

**【リトレシチニブトシル酸塩(リットフォーロカプセル)】に関する
公的分析の結果**

[第 2.2 版 提出日 2025 年 1 月 28 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....	7
1.1 評価結果の概要.....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	12
1.3 公的分析における参考事項.....	12
2. 追加的有用性の評価.....	14
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	14
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン.....	14
2.1.2 実施の流れ.....	14
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	15
2.1.4 使用したデータベース.....	15
2.1.5 使用した検索式.....	15
2.1.6 検索結果.....	23
2.1.7 臨床試験の概要.....	25
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要.....	36
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	37
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	38
2.4 追加的有用性に関する評価.....	40
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	42
3. 費用対効果の評価.....	43
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	43
3.1.1 バリシチニブと比較した費用最小化分析の概要(分析対象集団(a)).....	43
3.1.2 BSCと比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(b)).....	47
3.1.3 バリシチニブと比較した費用最小化分析に対する見解(分析対象集団(a)).....	52
3.1.4 BSCと比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(b)).....	52
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	55
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	56
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	56
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの).....	56
3.3.3 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	

.....	56
3.3.4 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.3 以外のもの).....	56
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容.....	57
3.4.1 平均年齢について.....	57
【具体的な再分析の内容】.....	57
3.4.2 15 歳以降の後治療(バリシチニブ)について.....	58
【具体的な再分析の内容】.....	58
3.4.3 SALT スコア達成割合について.....	60
【具体的な再分析の内容】.....	60
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容.....	63
3.5.1 治療開始後 48 週以内の死亡について.....	63
【具体的な再分析の内容】.....	63
4. 分析結果.....	64
4.1 再分析における基本分析の結果.....	64
4.1.1 再分析における基本分析の増分費用.....	64
4.1.2 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比.....	65
4.1.3 再分析における増分費用の推移.....	65
4.1.4 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移.....	66
4.1.5 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因.....	67
4.2 再分析における感度分析の結果.....	68
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果.....	71
4.3.1 比較対照技術群が生涯にわたって BSC を継続するとした場合 (分析対象集団(b))	71
4.3.2 分析期間を 3 年とした場合(分析対象集団(b)).....	72
4.4 分析結果の解釈.....	73
4.5 価格調整率の重み.....	74
5. 参考文献.....	75

【略語表】

略語	正式表記
AAPPO	Alopecia Areata Patient Priority Outcomes
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
AT	Alopecia Totalis
AU	Alopecia Universalis
BSC	Best Supportive Care
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
EAG	External Assessment Group
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国 ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Janus Kinase
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
OR	Odds Ratio
PAS	Patient Access Scheme
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBM	Preference-Based Measure
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QOL	Quality of Life
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SALT	Severity of Alopecia Tool

SR	Systematic Review
TTO	Time Trade-Off

0. 分析枠組み

対象品目名は「リトレンチニブトシル酸塩(リットフォーロ®カプセル 50mg、以下リトレンチニブ)」で、製造販売業者名はファイザー株式会社である。リトレンチニブは円形脱毛症(ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る)の患者を対象とした治療薬であり、2023年8月23日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測(ピーク時)は156億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2023年11月24日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

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 (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
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	本剤の適応となる患者集団のうち、分析対象集団(a)と(b)では比較対照技術が異なるため、集団を分割して設定することが適切である。
比較対照技術名	(a) バリシチニブ (b) Best Supportive Care(BSC)
比較対照技術を選定した理由	(a): 本剤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バリシチニブが一般的に使用される。リトレンチニブは同じ Janus Kinase(JAK)阻害薬であるバリシチニブと同じ治療上の位置付けであると考えられ、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、本剤の比較対照技術はバリシチニブと設定することが適切である。 (b): 本剤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保険適用を有する有効な治療選択肢が限られるため、比較対照技術を BSC とすることが適切である。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるリトシチニブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 条件付き推奨 評価ステータス: 最終ガイダンス 	<ul style="list-style-type: none"> 条件付き推奨(具体的に: 製造販売業者が commercial arrangement に基づいてリレシチニブを提供する場合)[1] 評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 条件付き推奨 	<ul style="list-style-type: none"> 条件付き推奨(具体的に: Patient Access Scheme[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/リスト価格と同等又は低い場合)[2]
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: Moderate ASMR: IV 効率性評価: なし 	<ul style="list-style-type: none"> 左記に同じ[3]
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 左記に同じ
カナダ	CDA-AMC	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 左記に同じ
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 左記に同じ
米国	ICER	—	<ul style="list-style-type: none"> 未実施

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	なし
カナダ	CDA-AMC	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ
米国	ICER	—	なし

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta958	
評価対象技術	リトシチニブ	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	左記に同じ
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、リトシチニブを提供する場合	左記に同じ
評価対象疾患	12 歳以上の重症円形脱毛症	12 歳以上の成人及び青年期の重症な円形脱毛症
使用方法	50mg を 1 日 1 回投与	1 回 50mg を 1 日 1 回投与する
比較対照	BSC	非薬物療法のみを含む BSC
主要な増分費用効果比の値	25,406 ポンド/QALY	25,406 ポンド/Quality-adjusted life year(QALY)

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	スコットランド	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitinib-litfulo-full-smc2610/	
評価対象技術	リトレシチニブ	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	左記に同じ
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	左記に同じ
評価対象疾患	12 歳以上の重症円形脱毛症	Severity of Alopecia Tool(SALT)スコア 50 以上の重症な円形脱毛症の成人及び小児(12 歳以上)
使用方法	50mg を 1 日 1 回投与	1 回 50mg を 1 日 1 回投与する
比較対照	BSC	薬物治療を行わない BSC(ウィッグや他の補助具は利用可)
主要な 増分費用効果比の値	7,842 ポンド/QALY	7,842 ポンド/QALY(PAS 適応後)

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであった。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>[1]

- External Assessment Group(EAG)は、製造販売業者が QOL 値の設定に用いた先行のビニエツ調査では、健康状態の否定的な特性のみを記述し、例えば"移動の程度"のような円形脱毛症による影響を受けていない生活の側面に関する情報が含まれていない。そのため、疾患の悪い影響が過大評価されていると指摘した。
- EAG は、ALLEGRO-2b/3 試験における Alopecia Areata Patient Priority Outcomes(AAPPO)の結果と比較したビニエツの表面的妥当性(臨床的妥当性)を懸念した。
- 臨床専門家は、ビニエツ調査に基づく QOL 値は、一部の重度円形脱毛症患者にはあてはまる可能性があるが、平均的には QOL 値はより高いかもしれないこと、および、いずれにせよ QOL 値の推定は不確実で困難であることに言及した。
- EAG は、ALLEGRO-2b/3 試験の EuroQol 5 Dimensions(EQ-5D)の結果を使用することは、精神疾患を併存する患者の除外、発症・診断からの長い平均期間、高いベースラインの EQ-5D スコア、臨床試験の短いフォローアップ期間のため、適切とは考えにくいことに同意した。
- Committee は EQ-5D が円形脱毛症の重症度の変化を評価するのに不適切な指標であるという十分な根拠はないと結論づけた。Vañó-Galván らの研究[4]による、EQ-5D により取得された重症度別の QOL 値には軽症、中等症、重症の患者集団がモデルの健康状態へ直接的には対応していない課題があることは指摘したものの、同研究から推定された QOL 値は、モデルに含めるのに最も適切であると結論づけた。

<SMC>[2]

- リトシチニブは、Alopecia Totalis(AT)/Alopecia Universalis(AU)を有さない患者(第 24 週時における SALT スコア 10 以下の達成率においてプラセボと比較して 19%の差)と比較して、AT/AU を有する患者(3.6%の差)では効果が低い可能性が示唆された。しかし、ALLEGRO-2b/3 試験は、これらのサブグループでの統計的な検定を行うようにはデザインされておらず、患者数が限られるため、サブグループ解析の結果は注意して解釈すべきである。

- プラセボ対照のデータは、ALLEGRO-2b/3 試験の 24 週までのものに限定されているため、リトシチニブの長期的な有効性については不確実である。
- ビニエツト調査から推定された効用値は表面的妥当性を欠き、特に脱毛による disutility が非常に大きく反映されることが示唆された。標準化された方法で円形脱毛症の人々の QOL 値を測定することは困難であるが、このケースにおいてはビニエツト調査から推定する方法は最も適切に QOL 値を推定する方法であると判断された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、リトレシチニブの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1 に示すリサーチクエスションに基づく Randomized Controlled Trial(RCT)のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められる成人および小児の円形脱毛症患者とし、介入と比較対照は、リトレシチニブ、バリシチニブ、プラセボ(無治療、経過観察を含む)と設定した。アウトカムは SALT スコアの改善とし、検索期間は 2024 年 8 月 19 日までの全期間とした。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
患者	<ul style="list-style-type: none">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/比較対照	リトレシチニブ、バリシチニブ、プラセボ(無治療、経過観察を含む)
アウトカム	SALT スコアの改善
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2024 年 8 月 19 日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

リトレシチニブの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献および RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は、事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1 から表 2-1-7-3 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

表 2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	<ul style="list-style-type: none">円形脱毛症ベースライン時に SALT スコア 50 以上	<ul style="list-style-type: none">円形脱毛症以外の脱毛症(二次性脱毛症など)動物モデル12 歳未満
介入/比較対照	<ul style="list-style-type: none">リトシチニブを介入群に含む研究バリシチニブを介入群に含む研究	—
アウトカム	SALT スコアをアウトカムとする研究	—
研究デザイン	RCT、第 III 相	系統的レビュー、メタ解析
文献の種類	原著論文	抄録及び本文が入手できないもの
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- PubMed
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌 Web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

検索日: 2024 年 8 月 19 日

通番	検索式	結果数
#1	"Alopecia Areata"[Mesh] OR "Alopecia Areata"[tiab] OR "Alopecia Circumscripta"[tiab] OR Pelade*[tiab] OR "Alopecia Celsi"[tiab:~0] OR "alopecia totalis"[tiab] OR "alopecia universalis"[tiab] OR "scarring hair loss"[tiab]	6,696
#2	"Patchy Hair Loss"[tiab] OR "nonscarring hair loss*"[tiab] OR "non - scarring hair loss*"[tiab] OR ophiasi*[tiab] OR sisaipho[tiab] OR atrichia*[tiab] OR pseudopelade*[tiab] OR "porrigo decalvans"[tiab:~0] OR "autoimmune hair loss*"[tiab]	844
#3	#1 OR #2	7,024
#4	(Ritlecitinib[tw]) OR "PF-06651600"[nm] OR "PF 06651600"[tiab] OR "PF-06651600"[tiab] OR "PF06651600"[tiab] OR Litfulo[tw]	92
#5	"baricitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib"[tiab] OR LY3009104[tw] OR "LY-3009104"[tiab] OR "INCB028050"[tiab] OR "INCB-028050"[tiab] OR "Olumiant"[tw] OR "INCB-28050"[tiab:~0]	1,691
#6	#3 AND #4	56
#7	#3 AND #5	154
#8	#6 OR #7	184
#9	((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	1,507,055
#10	#8 AND #9	61

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日: 2024 年 8 月 19 日

通番	検索式	結果数
#1	'alopecia areata'/exp OR 'alopecia areata':ti,ab,kw OR 'alopecia circumscripta':ti,ab,kw OR pelade*:ti,ab,kw OR 'alopecia celsi':ti,ab,kw OR 'alopecia totalis':ti,ab,kw OR 'alopecia universalis':ti,ab,kw OR 'scarring hair loss':ti,ab,kw	10,866
#2	'patchy hair loss' OR ((nonscarring NEAR/2 hair NEAR/2 loss\$):ti,ab,kw) OR (('non - scarring' NEAR/2 hair NEAR/2 loss\$):ti,ab,kw) OR 'ophiasis' OR ophiasis\$:ti,ab OR sisaipho:ti,ab,kw OR 'atrichia' OR atrichia\$:ti,ab OR pseudopelade\$:ti,ab,kw OR ((porrigo NEAR/2 decalvans):ti,ab,kw) OR ((autoimmune NEAR/2 hair NEAR/2 loss\$):ti,ab,kw)	1,227
#3	#1 OR #2	11,303
#4	'ritlecitinib'/exp OR 'litfulo':ti,ab,kw OR 'pf 06651600':ti,ab,kw OR 'pf 6651600':ti,ab,kw OR 'pf06651600':ti,ab,kw OR 'pf6651600':ti,ab,kw OR 'ritlecitinib malonate':ti,ab,kw OR 'ritlecitinib propanedioate':ti,ab,kw OR 'ritlecitinib toluenesulfonate':ti,ab,kw OR 'ritlecitinib tosilate':ti,ab,kw OR 'ritlecitinib tosylate':ti,ab,kw OR 'ritlecitinib':ti,ab,kw	278
#5	'baricitinib'/exp OR 'incb 028050':ti,ab,kw OR 'incb 28050':ti,ab,kw OR 'incb028050':ti,ab,kw OR 'incb28050':ti,ab,kw OR 'ly 3009104':ti,ab,kw OR 'ly3009104':ti,ab,kw OR 'olumiant':ti,ab,kw OR 'baricitinib':ti,ab,kw	6,361
#6	#3 AND #4	140
#7	#3 AND #5	334
#8	#6 OR #7	406
#9	'randomized controlled trial'/exp	839,005
#10	'controlled clinical trial'/de	443,605

#11	random*:ti,ab,tt	2,098,724
#12	'randomization'/de	99,535
#13	'intermethod comparison'/de	309,489
#14	placebo:ti,ab,tt	381,420
#15	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	653,788
#16	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,967,357
#17	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	117,299
#18	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	286,935
#19	'double blind procedure'/de	222,225
#20	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	33,994
#21	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	129,830
#22	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	483,704
#23	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	518,609
#24	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	488,364
#25	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	292,796
#26	'human experiment'/de	669,544
#27	trial:ti,tt	438,009
#28	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	6,732,626
#29	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,426
#30	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled	425,933

	study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	
#31	'case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	22,591
#32	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	293,256
#33	nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt	19,643
#34	'random field*':ti,ab,tt	3,056
#35	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,673
#36	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,206,748
#37	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	53,925
#38	'update review':ab	146
#39	(databases NEAR/5 searched):ab	74,887
#40	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,266,655
#41	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,664,655
#42	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	4,614,908
#43	#28 NOT #42	5,929,062
#44	#43 AND #8	102
#45	#44 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	40
#46	#44 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	39

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日: 2024 年 8 月 19 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Alopecia Areata] explode all trees	473
#2	("Alopecia Areata" OR "Alopecia Circumscripta" OR Pelade* OR "Alopecia Celsi" OR "alopecia totalis" OR "alopecia universalis" OR "scarring hair loss"):ti,ab,kw	860
#3	"patchy hair loss":ti,ab,kw OR ((nonscarring NEAR/2 hair NEAR/2 loss*):ti,ab,kw) OR (("non-carring" NEAR/2 hair NEAR/2 loss*):ti,ab,kw) OR ophiasis*:ti,ab,kw OR sisaipho:ti,ab,kw OR atrichia*:ti,ab OR pseudopelade*:ti,ab,kw OR (porrigo NEAR/2 decalvans):ti,ab,kw OR (autoimmune NEAR/2 hair NEAR/2 loss*):ti,ab,kw	90
#4	#1 OR #2 OR #3	893
#5	litfulo:ti,ab,kw OR "pf 06651600":ti,ab,kw OR "pf 6651600":ti,ab,kw OR "pf06651600":ti,ab,kw OR "pf6651600":ti,ab,kw OR "ritlecitinib malonate":ti,ab,kw OR "ritlecitinib propanedioate":ti,ab,kw OR "ritlecitinib toluenesulfonate":ti,ab,kw OR "ritlecitinib tosilate":ti,ab,kw OR "ritlecitinib tosylate":ti,ab,kw OR "ritlecitinib":ti,ab,kw	87
#6	"incb 028050":ti,ab,kw OR "incb 28050":ti,ab,kw OR "incb028050":ti,ab,kw OR "incb28050":ti,ab,kw OR "ly 3009104":ti,ab,kw OR "ly3009104":ti,ab,kw OR "olumiant":ti,ab,kw OR "baricitinib":ti,ab,kw	745
#7	#4 AND #5	41
#8	#4 AND #6	39
#9	#7 OR #8	79
#10	journal:pt	1,641,518
#11	#9 AND #10	64
#12	"Conference proceeding":pt	246,591
#13	#11 NOT #12	32
#14	(jpn:la OR eng:la)	2,080,876

#15	#13 AND #14 in Trials	32
-----	-----------------------	----

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日: 2024 年 8 月 19 日

通番	検索式	結果数
#1	"脱毛症-円形"/TH	1,814
#2	円形脱毛症/TA or "Alopecia Areata"/TA or "Alopecia Celsi"/TA or "Alopecia Circumscripta"/TA or "Cazenave's Vitiligo"/TA or "Celsus' Alopecia"/TA or "Celsus' Area"/TA or "Celsus' Vitiligo"/TA or "Jonston's Area"/TA or Pelade/TA or "Porrigo Decalvans"/TA or "Vitiligo Capitis"/TA or カズナーヴ白斑/TA or ケルスス脱毛症/TA or ジョンストン脱毛症/TA	1,895
#3	"Patchy Hair Loss"/TA or "nonscarring hair loss"/TA or "non-scarring hair loss"/TA or ophiassi/TA or sisaipho/TA or atrichia/TA or pseudopelade/TA or "alopecia totalis"/TA or "alopecia universalis"/TA or "scarring hair loss"/TA	97
#4	#1 or #2 or #3	2,431
#5	"Ritlecitinib"/TH	15
#6	Litfulo/TA or "PF 06651600"/TA or "PF-06651600"/TA or PF06651600/TA or "Ritlecitinib Tosilate"/TA or リットフォーロ OR/TA and リトレシチニブ/TA or リトレシチニブトシル酸塩/TA or "ritlecitinib malonate"/TA or "ritlecitinib propanedioate"/TA or "ritlecitinib toluenesulfonate"/TA or "ritlecitinib tosylate"/TA or "ritlecitinib"/TA	5
#7	#5 or #6	16
#8	Baricitinib/TH	873
#9	"Baricitinib Phosphate"/TA or "Baricitinib Phosphate Salt"/TA or "INCB-028050"/TA or "INCB-28050"/TA or INCB028050/TA or "LY 3009104"/TA or "LY-3009104"/TA or LY3009104/TA or Olumiant/TA or オルミエント/TA or パリシチニブ/TA	430
#10	#8 or #9	925
#11	#4 and #7	15

#12	#4 and #10	85
#13	#11 or #12	92
#14	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	172,435
#15	#13 and #14	15
#16	(#15) and (PT=会議録除く)	4

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA)フローチャートを参考に図 2-1-6-1 の通り要約された。

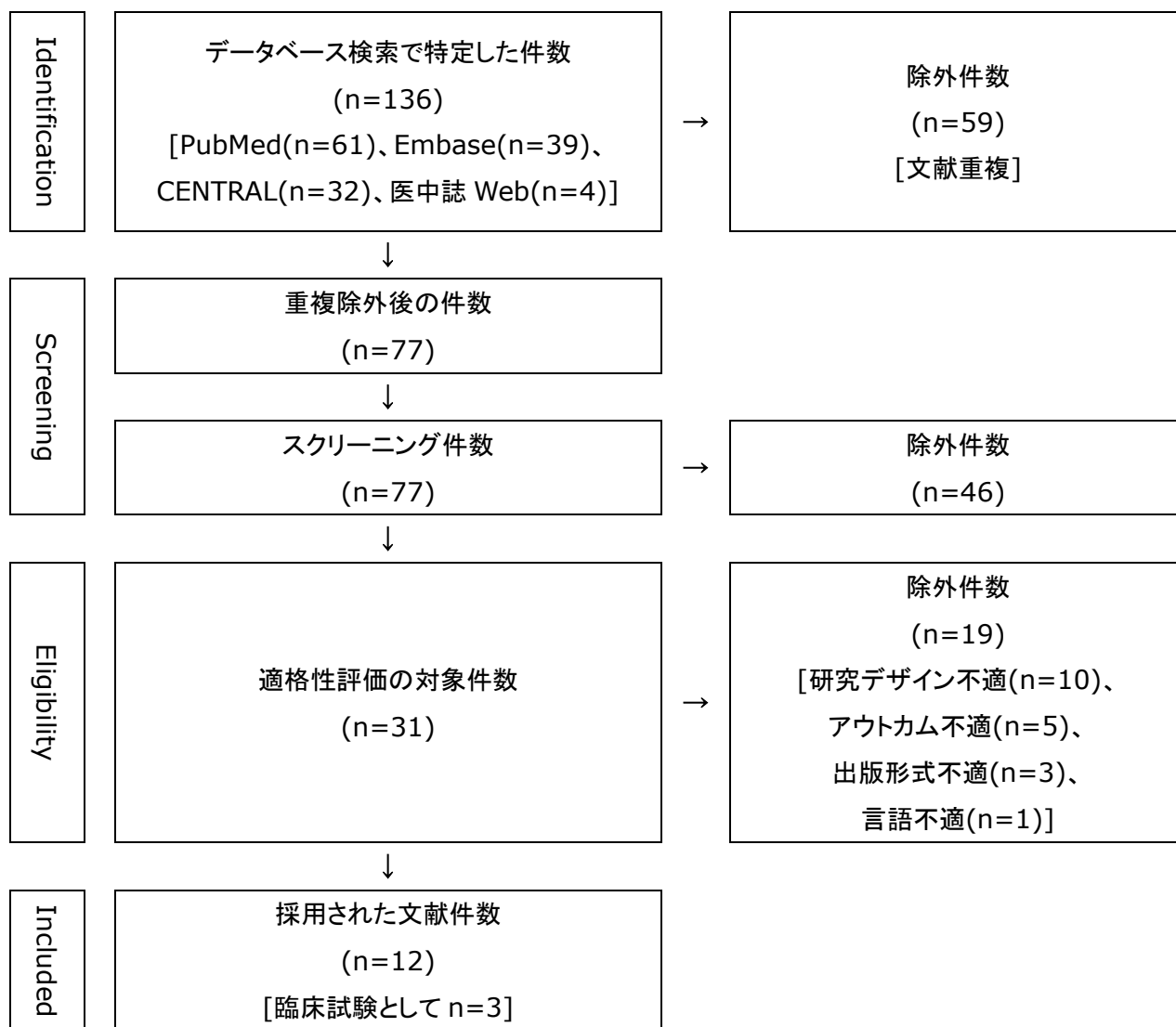


図 2-1-6-1 フローチャート

リトシチニブとバリシチニブの直接比較を行った RCT は特定されなかった。リトシチニブとプラセボを比較した RCT として 1 件の試験(ALLEGRO-2b/3 試験)、バリシチニブとプラセボを比較した RCT として 2 件の試験(BRAVE-AA1 試験及び BRAVE-AA2 試験)が特定された。

公的分析のシステマティックレビューで特定された文献について下記に示す。

公的分析のシステマティックレビューで特定された 12 件の文献リスト

<製造販売業者と公的分析がともに特定した 3 件の文献リスト>

1. 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(10387):1518–29.
2. 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(6):1003–9.
3. 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(18):1687–99.

<製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した 9 件の文献リスト>

4. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with Severe Alopecia Areata over 52 weeks of continuous therapy in two phase III trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):443–51.
5. Ko JM, Mayo TT, Bergfeld WF, Dutronc Y, Yu G, Ball SG, et al. Clinical outcomes for up-titration of baricitinib therapy in patients with severe alopecia areata: A pooled analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 trials. *JAMA Dermatol*. 2023;159(9):970–6.
6. King B, Shapiro J, Ohyama M, Egeberg A, Piraccini BM, Craiglow B, et al. When to expect scalp hair regrowth during treatment of severe alopecia areata with baricitinib: insights from trajectories analyses of patients enrolled in two phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023;189(6):666–73.
7. Piraccini BM, Ohyama M, Craiglow B, Bewley A, Ding Y, Chen YF, et al. Scalp hair regrowth is associated with improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata: results from two randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2227299.
8. Taylor S, Korman NJ, Tsai TF, Shimomura Y, Feely M, Dutronc Y, et al. Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: Post-hoc analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. *Dermatol Ther (Heidelb)*.

- 2023;13(12):3181–91.
9. Lloyd A, Aggio D, Dixon C, Law EH, Price T. Psychometric properties of the EQ-5D-5L in patients with alopecia areata. *Pharmacoeconom Open*. 2024;8(5):715–25.
 10. Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, Sinclair R, Dutronc Y, Wu WS, et al. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(3):583–93.
 11. Craiglow B, Lee YW, Vañó-Galván S, Egeberg A, Dutronc Y, Durand F, et al. Improvement in measures of quality of life and symptoms of anxiety and depression in patients with severe alopecia areata achieving sustained scalp hair regrowth with baricitinib. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(7):1959–68.
 12. King B, Ko J, Kwon O, Vañó-Galván S, Piraccini BM, Dutronc Y, et al. Baricitinib withdrawal and retreatment in patients with severe alopecia areata: The BRAVE-AA1 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2024;160(10):1075–81.

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された ALLEGRO-2b/3 試験、BRAVE-AA1 試験及び BRAVE-AA2 試験の概要を表 2-1-7-1 から表 2-1-7-3 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(ALLEGRO-2b/3 試験)

試験名	ALLEGRO-2b/3[5–7]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>Lancet</i>. 2023;401(10387):1518–29. • 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-

	<p>blind, placebo-controlled trial. <i>Pediatr Dermatol.</i> 2023;40(6):1003-9.</p> <ul style="list-style-type: none"> Lloyd A, Aggio D, Dixon C, Law EH, Price T. Psychometric properties of the EQ-5D-5L in patients with alopecia areata. <i>Pharmacoeconom Open.</i> 2024;8(5):715-25.
臨床試験登録情報	NCT03732807
試験を実施した場所	日本を含む 18 か国 118 施設
試験の登録期間	2018 年 12 月 3 日-2021 年 6 月 24 日
対象集団	SALT により測定された頭部の脱毛面積が 50%以上の円形脱毛症と診断された成人及び小児
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 円形脱毛症と臨床診断され、その他に脱毛の病因が認められない 全頭型脱毛症及び汎発型脱毛症を含む頭部の脱毛面積が 50%以上で、過去 6 か月以内に硬毛の毛髪再生が認められない 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 他の原因による脱毛症 臨床的に重大なうつ病 急性、変動性、又は進行性と考えられる聴覚障害 JAK 阻害剤の使用歴 播種性帯状疱疹 播種性単純ヘルペス 再発性の限局性帯状疱疹の既往歴、水痘・帯状疱疹ウイルスワクチン接種歴又は水痘・帯状疱疹ウイルス Immunoglobulin G 抗体の存在が証明されていない 12-17 歳
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> リトシチニブ 200mg を 1 日 1 回(4 週間)+リトシチニブ 50mg を 1 日 1 回(44 週間)経口投与 リトシチニブ 200mg を 1 日 1 回(4 週間)+リトシチニブ 30mg を 1 日 1 回(44 週間)経口投与 リトシチニブ 50mg を 1 日 1 回(48 週間)経口投与(リトシチニブ 50mg 群) リトシチニブ 30mg を 1 日 1 回(48 週間)経口投与 リトシチニブ 10mg を 1 日 1 回(48 週間)経口投与 プラセボ(24 週間)+リトシチニブ 200mg を 1 日 1 回(4 週

	<p>間)+リトレシチニブ 50mg を 1 日 1 回(20 週間)経口投与</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ(24 週間)+リトレシチニブ 50mg を 1 日 1 回(24 週間)経口投与
比較対照の詳細	プラセボ(プラセボ対照期: 24 週間)
試験デザイン	無作為化、多施設、第 II/III 相
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	第 24 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 第 24 週時における SALT スコアが 10 以下となった患者の割合 • 第 24 週時における Patient Global Impression of Change(PGI-C)が「中程度に改善」又は「大いに改善」を達成した患者の割合
有効性	<p><u>第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率(全体)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=130): 2% • リトレシチニブ 50mg 群(n=124): 23% • プラセボ群との差: 21.85(95%Confidence Interval[CI]: 14.65 to 30.23) <p><u>第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率(小児)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=19): 0% • リトレシチニブ 50mg 群(n=16): 25% <p><u>第 24 週時における SALT スコア 10 以下の達成率(全体)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=130): 2% • リトレシチニブ 50mg 群(n=124): 14% • プラセボ群との差: 12.17(95%CI: 6.27 to 19.53) <p><u>第 24 週時における SALT スコア 10 以下の達成率(小児)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=19): 0% • リトレシチニブ 50mg 群(n=16): 13% <p><u>第 24 週時における PGI-C 改善の達成率(全体)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群: 9.23% • リトレシチニブ 50mg 群: 49.17% • プラセボ群との差: 39.96(95%CI: 28.85 to 51.06) <p><u>第 24 週時における PGI-C 改善の達成率(小児)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=19): 15.8% • リトレシチニブ 50mg 群(n=17): 59%
安全性	第 24 週時まで全有害事象が発生した割合(全体)

	<ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=131): 71% • リトレンチニブ 50mg 群(n=130): 75% <p><u>第 24 週時までに全有害事象が発生した割合(小児)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=19): 78.9% • リトレンチニブ 50mg 群(n=18): 83.3% <p><u>第 24 週時までに投与中止に至った有害事象が発生した割合(全体)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=131): 2% • リトレンチニブ 50mg 群(n=130): 2% <p><u>第 24 週時までに投与中止に至った有害事象が発生した割合(小児)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=19): 0% • リトレンチニブ 50mg 群(n=18): 5.6% <p><u>第 24 週時までに一時的な投与中断に至った有害事象が発生した割合(全体)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=131): 5% • リトレンチニブ 50mg 群(n=130): 10%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-2 臨床試験の概要(BRAVE-AA1 試験)

試験名	BRAVE-AA1[8-16]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> • 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(18):1687-99. • Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with Severe Alopecia Areata over 52 weeks of continuous therapy in two phase III trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). Am J Clin Dermatol. 2023;24(3):443-51. • Ko JM, Mayo TT, Bergfeld WF, Dutronc Y, Yu G, Ball SG, et al. Clinical outcomes for uptitration of baricitinib therapy in patients with severe alopecia areata: A pooled analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 trials. JAMA Dermatol. 2023;159(9):970-6.

- King B, Shapiro J, Ohyama M, Egeberg A, Piraccini BM, Craiglow B, et al. When to expect scalp hair regrowth during treatment of severe alopecia areata with baricitinib: insights from trajectories analyses of patients enrolled in two phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023;189(6):666–73.
- Piraccini BM, Ohyama M, Craiglow B, Bewley A, Ding Y, Chen YF, et al. Scalp hair regrowth is associated with improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata: results from two randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2227299.
- Taylor S, Korman NJ, Tsai TF, Shimomura Y, Feely M, Dutronc Y, et al. Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: Post-hoc analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3181–91.
- Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, Sinclair R, Dutronc Y, Wu WS, et al. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(3):583–93.
- Craiglow B, Lee YW, Vañó-Galván S, Egeberg A, Dutronc Y, Durand F, et al. Improvement in measures of quality of life and symptoms of anxiety and depression in patients with severe alopecia areata achieving sustained scalp hair regrowth with baricitinib. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(7):1959–68.
- King B, Ko J, Kwon O, Vañó-Galván S, Piraccini BM, Dutronc Y, et al. Baricitinib withdrawal and retreatment in patients with severe alopecia areata: The BRAVE-AA1 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2024;160(10):1075–81.

臨床試験登録情報	NCT03570749
試験を実施した場所	日本を含む 4 か国 75 施設
試験の登録期間	2019 年 3 月-2020 年 6 月
対象集団	重症又は極めて重症な円形脱毛症を有する成人患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • インフォームドコンセント時点で少なくとも 18 歳以上、男性は 60 歳以下(女性は 70 歳以下) • オープンラベル時点で人種が黒人又はアフリカ系アメリカ人であると自認する • 以下のすべてを満たす場合に判定される、重症又は極めて重症な円形脱毛症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニングおよびベースライン時点で、現在の円形脱毛症のエピソードを 6 か月以上有しており、SALT(Alopecia Areata Investigator Global Assessment が 3 又は 4)によって判断される頭部の脱毛面積が 50%以上である • 過去 6 か月間にわたって自然な改善が認められない • 現在の重症又は極めて重症な円形脱毛症のエピソードの継続期間が 8 年未満 • 男性または妊娠や授乳をしていない女性
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 主に「びまん性」の円形脱毛症を有する患者 • 円形脱毛症に対する試験薬の効果の評価に干渉すると考えられる、他の種類の脱毛症や併存疾患を有する患者 • 以前に経口 JAK 阻害剤で治療し、不十分な反応(例えば、少なくとも治療 12 週後に有意な硬毛の成長が認められない)を示した患者
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> • バリシチニブ 4mg を 1 日 1 回経口投与 • バリシチニブ 2mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	無作為化、多施設、第 II/III 相
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	第 36 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • 第 36 週時における SALT スコアのベースラインからの変化率 • 第 36 週時における SALT スコアが 10 以下となった患者の割合 • 第 36 週時における SALT スコアがベースラインから 90%以上改善した患者の割合

	<ul style="list-style-type: none"> 第 24 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合 第 24 週時における SALT スコアが 10 以下となった患者の割合 第 12 週時における SALT スコアがベースラインから 50%以上改善した患者の割合 第 16 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合
有効性	<p><u>第 36 週時における SALT スコア 20 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 38.8% プラセボ群との差: 32.6(95%CI: 25.6 to 39.5) <p><u>第 36 週時における SALT スコアのベースラインからの変化率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): -47.1 ± 2.7 プラセボ群との差: $-38.1(95\%CI: -44.9 \text{ to } -31.3)$ <p><u>第 36 週時における SALT スコア 10 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 27.9% プラセボ群との差: 23.9(95%CI: 17.7 to 30.1) <p><u>第 36 週時における SALT スコア 90%以上改善の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 23.8% プラセボ群との差: 20.4(95%CI: 14.7 to 26.2) <p><u>第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 28.4% プラセボ群との差: 22.7(95%CI: 16.3 to 29.0) <p><u>第 24 週時における SALT スコア 10 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 19.0% プラセボ群との差: 15.8(95%CI: 10.4 to 21.1) <p><u>第 12 週時における SALT スコア 50%以上改善の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 22.4% プラセボ群との差: 17.5(95%CI: 11.6 to 23.3) <p><u>第 16 週時における SALT スコア 20 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=281): 19.4% プラセボ群との差: 14.7(95%CI: 9.1 to 20.3)
安全性	<p><u>第 36 週時まで 1 件以上の有害事象が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> プラセボ群(n=189): 51.3% バリシチニブ 4mg 群(n=280): 59.6% <p><u>第 36 週時まで 重篤な有害事象が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> プラセボ群(n=189): 1.6%

	<ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=280): 2.1% <p><u>第 36 週時までに死亡が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> プラセボ群(n=189): 0% バリシチニブ 4mg 群(n=280): 0% <p><u>第 36 週時までに投与中止に至った有害事象が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> プラセボ群(n=189): 1.1% バリシチニブ 4mg 群(n=280): 1.8%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 臨床試験の概要(BRAVE-AA2 試験)

試験名	BRAVE-AA2[8-15]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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(18):1687-99. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with Severe Alopecia Areata over 52 weeks of continuous therapy in two phase III trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). Am J Clin Dermatol. 2023;24(3):443-51. Ko JM, Mayo TT, Bergfeld WF, Dutronc Y, Yu G, Ball SG, et al. Clinical outcomes for uptitration of baricitinib therapy in patients with severe alopecia areata: A pooled analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 trials. JAMA Dermatol. 2023;159(9):970-6. King B, Shapiro J, Ohyama M, Egeberg A, Piraccini BM, Craiglow B, et al. When to expect scalp hair regrowth during treatment of severe alopecia areata with baricitinib: insights from trajectories analyses of patients enrolled in two phase III trials. Br J Dermatol. 2023;189(6):666-73. Piraccini BM, Ohyama M, Craiglow B, Bewley A, Ding Y, Chen YF, et al. Scalp hair regrowth is associated with

	<p>improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata: results from two randomized controlled trials. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2227299.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taylor S, Korman NJ, Tsai TF, Shimomura Y, Feely M, Dutronc Y, et al. Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: Post-hoc analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(12):3181-91. • Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, Sinclair R, Dutronc Y, Wu WS, et al. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38(3):583-93. • Craiglow B, Lee YW, Vañó-Galván S, Egeberg A, Dutronc Y, Durand F, et al. Improvement in measures of quality of life and symptoms of anxiety and depression in patients with severe alopecia areata achieving sustained scalp hair regrowth with baricitinib. Dermatol Ther (Heidelb). 2024;14(7):1959-68.
臨床試験登録情報	NCT03899259
試験を実施した場所	日本を含む 9 か国 98 施設
試験の登録期間	2019 年 7 月-2020 年 5 月
対象集団	重症又は極めて重症な円形脱毛症を有する成人患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • インフォームドコンセント時点で少なくとも 18 歳以上、男性は 60 歳以下(女性は 70 歳以下) • 以下のすべてを満たす場合に判定される、重症又は極めて重症な円形脱毛症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング及びベースライン時点で、現在の円形脱毛症のエピソードを 6 か月以上有しており、SALT(Alopecia Areata Investigator Global Assessment が 3 又は 4)によって判断される、頭部の脱毛面積が 50%以上である • 過去 6 か月間にわたって自然な改善が認められない

	<ul style="list-style-type: none"> 現在の重症又は極めて重症な円形脱毛症のエピソードの継続期間が8年未満 男性又は妊娠や授乳をしていない女性
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 主に「びまん性」の円形脱毛症を有する患者 円形脱毛症に対する試験薬の効果の評価に干渉すると考えられる、他の種類の脱毛症や併存疾患を有する患者 以前に経口 JAK 阻害剤で治療し、不十分な反応(例えば、少なくとも治療 12 週後に有意な硬毛の成長が認められない)を示した患者
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg を 1 日 1 回経口投与 バリシチニブ 2mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	無作為化、多施設、第 III 相
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	第 36 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 第 36 週時における SALT スコアのベースラインからの変化率 第 36 週時における SALT スコアが 10 以下となった患者の割合 第 36 週時における SALT スコアがベースラインから 90%以上改善した患者の割合 第 24 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合 第 24 週時における SALT スコアが 10 以下となった患者の割合 第 12 週時における SALT スコアがベースラインから 50%以上改善した患者の割合 第 16 週時における SALT スコアが 20 以下となった患者の割合
有効性	<p><u>第 36 週時における SALT スコア 20 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=234): 35.9% プラセボ群との差: 32.6(95%CI: 25.6 to 39.6) <p><u>第 36 週時における SALT スコアのベースラインからの変化率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=234): -48.7 ± 2.6 プラセボ群との差: $-44.4(95\%CI: -51.4 \text{ to } -37.5)$ <p><u>第 36 週時における SALT スコア 10 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ 4mg 群(n=234): 25.6% プラセボ群との差: 24.6(95%CI: 18.6 to 30.7) <p><u>第 36 週時における SALT スコア 90%以上改善の達成率</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • バリシチニブ 4mg 群(n=234): 22.9% • プラセボ群との差: 22.1(95%CI: 16.3 to 27.8) <p><u>第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • バリシチニブ 4mg 群(n=234): 30.6% • プラセボ群との差: 28.1(95%CI: 21.5 to 34.7) <p><u>第 24 週時における SALT スコア 10 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • バリシチニブ 4mg 群(n=234): 20.3% • プラセボ群との差: 19.1(95%CI: 13.5 to 24.7) <p><u>第 12 週時における SALT スコア 50%以上改善の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • バリシチニブ 4mg 群(n=234): 24.6% • プラセボ群との差: 21.1(95%CI: 14.8 to 27.5) <p><u>第 16 週時における SALT スコア 20 以下の達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • バリシチニブ 4mg 群(n=234): 19.3% • プラセボ群との差: 17.7(95%CI: 12.1 to 23.2)
安全性	<p><u>第 36 週時までに 1 件以上の有害事象が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=154): 63.0% • バリシチニブ 4mg 群(n=233): 66.1% <p><u>第 36 週時までに重篤な有害事象が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=154): 1.9% • バリシチニブ 4mg 群(n=233): 3.4% <p><u>第 36 週時までに死亡が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=154): 0% • バリシチニブ 4mg 群(n=233): 0% <p><u>第 36 週時までに投与中止に至った有害事象が発生した割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=154): 2.6% • バリシチニブ 4mg 群(n=233): 2.6%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

リトレシチニブの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステムティックレビューでは、小児(12-17 歳)を対象としたサブグループ解析を含む ALLEGRO-2b/3 試験(リトレシチニブ)の 2 文献、BRAVE-AA1 試験及び BRAVE-AA2 試験(バリシチニブ)の 2 試験 1 文献が特定された。これらの 3 文献は公的分析が特定した文献と一致した。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献はなかった。

公的分析では、製造販売業者が特定した文献以外に 9 件の文献を特定した。これらは「公的分析のシステムティックレビューで特定された 12 件の文献リスト」の文献 4 から 12 に該当する。文献 4 は BRAVE-AA1/AA2 試験における 52 週間継続投与の結果、文献 5 は同試験における第 52 週時での非奏効例に対する増量投与の結果を報告した文献であった。文献 6 から 8 は BRAVE-AA1/AA2 試験における事後解析の結果を報告した文献であった。文献 9 は ALLEGRO-2b/3 試験の SALT スコアなどのデータを用いて、円形脱毛症における EQ-5D 5-Level(EQ-5D-5L)の心理学的特性を検証した文献であった。文献 10 及び 11 は BRAVE-AA1/AA2 試験における 104 週間継続投与の結果、文献 12 は BRAVE-AA1 試験における第 52 週時での奏効例に対する投与中止及び再投与の結果を報告した文献であった。文献 9 から 12 は、製造販売業者の文献検索終了時点(2023 年 11 月 30 日)以降に公開されたため、製造販売業者のシステムティックレビューでは特定されなかったと考えられる。

製造販売業者が実施したシステムティックレビューには、以下の懸念点が存在する。まず、MEDLINE の検索において、検索式に「pubstatusaheadofprint」のキーワードを用いて絞り込みが行われた。この出版ステータスによる限定を行うことで、MEDLINE の検索においては新規の文献のみが特定された。次に、製造販売業者のシステムティックレビューでは、分析対象集団の一部を対象としたサブグループ解析を除外基準として設定していた。しかし、最終的に採択された文献には小児(12-17 歳)を対象とした ALLEGRO-2b/3 試験のサブグループ解析が含まれていた。これは、事前に設定された除外基準と異なっており、レビュー方法の一貫性に懸念があった。

製造販売業者の特定した文献が公的分析と異なったものの、追加的有用性を評価する上で必要と考えられる ALLEGRO-2b/3 試験、BRAVE-AA1 試験及び BRAVE-AA2 試験の主要な文献は、公的分析が特定した文献と一致していた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

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

製造販売業者のシステマティックレビューでは、リトレシチニブとバリシチニブを直接比較した RCT は特定されなかった。そのため、製造販売業者は ALLEGRO-2b/3 試験[5]及び BRAVE-AA1/AA2 試験[8]の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。これらの RCT のプラセボ群における結果が試験間で異なることから、製造販売業者は単純な比較ではバリシチニブに対するリトレシチニブの優劣を判断することはできないとした。さらに、リトレシチニブとバリシチニブの薬理作用上の特徴が同等と考えられることを根拠に、成人の円形脱毛症患者においてリトレシチニブの「追加的有用性ありとは判断できない」と評価した。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 「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 2024 年度版」(以下、分析ガイドライン)の 5.5 には、「4.」で選定した比較対照技術との RCT は存在しないが、その他の RCT が存在する場合、SR の結果を用いて、間接比較により追加的有用性の評価をしてもよい」と明記されている[17]。

公的分析においても、製造販売業者のシステマティックレビューと同様に、リトレシチニブとバリシチニブを直接比較した RCT は特定されず、リトレシチニブとプラセボを比較した ALLEGRO-2b/3 試験、およびバリシチニブとプラセボを比較した BRAVE-AA1 とび BRAVE-AA2 試験が特定された。そのため、これらの試験のプラセボ群を共通の対照治療として設定し、リトレシチニブとバリシチニブのネットワークメタアナリシス(NMA)による追加的有用性の評価を試みた。

各 RCT における第 24 週時の SALT スコア 20 以下達成率は、ALLEGRO-2b/3 試験のリトレシチニブ 50mg 群(n=124)で 23%、BRAVE-AA1 試験のバリシチニブ 4mg 群(n=281)で 28.4%、BRAVE-AA2 試験のバリシチニブ 4mg 群(n=234)で 30.6%であった[5,8]。NMA の結果、第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率の、バリシチニブに対するリトレシチニブのオッズ比(OR)は、1.27(95%CI: 0.10 to 16.75)であり、I²統計量は 67.3%であった。

NMA の結果によると、リトレシチニブ 50mg のバリシチニブ 4mg に対する OR の点推定値は 1 を上回っているものの、95%CI が非常に広い上に、上記の通り BRAVE-AA1 および BRAVE-AA2 試験のバリシチニブ群で、ALLEGRO-2b/3 試験のリトレシチニブよりも SALT スコア 20 以下の達成率が高い結果とは異なる傾向を示していた。そのため、公的分析では NMA の結果は推定値の不確実性が大きいと、2 剤の有効性の優劣について明確に解釈することが困難であり、リトレシチニブの優越性は明確に示されていないと判断した。

以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、リトレシチニブのバリシチニブに対する追加的有用性は示されていないと評価した。

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

製造販売業者のシステマティックレビューでは、リトシチニブとプラセボを比較した RCT として、ALLEGRO-2b/3 試験のみが特定された。製造販売業者は、ALLEGRO-2b/3 試験[5]および同試験の小児集団を対象としたサブグループ解析[6]に基づいて追加的有用性の評価を行った。

小児集団のサブグループ解析では、第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率がリトシチニブ 50mg 群(n=16)で 25%、プラセボ群(n=19)で 0%であった[6]。全体集団での達成率は、リトシチニブ 50mg 群(n=124)で 23%、プラセボ群(n=130)で 2%であり、プラセボ群との差は 21.85(95%CI: 14.65 to 30.23)であった[5]。製造販売業者は、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、小児の円形脱毛症患者においてリトシチニブの「追加的有用性あり」と評価した。

公的分析でも、製造販売業者のシステマティックレビューと同様に、リトシチニブとプラセボを比較した RCT として ALLEGRO-2b/3 試験のみを特定した。そのため、ALLEGRO-2b/3 試験[5]および同試験の小児患者を対象としたサブグループ解析[6]に基づき、追加的有用性の評価を行った。ALLEGRO-2b/3 試験における小児(12-17 歳)集団の例数は非常に限られているため、このことが治療効果の推定に不確実性をもたらす可能性があるものの、リトシチニブは第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率においてプラセボを上回る改善を示しており、全体集団と同様の傾向が認められている[5,6]。

したがって、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、リトシチニブの BSC に対する追加的有用性が示されていると評価した。

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステマティックレビューに基づいて、分析対象集団(a)および(b)における追加的有用性を評価した。追加的有用性に関する評価の結果は、表 2-4-1、2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 分析対象集団(a)におけるリトシチニブの追加的有用性に関する評価

対象集団	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	リトシチニブ
比較対照	バリシチニブ
アウトカム	SALT スコアの改善
追加的有用性	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
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 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 checked="" type="checkbox"/> その他(複数の RCT)
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、製造販売業者の評価と同様に、リトシチニブとバリシチニブを直接比較した RCT は特定されなかった。そのため、ALLEGRO-2b/3 試験および BRAVE-AA1/AA2 試験のプラセボ群を共通の対照治療として設定した NMA による追加的有用性の評価を試みた。その結果、リトシチニブのバリシチニブに対する OR は 1.27(95%CI: 0.10 to 16.75)であり、点推定値が 1 を上回っていたものの、95%CI の範囲が広い上に、結果はリトシチニブおよびバリシチニブのそれぞれの臨床試験における実薬群の奏効率の結果とは異なる傾向を示しており、推定値に大きな不確実性を伴うと考えられるため、2 剤の有効性の優劣について明確に解釈することは困難であり、リトシチニブのバリシチニブに対する明確な優越性は示されていないと判断した。</p> <p>以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、リトシチニブのバリシチニブに対する追加的有用性が示されていないと評価した。</p>

表 2-4-2 分析対象集団(b)におけるリトレシチニブの追加的有用性に関する評価

対象集団	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	リトレシチニブ
比較対照	BSC
アウトカム	SALT スコアの改善
追加的有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
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"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、ALLEGRO-2b/3 試験の結果に基づき、リトレシチニブの追加的有用性を評価した。小児(12-17 歳)集団のサブグループ解析において、第 24 週時における SALT スコア 20 以下の達成率は、リトレシチニブ群で 25%、プラセボ群で 0%であった。小児集団の例数は非常に限られているため、治療効果の推定に不確実性を伴う可能性があるものの、リトレシチニブはプラセボを上回る改善を示しており、全体集団と同様の傾向が認められた。</p> <p>したがって、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、リトレシチニブの BSC に対する追加的有用性が示されていると評価した。</p>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

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

得られたデータに基づくと、リトレシチニブはバリシチニブに対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

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

得られたデータに基づくと、リトレシチニブは BSC に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 バリシチニブと比較した費用最小化分析の概要(分析対象集団(a))

分析手法

製造販売業者が実施した分析対象集団(a)についての費用最小化分析は、積極治療(リトレシチニブまたはバリシチニブ)の有無と SALT スコアで層別化した 8 つの健康状態、および死亡を含む 9 つの健康状態から構成されるマルコフモデルを用いて行われた(図 3-1-1-1)。

リトレシチニブ、バリシチニブを受ける患者は、「積極治療あり SALT50 以上」の健康状態から分析を開始

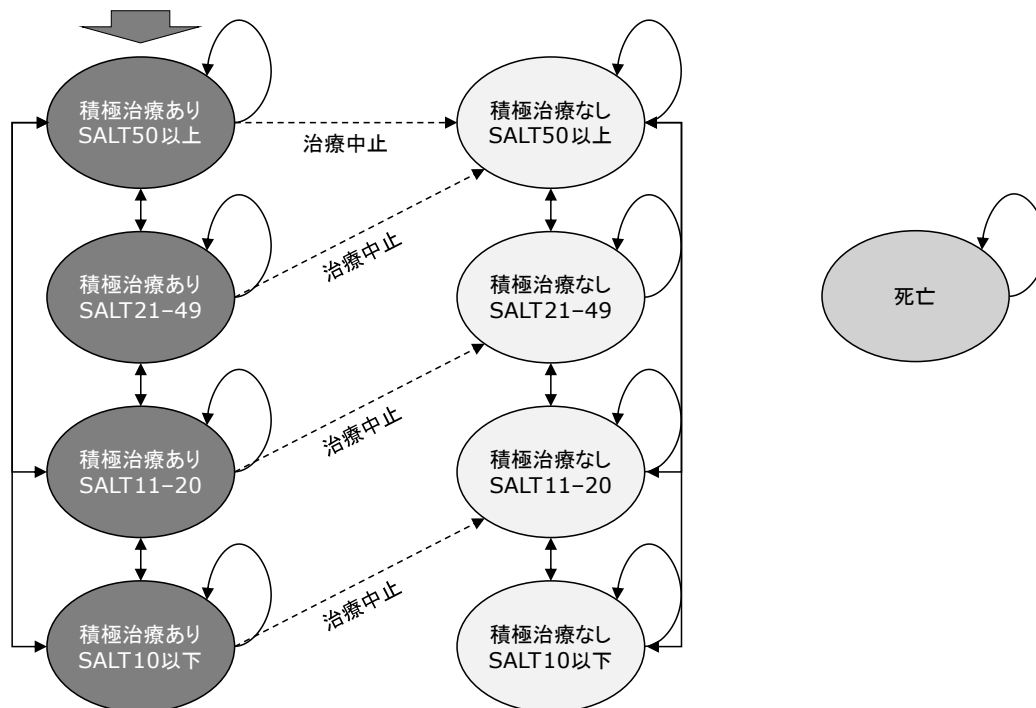


図 3-1-1-1 分析対象集団(a)のモデル構造(製造販売業者提出の報告書[18]の図を改変)

分析対象集団は、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とされた。臨床試験のデータより、シミュレーション開始時点での患者の平均年齢は 33.7 歳、女性比率は 62.1%と設定された。

各健康状態間の遷移確率は、リトレシチニブ群では ALLEGRO-2b/3 試験(18 歳以上)の結果に基づき、第 48 週時点までの経時的な SALT スコアの達成割合を用いて設定された。比較対

照のバリシチニブ群では、リトレシチニブのバリシチニブに対する追加的有用性が示されていないと評価したことから、リトレシチニブと同等の SALT スコアの達成割合や中止率が仮定された。分析は 1 サイクルを 12 週間として、生涯にわたる費用が推計された。

分析の立場は公的医療の立場とされた。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及び有害事象に対する治療費用は、診療報酬の積み上げ方式により推計された。関連する医療資源消費項目及び消費量は、円形脱毛症治療に精通する 4 名の専門医からの聴取に基づいて推定された。各治療で発生する有害事象の治療費用の合計額は、各有害事象の発生率と治療費用の積の総和として算出された。

製造販売業者が実施した費用最小化分析の手法を表 3-1-1-1 に示す。

表 3-1-1-1 製造販売業者による費用最小化分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	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	19、20
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団(12 歳以上)の平均年齢及び男女比に基づき、年齢 33.7 歳、女性比率 62.1%と設定	45
比較対照	バリシチニブ	19、20
分析の立場と費用の範囲	「公的医療の立場」とし、費用の範囲は公的医療において考慮すべき直接医療費	19、20
分析期間	生涯	19、20、43、45
モデルサイクル	12 週	40、43
割引	費用は年率 2%	19、20、45
使用ソフトウェア	Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO	81
シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	40
モデルで検討した健康状態	積極治療(リトレシチニブ、バリシチニブ)の有無及び SALT スコア(50 以上、21-49、11-20、10 以下)で定義された健康状態及び死亡を含む 9 つの健康状態	41、42
介入効果	<ul style="list-style-type: none"> 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 リトレシチニブとバリシチニブの有効性を同等 	45、50、51

	<p>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第 48 週時点までの SALT スコア達成割合を使用</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 48 週以降、積極治療を継続する患者の SALT スコア達成割合は第 48 週時点の SALT スコア達成割合と変わらないと仮定 	
有害事象	<ul style="list-style-type: none"> ALLEGRO-2b/3 試験(12 歳以上)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 リトレシチニブ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)のデータに基づき設定 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 	44、46、52
積極治療の継続	<ul style="list-style-type: none"> 第 48 週時点までは SALT スコアの改善の有無に関わらず、すべての患者が積極治療を継続すると仮定 第 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 を開始すると仮定 第 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 を開始すると仮定 	43
積極治療の中止	<ul style="list-style-type: none"> ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団(12 歳以上)のデータに基づき中止割合を設定 積極治療の中止は 1 サイクル毎に発生する バリシチニブにおける治療中止割合は、リトレシチニブと同等と仮定 <ul style="list-style-type: none"> リトレシチニブ: 13.1%/48 週間 バリシチニブ: 13.1%/48 週間 治療の中止に伴い SALT スコアが悪化するよう健康状態が遷移すると仮定 	43、46、51、52

死亡率	<ul style="list-style-type: none"> • すべての健康状態から死亡へ遷移すると仮定 • 治療開始後 48 週以内の死亡は考慮しないと仮定 • 厚生労働省が発表する令和 4 年簡易生命表による性・年齢別の死亡率を使用 	42、45
費用	<ul style="list-style-type: none"> • 積極治療(リトシチニブ、バリシチニブ)の薬剤費用 <ul style="list-style-type: none"> • リトシチニブ: 5,802.40 円/カプセル • バリシチニブ: 4,483.70 円/錠 • 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は、円形脱毛症治療に精通する 4 名の専門医からの聴取に基づいて推定した • 各治療で発生する有害事象の治療費用の合計額は、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 • 2024 年 5 月時点の診療報酬点数及び薬価を使用 	48、49、53、54
服薬遵守割合	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 <ul style="list-style-type: none"> • リトシチニブ: ██████% • バリシチニブ: ██████% 	48、54

分析結果

リトシチニブはバリシチニブと比較して費用増加を示し、その増分費用は 1,711,567 円であった。製造販売業者が実施した基本分析の結果を表 3-1-1-2 に示す。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果

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

3.1.2 BSCと比較した費用効果分析の概要(分析対象集団(b))

分析手法

製造販売業者が実施した分析対象集団(b)についての費用効果分析は、積極治療(リトシチニブ)の有無とSALTスコアで層別化した8つの健康状態、および死亡を含む9つの健康状態から構成されるマルコフモデルを用いて行われた(図 3-1-2-1)。

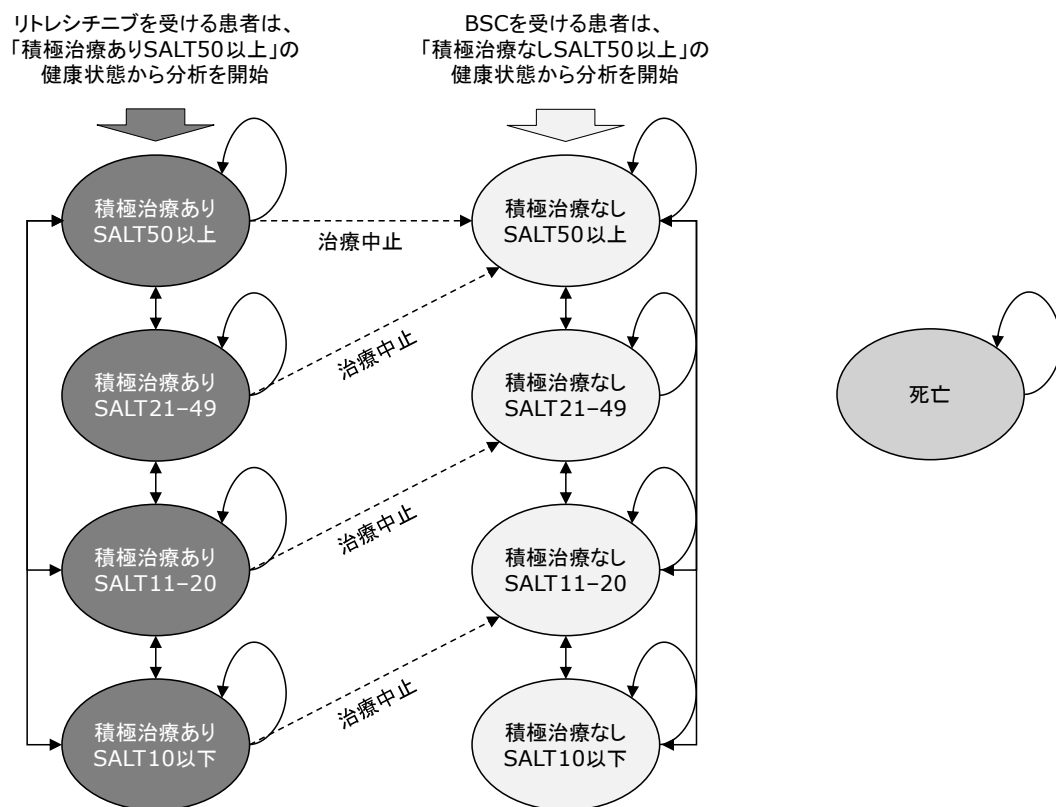


図 3-1-2-1 分析対象集団(b)のモデル構造(製造販売業者提出の報告書[18]の図を改変)

分析対象集団は、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とさ

れた。臨床試験のデータより、シミュレーション開始時点での患者の平均年齢は 14.9 歳、女性比率は 51.4%と設定された。

各健康状態間の遷移確率は、リトレンチニブ群では ALLEGRO-2b/3 試験(12-17 歳)の結果に基づき、第 48 週時点までの経時的な SALT スコアの達成割合を用いて設定された。一方、比較対照の BSC 群では、第 24 週時点までの経時的な SALT スコアの達成割合を用いて設定された。分析は 1 サイクルを 12 週間として、生涯にわたる費用と効果が推計された。

分析の立場は公的医療の立場とされた。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及び有害事象に対する治療費用は、診療報酬の積み上げ方式により推計された。関連する医療資源消費項目及び消費量は、円形脱毛症治療に精通する 4 名の専門医からの聴取に基づいて推定された。各治療で発生する有害事象の治療費用の合計額は、各有害事象の発生率と患者 1 人あたりの治療費用の積の総和として算出された。

QOL 値は、Aggio らの研究[19]による円形脱毛症患者の健康状態についてのビニエツ調査に基づいて推定された、SALT スコアベースの重症度別の値が用いられた。この推定には、英国の 18 歳以上の一般人 120 名を対象とした TTO 法が用いられた。有害事象による QOL 値の低下については、円形脱毛症治療で発生する有害事象の影響は極めて小さいと考えられることから、分析には含まれていない。

製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表 3-1-2-1 に示す。

表 3-1-2-1 製造販売業者による費用効果分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	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	19、20
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	ALLEGRO-2b/3 試験におけるサブグループ(12-17 歳)の平均年齢及び男女比に基づき、年齢 14.9 歳、女性比率 51.4%と設定	45
比較対照	BSC	19、20
分析の立場と費用の範囲	「公的医療の立場」とし、費用の範囲は公的医療において考慮すべき直接医療費	19、20
分析期間	生涯	19、20、43、45
モデルサイクル	12 週	40、43
割引	費用、効果ともに年率 2%	19、20、45
効果指標	QALY	19、20
使用ソフトウェア	Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO	81

シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	40
モデルで検討した健康状態	積極治療(リトレシチニブ)の有無及び SALT スコア(50 以上、21-49、11-20、10 以下)で定義された健康状態及び死亡を含む 9 つの健康状態	41、42
介入効果	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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第 48 週時点までの SALT スコア達成割合を使用 • BSC の SALT スコア達成割合は、ALLEGRO-2b/3 試験におけるプラセボ群の第 24 週時点までの SALT スコア達成割合を使用 	45、46、50、51
有害事象	<ul style="list-style-type: none"> • ALLEGRO-2b/3 試験(12 歳以上)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 • リトレシチニブ及び 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)のデータに基づき設定 	44、46、52
積極治療の継続	<ul style="list-style-type: none"> • 第 48 週時点までは SALT スコアの改善の有無に関わらず、すべての患者が積極治療を継続すると仮定 • 第 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 を開始すると仮定 • 第 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 を開始すると仮定 	43
積極治療の中止	<ul style="list-style-type: none"> • ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団(12 歳以上)のデータに基づき中止割合を設定 	43、46、51、52

	<ul style="list-style-type: none"> 積極治療の中止は1サイクル毎に発生する バリシチニブにおける治療中止割合は、リトレシチニブと同等と仮定 <ul style="list-style-type: none"> リトレシチニブ: 13.1%/48週間 バリシチニブ: 13.1%/48週間 治療の中止に伴いSALTスコアが悪化するよう健康状態が遷移すると仮定 	
BSCにおけるSALTスコアの変化	<ul style="list-style-type: none"> ALLEGRO-2b/3試験のプライマリーエンドポイントである第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し、第24週以降はSALTスコアが悪化しないと仮定 第24週時点でSALTスコア11-20又は21-49を達成した患者は時間経過に伴いSALTスコアが悪化すると仮定 SALTスコアの悪化は1サイクル毎に発生すると仮定 	43、44
死亡率	<ul style="list-style-type: none"> すべての健康状態から死亡へ遷移すると仮定 治療開始後48週以内の死亡は考慮しないと仮定 厚生労働省が発表する令和4年簡易生命表による性・年齢別の死亡率を使用 	42、45
費用	<ul style="list-style-type: none"> 積極治療(リトレシチニブ、バリシチニブ)の薬剤費用 <ul style="list-style-type: none"> リトレシチニブ: 5,802.40円/カプセル バリシチニブ: 4,483.70円/錠 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は、円形脱毛症治療に精通する4名の専門医からの聴取に基づいて推定した 	48-50、53、54

	<ul style="list-style-type: none"> 各治療で発生する有害事象の治療費用の合計額は、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 2024 年 5 月時点の診療報酬点数及び薬価を使用 	
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> Aggio ら[19]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ニエットに基づき、英国の一般人 120 名を対象に TTO 法によって推定された SALT スコア別の QOL 値を使用 <ul style="list-style-type: none"> SALT スコア 50 以上: 0.554 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 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、有害事象による QOL 値の低下は考慮しないと仮定 	44、47、52、53
服薬遵守割合	<ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> リトレシチニブ: ██████% 	48、54

分析結果

リトレシチニブの BSC に対する Incremental Cost-Effectiveness Ratio(ICER)は 6,716,640 円/QALY であった。

製造販売業者が行った基本分析の結果を表 3-1-2-2 に示す。

表 3-1-2-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

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

3.1.3 バリシチニブと比較した費用最小化分析に対する見解(分析対象集団(a))

3.1.3.1 治療開始後 48 週以内の死亡について

製造販売業者のモデルでは、治療開始後 48 週(≒1 年弱)以内の死亡を考慮しないと仮定した。その一方で、48 週よりも後の期間については、令和 4 年簡易生命表[20]に基づき、性・年齢別の一般死亡率に基づいた死亡の発生が設定されている[18]。治療開始後 48 週以内においても一定の割合で死亡が発生するため、上記の仮定を費用最小化分析に用いることは妥当ではないと考えた。

3.1.4 BSC と比較した費用効果分析に対する見解(分析対象集団(b))

3.1.4.1 QOL 値について

製造販売業者のモデルでは、英国の一般人を対象とした Aggio らのビニエツト調査[19]から得られた重症度別の QOL 値が引用された。このビニエツト調査を用いて得られた QOL 値を使用することの妥当性について、公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ(2024 年 7 月 11 日付)、「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ます」との回答があった。さらに、「企業分析で用いたビニエツト調査で得られた QOL 値は、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、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ます」との回答があった[21]。そのため、製造販売業者はビニエツト調査により測定された QOL 値が分析対象集団(b)における最も適切な選択肢であると判断した。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- ALLEGRO-2b/3 試験[5,6]では、患者本人を対象に EQ-5D-5L を含む汎用的(generic)な QOL 尺度を用いて測定された QOL 値が得られている。
- ビニエツト調査から得られた QOL 値は、円形脱毛症の症状に関する否定的な側面を強調したシナリオに基づいており、円形脱毛症により影響を受けにくい又は受けていない側面(たとえば移動の程度など)についての記述はほとんど含まれていないため、悪い影響を過大評価する可能性がある。

しかし、ALLEGRO-2b/3 試験から得られた QOL 値については、同試験で精神疾患を有する患者が除外されていること、長期の病歴による疾患の受容の影響なども反映されている可能性があることなどから QOL 値の臨床的な解釈は困難となっている。

さらに、ALLEGRO-2b/3 試験のデータを用いた分析により、EQ-5D-5L などの汎用的な尺度では、重症な円形脱毛症患者の疾病負担を十分に捕捉できない可能性が報告されている[7]。

製造販売業者が引用したビニエツ調査から得られた QOL 値には、円形脱毛症の症状に関する否定的な側面を強調したシナリオに基づいているなどのいくつかの課題が存在するものの、上記の点や、分析ガイドライン[17]の 8.9 より、小児における QOL 値測定については EQ-5D-5L 等の選好に基づく尺度(PBM)の使用を一律に優先せずに、個別の状況に応じて判断するとされていること、および小児の円形脱毛症患者の QOL 値を適切に評価するための利用可能な選択肢が現状では限られていることを考慮して、公的分析では製造販売業者が使用した QOL 値の設定を受け入れた。

3.1.4.2 平均年齢について

製造販売業者のモデルでは、ALLEGRO-2b/3 試験におけるサブグループ(12-17 歳)の平均年齢から、小児集団の平均年齢を 14.9 歳と設定した。同サブグループのデータは、本分析における小児の定義(15 歳未満)に該当しない 15-17 歳の患者データを含んでおり、本分析における小児集団とは異なる集団を対象としたものである。

この点について、公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ(2024 年 7 月 11 日付)、製造販売業者は [REDACTED] レセプトデータベースの Web 分析ツール [REDACTED] を使用してリトシチニブ処方患者を対象とした集計を行い、平均年齢は 13.2 歳であったと回答した[21]。同時に製造販売業者は、この値は薬価収載直後のデータに基づいており、今後は処方待機患者が減少する中で平均年齢はより小さくなると予想されることから、平均年齢を 12 歳に設定することを提案した[21]。

公的分析では、本邦には 12 歳未満の重症な円形脱毛症患者が一定程度存在することが報告されていることから[22]、今後はリトシチニブの処方待機患者の減少に伴い、平均年齢が 12 歳に一定程度は近づくという製造販売業者の主張は受け入れ可能であると考えた。

3.1.4.3 15 歳以降の後治療(バリシチニブ)について

製造販売業者のモデルでは、分析枠組み上の比較対照技術である BSC が生涯にわたって継続されると仮定している。

しかしながら、小児集団においては、成人(15 歳以上)に達するとバリシチニブが治療選択肢となる。したがって、製造販売業者の分析は 15 歳以降の患者においてバリシチニブが使用可能であるという臨床実態を反映していない点で課題がある。

この点について公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ(2024 年 7 月 11 日付)、分析開始後 15 歳以降の比較対照技術をバリシチニブに変更した場合、「小児集団の結果もほぼ成人集団の結果とみなされるような内容になると、小児集団の分析の必要性や位置づけが難しくなります」との回答があった[21]。そこで、製造販売業者は BSC 群の 15 歳以降において比較対照

技術をバリシチニブへ切り替える設定でなく、分析期間を 15 歳までの 3 年間に限定することを提案した[21]。

公的分析では、BSC が生涯にわたって継続されるという仮定でも、リトシチニブと有効性が同等と仮定されているバリシチニブが 12 歳から 3 年後の 15 歳以降には使用可能となる臨床実態を反映しておらず、リトシチニブの費用対効果を過大評価する可能性があると考えた。また、分析ガイドライン[17]に規定されているように、リトシチニブの費用や効果に及ぼす長期的な影響を評価するのに十分に長い分析期間を設定する必要があると考えた。

これらの点をふまえ、公的分析では製造販売業者の、比較対照群において生涯にわたってバリシチニブが使用されない仮定、および分析期間を 3 年とする仮定を費用効果分析に用いることは妥当ではないと考えた。

3.1.4.4 SALT スコア達成割合について

製造販売業者のモデルでは、リトシチニブおよび BSC の SALT スコア達成割合として、ALLEGRO-2b/3 試験における 12-17 歳のサブグループのデータが使用された。同データによると、リトシチニブ 50mg 群における SALT スコア 20 以下の達成率は、小児集団(12-17 歳)では第 24 週時で 25.0%、第 48 週時で 50.0%であったのに対し、全体集団では第 24 週時で 23.4%、第 48 週時で █████%であり、小児集団で成人集団や全体集団よりも高い達成率が設定された[5,6]。

しかしながら、リトシチニブの治療効果について、成人と小児の間に明確な差があることは示されておらず、本剤の審査報告書においても SALT スコアの改善傾向は年齢によらないことが明記されている[23]。さらに、ALLEGRO-2b/3 試験における 12-17 歳の集団の症例数は、リトシチニブ群が 18 例(全体 130 例)、およびプラセボ群が 19 例(全体 131 例)と非常に限られていたため、同集団における SALT スコア達成割合の結果の不確実性は非常に大きいと考えられる。

また、NICE におけるリトシチニブの評価報告書においては、製造販売業者が年齢は治療効果を修飾しないと述べていることも報告されている[1]。

3.1.4.5 治療開始後 48 週以内の死亡について

製造販売業者のモデルでは、治療開始後 48 週以内の死亡を考慮しないと仮定した。3.1.3.1 と同様に、治療開始後 48 週以内においても一定の割合で死亡が発生するため、この仮定を費用効果分析に用いることは妥当ではないと考えた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

該当なし

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

a) 治療開始後 48 週以内の死亡

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

3.3.3 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

a) 平均年齢

b) SALT スコア達成割合

c) ① 15 歳以降の後治療(バリシチニブ)

② 15 歳以降の積極治療の薬価

3.3.4 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.3 以外のもの)

d) 治療開始後 48 週以内の死亡

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 平均年齢について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2	45	表 4-2-1

【報告書等の記述】		
変数名	値	設定根拠
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%	

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者による小児集団の分析には、平均年齢の設定根拠となるデータにおいて、本分析における小児の定義(15 歳未満)と一致しない 15-17 歳の患者データが含まれている点で課題がある。

そのため、公的分析が製造販売業者に対して、レセプトデータや臨床試験データ等に基づいた 12-15 歳の患者における平均年齢の取得可能性について照会を行ったところ、製造販売業者が所有するレセプトデータ解析の結果、リトシチニブの処方患者の平均年齢が 13.2 歳であったと回答した。その一方で、この値は薬価収載直後のデータに基づいており、今後は処方待機患者が減少する中で平均年齢はより小さくなると予想されることから、平均年齢を 12 歳に設定することを提案した。

本邦には 12 歳未満の重症な円形脱毛症患者が一定数存在し[22]、今後はリトシチニブの処方待機患者の減少に伴い、平均年齢が 12 歳に一定程度近づくと予測されることから、製造販売業者の平均年齢を 12 歳とする提案は、受け入れ可能であると判断した。以上より、公的分析による再分析では平均年齢を 12 歳とした分析を行った。

3.4.2 15 歳以降の後治療(バリシチニブ)について

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
2.2	19	18

【報告書等の記述】

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。

【具体的な再分析の内容】

① 15 歳以降の後治療(バリシチニブ)

製造販売業者による小児集団の分析では、比較対照技術群で生涯にわたって BSC の治療を受けると仮定された。この仮定については、比較対照技術群において 15 歳以降でバリシチニブが使用可能となる臨床実態が反映されていない点で課題がある。

公的分析では、15 歳以降も BSC が継続されると仮定することで、分析開始の 3 年後には有効となる治療選択肢が分析に反映されず、リトシチニブのバリシチニブに対する ICER が過小推計されると考えた。さらに、3.1.4.3 に記載した通り、公的分析の照会事項への回答として製造販売業者は、小児集団の結果もほぼ成人集団の結果とみなされるような内容になると、小児集団の分析の必要性や位置づけが難しくなると主張し、分析期間を 3 年とすることを提案したが、そういった設定を行う場合でも同様に、バリシチニブが分析開始 3 年後には使用可能となる臨床実態が反映されない課題がある。また、3 年という短期の分析期間ではリトシチニブの費用や効果に対する長期的な影響を十分に評価できないと考えられる。そのため、公的分析の再分析では、分析期間を生涯と設定し、比較対照技術群について 15 歳以降はバリシチニブによる治療を受ける設定とすることが妥当であると判断した。

② 15 歳以降の積極治療の薬価

上記①の修正を実施した場合、15 歳以降は、評価対象技術群ではリトシチニブ(1 日薬価 5,802.40 円)、比較対照技術群ではバリシチニブ(1 日薬価 4,483.70 円)を使用することとなり、両剤の価格差により増分費用が継続的に増加する結果となる。しかしながら、比較対照技術

群においてはバリシチニブのみならずリトシチニブも使用可能であり、いずれの薬剤も選択される可能性があることから、上記の設定は両群の費用差を一定程度過大推計している可能性があると考えられる。したがって、再分析では 15 歳以降における両剤の費用をバリシチニブの薬価に統一し、両剤の薬価に差を設定しないことで、リトシチニブのバリシチニブに対する ICER の値を過大推計しない分析を基本分析として採用した。4.1.4 「再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移」には、参考として 15 歳以降の 2 剤の薬価を統一した場合(①のみ)としない場合(①+②)のそれぞれを記載した。

なお、臨床実態としては、小児時期においてリトシチニブが奏効している場合には 15 歳以上でも同剤の投与が継続されると考えられるため、15 歳以降では評価対象技術群の方がリトシチニブの使用割合が高く、実際には両群において積極治療費用の薬価の期待値には一定の差が存在すると考えられる。したがって、①に加えてこの②の修正を行った場合にはリトシチニブのバリシチニブに対する ICER を多少は過小推計している可能性がある。

3.4.3 SALT スコア達成割合について

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.1	50	9

【報告書等の記述】

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。

【具体的な再分析の内容】

3.1.4.4 で記載した通り、製造販売業者による小児集団の分析では、ALLEGRO-2b/3 試験における 12-17 歳のサブグループデータが使用され、同試験の成人集団や全体集団よりも高い有効性が設定された(表 3-4-3-2、3-4-3-3)。しかしながら、リトレシチニブの治療効果について成人と小児の間に明確な差が示されていない上に、ALLEGRO-2b/3 試験における 12-17 歳集団の例数が全体集団と比較して非常に限られているため、小児集団における SALT スコア達成割合の結果については不確実性が大きい。

さらにこの設定に基づくと、3.4.2 で述べた通り、15 歳以降において後治療としてバリシチニブを使用する分析を行う場合、小児集団の分析モデルで設定されているリトレシチニブの有効性が、バリシチニブの有効性(分析対象集団(a)成人集団におけるリトレシチニブやバリシチニブの有効性(表 3-4-2-2)と同様に設定されている)を上回ることとなる。このことは、バリシチニブに対するリトレシチニブの追加的有用性が示されていないと判断した、成人集団における製造販売業者

および公的 analyses の考え方と整合しない。

そのため、公的 analyses の再分析では年齢によるリトレンチニブの有効性の差異が明確に示されていないこと、およびリトレンチニブのバリシチニブに対する追加的有用性が示されていないことから、分析対象集団(b)におけるリトレンチニブおよびバリシチニブの有効性に差を仮定せず、いずれも ALLEGRO-2b/3 試験における全体集団の SALT スコア達成割合を使用することが妥当であると判断した(表 3-4-3-4)。

表 3-4-3-2 成人集団(18 歳以上)における SALT スコア達成割合の経時的変化

治療開始時からの経過期間	12 週	24 週	36 週	48 週
リトレンチニブ及びバリシチニブ				
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				
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			—	—

表 3-4-3-3 小児集団(12-17 歳)における SALT スコア達成割合の経時的変化

治療開始時からの経過期間	12 週	24 週	36 週	48 週
リトレンチニブ及びバリシチニブ				
SALT スコア 50 以上				
SALT スコア 21-49				

SALT スコア 11-20	 12.5% 	12.5% (2/16)	 12.5% 	 12.5%
SALT スコア 10 以下	 12.5% 	12.5% (2/16)	 12.5% 	 12.5%
BSC				
SALT スコア 50 以上	 0.0% 	 0.0% 	—	—
SALT スコア 21-49	 0.0% 	 0.0% 	—	—
SALT スコア 11-20	 0.0% 	0.0% (0/19)	—	—
SALT スコア 10 以下	 0.0% 	0.0% (0/19)	—	—

表 3-4-3-4 全体集団における SALT スコア達成割合の経時的変化

治療開始時からの経過期間	12 週	24 週	36 週	48 週
リトシチニブ及びバリシチニブ				
SALT スコア 50 以上	 0.8% 	 9.7% 	 12.5% 	 12.5%
SALT スコア 21-49	 5.6% 	 13.7% 	 12.5% 	 12.5%
SALT スコア 11-20	0.8% (1/126)	9.7% (12/124)	 12.5% 	 12.5%
SALT スコア 10 以下	5.6% (7/126)	13.7% (17/124)	 12.5% 	 12.5%
BSC				
SALT スコア 50 以上	 0.8% 	 0.0% 	—	—
SALT スコア 21-49	 0.8% 	 0.0% 	—	—
SALT スコア 11-20	0.8% (1/124)	0.0% (0/130)	—	—
SALT スコア 10 以下	0.8% (1/124)	1.5% (2/130)	—	—

	(1/124)	(2/130)		
--	---------	---------	--	--

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 治療開始後 48 週以内の死亡について

表 3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
治療開始後 48 週以内の死亡	エクセルモデルの「Model Settings」シート	セル E15

【報告書等の記述】		
分析モデル全体の設定		
パラメーター	設定値	
分析の立場	公的医療の立場	
分析期間	生涯	
治療開始後 48 週以内の死亡	No	Yes: 考慮する, No: 考慮しない

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者のモデルでは、治療開始後 48 週以内の死亡を考慮しないと仮定した。しかしながら、3.1.3.1 と同様に、治療開始後 48 週以内においても一定の割合で死亡が発生するため、分析対象集団(a)と(b)のいずれについても、治療開始後 48 週以内の死亡を考慮することが妥当であると判断した。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

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

- | |
|--|
| <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) |
| <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない |
| <input type="checkbox"/> その他() |

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

- | |
|--|
| <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) |
| <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない |
| <input type="checkbox"/> その他() |

4.1.1 再分析における基本分析の増分費用

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

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

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

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
リトシチニブ	10,073,405	1,710,932
バリシチニブ	8,362,472	

4.1.2 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

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

表 4-1-2-1 製造販売業者による基本分析の結果

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

表 4-1-2-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
リトシチニブ	22.53	0.06	9,912,663	1,210,540	19,436,419
BSC	22.47		8,702,123		

4.1.3 再分析における増分費用の推移

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

表 4-1-3-1 再分析における増分費用の推移

	再分析の内容	増分費用(円)
	製造販売業者の基本分析の結果	1,711,567
a	治療開始後 48 週以内の死亡 (再分析における基本分析の結果)	1,710,932

4.1.4 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

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

表 4-1-4-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	1.43	9,600,492	6,716,640
a	平均年齢	1.43	9,604,131	6,716,214
a+b	平均年齢 + SALT スコア達成割合	1.10	7,842,554	7,127,114
a+b+c-①	平均年齢 + SALT スコア達成割合 + 15 歳以降の後治療 (15 歳以降のリトレシチニブとバリ シチニブの薬価を統一しない場合)	0.06	2,139,592	34,341,849
a+b+c-① +c-②	平均年齢 + SALT スコア達成割合 + 15 歳以降の後治療 (15 歳以降のリトレシチニブとバリ シチニブの薬価を統一する場合)	0.06	1,210,560	19,430,271
a+b+c-① +c-②+d	平均年齢 + SALT スコア達成割合 + 15 歳以降の後治療 (15 歳以降のリトレシチニブとバリ シチニブの薬価を統一する場合) + 治療開始後 48 週以内の死亡 (再分析における基本分析の結果)	0.06	1,210,540	19,436,419

4.1.5 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因



該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

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

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、一元感度分析を実施した。製造販売業者の感度分析において影響の大きかった上位 5 項目のパラメータ、及び割引率に関する結果を表 4-2-1 に示す。

表 4-2-1 一元論的感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用(円)の範囲	
	下限	上限		下限	上限
積極治療の中止割合/48 週間 (13.1%)	7.3%	18.9%	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	1,331,492	2,549,582
48 週時点: リトシチニブ: SALT スコア 10 以下の達成割合 ()%	25.2%	44.8%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	1,514,526	1,933,000
48 週時点: リトシチニブ: SALT スコア 50 以上の達成割合 ()%	28.9%	49.0%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	1,500,645	1,903,518
割引率/年 (2.00%)	0.00%	4.00%	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 4 版(製造販売業者設定)	1,571,925	1,888,579
48 週時点: リトシチニブ: SALT スコア 11-20 の達成割合	6.9%	21.0%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	1,621,991	1,845,760

(████ %)				
---	--	--	--	--

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

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、一元感度分析を実施した。製造販売業者の感度分析において影響の大きかった上位 10 項目のパラメータ、及び割引率に関する結果を表 4-2-2 に示す。

表 4-2-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER(円/QALY)の範囲	
	下限	上限		下限	上限
割引率/年 (2.00%)	0.00%	4.00%	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 4 版(製造販売業者設定)	13,497,883	費用増加
積極治療の中止割合/48 週間 (13.1%)	7.3%	18.9%	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	13,988,942	24,427,212
QOL 値: SALT スコア 50 以上 (0.554)	0.470	0.638	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	15,636,070	25,677,288
48 週時点: リトレシチニブ: SALT スコア 10 以下の達成割合 (████ %)	26.7%	45.2%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	18,035,413	21,158,582
48 週時点: リトレシチニブ: SALT スコア 50 以上の達成割合	27.6%	46.1%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	18,397,379	20,957,875

■%)					
QOL 値: SALT スコア 10 以下 (0.919)	0.897	0.941	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	18,606,219	20,344,166
48 週時点: リトレシチニブ: SALT スコア 21-49 の達成割合 (■%)	8.8%	22.7%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	18,936,348	20,261,230
QOL 値: SALT スコア 11-20 (0.853)	0.812	0.894	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	18,798,675	20,118,953
24 週時点: BSC: SALT スコア 10 以下の達成割合 (1.5%)	0.3%	5.6%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	18,884,900	19,616,108
48 週時点: リトレシチニブ: SALT スコア 11-20 の達成割合 (■%)	8.1%	21.6%	Dirichlet 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	19,185,383	19,629,968

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 比較対照技術群が生涯にわたって BSC を継続するとした場合（分析対象集団(b)）

製造販売業者は、分析対象集団(b)において分析枠組み上の比較対照技術である BSC が生涯にわたって継続されると仮定して分析を行った。

以下には、P56 の(a)、(b)、および(d)の項目について修正を行った上で、比較対照技術群で BSC が生涯にわたって継続される設定とした場合の分析結果をシナリオ分析として示す(表 4-3-1-1)。

リトレシチニブの BSC に対する ICER は 7,129,443 円/QALY となり、200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満の値を示した。

表 4-3-1-1 分析対象集団(b)のシナリオ分析の結果(比較対照技術群が生涯にわたって BSC を継続する場合)

項目	基本分析	シナリオ分析		
	ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
比較対照技術群の 設定	19,436,419	1.10	7,842,034	7,129,443

4.3.2 分析期間を3年とした場合(分析対象集団(b))

製造販売業者は、分析対象集団(b)において比較対照技術であるBSCが生涯にわたって継続されると仮定して分析を行った。この仮定には3.4.2で述べた通り、15歳でバリシチニブが使用可能になる臨床実態が反映されていないなどの課題がある点について照会を行ったところ、製造販売業者は分析期間を3年とした分析を提案したものの、公的分析の再分析では分析期間を生涯とし、15歳以降の患者に対してバリシチニブの使用を考慮することが妥当であると考えた。以下には、参考として、仮に分析期間を3年とした場合の分析結果を示した。

再分析のシナリオ分析において、分析対象集団(b)に対して12歳からバリシチニブの使用が可能となる15歳までの3年間を分析期間と仮定した場合、リトレシチニブのICERは9,519,995円/QALYとなり、750万円/QALY以上1,125万円/QALY未満の値を示した。

再分析におけるシナリオ分析の結果を表4-3-2-1に示す。なお、このシナリオ分析結果は、P56の(a)、(b)、および(d)の項目について修正を行った上で算出されたものである。

表4-3-2-1 分析対象集団(b)のシナリオ分析の結果

項目	基本分析	シナリオ分析		
	ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析期間	19,436,419	0.40	3,772,345	9,519,995

4.4 分析結果の解釈

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	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"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、リトレシチニブはバリシチニブと比較して 1,710,932 円の費用増加であることが示されたため。

表 4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	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	□ 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"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満

	<input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input checked="" type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、リトレシチニブは BSC と比較して ICER が 19,436,419 円/QALY であることが示されたため。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、2023 年 9 月から 2024 年 1 月におけるリトレシチニブおよびバリシチニブの成人と小児における使用状況について、レセプトデータベースの解析により調査し、分析対象集団(a)の割合を 91.9%、分析対象集団(b)の割合を 8.1%と推計した。

公的分析は、実際の薬剤の使用状況に基づく製造販売業者の推計は概ね妥当であると考え、上記の製造販売業者の設定を受け入れた。

5. 参考文献

1. Overview | Ritlecitinib for treating severe alopecia areata in people 12 years and over | Guidance [Internet]. NICE; [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta958>
2. ritlecitinib (Litfulo) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ritlecitinib-litfulo-full-smc2610/>
3. LITFULO (ritlécitinib) - Pelade [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505844/fr/litfulo-ritlecitinib-pelade
4. Vañó-Galván S, Blume-Peytavi U, Farrant P, Reygagne P, Johansson E, Reed C, et al. Physician- and patient-reported severity and quality of life impact of alopecia areata: Results from a real-world survey in five European countries. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3121–35.
5. 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(10387):1518–29.
6. 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(6):1003–9.
7. Lloyd A, Aggio D, Dixon C, Law EH, Price T. Psychometric properties of the EQ-5D-5L in patients with alopecia areata. *Pharmacoeconom Open*. 2024;8(5):715–25.
8. 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(18):1687–99.
9. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with Severe Alopecia Areatata over 52 weeks of

continuous therapy in two phase III trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(3):443–51.

10. Ko JM, Mayo TT, Bergfeld WF, Dutronc Y, Yu G, Ball SG, et al. Clinical outcomes for uptitration of baricitinib therapy in patients with severe alopecia areata: A pooled analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 trials. *JAMA Dermatol.* 2023;159(9):970–6.
11. King B, Shapiro J, Ohyama M, Egeberg A, Piraccini BM, Craiglow B, et al. When to expect scalp hair regrowth during treatment of severe alopecia areata with baricitinib: insights from trajectories analyses of patients enrolled in two phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023;189(6):666–73.
12. Piraccini BM, Ohyama M, Craiglow B, Bewley A, Ding Y, Chen YF, et al. Scalp hair regrowth is associated with improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata: results from two randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2227299.
13. Taylor S, Korman NJ, Tsai TF, Shimomura Y, Feely M, Dutronc Y, et al. Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: Post-hoc analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(12):3181–91.
14. Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, Sinclair R, Dutronc Y, Wu WS, et al. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(3):583–93.
15. Craiglow B, Lee YW, Vañó-Galván S, Egeberg A, Dutronc Y, Durand F, et al. Improvement in measures of quality of life and symptoms of anxiety and depression in patients with severe alopecia areata achieving sustained scalp hair regrowth with baricitinib. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024;14(7):1959–68.
16. King B, Ko J, Kwon O, Vañó-Galván S, Piraccini BM, Dutronc Y, et al. Baricitinib withdrawal and retreatment in patients with severe alopecia

areata: The BRAVE-AA1 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2024;160(10):1075–81.

17. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 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 2024 年度版 [Internet]. 2024 Jan [cited 2024 Nov 7]. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf
18. ファイザー株式会社. リットフォーロカプセル 50mg に関する費用対効果評価[第 1.0 版]. 2024 May.
19. Aggio D, Dixon C, Law EH, Randall R, Price T, Lloyd A. Estimation of health utility values for alopecia areata. *Qual Life Res.* 2024;33(6):1581–92.
20. 厚生労働省. 令和 4 年簡易生命表の概況 [Internet]. [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life22/index.html>
21. ファイザー株式会社. リットフォーロに関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項. 2024 Jul.
22. Campos-Alberto E, Hirose T, Napatalung L, 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(1):37–45.
23. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA). リットフォーロカプセル 50mg 審査報告書 [Internet]. 2023 Jun [cited 2024 Nov 7]. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230628001/672212000_30500AMX00133_A100_1.pdf