
→Compensated cirrhosis		12	0.061	0.030	0.020	0.120
	HBeAg(+)	9	0.055	0.037	0.020	0.121
	HBeAg(-)	7	0.066	0.031	0.020	0.097
	HBsAg(-)	3	0.003	0.005	0.000	0.010
→Hepatocellular carcinoma		14	0.007	0.003	0.004	0.015
Compensated cirrhosis						
→Decompensated cirrhosis		19	0.048	0.012	0.023	0.073
	HBeAg(-)	5	0.055	0.022	0.027	0.073
	HBeAg(+)	4	0.065	0.015	0.039	0.073
→Hepatocellular Carcinoma		20	0.035	0.017	0.020	0.071
	HBeAg(-)	5	0.031	0.005	0.022	0.034
	HBeAg(+)	4	0.030	0.007	0.018	0.034
→Death		14	0.046	0.010	0.023	0.054
	HBeAg(-)	3	0.049	0.000	0.049	0.049
	HBeAg(+)	3	0.049	0.000	0.049	0.049
Decompensated cirrhosis						
→Liver transplantation		13	0.088	0.101	0.014	0.250
	HBeAg(-)	4	0.084	0.073	0.026	0.210
	HBeAg(+)	3	0.103	0.075	0.050	0.210
→Hepatocellular carcinoma		13	0.031	0.016	0.022	0.071
	HBeAg(-)	3	0.030	0.006	0.022	0.034
	HBeAg(+)	2	0.034	0.000	0.034	0.034
→Death		24	0.263	0.103	0.039	0.390
	HBeAg(-)	4	0.175	0.032	0.144	0.220
	HBeAg(+)	3	0.159	0.022	0.144	0.190
Hepatocellular carcinoma						
→Liver transplantation		10	0.103	0.142	0.000	0.352
	HBeAg(-)	3	0.117	0.094	0.050	0.250
	HBeAg(+)	3	0.117	0.094	0.050	0.250
→Death		22	0.369	0.163	0.056	0.843
	HBeAg(-)	5	0.301	0.085	0.233	0.433
	HBeAg(+)	4	0.365	0.139	0.233	0.560
Liver transplantation (first year)						
→Death		12	0.155	0.040	0.066	0.210
	HBeAg(-)	4	0.085	0.026	0.069	0.130
	HBeAg(+)	3	0.070	0.000	0.069	0.070
Liver transplantation (second year-)						
→Death		9	0.036	0.018	0.015	0.057
	HBeAg(-)	1	0.025	0.000	0.025	0.025

Table 3. 各研究で用いられた効用値(まとめ)

Health State	N	Utility			
		Mean	SD	Min	Max
Chronic hepatitis/ Chronic active hepatitis	20	0.805	0.128	0.520	0.990
Chronic hepatitis (HBeAg seroconverted)	9	0.874	0.116	0.692	0.990
Chronic hepatitis (HBsAg loss)	6	0.932	0.060	0.860	0.990
Compensated cirrhosis	23	0.770	0.116	0.561	0.920
Decompensated cirrhosis	25	0.403	0.140	0.150	0.650
Hepatocellular carcinoma	25	0.428	0.150	0.118	0.730
Liver transplantation	16	0.646	0.124	0.500	0.860
Liver transplantation (2nd year)	9	0.707	0.042	0.640	0.760

Table 4 各研究の結果一覧(1)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER				
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY			
1	Wong JB	1995	lifetime	HBeAg(+)	Standard Care	32,700	LY	24.8	QALY	22.4					
					IFN-alpha	30,600		27.9		25.8	Standard Care	Dominated			
2	Louis-Jacques O	1997	lifetime	HBeAg(+) Children	Stadard Care		Cost/LY saved	17,315							
					IFN-alpha(30% response)			16,227							
					IFN-alpha(6% response)			20,209							
				HBeAg(+) Adolescents	Stadard Care		Cost/LY saved	17,566							
					IFN-alpha(30% response)			18,563							
					IFN-alpha(6% response)			22,606							
				HBeAg(+) Adult	Stadard Care		Cost/LY saved	16,604							
					IFN(30% response)			17,673							
					IFN-alpha(6% response)			21,658							
3	Crowley SJ	2000	70 years	HBeAg(+)	No treatment	14,308	LY	24.1							
					IFN-alpha	14,620		24.7							
					Lamivudne (52W)	15,092		28.6							
4	Brooks EA	2001	1year	CHB	IFN-alpha		Number of SC/Fixed drug budet	32	Number of progressed CC/Fixed drug buget	28					
					Lamivudine			62		6					
5	Aggarwal R	2002	30 years		No treatment	842	LY	24.54	QALY	22.75					
					IFN	6,207		25.14		23.69			No treatment	5,729	
6	Crowley S	2002	70 years		No treatment	19,825	LY	23.8	QALY	16.40					
					IFN-alpha	20,102		24.4		17.00			No treatment	1,270	
					Lamivudine and IFN-alpha	20,480		29.4		21.10			IFN-alpha	Dominated	
7	Orlewska E	2002	1 years	HBeAg(+)	no antiviral treatment	392	seroconversion rate	0.06	non-progression to cirrhosis rate	0.890					
					IFN alpha	2,673		0.13		0.900					
					IFN alpha, not ineligible Lamivudine	3,127		0.169		0.930					
					Lamivudine, not ineligible, IFN alpha	1,990		0.17		0.970					
8	Pwu RF	2002	lifetime	HBeAg(+)	no treatment, Discounted	20,300	LY	28.67	QALY	16.45					
					IFN, Discounted	22,900		29.08		16.63			no treatment	14,200	
9	Kanwal F	2005	lifetime	HBeAg(-)	No treatment	30,580			QALY	7.77					
					IFN-alpha	33,402				9.21			No treatment	2,280	
					Lamivudine	46,495				9.28				ext.dominace	
					Lamivudine→Adefovir	78,148				11.10			IFN	16,593	
					Adefovir	85,489				11.18			Lamivudine→Adefovir	90,983	
				HBeAg(+)	No treatment	11,964				QALY			10.86	Adefovir salvage	Dominated
					IFN-alpha	15,564							11.52	Adefovir salvage	Dominated
					Lamivudine	20,582							11.77	Adefovir salvage	Dominated
					Adefovir	21,018							12.57	Adefovir salvage	Dominated
					Adefovir salvage	10,436							12.70		

Table4 各研究の結果一覧(2)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER				
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY			
10	Buti M	2006	4 years	HBeAg(-)	Lamivudine /4 years treatment	13,586	virological response/4 years	0.404							
					Adefovir /4 years treatment	25,975		0.78							
11	Kanwal F	2006	lifetime		No teatment	111,000			QALY	3.36					
					Lamivudine	139,800		4.23							
					Adefovir	137,700		4.55		No treatment	22,362				
					Entecavir	147,000		4.73		Adefovir	53,143				
12	Shepherd J	2006	lifetime	All	No treatment	15,275	LY	22.29	QALY	17.07					
					IFN-alpha	22,513		22.98		17.75	No treatment	10,702			
					PegIFN	28,113		23.51		18.26	IFN	10,925			
					Lamivudine	21,937		23.36		18.08	No treatment	6,580			
					Adefovir	53,419		24.55		19.15	Lamivudine	29,584			
					HBeAg(+)	No treatment		13,216		LY	25.27	QALY	20.08		
						IFN-alpha		20,281			25.78		20.58	No treatment	14,170
						PegIFN		26,254			25.99		20.78	IFN	28,864
						Lamivudine		19,478			26.32		21.08	No treatment	6,230
						Adefovir		45,037			27.35		22.02	Lamivudine	27,299
				HBeAg(-)	No treatment	20,082	LY	15.32	QALY	10.05					
					IFN-alpha	27,718		16.45		11.14	No treatment	7,003			
					PegIFN	32,446		17.72		12.36	IFN	3,860			
					Lamivudine	27,673		16.46		11.08	No treatment	7,376			
					Adefovir	72,973		18.01		12.44	Lamivudine	33,246			
				All	No treatment	15,275	LY	22.29	QALY	17.07					
					IFN-alpha	22,513		22.98		17.75	No treatment	10,702			
					IFN-alpha→Lamivudine	27,066		23.76		18.45	IFN	6,435			
					IFN-alpha→Adefovir	48,998		24.81		19.40	IFN	16,046			
					IFN-alpha→Lamivudine(Adefovir salvage)	49,530		25		19.56	IFN→Lamivudine	20,358			
					PegIFN	28,113		23.51		18.26	No treatment	10,925			
					PegIFN→Lamivudine	32,234		24.2		18.88	IFN→Lamivudine	12,081			
					PegIFN→Adefovir	51,613		25.13		19.71	IFN→Adefovir	8,301			
					PegIFN→Lamivudine(Adefovir salvage)	51,737		25.28		19.83	IFN→Lamivudine(Adefovir salvage)	7,949			

Table4 各研究の結果一覧(3)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER	
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY
13	Lacey LF	2007	lifetime	HBeAg(+)	No treatment							
					IFN-alpha	3,930	LY	+0.273	QALY	0.11	No treatment	35,701
					PegIFN (1 year)	11,076		+0.566		0.57		19,434
					Lamivudine (1 year)	1,296		+0.324		0.32		4,065
					Adefovir (1 year)	1,719		+0.275		0.30		5,760
					Lamivudine (5 years)	4,629		+0.644		0.63		7,334
					Adefovir (5 years)	6,477		+0.738		0.74		8,747
					Lamivudine + Adefovir as rescue (5 years)	4,873		+0.872		0.85		5,709
					Adefovir + Lamivudine as rescue (5 years)	6,251		+0.805		0.81		7,692
				HBeAg(-)	PegIFN (1 year)	11,404	LY	+0.642	QALY	0.49		No treatment
					Lamivudine (1 year)	1,112		+0.625		0.57	1,956	
					Adefovir (1 year)	1,650		+0.516		0.47	3,504	
					Lamivudine (5 years)	6,229		+1.133		1.08	5,783	
					Adefovir (5 years)	7,765		+1.731		1.67	4,663	
					Lamivudine + Adefovir as rescue (5 years)	6,197		+1.838		1.74	3,561	
					Adefovir + Lamivudine as rescue (5 years)	7,557		+1.887		1.82	4,161	
				HBeAg(+)	IFN-alpha	2,635	LY	-0.05	QALY	-0.21	1 year course of Lamivudine	Dominated
					PegIFN (1 year)	9,780		+0.242		0.25		38,928
					Adefovir (1 year)	424		-0.048		-0.02		Dominated
					Lamivudine (5 years)	3,333		+0.32		0.31		10,667
					Adefovir (5 years)	5,181		+0.414		0.42		12,285
					Lamivudine + Adefovir as rescue (5 years)	3,578		+0.548		0.54		6,689
					Adefovir + Lamivudine as rescue (5 years)	4,955		+0.481		0.49		10,031
				HBeAg(-)	PegIFN (1 year)	10,292	LY	+0.017	QALY	-0.08	1 year course of Lamivudine	Dominated
					Adefovir (1 year)	539		-0.109		-0.10		Dominated
					Lamivudine (5 years)	5,117		+0.508		0.51		10,059
					Adefovir (5 years)	6,653		+1.106		1.10		6,066
					Lamivudine + Adefovir as rescue (5 years)	5,085		+1.213		1.17		4,339
					Adefovir + Lamivudine as rescue (5 years)	6,446		+1.262		1.25		5,165
				14	Sullivan SD	2007	lifetime		Lamivudine monotherapy	5,750	LY	14.86
PegIFN alfa-2a monotherapy	10,233		15.19							14.49	Lamivudine monotherapy	10,943

Table4 各研究の結果一覧(4)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER		
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY	
15	Veenstra DL	2007	lifetime		Lamivudine plus Adefovir salvage	34,400			QALY	18.27			
					Entecavir	36,600				18.55	Entecavir	7,600	
16	Veenstra DL	2007	lifetime		Lamivudine monotherapy	23,061	LY	22.6	QALY	18.55	PegIFN alfa-2a monotherapy		
					PegIFN alfa-2a monotherapy	29,131		22.99		18.85	Lamivudine monotherapy	20,451	
17	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2008	40 years	lowest †	Tenofovir→Lamivudine→BSC				QALY		Lamivudine	17,811	
					Tenofovir + Lamivudine→Lamivudine→Tenofovir							23,952	
					Entecavir→Lamivudine→Tenofovir							28,140	
					Adefovir→Lamivudine→Tenofovir							30,173	
					Adefovir + Lamivudine→Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine							40,289	
					Tenofovir→Adefovir+Entecavir→Adefovir+Lamivudine							18,583	
				highest † †	Tenofovir + Lamivudine→Entecavir+Adefovir→Entecavir								30,239
					Entecavir→Entecavir+Adefovir→Adefovir+Lamivudine								30,443
					Adefovir→Entecavir+Adefovir→Lamivudine								40,604
					Adefovir + Lamivudine								49,940
					Lamivudine (10 years)	3,472,141	LY		QALY			Lamivudine	4,362
					Entecavir (10 years)	1,684,650							
18	Arnold E	2008	20 years	HBeAg(+)	Lamivudine (10 years)	3,472,141	LY		QALY				
					Entecavir (10 years)	1,684,650						Lamivudine	4,362
				HBeAg(-)	Lamivudine (10 years)	5,678,819	LY		QALY				
					Entecavir (10 years)	3,618,292						Lamivudine	5,866
19	Costa AM	2008	10 years	HBeAg(+)	Lamivudine	3,042	LY loss	0.667	QALY loss	0.598			
					Entecavir	2,401		0.224		0.201	Lamivudin	Dominated	
				HBeAg(-)	Lamivudine	2,300	LY loss	0.479	QALY loss	0.429			
					Entecavir	2,035		0.142		0.127	Lamivudin	Dominated	
20	Lacey L	2008	40 years	HBeAg(+)	Lamivudine(1 year)		LY		QALY				
					IFN-alpha	1,628		-0.066		-0.164	Lamivudine(1 year)	Dominated	
					PegIFN (1 year)	5,263		+0.364		+0.413		12,733	
					Adefovir (1 year)	979		-0.054		-0.006		Dominated	
					Lamivudine (2 years)	707		+0.216		+0.201		3,522	
					Adefovir (2 years)	2,621		+0.182		+0.208		12,586	
					Lamivudine + Adefovir as rescue (2 years)	948		+0.286		+0.265		3,576	
					Adefovir + Lamivudine as rescue (2 years)	2,621		+0.182		+0.208		12,586	
					Lamivudine (5 years)	2,316		+0.451		+0.418		5,540	
					Adefovir (5 years)	6,250		+0.611		+0.599		10,433	
					Lamivudine + Adefovir as rescue (5 years)	34,512		+0.782		+0.724		4,769	
					Adefovir + Lamivudine as rescue (5 years)	5,935		+0.707		+0.697		8,514	

*,**第一選択抗ウイルス剤別のその後の薬剤の選択の組合せによる、ICERが最も低い薬剤の組合せ(*)と最も高い組合せ(**)

Table4 各研究の結果一覧(5)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER	
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY
20	Lacey L	2008	40 years	HBeAg(-)	PegIFN (1 year)	5,657	LY	+0.025	QALY	-0.075	Lamivudine(1 year)	Dominated
					Adefovir (1 year)	1,054		-0.138		-0.116		Dominated
					Lamivudine (2 years)	928		+0.277		+0.255		3,635
					Adefovir (2 years)	2,973		+0.39		+0.353		8,429
					Lamivudine + Adefovir as rescue (2 years)	1,173		+0.445		+0.398		2,945
					Adefovir + Lamivudine as rescue (2 years)	2,973		+0.39		+0.353		8,429
					Lamivudine (5 years)	3,595		+0.672		+0.625		5,757
					Adefovir (5 years)	8,305		+1.484		+1.368		6,072
					Lamivudine + Adefovir as rescue (5 years)	4,693		+1.629		+1.466		3,201
					Adefovir + Lamivudine as rescue (5 years)	8,098		+1.697		+1.56		5,191
21	Spackman DE	2008	lifetime	HBeAg(+)	No treatment->NA	28,017	LY	20.34	QALY	17.880		
					Adefovir->Entecavir	51,914		20.57		18.250	Lumivudine	Dominated
					Lamivudine->Adefovir	46,176		20.65		18.380	Entecavir	Ext.dominace
					Telivudine->Adefovir	53,618		20.77		18.550	entecavir	Dominated
					PegIFN->Entecavir	53,482		20.81		18.640	entecavir	Dominated
					Entecavir->Adefovir	50,264		20.86		18.700	No treatment	27,184
22	Veenstra DL	2008	5 years 10 years lifetime	HBeAg(-)	Adefovir(5 years)	60,058			QALY	15.85		
					Lamivudine(5 years)	47,346				16.07		
					Adefovir(10 years)	86,936				16.69		
					Entecavir(5 years)	57,758				16.71	Lamivudine(5 years)	16,272
					Lamivudine(10 years)	72,673				16.99		
					Entecavir(10 years)	81,891				17.59		
					Adefovir (5 on-1 off)	140,615				18.00		
					Adefovir(Lifetime)	181,702				18.42		
					Lamivudine(5 on-1 off)	117,186				18.49		
					Lamivudine(Lifetime)	152,127				18.83		
					Entecavir(5 on-1 off)	117,958				19.21	Entecavir(5 years)	24,080
					Entecavir(Lifetime)	155,351				19.46	Entecavir (5 on-1 off)	525,084
23	Veenstra DL	2008	lifetime		Lamivudine(48 W)	7,162	LY	11.07	QALY	10.12		
					PegIFN alfa-2a (48 W)	12,001		11.45		10.57	Lamivudine(48 W)	10,690
24	Yuan Y	2008	10 years		Lamivudine	1,430	LY Loss	1.46	QALY Loss	0.116		
					Entecavir	1,071		1.075		0.853	Lamvudine	2,178

Table4 各研究の結果一覧(6)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER	
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY
25	Yuan Y	2008	10 years	HBsAg(+)	Lumivudine	4,664	LY Loss	1.499	QALY Loss	1.34	Lumivudine	3,230
				HBsAg(+)	Entecavir			0.682		0.61		
26	Buti M	2009	lifetime	HBsAg(+)	Tenofovir-BC*	123,007	LY	18.39	QALY	15.430		
					Lamivudine-BC	122,332		17.65		14.670	Tenofovir-BC	887
					Adefovir dipivoxilr-BC	128,039		17.67		14.680	Tenofovir-BC	Dominated
					Entecavir-AS_b	126,739		18.18		15.210	Tenofovir-BC	Dominated
					Telbivudiner-BC	127,368		17.94		14.960	Tenofovir-BC	Dominated
					No treatment-BC	117,098		16.7		13.690	Tenofovir-BC	3,406
				HBsAg(-)	Tenofovir-BC	148,663	LY	19.28	QALY	16.280		
					Lamivudiner-BC	134,143		17.44		14.300	Tenofovir-BC	7,317
					Adefovir dipivoxilr-BC	145,893		17.36		14.210	Tenofovir-BC	1,339
					Entecavir-AS_b	161,409		19.13		16.110	Tenofovir-BC	Dominated
					Telbivudiner-BC	155,975		18.53		15.470	Tenofovir-BC	Dominated
					No treatment-BC	127,571		15.69		12.480	Tenofovir-BC	5,544
				HBsAg(+)	Tenofovir-AS_a**	134,507	LY	18.64	QALY	15.690		
					Lamivudine-AS_a	134,965		17.94		14.960	Tenofovir-AS_a	Dominated
					Adefovir dipivoxilr-AS_a	140,648		17.96		14.980	Tenofovir-AS_a	Dominated
					Entecavir-AS_b	138,568		18.44		15.480	Tenofovir-AS_a	Dominated
					Telbivudiner-AS_a	139,571		18.21		15.240	Tenofovir-AS_a	Dominated
					No treatment-AS_a	117,098		16.7		13.690	Tenofovir-AS_a	8,710
				HBsAg(-)	Tenofovir-AS_a	150,623	LY	19.44	QALY	16.450		
					Lamivudine-AS_a	136,920		17.67		14.540	Tenofovir-AS_a	7,177
					Adefovir dipivoxilr-AS_a	148,702		17.6		14.460	Tenofovir-AS_a	966
					Entecavir-AS_b	163,446		19.29		16.280	Tenofovir-AS_a	Dominated
					Telbivudiner-AS_a	158,279		18.72		15.660	Tenofovir-AS_a	Dominated
					No treatment-AS_a	127,571		15.69		12.480	Tenofovir-AS_a	5,807
				HBsAg(+)	Tenofovir-AS_b***	158,064	LY	19.5	QALY	16.600		
					Lamivudine-AS_b	161,057		18.92		15.990	Tenofovir-AS_b	Dominated
					Adefovir dipivoxilr-AS_b	166,684		18.94		16.000	Tenofovir-AS_b	Dominated
					Entecavir-AS_b	162,865		19.34		16.420	Tenofovir-AS_b	Dominated
					Telbivudiner-AS_b	164,702		19.15		16.230	Tenofovir-AS_b	Dominated
					No treatment-AS_b	117,098		16.7		13.690	Tenofovir-AS_b	14,113
HBsAg(-)	Tenofovir-AS_b	173,312	LY	20.95	QALY	18.170						
	Lamivudine-AS_b	169,701		20.09		17.200	Tenofovir-AS_b	3,716				
	Adefovir dipivoxilr-AS_b	181,893		20.05		17.160	Tenofovir-AS_b	Dominated				
	Entecavir-AS_b	187,071		20.88		18.100	Tenofovir-AS_b	Dominated				
	Telbivudiner-AS_b	185,208		20.6		17.780	Tenofovir-AS_b	Dominated				
	No treatment-AS_b	127,571		15.69		12.480	Tenofovir-AS_b	8,028				

*BC : Base Case AS-a:第1 選択薬が無効あるいは耐性時には Tenofovir + Entecavir の併用投与を行う (HBsAg(+)で 60%, HBsAb(-)で 70%の反応) AS-b: :第1 選択薬が無効あるいは耐性時には Tenofovir + Entecavir の併用投与を行う (HBsAg(+)で 85%, HBsAb(-)で 95%の反応)

Table4 各研究の結果一覧(7)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER				
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY			
27	Dakin H	2010	lifetime	HBeAg(-)	Basic Support Care	18,042			QALY	9.180					
					Lamivudine→Basic Support Care	23,989							9.560	Basic Support Care	15,538
					Lamivudine→Tenofovir	49,365							10.680	Lamivudine→Basic Support Care	22,678
					Tenofovir→Lamivudine	64,362							11.170	Lamivudine→Tenofovir	30,773
					Tenofovir→ Tenofovir+Lamivudine	65,484							11.190	Tenofovir→Lamivudine	40,300
					Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine→ Entecavir	65,487							11.190	Tenofovir→ Tenofovir+Lamivudine	62,040
29	Vanagas G	2010	lifetime		IFN-alpha	47,633	LY gained	0.658	QALY gaind	0.689					
					PegIFN alpha-2a	58,735							1.179	IFN alpha	20,379
					Lamivudine (5 years)	51,541							1.104	IFN alpha	8,424
30	Wu B	2010	lifetime	HBeAg(+)	no treatment	1,226			QALY	8.800					
					Lamivudine	4,993							10.500	no treatment	2,278
					Adefovir	7,490							10.400	no treatment	3,971
					Telbivudine	5,548							11.000	no treatment	2,088
					Entecavir	6,804							11.800	no treatment	1,840
				HBeAg(-)	no treatment	1,270			QALY	8.800					
					Lamivudine	4,833							10.900	no treatment	1,723
					Adefovir	6,862							11.000	no treatment	2,540
					Telbivudine	5,300							11.600	no treatment	1,387
					Entecavir	6,585							12.700	no treatment	1,329
31	Almeida AM	2011	40 years	HBeAg(+)	IFN-alpha(24W)	8,614	LY	14.25							
					Lamivudine(long-term)	8,902							13.58		
					PegIFN(48W)	21,094							14.46		
				HBeAg(-)	Lamivudine(long-term)	9,235							12.67		
					IFN-alpha(48W)	13,520							13.12		
					PegIFN	22,774							12.93		
32	Colombo GL	2011	10 years		No treatment	3,612			annual QALY	0.815					
					Tenofovir	7,183							0.896	No treatment	43,931
					PegIFN→Tenofovir	7,407							0.897	No treatment	46,138
					PegIFN→Entecavir	8,713							0.897	No treatment	62,115
					Lamivudine(->add-on Tenofovir)	6,651							0.862	No treatment	63,898
					Entecavir	8,848							0.895	No treatment	65,281
					Telbivudine	9,786							0.885	No treatment	87,946
					Adefovir	10,781							0.876	No treatment	117,195