

Cost-effectiveness evaluation of ritlecitinib for severe alopecia areata

Shintaro Azuma¹⁾, Yasuhiro Morii²⁾, Takashi Yoshioka¹⁾,
Mari Makishi¹⁾, Yoko Akune³⁾, Takeru Shiroya²⁾,
Rei Goto^{3,4)}, Takashi Fukuda²⁾

¹⁾ Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

²⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

³⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

⁴⁾ Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

重症な円形脱毛症に対する リトシチニブの費用対効果評価

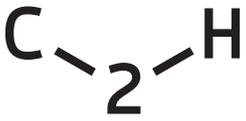
東 信太郎¹⁾、森井 康博²⁾、吉岡 貴史¹⁾、眞喜志 まり¹⁾、
阿久根 陽子³⁾、白岩 健²⁾、後藤 励^{3,4)}、福田 敬²⁾

- 1) 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室
2) 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
3) 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
4) 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)
保健医療経済評価研究センター (C2H)

目次

Abstract	5
抄録	6
略語表	7
0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
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	10
1.3 公的分析における参考事項	10
2. 追加的有用性の評価	12
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	12
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	12
2.1.2 実施の流れ	12
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	12
2.1.4 使用したデータベース	13
2.1.5 使用した検索式	13
2.1.6 検索結果	16
2.1.7 臨床試験の概要	19
2.2 製造販売業者によるシステマ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	24
【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】	25
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	26
2.4 追加的有用性に関する評価	27
【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】	29
3. 費用対効果の評価	30
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	30
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))	30
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))	32
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))	35
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))	36
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	38
3.3 実施が必要な再分析の概要	39



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)	39
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)	39
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)	39
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)	39
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	39
3.4.1	平均年齢について	39
	【具体的な再分析の内容】	40
3.4.2	15歳以降の後治療(バリシチニブ)について	40
	【具体的な再分析の内容】	41
3.4.3	SALTスコア達成割合について	42
	【具体的な再分析の内容】	42
3.5	3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	44
3.5.1	治療開始後48週以内の死亡について	44
	【具体的な再分析の内容】	44
4.	分析結果	45
4.1	再分析における基本分析の結果	45
4.1.1	再分析における基本分析の増分費用	45
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	45
4.1.3	再分析における増分費用の推移	46
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	46
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	47
4.2	再分析における感度分析の結果	47
4.3	再分析におけるシナリオ分析の結果	48
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))	48
4.3.2	分析期間を3年とした場合(分析対象集団(b))	49
4.4	分析結果の解釈	49
4.5	価格調整率の重み	50
5.	参考文献	51

Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report on ritlecitinib's additional benefits and cost-effectiveness in adults and adolescents (12 years or older) with alopecia areata and 50% or greater scalp hair loss submitted by the manufacturer of ritlecitinib (Pfizer). This report summarizes the results of the review and re-analysis by the ATAG.

When evaluating the additional benefits of ritlecitinib, the manufacturer noted that no randomized controlled trials (RCTs) directly comparing ritlecitinib with baricitinib were identified. Similarly, these RCTs were not identified in ATAG's systematic review. The ATAG also identified the ALLEGRO-2b/3 study and the BRAVE-AA1/AA2 studies, which were consistent with the manufacturer's review. For the adult population, the manufacturer insisted that additional benefits could not be adequately evaluated through a naive comparison of the treatment effects from the ALLEGRO-2b/3 and BRAVE-AA1/AA2 studies due to high uncertainty. The ATAG performed a network meta-analysis using these studies. However, the ATAG considered that the estimated treatment effects had high uncertainty given the wide 95% confidence intervals. The ATAG concluded that ritlecitinib had no additional benefits compared with baricitinib in the adult population. Thus, the ATAG examined the manufacturer's cost-minimization analysis, as this analysis was appropriate. For the adolescent population, the manufacturer stated that ritlecitinib would show efficacy similar to the statistically significant results observed in the overall population of the ALLEGRO-2b/3 study. Therefore, the manufacturer insisted that ritlecitinib demonstrated additional benefits over best supportive care (BSC). While the estimated treatment effects could show uncertainty due to limited number of samples in the trial, the ATAG considered that the manufacturer's evaluation was reasonable. The ATAG concluded that ritlecitinib had additional benefits compared with BSC in adolescents. Thus, the ATAG examined the manufacturer's cost-effectiveness analysis, as this analysis was appropriate. The manufacturer's analysis was conducted using a Markov model of nine health states stratified by the presence or absence of active treatments (ritlecitinib and baricitinib) and severity of alopecia tool score, and death. The ATAG conducted a re-analysis in several points, such as stage age, efficacy parameter, and subsequent treatment for the adolescent population. In particular, in the manufacturer's analysis, patients were assumed to continue BSC throughout lifetime despite baricitinib is available in clinical practice for patients aged 15 years or older. The ATAG's re-analysis applied baricitinib after patients aged 15 years and older in the adolescent population.

As a result, ATAG's base-case analysis showed that ritlecitinib led to a cost increase of JPY 1,710,932 compared to baricitinib in the adult population. For the adolescent population, ATAG's base-case analysis showed that ritlecitinib incurred the additional cost of JPY 1,210,540 and conferred the additional 0.06 quality-adjusted life years (QALYs) compared to the comparator, resulting in the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 19,436,419 per QALY. In conclusion, for patients with alopecia areata and 50% or greater scalp hair loss, the results of the ATAG's analysis suggested that the ICERs for ritlecitinib compared to comparators are likely to be "cost increase" in the adult population and "more than JPY 15 million per QALY" in the adolescent population from the perspective of public healthcare payers in Japan.

Keywords: ritlecitinib, alopecia areata, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

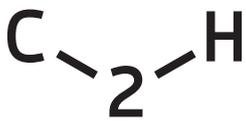
抄録

公的分析は、リトレスチニブの製造販売業者(ファイザー株式会社)より提出された、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められる成人及び小児(12歳以上)の円形脱毛症患者におけるリトレスチニブの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書では、その結果と公的分析が実施した再分析の内容を要約している。追加的有用性の評価に際して、製造販売業者は、リトレスチニブとバリシチニブを直接比較したランダム化比較試験(RCT)は同定されなかったことを報告した。公的分析は、独自に実施したシステマティックレビューの結果、リトレスチニブとバリシチニブを直接比較したRCTに関する文献が同定されないことを確認した。また、製造販売業者の評価と同様に、ALLEGRO-2b/3試験及びBRAVE-AA1/AA2試験に関する文献を同定した。成人集団において製造販売業者は、ALLEGRO-2b/3試験及びBRAVE-AA1/AA2試験における治療効果の単純な比較では、リトレスチニブのバリシチニブに対する優劣を判断することが困難であると判断した。公的分析は、リトレスチニブのバリシチニブに対する追加的有用性を評価するためネットワークメタアナリシスを実施したが、点推定値の95%信頼区間が広く、推定値には大きな不確実性が伴うと判断した。以上から、公的分析は製造販売業者の主張を受け入れ、成人集団において、リトレス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判断した。したがって、費用最小化分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された費用最小化分析の内容について精査した。小児集団において製造販売業者は、ALLEGRO-2b/3試験の全体集団において認められたリトレスチニブの有効性が、小児集団においても同様に期待できると評価した。そのため、製造販売業者は、リトレスチニブがBest supportive care(BSC)に対する追加的有用性を有すると判断した。公的分析は、症例数が限られることなどから同集団のリトレスチニブの治療効果の推定には不確実性を伴う可能性を認めたものの、全体集団と同様の傾向が認められると判断した。以上から、公的分析は小児集団において、リトレスチニブのBSCに対する追加的有用性が示されていると判断した。したがって、費用効果分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された費用効果分析の内容について精査した。製造販売業者の分析は、積極治療(リトレスチニブ、バリシチニブ)の有無とSeverity of alopecia toolスコアで層別化した健康状態及び死亡を含む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実施された。公的分析は、製造販売業者が実施した分析には、開始年齢、有効性のパラメータ設定、後治療の設定などのいくつかの課題が認められたため、再分析を実施した。特に、臨床診療においてバリシチニブは15歳以降の患者に対して使用可能であるものの、製造販売業者の分析では生涯にわたってBSCを適用し続けていたことが課題であると考えた。公的分析の再分析では、比較対照技術群において15歳以降はバリシチニブによる治療を受ける設定を適用した。その結果、成人集団における基本分析では、バリシチニブと比較してリトレスチニブは1,710,932円の増分費用が生じた。また、小児集団における基本分析では、BSCと比較してリトレスチニブは1,210,540円の増分費用と0.06質調整生存年(QALYs)の増分効果が生じ、増分費用効果比(ICER)は、19,436,419円/QALYであった。以上より、公的分析の結果は本邦における公的医療の立場において、比較対照技術に対するリトレスチニブのICERは、成人集団では「効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加」の区画に所属し、小児集団では「1,500万円/QALY以上」の区画に所属する可能性が高いことを示唆した。

キーワード：リトレスチニブ、円形脱毛症、費用効果分析、医療技術評価

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「リトレシチニブトシル酸塩(リットフーロ®カプセル50mg、以下リトレシチニブ)」で、製造販売業者名はファイザー株式会社である。リトレシ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。リトレシチニブは同じ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、本集団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 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レン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に基づいてリトレン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	リトレンチニブ	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、リトレン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/ritlectinib-litfulo-full-smc2610/	
評価対象技術	リトレンチニブ	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ット調査では、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ットの表面的妥当性(臨床的妥当性)を懸念した。
- 臨床専門家は、ビニエット調査に基づく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。Vaño-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]

- リトレスチニブは、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、リトレスチニブの長期的な有効性については不確実である。
- ビニエッ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ッ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チョン

公的分析は、リトレン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チョンに基づく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、リトレンチニブ、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チョン

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	リトレンチニブ、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

リトレン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、リサーチクエスチ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

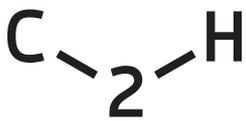
2.1.5 使用した検索式

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 ophi-asi*[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

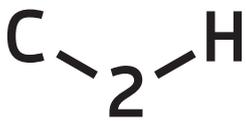
通番	検索式	結果数
#1	'alopecia areata'/exp OR 'alopecia areata':ti,ab,kw OR 'alopecia circumscripta':ti,ab,kw OR pelade*:ti,ab,kw OR 'alopecia celsi':ti,ab,kw OR 'alopecia totalis':ti,ab,kw OR 'alopecia universalis':ti,ab,kw OR 'scarring hair loss':ti,ab,kw	10,866
#2	'patchy hair loss' OR ((nonscarring NEAR/2 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,kw OR sisaipho:ti,ab,kw OR 'atrichia' OR atrichia\$:ti,ab,kw 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 propane-dioate':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 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)	425,933
#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 ophiasi/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 バリシチニブ/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。

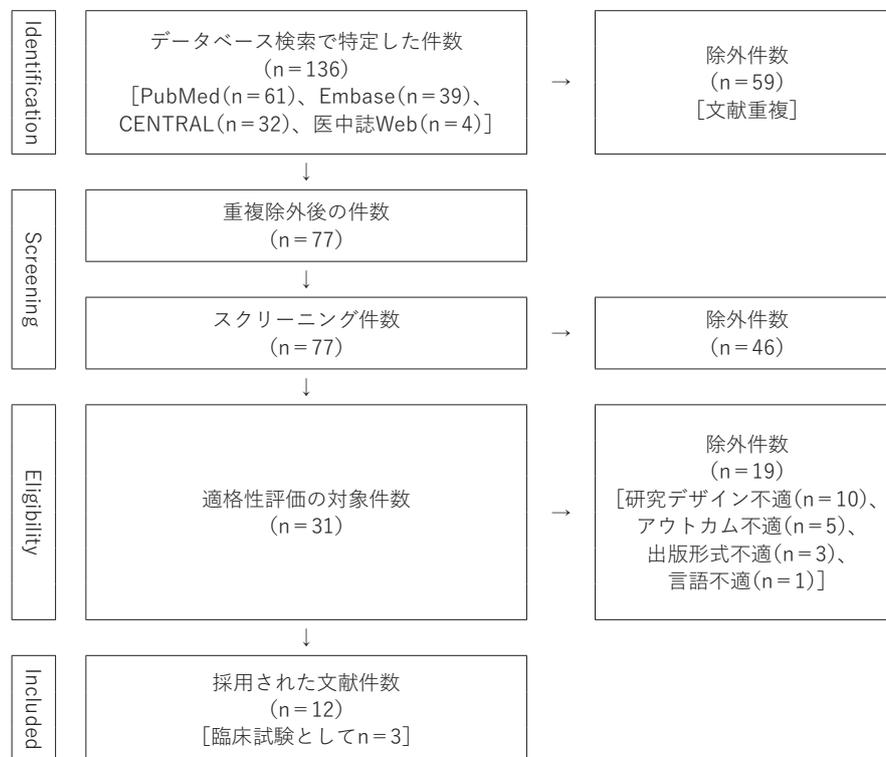


図2-1-6-1 フローチャート

リトレ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。リトレ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 >

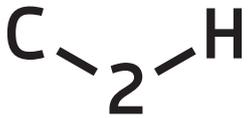
4. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with Severe Alopecia Areata over 52 weeks of continuous therapy in two phase III trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023; 24(3): 443-51.
5. Ko JM, Mayo TT, Bergfeld WF, 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)

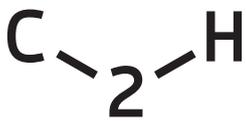
試験名	ALLEGRO-2b/3[5-7]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> King B, Zhang X, Harcha WG, Szepletowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. <i>Lancet</i>. 2023; 401(10387): 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-blind, placebo-controlled trial. <i>Pediatr Dermatol</i>. 2023; 40(6): 1003-9. 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为認められない 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"> リトレシチニブ200mgを1日1回(4週間)+リトレシチニブ50mgを1日1回(44週間)経口投与 リトレシチニブ200mgを1日1回(4週間)+リトレシチニブ30mgを1日1回(44週間)経口投与 リトレシチニブ50mgを1日1回(48週間)経口投与(リトレシチニブ50mg群) リトレシチニブ30mgを1日1回(48週間)経口投与 リトレシチニブ10mgを1日1回(48週間)経口投与 プラセボ(24週間)+リトレシチニブ200mgを1日1回(4週間)+リトレシチニブ50mgを1日1回(20週間)経口投与 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>第24週時におけるSALTスコア20以下の達成率(全体)</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=130)：2% • リトレンチニブ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>第24週時におけるSALTスコア20以下の達成率(小児)</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=16)：25% <p>第24週時におけるSALTスコア10以下の達成率(全体)</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=130)：2% • リトレンチニブ50mg群(n=124)：14% • プラセボ群との差：12.17(95%CI: 6.27 to 19.53) <p>第24週時におけるSALTスコア10以下の達成率(小児)</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=16)：13% <p>第24週時におけるPGI-C改善の達成率(全体)</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群：9.23% • リトレンチニブ50mg群：49.17% • プラセボ群との差：39.96(95%CI: 28.85 to 51.06) <p>第24週時におけるPGI-C改善の達成率(小児)</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ群(n=19)：15.8% • リトレンチニブ50mg群(n=17)：59%
安全性	<p>第24週時までに全有害事象が発生した割合(全体)</p> <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>第24週時までに全有害事象が発生した割合(小児)</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>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)</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>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)</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>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)</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)

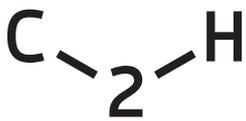
試験名	BRAVE-AA1[8-16]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> • King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. N Engl J Med. 2022; 386(18): 1687-99. • Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and 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



<p>主な副次的評価項目</p>	<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
<p>有効性</p>	<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 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)
<p>安全性</p>	<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=189)：51.3% バリシチニブ4mg群(n=280)：59.6% <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=189)：1.6% 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%
<p>日本人集団における有効性</p>	<p>該当なし</p>
<p>日本人集団における安全性</p>	<p>該当なし</p>

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 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.
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 • 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>第36週時におけるSALTスコア20以下の達成率</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>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</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 to -37.5) <p>第36週時におけるSALTスコア10以下の達成率</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>第36週時におけるSALTスコア90%以上改善の達成率</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>第24週時におけるSALTスコア20以下の達成率</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>第24週時におけるSALTスコア10以下の達成率</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>第12週時におけるSALTスコア50%以上改善の達成率</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>第16週時におけるSALTスコア20以下の達成率</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>第36週時までに1件以上の有害事象が発生した割合</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>第36週時までに重篤な有害事象が発生した割合</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>第36週時までに死亡が発生した割合</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>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</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マ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

リトレス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マ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(リトレスチニブ)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「公的分析のシステマ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マ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マ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マ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、リトレス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スチニブの優劣を判断することはできないとした。さらに、リトレス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スチニブの「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、リトレスチニブとバリシチニブを直接比較したRCTは特定されず、リトレス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および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、リトレス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試験のリトレスチニブ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スチニブのオッズ比(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、リトレスチニブ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試験のリトレスチニブよりも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いため、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、リトレス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、リトレス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、リトレン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レンチニブ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、リトレンチニブ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レン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レンチニブの「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、リトレン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、リトレンチニブは第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、リトレンチニブの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。

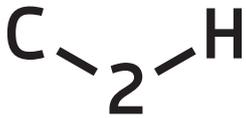


表2-4-1 分析対象集団(a)におけるリトレンチニブの追加的有用性に関する評価

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	リトレンチニブ
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、リトレン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、リトレン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、結果はリトレン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、リトレン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と評価した。</p>

表2-4-2 分析対象集団(b)におけるリトレン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	リトレンチニブ
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、リトレン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、リトレンチニブ群で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、リトレン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、リトレンチニブの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

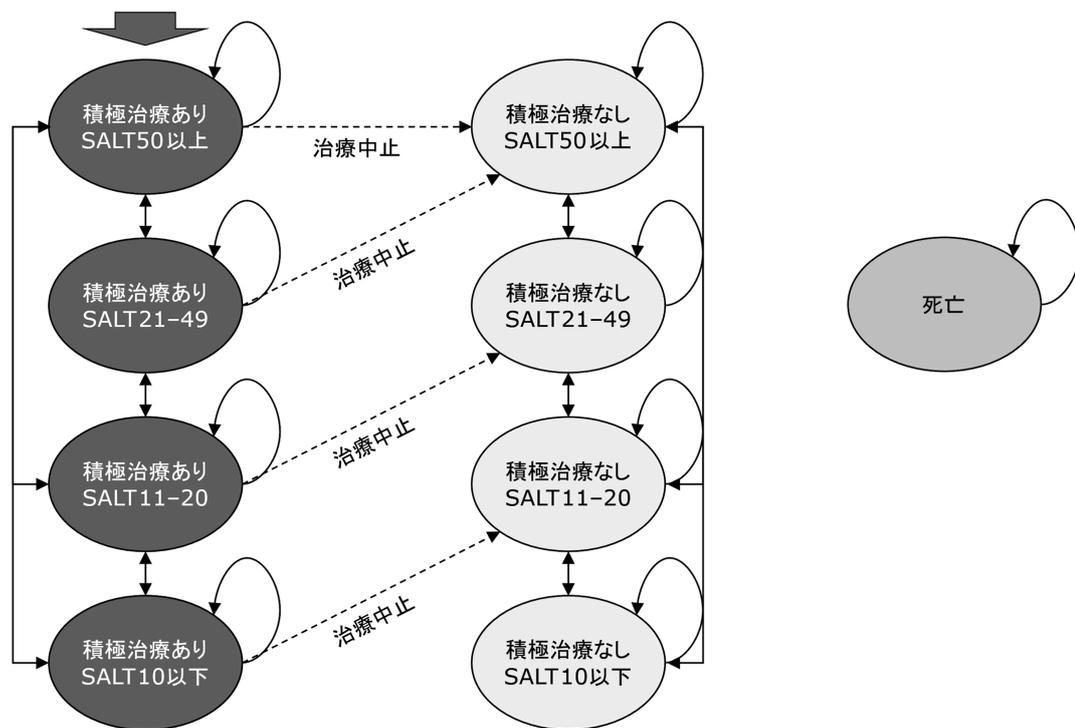


図3-1-1-1 分析対象集団(a)のモデル構造(製造販売業者提出の報告書[18]の図を改変)

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

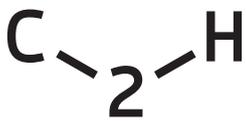
ら、リトレシチニブと同等のSALTスコアの達成割合や中止率が仮定された。分析は1サイクルを12週間として、生涯にわたる費用が推計された。

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 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 	45、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 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 リトレ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"> リトレシチニブ：■% バリシチニブ：■% 	48、54

分析結果

リトレ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)
リトレシチニブ	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(リトレシチニブ)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)。

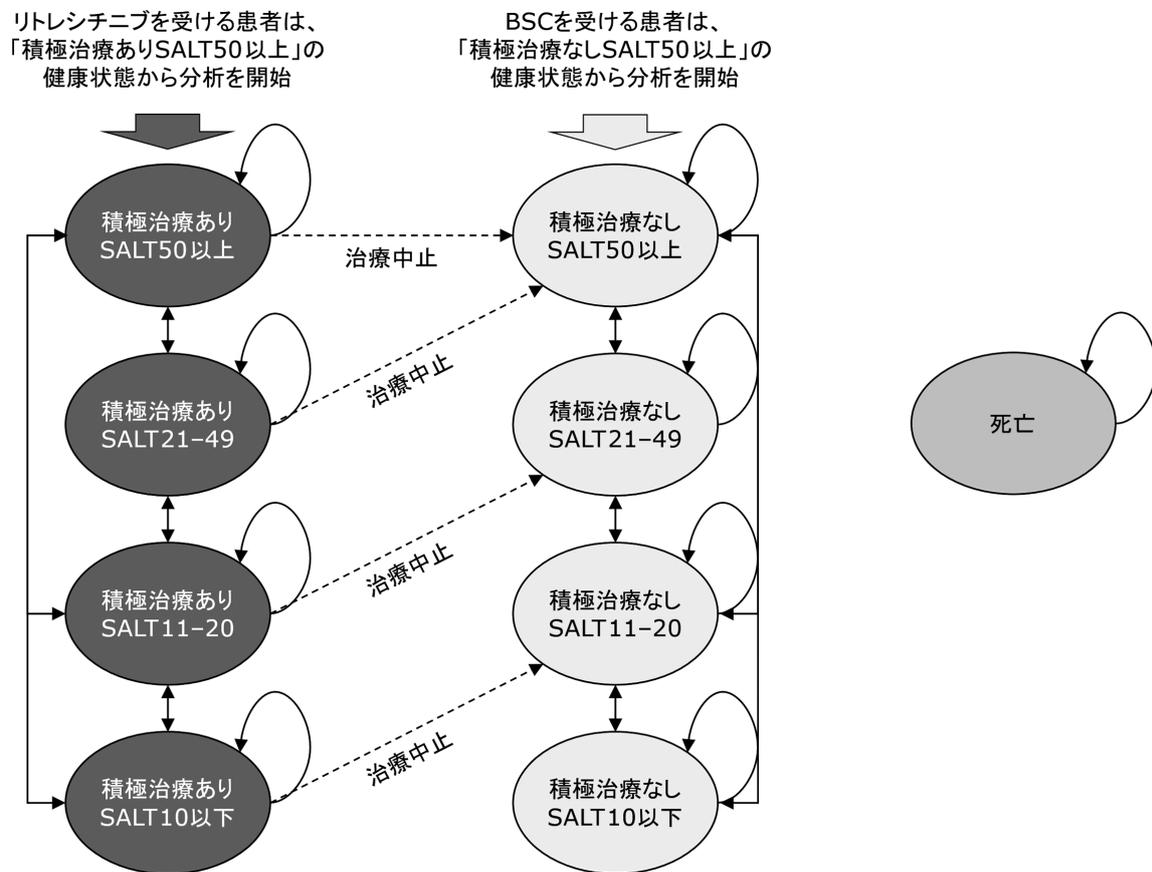


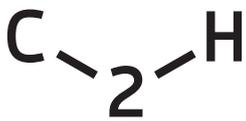
図3-1-2-1 分析対象集団(b)のモデル構造(製造販売業者提出の報告書[18]の図を改変)

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、リトレシチニブ群では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ット調査に基づ



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(リトレンチニブ)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 リトレンチニブの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 リトレンチニブ及び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 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、リトレンチニブと同等と仮定 <ul style="list-style-type: none"> リトレンチニブ：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

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 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 	48-50、53、54
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らのビニエット調査[19]から得られた重症度別のQOL値が引用された。このビニエッ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ット調査で得られた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ッ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。
- ビニエッ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ット調査から得られた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■を使用してリトレシ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]、今後はリトレシ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。

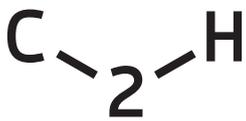
3.1.4.3 15歳以降の後治療(バリシチニブ)について

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、リトレシ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、リトレス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、リトレス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、リトレスチニブおよび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、リトレスチニブ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週時点で25.0%、第48週時点で50.0%であったのに対し、全体集団では第24週時点で23.4%、第48週時点で■%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、リトレス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、リトレスチニブ群が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におけるリトレス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、リトレ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レ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レシチニブ(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レ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、リトレ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レ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レ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レ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变化を表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ン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、リトレンチニブの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週以降にリトレン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、リトレン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ンチニブの有効性が、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ン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ン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分析の考え方と整合しない。

そのため、公的分析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

いこと、および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ことから、分析対象集団(b)におけるリトレシ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
リトレシ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
リトレシ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% (2/16)		
SALTスコア10以下		12.5% (2/16)		
BSC				
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)	—	—

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
リトレシ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	0.8% (1/126)	9.7% (12/124)		
SALTスコア10以下	5.6% (7/126)	13.7% (17/124)		
BSC				
SALTスコア50以上			—	—
SALTスコア21-49			—	—
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)	—	—

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

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 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
- 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

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 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
- 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)
リトレンチニブ	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)
リトレンチニブ	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)
リトレンチニブ	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)
リトレンチニブ	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
a+b	平均年齢 + SALTスコア達成割合	1.10	7,842,554
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歳以降のリトレン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
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歳以降のリトレン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

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：リトレシチニブ： 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：リトレシチニブ： 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：リトレシチニブ： 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

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, multi-centre, 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 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.
- [10] 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.
- [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

本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

