

RWD/RWE に関する系統的調査
– FDA の承認申請事例と革新的技術を
用いた課題へのアプローチ

2026 年 4 月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

2025 年度 継続タスクフォース 9

目次

略語一覧表.....	3
1 背景.....	4
2 2023-2024 年の FDA の承認事例調査.....	5
2.1 調査方法.....	5
2.2 調査結果 - 評価対象薬剤の選定・評価.....	8
2.2.1 評価対象薬剤の活用用途の背景.....	8
2.2.2 特徴的な活用事例.....	12
2.2.2.1 事例①：Primary evidence / Supportive evidence として活用されている事例.....	12
2.2.2.2 事例②：試験のデータソースとしては活用していないが、評価項目の妥当性確認に活用している事例.....	16
2.2.2.3 事例③：FDA は RWE を用いた申請とは認めていないが、RWE の活用事例のように見える事例.....	17
2.3 考察.....	18
3 RWD を取り巻く革新的技術に関する調査.....	19
3.1 調査方法.....	19
3.2 調査結果.....	20
3.2.1 注目した技術と利用経緯.....	22
3.2.1.1 Tokenization.....	23
3.2.1.2 Digital twin.....	24
3.2.1.3 LLM/NLP + Target trial emulation (TTE).....	26
3.3 考察.....	27
4 おわりに.....	28
5 参考文献.....	29
6 Appendix.....	32
6.1 Appendix 1.....	32
6.2 Appendix 2.....	34

略語一覧表

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AI	Artificial Intelligence	人工知能
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research	生物製剤評価研究センター
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	医薬品評価研究センター
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集
ED	Emergency Department	救急科（救急部門）
EHR	Electronic Health Record	電子カルテ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESEJ	Early Symptomatic Early Juvenile	初期の臨床症状が現れた早期若年型
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOP	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva	進行性骨化性線維異形成症
HCRU	Healthcare Resource Utilization	医療資源利用
HTA	Health Technology Assessment	医療技術評価
IBD	Inflammatory Bowel Disease	炎症性腸疾患
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association	日本製薬工業協会
LLM	Large Language Model	大規模言語モデル
ML	Machine Learning	機械学習
MLD	Metachromatic Leukodystrophy	異染性白質ジストロフィー
NHS	Natural History Study	自然歴研究
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NLP	Natural Language Processing	自然言語処理
NPC	Niemann-Pick disease type C	ニーマン・ピック病C型
NRS	Numeric Rating Scale	数値評価尺度
PEDSnet	Pediatric Learning Health System Clinical Research Network	小児学習型医療システム臨床研究ネットワーク
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PROCOVA	Prognostic Covariate Adjustment	予後共変量調整
PSEJ	Pre-Symptomatic Early Juvenile	臨床症状を伴わない早期若年型
PSLI	Pre-Symptomatic Late Infantile	臨床症状を伴わない乳児期遅発型
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
RWD	Real World Data	リアルワールドデータ
RWE	Real World Evidence	リアルワールドエビデンス
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine	-
TTE	Target Trial Emulation	標的試験エミュレーション
UC	Ulcerative Colitis	潰瘍性大腸炎
公的DB	公的 Database	公的データベース

1 背景

製薬産業で Real World Data (RWD) の利活用や Real World Evidence (RWE) の創出は、益々重要になっている。RWD は、日米欧の規制当局間で定義の違いはあるものの、実臨床の医療提供の中で、日常的に収集されるデータと定義され、RWE は RWD により創出されているエビデンスとして定義されている^{1,2,3}。RWE の利活用シーンは、早期開発段階からのアンメットニーズの探索、開発計画の検討や、疫学データのエビデンスの創出、外部対照群としての利用、医療技術評価 (HTA)、適応追加の検討等、多様な目的に広がっている⁴。

承認申請における primary evidence、supportive evidence での活用が進んでいると言われている米国食品医薬品局 (FDA) に関して、2017-2022 年の間に承認申請され、Vaghela らの研究で定義された適格性基準を満たした 151 件のうち 20 件で RWE が利用され、Review documents に記載されている⁵。特に、Oncology や希少疾患での活用が多く、新規承認、適応拡大、用量変更等で利用されていた^{6,7}。なお、本調査を開始した時点において、2023 年以降の RWE 利用状況を系統的に調査した論文等の報告は限定的であった。

欧州医薬品庁 (EMA) でも 2020-2023 年の間に 14 件の RWE が承認の意思決定に利用されている⁸。日本における RWD/RWE の承認申請等の活用状況に関しては、日本製薬工業協会 (JPMA) 医薬品評価委員会 臨床評価部会が 2017 年から調査を行っている。近年の系統的レビューによると、日本の年間の承認申請件数に占める、RWE を利用した件数の割合は上昇しており、2024 年では 30% (38/125) に至っている⁹。

このように RWD/RWE の活用は着実に進んでいるようにも見えるが、依然、Limitation も存在する。RWD は、実臨床で日常的に収集されたデータであるため、必ずしも研究の目的に合致した形でデータが収集されているとは限らない。また、実臨床でのデータ収集は通常、標準化されておらず、欠損やバイアスが含まれるため、適切で信頼のできる RWD を見つけることは難しい¹⁰。これらの課題を踏まえ、FDA のガイダンスでは、目的に合致したデータソースの検討や、RWD/RWE を医薬品の承認判断に用いる際の品質を確保するために、信頼性 (reliability) や関連性 (relevance) の評価が求められている^{11,12,13}。加えて、目的に適した試験デザインや解析手法の設定 (適切な解釈のための試験計画の妥当性 (appropriateness) も含む) も重要である^{14,15}。これらの課題に対して、規制当局やアカデミアの検討だけでなく、産官が参加する医薬品規制調和国際会議 (ICH) を中心に、RWD を用いた試験のプロトコルのテンプレート化または、計画プロセスの提案や^{16,17}、ICH E6 (R3) Annex 2 (医薬品の臨床試験の実施基準)¹⁸、ICH M14 (安全性の RWE 利用)¹⁹、ICH E23 (有効性の RWE 利用)²⁰ といったガイドラインの策定が進んでいる。

上記の通り、試験の計画段階の検討プロセスは整理されつつあるが、RWD の Limitation への対処については、未だ整理が十分ではない。近年、RWE を創出する上で重要なプロセスである「デ

ータ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」で、新しい技術の検討が実施されているものの、我々の知る限りこれらの技術に関する系統的な調査は存在しない。特に、生成 AI をはじめとした AI や機械学習等の革新的技術が発展しており、①目的に合致したデータの取得、②必要なデータの不足に伴う合成データ（Synthetic data）の生成、③交絡を調整した治療効果の推定といった RWE の課題を克服した事例を調査することは、今後、本邦の RWE の活用を更に促進する上で参考になることが期待される。

我々は、上記 2 つの系統的な調査が行われていない課題に対して、2 つの調査を行った。1 点目として、事例が豊富であり、Review documents に詳細な評価が記されていることが多い FDA を対象に、2023-2024 年の New Molecular Entity、Biologics License Application の新規適応ならびに適応追加を含む、RWE を用いた承認事例とその詳細を調査した。2 点目として、2020-2025 年の臨床開発や臨床研究の分野で、RWD の「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」に関して、革新的な技術の適用状況とその技術の概要を調査した。本成果物は、RWE の活用を承認申請目的で考えている開発担当者、RWD/RWE に関する課題の解決を模索している開発、安全性、メディカル部門の担当者、規制当局を主な対象として整理している。

2 2023-2024 年の FDA の承認事例調査

2.1 調査方法

我々は、Drugs@FDA²¹ と FDA から発出されている New drug approval list 等より、Center for Drug Evaluation and Research（CDER）、Center for Biologics Evaluation and Research（CBER）で 2023-2024 年に承認された新薬を特定した²²⁻²⁸。なお、適応追加については、CDER は FDA のホームページの Science & Research より、RWE が承認申請の意思決定に活用された事例一覧²⁸から、CBER は、CDER と同様の一覧ならびに、Noteworthy approvals list に記載された適応追加の医薬品から特定した。特定した各医薬品に対し、事前に定義した表 1 のキーワードに基づき、FDA が公開している Review documents からキーワード検索を行った。表 1 に記載されたキーワードのいずれかに該当したものを抽出し、次に表 2 の除外基準に該当しなかった薬剤を、評価対象の RWE を用いた事例とした。評価対象の薬剤に関して、表 3 の詳細項目について調査を実施し、評価・カテゴリー化した。キーワードに基づく抽出ならびに、詳細項目のカテゴリー化は、独立した二系統で評価し、カテゴリー内の複数選択を許容した上で、記述的に集計した。なお、申請資料から読み取れない場合は、Not described に分類した。

表 1. RWE を用いた承認事例と評価するためのキーワード⁷

“Real world data”, “Real- world data”, “RWD”, “Real world evidence”, “Real-world evidence”, “RWE”, “Historical control”, “External control”

表 2. 除外基準

1. キーワードが該当したが、申請資料に RWE を用いていない事例
2. 承認申請以外の目的で RWE が利用されている事例
3. FDA と相談の結果、承認申請より以前に RWE の利用が認められなかった事例

表 3. 調査観点

評価観点	カテゴリー	定義
申請用途	新規適応/適応追加	NA
薬剤名 (ブランド名)	NA	NA
適応症	Oncology (がん) Biopharma (がん以外)	Oncology : がんを適応症とする薬剤 Biopharma : Oncology 以外のすべての適応症。がんの支持療法等の場合も Biopharma に含める。
希少疾病用医薬品の指定	該当/非該当	NA
データソース	1. Claim (診療報酬・レセプト) 2. EHR (電子カルテ) 3. Registry (レジストリ) 4. Linked RWD (連結可能な RWD) 5. Research (観察研究) 6. Other 7. Unknown	1. データソースが Claim 2. データソースが EHR 3. データソースが Registry (ex. 大規模疾患レジストリ) 4. 複数のデータソースを結合した RWD 5. 企業やアカデミア等で実施された観察研究 6. 1-5 以外のデータソース 7. Review documents からデータソースに関する記載が確認できず不明
データ収集方法	1. Primary data collection (一次データ収集) 2. Secondary data collection (既存データの二次利用) 3. Hybrid data collection (ハイブリッド型データ収集) 4. Not described	NA
利用目的	1. Primary evidence 2. Supportive evidence 3. Disease context 4. Other 5. Not described	1. 検証的あるいは、重要なエビデンス 2. 補足的、あるいは事後的に提出されたエビデンス 3. 疾患の疫学等 4. その他 5. 具体的な利用目的が記載されていない

解析手法	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descriptive (記述) 2. Comparative (比較・因果推論) 3. Not described 	NA
Limitation (試験上の制約・限界)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hypotheses were not pre-specified (仮説が事前規定されていない) 2. Residual confounding / Unmeasured confounding (残余交絡 / 未測定交絡) 3. Insufficient statistical power (統計的検出力の不足) 4. Outcome misclassification (アウトカムの誤分類) 5. Limited generalizability (一般化可能性の限界) 6. Differences in index dates and/or follow-up (指標日や追跡期間の違い) 7. Missingness (欠測値) 8. Same subjects are included across RWD (RWD 間に同一患者が含まれる) 9. Heterogeneity within the disease (疾患の異質性) 10. Difference in outcome (アウトカムの相違) 11. Retrospective data collection (後ろ向きのデータ収集) 12. Seasonality of outcome (アウトカムの季節性) 13. Selection bias (選択バイアス) 14. Not described 	Review documents に記載された FDA が考える Limitation
Limitation 等を踏まえた FDA からの RWE に関する見解	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positive 2. Negative 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品の承認申請に関する意思決定に RWE が採用された 2. 医薬品の承認申請に関する意思決定に RWE が採用されなかった

2.2 調査結果 - 評価対象薬剤の選定・評価

調査結果のフローチャートを図1に示した。今回の評価方法により、2023-2024年に承認された189薬剤から、最終的に23薬剤が評価対象となった。

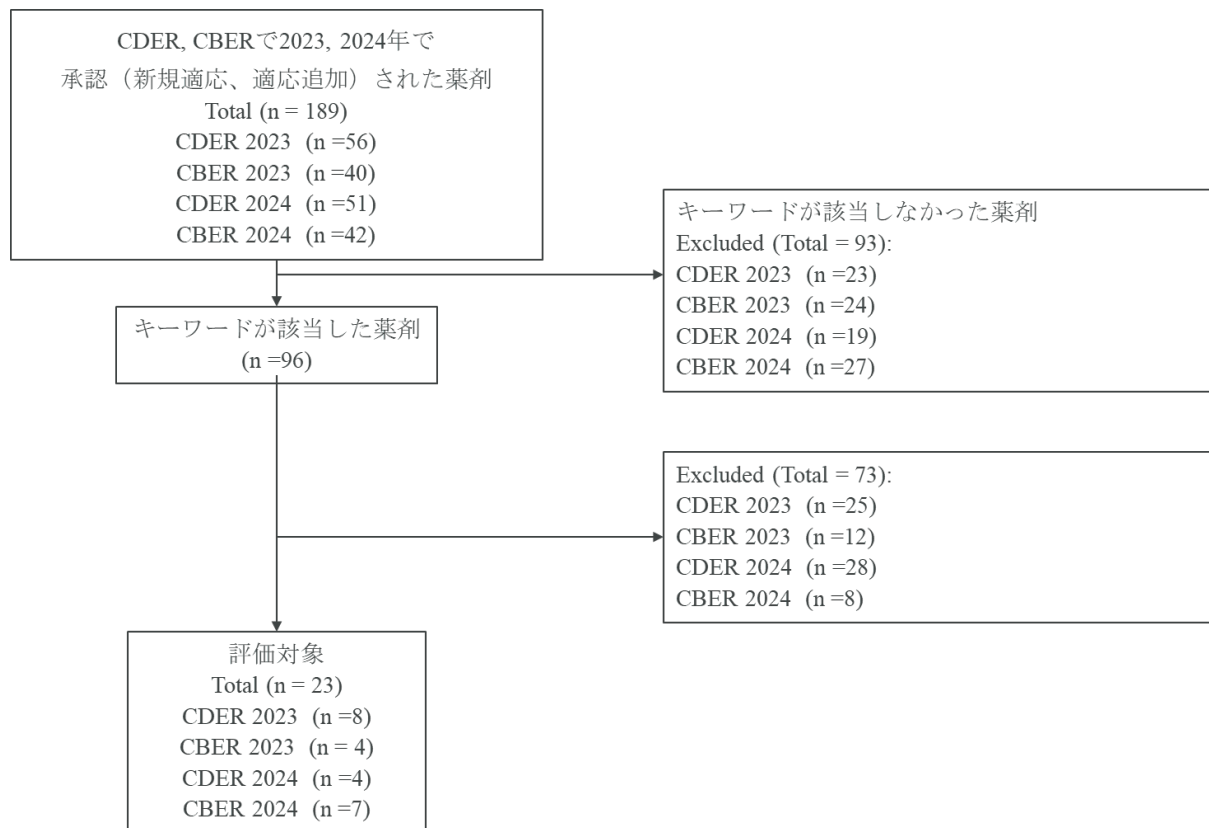


図1. 2023-2024年のFDAのRWEを用いた承認事例の評価対象のフローチャート

2.2.1 評価対象薬剤の活用用途の背景

評価対象の23薬剤を対象に、表3の薬剤名（ブランド名）以外の評価観点に対して、記述的な集計結果を図2、図3ならびに、Appendix 1の補足表1に示した。評価対象の薬剤は、16/23薬剤（69.6%）が新規適応で、がん以外が20/23薬剤（87.0%）であり、希少疾病用医薬品に該当する薬剤は約半数の11/23薬剤（47.8%）であった。重複集計を許容した集計で、データソースは、企業やアカデミア等で実施された観察研究が11/24薬剤（45.8%）と最も多く、次いでレジストリが6/24薬剤（25.0%）利用されていた。データ収集方法は、一次データ収集が12/24薬剤（50.0%）と最も多く、次いで既存データの二次利用が9/24薬剤（37.5%）であり、ハイブリッド型データ収集が1/24薬剤（4.2%）であった。利用目的は、Primary evidence 11/24薬剤（45.8%）、Supportive evidence 9/24薬剤（37.5%）、Disease context 2/24薬剤（8.3%）の順であり、解析手法は比較を目的とした解析が17/24薬剤（87.0%）と多かった。FDAからのRWEに対する見解は、Positiveな見解が12/23薬剤（52.2%）、Negativeな見解が5/23薬剤（21.7%）であり、Review documents だけでは

判断が難しいものも 6/23 薬剤 (26.1%) あった。試験上の制約・限界については、記載がない事例も 5 薬剤存在したが、残余交絡 / 未測定交絡が 7 薬剤 (20.6%) と最も多く、次いで、統計的検出力の不足 (11.8%)、選択バイアス (8.8%) の順であった。また、FDA の見解が **Negative** として判断された根拠を整理し、表 4 に示した。

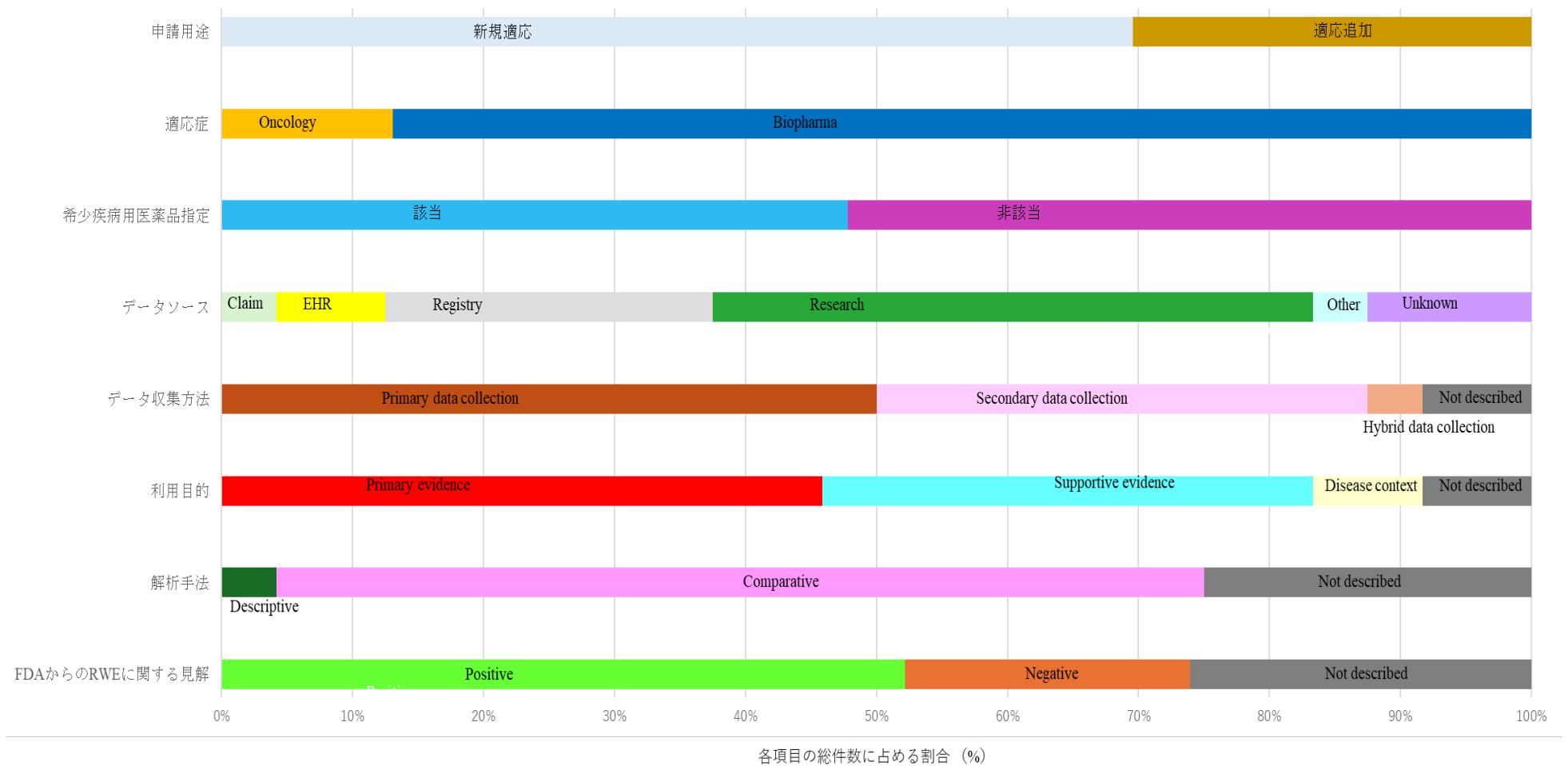


図 2. 2023-2024 年の FDA の RWE を用いた承認事例の背景

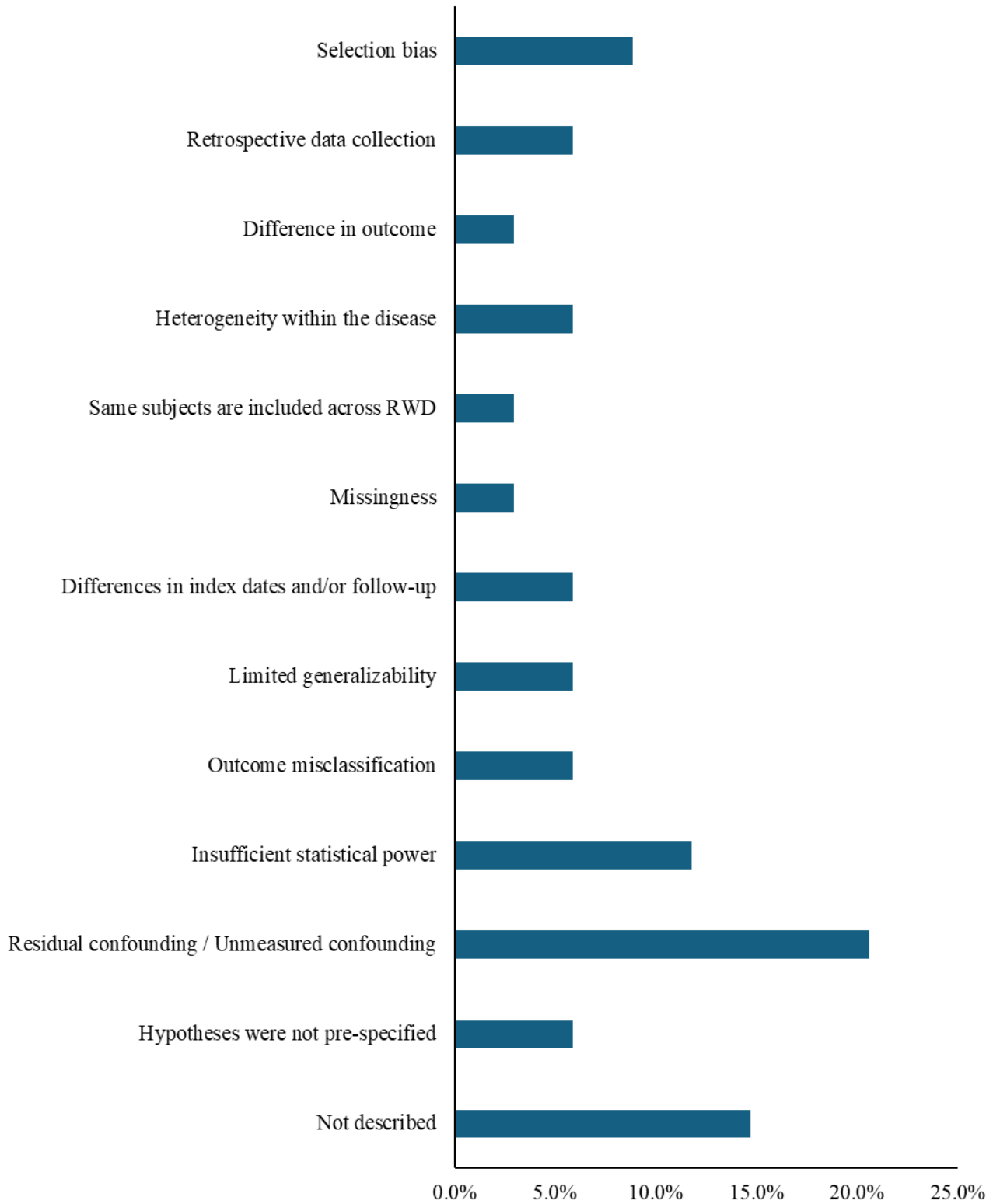


図 3. 2023-2024 年の FDA の RWE を用いた承認事例の背景 (Limitation)

表 4. FDA が RWE を Negative と判断した根拠一覧

- 試験上の制約・限界により、結果の解釈可能性に影響を及ぼすため、あるいは比較可能性が十分でないため
- 試験デザインの問題から、承認申請の意思決定の根拠資料としては不適切であるため
- RWE による有効性について FDA が同意しなかったため

2.2.2 特徴的な活用事例

評価対象の薬剤の中から、FDA に Positive に受け入れられた RWE に注目して、FDA のホームページの Science & Research より、RWE が承認申請の意思決定に活用された事例一覧だけでなく、希少疾患やワクチンから事例を抽出し、表 5 に示した。

表 5. 特徴的な RWE の活用事例

- ① Primary evidence / Supporting evidence として活用されている事例
- ② 試験のデータソースとしては活用していないが、評価項目の妥当性確認に活用している事例
- ③ FDA は RWE を用いた申請とは認めていないが、RWE の活用事例のように見える事例

2.2.2.1 事例① : Primary evidence / Supportive evidence として活用されている事例

薬剤名	承認年	適応症	利用目的	RWE の内容	FDA の評価
ADACEL	2023	生後 2 か月未満の乳児への百日咳予防	Supportive evidence	申請者は、妊娠後期の妊婦への予防接種に関するエビデンスとして、米国疾病管理予防センター (CDC) が過去に実施した観察研究 ²⁹ のデータを用いて、事後的なサブグループ解析を行い、その結果から ADACEL の有効性を示した。	FDA は、仮説が事前に定義されていなかったこと、残余交絡や未測定の交絡因子の可能性、ヒスパニック系被験者の割合が高い事に伴う選択バイアスの可能性、それに起因した一般化可能性の問題について指摘した。しかし、CDC が既に混合ワクチン接種を推奨している状況下

薬剤名	承認年	適応症	利用目的	RWE の内容	FDA の評価
					で、ADACEL の有効性評価を目的としたランダム化比較試験 (RCT) を実施することは倫理的に現実的ではなく、RWE を用いた申請は許容されると考えられ、上記の試験上の制約・限界はあるものの、本試験によって母体への予防接種が、新生児の百日咳予防に大きな効果がある事が示されたと結論づけられた。
VIMPAT	2023	小児のてんかんの用量変更	Primary evidence	申請者は、安全性に関するエビデンスとして、PEDSnet clinical research network の生後1か月以上17歳未満の686例と新生児28例のデータから、投与レジメン (申請用量 vs 低用量) の安全性を示した ³⁰ 。本 RWE には、Target trial emulation (TTE) フレームワークを適用し、重症度のデータがないため、診断名、投与場所 (ICU、ED など)・回数、他の抗発作薬の投与を間接指標とした。	FDA は、RWE により、申請用量が既存の用量よりも悪化した有害事象を示さないことを示唆したが、アウトカムの誤分類や未測定交絡、潜在的交絡の差異がコホート間にあり、申請用量の安全性に関する効果指標に対する量的な評価は十分ではないと評価している。しかし、既存の安全性プロファイルと今回の RWE の安全性の結果に関する考察等を踏まえ、質的な評価が可能であると判断し、本エビデンスをもって Primary evidence として受け入れられた。
AURLUMYN	2024	成人の重度凍傷に	Supportive	本薬剤は既に肺高血圧症で承認されてい	いずれの RWE もベースラインリスク

薬剤名	承認年	適応症	利用目的	RWE の内容	FDA の評価
		伴う、指の切断 リスク低下	evidence	る。申請者は、RCT とは別にアカデミア等 が 2022 年に実施したカナダの 4 施設の診療 データベースによる後ろ向きコホート研究 と、2021 年に実施したカナダの単施設の 22 名の観察研究を、iloprost (AURLUMYN) に よる重度凍傷に対する有効性の補足的なエ ビデンスとして用いた。	が、iloprost 群のほうが高く、サンプルサ イズ、一般化可能性、欠損値や RCT と RWE でアウトカムが異なる等、計 8 つ のデータの品質に関する指摘があった。 しかし、iloprost の効果は、RCT の結果と 一貫するものであり、重度凍傷に関する プラセボ対照試験を今後行うことは倫 理的に困難と判断していることから、補 完的な性質のエビデンスとみなされると 解釈された。
LENMELDY	2024	臨床症状を伴わな い乳児期遅発型 (PSLI)、臨床症状 を伴わない早期若 年型 (PSEJ)、また は初期の臨床症状 が現れた早期若年 型 (ESEJ) の異染性 白質ジストロフィ ー (MLD)	Primary evidence	申請者は、適応症に対する有効性を評価す るために、RCT で実薬群のデータを取得し、 外部対照群のデータとして、イタリアの単 施設で実施された観察研究のデータを使用 した。観察研究には、43 名が登録され、病 態経過と臨床転帰に関するデータが含まれ ていた。申請者は、本疾患は超希少疾患で あり死亡率が高いため、外部集団のデータを 活用することは合理的であると主張した。	FDA は、申請者から提出されたデータに 対して、多数のデータの欠損や、データ の多くが保護者への聞き取り調査によ って収集されていたことによる想起バ イアスの存在、過去に遡った評価の実 施、盲検評価者の一人が臨床試験の研究 責任医師であることによるバイアス混 入の可能性を指摘した。最終的には、疾 患の異質性のために不確実性が残るも のの、疾患の重篤性と希少性を考慮し、 部分的に有効性解析の解釈に際して比

薬剤名	承認年	適応症	利用目的	RWE の内容	FDA の評価
					較対照としてみなされた。
MIPLYFFA	2024	ニーマン・ピック病 C 型 (NPC) 患者	Supportive evidence	申請者は、適応症に対して、RCT (NPC-002 study) 及びオープンラベル継続投与試験 (NPC-002 OLE study) の補助的な有効性エビデンスとして、前向き非介入観察研究 (NPC-001 study) と米国国立衛生研究所 (NIH) が実施した自然歴研究 (NHS) 等のデータを活用した。NPC-001 study に参加した患者を NPC-002 study へ組み入れることで、自己対照デザインとして解析を実施した。プラセボ群と治療群の比較では、治療群で疾患進行の遅延が認められ、治療群が改善傾向を示したものの、症例数の少なさ、ベースラインの患者背景の不均衡、他治療薬の使用などにより、統計的な有意差は示さなかった。	本解析では、FDA と合意の上で、NIH で長期的に追跡された NPC 患者のデータと NPC-002 OLE study のデータを比較した。最終的な承認判断では、NPC が重篤かつ生命を脅かす疾患であり、アンメットニーズが非常に高いことを踏まえ、規制上の柔軟な対応が妥当とされ、NPC-002 OLE study の結果に加え、治療効果の妥当性を裏付ける追加の臨床データ、臨床薬理データ並びに非臨床データを含む複数のデータをエビデンスとして、承認に至った。

2.2.2.2 事例②：試験のデータソースとしては活用していないが、評価項目の妥当性確認に活用している事例

薬剤名	承認年	適応症	利用目的	RWE の内容	FDA の評価
OMVOH	2023	潰瘍性大腸炎 (UC) 患者の便意 切迫感	Primary evidence	申請者は、適応症に関する新しい患者報告アウトカムである Urgency Numeric Rating Scale (NRS) を開発した。NRS は対象を絞った文献レビューや専門家の意見、炎症性腸疾患 (IBD) を対象とした成人前向き研究コホートの前向き・縦断研究 (Study of a Prospective Adult Research Cohort with IBD : SPARC-IBD) から得られた RWD、1 対 1 概念抽出面接、認知面接、概念抽出/認知面接のハイブリッド面接及び 2 週間の日記式パイロットスタディを経て、信頼性や妥当性、応答性 (reliability、validity、responsiveness) が確認され、第 3 相試験の secondary endpoint として使用された。	Not described

2.2.2.3 事例③：FDA は RWE を用いた申請とは認めていないが、RWE の活用事例のように見える事例

薬剤名	承認年	適応症	利用目的	RWE の内容	FDA の評価
SOHONOS	2023	進行性骨化性線維 異形成症 (FOP)	Primary evidence	申請者は、第3相試験 (MOVE 試験) で、試験治療 (palovarotene) 群に対する外部対照として、NHS の未治療群を使用した。NHS は、申請者による開発プログラムの中で FOP の自然歴情報を収集するために設計され、データ収集は通常診療下ではなく、試験的環境で行われた。なお、palovarotene 群も NHS から組み入れられたものである。計画されていた解析では有効性は認められず、事後解析にて有効性が示された。	事後解析の妥当性、患者背景や評価スケジュールが群間で異なる等の懸念事項はあるものの、当該疾患が希少疾患且つ、既存治療が支持療法のみであったことから、アンメットニーズの高さも評価された。なお、FDA から「NHS であるが、MOVE 試験と同じく試験的環境で行われたため、RWE を用いた申請とは見なされない」と評価された。

2.3 考察

本調査は、今まで事例の調査が十分にされていなかった 2023-2024 年の FDA での RWE を用いた承認事例を包括的に調査したものである。キーワード検索では、23 薬剤で RWE が利用されていた。一方、キーワードが合致しても除外基準に該当し、評価対象にならなかった薬剤の中には、申請者が RWE の活用を想定していたものの、FDA との Type C meeting により、RWE による申請は適切ではなく、RCT を実施すべきとの見解が示されたことから、申請者は最終的な承認申請データに RWE を含めずに申請した薬剤 (COLUMVI) も存在していた。

JPMA が 2019 年に実施した、1987-2019 年を対象とした類似の調査では、該当期間に 28 薬剤の RWE を用いた事例が報告されている³¹。また、Purpura らの報告では、2019-2021 年までの期間中、Substantial or primary evidence として RWE が用いられた事例は、2019 年が 3、2020 年は 4、2021 年が 1 薬剤であることが報告されている³²。一方、本調査により、2023-2024 年で 11 薬剤が Primary evidence (2023 年 : 7、2024 年 : 4) として用いられており、増加傾向にあることが明らかとなった。これは、RWE 利活用の議論の活発化、規制当局側の審査の受け入れ体制やガイドライン整備の進展などにより、申請者側が適応症や利用目的に対して、適切な RWD を選択できるようになったことも 1 つの要因であると考えられる。一方で、試験上の制約・限界については、Purpura らの先行研究でもサンプルサイズ不足、選択バイアス、後ろ向きのデータ収集、交絡因子の存在などが FDA からの評価結果として挙げられており³²、本調査で評価した各薬剤の RWE に関する試験上の制約・限界とも大きな違いはなかった。

従来は RWE の活用といえば、希少疾患が想定されていたが、VIMPAT の用量変更の適応追加のように、実臨床下での用途を踏まえ、EHR と TTE フレームワークと呼ばれる因果推論の手法の組み合わせを用いた承認事例が現れた。この事例は、目的にあった RWD を選択するだけでなく、適切な試験デザイン・解析手法を活用することで、承認申請に耐えうる RWE を創出できる環境になってきたことを表しており、特筆すべき点である。

また、これまでの公表論文^{5,6,7,32}では、承認申請で RWE を有効性あるいは安全性の主たる/補足的なエビデンス (Primary / Supportive evidence) として活用するケースが検討されていた。本調査では、評価項目の妥当性確認に活用するなど、試験デザインの根拠を頑健なものにするために RWE が活用された事例も見つかった。一方で、SOHONOS のように、対象疾患の NHS を外部対照群として用いた場合でも、主となる臨床試験と近い環境で同じスポンサーが実施する環境の場合、FDA が RWE とは見なさない場合があることが明らかとなった。SOHONOS の NHS を外部対照群として用いた結果は、承認の意思決定のエビデンスとしては採用されているが、今回の事例のように、RWD の収集環境によっては RWE とは認めないと判断され得ることは重要な知見であろう。現在、ICH E23 (有効性の RWE 利用)²⁰の検討がされているが、立ち上げられた理由の 1 つに RWD/RWE の定義の不一致が規制当局の評価の一貫性の妨げになり得ることであり、ICH E23

で RWD/RWE の定義が標準化されることが期待される。

今回の調査から、FDA の承認審査で用いられた RWE はいずれも何らかの試験上の制約・限界が存在する中で、質的な評価・考察が実施され、承認可否の参考に利用されていた。このことから、RWE を承認申請に用いる際は、RCT のような「検証できた/できない」という評価ではなく、試験上の制約・限界を理解した上で、適応症がおかれている背景、利用したデータソース、解析方法、解析結果などを総合的に考察・評価することに留意する必要がある。また、RWE は、有効性や安全性のエビデンスの補強に最も適しており、特に希少疾患や小児のような、臨床試験によるエビデンスが乏しい分野での RWE の蓄積が重要となる。

3 RWD を取り巻く革新的技術に関する調査

2章で示した通り、RWE の活用事例は増えてはいるものの、RWE を創出するための試験上の制約・課題は多い。その解決策の一つとして、1章の背景で述べたように、AI やデジタルの革新的技術が適応されており、特に生成 AI をはじめとした AI や機械学習等の革新的技術が発展している。しかし、RWE を創出する上で重要なプロセスである「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」で、どのような技術が検討・整理されているか、我々の知る限り系統的な調査は存在しない。そこで、2020-2025 年の臨床開発や臨床研究の分野で、RWD の「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」に関して、革新的な技術の適用状況とその技術の概要を調査した。

3.1 調査方法

本調査は、臨床開発や臨床研究の分野で、RWD の「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」に関して、近年見られる先進的なアプローチを用いた研究を対象とした。調査の概要を図 4 に示した。タスクフォース内の RWD や統計解析等の専門性を兼ね備えたメンバーでの事前の検討を基に、RWE を創出する上での重要なプロセス（「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」）の各課題を克服することが期待され得る候補となる先進的なアプローチを網羅的に特定できるように、PubMed の MeSH キーワードを用いて文献検索式を作成した（表 6）。検索先は PubMed を用い、2025 年 5 月 27 日時点で登録されている論文を抽出対象とした。抽出した論文は、タイトル・抄録のスクリーニングを実施し、RWD の「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」に関連する論文かどうかの適格性の評価を行った。その後、抽出した論文から技術に関するキーワードを抽出し、適用シーン（「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」）別に関連するキーワードを特定した（表 7）。適用シーン、適用シーンに関連するキーワード、先進的なアプローチの利用用途に基づいて精読する論文を選定し、精読結果を基に整理すべき革新的技術を決定した。

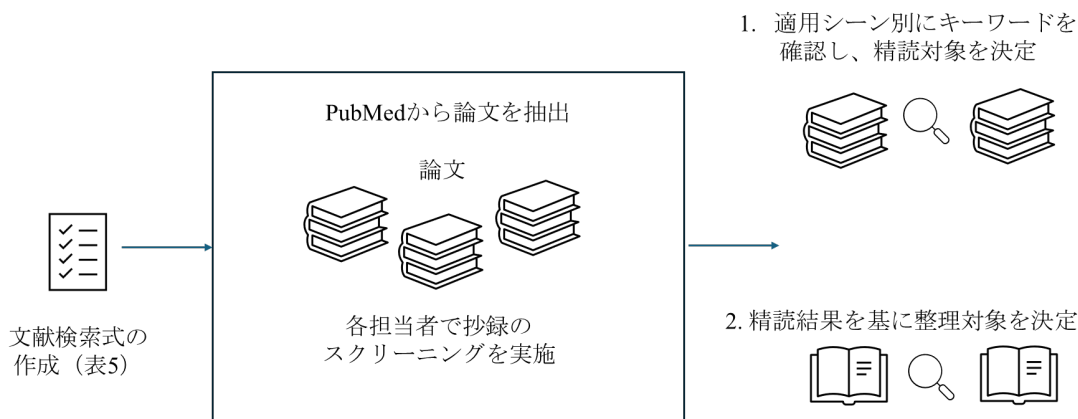


図 4. 調査方法の概要

表 6. 本調査で用いた文献検索式

(“real-world data” OR “real world data” OR “real-world evidence” OR “real world evidence” OR RWD OR RWE) AND (“Artificial Intelligence”[Mesh] OR “Machine Learning”[Mesh] OR “Natural Language Processing”[Mesh] OR “artificial intelligence” OR “machine learning” OR “natural language processing” OR “large language model” OR LLM OR tokenization OR tokenization OR “digital twin” OR NLP) AND (“Clinical Trials as Topic”[Mesh] OR “Drug Development”[Mesh] OR “clinical trial” OR “clinical trials” OR “drug development” OR “clinical development”) AND (“2020”[dp] : “2025”[dp])

表 7. 本調査で該当した論文における各適用シーンに関連したキーワード

適用シーン	キーワード
データ収集	NLP、Social media、EHR、SNOMED、Data repository、AI、ML、wearable sensor/devices、automated registry、Tokenization
データ生成/管理	Social media、EHR、ML、LLM (Generative AI)、Digital twin、EDC、ML、synthetic data、AI、ML、NLP
統計解析	EHR、Target trial emulation、causal inference、latte knowledge graph differential privacy、federated learning、imaging RWD、computational drug re-purposing、AI、ML

3.2 調査結果

調査結果のフローチャートを図 5 に示した。229 報が文献検索により抽出され、最終的に 36 報が評価対象となった。また、評価対象の書誌情報を Appendix 2 の補足表 2 に整理した。

評価対象の中から、「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」の各シーンが抱える課題を解決することが期待される技術の中で、日本の臨床開発分野では汎用されていない技術、あるい

は論文の中で頻りにキーワードとして表れる技術を選定した。「データ収集」、「データ生成/管理」のシーンでは、臨床開発分野では Tokenization と Digital twin を選定した。「統計解析」のシーンでは、「データ収集」も含み、今回の評価対象の論文で多くみられた、大規模言語モデル (Large Language model : LLM) / 自然言語処理 (Natural Language Processing : NLP) + 因果推論 (今回は、因果推論の中でも TTE に注目) の組み合わせを選定した。

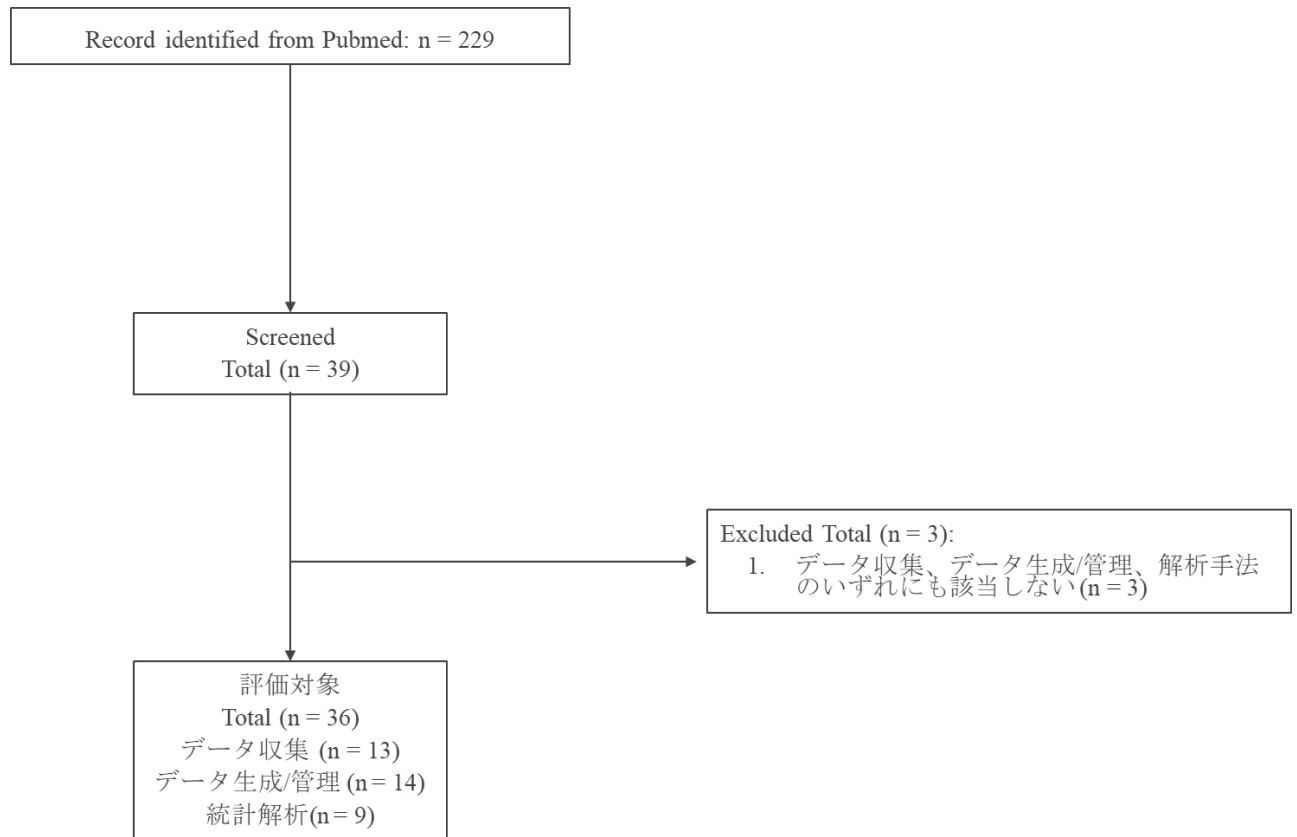


図 5. 革新的技術の評価対象に関するフローチャート

3.2.1 注目した技術と利用経緯

3.2 で選定した技術（Tokenization、Digital twin、LLM/NLP +因果推論）を RWD の「データ収集→データ生成/管理→統計解析」の3つのプロセスにマッピングした概念図を図6に示した。

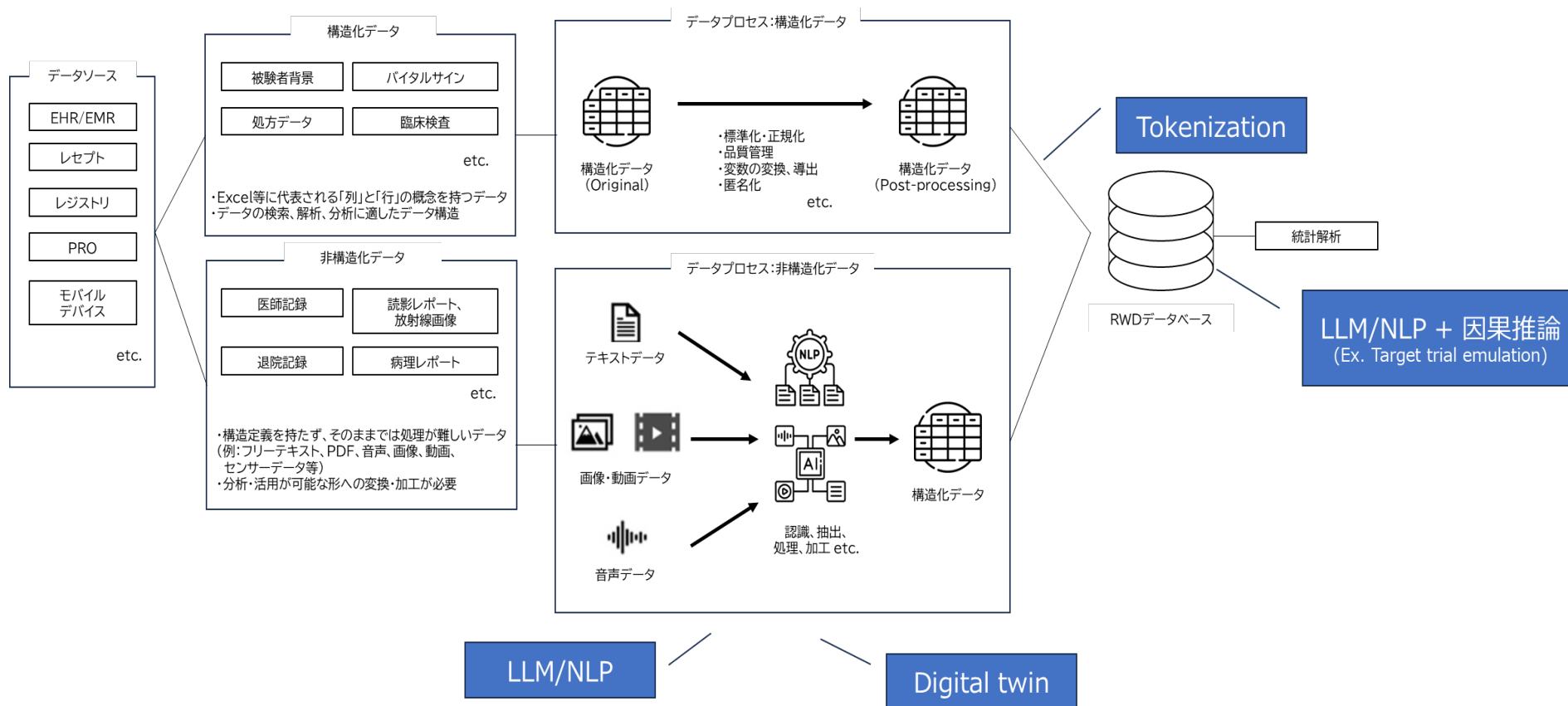


図 6. 本調査で注目した技術の活用シーン

3.2.1.1 Tokenization

3.2.1.1.1 概要³³

Tokenization は、個人情報適切に管理するため、不可逆的な暗号化機能を使用して、同一個人のマッチング・連結に用いるための「Token」を割り当てる方法である（図7）。これにより、異なるデータソース（Ex. RWD 同士の連結だけではなく、臨床試験 + Claim、臨床試験 + Registry）であっても暗号化に最小限必要な情報が揃っていれば、データソースの連結を実現することが可能となり、RWD の課題の一つである、目的達成に必要な収集項目の不足等を克服することが期待される。Token の作成は、通常、セキュリティが頑健な環境下で実施されるため、利用者に個人情報がわたることなく、完全な患者の追跡を実現することが可能な技術である。Token 生成には、各データソースで個人の識別子（Ex. 生年月日、性別、郵便番号など）を使用し、データソースに関係なく、同じ Token を個人の記録に割り当てることができる。曖昧一致に確率モデルを適用する確率的マッチングを利用して、個人を一致させることが可能となっているが、Tokenization 自体が連結技術として完璧なものではなく、組み合わせる個人情報の種類によっては、異なる患者同士の連結や Token の再現性が低いことが示唆されている。これらを回避して精度の高い Tokenization を実施するために、同一個人で複数の Token (multiple token) を持たせて、確率的マッチングを行い、精度の向上を図っている。

このように、Tokenization を用いることで、RWD だけでなく、RCT と RWD のデータを連結し、RCT のような実験環境から、実臨床環境下まで一貫通貫に必要な臨床情報を確認することが可能である。一方で、Tokenization を用いることで、情報量が増えるため、個人の再識別リスクがあがることも想定されるが、Eckrote らは、個人の特定について、Tokenization のプロセスで再特定されるリスクがないか、偽陽性や偽陰性等を算出し性能評価を実施することで、患者を再特定するリスクがほとんどないことを示唆している³³。仮に評価により特定のリスクが存在する場合は、データをマスキングする等の処置を行い（Ex. 年齢をカテゴリーに置き換える）個人のプライバシーを守るリスク軽減策が実施されている³⁴。

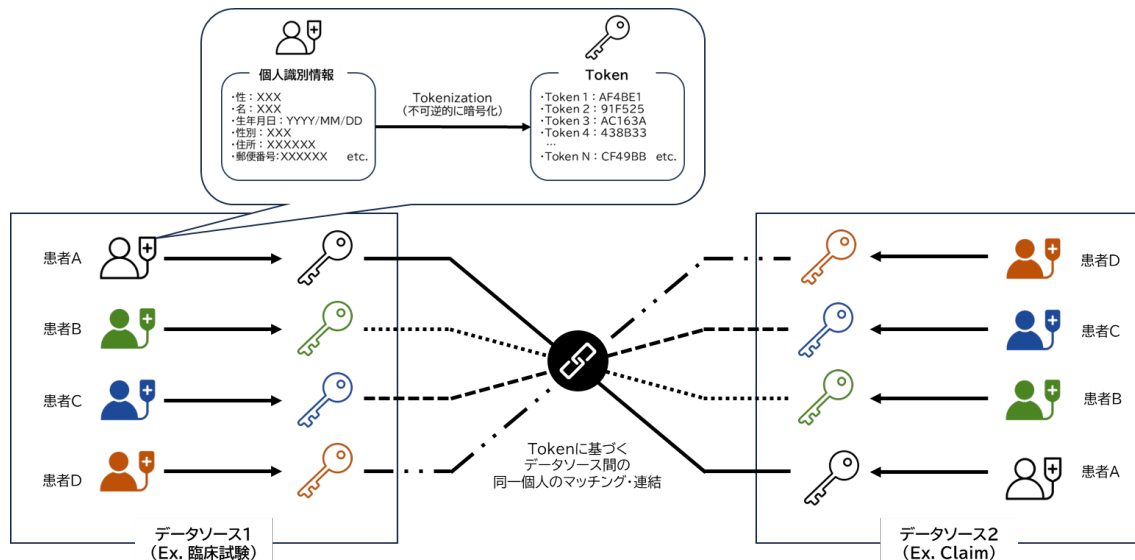


図 7. Tokenization の概念図

3.2.1.1.2 活用事例

今回の調査対象の中に明らかに Tokenization の技術を用いたことがわかる具体事例はなかった。想定される活用事例としては、①RWD のバリデーション、②長期的な追跡とアウトカムの捕捉、③外部対照デザインでの患者背景の担保の 3 つがある。①RWD のバリデーションでは、今回の評価対象外の論文であるものの、RCT として、医療資源利用 (Healthcare Resource Utilization: HCRU) のデータを EDC に入力するのではなく、Tokenization の技術を用いて Claim から直接収集する事例が存在している³⁵。また、②長期的な追跡とアウトカムの捕捉に関しては、今まで実施施設に長期的な追跡と最終的な転帰確認を求めていたが、Tokenization を用いることで、患者の転帰を追跡できる信頼性の高いデータソース (Ex. 入院状況を追跡するためのレセプトデータ、死亡を追跡するための公的データ) との連結を可能にすることが期待されている³³。③外部対照デザインでの患者背景の担保に関しては、RWD を比較対照群とするような外部対照の試験デザインで、測定方法が異なるために比較可能性が完全に担保できない課題があるが、Tokenization を用いることで、治験薬群で、RCT と RWD が連結されている症例を用いて、患者背景の外部検証を実施することが期待されている³³。

3.2.1.2 Digital twin

3.2.1.2.1 概要

Digital twin は、RWD の「データ生成/管理」の課題の一つである「目的に応じたデータの不足や症例不足」に対して、目的に合致したデータを生成し、再利用することを可能にする技術である。Digital twin は、現実世界の状況やシステムを仮想空間上に再現したモデルとして、経年的な個人データや遺伝子情報のような複数の詳細な特徴をもつ多次元データをモデル化し、仮想的な

被験者データを提供する技術である³⁶。Digital twin を用いた臨床試験の文脈では、プラセボまたは標準的な治療を受ける場合の患者内・患者間の変動を考慮して、疾患が時間の経過とともにどのように推移するかシミュレーションすることができる。これらのシミュレーションにより、仮想的な患者プロファイルを生成し、historical control arm の構築や、被験者が無作為に対照群に割り当てられた場合、治験全体でどのような推移を辿るか予測することが可能となる³⁷。これらの結果は、臨床試験の計画段階で成功確率の予測に用いられており、臨床試験全体の効率性を改善することが報告されている³⁷。一方で、患者レベルの Digital twin を作成することは、機械やシステムと異なり、遺伝子、環境、生活習慣等、患者固有の特性を持ち、多数の要因の影響を受けるため、非常に複雑なモデルになり、予測精度の変動が大きく、予測精度が低くなりうる等の弱みも挙げられている³⁷。

3.2.1.2.2 活用事例

Digital twin に関する事例として、EMA で Unlearn.AI 社が開発した TwinRCT という Digital twin を用いた Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA) という手法が提供されている (図 8 参照)^{36,38}。PROCOVA は、Digital twin に基づいた統計手法として、規制当局が世界で初めて適格性を評価し、有効と評価された共変量調整方法の 1 つであり、試験効率の改善を図ることが期待されている。

手順の概要は、初めに、他研究も含む過去の患者データから、対照群の治療下 (Ex.プラセボ) でのアウトカムを予測するモデルを開発・検証する。本モデルと、臨床試験に組み入れられた各被験者の患者背景データを用いて、すべての被験者について対照治療下の潜在的な転帰の予測 (Digital Twin) を得る。その後、実際に実施した RCT の被験者追跡完了後、統計解析の段階で、Digital twin により得られた予後予測スコアを用いて共変量調整を行い、治療効果を推定する方法である³⁸。汎用性も高く、予測モデルを開発・検証した解析担当者と実際の試験の解析担当者を分けることで、恣意性の排除やデータのアクセス権の制御 (分離) 等の対応が可能となる。詳細は、EMA から発出された Qualification opinion 等に譲る^{38,39}。また、今回の評価対象の論文ではないが、2025 年 11 月には、既に終了した臨床試験を題材に、PROCOVA を適応させることで、Digital twin が治療効果のばらつきの低減やサンプルサイズの削減に寄与することが実例を用いて報告され、臨床試験の効率化の改善も期待されている⁴⁰。

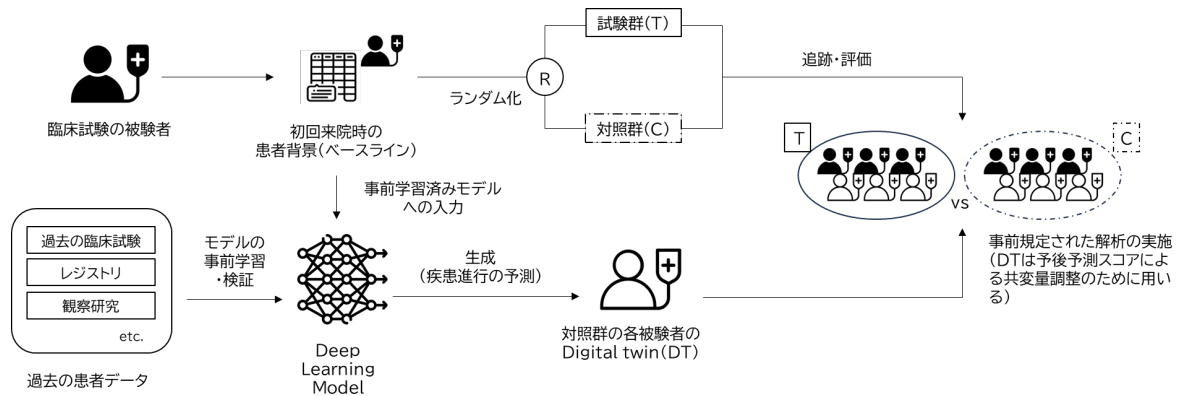


図 8. PROCOVA の概念図 40,41

3.2.1.3 LLM/NLP + Target trial emulation (TTE)

3.2.1.3.1 概要

LLM/NLP と因果推論それぞれは革新的な技術ではないが、RWE を創出する上で、「本来、使用したい临床上重要なデータが取得できていない」、「データがないために、交絡やバイアスを考慮できない」という課題を解決するために、これらの技術を組み合わせることが有益である。図 6 の通り、LLM/NLP を用いて、テキストや画像などの非構造化データも含めて、試験に必要なデータを収集し、解析しやすいデータ構造にした上で、因果推論という適切な手法を用いて、試験・解析計画を立案し、解析することが可能となる。因果推論に関して近年、RWD を用いた観察研究の課題に対処するための有効なフレームワークとして、TTE が提唱されている。TTE は、関心のある因果的な問いに答え得る理想的なプラグマティック RCT を 標的試験と考え、それを利用可能な観察データを用いて、可能な限り明示的に模倣 (Emulate) するアプローチを指し、標的試験のプロトコル設計と、それを利用可能な観察データを用いて明示的に模倣するという 2 段階のプロセスから構成される。詳細は、Fukasawa らの論文に譲る⁴²。AI と因果推論の組み合わせは、RWD の「データ収集」、ならびに「統計解析」で重要な位置づけとなりつつあり、今回の評価対象の論文でも、これら 2 つの技術を組み合わせた事例が見られた。一方で、TTE フレームワークは、研究デザインに起因するバイアスを回避する点で有用ではあるが、データそのものの限界から生じるバイアス・交絡を排除するものではない⁴²。従って、LLM/NLP と TTE フレームワークを組み合わせる場合においても、利用するデータソースに対する十分な理解を持つ必要がある点に変わりはないことに、留意が必要である。

3.2.1.3.2 活用事例

Mayo Clinic Platform の EHR を用いて、過去に実施された Phase 3 試験 (Ex. WARCEF 試験 : Warfarin vs Aspirin の比較試験) が再現可能かを調査した論文では、構造化データだけでなく、医師の経過記録に関しても、NLP という AI の手法の 1 つを用いて、必要な情報を抽出した。そのあ

と、TTE フレームワークに従って解析を実施し、実際の臨床試験に点推定値ならびに結果の方向性を再現した事例がある⁴³。がん領域では非構造化データの活用が進んでいるが、今回の評価対象の論文に活用事例は存在しないものの、RWD から適切な結論を得るためには、機械学習や NLP 等の AI を駆使した上で、TTE フレームワークのような因果推論を適用させるべきと言及されている⁴⁴。この他にも、TTE フレームワークを用いて今まで RCT で除外されていた妊婦や乳幼児に対する実臨床下のデータを蓄積して、解析することで、妊婦や乳幼児に関する安全性に関する十分なエビデンスギャップを埋めることが期待されている⁴⁵。

3.3 考察

今回、論文調査にて候補となる先進的なアプローチを検討し、対象となる技術を選定して詳細に調査することで、臨床試験や臨床研究の分野で、「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」のそれぞれのシーンで革新的技術が用いられていることが明らかとなった。今回注目した技術を用いることで、必要な症例数や収集項目の不足を克服し、交絡やバイアスを適切に考慮した上で、治療効果を推定することが期待される。これにより、FDA の承認事例調査（2.2.1 章、Appendix 1 参照）の Limitation で上位にあがった、残余交絡 / 未測定交絡や、統計的検出力の不足を緩和し、適切な治療効果を推定し、承認申請の意思決定に RWE がより活用しやすい環境になると考えられる。

一方で、今回注目した 3 つの技術を日本へ導入するには課題も存在している。Tokenization については、欧米を中心にデータ連結に関する環境整備が進んでいるのに対し、日本では関連法規制と実務のつながりが複雑であり、規制当局、法律専門家等のステークホルダーも含めた更なる議論・整備が必要な段階である。また、日本は公的 DB のような個人情報保護法以外の法律で特例的にデータの連結が可能となっている RWD を除いて、日本の個人情報保護法上、個人情報を含むデータ同士を連結するためには本人の同意取得を要する点も留意が必要である。現状の代替案として、次世代医療基盤法下で認定作成事業者が異なるデータソースの連結を実施する方法が挙げられる。また、2025 年 12 月 5 日には、改正医療法が成立し、次世代医療基盤法下の RWD だけでなく、厚生労働省が保有する公的 DB でも、仮名化での利用が可能となる法的根拠が整備された⁴⁶。これにより、利用できるデータの粒度の種類（匿名加工、仮名加工）を拡大しながら、異なるデータソース間の連結が進んでいる。一方で、次世代医療基盤法等にも課題は残っており、一次利用側の医療機関側の負担やインセンティブ不足、利用者側の事業者認定の負担、データ収集・利活用に関する事例不足等が挙げられる。日本でもこれら課題を踏まえ、RWD を活用することのグラウンドデザインの整備も並行して議論⁴⁷されているが、全体像に関する議論だけでなく、具体的な連結手法やユースケースに関する議論を進めることが引き続き重要である。

Digital twin については、我々の知る限り、日本の臨床試験や承認申請へ用いられた具体的な事例は存在しない。これらの背景には、Digital twin をはじめ、機械学習の手法は、元となる教師デ

データの充足性と量に大きく依存する。臨床試験として必要な項目を網羅したデータを Digital twin として日本で利用するためには、法整備含め、道半ばの状況である。Digital twin による結果だけで医薬品の承認申請を行うことは、Digital twin による結果が信頼できるのかという社会的な疑念が生じうる可能性もあり、国民への説明も必要になるであろう。一方で、Digital twin の最初の活用として、PROCOVA のように既存の臨床試験と過去の臨床試験データ等を組み合わせて利用することは、企業としても活用障壁が低く、規制当局的としても抵抗感は低いと考えられる。

LLM/NLP+因果推論については、因果推論の手法よりも、LLM/NLP でどのようにデータを収集して品質を確保するかという点が課題になると考えられる。特に、電子カルテシステムや医療情報システムベンダー間で共通化・標準化されている入力項目が少なく、また同一ベンダーでも病院ごとに電子カルテの項目のカスタマイズが進んでいるため、1つのモデルの適用で、様々な病院の診療情報の抽出と構造化を実施することは、現実的に困難であろう。改正医療法⁴⁷に基づいた、効率的な医療提供体制の構築を促進するための電子カルテの標準化等の検討や、情報連携基盤の構築が謳われているが、これらの検討過程で医療従事者が利用しやすい環境であると同時に、二次利用を見越した具体的な利用範囲・データや解析環境の仕様設計についてユースケースを基に検討すべきであろう。

一方で、臨床試験の患者登録では、日本でも LLM の活用が始まっている。名古屋大学医学部付属病院等は、約 1,800 名の診療データに対して LLM を用いて非構造化データの構造化を約 90% の精度で実現した⁴⁸。その構造化したデータを基に、過去に実施済の 3 つの治験で候補患者のスクリーニングを実施したところ合計 42 名が抽出され、そのうち実際に適格となった患者が 27 名いた。タイムリーな患者リクルートメントは、競合的な新薬開発環境での臨床試験の成功に重要な因子である。このように、RWD と LLM/NLP を組み合わせることで、エビデンスの創出や臨床開発の様々な場面で活用を検討していくことが有益である。

日本で革新的技術を承認申請や臨床試験に利用していくためには、段階的な導入に加え、産官学共同でのレギュラトリーサイエンスに関する研究・実証を推進することも重要であると考えられる。机上での評価だけでなく、具体的なユースケースを踏まえ、日本で適用する上での利点や改善点を整理することで、更に RWE が将来の承認申請に利活用されることが期待される。

4 おわりに

本成果物では、FDA における RWE を用いた承認申請事例調査ならびに、臨床開発や臨床研究の分野で、RWD の「データ収集」、「データ生成/管理」、「統計解析」に関して、革新的な技術の適用状況と概要調査の結果を整理した。

承認申請事例では、RWE がどのような RWD を用いて、どのような目的、解析手法が適用されているかを調べた結果、多種多様な目的で利用されていることが明らかとなった。これらの結果から、RWE は承認申請におけるエビデンスの補助として有用であるものの、その利用には Gold

standard は存在せず、適応症、薬剤プロファイル、アウトカム等を踏まえ、目的にあった対応をする必要があることが分かった。

革新的技術では、2020-2025 年の臨床開発や臨床研究に関連する論文で、Tokenization、Digital twin、LLM/NLP + TTE を取り上げて概要と活用事例を調査した。これらの技術は既に適用事例も存在しており、本邦で活用を検討するために、法整備への議論や信頼性の確保等に時間をかけすぎると、世界的に置いていかれる可能性もある。企業は自ら挑戦して事例を作り、規制当局とも積極的に活用を模索し、規制当局 - 企業の双方で具体的な議論を交わすことが重要である。

これら 2 つの調査を通じて見えた、新たな RWE 及び RWD の活用方法を参考に、課題を克服し、医薬品開発で RWE が幅広く活用される環境の早期実現に貢献していきたい。

5 参考文献

1. FDA, Real-World Evidence, <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> (Accessed on Mar 5th 2026)
2. Cave, Alison, Xavier Kurz, and Peter Arlett. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019; 106(1): 36–39.
3. PMDA, 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について, <https://www.pmda.go.jp/files/000239821.pdf> (Accessed on Mar 5th 2026)
4. Togo, Kanae, and Naohiro Yonemoto. Real World Data and Data Science in Medical Research: Present and Future. *Japanese Journal of Statistics and Data Science*. 2022; 5(2): 769–781.
5. Vaghela, Shailja, Kaniz Afroz Tanni, Geetanjoli Banerjee, and Vanja Sikirica. A Systematic Review of Real-World Evidence (RWE) Supportive of New Drug and Biologic License Application Approvals in Rare Diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024; 19(1): 117.
6. Feinberg, Bruce A., Ajeet Gajra, Marjorie E. Zettler, Todd D. Phillips, Eli G. Phillips Jr, and Jonathan K. Kish. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value in Health*. 2020; 23(10): 1358–1365.
7. Alipour-Haris, Golnoosh, Xinyue Liu, Virginia Acha, Almut G. Winterstein, and Mehmet Burcu. Real-World Evidence to Support Regulatory Submissions: A Landscape Review and Assessment of Use Cases. *Clinical and Translational Science*. 2024; 17 (8): e13903.
8. Bachinger M, Jankowski MA, Kesselheim AS, Krüger N. Real-world evidence in drug approvals at the European medicines agency. *JAMA Netw Open*. 2025; 8(11): e2542041.
9. Okami S, Shimotsumagari K, Sadatsuki Y. Evolving real-world data and evidence use for new drugs and regenerative medical products approvals in Japan-an analysis of the 6-year trend. *Clin Pharmacol Ther*. 2025; 118(6): 1405-1421.
10. Feinberg, Bruce A., Ajeet Gajra, Marjorie E. Zettler, Todd D. Phillips, Eli G. Phillips Jr, and Jonathan K. Kish. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value in Health*. 2020; 23(10): 1358–1365.
11. FDA, Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory> (Accessed on Mar 5th 2026)
12. FDA, Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products> (Accessed on Mar 5th 2026)
13. FDA, Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug> (Accessed on Mar 5th 2026)

14. Hennessy, Sean, Yoshiko Atsuta, Sanna Hill, Lembit Rägo, Juhaeri Juhaeri, and Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Group XIII. Real-World Data and Real-World Evidence in Regulatory Decision Making: Report Summary from the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Group XIII. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2025; 34(3): e70117.
15. Asano J, Sugano H, Murakami H, Noguchi A, Ando Y, Uyama Y. PMDA perspective on use of real - world data and real - world evidence as an external control: Recent examples and considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2025; 117(4): 910-919.
16. Wang, Shirley V., Simone Pinheiro, Wei Hua, Peter Arlett, Yoshiaki Uyama, Jesse A. Berlin, Dorothee B. Bartels, Kristijan H. Kahler, Lily G. Bessette, and Sebastian Schneeweiss. StaRT-RWE: Structured Template for Planning and Reporting on the Implementation of Real World Evidence Studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2021; 372: m4856.
17. Wang, Shirley V., Anton Pottegård, William Crown, Peter Arlett, Darren M. Ashcroft, Eric I. Benchimol, Marc L. Berger, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of Hypothesis Evaluating Real-World Evidence Studies on Treatment Effects: A Good Practices Report of a Joint ISPE/ISPOR Task Force. *Value in Health*. 2022; 25(10): 1663–1672.
18. ICH, ICH M14 Step4 Final version, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M14_Step4_Final_Guideline_2025_0905.pdf (Accessed on Mar 5th 2026)
19. ICH, ICH E6(R3) Annex2 Step 2 draft guidance, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Annex%202_Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf (Accessed on Mar 5th 2026)
20. ICH, E23 EWG Considerations for the Use of Real-World Evidence (RWE) to Inform Regulatory Decision Making with a Focus on Effectiveness of Medicines -Final Concept Paper https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E23_EWG_Concept_Paper_MCEndorsed_2025_1112.pdf (Accessed on Mar 5th 2026)
21. FDA, Drugs@FDA, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (Accessed on Jan 16th 2026)
22. FDA, New Drug Therapy Approvals 2023 <https://www.fda.gov/media/175253/download?attachment> (Accessed on Mar 5th 2026)
23. FDA, New Drug Therapy Approvals 2024 <https://www.fda.gov/media/184967/download?attachment> (Accessed on Mar 5th 2026)
24. FDA, 2024 Biological License Application Approvals <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/2024-biological-license-application-approvals> (Accessed on Mar 5th 2026)
25. FDA, 2024 Biological License Application Supplement Noteworthy Approvals <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/2024-biological-license-application-supplement-noteworthy-approvals> (Accessed on Mar 5th 2026)
26. FDA, 2023 Biological License Application Approvals <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/2023-biological-license-application-approvals> (Accessed on Mar 5th 2026)
27. FDA, 2023 Biological License Application Supplement Noteworthy Approvals <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/2023-biological-license-application-supplement-noteworthy-approvals> (Accessed on Mar 5th 2026)
28. FDA, FDA use of Real-World Evidence in Regulatory Decision Making <https://www.fda.gov/science-research/real-world-evidence/fda-use-real-world-evidence-regulatory-decision-making> (Accessed on Mar 5th 2026)
29. Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al. Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants <2 months of age: A case-control evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(12): 1977-1983.
30. Fong SL, Utidjian L, Kaur M, et al. Safety of intravenous lacosamide in hospitalized children and neonates. *Epilepsia*. 2023; 64(9): 2297-2309.
31. 石井学., 阪本亘., 東郷香苗, et al. リアルワールドデータの承認申請利用における日米の関連規制と利用事例. *RS 学会誌*. 2021; 11(1): 27-41.
32. Purpura CA, Garry EM, Honig N, Case A, Rassen JA. The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications. *Clin Pharmacol Ther*. 2022; 111(1): 135-144.

33. Eckrote MJ, Nielson CM, Lu M, et al. Linking clinical trial participants to their U.S. real-world data through tokenization: A practical guide. *Contemp Clin Trials Commun.* 2024; 41: 101354.
34. Walters C, Langlais CS, Oakkar EE, Hoogendoorn WE, Coutcher JB, Van Zandt M. Implementing tokenization in clinical research to expand real-world insights. *Front Drug Saf Regul.* 2025; 5: 1519307.
35. NajafZadeh M, Fernández Oromendia A, Burcu M, et al. Linkage of clinical trial data to routinely collected data sources: A scoping review. *JAMA Netw Open.* 2025; 8(4): e257797.
36. Terranova N, Venkatakrishnan K. Machine learning in modeling disease trajectory and treatment outcomes: An emerging enabler for model-informed precision medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2024; 115(4): 720-726.
37. Vidovszky AA, Fisher CK, Loukianov AD, et al. Increasing acceptance of AI-generated digital twins through clinical trial applications. *Clin Transl Sci.* 2024; 17(7): e13897.
38. EMA, Qualification opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™) https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-prognostic-covariate-adjustment-procovatm_en.pdf (Accessed on Mar 5th 2026)
39. Oldeland J., Beuermann J., Ecker C, Digital twins and PROCOVA – a compromise for HTA? [20240625-digital-twins-an-procova-38pt.ai](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-prognostic-covariate-adjustment-procovatm_en.pdf) (Accessed on Mar 5th 2026)
40. Wang D, Florian H, Lynch SY, et al. Using AI-generated digital twins to boost clinical trial efficiency in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2025; 11(4): e70181.
41. STAT, RCTs with prognostic digital twins overcome the limitations of external control arms <https://www.statnews.com/sponsor/2022/11/09/rcts-with-prognostic-digital-twins-overcome-the-limitations-of-external-control-arms/> (Accessed on Mar 5th 2026)
42. Fukasawa T, Shinozaki T. Target trial emulation : A framework for strengthening causal inference in observational studies. *Jpn J Pharmacoepidemiol/Yakuzai Ekigaku.* 2025;(30.e4):30.e4.
43. Li X, Rajaganapathy S, Hu X, et al. Emulating clinical trials with the Mayo Clinic Platform: Cardiovascular research perspective. *medRxiv.* 2025. [https://doi.org/10.1101/2025.03.19.25324271]
44. Berger ML, Ganz PA, Zou KH, Greenfield S. When will real-world data fulfill its promise to provide timely insights in oncology? *JCO Clin Cancer Inform.* 2024; 8(8): e2400039.
45. Hu YJ, Said JM, Cheong JLY. Rethinking medication safety in pregnancy and infancy: How target trial emulation and real-world data bridge the evidence gap. *J Clin Epidemiol.* 2025; 181: 111747.
46. 厚生労働省, 医療法等の一部を改正する法律案の概要, <https://www.mhlw.go.jp/content/001601149.pdf> (Accessed on Mar 5th 2026)
47. 内閣府 健康・医療戦略推進事務局, 医療等情報の利活用の推進に関する検討会（第1回）資料2 今後の検討の進め方について, <https://www8.cao.go.jp/iryuu/studygloup/20250903/pdf/s-2.pdf> (Accessed on Mar 5th 2026)
48. 国立大学法人東海国立大学機構, プレスリリース, <https://www.thers.ac.jp/news/upload/d8e794920b1fe5c825cefb3f059d215c.pdf> (Accessed on Mar 5th 2026)

6 Appendix

6.1 Appendix 1

補足表 1. 評価対象薬剤の申請資料における RWE の活用用途背景*

評価観点	Category	Number	%
申請用途	新規適応	16	69.6%
	適応追加	7	30.4%
適応症	Oncology	3	13.0%
	Biopharma	20	87.0%
希少疾病用 医薬品の指定	該当	11	47.8%
	非該当	12	52.2%
データソース	Claim	1	4.2%
	EHR	2	8.3%
	Registry	6	25.0%
	Linked RWD	0	0.0%
	Research	11	45.8%
	Other	1	4.2%
	Unknown	3	12.5%
データ収集方法	Primary data collection	12	50.0%
	Secondary data collection	9	37.5%
	Hybrid data collection	1	4.2%
	Not described	2	8.3%
利用目的	Primary evidence	11	45.8%
	Supportive evidence	9	37.5%
	Disease context	2	8.3%
	Other	0	0.0%
	Not described	2	8.3%
解析手法	Descriptive	1	4.2%
	Comparative	17	70.8%
	Not described	6	25.0%
FDA からの RWE に関する見解	Positive	12	52.2%
	Negative	5	21.7%
	Not described	6	26.1%
Limitation	Not described	5	14.7%
	Hypotheses were not pre-specified	2	5.9%
	Residual confounding / Unmeasured confounding	7	20.6%
	Insufficient statistical power	4	11.8%
	Outcome misclassification	2	5.9%
	Limited generalizability	2	5.9%
	Differences in index dates and/or follow-up	2	5.9%
	Missingness	1	2.9%
	Same subjects are included across RWD	1	2.9%
	Heterogeneity within the disease	2	5.9%

評価観点	Category	Number	%
	Difference in outcome	1	2.9%
	Retrospective data collection	2	5.9%
	Selection bias	3	8.8%

*: カテゴリー内の複数選択を許容した

6.2 Appendix 2

補足表 2. 評価対象の書誌情報

文献タイトル	適用シーン	キーワード
Crowdsourcing Adverse Events Associated With Monoclonal Antibodies Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide Signaling for Migraine Prevention: Natural Language Processing Analysis of Social Media	データ生成/管理	Social media
Fitness-for-use of Retrospective Multicenter Electronic Health Records to Conduct Outcome Analysis for Pediatric Ulcerative Colitis	データ解析	EHR、BART (Bayesian additive regression trees)
Emulating Clinical Trials with the Mayo Clinic Platform: Cardiovascular Research Perspective	データ収集	EHR、NLP
On using electronic health records to improve optimal treatment rules in randomized trials	データ解析	EHR、machine learning
Rethinking Medication Safety in Pregnancy and Infancy: How Target Trial Emulation and Real-World Data Bridge the Evidence Gap	データ解析	target trial emulation
Remdesivir associated with reduced mortality in hospitalized COVID-19 patients: treatment effectiveness using real-world data and natural language processing	データ収集	SNOMED、EHRRead
Automated Electronic Health Record-Based Tool for Identification of Patients With Metastatic Disease to Facilitate Clinical Trial Patient Ascertainment	データ生成/管理	EHR、ML
Augmenting Insufficiently Accruing Oncology Clinical Trials Using Generative Models: Validation Study	データ生成/管理	EHR、LLM (Generative AI)
Advancing the Use of Longitudinal Electronic Health Records: Tutorial for Uncovering Real-World Evidence in Chronic Disease Outcomes	データ解析	EHR、causal inference、LATTE、Knowledge graph
The Danish Lymphoid Cancer Research (DALY-CARE) Data Resource: The Basis for Developing Data-Driven Hematology	データ収集	EHR、Data repository
Best practices in the real-world data life cycle	データ生成/管理	NLP
Natural History and Real-World Data in Rare Diseases: Applications, Limitations, and Future Perspectives	データ生成/管理	NLP、Data linkage
Digital Health Technology for Real-World Clinical Outcome Measurement Using Patient-Generated Data: Systematic Scoping Review	データ収集	DHT
When Will Real-World Data Fulfill Its Promise to Provide Timely Insights in Oncology?	データ収集	AI/ML、NLP
Linking clinical trial participants to their U.S. real-world data through tokenization: A practical guide	データ収集	Tokenization (Clinical Trial Data と RWD の linkage)
Using artificial intelligence to identify patients with migraine and associated symptoms and conditions within electronic health records	データ生成/管理	NLP

文献タイトル	適用シーン	キーワード
The Next Horizon of Drug Development: External Control Arms and Innovative Tools to Enrich Clinical Trial Data	データ収集	differential privacy、tokenization
Identification and Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Toxicities From Electronic Health Records Using Natural Language Processing	データ生成/管理	NLP
Video-based assessments of activities of daily living: generating real-world evidence in pediatric rare diseases	データ収集	DHT
Machine Learning in Modeling Disease Trajectory and Treatment Outcomes: An Emerging Enabler for Model-Informed Precision Medicine	データ生成/管理	Digital twin
Increasing acceptance of AI-generated digital twins through clinical trial applications	データ生成/管理	Digital twin
Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities	データ解析	Target trial emulation、differential privacy、federated learning
Applications of quantitative social media listening to patient-centric drug development	データ収集	quantitative social media listening
Anomaly Detection Algorithm for Real-World Data and Evidence in Clinical Research: Implementation, Evaluation, and Validation Study	データ生成/管理	EDC、Registries、ML
Unlocking the potential of synthetic patients for accelerating clinical trials: Results of the first GIMEMA experience on acute myeloid leukemia patients	データ生成/管理	Synthetic data、AI、EHR、ML
Modeling tumor size dynamics based on real-world electronic health records and image data in advanced melanoma patients receiving immunotherapy	データ解析	imaging RWD、ML
Using wearable sensors and machine learning to assess upper limb function in Huntington's disease	データ収集	wearable sensor/devices、ML
Lessons on the use of real-world data in medical device research: findings from the National Evaluation System for Health Technology Test-Cases	データ収集	NLP
The future of medicine: an outline attempt using state-of-the-art business and scientific trends	データ生成/管理	AI、ML
Application of machine learning methods to bridge the gap between non-interventional studies and randomized controlled trials in ophthalmic patients with neovascular age-related macular degeneration	データ解析	ML
Optimizing Clinical Trial Eligibility Design Using Natural Language Processing Models and Real-World Data: Algorithm Development and Validation	データ収集	NLP
Using Social Media as a Source of Real-World Data for Pharmaceutical Drug Development and Regulatory Decision Making	データ収集	Social Media
A nationwide registry for recurrent urolithiasis in the upper urinary tract - The RECUR study protocol	データ収集	automated registry

文献タイトル	適用シーン	キーワード
Identifying indications for novel drugs using electronic health records	データ解析	EHR、Computational drug re-purposing
Improving Clinical Trial Participant Prescreening With Artificial Intelligence (AI): A Comparison of the Results of AI-Assisted vs Standard Methods in 3 Oncology Trials	データ解析	AI、ML、EHR
Evaluating the robustness of an AI pathfinder application on eligibility criteria in multiple myeloma trials using real-world data and historical trials	データ収集	AI pathfinder

臨床評価部会 2025年度 継続課題対応チーム9

資料作成者

	日本イーライリリー株式会社	波多 昌子	(リーダー)
	アステラス製薬株式会社	高橋 秀之	(サブリーダー)
○	エーザイ株式会社	大道寺 香澄	(サブリーダー)
○*	アストラゼネカ株式会社	古藤 諒	(サブリーダー)
○	アッヴィ合同会社	楠 真依	
	医薬産業政策研究所	富樫 満里子	
	グラクソ・スミスクライン株式会社	安富 優介	(~2026.1)
○	ゼリア新薬株式会社	竹澤 亮	
	中外製薬株式会社	杉山 あゆみ	
○	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	阪本 亘	(~2025.8)
○	バイエル薬品株式会社	長野 敦	(ライティングリード)
	持田製薬株式会社		(~2025.9)
○	アッヴィ合同会社	舩田 優	(2025.11~)
	ヤンセンファーマ株式会社	大手 辰哉	

○：本成果物の作成メンバー
*：本成果物のサブリーダー

監修

部会長 担当	實 雅昭	バイエル薬品株式会社
副部会長	石井 学	田辺ファーマ株式会社
推進委員	東郷 香苗	ファイザー株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 藤森副委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた諸氏に感謝いたします。