

# リットフーロ<sup>®</sup>カプセル 50 mg に関する費用対効果評価

**[第 1.0 版]**

ファイザー株式会社

(第 1.0 版の提出日: 2024 年 5 月 17 日)

本資料の無断転載はご遠慮ください

## 【目次】

略語一覧 .....	5
0. 要旨 .....	7
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質 .....	11
1.1 名称 .....	11
1.2 保険償還価格 .....	11
1.3 治療効果のメカニズム .....	11
1.4 対象疾患 .....	12
1.4.1 分析対象とする疾患 .....	12
1.4.2 分析対象とする疾患の疫学的性質 .....	12
1.4.3 使用見込者数 .....	12
1.4.4 リットフーロ®カプセル 50 mg が使用される患者の主な年齢および性別 .....	12
1.5 使用方法等 .....	13
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ .....	13
1.6.1 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年度版におけるリットフーロ®カプセル 50 mg の位置づけ .....	13
1.6.2 安全使用マニュアルにおけるリットフーロ®カプセル 50 mg の使用基準 .....	15
1.7 主な有害事象 .....	15
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果 .....	16
1.8.1 主要国における評価の一覧表 .....	16
1.8.2 各国における費用対効果評価の詳細 .....	16
2. 費用効果分析における分析条件の設定 .....	19
2.1 分析対象とする集団 .....	19
2.2 比較対照 .....	19
2.3 分析の立場と費用の範囲 .....	19
2.4 効果指標 .....	19
2.5 分析期間 .....	19
2.6 割引率 .....	19
2.7 分析条件の設定の要約 .....	20
3. 追加的有用性 .....	21
3.1 クリニカルクエスション .....	21
3.2 システムティックレビュー .....	21
3.2.1 臨床研究の組み入れ基準および除外基準 .....	21
3.2.2 使用したデータベース .....	22

3.2.3	使用した検索式	22
3.2.4	レビューの方法	22
3.2.5	SRの結果	23
3.2.6	各臨床研究の概要	24
3.2.7	各臨床研究の詳細	27
3.2.8	バイアスの評価	34
3.3	クリニカルクエスチョン（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]	37
3.4	システマティックレビュー（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]	37
3.5	既存データの再解析	37
3.6	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	37
3.7	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	37
3.8	追加的有用性の有無に関する評価	37
4.	分析方法の詳細	40
4.1	分析方法	40
4.1.1	費用対効果の算出方法	40
4.1.2	モデルで使用した仮定	43
4.2	分析で使用するパラメータ	45
4.2.1	有効性・安全性等に関するパラメータの詳細	50
4.2.2	QOL値に関するパラメータの詳細	52
4.2.3	費用に関するパラメータの詳細	53
5.	分析結果	57
5.1	基本分析（費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析）の結果	57
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	57
5.1.2	感度分析	59
5.1.3	分析の妥当性の検討	65
5.1.4	分析結果の解釈	75
5.1.5	価格調整の重み	76
5.1.6	価格の引き上げ	78
5.2	公的介護費用や生産性損失を含めた分析	78
5.3	その他の分析	78
6.	再分析用のデータ	81
7.	実施体制	81
8.	参考文献	82
別添 1		86
別添 2		

別添 3 ..... 

お断り:別添 2(専門医聴取におけるインタビュー結果)、別添 3(費用パラメータの感度分析の詳細)は未公表データにつき添付しておりません。

## 略語一覧

略語	フルスペル
AAPPO	Alopecia Areata Patient Priority Outcomes
ANCOVA	Analysis of covariance
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AT	Alopecia Totalis
ATP	Adenosine tri-phosphate
AU	Alopecia Universalis
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CI	Confidence interval
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CQ	Clinical question
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
Ig	Immunoglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
JAK	Janus kinase
N (n)	Number of patients
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAS	Patient access scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBM	preference-based measure
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PRO	Patient-reported outcome
Q1	1st quartile
Q3	3rd quartile
QALY	Quality-adjusted life year

QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SALT	Severity of Alopecia Tool
SF-36	MOS Short-Form 36-Item Health Survey
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic review
TEC	Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma
TTO	Time trade-off
VAS	Visual analog scale

## 0. 要旨

分析対象 技術名 [1.1 節]	【販売名】リットフーロ®カプセル 50 mg 【一般名】リトレシチニブトシル酸塩																				
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	他国の医療技術評価機関における評価結果のまとめ																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>国名</th> <th>機関名</th> <th>評価結果の有無</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">イギリス</td> <td>NICE</td> <td>           条件付き推奨：企業が commercial arrangement に基づき、リトレシチニブを提供する場合           <ul style="list-style-type: none"> <li>評価ステータス：最終ガイダンス</li> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>比較対照技術：BSC</li> <li>主要な ICER の値：25,406 ポンド/QALY</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>SMC</td> <td>           条件付き推奨：患者アクセススキーム（PAS）が承認され、推奨の根拠となった費用対効果の結果が得られる場合、もしくは PAS/リスト価格と同等または低い場合           <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>比較対照技術：BSC</li> <li>主要な ICER の値：7,842 ポンド/QALY</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>フランス</td> <td>HAS</td> <td>           推奨           <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>SMR: Moderate</li> <li>ASMR: IV</li> <li>効率性評価：なし</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>ドイツ</td> <td>IQWiG</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>カナダ</td> <td>CADTH</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>オーストラリア</td> <td>PBAC</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	国名	機関名	評価結果の有無	イギリス	NICE	条件付き推奨：企業が commercial arrangement に基づき、リトレシチニブを提供する場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>評価ステータス：最終ガイダンス</li> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>比較対照技術：BSC</li> <li>主要な ICER の値：25,406 ポンド/QALY</li> </ul>	SMC	条件付き推奨：患者アクセススキーム（PAS）が承認され、推奨の根拠となった費用対効果の結果が得られる場合、もしくは PAS/リスト価格と同等または低い場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>比較対照技術：BSC</li> <li>主要な ICER の値：7,842 ポンド/QALY</li> </ul>	フランス	HAS	推奨 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>SMR: Moderate</li> <li>ASMR: IV</li> <li>効率性評価：なし</li> </ul>	ドイツ	IQWiG	なし	カナダ	CADTH	なし	オーストラリア	PBAC	なし
	国名	機関名	評価結果の有無																		
	イギリス	NICE	条件付き推奨：企業が commercial arrangement に基づき、リトレシチニブを提供する場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>評価ステータス：最終ガイダンス</li> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>比較対照技術：BSC</li> <li>主要な ICER の値：25,406 ポンド/QALY</li> </ul>																		
		SMC	条件付き推奨：患者アクセススキーム（PAS）が承認され、推奨の根拠となった費用対効果の結果が得られる場合、もしくは PAS/リスト価格と同等または低い場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>比較対照技術：BSC</li> <li>主要な ICER の値：7,842 ポンド/QALY</li> </ul>																		
	フランス	HAS	推奨 <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患：12 歳以上の重症円形脱毛症</li> <li>SMR: Moderate</li> <li>ASMR: IV</li> <li>効率性評価：なし</li> </ul>																		
	ドイツ	IQWiG	なし																		
カナダ	CADTH	なし																			
オーストラリア	PBAC	なし																			
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	(a) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者 (b) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者																				
比較対照技術名	(a) バリシチニブ (b) BSC																				

[2.2 節]	
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場：公的医療の立場 費用の範囲：公的医療費のみ
使用する効果指標 [2.4 節]	質調整生存年 (QALY)
設定した分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用・効果ともに年率 2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	システマティックレビュー (SR) のクリニカルクエスチョン (CQ) を示す。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>対象集団 (P)</u>: 円形脱毛症患者</li> <li>• <u>介入技術 (I)</u>: リトレシチニブ、バリシチニブ</li> <li>• <u>比較対照技術 (C)</u>: 問わない</li> <li>• <u>アウトカム (O)</u>: 問わない</li> <li>• <u>研究デザイン (S)</u>: RCT</li> </ul>
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	SR の結果、リトレシチニブの RCT は ALLEGRO-2b/3 試験、バリシチニブの RCT は BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験が同定された。 ALLEGRO-2b/3 試験を報告した 2 件と BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験を報告した 1 件の文献が採用された。 リトレシチニブとバリシチニブを直接比較した試験は存在しなかった。
間接比較の結果 [3.7 節]	該当なし
追加的有用性の有無 [3.8 節]	分析対象集団(a) <input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」 分析対象集団(b)



	<p>■ 追加的有用性あり</p> <p>□ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」</p>
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1項、4.2節等]	<p>積極治療（リトシチニブ、バリシチニブ）の有無と SALT スコアで健康状態を定義したマルコフモデルを用いて分析を実施した。</p>
結果の概要 [5.1節]	<p>分析対象集団 (a) バリシチニブに対してリトシチニブは効果同等かつ 1,711,567 円の費用増加となった。</p> <p>分析対象集団 (b) BSC に対するリトシチニブの増分費用と増分効果はそれぞれ 9,600,492 円と 1.43QALY となり、ICER は 6,716,640 円/QALY となった。</p>
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<p>分析対象集団 (a)</p> <p>□ 費用削減あるいはドミナント</p> <p>□ 500 万円以下 (750 万円以下)</p> <p>□ 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)</p> <p>□ 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)</p> <p>□ 1000 万円超 (1500 万円超)</p> <p>■ 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い</p> <p>分析対象集団 (b)</p> <p>□ 費用削減あるいはドミナント</p> <p>■ 500 万円以下 (750 万円以下)</p> <p>□ 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)</p> <p>□ 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)</p> <p>□ 1000 万円超 (1500 万円超)</p> <p>□ 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い</p>

ASMR; Amélioration du Service Médical Rendu, BSC; best supportive care, CADTH; Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CQ; clinical question, HAS; Haute Autorité de Santé, IQWiG; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, ICER; Incremental cost-effectiveness ratio, NICE; National Institute for Health and Care Excellence, PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,

QALY; quality-adjusted life year, RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool, SMC; Scottish Medicines Consortium, SMR; Service Médical Rendu, SR; systematic review.

## 1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

### 1.1 名称

当費用対効果評価の評価対象品目は以下のとおりである [1]。

【販売名】リットフーロ®カプセル 50 mg

【一般名】リトレシチニブトシル酸塩

### 1.2 保険償還価格

リットフーロ®カプセル 50 mg (リトレシチニブトシル酸塩) の算定薬価、算定方式および補正加算等は表 1-1 のとおりである。

表 1-1. リットフーロ®カプセル 50 mg (リトレシチニブトシル酸塩) の保険償還価格 (2024年5月17日現在) [2]

算定方式	類似薬効比較方式 (I)
算定比較薬	成分名: バリシチニブ (オルミエント®錠 4 mg) 会社名: 日本イーライリリー株式会社
補正加算	有用性加算 (II) (A=5%)、小児加算 (A=5%)
外国平均価格調整	なし
算定薬価	リットフーロ®カプセル 50 mg 1 (カプセル): 5,802.40 円

### 1.3 治療効果のメカニズム

リットフーロ®カプセル 50 mg の有効成分であるリトレシチニブトシル酸塩 (以下、リトレシチニブ) は、ヤヌスキナーゼ (Janus Kinase: JAK) の 1 つである JAK3 および 5 種類の tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) ファミリーキナーゼの Adenosine tri-phosphate (ATP) 結合部位に存在するシステイン残基と共有結合する低分子化合物であり、この共有結合によりこれらの酵素を不可逆的に阻害する。

円形脱毛症の発症には CD8 陽性 T 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞およびマスト細胞が関与していると考えられており [3] [4] [5]、これら細胞の分化および機能は JAK3 ならびに TEC ファミリーキナーゼにより制御されることが知られている [6] [7]。リトレシチニブは JAK3 および TEC ファミリーキナーゼを阻害する薬剤であることから、円形脱毛症への治療効果が期待される。

## 1.4 対象疾患

### 1.4.1 分析対象とする疾患

リットフーロ®カプセル 50 mg は以下の効能・効果について保険適用されており、本分析も以下の疾患を対象とした。

- ・ 円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

### 1.4.2 分析対象とする疾患の疫学的性質

円形脱毛症は自己反応性 T 細胞による自己免疫疾患であり [8] [9]、再発を伴い慢性化する可能性がある [9]。男性ホルモンが関与する男性型脱毛症（アンドロゲン性脱毛症）とは異なる疾患で [10]、非瘢痕性脱毛を特徴とし人種を問わずあらゆる年齢層の男女に発症する [8] [9]。臨床的分類は脱毛斑の数、範囲、形態等により、単発の脱毛斑を認める単発型、限局性に複数の類円形の脱毛斑を頭部に認める脱毛（多発型円形脱毛症）、脱毛巣が全頭部に拡大した脱毛 [全頭型円形脱毛症（Alopecia Totalis、以下 AT）]、頭部、顔面および全身すべてに拡大した脱毛 [汎発型円形脱毛症（Alopecia Universalis、AU）]、頭髪の生え際が帯状に脱毛する蛇行型に分類される [9] [11] [12]。一般に脱毛巣の範囲が広いほど重症で難治とされている [9]。ほぼすべての円形脱毛症患者が複数回の頭髪脱毛を経験し、14%から 25%は AT または AU に進行する [13]。1 年を超える罹病期間および広範囲（頭部の 50%以上）の脱毛は予後不良の予測因子であり、AT および AU では、脱毛が完全に回復する患者は 17%未満である [13] [14] [15] [16]。

円形脱毛症の有病率に関する研究は限られており、報告によってかなりばらつきがある [17]。日本皮膚科学会学術委員会が 2007 年から 2008 年にかけて全国の 170 施設で皮膚科受診患者の疾患の頻度等を調べた調査において、皮膚科を受診した患者のうち円形脱毛症患者は 2.45%で、13 番目に頻度の高い皮膚疾患であった [18]。また、レセプトデータベース研究によると全円形脱毛症症例の有病率は 2012 年には 0.16%であったが、2019 年で 0.27%であり、近年緩徐に増加傾向にあった [19]。

### 1.4.3 使用見込者数

日本においてリットフーロ®カプセル 50 mg が投与される円形脱毛症患者の予測数は、ピーク時の 2032 年に 1.1 万人になると見込まれる [20]。

### 1.4.4 リットフーロ®カプセル 50 mg が使用される患者の主な年齢および性別

5.1.5 項「価格調整の重み」を参照されたい。

## 1.5 使用方法等

リットフーロ®カプセル 50 mg の使用方法は表 1-5 のとおりである。

表 1-5. リットフーロ®カプセル 50 mg の使用方法 [1]

投与経路	経口
投与量・投与頻度	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレシチニブとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。
効能又は効果に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"><li>リットフーロ®カプセル投与開始時に、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められ、過去 6 ヶ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。</li><li>円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。</li></ul>
用法および用量に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"><li>免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、リットフーロ®カプセルと免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。リットフーロ®カプセルとこれらの薬剤との併用経験はない。</li><li>リットフーロ®カプセルによる治療反応は、通常投与開始から 48 週までには得られる。48 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。</li></ul>

JAK; Janus kinase.

## 1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

### 1.6.1. 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年度版におけるリットフーロ®カプセル 50 mg の位置づけ

日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年度版（以下、ガイドライン）[9]では、円形脱毛症に対するエビデンスのある治療法は少ないとされており、円形脱毛症患者の重症度や症状に応じて、さまざまな治療が用いられている。

ガイドラインにおいて、推奨度 A（行うよう強く勧める）の治療薬はなく、推奨度 B（行うよう勧める）はステロイド局所注射、局所免疫療法、ステロイド外用のみである。このうち局所免疫療法は本邦において保険適応を有さない。なお、オルミエント®錠は 2022 年 6 月に円形脱毛症に対する効能・効果が追加され、リットフーロ®カプセルは 2023 年 8 月に保険収載されたため、ガイドラインには記載されていない。また、ステロイド局所注射は「小児には原則行わない」と記載されている（表 1-6）。

**表 1-6. 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年度版における Clinical Question 一覧と推奨度**

表 1 CQ 一覧と推奨度		
CQ No.	Clinical question	推奨度
CQ1	ステロイド局所注射療法は有用か	B*
CQ2	局所免疫療法は有用か	B
CQ3	ステロイド外用療法は有用か	B
CQ4	ステロイド内服療法は有用か	C1*
CQ5	静脈注射によるステロイドパルス療法は有用か	C1*
CQ6	抗ヒスタミン薬の内服療法は有用か	C1
CQ7	セファランチン内服療法は有用か	C1
CQ8	グリチルリチン, グリシン, メチオニン配合錠の内服療法は有用か	C1
CQ9	カルプロニウム塩化物の外用療法は有用か	C1
CQ10	ミノキシジル外用療法は有用か	C1
CQ11	冷却療法は有用か	C1
CQ12	紫外線療法は有用か	C1*
CQ13	直線偏光近赤外線照射療法は有用か	C1
	レーザー治療, PDT は有用か	C2
CQ14	シクロスポリン A 内服療法は有用か	C2
CQ15	分子標的薬の全身投与は有用か	C2
CQ16	漢方薬療法は有用か	C2
CQ17	抗うつ薬, 抗不安薬の内服は有用か	C2
CQ18	タクロリムス外用療法は有用か	C2
CQ19	プロスタグランジン製剤の外用療法は有用か	C2
CQ20	ビタミン D 外用療法は有用か	C2
CQ21	レチノイド外用療法は有用か	C2
CQ22	催眠療法は有用か	C2
CQ23	心理療法は有用か	C2
CQ24	星状神経節ブロック療法は有用か	C2
CQ25	Platelet rich plasma 療法は有用か	C2
CQ26	アロマセラピーは有用か	C2
CQ27	鍼灸治療は有用か	C2
CQ28	かつらの使用は有用か	B
CQ29	治療せずに経過観察のみ行うのは有用か	C1

A: 行うよう強く勧める B: 行うよう勧める  
 C1: 行ってもよい C2: 行わないほうがよい  
 D: 行うべきではない  
 \*: 小児には原則行わない

リットフーロ®カプセルの適応となる頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる 12 歳以上の円形脱毛症患者のうち、成人に対してはステロイド等の他治療で効果が十分に得られない場合にはオルミエント®錠が一般的に使用される。リットフーロ®カプセルとオルミエント®錠は「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」が一致していることから [1] [21]、リットフーロ

®カプセルは同じ JAK 阻害剤であるオルミエント®錠と同じ治療上の位置付けであると考えられる。

一方、リットフーロ®カプセルの適応となる頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる 12 歳以上の円形脱毛症患者のうち、小児に対してオルミエント®錠は適応を有していない。したがって、リットフーロ®カプセルは成人患者と同様に、小児患者に対してもガイドラインで推奨されているステロイド外用療法等の治療に対して難治な患者に投与されることが想定される。

### 1.6.2 安全使用マニュアルにおけるリットフーロ®カプセル 50 mg の使用基準

日本皮膚科学会の安全使用マニュアル [22] では、患者の選択、ならびに投与の継続について、以下のように記載されている。

#### 【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する患者であることを確認する。

- ① 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドラインを参考に、円形脱毛症の確定診断がなされている。
- ② 以下のいずれにも該当する状態。
  - ・ 成人および 12 歳以上の小児
  - ・ 頭部の概ね 50%以上の脱毛が認められる
  - ・ 現在の罹病期間が 6 ヶ月程度以上(硬毛毛髪 of 自然再生が認められないこと)

#### 【投与の継続にあたって】

本剤の添付文書には「本剤による治療反応は、通常投与開始から 48 週までには得られる。48 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること」と記載のあることに注意すること。

なお、治療効果が認められ本剤投与を減量あるいは終了した患者において円形脱毛症の悪化に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の②を満たす必要はない。

## 1.7 主な有害事象

リットフーロ®カプセル 50 mg の主な有害事象として、医薬品リスク管理計画書に示された重大な副作用（重要な特定されたリスク）は、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、肝機能障害、B 型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、出血であった [23]。国際共同後期第 II 相/第 III 相無作為化比較試験: ALLEGRO-2b/3 (B7981015 試験) における副作用発現頻度 (48 週間) はリットフーロ®カプセル 50 mg 群で 46.2% (60/130 例) であった。主な副作用はざ瘡 6.2% (8/130 例)、頭痛 5.4% (7/130 例)、下痢 4.6% (6/130 例) および毛包炎 4.6% (6/130 例) であった [1]。

なお、上記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合

には投与を中止する等、適切な処置を行う [1]。

## 1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

### 1.8.1 主要国における評価の一覧表

主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧を表 1-8-1-1 に示す。

表 1-8-1-1. リットフーロ®カプセル 50 mg (リトレシチニブトシル酸塩) の各国の評価

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE [24]	条件付き推奨 評価ステータス: 最終ガイダンス	949.41 ポンド (30 カ プセル) [26]
	SMC [25]	条件付き推奨	
フランス	HAS [27]	SMR: Moderate ASMR: IV 効率性評価: なし	2024 年 5 月 17 日現 在で公表されていな い。
ドイツ	IQWiG	該当なし	-
カナダ	CADTH	該当なし	-
オーストラリア	PBAC	該当なし	-

ASMR; Amélioration du Service Médical Rendu, CADTH; Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, HAS; Haute Autorité de Santé, IQWiG; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NICE; National Institute for Health and Care Excellence, PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC; Scottish Medicines Consortium, SMR; Service Médical Rendu.

### 1.8.2 各国における費用対効果評価の詳細

#### 1.8.2.1 評価の有無の一覧

表 1-8-2-1-1. リットフーロ®カプセル 50 mg (リトレシチニブトシル酸塩) の各国の評価の有無

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり
	SMC	あり



フランス	HAS	あり
カナダ	CADTH	なし
オーストラリア	PBAC	なし

CADTH; Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, HAS; Haute Autorité de Santé, IQWiG; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NICE; National Institute for Health and Care Excellence, PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC; Scottish Medicines Consortium.

### 1.8.2.2 評価結果の詳細

表 1-8-2-2-1. イギリス（イングランド、ウェールズ）の評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA958">https://www.nice.org.uk/guidance/TA958</a>
評価対象技術	リトレシチニブ
評価結果	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	企業が commercial arrangement に基づき、リトレシチニブを提供する場合
評価対象疾患	12 歳以上の重症円形脱毛症
使用方法（※）	50 mg を 1 日 1 回投与
比較対照	BSC
主要な増分費用効果比の値	25,406 ポンド/QALY

BSC; best supportive care, NICE; National Institute for Health and Care Excellence, QALY; quality-adjusted life year.

表 1-8-2-2-2. スコットランドの評価結果の詳細

国名	スコットランド
機関名	SMC
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitinib-litfulo-full-smc2610/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitinib-litfulo-full-smc2610/</a>
評価対象技術	リトレシチニブ
評価結果	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	患者アクセススキーム（PAS）が承認され、推奨の根拠となった費用対効果の結果が得られる場合、もしくは PAS/リスト価格と同等または低い場合

評価対象疾患	12歳以上の重症円形脱毛症
使用方法（※）	50 mg を 1 日 1 回投与
比較対照	BSC
主要な増分費用効果比の値	7,842 ポンド/QALY

BSC; best supportive care, PAS; Patient Access Scheme, SMC; Scottish Medicines Consortium, QALY; quality-adjusted life year.

表 1-8-2-2-3. フランスの評価結果の詳細

国名	フランス
機関名	HAS
評価結果の URL など	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505844/en/litfulo-ritlecitinib-pelade">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505844/en/litfulo-ritlecitinib-pelade</a>
評価対象技術	リトレシチニブ
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	-
評価対象疾患	12歳以上の重症円形脱毛症
使用方法（※）	50 mg を 1 日 1 回投与
比較対照	成人の重症円形脱毛症：バリシチニブ 12歳以上の青年期の重症円形脱毛症：該当なし (12歳以上の青年期の重症円形脱毛症の治療薬として、リトレシチニブは初めて製造販売を取得した薬剤であるため。)
主要な増分費用効果比の値	なし

HAS; Haute Autorité de Santé.

## **2. 費用効果分析における分析条件の設定**

### **2.1 分析対象とする集団**

リットフーロ®カプセル 50 mg が保険適用を有している効能・効果は「円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）」であり、成人および 12 歳以上の小児の患者に投与することが認められている [1]。しかし、成人と小児では、当疾患に対する治療の選択肢が異なるため（小児と成人における治療選択肢の違いは 2.2 節参照）、分析対象集団を「頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者」と「頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者」の 2 集団とした。

### **2.2 比較対照**

頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者に対する治療では、ステロイド等の標準治療で効果が十分に得られない場合には一般にバリシチニブが使用されると考えられる。バリシチニブは、JAK 阻害剤であることから治療上の位置づけもリトレシチニブと同様と推察され、臨床専門家への聴取からもこのことが支持された。したがって、分析対象集団が頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者における比較対照はバリシチニブとした。

一方、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者に対する治療では、ステロイド等の標準治療で効果が十分に得られない場合には保険適用を有する有効な治療選択肢は限られている。そのため、分析対象集団が頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者における比較対照は Best supportive care (BSC) とした。

### **2.3 分析の立場と費用の範囲**

分析ガイドラインに則り、分析の立場は「公的医療の立場」とした。また、費用の範囲は公的医療の立場において考慮すべき公的医療費（直接医療費）の範囲で分析した [28]。

### **2.4 効果指標**

分析ガイドラインに則り、効果指標は質調整生存年（QALY）を用いて分析した [28]。

### **2.5 分析期間**

分析ガイドラインに則り、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を設けるため、分析期間は生涯とした [28]。

### **2.6 割引率**

分析ガイドラインに則り、費用および効果ともに年率 2%とした [28]。

## 2.7 分析条件の設定の要約

本分析における分析条件の要約を表 2-7-1 に示す。

表 2-7-1. 分析条件

項目	設定
分析対象とする 集団	(a) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者 (b) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者
比較対照	(a) バリシチニブ (b) BSC
比較対照を選定 した理由	(a) 本集団に対してステロイド等の標準治療で効果が十分に得られない場合には、リトシチニブと臨床的な位置づけが同じであるバリシチニブが一般的に使用されると想定されるため。 (b) 本集団に対してステロイド等の標準治療で効果が十分に得られない場合には、保険適用を有する有効な治療選択肢が限られるため。
分析の立場と費 用の範囲	公的医療の立場
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用、効果ともに年率 2%

BSC; best supportive care, QALY; quality-adjusted life year.

### 3. 追加的有用性

リトレシチニブのバリシチニブおよび BSC に対する追加的有用性を評価することを目的としてシステマティックレビュー (SR) を実施し、必要なエビデンスを特定・要約した。費用対効果評価専門組織で決定された分析の枠組みに沿って SR のクリニカルクエスチョン (CQ) に基づく PICOS や組み入れ基準を作成した。

#### 3.1 クリニカルクエスチョン

CQは費用対効果評価専門組織で合意された分析の枠組みに従い、対象集団 (P)、介入技術 (I)、比較対照技術 (C)、アウトカム (O)、研究デザイン (S) のフレームワークに沿って構造化した (表 3-1-1)。

表 3-1-1. SR の CQ

項目	内容
対象集団 (P)	円形脱毛症患者
介入技術 (I)	リトレシチニブ バリシチニブ
比較対照技術 (C)	問わない
アウトカム (O)	問わない
研究デザイン (S)	RCT

RCT; randomized controlled trial.

#### 3.2 システマティックレビュー

##### 3.2.1 臨床研究の組み入れ基準および除外基準

3.1 節の CQ に基づき、組み入れ基準および除外基準を表 3-2-1-1 のとおりに設定した。文献検索終了時点は、分析枠組みが決定された後から製造販売業者による分析提出までの一時点に定めることと規定されているため [28]、2023 年 11 月 30 日とした。

表 3-2-1-1. 組み入れ基準および除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団 (P)	円形脱毛症患者	なし
介入技術 (I)	リトレシチニブ バリシチニブ	なし
比較対照技術 (C)	問わない	なし

アウトカム (O)	SALT	なし
研究タイプ (S)	RCT 第 3 相試験	分析対象集団の一部を対象とした サブグループ解析
論文タイプ	原著論文	なし
言語	英語 日本語	なし
発行年	問わない	なし

RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool.

### 3.2.2 使用したデータベース

文献検索には Cochrane [29] および NICE によって推奨されている [30] 以下のデータベースを使用した。

- Embase
- Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line (MEDLINE via Pubmed)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane)

また、日本の文献を検索するために医学中央雑誌のデータベース (医中誌 Web) も使用した。

### 3.2.3 使用した検索式

詳細な検索式は別添 1 に記載した。

### 3.2.4 レビューの方法

タイトル／アブストラクトレビューは 2 名の独立したレビュー者が実施し、組み入れ基準および除外基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、両者および追加 1 名のレビュー者との協議により最終判定を行った。文献の除外基準に合致し除外する場合、該当する除外基準の内、最も値が小さい項目番号を除外理由として記録した。

本文レビューは 2 名の独立したレビュー者が実施し、あらかじめ定めた評価基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、両者および追加 1 名のレビュー者との協議により最終判定を行った。

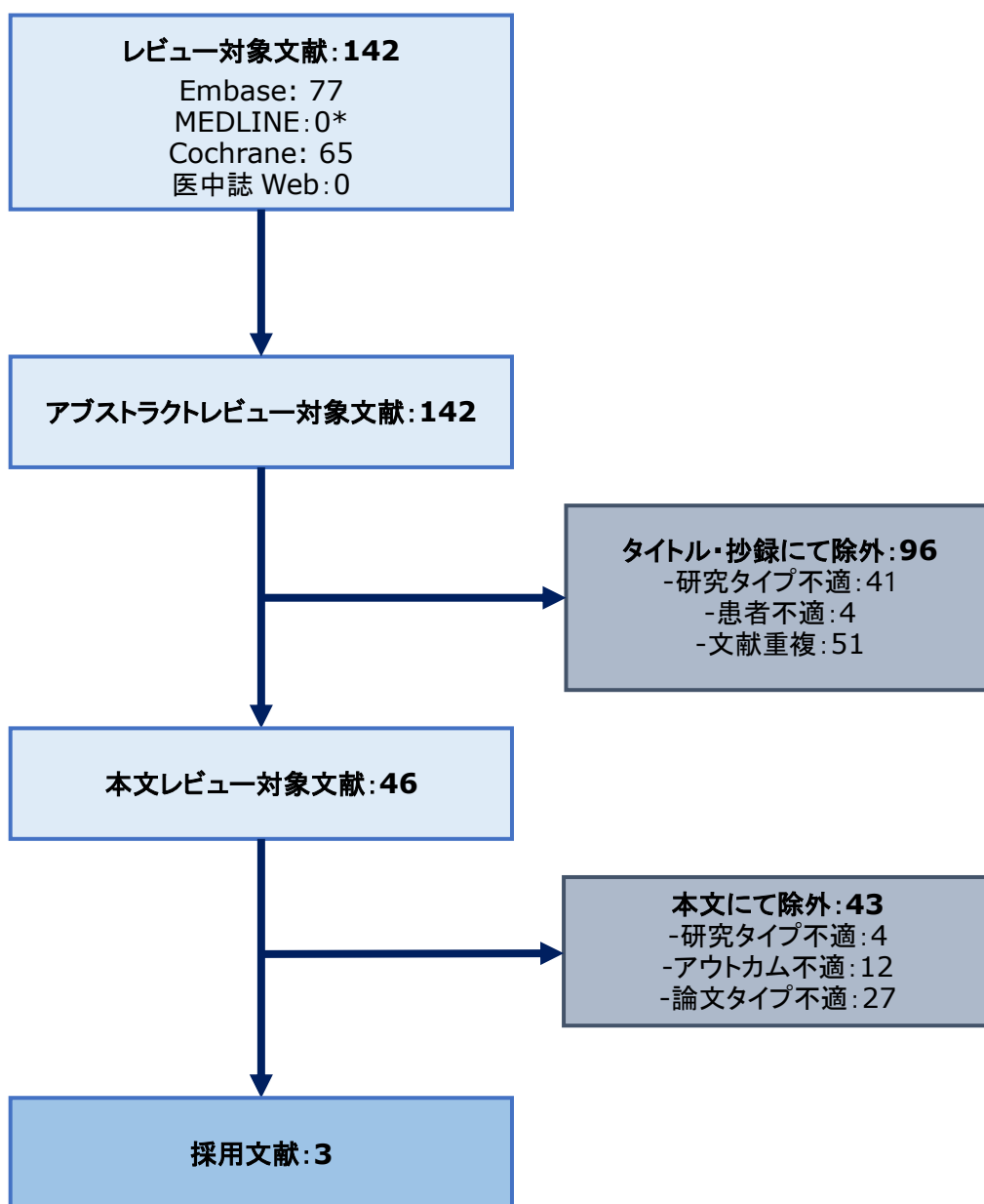
データ抽出は 2 名の独立したレビュー者が実施し、あらかじめ作成したデータ抽出フォーマットに必要な情報を抽出した。両者の抽出内容に乖離があった場合は、両者および追加 1 名のレビュー者との協議により抽出する情報を確定した。

文献レビューの終了後、本分析に採用した文献についてはバイアスのリスク評価を行った。

### 3.2.5 SRの結果

PRISMAフローを図 3-2-5-1に示す。SRの結果、3件の文献が採用された。SRで同定された3件の文献の詳細情報は、3.2.6項にまとめた。

図 3-2-5-1. PRISMA フロー



\*MEDLINE に含まれる文献のうち、Embase で検索可能な文献は、Embase の検索に含めた。Embase では最新のMEDLINE の文献は検索できないため、最新のものは、MEDLINE の検索対象とし、検索式に pubstatusaheadofprint のキーワードを用いて、絞り込みを行った (検索式の詳細は別添 1 参照)。

### 3.2.6 各臨床研究の概要

#### 3.2.6.1 試験デザイン

##### **ALLEGRO 試験 (小児および成人対象): リトレシチニブ vs. プラセボ [31]**

ALLEGRO 試験は、頭部全体の 50%以上に脱毛が見られる 12 歳以上の円形脱毛症患者を対象とした国際共同後期第 II 相/第 III 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。追跡期間は 48 週で、プラセボ対照期 (24 週) と継続投与期 (24 週) に大別される。プラセボ対照期では、リトレシチニブ 50 mg、30 mg、10 mg、プラセボのいずれかが 1 日 1 回投与された。また、一部の被験者に対しては、最初の 4 週間にリトレシチニブ 200 mg が投与され、残りの 20 週間はリトレシチニブ 50 mg、もしくは 30 mg が投与された。継続投与期においては、リトレシチニブ群ではプラセボ対照期に割付けられた用量が継続して投与され、プラセボ群には事前に規定した投与方法でリトレシチニブが投与され、最初の 4 週間はリトレシチニブ 200 mg、その後はリトレシチニブ 50 mg を投与する群と最初からリトレシチニブ 50 mg を投与する群に分けられた。

主要評価項目は、24 週時点で Severity of Alopecia Tool (SALT) スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合であり、主な副次的評価項目は、24 週時点の SALT スコア  $\leq 10$  を達成した患者の割合や 24 週時点で、Patient Global Impression of Change (PGI-C) が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合であった。

##### **BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験: バリシチニブ vs. プラセボ [32]**

BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験は、頭部全体の 50%以上に脱毛が見られる 18 歳以上の円形脱毛症患者を対象とした第 II 相/第 III 相無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である (King らの論文では、第 III 相試験の結果が報告されている [32])。追跡期間は 36 週である。追跡期間中は、被験者に対してプラセボ、バリシチニブ 2 mg、バリシチニブ 4 mg のいずれかが投与された。

主要評価項目は、36 週時点の SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合であり、主な副次的評価項目は、24 週時点の SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合や Scalp Hair Assessment Patient-Reported Outcome (PRO) のベースラインのスコアが 3 以上あった患者のうち、36 週時点で 0 または 1 を達成し、ベースラインから 2 ポイント以上改善した患者の割合であった。

##### **ALLEGRO 試験 (小児対象): リトレシチニブ vs. プラセボ [33]**

本研究は、Hordinsky らが、ALLEGRO 試験の結果を用いて行った、小児 (12-17 歳) を対象としたサブグループ解析である。

主要評価項目は、24 週時点で SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合であり、主な副次的



評価項目は、24 週または 48 週時点で、PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合であった。

### 3.2.6.2 試験結果

#### **ALLEGRO-2b/3 試験 (小児および成人対象): リトレチニブ vs. プラセボ [31]**

主要評価項目である 24 週時点で SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合は、リトレチニブ群 (リトレチニブを投与された群のうち、プラセボ対照期および継続投与期のいずれの期においてもリトレチニブ 50 mg を投与された群の結果を利用) で 23% (29/124)、プラセボ群で 2% (2/130) となり、リトレチニブ群がプラセボ群に比べて統計的に有意に大きかった ( $P$  value:  $<0.0001$ )。

24 週時点の SALT スコア  $\leq 10$  を達成した患者の割合では、リトレチニブ群で 14% (17/124)、プラセボ群で 2% (2/130) となり、リトレチニブ群がプラセボ群に比べて統計的に有意に大きかった ( $P$  value: 0.0002)。また、24 週時点で PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合においても、プラセボ群に比べてリトレチニブ群が統計的に有意に大きく、リトレチニブ群で 49.2%、プラセボ群で 9.2%であった ( $P$  value:  $<0.0001$ )。その他の評価項目についても、リトレチニブ群で良好な結果が得られており、プラセボに対するリトレチニブの臨床的有効性が示された。

#### **BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験: バリシチニブ vs. プラセボ [32]**

主要評価項目である 36 週時点の SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群で 38.8% (BRAVE-AA1 試験)、35.9% (BRAVE-AA2 試験)、プラセボ群で 6.2% (BRAVE-AA1 試験)、3.3% (BRAVE-AA2 試験) となり、バリシチニブ群がプラセボ群に比べて統計的に有意に大きかった ( $P$  value:  $<0.001$ )。

24 週時点の SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合では、バリシチニブ 4 mg 群で 28.4% (BRAVE-AA1 試験)、30.6% (BRAVE-AA2 試験)、プラセボ群で 5.7% (BRAVE-AA1 試験)、2.5% (BRAVE-AA2 試験) となり、バリシチニブ群がプラセボ群に比べて統計的に有意に大きかった ( $P$  value:  $<0.001$ )。また、Scalp Hair Assessment PRO のベースラインのスコアが 3 以上あった患者のうち、36 週時点で 0 または 1 を達成し、ベースラインから 2 ポイント以上改善した患者の割合においても、プラセボ群に比べてバリシチニブ群が統計的に有意に大きく、バリシチニブ 4 mg 群で 35.8% (BRAVE-AA1 試験)、37.8% (BRAVE-AA2 試験)、プラセボ群で 5.9% (BRAVE-AA1 試験)、5.1% (BRAVE-AA2 試験) であった ( $P$  value:  $<0.001$ )。その他の評価項目についても、バリシチニブ群で良好な結果が得られており、プラセボに対するバリシチニブの臨床的有効性が示された。

### **ALLEGRO-2b/3 試験 (小児対象): リトシチニブ vs. プラセボ [33]**

主要評価項目である 24 週時点で SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合は、リトシチニブ群で 25%、プラセボ投与後にリトシチニブ 200/50 mg へ切り替えた群または、プラセボ投与後にリトシチニブ 50 mg へ切り替えた群でいずれも 0%であった (本試験では、プラセボ投与後にリトシチニブ投与に切り替えた群は、24 週時点まではプラセボが割り当てられている)。ただし、サンプルサイズの観点から統計的な検定は行われなかった。

また、24 週時点で PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合においても、プラセボ群に比べてリトシチニブ群が大きく、リトシチニブ群で 59%、プラセボ投与後にリトシチニブ 200/50 mg へ切り替えた群で 10%、プラセボ投与後にリトシチニブ 50 mg へ切り替えた群で 22%であった。いずれの副次的評価項目においてもサンプルサイズの観点から統計的な検定は行われなかった。

### 3.2.7 各臨床研究の詳細

各臨床研究の一覧とその詳細を表 3-2-7-1 から表 3-2-7-4 にまとめた。

表 3-2-7-1. SR で同定した臨床研究（論文）の一覧表\*

臨床試験名	介入	比較対照	サンプルサイズ**	出典	試験の詳細
ALLEGRO-2b/3 試験	リトレスチニブ	プラセボ**	リトレスチニブ 50 mg (n=130) プラセボ (n=131)	[31]	表 3-2-7-2
BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験	バリシチニブ	プラセボ	BRAVE-AA1 バリシチニブ 4 mg (n=281) プラセボ (n=189) BRAVE-AA2 バリシチニブ 4 mg (n=234) プラセボ (n=156)	[32]	表 3-2-7-3
ALLEGRO-2b/3 試験	リトレスチニブ	プラセボ→リトレスチニブ 200/50 mg** プラセボ→リトレスチニブ 50 mg**	リトレスチニブ 50 mg (n=18) プラセボ→リトレスチニブ 200/50 mg (n=10) プラセボ→リトレスチニブ 50 mg (n=9)	[33]	表 3-2-7-4

\*ALLEGRO-2b/3 試験または BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験で報告されている群の情報のうち、介入群の情報として、本分析で利用する群の情報（バリシチニブの場合は、バリシチニブ 4 mg の群、リトレスチニブの場合は、プラセボ対照期および継続維持期のどちらの期においてもリトレスチニブ 50 mg を投与された群）のみ記載した。

\*\*Hordinsky2023 [33] は、King2023 [31] のサブグループ解析であり、Hordinsky2023 [33] のプラセボ群も King2023 [31] のプラセボ群と同様にプラセボからリトレスチニブ 200/50 mg に切り替わる群とリトレスチニブ 50 mg に切り替わる群の 2 群存在する。しかし、King2023 [31] では、これらの群をまとめてプラセボ群として報告しており、Hordinsky2023 [33] ではそれぞれの群ごとに結果を報告していたため、当該論文の報告に倣った記載とした。

表 3-2-7-2. ALLEGRO 試験（小児および成人対象）の詳細\* [31]

項目	内容
実施場所	アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、中国、コロンビア、チェコ、ドイツ、ハンガリー、日本、韓国、メキシコ、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾、イギリス、アメリカ
登録期間	2018年12月3日から2021年6月24日
Clinical Trial Registration	NCT03732807
対象集団	円形脱毛症患者（12-17歳の小児、18歳以上の成人）
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭皮全体の脱毛が50%以上</li> <li>スクリーニング時とベースライン時の診察で6ヵ月以内に発毛が確認されず、現在の脱毛エピソードの最長継続期間が10年以下</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の原因による脱毛症</li> <li>臨床的に重大なうつ病</li> <li>急性、変動性、または進行性と考えられる聴覚障害</li> <li>JAK阻害剤の使用歴</li> <li>播種性帯状疱疹</li> <li>播種性単純疱疹</li> <li>再発性の限局性皮膚帯状疱疹の既往歴、水痘・帯状疱疹ウイルスワクチン接種歴または水痘・帯状疱疹ウイルス IgG抗体の存在が証明されていない12-17歳</li> </ul>
介入方法の詳細	リトレチニブ 50 mg を 1 日 1 回投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	24週時点の SALT スコア $\leq 20$ を達成した患者の割合
主な副次評価項目	24週時点の SALT スコア $\leq 10$ を達成した患者の割合 24週時点で、PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合
統計解析手法	割合の差については、95%信頼区間の計算は the Miettinen and Nurminen method を使用し、 <i>P value</i> の計算は the Farrington-Manning method を使用。Covid-19 の関連の理由の欠損は解析から除外し、その他の理由の欠損は non-responders として扱った。

群	リトレンチニブ 50 mg	プラセボ
サンプルサイズ	n=130	n=131
フォローアップ期間	48 週	48 週
平均年齢	32.4 歳	34 歳
女性割合	55%	66%
24 週時点の SALT スコア $\leq$ 20 を達成した患者の割合	23% (29/124)	2% (2/130)
24 週時点の SALT スコア $\leq$ 10 を達成した患者の割合	14% (17/124) 13.4% (generalized linear mixed model で推定)	2% (2/130) 1.5% (generalized linear mixed model で推定)
24 週時点で、PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合	49.2%	9.2%
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> <li>円形脱毛症の罹病期間が 10 年以上である患者を除外している。</li> <li>COVID-19 により一部のデータが欠落している (ただし、試験の有効性結果への影響は最小限と考えられる)。</li> <li>24 週目において、欠落した SALT スコアが COVID-19 に関連するものであったため、41 名 (5~7%) が主要評価項目の解析から除外されている。</li> <li>被験者の 68% が白人であった。</li> </ul>	

\*ALLEGRO-2b/3 試験で報告されている群の情報のうち、本分析で利用する群の情報 (リトレンチニブ群は、プラセボ対照期および継続維持期のどちらの期においてもリトレンチニブ 50 mg を投与された群、プラセボ群は、プラセボ対照期にプラセボが投与されている群) のみ記載した。

COVID-19; Coronavirus disease 2019, Ig; immunoglobulin, JAK; Janus Kinase, PGI-C; Patient Global Impression of Change, RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool.

**表 3-2-7-3. BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験の詳細\* [32]**

項目	内容
実施場所	記載なし
登録期間	2019 年 3 月から 2020 年 6 月
Clinical Trial Registration	<ul style="list-style-type: none"> <li>NCT03570749</li> <li>NCT03899259</li> </ul>
対象集団	円形脱毛症患者 (18 歳以上、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳)

	以下)	
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SALTスコアが 50 以上</li> <li>• 6 ヶ月以上 8 年未満持続する円形脱毛症の現在のエピソードがあり、過去 6 ヶ月間に自然改善がみられなかった (SALT スコアの減少が 10 ポイント以下) 患者</li> <li>• エピソードが 8 年以上持続している患者は、過去 8 年間に頭皮の患部に自然発毛または治療を受けている間の発毛エピソードが観察された場合にのみ登録を許可</li> </ul>	
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• びまん性円形脱毛症または他の脱毛症に罹患している</li> <li>• 無作為化前 1 週間以内の頭皮または眉毛へのグルココルチコイド外用薬の治療歴があり</li> <li>• 無作為化前 8 週間以内のグルココルチコイド全身投与または関節内投与 (関節内注射を含む) の治療歴あり</li> <li>• 無作為化前 4 週間以内の JAK 阻害剤の外用薬または 8 週間以内の JAK 阻害剤の経口薬の治療歴あり</li> <li>• 12 週間以上の治療後、経口 JAK 阻害剤の効果が不十分であった患者</li> </ul>	
介入方法の詳細	バリシチニブ 2 mg または 4 mg を 1 日 1 回投与	
比較対照の詳細	プラセボ	
試験デザイン	RCT	
盲検化法	二重盲検法	
主要評価項目	36 週時点の SALT スコア $\leq 20$ を達成した患者の割合	
主な副次評価項目	24 週時点の SALT スコア $\leq 20$ を達成した患者の割合 Scalp Hair Assessment PRO のベースラインのスコアが 3 以上あった患者のうち、36 週時点で 0 または 1 を達成し、ベースラインから 2 ポイント以上改善した患者の割合	
統計解析手法	カテゴリカルアウトカムについてはロジスティック回帰モデル、連続値アウトカムについては ANCOVA を使用。	
群	バリシチニブ 4 mg	プラセボ
サンプルサイズ	n=281 (BRAVE-AA1) n=234 (BRAVE-AA2)	n=189 (BRAVE-AA1) n=156 (BRAVE-AA2)
フォローアップ期間	36 週	36 週
平均年齢	36.3 歳 (BRAVE-AA1) 38.0 歳 (BRAVE-AA2)	37.4 歳 (BRAVE-AA1) 37.1 歳 (BRAVE-AA2)

女性割合	58.7% (BRAVE-AA1) 61.5% (BRAVE-AA2)	57.7% (BRAVE-AA1) 62.8% (BRAVE-AA2)
36 週時点の SALT スコア ≤20 を達成した患者の割合 (non-responder imputation で欠損値補完)	38.8% (BRAVE-AA1) 35.9% (BRAVE-AA2)	6.2% (BRAVE-AA1) 3.3% (BRAVE-AA2)
24 週時点の SALT スコア ≤20 を達成した患者の割合 (non-responder imputation で欠損値補完)	28.4% (BRAVE-AA1) 30.6% (BRAVE-AA2)	5.7% (BRAVE-AA1) 2.5% (BRAVE-AA2)
Scalp Hair Assessment PRO のベースラインのスコアが 3 以上あった患者のうち、36 週時点で 0 または 1 を達成し、ベースラインから 2 ポイント以上改善した患者の割合	35.8% (BRAVE-AA1) 37.8% (BRAVE-AA2)	5.9% (BRAVE-AA1) 5.1% (BRAVE-AA2)
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去に経口 JAK 阻害剤で十分な効果が得られなかった患者や少なくとも 8 年間発毛のないエピソードが持続した患者は試験から除外されているため、これらの患者に対するバリシチニブの有効性は不明であり、被験者が選択的となっている。</li> <li>男性型脱毛症が疾患の重症度評価や治療反応に部分的に影響を与えた可能性があるが、フィナステリド (または他の 5α-還元酵素阻害剤) とミノキシジルの内服または外用療法を使用していた患者の割合は 1.3%と少数であった。</li> <li>COVID-19 の流行により、一部の評価値は欠測とみなされた。</li> </ul>	

\*BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験で報告されている群の情報のうち、本分析で利用する群の情報 (バリシチニブ群は、バリシチニブ 4 mg) の結果のみを記載した。

ANCOVA; analysis of covariance, COVID-19; Coronavirus disease 2019, JAK; Janus Kinase, PRO; patient reported outcome, RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool.

表 3-2-7-4. ALLEGRO 試験（小児対象）の詳細\* [33]

項目	内容
実施場所	記載なし
登録期間	記載なし
Clinical Trial Registration	NCT03732807
対象集団	円形脱毛症患者（12-17歳の小児）
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>頭皮全体の脱毛が50%以上</li> <li>スクリーニング時とベースライン時の診察で6ヵ月以内に発毛が確認されず、現在の脱毛エピソードの最長継続期間が10年以下</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の原因による脱毛症</li> <li>臨床的に重大なうつ病</li> <li>急性、変動性、または進行性と考えられる聴覚障害</li> <li>JAK 阻害剤の使用歴</li> <li>播種性帯状疱疹</li> <li>播種性単純疱疹</li> <li>再発性の限局性皮膚帯状疱疹の既往歴、水痘・帯状疱疹ウイルスワクチン接種歴または水痘・帯状疱疹ウイルス IgG 抗体の存在が証明されていない12-17歳</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>リトレシチニブ 50 mg を 1 日 1 回投与（リトレシチニブ 50 mg 群）</p> <p>プラセボ対照期（24 週）ではプラセボ投与し、継続投与期（24 週）ではリトレシチニブ 200 mg を 4 週負荷投与後にリトレシチニブ 50 mg を 1 日 1 回投与（プラセボ→リトレシチニブ 200/50 mg 群）</p> <p>プラセボ対照期（24 週）ではプラセボ投与し、継続投与期（24 週）では、リトレシチニブ 50 mg を 1 日 1 回投与（プラセボ→リトレシチニブ 50 mg 群）</p>
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	24 週時点の SALT スコア ≤ 20 を達成した患者の割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 週時点で、PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>48 週時点で、PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合</li> </ul>		
統計解析手法	記述統計のみ実施。		
群	リトレシチニブ 50 mg	プラセボ→リトレシチニブ 200/50 mg	プラセボ→リトレシチニブ 50 mg
サンプルサイズ	n=18	n=10	n=9
フォローアップ期間	48 週	48 週	48 週
平均年齢	15.3 歳	14.6 歳	13.8 歳
女性割合	33.3%	60.0%	66.7%
24 週時点の SALT スコア ≤20 を達成した患者の割合 (non-responder imputation で欠損値補完)	25%	0%	0%
24 週時点の PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合	59%	10%	22%
48 週時点の PGI-C が「中度に」または「極めて」改善した患者の割合	72%	80%	44%
試験の限界	各群の患者数が限られているため、統計的有意性の事後検定は行われていない。		

\*ALLEGRO-2b/3 試験で報告されている群の情報のうち、本分析で利用する群の情報 (リトレシチニブ群は、プラセボ対照期および継続維持期のどちらの期においてもリトレシチニブ 50mg を投与された群、プラセボ群は、プラセボ対照期にプラセボが投与されている群) のみ記載した。

COVID-19; Coronavirus disease 2019, Ig; immunoglobulin, JAK; Janus Kinase, PGI-C; Patient Global Impression of Change, RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool.

### 3.2.8 バイアスの評価

ALLEGRO-2b/3 試験および BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験の妥当性を判断するため、評価指標ごとに該当する臨床試験におけるバイアスリスクの評価を実施した。バイアスリスクの評価には Cochrane で推奨されている Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [34] を用いた評価方法 (表 3-2-8-1)で、各項目に対するリスクを「High」「Some concerns」「Low」の3段階で評価し、各項目の評価結果を基にバイアスリスクの総合評価を行った。

バイアス評価の結果を表 3-2-8-2 に示す。ALLEGRO-2b/3 試験 [31] [33]、および BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験 [32] のいずれも Low risk であった。

**表 3-2-8-1. バイアスの評価項目 (Risk of Bias 2 tool [34])**

項目	内容
無作為化 (Randomisation)	1.1 Was the allocation sequence random?
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?
割り付け (Assignment)	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?
	2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?
	2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?
アウトカムの欠損 (Missing)	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was

	not biased by missing outcome data?
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?
アウトカムの測定 (Measurement)	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?
	4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?
分析結果の選択 (Selection)	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?
	5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?
	5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the data?

**表 3-2-8-2. バイアスの評価項目 (Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [34])**

文献情報	ランダム化	割り付け	アウトカムの欠損	アウトカムの測定	分析結果の選択	総評価
King2023 [31]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
King2022 [32]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Hordinsky2023 [33]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Low risk: 全ての項目において、Low risk と評価された。

Some concerns: いずれかの項目のうち、1 つの項目において Some concerns と評価され、それ以外は Low risk と評価された。

High risk: 2 つ以上の項目において Some concerns と評価された、もしくは少なくとも 1 つの項目において High risk と評価された。

### 3.3 クリニカルクエスチョン（異なる比較対照あるいは単群試験）【該当する場合のみ】

該当なし

### 3.4 システマティックレビュー（異なる比較対照あるいは単群試験）【該当する場合のみ】

該当なし

### 3.5 既存データの再解析

該当なし

### 3.6 メタアナリシスの詳細【該当する場合のみ】

該当なし

### 3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果【該当する場合のみ】

該当なし

### 3.8 追加的有用性の有無に関する評価

分析対象とする集団を分析対象集団 (a) 「頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者」とした場合におけるリトシチニブの追加的有用性の有無に関する評価を表 3-8-1 に示す。

頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者における比較対照は、2.2 で言及したようにバリシチニブであると考えられる。しかし、SR の結果、リトシチニブとバリシチニブを直接比較した試験は存在しなかった。

SR で同定された ALLEGRO-2b/3 試験と BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験で報告されている SALT スコアに関するアウトカムを比較すると、24 週時点で SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合は、リトシチニブで 23% (ALLEGRO-2b/3 試験)、バリシチニブ 4 mg で 28.4% (BRAVE-AA1 試験)、30.6% (BRAVE-AA2 試験) であった [31] [32]。しかし、これらの結果は、リトシチニブとバリシチニブを直接比較した臨床試験の結果ではない。また、ALLEGRO-2b/3 試験と BRAVE-AA1/BRAVE-AA2 試験でプラセボ群の結果も試験ごとに異なるため、得られた結果の単純な比較では、バリシチニブに対するリトシチニブの優劣を判断することはできないと考えられた。したがって、リトシチニブは頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者においてバリシチニブに対し「追加的有用性ありとは判断できない」とした。

表 3-8-1. 追加的有用性の有無に関する評価 (分析対象集団 (a)の場合)

対象集団	(a) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者
介入技術	リトシチニブ
比較対照技術	バリシチニブ
アウトカム	SALT スコアの改善
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>リトシチニブとバリシチニブを直接比較した臨床試験は存在しないことから、それぞれの臨床試験の結果のみでリトシチニブの優劣を判断することはできないと考えられること、およびリトシチニブとバリシチニブは薬理作用上の特徴についても同等と考えられることから、リトシチニブは頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者において比較対照技術に対し「追加的有用性ありとは判断できない」とした。</p>

RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool.

分析対象とする集団を分析対象集団 (b) 「頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者」とした場合におけるリトシチニブの追加的有用性の有無に関する評価を表 3-8-2 に示す。

小児の円形脱毛症患者におけるリトシチニブの追加的有用性の評価に利用可能な文献に Hordinsky らの報告がある [33]。Hordinsky らの報告は、リトシチニブの有効性を、小児に加え成人を含めた円形脱毛症患者を対象に検証した King らの試験のうち、小児の患者のみを対象としたサブグループ解析を報告したものである。これらの研究の比較対照はプラセボであるが、2.2 節に記載のとおり、小児の円形脱毛症患者において、ステロイド等の他治療で効果が十分でない場合に有効な治療選択肢は限られているため、Hordinsky らの研究で報告されているプラセボの結果は、本分析における比較対照技術 (BSC) の結果として外挿可能と考えられる。

Hordinsky らは、24 週時点の SALT スコア  $\leq 20$  を達成した患者の割合が、リトシチニブで 25%、プラセボで 0%と報告しているが [33]、Hordinsky らはサンプルサイズの不十分さを理由に統計的な検定を行っていない。しかし、この結果は King らによる全体集団を対象にした場合

の結果（リトシチニブで 23%、プラセボで 2%）と一貫しており、全体集団における結果では、統計的な有意差（*P value*: <0.0001）が認められている [31]。そのため、全体集団において認められたリトシチニブの統計学的に有意な有効性は、小児においても同じく期待できると考えられることから、リトシチニブは頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者においても、SALT スコアの改善について比較対照に対し「追加的有用性あり」と判断した。

表 3-8-2. 追加的有用性の有無に関する評価（分析対象集団（b）の場合）

対象集団	(b) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者
介入技術	リトシチニブ
比較対照技術	BSC
アウトカム	SALT スコアの改善
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>リトシチニブの有効性を検証した臨床試験のうち、小児の円形脱毛症患者を対象としたサブグループ解析の結果では、24 週時点の SALT スコア ≤20 を達成した患者の割合が、リトシチニブで 25%、プラセボで 0%であったことが報告されており、全体集団における結果と一貫していた（サブグループ解析ではサンプルサイズの不十分さを理由に統計的な検定を行っていないが、全体集団においては統計的な有意差が認められている）。そのため、全体集団において認められたリトシチニブの統計学的に有意な有効性は、小児においても同じく期待できると考えられることから、リトシチニブは頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者においても、SALT スコアの改善について比較対照技術に対し「追加的有用性あり」と判断した。</p>

BSC; best supportive care, RCT; randomized controlled trial, SALT; Severity of Alopecia Tool.

## **4. 分析方法の詳細**

### **4.1 分析方法**

#### **4.1.1 費用対効果の算出方法**

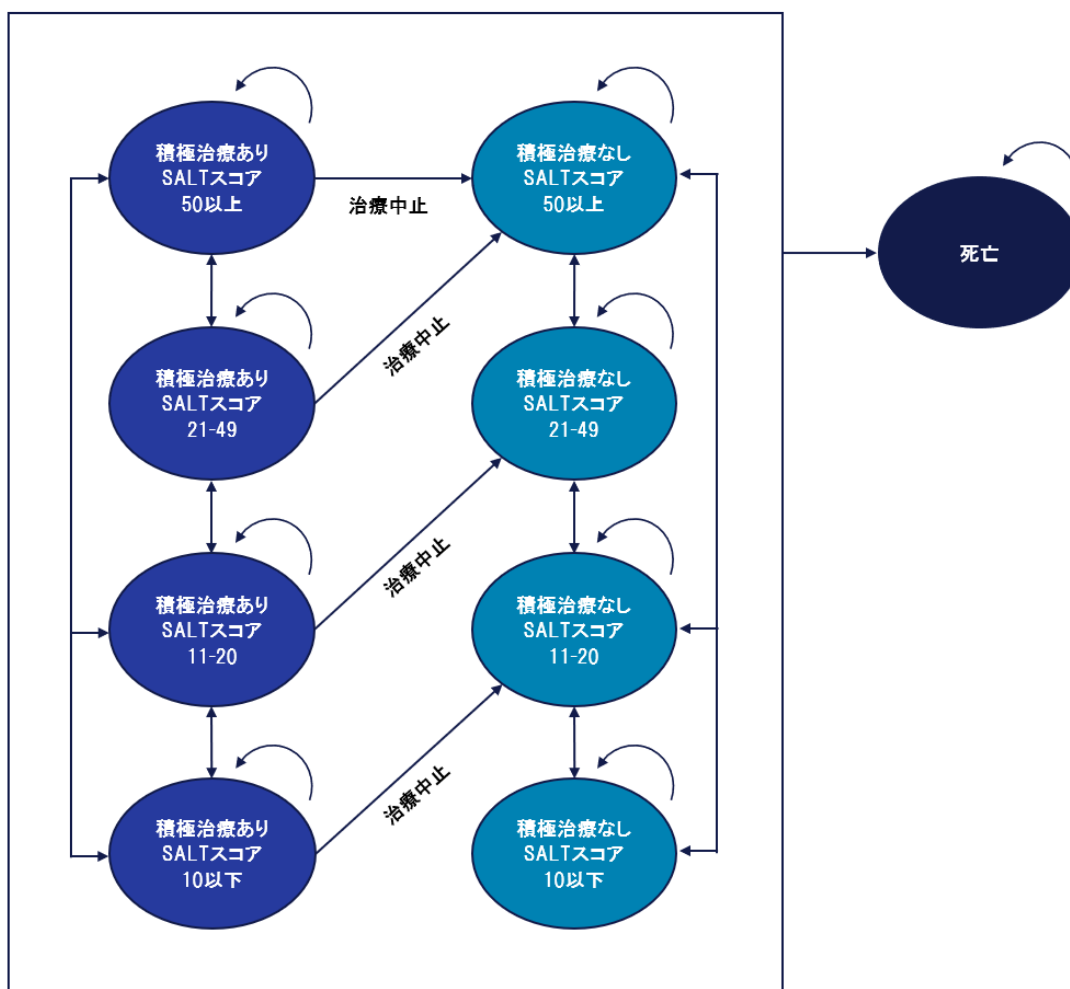
円形脱毛症患者の健康状態を SALT スコア [頭部を 4 つの領域 (後頭部・頭頂部・左側頭部・右側頭部) に分け、各領域の頭部表面積に占める脱毛面積の割合を算出し、それぞれを合計したスコア。0 から最大 100 の範囲をとり、SALT スコア 0 は脱毛なし、SALT スコア 100 は全頭の脱毛を示す [35]] で層別化したマルコフモデルを構築した。

分析モデルの構造と各健康状態の分析上の位置づけや仮定を図 4-1-1-1 と表 4-1-1-1 にそれぞれ示す。分析対象集団 (a) または (b) におけるリトシチニブ、バリシチニブ (以下、積極治療) を受ける患者は「積極治療あり SALT スコア 50 以上」の健康状態から分析を開始した。一方、分析対象集団 (b) における BSC を受ける患者は「積極治療なし SALT スコア 50 以上」の健康状態から分析を開始した。その後、後述の設定に基づき、SALT スコア達成割合の経時的変化、または積極治療の中止の長期的な推移をシミュレーションした。また、すべての健康状態から死亡への遷移を考慮した。

分析は 1 サイクルを 12 週として生涯期間の費用と効果を推計した。



図 4-1-1-1. 分析モデルの構造



SALT; Severity of Alopecia Tool.

表 4-1-1-1. 健康状態の定義

健康状態	分析上の位置づけ、または仮定
積極治療あり SALT スコア 50 以上	積極治療（リトレンチニブおよびバリシチニブ）を受ける患者はこの健康状態から分析を開始する。 SALT スコア 50 以上で積極治療を実施している状態である。
積極治療あり SALT スコア 21-49	積極治療によって SALT スコア 21-49 の達成が認められる状態である。
積極治療あり SALT スコア 11-20	積極治療によって SALT スコア 11-20 の達成が認められる状態であり、積極治療を継続する。

積極治療あり SALT スコア 10 以下	積極治療によって SALT スコア 10 以下の達成が認められる状態であり、積極治療を継続する。
積極治療なし SALT スコア 50 以上	積極治療を受けず BSC のみを受ける患者はこの健康状態から分析を開始する。 SALT スコア 50 以上で BSC を実施している状態である。
積極治療なし SALT スコア 21-49	SALT スコア 21-49 で BSC を実施している状態である。
積極治療なし SALT スコア 11-20	SALT スコア 11-20 で BSC を実施している状態である。
積極治療なし SALT スコア 10 以下	SALT スコア 10 以下で BSC を実施している状態である。
死亡	死亡の状態であり、全ての健康状態から遷移する。

BSC; best supportive care, SALT; Severity of Alopecia Tool.

#### 4.1.2 モデルで使用した仮定

分析モデルで使用した仮定を表 4-1-2-1 に示す。

表 4-1-2-1. 分析モデルで使用した仮定

項目	仮定の内容
モデルの分析期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を考慮するため分析期間を生涯とした。</li> <li>• 分析の 1 サイクルは 12 週間とした。</li> </ul>
積極治療の継続	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALLEGRO-2b/3 試験のセカンダリーエンドポイントである 48 週時点まで SALT スコアの改善の有無に関わらず全ての患者は積極治療を継続する。</li> <li>• 48 週時点で SALT スコア 20 以下に達していない患者は積極治療を中止し BSC を開始する。</li> <li>• 48 週時点で SALT スコア 20 以下を達成した患者は、積極治療を継続するが、各サイクルで一定割合の患者が積極治療を中止し BSC を開始する。</li> <li>• 積極治療の治療効果判定時期を合わせるため、バリシチニブとリトレシチニブは両方とも 48 週時点まで継続する。</li> </ul>
積極治療の中止	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 積極治療の中止は 1 サイクル毎に発生する。</li> <li>• 治療の中止に伴う健康状態の遷移は、以下のように SALT スコアが悪化する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 「積極治療あり SALT スコア 10 以下」から「積極治療なし SALT スコア 11-20」へ遷移</li> <li>➢ 「積極治療あり SALT スコア 11-20」から「積極治療なし SALT スコア 21-49」へ遷移</li> <li>➢ 「積極治療あり SALT スコア 21-49」および「積極治療あり SALT スコア 50 以上」から「積極治療なし SALT スコア 50 以上」へ遷移</li> </ul> </li> <li>• 積極治療中止直後 1 サイクルの QOL 値は中止前と中止後の健康状態の QOL 値の平均値を計上する。</li> </ul>
BSC における SALT スコアの変化	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALLEGRO-2b/3 試験のプライマリーエンドポイントである 24 週時点において SALT スコア 10 以下を達成した患者は自発的な寛解と仮定し、24 週以降は SALT スコアが悪化しない。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 週時点で SALT スコア 11-20 または 21-49 を達成した患者は時間経過に伴い SALT スコアが悪化することとし、以下のように健康状態が遷移する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 「積極治療なし SALT スコア 11-20」から「積極治療なし SALT スコア 21-49」へ遷移</li> <li>➢ 「積極治療なし SALT スコア 21-49」から「積極治療なし SALT スコア 50 以上」へ遷移</li> </ul> </li> <li>• SALT スコアの悪化は 1 サイクル毎に発生する。</li> </ul>
有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALLEGRO-2b/3 試験において 5%以上の患者に発現した有害事象を分析モデルで考慮した。</li> <li>• 円形脱毛症治療で発生する有害事象の患者 QOL への影響は極めて小さいと考えられることから、減少 QOL 値は考慮せず有害事象に対する治療費用のみを考慮した。</li> </ul>

BSC; best supportive care, QOL; quality of life, SALT; Severity of Alopecia Tool.

## 4.2 分析で使したパラメータ

分析モデルに設定したパラメータの一覧を表 4-2-1 から表 4-2-4 に示す。

表 4-2-1. 分析モデル全体に関するパラメータ

変数名	値	設定根拠
割引率/年	0.02	分析ガイドラインを参照した [28]。
分析期間	生涯	分析ガイドラインを参照した [28]。
一般死亡率	-	令和 4 年簡易生命表に基づき、性年齢別の死亡率を引用した [36]。
患者背景		
分析対象集団 (a)		
年齢 (歳)	33.7	ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団 (12 歳以上) の平均年齢と男女比を使用した [31]。
女性比率	62.1%	
分析対象集団 (b)		
年齢 (歳)	14.9	ALLEGRO-2b/3 試験におけるサブグループ (12-17 歳) の平均年齢と男女比を使用した [33]。
女性比率	51.4%	

表 4-2-2. 有効性・安全性に関するパラメータ

変数名	値 (95% CI*)	設定根拠
SALT スコア達成割合の経時的変化		
分析対象集団 (a)		
リトシチニブ		
SALT スコア 50 以上	4.2.1.1 項	ALLEGRO-2b/3 試験におけるサブグループ (18 歳以上) の経時的な SALT スコアの達成割合を使用した [31]。
SALT スコア 21-49		
SALT スコア 11-20		
SALT スコア 10 以下		
バリシチニブ		
SALT スコア 50 以上	4.2.1.1 項	リトシチニブはバリシチニブに対し「追加的有用性ありとは判断できない」としたため、リトシチニブと同等の SALT スコアの達成割合を仮定した。
SALT スコア 21-49		
SALT スコア 11-20		
SALT スコア 10 以下		
分析対象集団 (b)		
リトシチニブ		
SALT スコア 50 以上	4.2.1.1 項	

SALT スコア 21-49		ALLEGRO-2b/3 試験におけるサブグループ (12-17 歳) の経時的な SALT スコアの達成割合を使用した [33]。
SALT スコア 11-20		
SALT スコア 10 以下		
BSC		
SALT スコア 50 以上	4.2.1.1 項	ALLEGRO-2b/3 試験におけるサブグループ (12-17 歳) の経時的な SALT スコアの達成割合を使用した [33]。
SALT スコア 21-49		
SALT スコア 11-20		
SALT スコア 10 以下		
積極治療の中止割合		
リトレチニブ/48 週間	13.1% ■■■■	ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団 (12 歳以上) の中止割合を使用した [31]。
バリシチニブ/48 週間	13.1% ■■■■	リトレチニブはバリシチニブに対し「追加的有用性ありとは判断できない」としたため、リトレチニブと同等の中止割合を仮定した。
有害事象の発生割合		
リトレチニブ/48 週間		
ざ瘡	■■■■	リトレチニブの治験総括報告書で報告された全体集団 (12 歳以上) における各有害事象の発生割合に基づいて設定した [37]。
便秘	■■■■	
下痢	■■■■	
めまい	■■■■	
毛囊炎	■■■■	
頭痛	■■■■	
鼻咽頭炎	■■■■	
吐き気	■■■■	
発疹	■■■■	
上気道感染	■■■■	
蕁麻疹	■■■■	
バリシチニブ/36 週間		
ざ瘡	5.3%	BRAVE-AA1 試験と BRAVE-AA2 試験における各有害事象の発生割合を設定した [32]。
便秘	0.0%	
下痢	0.0%	
めまい	0.0%	
毛囊炎	0.0%	
頭痛	6.8%	

鼻咽頭炎	7.0%	
吐き気	0.0%	
発疹	0.0%	
上気道感染	7.0%	
蕁麻疹	0.0%	
BSC/24 週間		
ざ瘡	■	リトシチニブの治験総括報告書で報告された全体集団（12 歳以上）における各有害事象の発生割合を設定した [38]。
便秘	■	
下痢	■	
めまい	■	
毛囊炎	■	
頭痛	■	
鼻咽頭炎	■	
吐き気	■	
発疹	■	
上気道感染	■	
蕁麻疹	■	

BSC; best supportive care, CI; confidence interval, SALT; Severity of Alopecia Tool.

\*95%CI は算出に必要な情報が利用可能であり、本分析において一元感度分析の範囲の根拠としたパラメータについてののみ記載した。

**表 4-2-3. QOL 値に関するパラメータ**

変数名	値 (95% CI)	設定根拠
各健康状態の QOL 値		
SALT スコア 50 以上	0.554 (0.470 - 0.638)	TTO 法によって推定された SALT スコア別の QOL 値を引用した [39]。
SALT スコア 21-49	0.703 (0.648 - 0.758)	
SALT スコア 11-20	0.853 (0.812 - 0.894)	
SALT スコア 10 以下	0.919 (0.897 - 0.941)	

QOL; quality of life, CI; confidence interval, SALT; Severity of Alopecia Tool, TTO; time trade-off.

表 4-2-4. 費用に関するパラメータ

変数名	値(95% CI*1)	設定根拠
積極治療の薬剤費用 (円)/28 日間		
リトシチニブ	162,467	2024 年 4 月時点の薬価 [2]
バリシチニブ	125,544	
服薬遵守割合		
リトシチニブ	■■■■ ■■■■■■■■■■	リトシチニブの治験総括報告書で報告された全体集団 (12 歳以上) における服薬遵守割合を設定した [40]。
バリシチニブ	■■■■ ■■■■■■■■■■	リトシチニブはバリシチニブに対し「追加的有用性ありとは判断できない」としたため、リトシチニブと同等の服薬遵守割合を仮定した。
各健康状態における併用薬の薬剤費用と検査費用 (円)/12 週間		
分析対象集団 (a)		
リトシチニブ		
治療開始時/回	■■■■	専門医からの聴取*2 に基づき費用を算出した [41] [42]。
SALT スコア 50 以上	■■■■	
SALT スコア 21-49	■■■■	
SALT スコア 11-20	■■■■	
SALT スコア 10 以下	■■■■	
バリシチニブ		
治療開始時/回	■■■■	専門医からの聴取*2 に基づき費用を算出した [41] [42]。
SALT スコア 50 以上	■■■■	
SALT スコア 21-49	■■■■	
SALT スコア 11-20	■■■■	
SALT スコア 10 以下	■■■■	
BSC		
SALT スコア 50 以上	■■■■	専門医からの聴取*2 に基づき費用を算出した [41] [42]。
SALT スコア 21-49	■■■■	
SALT スコア 11-20	■■■■	
SALT スコア 10 以下	■■■■	
分析対象集団 (b)		
リトシチニブ		



治療開始時/回	■	専門医からの聴取*2に基づき費用を算出した [41] [42]。
SALT スコア 50 以上	■	
SALT スコア 21-49	■	
SALT スコア 11-20	■	
SALT スコア 10 以下	■	
BSC		
SALT スコア 50 以上	■	専門医からの聴取*2に基づき費用を算出した [41] [42]。
SALT スコア 21-49	■	
SALT スコア 11-20	■	
SALT スコア 10 以下	■	
有害事象に対する患者 1 人あたりの治療費用 (円)/人		
分析対象集団 (a)		
ざ瘡	■	専門医からの聴取*2に基づき費用を算出した [41]。
便秘	■	
下痢	■	
めまい	■	
毛囊炎	■	
頭痛	■	
鼻咽頭炎	■	
吐き気	■	
発疹	■	
上気道感染	■	
蕁麻疹	■	
分析対象集団 (b)		
ざ瘡	■	専門医からの聴取*2に基づき費用を算出した [41]。
便秘	■	
下痢	■	
めまい	■	
毛囊炎	■	
頭痛	■	
鼻咽頭炎	■	
吐き気	■	
発疹	■	
上気道感染	■	

蕁麻疹	■	
-----	---	--

BSC; best supportive care, CI; confidence interval, SALT; Severity of Alopecia Tool.

\*195%CI は算出に必要な情報が利用可能であり、本分析において一元感度分析の範囲の根拠としたパラメータについてのみ記載した。

\*2「専門医からの聴取」の詳細に関しては、別添 2 を参照。

#### 4.2.1 有効性・安全性等に関するパラメータの詳細

##### 4.2.1.1 SALT 達成割合の経時的変化

SALT スコア達成割合の経時的変化を表 4-2-1-1-1 および表 4-2-1-1-2 に示す。分析対象集団 (a) における分析ではリトレシチニブとバリシチニブの有効性を同等とし、ALLEGRO-2b/3 試験におけるセカンダリーエンドポイントである 48 週時点までの SALT スコア達成割合を使用した (ALLEGRO-2b/3 試験における 18 歳以上のサブグループデータを使用) [31]。48 週以降積極治療を継続する患者の SALT スコア達成割合は 48 週時点の SALT スコア達成割合と変わらないと仮定した。

分析対象集団 (b) における分析では、リトレシチニブの SALT スコア達成割合は、ALLEGRO-2b/3 試験におけるセカンダリーエンドポイントである 48 週時点までの SALT 達成割合を使用した (ALLEGRO-2b/3 試験における 12-17 歳のサブグループデータを使用) [33]。一方、ALLEGRO-2b/3 試験のプラセボ群では 24 週以降にリトレシチニブの治療を開始する患者が混在していたため、本分析における BSC 群の SALT スコア達成割合は、24 週時点までの SALT スコア達成割合を使用することとした。

表 4-2-1-1-1. SALT スコア達成割合の経時的変化 (分析対象集団 (a))

治療開始時からの経過期間	12 週	24 週	36 週*	48 週
リトレシチニブ				
SALT スコア 50 以上	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
SALT スコア 21-49	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
SALT スコア 11-20	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
SALT スコア 10 以下	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
バリシチニブ				

SALT スコア 50 以上	リトシチニブはバリシチニブに対し「追加的有用性ありとは判断できない」としたため、両群の SALT スコア達成割合は同等とした (3.8 節を参照)。
SALT スコア 21-49	
SALT スコア 11-20	
SALT スコア 10 以下	

SALT; Severity of Alopecia Tool.

\* 分析モデルのサイクル単位に合わせるため、ALLEGRO-2b/3 試験で評価された 34 週時点における SALT スコア達成割合を分析モデル上の 36 週時点における SALT スコア達成割合として設定した。

**表 4-2-1-1-2. SALT スコア達成割合の経時的変化 (分析対象集団 (b))**

治療開始時からの経過期間	12 週	24 週	36 週*	48 週
<b>リトシチニブ</b>				
SALT スコア 50 以上				
SALT スコア 21-49				
SALT スコア 11-20		12.5% (2/16)		
SALT スコア 10 以下		12.5% (2/16)		
<b>BSC</b>				
SALT スコア 50 以上			---	---
SALT スコア 21-49			---	---
SALT スコア 11-20		0.0% (0/19)	---	---
SALT スコア 10 以下		0.0% (0/19)	---	---

BSC; best supportive care, SALT; Severity of Alopecia Tool.

\* 分析モデルのサイクル単位に合わせるため、ALLEGRO-2b/3 試験で評価された 34 週時点における SALT スコア達成割合を分析モデル上の 36 週時点における SALT スコア達成割合として設定した。

#### 4.2.1.2 積極治療の中止割合

積極治療の中止割合を表 4-2-1-2-1 に示す。リトシチニブの治療中止割合は ALLEGRO-

2b/3 試験における全体集団（12 歳以上）のデータに基づき設定した [31]。バリシチニブにおける治療中止割合はリトシチニブと同等と仮定した。

**表 4-2-1-2-1. 積極治療の中止割合**

積極治療	治療中止割合
リトシチニブ	13.1%/48 週間
バリシチニブ	リトシチニブと同等の治療中止割合とした

#### 4.2.1.3 有害事象の発生割合

有害事象の発生割合を表 4-2-1-3-1 に示す。リトシチニブおよび BSC における有害事象の発生割合は ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団（12 歳以上）のデータに基づきに設定した [37] [38]。また、バリシチニブにおける有害事象の発生割合は BRAVE-AA1 試験と BRAVE-AA2 試験のデータに基づき設定した [32]。

**表 4-2-1-3-1. 有害事象の発生割合**

有害事象	リトシチニブ	バリシチニブ	BSC
ざ瘡	██████████	5.3%/36 週間	██████████
便秘	██████████	0.0%/36 週間	██████████
下痢	██████████	0.0%/36 週間	██████████
めまい	██████████	0.0%/36 週間	██████████
毛囊炎	██████████	0.0%/36 週間	██████████
頭痛	██████████	6.8%/36 週間	██████████
鼻咽頭炎	██████████	7.0%/36 週間	██████████
吐き気	██████████	0.0%/36 週間	██████████
発疹	██████████	0.0%/36 週間	██████████
上気道感染	██████████	7.0%/36 週間	██████████
蕁麻疹	██████████	0.0%/36 週間	██████████

BSC; best supportive care.

#### 4.2.2 QOL 値に関するパラメータの詳細

##### 4.2.2.1 各健康状態の QOL 値

各健康状態の QOL 値を表 4-2-2-1-1 に示す。SALT スコアで層別化した健康状態の QOL 値は、Aggio らが標準化された患者報告アウトカムに基づいて作成したビネットに基づき、英国の

一般人 120 人を対象に TTO (Time trade-off: 時間得失) 法によって推定した結果を用いた [39]。

**表 4-2-2-1-1. 各健康状態の QOL 値**

健康状態	QOL 値	測定国	対象集団	尺度	測定者数	出典
SALT スコア 50 以上	0.554	英国	一般人	TTO	120 人	[39]
SALT スコア 21-49	0.703					
SALT スコア 11-20	0.853					
SALT スコア 10 以下	0.919					

QOL; quality of life, SALT; Severity of Alopecia Tool, TTO; time trade off.

#### 4.2.3 費用に関するパラメータの詳細

分析モデルに設定した費用の詳細を表 4-2-3-1 から表 4-2-3-4 に示す。本分析では積極治療の薬剤費用、各健康状態における併用薬の薬剤費用と検査費用、有害事象に対する治療費用を標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した。関連する医療資源消費項目と消費量については円形脱毛症治療精通する 4 名の円形脱毛症治療の専門医からの聴取に基づき推定した (別添 2)。

費用の算出には 2024 年 5 月時点の診療報酬点数および薬価を使用した (診療報酬は 2022 年度改訂の点数を、薬価は 2024 年 4 月に改訂された薬価基準を使用した) [2] [41] [42]。また、薬物治療の服薬遵守割合は ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団 (12 歳以上) のデータに基づき設定した [31]。また、リトシチニブとバリシチニブの服薬遵守割合は同等と仮定した。

各治療で発生する有害事象の治療費用の合計額は「表 4-2-1-3-1」に示す各有害事象の発生率と患者 1 人あたりの治療費用の積を合計することで推計した。

専門医インタビューの結果から推計した SALT スコアに応じた費用の妥当性はレセプトデータを用いて推計した費用と比較して確認した (別添 3)。

表 4-2-3-1. 積極治療の薬剤費用

積極治療	商品名	単価	薬剤費用/28日間	設定根拠
リトシチニブ	リットフーロ®カプセル 50 mg	5,802.40 円/カプセル	162,467 円	2024 年 4 月時点の薬価 [2]
バリシチニブ	オルミエント®錠 4 mg	4,483.70 円/錠	125,544 円	2024 年 4 月時点の薬価 [2]

表 4-2-3-2. 積極治療の服薬遵守割合

積極治療	服薬遵守割合	設定根拠
リトシチニブ	■	ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団 (12 歳以上) [40]
バリシチニブ		リトシチニブと同等の服薬遵守割合とした。

表 4-2-3-3. 各健康状態における併用薬の薬剤費用と検査費用

健康状態	分析対象集団 (a)			分析対象集団 (b)		
	併用薬	検査等の診療行為	合計	併用薬	検査等の診療行為	合計
リトシチニブ						
治療開始時	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 50 以上	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 21-49	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 11-20	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 10 以下	■	■	■	■	■	■
バリシチニブ						
治療開始時	■	■	■	---	---	---
SALT スコア 50 以上	■	■	■	---	---	---
SALT スコア 21-49	■	■	■	---	---	---
SALT スコア 11-20	■	■	■	---	---	---
SALT スコア 10 以下	■	■	■	---	---	---
BSC						
SALT スコア 50 以上	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 21-49	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 11-20	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 10 以下	■	■	■	■	■	■

BSC; best supportive care, SALT; Severity of Alopecia Tool.

\* SALT スコア 50 以上における 1 ヶ月目の検査費用と 2 ヶ月目以降の検査費用の差分を治療開始に伴う追加的な初期費用として設定した。

表 4-2-3-4. 有害事象に対する患者 1 人あたりの治療費用

有害事象	分析対象集団 (a)	分析対象集団 (b)
ざ瘡	■	■
便秘	■	■
下痢	■	■
めまい	■	■
毛囊炎	■	■
頭痛	■	■
鼻咽頭炎	■	■
吐き気	■	■
発疹	■	■
上気道感染	■	■
蕁麻疹	■	■



## 5. 分析結果

### 5.1 基本分析（費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析）の結果

各分析対象集団で実施した分析を表 5-1 に示す。

表 5-1. 実施した分析

分析対象集団	実施した分析
(a) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者	<input type="checkbox"/> 費用効果分析（増分費用効果比を算出する） <input checked="" type="checkbox"/> 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）
(b) 頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者	<input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析（増分費用効果比を算出する） <input type="checkbox"/> 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）

#### 5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

##### 5.1.1.1 基本分析結果（分析対象集団 (a)）

分析対象集団 (a) における基本分析の結果を表 5-1-1-1-1 および表 5-1-1-1-2 に示す。リトシチニブはバリシチニブに対して費用増加となった。バリシチニブに対するリトシチニブの増分費用は 1,711,567 円と推計された。

表 5-1-1-1-1. 基本分析結果の要約（分析対象集団 (a)）

治療	費用(円)	増分費用(円)	効果(QALY)	増分効果(QALY)	ICER(円/QALY)
リトシチニブ	10,077,254	1,711,567	19.02	0.00	費用増加
バリシチニブ	8,365,687	---	19.02	---	---

ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QALY; quality-adjusted life year.

表 5-1-1-1-2. 基本分析における費用内訳（分析対象集団 (a)）

費用の項目	リトシチニブ	バリシチニブ	差
積極治療の薬剤費用(円)	7,572,380	5,851,420	1,720,960

併用薬の薬剤費用と検査費用 (円)	2,500,054	2,509,787	-9,733
有害事象に対する治療費用 (円)	4,819	4,480	340
合計 (円)	10,077,254	8,365,687	1,711,567

#### 5.1.1.2 基本分析結果 (分析対象集団 (b))

分析対象集団 (b) における基本分析の結果を表 5-1-1-2-1 および表 5-1-1-2-2 に示す。BSC に対するリトシチニブの増分費用と増分効果はそれぞれ 9,600,492 円と 1.43QALY となり、ICER は 6,716,640 円/QALY となった。

表 5-1-1-2-1. 基本分析結果の要約 (分析対象集団 (b))

治療	費用(円)	増分費用(円)	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
リトシチニブ	12,320,510	9,600,492	22.24	1.43	6,716,640
BSC	2,720,018	---	20.81	---	---

BSC; best supportive care, ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QALY; quality-adjusted life year.

表 5-1-1-2-2. 基本分析における費用内訳 (分析対象集団 (b))

費用の項目	リトシチニブ	BSC	差
積極治療の薬剤費用 (円)	9,618,834	0	9,618,834
併用薬の薬剤費用と検査費用 (円)	2,695,693	2,714,121	-18,427
有害事象に対する治療費用 (円)	5,983	5,897	85
合計 (円)	12,320,510	2,720,018	9,600,492

BSC; best supportive care.

## 5.1.2 感度分析

### 5.1.2.1 一元感度分析

#### 5.1.2.1.1 一元感度分析結果（分析対象集団（a））

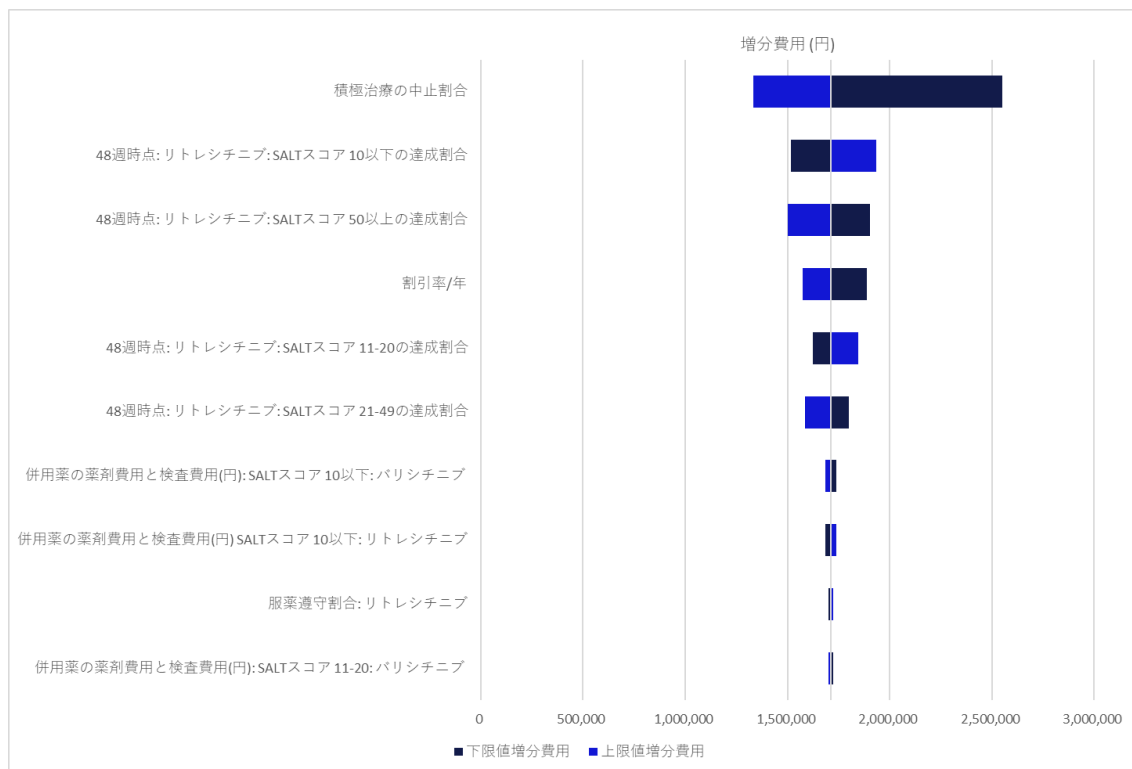
分析対象集団（a）における一元感度分析の結果を表 5-1-2-1-1-1 に示す。一元感度分析の実施にあたり、各変数の 95%信頼区間が得られない変数は基本値の-/+20%を範囲として設定した。一元感度分析の結果は増分費用の変動範囲が大きい上位 10 変数の結果を抜粋し、図 5-1-2-1-1-1 に図示した。リトシチニブの増分費用に最も影響が高いパラメータは積極治療の中止割合であった。

表 5-1-2-1-1-1. 一元感度分析結果の詳細（分析対象集団（a））

順位	変数	設定根拠	パラメータの範囲		増分費用（円）	
			下限値	上限値	下限値	上限値
1	積極治療の中止割合/48 週間	95%CI	7.3%	18.9%	2,550,573	1,331,965
2	48 週時点：リトシチニブ： SALT スコア 10 以下の達成割合	95%CI	17.4%	34.8%	1,515,077	1,933,729
3	48 週時点：リトシチニブ： SALT スコア 50 以上の達成割合	95%CI	44.3%	64.1%	1,904,234	1,501,191
4	割引率/年	0%-4%	0.0%	4.0%	1,889,289	1,572,501
5	48 週時点：リトシチニブ： SALT スコア 11-20 の達成割合	95%CI	3.0%	13.7%	1,622,588	1,846,452
6	48 週時点：リトシチニブ： SALT スコア 21-49 の達成割合	95%CI	7.9%	21.9%	1,799,618	1,584,150
7	併用薬の薬剤費用と検査費用 (円)：SALT スコア 10 以下：パ リシチニブ	+/-20%	12,063	18,094	1,739,334	1,683,800
8	併用薬の薬剤費用と検査費用 (円)：SALT スコア 10 以下：リト シチニブ	+/-20%	11,912	17,869	1,684,147	1,738,987
9	服薬遵守割合：リトシチニブ	95%CI	96.7%	98.1%	1,699,205	1,723,929
10	併用薬の薬剤費用と検査費用 (円)：SALT スコア 11-20：パ リシチニブ	+/-20%	13,615	20,423	1,723,091	1,700,043

BSC; best supportive care, SALT; Severity of Alopecia Tool.

図 5-1-2-1-1-1. トルネード図 (分析対象集団 (a))



BSC; best supportive care, SALT; Severity of Alopecia Tool.

5.1.2.1.2 一元感度分析結果 (分析対象集団 (b))

分析対象集団 (b) における一元感度分析の結果を表 5-1-2-1-2-1 に示す。一元感度分析の実施にあたり、各変数の 95%信頼区間が得られない変数は基本値の-/+20%を範囲として設定した。一元感度分析の結果は ICER の変動範囲が大きい上位 10 変数の結果を抜粋し、図 5-1-2-1-2-1 に図示した。上限値または下限値で ICER の基準値である 750 万円/QALY を超過していたパラメータは上位の 2 つであり、リトレスチニブの ICER に最も影響が大きいパラメータは SALT スコア 50 以上の健康状態における QOL 値であった。

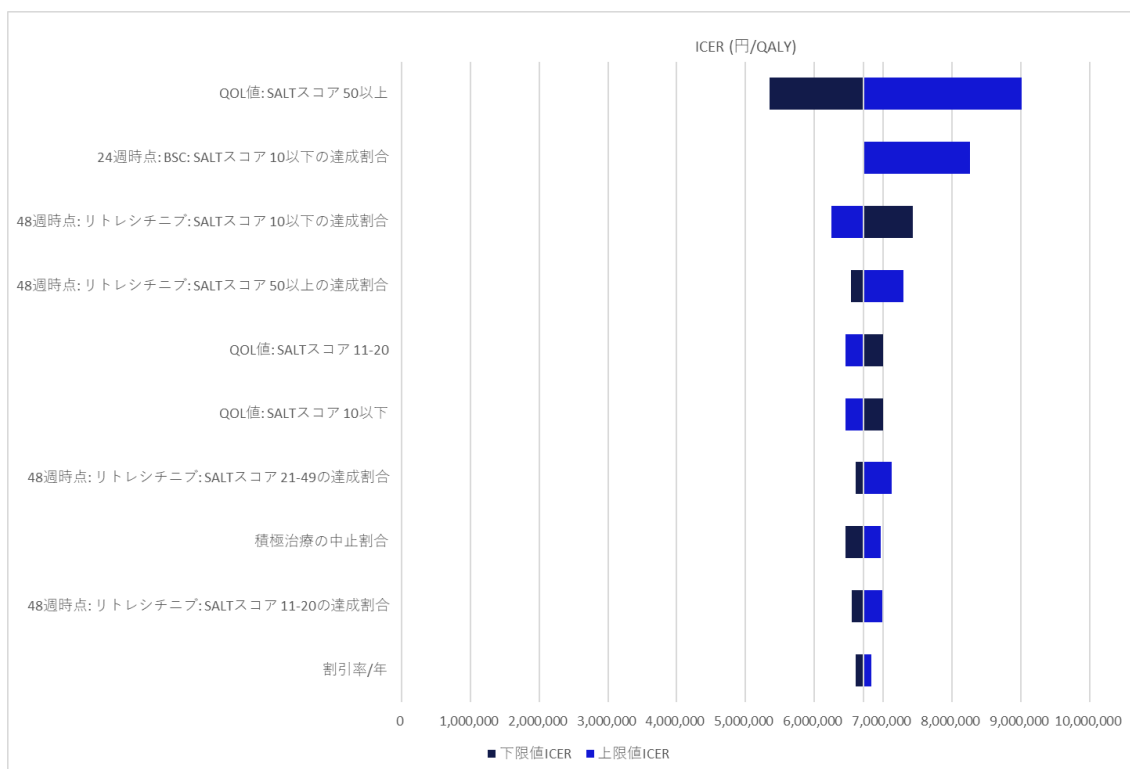
表 5-1-2-1-2-1. 一元感度分析結果の詳細 (分析対象集団 (b))

順位	変数	設定根拠	パラメータの範囲		ICER	
			下限値	上限値	下限値	上限値
1	QOL 値: SALT スコア 50 以上	95%CI	0.47	0.64	5,351,589	9,016,519
2	24 週時点: BSC: SALT スコア	95%CI	1.8%	32.5%	6,716,640	8,260,420

	10以下の達成割合					
3	48週時点: リトレンチニブ: SALTスコア10以下の達成割合	95%CI	14.4%	58.2%	7,433,841	6,253,554
4	48週時点: リトレンチニブ: SALTスコア50以上の達成割合	95%CI	14.4%	58.2%	6,534,592	7,295,436
5	QOL値: SALTスコア11-20	95%CI	0.81	0.89	6,999,648	6,455,627
6	QOL値: SALTスコア10以下	95%CI	0.90	0.94	6,997,187	6,457,722
7	48週時点: リトレンチニブ: SALTスコア21-49の達成割合	95%CI	4.4%	40.7%	6,604,420	7,126,477
8	積極治療の中止割合	95%CI	7.3%	18.9%	6,457,385	6,968,540
9	48週時点: リトレンチニブ: SALTスコア11-20の達成割合	95%CI	4.4%	40.7%	6,539,545	6,983,135
10	割引率/年	0%-4%	0.0%	4.0%	6,605,664	6,825,501

BSC; best supportive care, ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QOL; quality of life, SALT; Severity of Alopecia Tool.

図 5-1-2-1-2-1. トルネード図 (分析対象集団 (b))



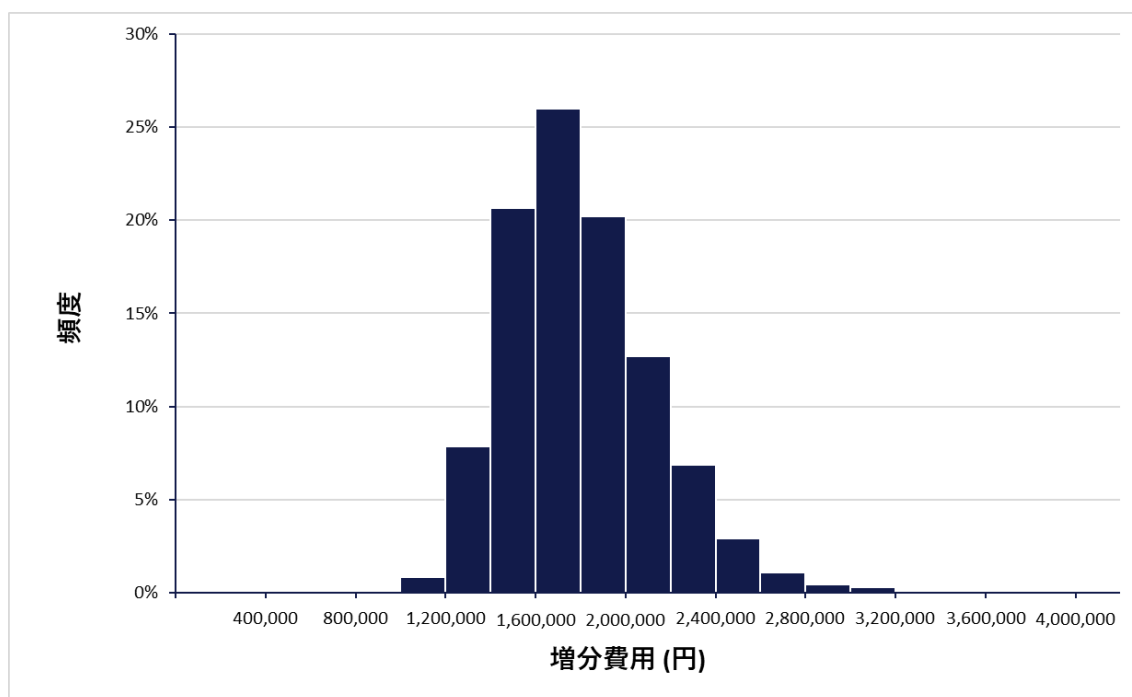
BSC; best supportive care, ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QALY; quality-adjusted life year, QOL; quality of life, SALT; Severity of Alopecia Tool.

### 5.1.2.1.3 確率的感度分析結果（分析対象集団（a））

分析モデルで使用した各パラメータの不確実性が分析結果の妥当性に与える影響を検討するため、確率的感度分析を実施した。確率的感度分析の実施にあたり、モデルに設定したパラメータに確率分布を割り当て、10,000 回のモンテカルロシミュレーションを実施した。各パラメータの確率分布は、費用パラメータは Gamma 分布、確率パラメータは Beta 分布または Dirichlet 分布、QOL 値は Beta 分布に従うものとした。各パラメータの分散に関する統計学的情報が利用可能でない場合は、基本設定値の 10% 値を標準誤差として理論分布を作成した。

分析対象集団（a）における確率的感度分析の結果を図 5-1-2-1-3-1 に示す。リトレシチニブの増分費用の度数分布が最も高い区間は 160 万円以上 180 万円未満の区間であった。

図 5-1-2-1-3-1. 増分費用の分布（分析対象集団（a））

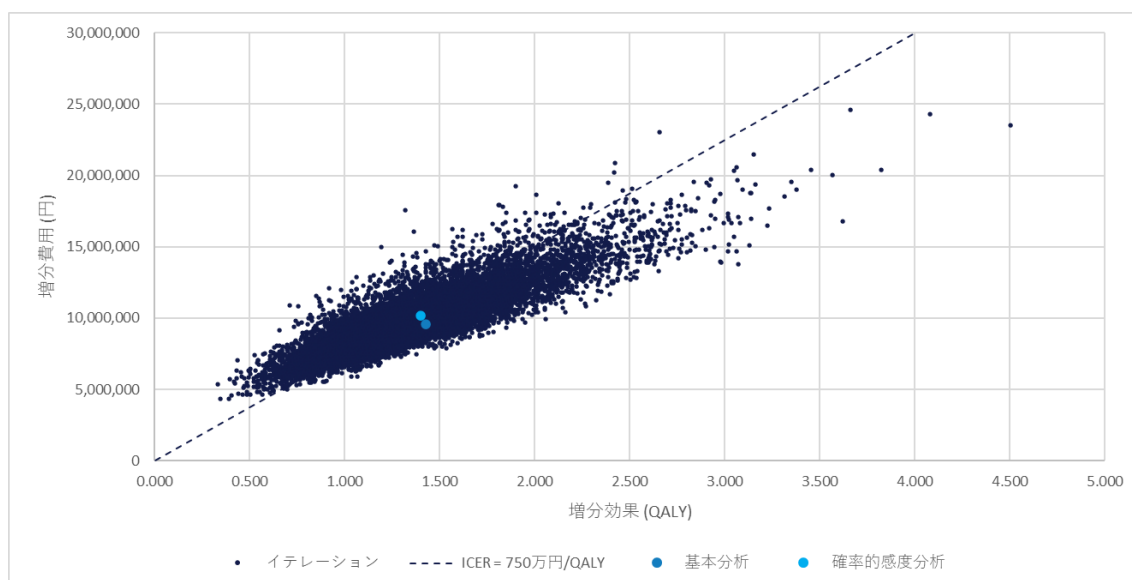


#### 5.1.2.1.4 確率的感度分析結果（分析対象集団（b））

分析モデルで使用した各パラメータの不確実性が分析結果の妥当性に与える影響を検討するため、確率的感度分析を実施した。確率的感度分析の実施にあたり、モデルに設定したパラメータに確率分布を割り当て、10,000 回のモンテカルロシミュレーションを実施した。各パラメータの確率分布は、費用パラメータは Gamma 分布、確率パラメータは Beta 分布または Dirichlet 分布、QOL 値は Beta 分布に従うものとした。各パラメータの分散に関する統計学的情報が利用可能でない場合は、基本設定値の 10% 値を標準誤差として理論分布を作成した。

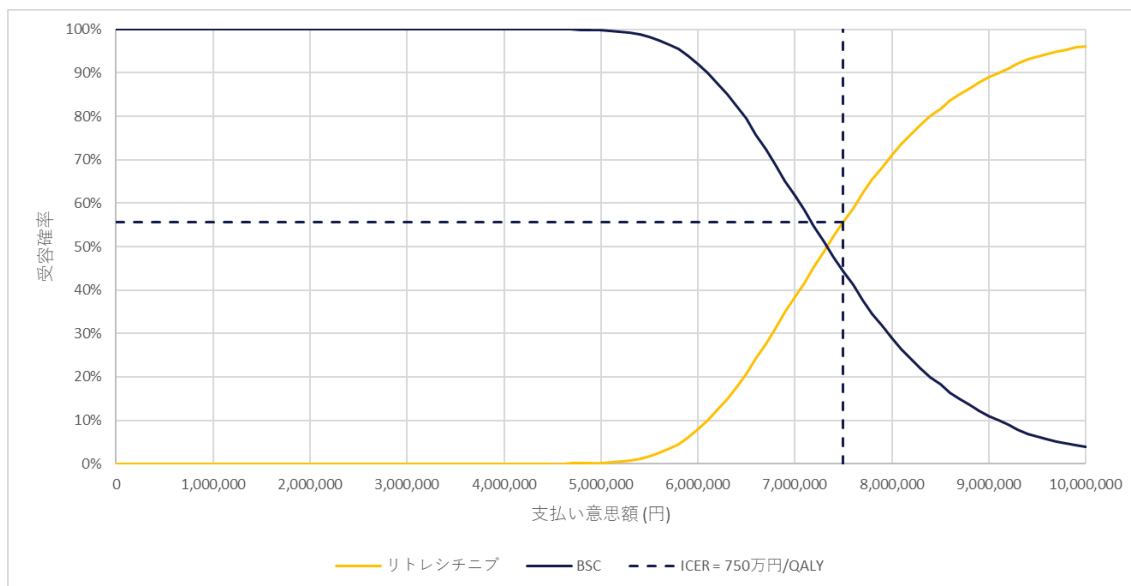
分析対象集団（b）における確率的感度分析の結果を図 5-1-2-1-4-1 と図 5-1-2-1-4-2 に示す。ICER の基準値を 750 万円/QALY とした場合におけるリトレシチニブの費用対効果が良好と判断される確率は 55.6% であった。

図 5-1-2-1-4-1. 増分費用と増分効果の分布（分析対象集団（b））



ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QALY; quality-adjusted life year.

図 5-1-2-1-4-2. 費用効果受容曲線 (分析対象集団 (b))



BSC; best supportive care, ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QALY; quality-adjusted life year.



### 5.1.3 分析の妥当性の検討

#### <増分効果の妥当性について>

リトシチニブの有効性と安全性を評価した ALLEGRO-2b/3 試験では、EuroQol 5 dimensions 5-level (EQ-5D-5L) を用いて QOL 値が測定されていた [31]。しかし、ALLEGRO-2b/3 試験における追跡期間中において、SALT スコアが改善した程度によらず EQ-5D-5L index value はほとんど変化していなかった (表 5-1-3-1、表 5-1-3-2)。一方、同試験において同じく測定されていた PGI-C の結果では、リトシチニブ 50 mg 群の 24 週時点で ■■■■% の患者が、症状が「中度に」または「極めて」改善したと回答しており、EQ-5D-5L index value の結果と一貫しない傾向が認められた (表 5-1-3-3)。この傾向は同試験において同じく測定されていた SF-36 のスコアにおいても同様に認められた (表 5-1-3-4、表 5-1-3-5)。したがって、以上の傾向は EQ-5D-5L を含むより generic な QOL 尺度、または選好に基づく尺度 (PBM) では重症の円形脱毛症患者における疾病負担および症状の改善や増悪に伴う QOL の変化を適切に評価できないという課題を示唆していると考えられる。また、この課題は英国の NICE におけるリトシチニブの評価 (TA958) においても同様に検討され、リトシチニブの評価における EQ-5D-5L の使用に課題があることから、それを代替する適切な選択肢の可能性について大きく議論されたことが公表されている [43]。

表 5-1-3-1. SALT スコア改善度別、追跡時点別、治療群別の EQ-5D-5L index value 変化量

コホート	リトシチニブ 200/50 mg (N=132)	リトシチニブ 200/30 mg (N=130)	リトシチニブ 50 mg (N=130)	リトシチニブ 30 mg (N=132)	リトシチニブ 10 mg (N=63)	プラセボ (N=131)
24 週時点: SALT スコア 20 以下						
SALT スコア 20 以下の患者数						
平均値 (標準偏差)						
95%信頼区間						
中央値 (最小値, 最大値)						
24 週時点: SALT スコア 21 以上						
SALT スコア 20 超の患者数						
平均値 (標準偏差)						
95%信頼区間						
中央値 (最小値, 最大値)						
48 週時点: SALT スコア 20 以下						
SALT スコア 20 以下の患者数						
平均値 (標準偏差)						
95%信頼区間						
中央値 (最小値, 最大値)						
48 週時点: SALT スコア 21 以上						
SALT スコア 20 超の患者数						
平均値 (標準偏差)						
95%信頼区間						
中央値 (最小値, 最大値)						

SALT; Severity of Alopecia Tool.

表 5-1-3-2. 追跡時点別、治療群別の EQ-5D-5L VAS

		リトレンチニブ 200/50 mg (N=112)	リトレンチニブ 200/30 mg (N=111)	リトレンチニブ 50 mg (N=112)	リトレンチニブ 30 mg (N=112)	リトレンチニブ 10 mg (N=54)	プラセボ→リト レンチニブ 200/50 mg (N=55)*	プラセボ→リト レンチニブ 50 mg (N=57)*
ベースライ ン	N	■	■	■	■	■	■	■
	平均値 (標準偏 差)	■	■	■	■	■	■	■
	中央値 (Q1, Q3)	■	■	■	■	■	■	■
	最小値, 最大値	■	■	■	■	■	■	■
24 週	N	■	■	■	■	■	■	■
	平均値 (標準偏 差)	■	■	■	■	■	■	■
	中央値 (Q1, Q3)	■	■	■	■	■	■	■
	最小値, 最大値	■	■	■	■	■	■	■
48 週	N	■	■	■	■	■	■	■
	平均値 (標準偏 差)	■	■	■	■	■	■	■
	中央値 (Q1, Q3)	■	■	■	■	■	■	■
	最小値, 最大値	■	■	■	■	■	■	■

\* ALLEGRO 2b/3 ではプラセボで治療を開始した患者は 24 週時点よりリトレンチニブの投与を開始した。

Q1; 1st quartile, Q3; 3rd quartile, VAS; Visual analog scale.

表 5-1-3-3. 24 週時点の PGI-C スコア別 SALT スコア平均値

	大幅に改善	中程度に改善	やや改善	変化なし	やや悪化	中等度に悪化	大幅に悪化
N	■	■	■	■	■	■	■
SALT スコア 平均値 (標準 偏差)	■	■	■	■	■	■	■

PGI-C; Patient's Global Impression of Change, SALT; Severity of Alopecia Tool.

表 5-1-3-4. 追跡時点別、治療群別の SF-36 スコアおよび変化量 (身体的側面の QOL サマリースコア)

		リトレシチニブ 200/50mg (N=132)	リトレシチニブ 200/30 mg (N=130)	リトレシチニブ 50 mg (N=130)	リトレシチニブ 30 mg (N=132)	リトレシチニブ 10 mg (N=63)	プラセボ→ リト レシチニブ 200/50 mg (N=65)*	プラセボ→ リト レシチニブ 50 mg (N=66)*
ベースラインの SF-36 スコアの絶対値								
ベース ライン	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
24 週目の SF-36 スコアの絶対値								
24 週	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
24 週目のベースラインからの SF-36 スコアの変化量								
24 週	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
48 週目の SF-36 スコアの絶対値								
48 週	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
48 週目のベースラインからの SF-36 スコアの変化量								
48 週	N							
	平均値 (標準偏差)							

	中央値(Q1, Q3)									
	最小値, 最大値									

Q1; 1st quartile, Q3; 3rd quartile.

\* ALLEGRO-2b/3 ではプラセボで治療を開始した患者は 24 週時点よりリトレスチニブの投与を開始した。

ベースラインの定義は前治療期間において欠測値のない最も直近の時点とした。

表 5-1-3-5. 追跡時点別、治療群別の SF-36 スコアおよび変化量 (精神的側面の QOL サマリースコア)

		リトレシチニブ 200/50mg (N=132)	リトレシチニブ 200/30 mg (N=130)	リトレシチニブ 50 mg (N=130)	リトレシチニブ 30 mg (N=132)	リトレシチニブ 10 mg (N=63)	プラセボ→ リト レシチニブ 200/50 mg (N=65)*	プラセボ→ リト レシチニブ 50 mg (N=66)*
ベースラインの SF-36 スコアの絶対値								
ベース ライン	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
24 週目の SF-36 スコアの絶対値								
24 週	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
24 週目のベースラインからの SF-36 スコアの変化量								
24 週	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
48 週目の SF-36 スコアの絶対値								
48 週	N							
	平均値 (標準偏差)							
	中央値 (Q1, Q3)							
	最小値, 最大値							
48 週目のベースラインからの SF-36 スコアの変化量								
48 週	N							
	平均値 (標準偏差)							

	中央値 (Q1, Q3)	
	最小値, 最大値	

Q1; 1st quartile, Q3; 3rd quartile.

\* ALLEGRO 2b/3 ではプラセボで治療を開始した患者は 24 週時点よりリトレンチニブの投与を開始した。

ベースラインの定義は前治療期間において欠測値のない最も直近の時点とした。



また、EQ-5D-5Lを含む、より generic な PBM による直接的な評価が困難な場合に検討される方法として、特定の疾患特異的尺度等を QOL 値にマッピングする手法がある。しかし、円形脱毛症患者の QOL を測定する際に用いられる疾患特異的尺度として Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) [44] や Dermatology Life Quality Index (DLQI) [45] 等があるが、これらの疾患特異的指標から QOL 値へのマッピングを行った文献は存在しない。そのため、本分析では、英国の一般人 120 人を対象に実施された Aggio らによる先行研究で得られた QOL 値を用いた [39]。当研究では TTO 法によって重症の円形脱毛症患者の SALT スコア別の QOL 値を算出しており、重症の円形脱毛症患者の健康状態を示すビニエットを以下の手順で作成していた。

- ALLEGRO-2b/3 試験、および別途実施された患者報告アウトカムに関する研究の一環として測定された AAPPO、および Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) の SALT スコア別データを用いてビニエットのドラフト版を作成した。
- 8 名の患者、および 5 名の小児患者の介助者に対してインタビューを実施し、上記のドラフト版ビニエットに反映した。
- インタビュー結果を反映したドラフト版ビニエットについて、5 名の患者、および 4 名の医学専門家に対し認知確認インタビューを実施し、その結果に基づいてビニエットを修正した。

Aggio らの研究では、上記の手順で作成したビニエットを用いて英国の一般人 120 人を対象に TTO 法によって重症の円形脱毛症患者の QOL 値を推計した結果、その QOL 値の範囲は 0.51-0.90 となった。この QOL 値の範囲は、重症の円形脱毛症患者と同様に、その症状が患者の身体面、および心理面に及ぼす影響が類似している重症のアトピー性皮膚炎患者の QOL 値に関する先行研究 [43] において報告されている範囲 (0.42-0.92) 内であり (表 5-1-3-8)、Aggio らの研究結果が重症の円形脱毛症患者における疾病負担や症状の改善や増悪に伴う QOL の変化に対する QOL 値を極端に過大に評価した結果ではなかったことが示唆された [43]。

表 5-1-3-8. 重症のアトピー性皮膚炎患者と円形脱毛症患者における QOL 値の比較

重症度	円形脱毛症			アトピー性皮膚炎		
	健康状態 (n = 120)	TTO で測定された QOL 値*			QOL 値平均値の範囲	
		平均値	標準偏差	95%信頼区間	全ての研究	英国の患者が含まれる研究
軽症	SALT スコア 0-10	0.919	0.119	0.898-0.941	0.73-0.92†	0.78-0.88†
	SALT スコア 11-20	0.853	0.227	0.812-0.894		
中等症	SALT スコア 21-49	0.703	0.312	0.647-0.759	0.64-0.91‡	0.68-0.91‡
重症	SALT スコア 50-100	0.554	0.468	0.471-0.638	0.42-0.91‡	0.42-0.91‡
	SALT スコア 50-100 + まゆ毛/まつ毛の脱毛	0.502	0.469	0.418-0.586		

\*TTO については 4.2.2.1 項を参照; †平均値; ‡平均値または明示されていない代表値

QOL; Quality of life, SALT; Severity of Alopecia Tool; TTO, time trade-off.

Aggio らの研究で作成されたビニエツトは、実際の臨床試験における疾患特異的尺度の状況や患者、および関係者本人の経験に基づき適切に作成されていると考えられる [43]。そのため、EQ-5D-5L を含むより generic な PBM によって測定された QOL 値による課題に対する最も適切な代替的な選択肢であると考えられる。また、SALT スコアのカテゴリ分類も本分析で用いた分析モデルにおける健康状態と一致していたため、本分析に使用する妥当性も高いと考えられる。そのため、Aggio らの研究結果に基づく本分析の増分効果の推定は妥当だと考えられる。

#### <増分費用の妥当性について>

本分析の基本分析では積極治療の薬剤費用、各健康状態における併用薬の薬剤費用と検査費用、有害事象に対する治療費用を標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した結果を費用パラメータとして利用した。関連する医療資源消費項目と消費量については円形脱毛症治療精通する 4 名の円形脱毛症治療の専門医からの聴取に基づき推定した。一方で、感度分析としてレセプトデータを用いて各健康状態における費用の推計を試み（別添 3）、その結果をシナリオ分析のパラメータとして利用した。レセプトデータによる推計では、SALT スコア 50 以上を想定した際の推計結果については、標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した結果と一貫した結果となったが、SALT スコア 10 以下の軽症例を想定した場合において、標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した推計結果はレセプトデータによる推計結果と比較して安価に推計された。これは、標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した場合においては、本分析の対象者が治療開始前に SALT スコア 50 以上だった重症例であり、治療の結果、SALT スコアが改善した経緯が考慮されているが、レセプトデータによる推計は、当該背景について十分に反映されていない結果であったことか原因である可能性がある。しかし、レセプトデータによる推計結果を費用パラメータとして利用した分析における ICER への影響は軽微であり、そのため、各健康状態における費用パラメータの根拠データの選択が本分析結果に与える影響は限定的であると考えられる。

#### 5.1.4 分析結果の解釈

分析対象集団ごとに最も ICER が所属する確率が高いと考える区間とその理由を表 5-1-4-1 と表 5-1-4-2 に示す。

表 5-1-4-1. 分析結果の解釈（分析対象集団 (a) の場合）

分析対象集団 (a)	頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人の円形脱毛症患者
比較対照技術	バリシチニブ
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目

ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析において、リトシチニブはバリシチニブに対し、効果同等および費用増加となったため。

ICER; incremental cost-effectiveness ratio.

表 5-1-4-2. 分析結果の解釈 (分析対象集団 (b) の場合)

分析対象集団 (b)	頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる小児の円形脱毛症患者
比較対照技術	BSC
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析において、BSC に対するリトシチニブの ICER は 6,716,640 円/QALY と推計されたため。

BSC; best supportive care, ICER; incremental cost-effectiveness ratio, QALY; quality-adjusted life year.

### 5.1.5 価格調整の重み

2024 年 5 月 17 日現在で円形脱毛症への適応を有している JAK 阻害剤 [リットフォーロ®カプセル、オルミエント®錠] の処方患者数を [REDACTED] レセプトデータベースの Web 分析ツール [REDACTED] を用いて、以下の条件で抽出した。

表 5-1-5-1. レセプトデータの抽出条件

項目	小児	成人
分析期間	2023年9月～2024年1月*	
年齢	12-14歳	15歳以上
疾患	円形脱毛症 (L63)	
薬剤	リットフーロ®カプセル (D05X-) オルミエント®錠 (L04X-)	

\*リットフーロ®カプセルは2023年8月に保険収載されたため、リットフーロ®カプセルの処方を確認できた2023年9月を分析開始月とした。また、入手可能なデータは2024年1月までであったため、分析終了月を2024年1月とした。

抽出結果は以下のとおりであり、リットフーロ®カプセルの処方患者のうち、小児は [REDACTED]、成人は [REDACTED] であった。

表 5-1-5-2. リットフーロ®カプセルとオルミエント®錠の処方患者数

薬剤	対象	患者数					のべ患者数 (%)
		2023年				2024年	2023年9月 -2024年1月
		9月	10月	11月*	12月*	1月*	
リットフーロ® カプセル	小児	■	■	■	■	■	[REDACTED]
	成人	■	■	■	■	■	[REDACTED]
オルミエント® 錠	小児	■	■	■	■	■	[REDACTED]
	成人	■	■	■	■	■	[REDACTED]

\*速報値

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]、長期的な観点からはリットフーロ®カプセルの処方対象者のうち、小児の割合は 8.1% [REDACTED]、成人の割合は 91.9% [REDACTED] と推計された。

表 5-1-5-3. リットフーロ®カプセルとオルミエント®錠の補正処方患者数

薬剤	対象	補正患者数 (%)
リットフーロ®カプセル	小児	■ (8.1%)
	成人	■ (91.9%)
オルミエント®錠	小児	■ (0%)
	成人	■ (100%)

### 5.1.6 価格の引き上げ

該当なし

### 5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析

該当なし

### 5.3 その他の分析

本分析ではシナリオ分析として各健康状態における併用薬の薬剤費用と検査費用のパラメータにレセプトデータから推計された費用を使用した分析を実施した。シナリオ分析の設定を表 5-3-1 に示す。

表 5-3-1. シナリオ分析の設定

健康状態	分析対象集団 (a)		分析対象集団 (b)	
	基本分析	シナリオ分析*	基本分析	シナリオ分析*
リトレシチニブ				
治療開始時	■	■	■	■
SALT スコア 50 以上	■ ■	■	■ ■	■ ■
SALT スコア 21-49	■ ■	■	■ ■	■ ■
SALT スコア 11-20	■ ■	■	■ ■	■ ■
SALT スコア 10 以下	■ ■	■	■ ■	■ ■
バリシチニブ				
治療開始時	■	■	---	---

SALT スコア 50 以上	■■■■■ ■	■■■■■	---	---
SALT スコア 21-49	■■■■■ ■	■■■■■	---	---
SALT スコア 11-20	■■■■■ ■	■■■■■	---	---
SALT スコア 10 以下	■■■■■ ■	■■■■■	---	---
BSC				
SALT スコア 50 以上	■■■■■ ■	■■■■■	■■■■■ ■	■■■■■ ■
SALT スコア 21-49	■■■■■ ■	■■■■■	■■■■■ ■	■■■■■ ■
SALT スコア 11-20	■■■■■ ■	■■■■■	■■■■■ ■	■■■■■ ■
SALT スコア 10 以下	■■■■■ ■	■■■■■	■■■■■ ■	■■■■■ ■

BSC; best supportive care, SALT; Severity of Alopecia Tool.

\*レセプトデータから推計された費用は方法1によって推計された値を使用した (別添 3)

シナリオ分析の結果を表 5-3-2 と表 5-3-3 に示す。いずれの分析対象集団においても基本分析結果における増分費用の差は極めて僅かであった。

**表 5-3-2. シナリオ分析結果 (分析対象集団 (a))**

治療	費用 (円)	増分費用 (円)	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析					
リトシチニブ	10,077,254	1,711,567	19.02	0.00	費用増加
バリシチニブ	8,365,687	---	19.02	---	---
シナリオ分析					
リトシチニブ	13,238,203	1,721,299	19.02	0.00	費用増加
バリシチニブ	11,516,904	---	19.02	---	---

ICER; incremental cost-effectiveness ratio; QALY; quality-adjusted life year.

**表 5-3-3. シナリオ分析結果 (分析対象集団 (b))**

治療	費用 (円)	増分費用 (円)	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析					
リトレシチニブ	12,320,510	9,600,492	22.24	1.43	6,716,640
BSC	2,720,018	---	20.81	---	---
シナリオ分析					
リトレシチニブ	15,873,257	9,371,972	22.24	1.43	6,556,764
BSC	6,501,285	---	20.81	---	---

BSC; best supportive care, ICER; incremental cost-effectiveness ratio; QALY; quality-adjusted life year.





## 8. 参考文献

- [1] PMDA [Internet]. リットフーロ®カプセル 50mg 添付文書. [cited 2024 Apr 30]. Available from:  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999060M1022\\_1\\_01/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999060M1022_1_01/)
- [2] 厚生労働省 [Internet]. 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件. 令和6年厚生労働省告示第60号. [cited 2024 Apr 30]. Available from:  
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001218724.pdf>
- [3] Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med*. 2014;20:989-90.
- [4] Ito T, Ito N, Saatoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1196-206.
- [5] Bertolini M, Zilio F, Rossi A, Kleditzsch P, Kleditzsch P, Kleditzsch P, et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One* 2014;9:e94260.
- [6] Atherly LO, Brehm MA, Welsh RM, Berg LJ. Tec kinases Itk and Rlk are required for CD8+ T cell responses to virus infection independent of their role in CD4+ T cell help. *J Immunol*. 2006;176:1571-81.
- [7] Bao Y, Bao Y, Han C, Jin J, Han H, Liu Y, et al. Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation. *J Biol Chem*. 2012;287:23769-78.
- [8] Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012;366:1515-25.
- [9] 坪井 良治, 板見 智, 眞鍋 求, 天羽康之, 伊藤泰介, 乾 重樹, 他. 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版. *日皮会誌*. 2017;127:2741-62.
- [10] 眞鍋 求, 坪井 良治, 板見 智, 長田真一, 天羽康之, 伊藤泰介, 他. 男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン 2017 年版. *日皮会誌*. 2017;127:2763-77.
- [11] Kassira S, Korta D, Chapman L, Dann F. Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis. *Int J Dermatol*. 2017;56:801-10.
- [12] Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology*. 2018;10:51-60.

- [13] Messenger A, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol*. 2012;166:916-26.
- [14] Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011.
- [15] Jang YH, Hong NS, Moon SY, Eun DH, Lee WK, Chi SG, et al. Long-Term Prognosis of Alopecia Totalis and Alopecia Universalis: A Longitudinal Study with More than 10 Years of Follow-Up: Better than Reported. *Dermatology*.
- [16] Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:438-41.
- [17] Benigno M, Anastassopoulos KP, Mostaghimi A, Udall M, Daniel SR, Cappelleri JC, et al. A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:259-66.
- [18] Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol*. 2011;38:310-20.
- [19] Campos-Alberto E, Hirose T, Hirose T, Ohyama M. Prevalence, comorbidities, and treatment patterns of Japanese patients with alopecia areata: A descriptive study using Japan medical data center claims database. *J Dermatol*. 2023;50:37-45.
- [20] 中央社会保険医療協議会 [Internet]. 総-1-1 令和5年8月23日 新医薬品一覧表 (令和5年8月30日掲載予定). [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001137598.pdf>
- [21] PMDA [Internet]. オルミエント錠 4mg／オルミエント錠 2mg／オルミエント錠 1mg 添付文書. [cited 2024 Apr 30]. Available from: [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020\\_1\\_12/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020_1_12/)
- [22] 公益社団法人日本皮膚科学会 [Internet]. 安全使用マニュアル リトレシチニブトシル酸塩. [cited 2024 Apr 30]. Available from: [https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/about/20230927\\_datum\\_ouritore.pdf](https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/about/20230927_datum_ouritore.pdf)
- [23] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [Internet]. 審議結果報告書. [cited 2024 Apr 30]. Available from:

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230628001/672212000\\_30500AMX00133\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230628001/672212000_30500AMX00133_A100_1.pdf)

- [24] NICE [Internet]. Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over, Overview. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA958>
- [25] SMC [Internet]. Medicines advice, ritlecitinib (Litfulo). [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitinib-litfulo-full-smc2610/>
- [26] NHS dm+d browser [Internet]. Actual Medicinal Product (AMP) - Litfulo 50mg capsules. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://dmd-browser.nhsbsa.nhs.uk/amp/view/171400?ref=YW1wTmFtZT0rTGl0ZnVsbYzZzZWYyY2hUeXBIPUFNUA%3D%3D>
- [27] HAS [Internet]. LITFULO (ritlécitinib) - Pelade. [cited 2024 Apr 30]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3505844/en/litfulo-ritlecitinib-pelade](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505844/en/litfulo-ritlecitinib-pelade)
- [28] 福田敬. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版 [Internet]. 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター(C2H). 2022 [cited 2024 Apr 30]. Available from: [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf)
- [29] Cochrane. [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.cochrane.org/>
- [30] NICE [Internet]. Developing NICE guidelines: the manual. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/identifying-the-evidence-literature-searching-and-evidence-submission>
- [31] King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023;401:1518-29.
- [32] King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022;386:1687-99.
- [33] Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M, Kwon O, Murashkin N, Fang H, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata:

- Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2023;40:1003-9.
- [34] Cochrane Methods Bias [Internet]. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
- [35] Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:440-7.
- [36] 厚生労働省 [Internet]. 令和4年簡易生命表の概況. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life22/index.html>
- [37] ██████████ (Pfizer, data on file, 2022).
- [38] ██████████ (Pfizer, data on file, 2022).
- [39] Aggio D, Dixon C, Law EH, Randall R, Price T, Lloyd A. Estimation of health utility values for alopecia areata. *Qual Life Res*. Published online March 29, 2024.
- [40] ██████████ (Pfizer, data on file, 2022).
- [41] 薬価・効能早見表. 2024年4月版. Tokyo: 医学通信社; 2024.
- [42] 診療点数早見表. 2022年4月版. Tokyo: 医学通信社; 2022.
- [43] NICE [Internet]. Single Technology Appraisal. Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over [ID4007]. Committee Papers. 2022 [cited 2024 Apr 30]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta958/documents/committee-papers>
- [44] Wyrwich KW, Winnette R, Bender R, Gandhi K, Williams N, Harris N, et al. Validation of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) Questionnaire in Adults and Adolescents with Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:149-66
- [45] Takahashi N, Suzukamo Y, Nakamura M, Miyachi Y, Green J, Ohya Y, et al. Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with acne. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4:46.

## 別添 1

### 検索式

Embase

項目	#	検索ワード	件数
患者（円形脱毛症）	1	'alopecia areata'/exp OR 'alopecia areata'	9,926
	2	'alopecia areata'/exp OR 'alopecia areata' OR (('alopecia'/exp OR alopecia) AND areata)	9,935
	3	#1 OR #2	9,935
治療（リトレシチニブ）	4	ritlecitinib	211
	5	litfulo	6
	6	'pf-06651600'	81
	7	'pf06651600' OR 'pf 06651600' OR 'pf-06651600'	84
	8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	218
治療（バリシチニブ）	9	baricitinib	5,742
	10	olumiant	153
	11	ly3009104	24
	12	'ly3009104' OR 'ly 3009104' OR 'ly-3009104'	89
	13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	5,744
治療（結合）	14	#8 OR #13	5,880
試験デザイン	15	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomised controlled trial':ti,ab OR 'randomized controlled trial':ti,ab OR 'randomised controlled trials':ti,ab OR 'randomized controlled trials':ti,ab OR 'randomisation':ti,ab OR 'randomization':ti,ab OR random*	2,310,203
	16	'case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de	4,263,305
	17	#15 NOT #16	2,254,225
結果	18	#3 AND #14 AND #17	90
	19	#18 AND [01-01-1966]/sd NOT [01-12-2023]/sd	77

Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line (MEDLINE via Pubmed)

項目	#	検索ワード	件数
患者（円形脱毛症）	1	alopecia areata	6,121
	2	(alopecia areata or alopecia circumscripta or alopecia totalis or alopecia universalis or alopecia celsi or pelade* or nonscarring hair loss or scarring hair loss)	8,607
	3	#1 OR #2	8,607
治療（リトレシチニブ）	4	ritlectinib	57
	5	litfulo	4
	6	PF-06651600	21
	7	"PF06651600" OR "PF 06651600" OR "PF-06651600"	23
	8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	73
治療（バリシチニブ）	9	baricitinib	1,544
	10	olumiant	1,546
	11	LY3009104	1,544
	12	"LY3009104" OR "LY 3009104" OR "LY-3009104"	7
	13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1,546
治療（結合）	14	#8 OR #13	1,596
試験デザイン	15	"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] or "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] or "randomized controlled trial"[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or randomly[tiab] or random*	1,743,785
	16	"Case Reports"[Publication Type] or "Letter"[Publication Type]	3,403,742
	17	#15 NOT #16	1,714,093
結果	18	#3 AND #14 AND #17	40
	19	#18 AND pubstatusaheadofprint	1
	20	#19 Filters: from 1946/1/1 - 2023/11/30	0

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane)

項目	#	検索ワード	件数
患者（円形脱毛症）	1	alopecia areata	805
	2	(alopecia areata or alopecia circumscripta or alopecia totalis or alopecia universalis or alopecia celsi or pelade* or nonscarring hair loss or scarring hair loss)	913
	3	#1 OR #2	913
治療（リトレシチニブ）	4	ritlecitinib	55
	5	litfulo	0
	6	PF-06651600	40
	7	PF06651600 OR "PF 06651600" OR "PF-06651600"	40
	8	4 OR 5 OR 6 OR 7	77
治療（バリシチニブ）	9	baricitinib	722
	10	olumiant	38
	11	LY3009104	89
	12	LY3009104 OR "LY 3009104" OR "LY-3009104"	90
	13	9 OR 10 OR 11 OR 12	730
治療（結合）	14	8 OR 13	806
試験デザイン	15	[mh "Randomized Controlled Trial"] or [mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or ("randomized controlled trial":ti,ab or randomized:ti,ab or randomised:ti,ab or randomly:ti,ab or random*)	1,391,857
結果	17	3 AND 14 AND 15	66
	16	3 AND 14 AND 15 with Cochrane Library publication date Between Jan 1946 and Nov 2023 (Word variations have been searched)	65



医学中央雑誌のデータベース (医中誌 Web)

項目	#	検索ワード	件数
患者 (円形脱毛症)	1	(脱毛症-円形/TH or 円形脱毛症/AL)	2,242
治療 (リトレシチニブ)	2	Ritlecitinib/TH or ritlecitinib/AL or リトレシチニブ/AL	6
	3	litfulo/AL or リットフーロ/AL	1
	4	PF06651600/AL or "PF 06651600"/AL or PF-06651600/AL	0
	5	#2 or #3 or #4	6
治療 (バリシチニブ)	6	Baricitinib/TH or baricitinib/AL or バリシチニブ/AL	835
	7	olumiant/AL or オルミエント/AL	20
	8	(Baricitinib/TH or LY3009104/AL) or ("Baricitinib"/TH or "LY 3009104"/AL) or (Baricitinib/TH or LY-3009104/AL)	793
	9	#6 or #7 or #8	837
治療 (結合)	10	#5 or #9	840
試験デザイン	11	ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/RD or ランダム化比較試験/TA or ランダム/TA or 無作為/AL or ランダム割付け/TH	78,456
結果	12	#1 and #10 and #11	4
	13	#12 and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文))	0
	14	#13 and PDAT=1903/01/01:2023/11/30	0