別添 1：患者申出療養の結果が承認申請に利活用された例

1. 難治性天疱瘡患者へのリツキシマブ静脈内投与療法

「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験（PEM-RTX_SAFETY 試験）」（臨床研究登録 ID:jRCTs031180405）として、慶応義塾大学附属病院が申請医療機関となって実施された試験である。2017 年 5 月より登録が開始され、16 名のステロイド治療抵抗性の難治性天疱瘡患者が登録され、リツキシマブの投与が行われた。

抗 CD20 モノクローナル抗体である「リツキサン®点滴静注」（一般名：リツキシマブ）は、2021 年 12 月に「難治性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」に対する効能・効果の追加が認められた。この際の申請は、難治性天疱瘡に対するリツキシマブの海外第 III 相試験（PEMPHIX 試験）と、国内臨床試験である（KCTR-D006 試験）の 2 つの試験に基づいて実施された。申請資料としてはこの患者申出療養のデータの提出は行われていなかったが、PMDA からの照会事項に基づいてデータが提出された。審査報告書の中に、PEM-RTX_SAFETY 試験においてリツキシマブを再投与された 6 例の有効性データが参考資料として掲載された。

引用資料：
審議結果報告書（令和 3 年 12 月 8 日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211215002/380101000_23000AMX00185_A100_1.pdf

患者申出療養　総括報告書に関する評価表（令和 5 年 6 月 22 日）
https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/001111164.pdf

2. BRAF V600E 変異陽性の進行・再発の固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法

「BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブ ラフェニブ・トラメチニブの第 II 相試験（B-AMBITIOUS 試験）」（臨床研究登録 ID:jRCTs011220017）は、北海道大学病院が申請機関として 2023 年 5 月より患者登録が行われた。

「BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象とした ダブラフェニブ･トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養」（臨床研究登録 ID：jRCTs071210071）は、九州大学が申請機関として臨床研究が行われた。

「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH1901;BELIEVE 試験）」（臨床研究登録 ID:jRCTs031190104）として、国立がん研究センター中央病院が申請機関として 2019 年 10 月 1 日より患者登録が行われている。

BRAF 阻害剤である「タフィンラーカプセル」（一般名：ダブラフェニブメシル酸塩）と「メキニスト錠」（一般名：トラメチニブメチルスルホキシド）の併用療法は、2023 年 10 月 25 日に、「BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍」に対する効能・効果の追加が認められた。この際の評価資料としては、日本を含む国際共同第 II 相試験である ROAR 試験と海外第 I/II 相試験である A2102 試験および X2101 試験のデータが用いられたが、参考資料として NCCH1901 試験のうち、ダブラフェニブ・トラメ

チニブコホートの概要および本コホートに登録された 57 例の主要評価項目である奏効率が記載された。また、小児患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の小児患者に対する有効性のデータとして、九州大学の患者申出療養より 4 例の小児神経膠腫患者のデータが、北海道大学の患者申出療養（B-AMBITIOUS 試験）より 2 例の小児神経膠腫患者のデータが参考資料として審査報告書に掲載された。

引用資料：
審査結果報告書（令和 5 年 10 月 25 日医薬局医薬品審査管理課）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20231215001/300242000_22800AMX00372_A100_1.pdf

3. 胞巣状軟部肉腫に対するアテゾリズマブ静脈内投与療法

「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH2220;PARTNER 試験）」（臨床研究登録 ID: jRCTs031230544）は、国立がん研究センター中央病院が申請機関として 2024 年 1 月より患者登録が行われた。

抗 PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体である「テセントリク®点滴静注」（一般名：アテゾリズマブ）は、2025 年 2 月に切除不能な胞巣状軟部肉腫に対する効能・効果の追加が認められた。申請時の評価資料としては、国内第 II 相試験（ALBERT 試験）、海外第 I 相試験（GO29664 試験）と第 II 相試験（NCI 試験）のデータが用いられた。PARTNER 試験のアテゾリズマブコホートの 2 名の小児例の安全性及び有効性データが、参考資料として審査報告書内に記載された。

引用資料：
審査結果報告書（令和 7 年 2 月 3 日医薬局医薬品審査管理課）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250303002/450045000_23000AMX00014_A100_1.pdf

4. 再発した低異型度漿液性卵巣癌、腹膜癌に対するトラメチニブ療法

「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH1901;BELIEVE 試験）」（臨床研究登録 ID:jRCTs031190104）として、国立がん研究センター中央病院が申請機関として 2019 年 10 月 1 日より患者登録が行われている。

トラメチニブの再発した低異型度漿液性卵巣癌、腹膜癌に対する適応拡大の要望が、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出された。学会からの要望書、企業見解いずれにおいても、対象疾患の希少性から国内での追加データ収集、追加の臨床試験実施は困難である旨の見解が提示されていた一方、英国・米国で実施された海外臨床試験に加え国内データとして上記試験のデータ利用が検討され、最終的にトラメチニブを投与された低異型度漿液性卵巣癌 5 例、他疾患も含めトラメチニブが投与された 57 例のデータが公知申請の根拠として活用された（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料として公開されている）。

引用資料：
第 64 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　資料(2025/7/4)
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000198856_00042.html

公知申請への該当性に係る報告書（案）
https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001512555.pdf

＜先進医療 B の結果が承認申請に利活用された例＞

1. エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳がんに対するテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム術後療法

「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳がんに対する S-1 術後療法ランダム化第 III 相試験(POTENT 試験)」(臨床研究登録 ID: jRCTs051180057)は、京都大学医学研究科戸井雅和医師を研究代表者として、先進医療 B として実施された医師主導臨床研究で、全国 139 施設において多施設共同ランダム化非盲検比較第 III 相試験として実施され、2012 年 2 月から患者登録が行われ、1930 例が登録された。

「ティーエスワン®配合剤」(一般名：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤)は、2022 年 11 月に「ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳がんにおける術後薬物療法」に対する効能・効果が追加承認された。この際の承認申請時に、上述の POTENT 試験のデータが、申請時の評価資料として用いられ、審査報告書に記載された。

引用資料：
Toi M et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for estrogen receptor- positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):74-84

審査結果報告書（令和 4 年 10 月 18 日独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20221128002/400107000_22100AMX00111_A100_1.pdf

2. MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマに対する ^{131}I-MIBG(3-ヨードベンジルグアニジン)

「褐色細胞腫に対する ^{131}I-MIBG を用いた内照射療法（iCREK2014-10 試験)」(臨床研究登録 ID: UMIN000018497)は金沢大学病院を届出施設として先進医療 B として実施された臨床研究で、^{131}I-MIBG の安全性、忍容性等を検討することを目的として、国内 4 施設で実施され、20 例が登録された。

「ライアット MIBG-I131 静注」(一般名：^{131}I-MIBG(3-ヨードベンジルグアニジン)は（MIBG）シンチグラフィ陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマを効能・効果として 2021 年 9 月に薬事承認された。この際の評価資料としては、国内の第 II 相試験（P-1642-21 試験）のデータが用いられた。iCREK2014-10 試験については、参考資料としてその概要が審査報告書内に記載され、試験の安全性および有害事象に関するデータが掲載された。

引用資料：
審査報告書（令和 3 年 9 月 10 日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211007001/400022000_30300AMX00452_A100_1.pdf

「131I-MIBG を用いた内照射療法（旧告示 53)」の総括報告書に関する評価について
（平成 30 年 12 月 2 日　先進医療評価部会）
https://h-crisis.niph.go.jp/wp-content/uploads/2019/03/20190308111413_content_12401000_000485937.pdf

3. 代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症またはビュルガー病）に対するベペルミノゲン ペルプラスミドによる血管新生療法

「ベペルミノゲン　ペルプラスミドによる血管新生療法」（臨床研究登録 ID: UMIN000018497）は大阪大学医学部附属病院を届出施設として、先進医療 B として実施された臨床研究で、2014 年 9 月から 2019 年 8 月の間に 5 施設で実施され、6 例が登録された。

「コラテジェン筋注用」（一般名ベペルミノゲン　ペルプラスミド）は、標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及び**ビュルガー**病）を効能・効果として、2019 年 2 月 20 日に薬事承認された。上述の先進医療 B として実施された臨床研究は、評価資料として提出された 7 試験の内の 1 つであり、この研究の概要、有効性及び安全性データが審査報告書に記載された。

引用資料：
ベペルミノゲン　ペルプラスミドによる血管新生療法（告示番号 23）総括報告書について【報告】
（令和 2 年 1 月 16 日　第 94 回先進医療技術審査部会）
https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000584412.pdf

審査報告書（令和 3 年 9 月 10 日厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課）
https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/20190419001/111298000_23100FZX00001000_A100_1.pdf

＜臨床研究および高度医療の結果が承認申請に利活用された例＞

1. 脂肪萎縮症に対するメトレプチンの皮下注

脂肪萎縮症に対するメトレプチンの国内試験としては、国内医師主導治験（KUTR-003-1 試験）（2010 年 11 月～2011 年 10 月、症例数：4 例）に加えて国内臨床研究である KUTR-003-0 試験（2002 年 5 月～2011 年 8 月、症例数：11 例）と、前述の医師主導治験および国内臨床研究に登録された患者の長期のメトレレプチンの有効性・安全性を検討するために実施された国内高度医療試験である KUTR-003-2 試験（2010 年 8 月～2013 年 11 月、症例数：12 例）がある。

「メトレレプチン皮下注用」（一般名：メトレレプチン）は、脂肪萎縮症を効能・効果として 2013 年 3 月に薬事承認された。評価資料としては、国内医師主導治験である KUTR-003-1 試験のデータが用いられたが、参考資料として国内臨床研究である KUTR-003-0 試験と高度医療試験である KUTR-003-2 試験の安全性および有効性データが掲載された。

引用資料：
審査報告書（平成 25 年 3 月 15 日厚生労働省医薬局審査管理課）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300038/340018000_22500AMX00885_A100_1.pdf

＜米国における、治験以外のデータが承認申請に利活用された例＞

1. PIK3CA 関連過成長症候群（PROS）に対するアルペリシブ療法

米国での事例として、PI3Kα 阻害薬アルペリシブが PIK3CA 関連過成長症候群（PROS）に対する適応拡大が、compassionate use の診療録を後方視的に調査した結果を主たるエビデンスとして 2022 年に FDA から承認されている。

この事例は治験・臨床試験データでは無く、事前に構築されたレジストリやデータベース等をデータソースとしたものでもない診療録の情報を後方視的に収集したデータが主たるエビデンスとして薬事承認（適応拡大）に利用されているという点で他の事例とは異なる類型のものとなっている。

FDA の review report によると、pivotal study として EPIK-P1 研究（NCT04285723, アルペリシブを compassionate use した患者の診療録の情報を後方視的に収集した研究）の小児 39 例、成人 18 例、計 57 例のリアルワールドデータが申請資料とされており、安全性情報の補完として異なる対象疾患である成人固形がんを対象とした X2101 試験（NCT01928459、N=134）及び X1101 試験（NCT01387321、n=33）のデータも利用されている。

EPIK-P1 研究は観察研究として研究実施計画が立案され、解析計画も事前に設定されているが、これらは compassionate use 開始前に準備されたものではなく事後的に計画されたものである。ただし計画立案時には FDA のレビューも受けている。調査対象は PROS に対する compassionate use 例（Novartis 社の Managed Access Plan［2019 年 1 月～, IND107078］での提供、フランスにおいては ATU での提供）のうち適格規準を満たす全例とされており、最終的に 5 カ国 7 施設から 58 名（うち、1 名は同意撤回のため研究対象は 57 名）が登録された。データ収集には EDC が利用され、EDC に入力した情報は医療機関側にも残す対応がなされて、また、データの信頼性は Data Management Plan を作成するなどの対応が取られている。

引用資料：
FDA, Drug Approval Package: VIJOICE
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215039Orig1s000TOC.cfm

2. 欧米における Expanded Access Program のデータを用いた薬事承認事例

Polak らの研究（Br J Clin Pharmacol 2020; 86:1819-1826.）によると、米国 FDA、欧州 EMA の薬事承認審査における RWD の活用状況、特に expanded access(EA) program に基づく有効性データを含む審査事例（米国 1955-2018 年、欧州 1995-2018 年の薬事承認審査に関わる文書 22,506 件）、693/22,506(3.1%）の文書、187 の承認事例に EA という用語の言及が有り、39 の承認事例で臨床的有効性の情報のなかで EA program のデータが利用されており、年次推移としては、1993-2013 は 1.25/年、2024-2018 は 4.6/年となっていた。これらのうち、13 の承認事例では EA が主要な有効性の根拠で、症例数では 75%（中央値）を占めていた。さらに 4 の承認事例（ニチシノン、フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム、コール酸、ウリジン・トリアセテート）は EA のみが有効性の根拠とされている。

これらの 4 件の EA データのみが有効性の根拠とされている申請、及び上記論文の検討範囲外の事例として 1 件について、日米欧の審査資料・公表資料を検索し実態調査した結果を以下に示す。なお、FDA・EMA・PMDA の文書中で、の EA データが clinical study, clinical trial 等、多様な表現で参照されていることがあり、同一申請資料内でも study と trial が併用されているケースもある。実際には clinical trial・臨床試験と呼ばれている場合でも、広く認識されている治験の水準とは質・運用面で大きく乖離があると伺われる実態があることにも留意が必要である。

◯ニチシノン

- 適応：Tyrosinaemias（チロシン血症）
- 薬事承認：米国 2002 年、欧州 2005 年、日本 2014 年
- 申請資料：Expanded Access データ 1 件（N=207）
- EMA レポートの記載内容：
  - 有効性の評価は大規模な compassionate use プログラムに基づく
- PMDA 審査報告書の記載内容：
  - NTBC 試験が参考資料とされている（評価資料なし）。
  - NTBC 試験は、Sahlgrenska University Hospital（Sweden）のチームが医師主導型のグローバル試験として非 GCP 下で実施され、本薬は Compassionate use として、要請に応じ Sahlgrenska University Hospital から全世界の病院へ提供されて試験が実施された。
  - 第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと判断され、2010 年 5 月から国内開発企業が公募されるとともに未承認薬等開発支援事業による開発支援品に選定されている。
- 引用資料：
  - FDA 資料[p34/40, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_ORFADIN_admindocs.pdf]
  - EMA 資料[p3/28, p14/28, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/orfadin-epar-scientific-discussion_en.pdf]
  - PMDA 資料 [https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400145/800126000_22600AMX01383_A100_2.pdf]

○フェニル酢酸ナトリウム・安息香酸ナトリウム

- 適応：Acute hyperammonaaemia in urea cycle disorders（尿素サイクル異常症に伴う高アンモニア血症）
- 薬事承認：米国 2005 年、欧州・日本では承認なし
- 申請資料：Expanded Access データ 1 件（N=316）
- FDA レポートの記載内容：
  - Compassionate use のデータに基づく有効性評価
  - 施設訪問監査なし、CRF は企業が記載するケースもあり
  - 多くの患者で用法・用量が守られず、プロトコール逸脱が多い
- 引用資料：
  - FDA 資料[p5/55, p24/55, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/020645s000_MedR.pdf]

○コール酸

- 適応：Inborn errors of bile acid metabolism（胆汁酸代謝異常症）
- 薬事承認：米国 2015 年、欧州 2015 年、日本では承認なし、ただし、別製剤の Orphacol/オファコルカプセルは欧州 2013 年、日本 2023 年承認
- 申請資料：Expanded Access データ 2 件（N=63+22）
- FDA レポート（Colbam）の記載内容：
  - Compassionate use 研究 CAC-91-10-10 は、 カルテからデータを capture したもので、QC/QA の対応もなされていない。
  - 定期的に visit が発生する通常の臨床試験とは異なりデータは疎。
  - 2007 以降は Asklepion 社に IND が移管され、モニタリングと監査がはじめられたが、CRF は回顧的に作成されていた。
- PMDA 審査報告書（Orphacol）の記載内容：
  - 日本では目標症例数 5 例の治験が開始され、4 例時点での中間データで承認申請がされ、審査・承認されている。
  - 欧州では臨床試験を実施せずに承認取得、米国では別製剤の Colbam で臨床試験が実施されている旨、記載されている。なお、申請者作成の CTD では「検証的臨床試験の実施が困難なため、本剤と同様に過去の研究報告データの網羅的収集を行い、開発製剤の使用成績も合わせた評価」と説明されている。
- 引用資料：
  - FDA 資料 [p21/102, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205750Orig1s000MedR.pdf]
  - FDA 資料 [p19/69, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205750Orig1s000CrossR.pdf]
  - FDA 資料[p13/10,

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205750Orig1s000StatR.pdf]

- PMDA 審査報告書
  [https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230407001/870207000_30500AMX00125_A100_1.pdf]
- 本邦における申請資料概要
  [https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230407001/index.html]

◯ウリジン・トリアセテート

- 適応：Fluorouracil or capecitabine overdose
- 薬事承認：米国 2015 年、欧州・日本では承認なし
- 申請資料：Expanded Access データ 2 (N=75+60)
- FDA レポートの記載内容：
  - WELL401(N=75)：Single patient IND データと 401.10.001(N=60)：Expanded Access Protocol データが申請資料として提出されている。
  - 2010 年の EOP2 meeting で FDA が WELL401 の quality and adequacy に懸念を表明、2011 年から 401.10.001 が開始された。
  - 企業が CRF を記入している・逸脱は多い。
- 引用資料：
  - FDA 資料［p15/26, p20/26, 及び p21/26,
    https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208159Orig1s000CrossR.pdf]
  - https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401247/