

令和4年度（2022年度）
厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策政策研究事業)
分担研究報告書

HIV 感染症及びその併存疾患や関連医療費の実態把握のための研究

抗 HIV 薬に関する医療経済分析

研究分担者 佐藤 大介 国立大学法人千葉大学・医学部附属病院・特任准教授
研究分担者 谷口 俊文 国立大学法人千葉大学・医学部附属病院・准教授
研究代表者 野田 龍也 奈良県立医科大学 准教授

研究要旨

本研究では、既存の3剤併用療法から2剤併用療法に替えた場合や後発医薬品への切り替えによる医療費削減効果の算出するため、医療費分析、費用対効果分析を行う。わが国における抗 HIV 薬処方状況と医療費の推定を行い、HIV 感染症の治療の現状の把握と医療費の算出、HIV 感染者に対する医療費を軽減するための介入の提案につなげることを主な目的としている。

本研究においては、HIV 治療に関する3剤併用療法から2剤併用療法に関する医療経済評価として、ART による治療を受けた HIV 患者が2drug (DTG+3TC) へ切り替えた場合の予算影響分析 (Budget Impact Analysis) モデルを採用し、1) 治療開始時のアドヒアランス、2) 新規 HIV 患者数、3) 治療開始時の年齢分布、4) ウイルス抑制率、5) 各治療ラインに用いる HIV 治療薬、6) 治療開始時の CD4 数に関する協議の結果を踏まえ、TreeAge Pro を用いて別図表の分析モデルを作成した。

開発した分析モデルでは、ART により HIV ウイルスの抑制に成功した状態およびウイルスが抑制できなかった状態の組み合わせを、初回治療からその後の治療ラインのそれぞれにおいて考慮することとした。また、ウイルスの抑制が成功した場合は、治療を継続することとし、ウイルス学的失敗は次治療に移行するものとした。また、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、ART のアドヒアランスは抗 HIV 治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると報告されていることから、本分析モデルではアドヒアランスによって ART の治療効果が異なると仮定した。3剤併用療法のアバカビルにおいては心血管疾患のリスク因子であることが報告されているため、イベントとして心筋梗塞についても考慮した。

今後、モデル分析に用いる主要パラメータを臨床研究およびレセプト情報等データベースから算出し外挿することで、分析モデルを精緻化する予定である。

A. 研究目的

HIV は免疫系を攻撃し、主に免疫細胞である CD4 陽性 T 細胞を攻撃し破壊する。CD4 細胞は他の免疫細胞の働きを調節し、感染症に対する

免疫応答を誘導する役割を果たしているため、HIV に感染すると CD4 細胞の数が減少し免疫系の機能が低下する。HIV 感染者は感染初期には急性感染症の症状が現れ、その後無症状期間が

数年から数十年にわたる。この間にもウイルスは身体内で増殖し続ける。

その結果、HIV 感染者は感染症に対する抵抗力が低くなり、肺炎、結核、性感染症等の感染症やリンパ腫やカポジ肉腫等に罹患しやすくなる。また、神経系にも影響を及ぼし、認知症や神経障害を引き起こすことがある。

近年の抗 HIV 療法 (ART) 普及により HIV 感染症は慢性疾患化しつつあり、先行研究において、2 剤併用療法に対する 3 剤併用療法は非劣勢であることが報告されている。そのため、中長期的な対応が臨床上、患者支援上の大きな課題となっている。

本研究班の野田分担班は、第 159 回エイズ動向委員会で HIV 感染症に関する NDB 集計を報告した。全国の医療機関を対象としたレセプト情報に基づく集計結果から、2020 年 12 月～2021 年 3 月の 4 ヶ月間の時点で、通院して処方を受けている HIV/AIDS 患者は、全国で 24631 人 (男性 22977 人、女性 1654 人) であった。また、年齢階級別では、全体、性別ともに 45～49 歳が最多であり、その前後は逡減していること、新規処方開始者 (新規患者) 数は 1862 人であること、累積患者数 (7 年 9 ヶ月間) は、合計で 31424 人であることが報告されている。

しかしながら、わが国においては ART に対する 3-drugs から 2-drugs へ移行に資するエビデンスがなく、医療経済評価や患者負担の観点からの議論が進んでいない。また、中央社会保険医療協議会での議論を踏まえ、2019 年 4 月から運用を開始した費用対効果評価制度では、新たに保険収載された医薬品が評価対象であり、既存の医薬品については評価されない制度設計となっているため、HIV 治療薬に関する費用対効果評価は行われていない。

諸外国においては、米国の推奨 HIV 治療薬は 1 人当たり年間約 3 万ドル以上の費用がかかる。たとえば、ドルテグラビル (DTG) とラミブジン (3TC) の 2 剤併用療法の有効性を評価するパイロット研究では、米国における DTG + 3TC の経済的効果と予算への影響を数学モデルを用いて、ART 未治療患者を対象に以下の 4 つの戦略について、臨床的および経済的な結果を予測し評価している。(1) ART なし (比較のためのモデル)、(2) 2 剤: 初期療法に DTG + 3TC、(3) 誘導維持: 48 週間の誘導療法 (DTG/アバカビル [ABC]/3TC) の後、ウイルス学的に抑制された場合に DTG + 3TC の維持療法に切り替え、(4) 標準療法: DTG/ABC/3TC の 3 剤療法。モデルでは、

48 週間のウイルス学的抑制率 (88%～93%)、後続のウイルス学的失敗率 (0.1%～0.6%/月)、および Medicaid 割引適用後の ART 費用 (年間 15200～39600 ドル) を変化させ分析を行い、ICER (1QALY あたりの増加費用) が 10 万ドル未満の場合、費用対効果があるとみなされた。

分析の結果、3 つの ART 戦略は 5 年間の生存率が同じであった (90%)。誘導維持戦略の ICER は 1 QALY あたり 22500 ドルであり、標準療法戦略は 50 万ドル以上であった。2 剤療法は、DTG + 3TC の 48 週間のウイルス学的抑制率が 90%以上である場合にのみ選好された。ART 未治療患者の誘導維持戦略または 2 剤療法の普及率が 50%の場合、5 年間で累計で 5.5 億ドルおよび 8 億ドルの節約が見込まれることが示されている。

また、別の先行研究では、数理モデルを用いた cost-effectiveness 分析を行った結果、3-drugs から 2-drugs へ移行した場合の有効性は概ね同程度であるが費用が節約されるため、費用対効果に優れることが示されている。しかしながら諸外国においては治療へのアクセスを考慮した実臨床研究では費用対効果に対する不確実性があることが限界点として示された。

一方、わが国においては ART に対する cost-effectiveness の研究は限られており、特に実臨床を用いた研究成果が限られている。そのため 3-drugs から 2-drugs へ移行した場合の数理モデル研究から、わが国における費用対効果の優劣の度合いがわかっていない。加えて実臨床を用いたデータが限られていることから、財政的影響がわかっていない。

本研究の目的は、日本全国の医療機関を対象とした悉皆性の高い NDB を用いた HIV 患者のデータを基に、HIV 治療に関する医療費削減効果や副作用軽減の観点から、従来から行われている 3 剤併用療法から 2 剤併用療法に関する医療経済評価の検討を行うことである。前述したように近年の抗 HIV 療法 (ART) 普及により HIV 感染症は慢性疾患化しつつあり、先行研究において、2 剤併用療法に対する 3 剤併用療法は非劣勢であることが報告されている。そのため、中長期的な対応が臨床上、患者支援上の大きな課題となっている。そこで本研究では、HIV 治療に関する 3 剤併用療法から 2 剤併用療法に関する医療経済評価として、ART による治療を受けた HIV 患者が 2drug (DTG+3TC) へ切り替えた場合の予算影響分析 (Budget Impact Analysis) モデルを採用し、1) 治療開始時のアドヒアラン

ス、2)新規 HIV 患者数、3)治療開始時の年齢分布、4)ウイルス抑制率、5)各治療ラインに用いる HIV 治療薬、6)治療開始時の CD4 数に関する協議の結果を踏まえ、TreeAge Pro を用いて数理モデルに基づく費用対効果分析を行う。

B. 研究方法

HIV 治療に関する医療費削減効果については、3 剤併用療法から 2 剤併用療法に関する医療経済評価として、ART による治療を受けた HIV 患者が 2drug (DTG+3TC) へ切り替えた場合の予算影響分析 (Budget Impact Analysis) モデルを用いる。

1. 分析条件の設定方法

(分析対象とする集団)

HIV に感染しているが抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) 未治療の患者 (評価技術)

ドルテグラビル (DTG) + ラミブジン (3TC) による ART の 2 剤併用療法

(比較対照)

ドルテグラビル (DTG) + ラミブジン (3TC) + アバカビル (ABC) による ART の 3 剤併用療法 (分析モデル・ソフトウェア)

TreeAge Pro 2022, R1.0. TreeAge Software, Williamstown, MA を用いて micro simulation model を構築して評価を行う

(分析の立場)

費用や比較対照技術、対象集団などについて公的医療保険制度の範囲で実施する「公的医療の立場」にて分析を行う。

(効果指標および分析期間/サイクル)

医療費、生存年を指標とし、分析期間は生涯、分析サイクルは 1 年とする。

2. モデル構造

本研究で用いる分析モデルは HIV 患者に対して 2 剤併用療法および 3 剤併用療法による治療を実施した場合における財政への影響を microsimulation model により推計する。本分析では、日本における HIV 患者の医療費を推計するために新規に ART を開始する患者を毎サイクル分析モデルにエントリーさせ、患者数の推移が定常状態を示すまでマイクロシミュレーションを実施し、その時点における医療費を評価する。分析モデルには、ART により HIV ウイルスの抑制に成功した状態およびウイルスが抑制できなかった状態の組み合わせを、初回治療からその後の治療ラインのそれぞれにおい

て考慮し、ウイルスの抑制が成功した患者は、治療を継続することとし、ウイルスが抑制できなかった場合もしくは抑制成功後にウイルス量が再上昇した場合 (ウイルス学的失敗) は次 ART 治療に移行するものと仮定する。また、抗 HIV 治療ガイドラインにおいて、ART のアドヒアランスは抗 HIV 治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると報告されていることから、本分析モデルではアドヒアランス (良好/不良) によって ART の治療効果が異なると仮定する。

3 剤併用療法に含まれるアバカビルについては、心血管疾患のリスク因子であることが報告されているため、イベントとして心筋梗塞についても考慮する。

3. 臨床パラメータ

(臨床パラメータ)

分析モデルに設定した臨床パラメータは文献および日本の公的機関が公表している情報をもとに設定する。

(患者背景データ)

毎サイクル分析モデルにエントリーしてくる患者数、平均年齢、男女比は厚生労働省が公開している 2021 年エイズ発生動向年報の結果から引用する。

HIV 患者のアドヒアランスについては新規に ART を開始する 20 歳以上の HIV 患者を対象にアドヒアランスについて評価した増田らの研究から引用する。

分析開始時の CD4 数については HIV 感染症治療薬共同使用成績調査で報告されていた値を引用する。

Microsimulation を実施するにあたり、分析モデルにエントリーする各患者の背景情報 (年齢、性別、アドヒアランス、治療開始時の CD4 数) は、各引用元で報告されている平均値と SD の値から確率分布を作成し、ランダムに抽出する。

(ウイルス抑制率)

2 剤併用療法および 3 剤併用療法のウイルス抑制率は、HIV 患者を対象にドルテグラビルと ラミブジンの 2 剤併用療法とドルテグラビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エムトリシタビンの 3 剤併用療法の有効性を比較した GEMINI 1 & 2 試験の結果から引用する。

アドヒアランス別のウイルス抑制率は報告されていなかったため、GEMINI 1 & 2 試験内で報告されていた値をアドヒアランスが良好の場合のウイルス抑制率とし、アドヒアランス不

良におけるウイルス抑制率はアドヒアランスが良好な場合の半分と仮定する。

(ウイルス学的失敗率)

アドヒアランス別のウイルス学的失敗率は、長時間作用型 ART と既存の ART の費用対効果を評価した Ross らの研究から引用する。

2 剤併用療法と 3 剤併用療法のウイルス学的失敗率は同じと仮定する。

2 次治療以降のウイルス抑制率およびウイルス学的失敗率は 1 次治療と同じと仮定して分析 (イベント発生率)

心筋梗塞発症率は日本における冠動脈心疾患および脳卒中の発生率を調査した Sato らの研究の結果から引用する。

アバカビルによる心血管疾患のリスクについては、ART と心筋梗塞の関連性を評価した D:A:D Study Group の結果から引用する。

(死亡率)

HIV による死亡率は、HIV 感染症治療薬共同使用成績調査で報告されていた治療開始時点における CD4 数別の死亡率を引用する。

心筋梗塞を発症した場合の急性期死亡率は日本人における急性冠症候群の死亡率を評価した Komiyama らの研究から、急性期以降の死亡率については日本における冠動脈疾患患者の臨床データベースである J-TRACE を用いて、冠動脈疾患の発生率等を評価した Goto らの研究で報告された値を引用する。

治療開始時点の CD4 数別の死亡率、心筋梗塞発症後の死亡率および日本人における一般の人々の年齢別死亡率を HIV 感染症に関する NDB 集計で報告されていた HIV 患者の年齢調整死亡率比で調整した死亡率を比較し、最も高い死亡率となるように調整する。

4. 費用パラメータ

(薬価)

ART の 2 剤併用量および 3 剤併用療法の薬剤費については分析実施時点 (2023 年 1 月時点) における最新の薬価から算出する。

(イベント発生時の治療費用)

心筋梗塞発症時の治療費用は、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防としてワルファリンに対するアピキサバンの費用対効果を評価した Kamae らの研究で報告されていた治療費用を引用する。

(その他費用)

ART の 2 次治療以降の薬剤費および管理費用については、日本の HIV 治療の専門家である著

者の知見に基づいて設定する。

5. 感度分析およびシナリオ分析

コロナにより近年の HIV 患者数は少なく報告されていることも想定されるため、患者数を増やした場合の分析を行う。

HIV 患者数が今後減少していくことも想定されるため、一定の割合で低下すると仮定した場合の分析を行う。

アドヒアランスが不良の患者はウイルス抑制率が半分になると仮定しているが、75%と仮定した場合の分析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究では公表資料に基づいたモデル開発に関する研究のため、個人情報や動物愛護に関わる調査・実験は行わない。研究の遂行に当たっては、各種法令や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を含めた各種倫理指針等の遵守に努める。また、厚生労働省保険局を始めとする関係各所の定めた規定・指針等を遵守し、必要な申請を行う。また、実施にあたっては、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の許可を得た。

C. 研究結果

1. 基本分析結果 (患者数)

平均年齢 35 歳の HIV 患者が毎年 742 人ずつ増えるシミュレーションを 100 年間追跡した結果、約 70 年後に定常状態になり、その時点における総患者数は約 3 万 1 千人であった (R-図 1)

2. 基本分析結果 (財政影響)

HIV の総医療費は 2 剤併用療法で治療を実施した場合で約 800 億円、3 剤併用療法で治療を実施した場合で約 900 億円となった。

総医療費に占める 2 剤併用療法の薬剤費は 292.02 億円、3 剤併用療法野薬剤費は 437.44 億円となり、3 剤併用療法の薬剤費の方が 145.42 億円高かった。(R-図 2)

3. 分析期間の平均医療費、生存年

分析期間中における患者一人当たりの平均総医療費は、2 剤併用療法で 81,500,079 円、3 剤併用療法で 95,267,762 円となり、2 剤併用療

法と比較して、3 剤併用療法の方が約 1,400 万円高額であった

3 剤併用療法は心筋梗塞の発症リスクが高いため、2 剤併用療法のほうが平均生存年は長かったが、大きな違いは確認されなかった。(R-表 1)

D. 考察

本研究により開発した分析モデルでは、ART により HIV ウイルスの抑制に成功した状態およびウイルスが抑制できなかった状態の組み合わせを、初回治療からその後の治療ラインのそれぞれにおいて考慮することとした。また、ウイルスの抑制が成功した場合は、治療を継続することとし、ウイルスが抑制できなかった場合もしくは抑制成功後にウイルス量が再上昇した場合（ウイルス学的失敗）は次治療に移行するものとした。

抗 HIV 治療ガイドライン（以下、ガイドライン）において、ART のアドヒアランスは抗 HIV 治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると報告されていることから、本分析モデルではアドヒアランス（良好/不良）によって ART の治療効果が異なると仮定した。3 剤併用療法のアバカビルにおいては心血管疾患のリスク因子であることが報告されているため、イベントとして心筋梗塞についても考慮した。

E. 結論

HIV 治療に関する医療費削減効果や副作用軽減の観点から、従来から行われている 3 剤併用療法から 2 剤併用療法に関する医療経済評価分析のうち、Budget Impact Analysis のモデルおよびプログラムを開発することが達成された。

今後、モデル分析に用いる主要パラメータを臨床研究およびレセプト情報等データベースから算出し外挿することで、分析モデルを精緻化するとともに、成果物を学術論文等で公表予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

口頭発表

なし

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料一覧

【資料1】【方法：表1】財政影響分析モデルにおける分析の前提一覧

【資料2】【方法：図1】財政影響分析モデル図

【資料3】【方法：図2】TreeAge Pro で構築した財政影響分析モデルのスクリーンショット

【資料4】【R-図1】本分析モデルの基本解析

【資料5】【R-図2】基本分析結果（財政影響）

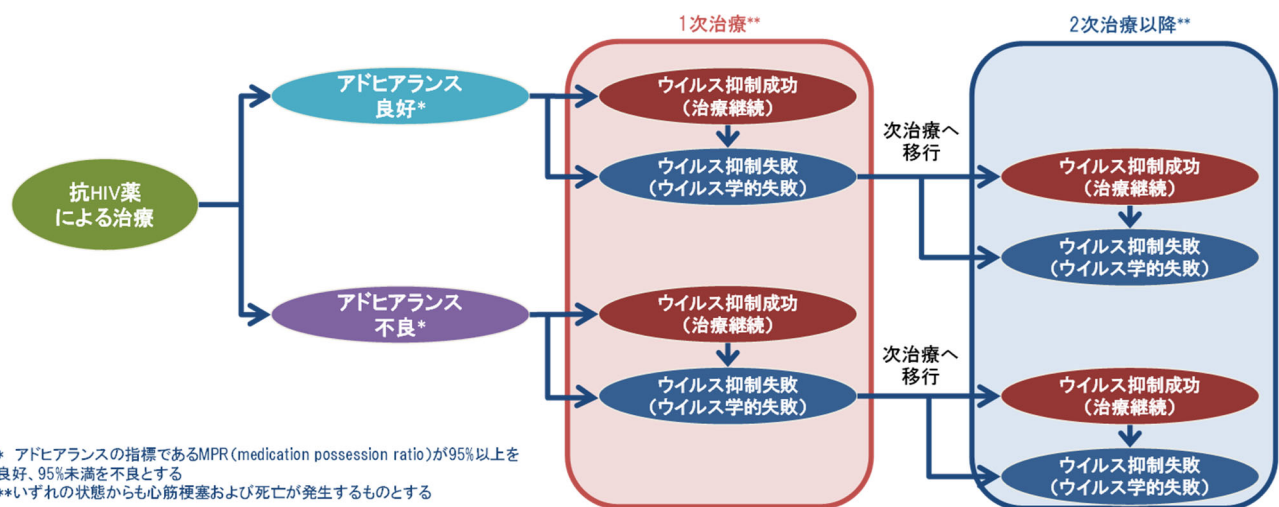
【資料6】【R-表1】

Appendix

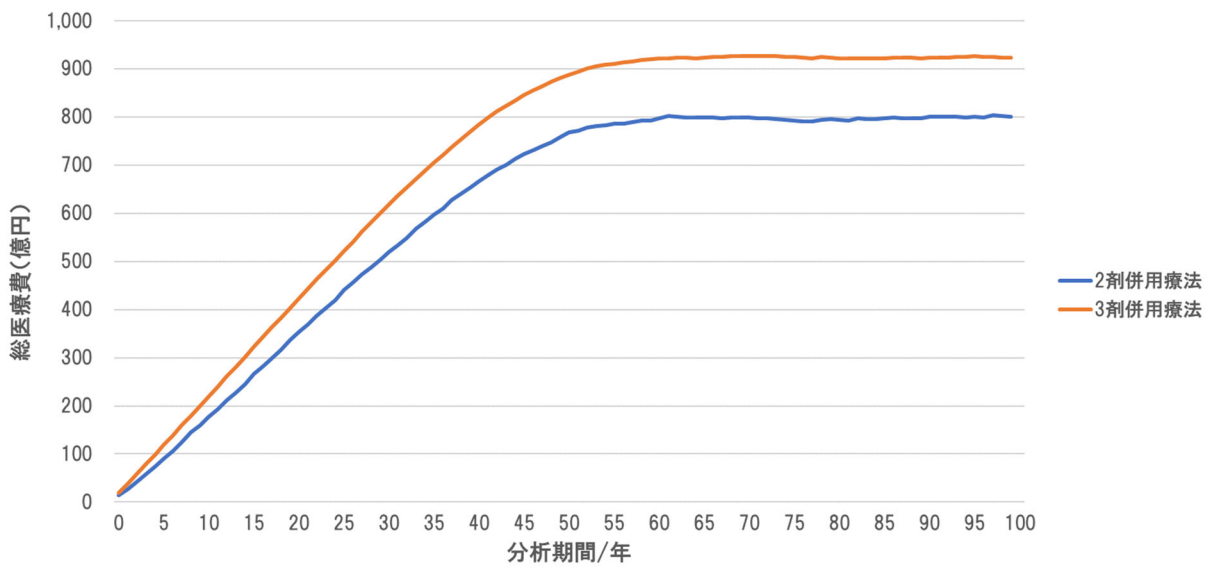
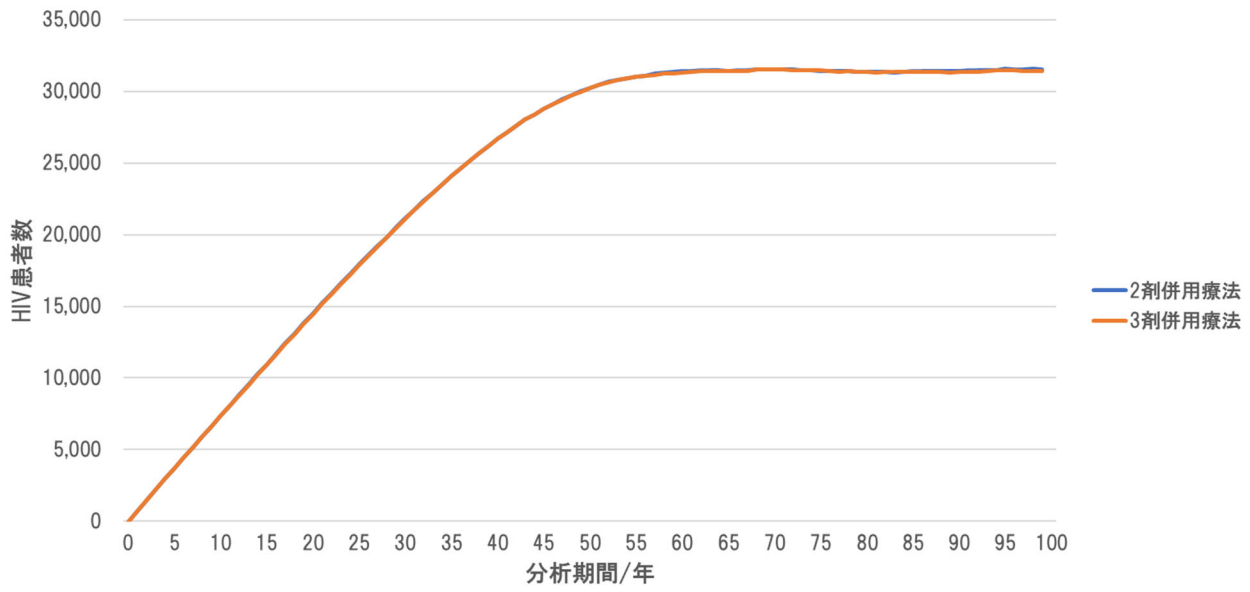
【方法：表1】 財政影響分析モデルにおける分析の前提一覧

	パラメータ	引用
臨床パラメータ		
新規HIV患者数	742	令和3(2021)年エイズ発生動向年報
男性患者割合	96.0%	令和3(2021)年エイズ発生動向年報
分析開始時の平均年齢	35	令和3(2021)年エイズ発生動向年報
HIV患者のアドヒアランス	96.0%	増田2020
分析開始時のCD4数	266	HIV感染症治療薬共同使用成績調査2020年報告書
ウイルス抑制率/年		
2剤併用療法のアドヒアランスが良好な患者	91.0%	Cahn2019
2剤併用療法のアドヒアランスが不良な患者	45.5%	アドヒアランスが良好な患者のウイルス抑制率の半分と仮定
3剤併用療法のアドヒアランスが良好な患者	93.0%	Cahn2019
3剤併用療法のアドヒアランスが不良な患者	46.5%	アドヒアランスが良好な患者のウイルス抑制率の半分と仮定
2次治療以降のアドヒアランスが良好な患者	91.0%	2剤併用療法と同じと仮定
2次治療以降のアドヒアランスが不良な患者	45.5%	2剤併用療法と同じと仮定
ウイルス学的失敗率/100人年		
2剤併用療法/3剤併用療法のアドヒアランスが良好な患者	1.6	Ross2015
2剤併用療法/3剤併用療法のアドヒアランスが不良な患者	76.1	Ross2015
2次治療以降のアドヒアランスが良好な患者	1.6	1次療法と同じと仮定
2次治療以降のアドヒアランスが不良な患者	76.1	1次療法と同じと仮定
心筋梗塞発症率(女性)/10万人年	21.3	Saito2016
心筋梗塞発症率(男性)/10万人年	98.8	Saito2016
アパカビルの心筋梗塞発症率の相対リスク	1.90	DADstudygroup2008
治療開始時のCD4数別死亡率/年		
CD4数が<100未満	0.863%	HIV感染症治療薬共同使用成績調査2020年報告書
CD4数が<200未満	0.328%	
CD4数が<350未満	0.068%	
CD4数が<500未満	0.252%	
CD4数が<500以上	0.122%	
急性期の心筋梗塞死亡率	5.0%	Komiyama2018
急性期以降の心筋梗塞死亡率/100人年	0.98	Goto2011
HIV患者の年齢調整死亡比	1.47	第157回エイズ動向委員会HIV感染症に関するNDB集計(2021年8月度)
費用パラメータ		
2剤併用療法の薬剤費用/年	1,750,321	薬価収載表(ドウベイト配合錠:4,795.4円)
3剤併用療法の薬剤費用/年	2,510,434	薬価収載表(トリメク配合錠:6,877.9円)
ウイルス学的失敗後の薬剤費用/年	3,000,000	仮定値
2剤併用療法の管理費用/年	100,000	仮定値
3剤併用療法の管理費用/年	100,000	仮定値
ウイルス学的失敗後の管理費用/年	100,000	仮定値
心筋梗塞発生時の治療費用	2,156,290	Kamae2015
心筋梗塞発生後の治療費用/年	900,432	Kamae2015

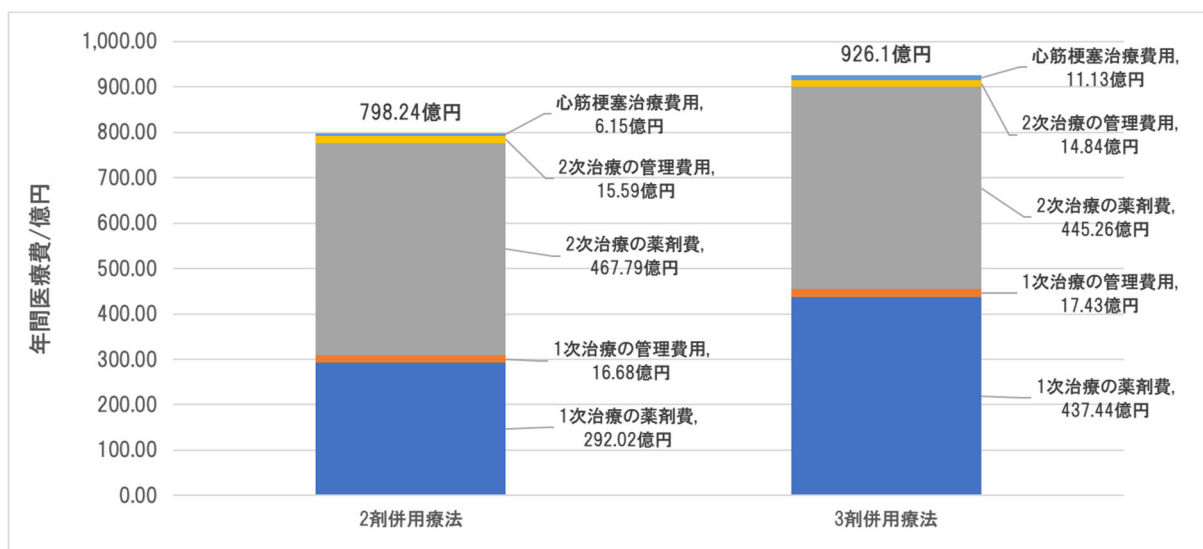
【方法：図1】 財政影響分析モデル図



【R-図1】 本分析モデルの基本解析



【R-図 2】 基本分析結果（財政影響）



【R-表 1】

	費用(円)	増分費用(円)	効果 (生存年)	増分効果 (生存年)
2剤併用療法	81,500,079	-13,767,683	32.411	0.046
3剤併用療法	95,267,762	-	32.365	-

参考資料

1. HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン (2021 年 3 月発行) . haart-support.jp/guideline.htm.
2. HRD 共同調査協議. HIV 感染症治療薬共同使用成績調査 20 年次報告書 追補版.
<https://www.nihs.go.jp/mhlw/jouhou/hrd/hrd-20summary.pdf>
3. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/aids-m/aids-iasrtpc/10712-500t.html#:~:text=%E6%9C%AC%E9%82%A6%E3%81%AE2020%E5%B9%B4%E3%81%AEHIV%2FAIDS%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%95%B0&text=HIV%E6%96%B0%E8%A6%8F%E6%84%9F%E6%9F%93%E8%80%85750,%E3%81%AE%E6%B8%9B%E5%B0%91%E3%81%A8%E3%81%AA%E3%81%A3%E3%81%9F%E3%80%82>
4. 増田純一. HIV 感染者のアドヒアランスを多施設研究. <https://medical-tribune.co.jp/news/2021/0112534351/>
5. Pedro Cahn et al., Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):143-155.
6. Eric L Ross et al., The clinical role and cost-effectiveness of long-acting antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 1;60(7):1102-10.
7. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008 Apr 26;371(9622):1417-26.
8. Isao Saito et al., Association between mortality and incidence rates of coronary heart disease and stroke: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:281-286.
9. Richman IB, Fairley M, Jørgensen ME, Schuler A, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):872-879. doi:10.1001/jamacardio.2016.3517

10. Kamae I, Hashimoto Y, Koretsune Y, et al. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan. *Clin Ther.* 2015;37(12):2837-2851.
11. 第 159 回エイズ動向委員会 HIV 感染症に関する NDB 集計 (2022 年 8 月度) . https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2022/2208/no159_noda_shiryō.pdf
12. 令和 2 年簡易生命表. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life20/index.html>
13. Michael P Girouard, Paul E Sax, et al. The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15;62(6):784-91. doi: 10.1093/cid/civ981. Epub 2015 Dec 9.
14. Bohdan Nosyk 1, Jeong E Min.et al. Cost-effectiveness of population-level expansion of highly active antiretroviral treatment for HIV in British Columbia, Canada: a modelling study. *Lancet HIV.* 2015 Sep;2(9):e393-400. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00127-7. Epub 2015 Jul 16.