

医薬品開発におけるデジタルバイオマーカー (dBM) の活用意義と実務的手順

2023年6月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

タスクフォース1

目次

略語・用語定義一覧表.....	3
1. はじめに.....	4
2. 用語の解説.....	6
2.1. デジタルに関する用語.....	6
2.2. 臨床評価に関する用語.....	6
3. dBM を臨床試験などで使用する意義および目的.....	9
3.1. dBM の特性としての強み.....	9
3.2. dBM の活用場面.....	11
4. dBM を使用して医薬品の承認申請を目指す際の実務的手順.....	15
4.1. 臨床試験の目的に合致する適切な dBM の選択.....	15
4.2. 臨床試験の立案早期における dBM および DHT 使用に関する考慮事項.....	17
4.3. dBM の検証およびバリデーション.....	18
4.4. 臨床試験の実施段階における考慮事項.....	21
4.5. dBM 使用に向けた当局相談.....	24
5. 患者を中心とした臨床評価の考え方を取り入れた dBM の新規開発事例.....	28
6. おわりに.....	30

略語・用語定義一覧表

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
ASCII	American Standard Code for Information Interchange	—
BLA	Biologic License Application	—
COI	Concept of Interest	MAHのうち興味のある評価対象
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative	—
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	FDAの医薬品評価研究センター
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	—
CE	Conformité Européenne	欧州の法律に適合していることの略
dBm	Digital Biomarker	デジタルバイオマーカー
DTx	Digital Therapeutics	デジタル治療
DCT	Decentralized Clinical Trial	分散化臨床試験/医療機関への来院に依存しない臨床試験
DHT	Digital Health Technology	デジタルヘルス技術
DiMe	Digital Medicine Society	—
DMD	Duchenne Muscular Dystrophy	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IND	Investigational New Drug	—
MAH	Meaningful Aspect of Health	患者の健康にとって重要なこと
MVPA	Moderate/Vigorous Physical Activity	中高強度身体活動
NDA	New Drug Application	—
NSAA	North Star Ambulatory Assessment	ノース・スター歩行能力評価
PFDD	Patient Focused Drug Development	患者を中心とした医薬品開発
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PRO	Patient Reported Outcome	患者報告アウトカム
SV95C	Stride Velocity 95th Centile	—
TF	Task Force	タスクフォース
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール

用語	定義
DHT製造業者など	DHT製造業者やその他サービスプロバイダーを含めた第三者

1. はじめに

昨今のデジタル技術の進歩は目覚ましく、センサー技術やデータ転送技術は飛躍的に向上し、スマートフォンなどの汎用コンピューティングプラットフォームも世代を問わず普及しつつある。これらのデジタル技術の進化にあわせ、ヘルスケア領域においても様々な革新がもたらされている。ヘルスケア領域における課題解決に用いられるデジタル技術は Digital Health Technology (DHT) と呼ばれ、近年、診断・治療・予防などの様々な分野で DHT を活用する動きが活発化している。

デジタルバイオマーカー (Digital Biomarker : dBM) は、DHT の活用によって客観的・定量的に収集・測定される生体データである。ウェアラブルデバイスおよびモバイル技術を組み合わせた dBM を活用することで、これまで医療機関の受診が必須であった診断や臨床評価を場所や時間を問わず実施することができる可能性があり、加えて患者の主観に頼らざるを得なかった指標を客観的・定量的に測定できるようになることが期待される。さらに、これまで捉えることが難しかった生体シグナル (微妙な声の変化など) を指標として、患者の症状把握や発症リスクの評価に使用する試みなど dBM は医療データの取得のみならず、診断・治療などの医療の質にも革新を起こす可能性を秘めている¹。

このような背景を踏まえ、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2021 年度タスクフォース 1 では、医薬品開発において dBM がどのように活用されているか、また dBM を活用するうえでの基本要件を調査してまとめている²。一方で、製薬企業が医薬品開発に dBM を採用する意義については整理されておらず、実際に医薬品開発における dBM の使用を想定してみると、デジタル技術に対する薬事規制の議論は未だ発展途上で一貫した枠組みが確立されていないなど、検討すべき課題は多い。

そこで、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2022 年度タスクフォース 1 (本 TF) では、「実際に製薬企業が dBM を利用した臨床試験を実施するには何が必要か」という視点で、dBM 採用の意義を再確認し、どのような準備が必要で、様々な課題にどのように対処すべきか、先行事例や各種ガイドラインを中心に調査した。

本資料では、まず第 2 章において、dBM の議論において重要な用語について解説し、第 3 章では、dBM の活用の出発点となる活用意義について概説した。第 4 章では、dBM を使用して医薬品の承認申請を目指す際に必要な実務的手順について、段階を追って解説した。最後に第 5 章では、最新の考え方を取り入れた dBM の新規開発事例を紹介した。

本資料は主に製薬企業の臨床開発戦略や臨床試験計画に携わる方を対象としており、各企業での dBM の活用促進の一助になることを願う。

なお、本 TF では製薬企業におけるデジタルヘルスをテーマとして、本資料を含め、以下の 3 つの資料を作成した。読者の関心に応じ、相互に参照されたい。

- [デジタルヘルスの現状と課題 –製薬企業が取り組むにあたって–](#)

製薬企業がデジタルヘルス事業に取り組む際の一助となることを期待し、デジタルヘルス全般をスコープとして、製品分類や事例、国内外規制、ビジネス展開などについてまとめた。

- [デジタル治療 \(DTx\) 開発における現状と留意点](#)

DTx の開発プロセスにフォーカスし、法規制や国内外の開発事例を調査し、承認申請データパッケージおよび臨床試験に関する課題と留意点をまとめた。

- 医薬品開発におけるデジタルバイオマーカー (dBM) の活用意義と実務的手順 (本資料)

医薬品開発における dBM にフォーカスし、活用意義を再確認するとともに、先行事例や各種ガイドラインを交え、臨床試験の準備や課題などの実務的手順をまとめた。

参考文献

1. Greenwood T and Nunes N. The coming revolution of voice-based digital biomarkers. ZS White paper. 2022 Jan. [<https://www.zs.com/insights/the-coming-revolution-of-voice-based-digital-biomarkers>] (Accessed Mar 2023)
2. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 「医薬品開発におけるデジタルバイオマーカー(dBM)の利活用と要件」 (2022年4月)
[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/digital_vaio_maker_202204.html]
(Accessed Mar 2023)

2. 用語の解説

本章では、dBM の議論において重要な用語について解説する。

2.1. デジタルに関する用語

- **デジタルバイオマーカー (digital Biomarker : dBM) ^{1,2}**

本資料では dBM を「臨床的な評価を目的に、各種デジタルデバイスを用いて客観的・定量的に収集・測定された生体データ (生理学的データや行動データ)」と定義する。従来収集が難しかった睡眠中の動作や瞬きの計測など、新たな臨床的意義を持つバイオマーカーとしての意味合いも含む。デジタルデバイスを用いて測定される評価項目は、dBM と Clinical Outcome Assessment とに分類する場合もある³が、本資料では Clinical Outcome Assessment として用いる場合も含めて dBM と定義する。

- **デジタルヘルステクノロジー (Digital Health Technology : DHT) ⁴**

医療および関連用途のための汎用コンピューティングプラットフォーム、ネットワークへの接続性、ソフトウェア、および/またはセンサーを使用するシステムと定義する。dBM を測定するためには、DHT を利用する必要がある。具体的には、ウェアラブルデバイスなどのデジタルデバイスで取得されたデータが、汎用コンピューティングプラットフォーム上で処理されることで dBM となる (図 2-1)。

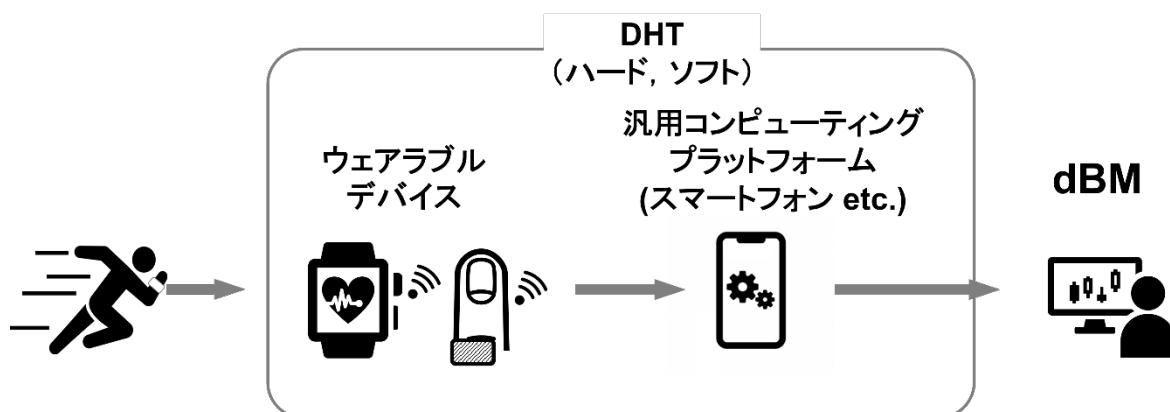


図 2-1 データ取得から dBM が生成されるまでの過程

2.2. 臨床評価に関する用語

治療的介入による健康指標の改善は、その指標が患者にとって重要である場合にのみ有益と考えられる。デジタルデバイスから導出したシグナルの意義を評価するために、以下の4つのレベルの枠組みを活用することが重要である。

- **Meaningful Aspect of Health (MAH)**

患者にとって重要なこと。患者が悪化させたくない、改善したい、あるいは予防したいなど感じる疾患の側面。たとえば、患者が日常生活で自由に歩き自立を維持したいと考えた場合、「歩行活動をおこなう能力」はMAHといえる。

- **Concept of Interest (COI)**

評価しようとしている患者の臨床的、生物学的、身体的、または機能的状態の側面。MAHのうち、実際に測定できる要素。たとえば「歩行活動をおこなう能力」は患者集団に応じて、下肢のバランス、歩行能力、下肢の筋力など複数のCOIを有する場合がある。

- **アウトカム**

患者にとって重要な臨床的側面のうち、評価対象として関心があり、かつ測定可能な特性。MAHを評価するものであり、COIで定義された側面を反映する。たとえば「1日の歩数」「1日の歩行時間」「1週間の歩行回数」が該当する。

- **エンドポイント**

アウトカムを反映させた正確に定義された変数。たとえば「活動モニタリングにおいてベースラインから15%以上低下した被験者の割合」「8週目において1日ごとの平均歩数が6000歩未満の患者割合」が該当する。

具体的には、まず患者にとって重要なMAHを定め、そのうち興味のある評価対象であるCOIを決定する。その後、COIで定義され、かつ測定可能な疾患特性であるアウトカム、およびそれを反映したエンドポイントを定義する。4つのレベルの定義、および歩行機能に関する例を図2-2に示した⁵。dBMを活用するにあたり、MAHやCOIが対象とする疾患と密接に関連し、その改善が患者にとって重要なものである必要がある。

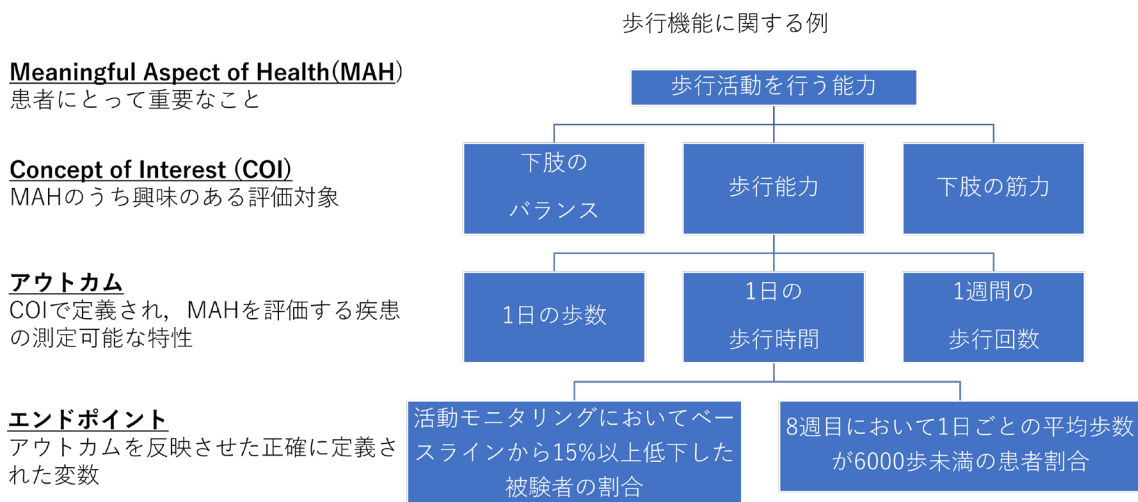


図 2-2 治療的介入の意義からエンドポイント設定までの4レベルの枠組みと歩行機能に関する例

参考文献

1. Digital Biomarkers. Aim and Scope [<https://www.karger.com/Journal/Details/271954>] (Accessed Mar 2023)
2. EMA. Questions and answers: Qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-qualification-digital-technology-based-methodologies-support-approval-medicinal_en.pdf] (Accessed Mar 2023)
3. Vasudevan S, Saha A, Tarver ME, Patel B. Digital biomarkers: Convergence of digital health technologies and biomarkers. NPJ Digit Med. 2022 Mar 25;5(1):36.
4. FDA draft guidance (December 2021), Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>] (Accessed Mar 2023)
5. Manta C, Patrick-Lake B, Goldsack JC. Digital Measures That Matter to Patients: A Framework to Guide the Selection and Development of Digital Measures of Health. Digit Biomark. 2020 Sep 15;4(3):69-77.

3. dBM を臨床試験などで使用する意義および目的

第1章で述べたとおり、dBMにより患者の日常生活における活動や症状を連続的かつ遠隔で評価することができる。また、センサー技術の進歩によりこれまで捉えることが難しかった生体シグナルを客観的かつ定量的に評価することもできるようになってきた。これらのdBMの特性としての強みに加え、ウェアラブルデバイスの普及や分散化臨床試験/医療機関への来院に依存しない臨床試験（Decentralized Clinical Trial：DCT）の登場などの環境変化に伴い、医薬品開発やヘルスケアの分野におけるdBMの可能性に期待が集まっている。本章では、医薬品開発におけるdBMの特性としての強みとその活用場面を事例とともに概説する。

3.1. dBMの特性としての強み

dBMと従来の評価指標の特性を表3-1に示した。dBMは、従来の評価指標とは異なる特性を持っており、これらの特性を活かした臨床評価への活用が期待されている。

表 3-1 dBM と従来の評価指標の特性

		dBM (主にウェアラブルデバイスによる測定を想定)	従来の評価指標 (主に医療機関における種々の検査や臨床機能評価を想定)
測定環境	時間	常時、連続的	受診時、断片的
	場所	場所は問わない	医療機関内に限られる
	場面	日常生活での測定	医療関係者の管理下での測定や評価
データ	客観性 定量性	客観的、定量的（センサーによる生体シグナル測定）	評価指標の種類*により異なる *臨床的イベント、臨床機能評価、検査値など

3.1.1. 患者の日常生活における連続的かつ遠隔での評価

医療機関での検査は、測定精度は高いものの、限られた時点の検査であり、日常生活における症状の変化を評価できないという課題がある。たとえば、運動耐容能を評価する6分間歩行試験では医師の観察下で歩行距離を正確に測定できるが、日常生活とは異なる環境で限られた時間内に評価するため、測定前の活動内容や測定時の患者のモチベーションなど、様々な要因が評価に影響を与えると考えられる。同様に、症状の日内/日間変動が大きい疾患（中枢神経系疾患や精神疾患など）や就寝時に症状が発現する疾患（夜間高血圧、睡眠障害など）に対しては、日常生活での評価が重要になる。これらの課題は、日常生活のなかで連続的にデータを収集できるdBMを使用することで解決しうる。

さらに、dBMによって遠隔での患者の生理状態や症状のモニターが可能になる。遠隔での患者登録や同意取得、薬剤の試験参加者への配送、近隣医療機関との連携などの他の手法と組み合わせることで、DCTにおいてもdBMは有用である¹。さらに、医療機関の検査に依らないdBM

を臨床試験に活用することで、パンデミックや重大な災害等で通院が困難な場合でも患者に試験に参加する機会を提供できる可能性がある²。

3.1.2. 客観的かつ定量的な評価

dBMはデジタルデバイスのセンサーが機械的に検知し収集したデータを一定のアルゴリズムで処理することによって指標を得るため、客観的かつ定量的であるという強みがある。以下にその詳細を述べる。

(1) 従来の評価指標の客観的かつ定量的評価

従来の医師や患者による主観的な評価を dBM による客観的かつ定量的な評価により補完または代替できる。慢性咳嗽を適応疾患とする MK-7264（ゲーファピキサントクエン酸塩）の Phase 3 試験³では、デジタル咳録音装置（VitaloJAK）を用いて 24 時間当たりの咳嗽回数を測定し、1 時間当たりの平均咳嗽回数を主要評価項目として評価した。これに加えて、咳重症度のビジュアルアナログスケール（Visual Analogue Scale : VAS）など患者報告アウトカム（Patient Reported Outcome : PRO）を副次評価項目とした。咳嗽について、dBM である咳嗽回数と PRO による主観的評価を総合して評価することが専門医にも支持された⁴。本事例では dBM は PRO と同様、咳嗽を評価対象としていることは変わらないが、デジタルデバイスを用いることにより、医師や患者の評価を介在させず自動的、客観的かつ定量的に咳嗽を評価できたものと考えられる。

(2) 既存の評価対象の別角度からの評価

従来の患者による主観的評価を、それと関連する行動など別の角度から評価を試みることで、症状の変化や医薬品の効果をより頑健に評価できる可能性がある。たとえば、痒みは患者自身が感じる感覚である。そのため、痒みは一般的に患者自身によるそう痒 VAS などで評価される。一方、痒みそのものではなく、痒みに由来する引っ掻き行動をデジタルデバイスで測定するアプローチもある。実際、アトピー性皮膚炎患者の睡眠中の引っ掻き行動を腕時計型デバイスで測定することによって、夜間の痒みを評価する取り組みが複数報告されている^{5,6}。これらは、痒みという感覚の評価だけでなく、痒みに伴う引っ掻き行動という別角度からの評価を試みたものと考えられる。

(3) 新しい評価指標の開発

デジタルデバイスのセンサー技術や AI（人工知能）アルゴリズム技術などを駆使して、これまででない新規指標を開発できる可能性もある。たとえば、子宮内膜症患者の感じる疼痛を定量的に評価する臨床試験が報告されている⁷。本試験ではウェアラブルデバイスにより皮膚電位、心拍数及びその変動などの複数の生理学的パラメータを客観的かつ持続的に収集し、これらのデータにアルゴリズム処理を施し疼痛に相当する指標として“Pain Index”を算出している。本試験の目的には、患者による疼痛評価と“Pain Index”の一致性など新規指標のバリデーションに関するものがあげられている。本事例は dBM を活用して、これまででない新しい評価指標の開発を試

みたものと考えられる。

3.2. dBM の活用場面

dBM の臨床試験や実臨床での活用場面を表 3-2 に示した。以下にその詳細を述べる。

表 3-2 dBM の活用場面

活用場面	活用目的	疾患	dBM
臨床試験	探索的評価項目 (Phase 2b)	間質性肺疾患	加速度センサーが内蔵されたウェアラブルデバイスによって測定された中高強度身体活動
	主要評価項目 (Phase 3)		
	主要評価項目 (Phase 3)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	磁気慣性センサーが内蔵されたウェアラブルデバイスによって測定された歩行速度のうち上位 5% に相当する測定値
実臨床	症状モニタリング	多発性硬化症	スマートフォンで取得された 2 分間歩行距離、認知機能テスト結果 (認知処理速度)

3.2.1. 臨床試験における活用

dBM をエンドポイントとして使用した臨床試験は増加傾向にあるが、主要評価項目として活用した事例はいまだ少ない。しかし、試験の主目的に直結する主要評価項目として dBM を採用し、その強みを活かすことができれば、試験の成功確率の向上や必要症例数の削減⁸などが可能になるかもしれない。そのような事例として、手首装着型の活動量計であるアクチグラフィから得られた dBM を主要評価項目に設定した臨床試験を紹介する^{9,10}。本試験は、間質性肺疾患の患者を対象にした一酸化窒素吸入療法の Phase 2b/3 試験である。Phase 2b 試験部分に相当するコホート 1 では、Phase 3 試験部分における最適な評価項目を特定するために、複数の探索的評価項目が検討された。その結果、プラセボ群に対する実薬群の効果は、6 分間歩行試験および酸素飽和度と比較して、アクチグラフィによる連続的モニタリングで測定された指標である中高強度身体活動 (moderate/vigorous physical activity : MVPA) で最も大きかった。Phase 3 試験部分では MVPA が主要評価項目に設定された¹⁰。MVPA には、歩行や階段昇降などの身体活動が含まれており、これらの活動のパフォーマンス低下は、本疾患の患者における日常的な活動や生活の質の低下につながると報告されている¹¹。薬効を鋭敏に検出でき、患者にとって重要な身体活動を評価できるため、MVPA が主要評価項目に設定されたと考えられた。本試験の依頼者は、米国食品医薬品局 (FDA) と合意のうえ MVPA を主要評価項目に設定し、検出力を維持したまま症例数を 300 例から 140 例に削減できたとしている¹²。

さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対する臨床試験 (Phase 3) においても、主要評価項目に dBM を設定することで症例数を削減できる可能性があるとした報告がある。具体的には、主要評価項目としてウェアラブルデバイス (ActiMyo) で連続的に測定された

歩行速度のうち上位 5%に相当する測定値（Stride Velocity 95th Centile：SV95C）を設定することで、症例数を削減できる可能性がある」と報告されている²。従来の運動耐容能の評価である 6 分間歩行試験およびノース・スター歩行能力評価（North Star Ambulatory Assessment：NSAA）では、6 カ月間の治療効果の検出に 1 群 100 例以上を要する一方、SV95C による評価で必要とされる症例数は 1 群 30 例程度と推定された。いずれの事例も臨床的意義があり定量性と変化検出能に優れる dBM 指標を主要評価項目に設定することで、症例数を削減できる可能性を示したものと考えられる。

3.2.2. 実臨床下における活用

dBM は医薬品などの臨床試験のほかに、実臨床下で診断や症状モニタリングなどに活用され始めている。dBM をうまく活用することにより、疾患の早期発見や治療成績（アウトカム）の客観的評価に裏付けされた適正治療につながる。多発性硬化症患者の症状のモニタリングツールである MS Sherpa はスマートフォンアプリであり、多発性硬化症患者の症状の有無や進行を検出できる。患者が日常生活にて 2 分間歩行、90 秒間に正しい記号を選択する認知機能テスト、体調に関するアンケートなど¹³を実施することで、来院による標準的な検査よりも早期に症状変化を検出し、早期の治療変更につなげる仕組みとなっている。MS Sherpa を多発性硬化症の標準治療に組み込むことで、治療の費用対効果の向上や治療費削減につながる可能性が報告されている¹⁴（図 3）。

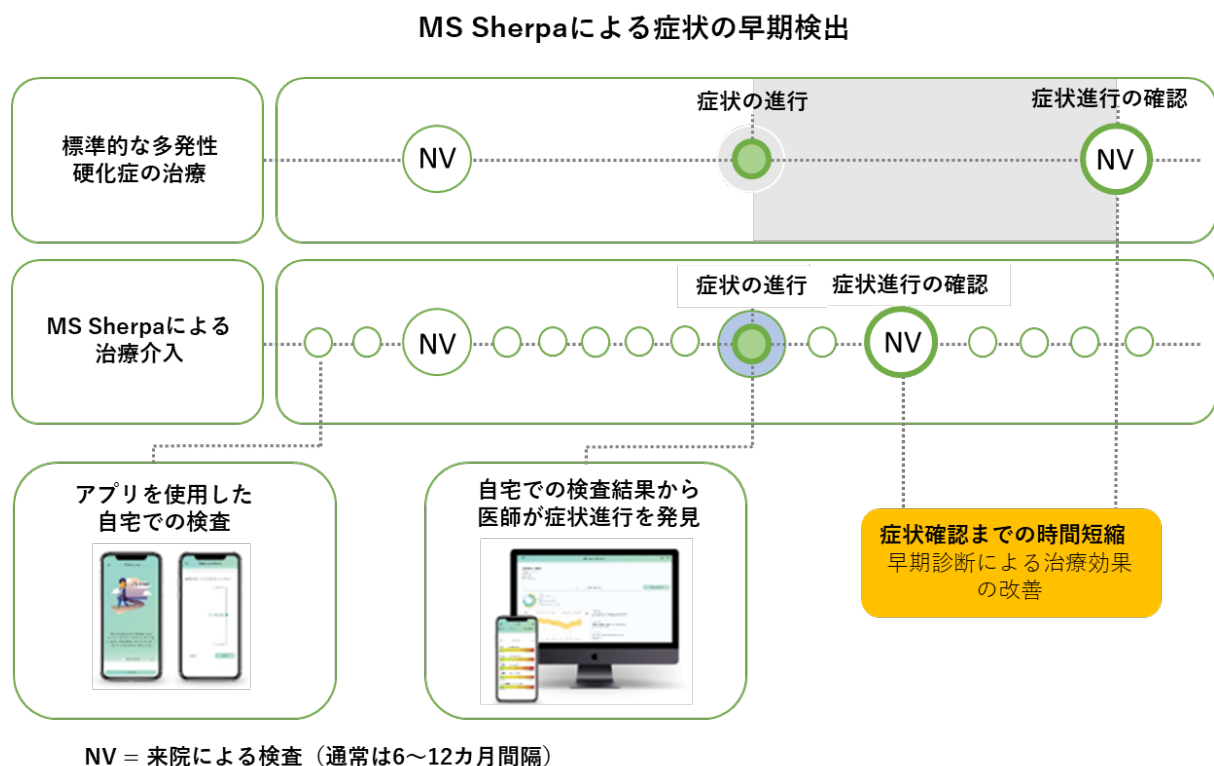


図 3 MS Sherpa を用いた多発性硬化症の早期診断プロセス

参考文献

1. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 「医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の活用に向けた検討—日本での導入の手引き—」 (2021年7月)
[<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc000000kuxj-att/pdf-dct-02-01.pdf>] (Accessed Mar 2023)
2. Servais L, Camico E, Clement A, McDonald CM, Lukawy J, Lowes LP, et al. First regulatory qualification of a novel digital endpoint in Duchenne Muscular Dystrophy: A multi-stakeholder perspective on the impact for patients and for drug development in neuromuscular diseases. *Digital Biomark.* 2021 Aug 5;5(2):183-190.
3. Merck Sharp & Dohme LLC. A study of gefapixant (MK-7264) in adult participants with chronic cough (MK-7264-030). *ClinicalTrial.gov* ウェブサイト
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03449147>] (Accessed Mar 2023)
4. ゲーファピキサントクエン酸塩錠剤 申請資料 CTD2.5 臨床に関する統括評価
PMDA ウェブサイト [<https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20210107001/index.html>] (Accessed Mar 2023)
5. Mahadevan N, Christakis Y, Di J, Bruno J, Zhang Y, Dorsey ER, et al. Development of digital measures for nighttime scratch and sleep using wrist-worn wearable devices. *NPJ Digital Med.* 2021 Mar 3; 4:42.
6. Northwestern University. Wearable Skin Sensors to Assess Nocturnal Scratch Behavior.
ClinicalTrial.gov ウェブサイト [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03770858>] (Accessed Mar 2023)
7. Biofourmis Singapore Pte Ltd. Objective pain measurement using a wearable biosensor and a mobile platform in patients with endometriosis (OPINE). *ClinicalTrial.gov* ウェブサイト
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318275>] (Accessed Mar 2023)
8. Mori H, Wiklund SJ, Zhang JY. Quantifying the benefits of digital biomarkers and technology-based study endpoints in clinical trials: Project moneyball. *Digital Biomark.* 2022 Jun 29;6(2):36-46.
9. Nathan SD, Flaherty KR, Glassberg MK, Raghu G, Swigris J, Alvarez R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of pulsed, inhaled nitric oxide in subjects at risk of pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis. *Chest* 2020 Aug;158(2):637-645.
10. Bellerophon Pulse Technologies. A study to assess pulsed inhaled nitric oxide in subjects with pulmonary fibrosis at risk for pulmonary hypertension (REBUILD). *ClinicalTrial.gov* ウェブサイト
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03267108>] (Accessed Mar 2023)
11. FDA. The voice of patient: idiopathic pulmonary fibrosis.
[<https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm440829.pdf>]
(Accessed Mar 2023)
12. Bellerophon Therapeutics 社ニュースリリース [<https://www.globenewswire.com/news-release/2022/09/27/2523327/0/en/Bellerophon-Announces-FDA-Acceptance-of-Change-to-Ongoing->

[Phase-3-REBUILD-Study-of-INOpulse-for-Treatment-of-Fibrotic-Interstitial-Lung-Disease.html](#)

(Accessed Mar 2023)

13. MS Sherpa ウェブサイト [<https://www.mssherpa.nl/en/>] (Accessed Mar 2023)
14. Cloosterman S, Wijnands I, Huygens S, Wester V, Lam K, Strijbis E, et al. The potential impact of digital biomarkers in multiple sclerosis in the Netherlands: An early health technology assessment of MS Sherpa. *Brain Sci.* 2021;11,1305.

4. dBM を使用して医薬品の承認申請を目指す際の実務的手順

本章では、dBM を使用して医薬品の承認申請を目指す際に必要な実務の手順を紹介する（図4）。まず、第4.1項では、臨床試験での目的に合致する適切な dBM を選択するために参考となる情報として、先行事例の検索方法および新規に dBM を開発する場合の参考資料を示した。第4.2項では、dBM を臨床試験で用いるために試験立案早期の段階において考慮すべき事項を示した。続いて、第4.3項では、dBM の検証およびバリデーションとして、使用する dBM の妥当性および信頼性担保のために検討すべき点や実例を解説した。第4.4項では、臨床試験の実施段階における考慮事項として、臨床オペレーションやデータマネジメントにおける留意点とその対応を示した。最後に、第4.5項では、dBM 使用に向けた当局相談の枠組みを概説した。

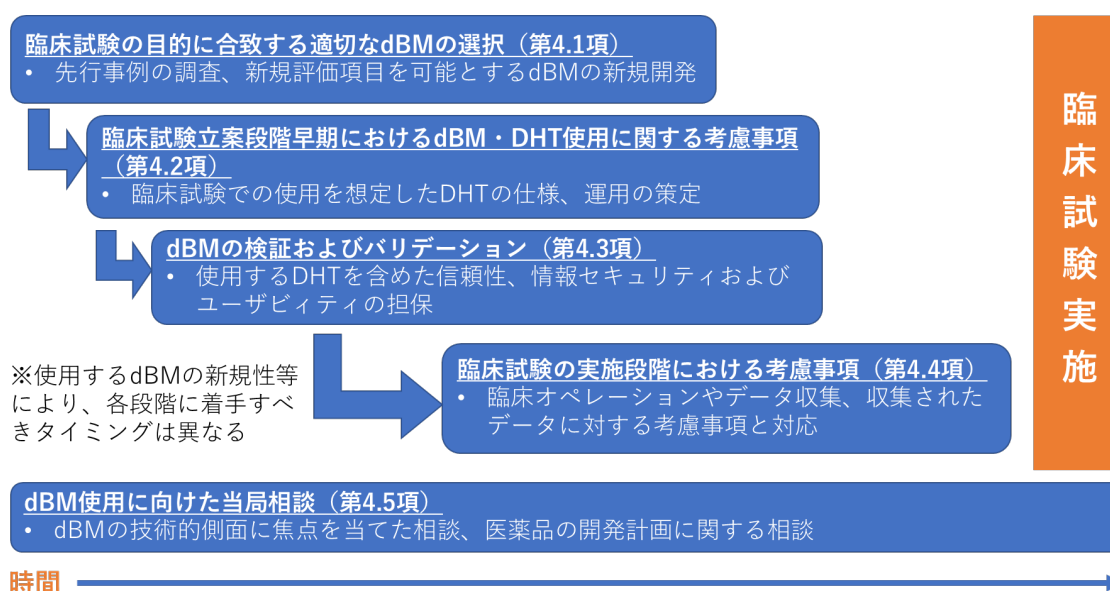


図4 dBM を使用した臨床試験をおこなう実務的手順と本資料の構成

なお、これらの手順はあくまでも一般的と考えられる流れを示したものであり、すべての事例が同様の流れをたどるとは限らない。たとえば、使用する dBM の新規性のレベル、すなわち、既に確立された dBM を使用するのか、確立された既存の評価対象の dBM 化を目指すのか、あるいは dBM として評価指標そのものを新規に開発するのかなどの違いにより、各段階に着手するタイミングや必要な検討項目は異なることに留意されたい。

4.1. 臨床試験の目的に合致する適切な dBM の選択

第3章で述べたとおり、臨床試験で dBM の採用を考える出発点としては、従来の手法では解決できない評価に関する課題がある場合などが考えられる。既に臨床試験で使用された実績のある dBM の検索は、これらの課題の解決のために先行事例の応用などを考える上で大きな参考となる。

4.1.1. 先行事例の調査

国内外の臨床試験などで dBM が使用されている事例の検索には、Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) および Digital Medicine Society (DiMe) のデータベースが利用できる。

CTTI は、2007 年にデューク大学と FDA によって設立された官民パートナーシップ組織であり、臨床試験に関する課題を特定して議論し、高品質で効率的な臨床試験を実現するための推奨事項を提供することを目的に設立された。CTTI の提供する CTTI Feasibility Studies Database¹ では、検索ボックスに調べたい研究テーマ（疾患、治療領域、デバイス名、測定したい項目など）を入力すると、該当する論文などの公開情報が表示される。このデータベースにより、治療領域、技術の種類、試験参加者の特性、センサーの性能や解析アルゴリズムなど、dBM や DHT を取り巻く様々な情報が調査できる。

一方、DiMe はデジタル医療分野の専門家を中心に 2019 年に米国で設立された非営利組織であり、DiMe's Library of Digital Endpoints² では主に製薬企業が実施した臨床試験に焦点を当てて情報を集約している。このウェブサイトでは、臨床試験などで収集された dBM が、臨床試験のフェーズおよびエンドポイントの種類などの情報とともに記録されているのが特長である。なお、DiMe のデータベースでは、dBM の臨床的有用性を検討する試験（feasibility study）は対象外とし、それについては前述の CTTI のデータベースを参照することを求めている。

4.1.2. 新規に dBM を開発する場合の参考資料

dBM の新規開発には、既に意義が確立されている評価対象（心電図、血糖など）を DHT を利用して dBM として取得したい場合と、dBM として評価指標そのものを新規に開発したい場合が主に考えられる。前者の場合、新たに使用する DHT の適切性の検討や、既に確立されている手法との比較などを中心に、第 4.2 項以降で述べる手順を参考に妥当性を確認していくことになる。一方、後者の場合、dBM として対象とする疾患の「何を」評価指標とすべきなのかの議論が必要となることから、前者の場合と比べてもより早期からの議論が必要となる。dBM として「何を」評価すべきかについては、FDA の医薬品評価研究センター（CDER）で現在議論が進んでいる「患者を中心とした医薬品開発（Patient Focused Drug Development、PFDD）」で具体化されており参考になる（表 4-1）³。なお、PFDD の考え方を取り入れた新規 dBM の開発事例を第 5 章で解説した。

表 4-1 FDA PFDD ガイダンス：患者を中心とした臨床評価

ガイダンス名	内容
Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input (Final Guidance)	研究者や医療製品開発者などが患者データや関連情報を患者や介護者から収集する方法と考慮事項

ガイダンス名	内容
Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients (Final Guidance)	患者にとって重要な疾患の負担・治療の負担に関連する経験を特定する方法
Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for Purpose Clinical Outcome Assessments (Draft Guidance)	臨床試験で患者にとって重要な臨床アウトカムを測定するために必要な評価項目の選択・修正・開発・検証する方法
Patient-Focused Drug Development: Guidance 4 – Incorporating Clinical Outcome Assessments into Endpoints for Regulatory Decision Making (Workshop)	規制上の意思決定のために臨床アウトカム評価データを収集・分析するための方法

4.2. 臨床試験の立案早期における dBM および DHT 使用に関する考慮事項

これまでに臨床で使用された実績のある dBM においても、新規 dBM の開発においても、その dBM 取得（測定）方法や使用する DHT が臨床試験において適切であるかは、疾患特性、予定される対象集団、試験デザインなどと併せて確認する必要がある。2021 年 12 月に公開された臨床試験での DHT を使用した遠隔データ収集を促進するための FDA ドラフトガイダンス ”Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations”⁴を中心に、DHT を使用する際の試験立案早期での考慮事項を示した（表 4-2）。

表 4-2 試験立案早期における dBM および DHT 使用の考慮事項

項目	考慮事項	リスク
臨床試験での対象集団	対象集団の教育レベル、言語、年齢および技術的適性が当該 DHT の使用に十分か	試験参加者が適切に DHT を使用できない
設計および運用	デザイン（たとえば、材料、サイズ、重量、外観、携帯性）および使いやすさ、バッテリー寿命と充電頻度に問題はないか	試験参加者の脱落率の増加（DHT 使用継続率の低下）、欠測データの増加、手順の不遵守
	データ保存容量、データ送信頻度などの規格、ネットワークシステム、温度などの環境因子、試験参加者や試験スタッフに対するアラート機能（低バッテリーやデータ送信不良など）は適切に設定されているか	欠測データの増加、DHT の動作不良、手順の不遵守
	プライバシーおよびデータへの不正アクセスへの対応は十分か	データ漏洩
	無線通信技術を使用する場合の技術基準適合証明取得などの関係法令への対応はとられているか ^{5,6}	法令違反

項目	考慮事項	リスク
試験参加者所有のデバイス、汎用コンピューティングプラットフォームおよび電気通信の使用	使用するデバイスまたは汎用コンピューティングプラットフォームを規定し、その範囲のモデルおよび/またはバージョンを通じて、一貫した精度および正確性が保証されているか、これらを所有しない試験参加者への対応が考慮されているか	試験データの信頼性の低下

さらに、dBM 測定に市販のウェアラブル端末やデジタルデバイスを使用している場合などは、どのような条件でデータが取得され、その取得された一次データ (Raw data) がどのように加工され出力されるのか、そのアルゴリズムについては、多くの場合公開されていないため注意が必要である⁷。たとえば、AliveCor 社のモバイル心電計、Cardiogram 社のヘルスケアアプリ、Apple 社のアップルウォッチはいずれも心房細動を検出できるウェアラブルデバイスであるが、その検出アルゴリズムはいずれも公開されていない。同様に、Empatica 社の Embrace 手首装着型てんかんモニターは独自のアルゴリズムによって処理された値のみが出力され、動作特性や感度、測定の特異性や判断の閾値などは不透明である。市販のデバイスを臨床試験で使用するかを判断する責任は試験依頼者にあり⁸、求めるデータの信頼性のレベルにより、デバイスメーカーと必要な契約を締結するなどして、技術仕様やバリデーション成績などが入手可能であるかを事前に確認する必要がある。

4.3. dBM の検証およびバリデーション

医薬品開発のために dBM を使用する場合、とくに承認申請に用いる際には、dBM の妥当性および信頼性の担保が重要である。その際、dBM を取得するためのデジタルデバイスなどの DHT も考慮対象となる。本セクションではバリデーションの実際として、前項でも触れた FDA ドラフトガイダンス”Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations”⁴において、DHT を用いた場合のバリデーションとしてどういった点を留意すべきか、その内容について紹介する。本ガイダンスは必ずしも dBM に特化したものではないが、実際に dBM についてバリデーションをおこなう際に参考とすべき事項が多く含まれていると考えたため、バリデーションの実例とともに以下に述べる。

4.3.1. FDA ドラフトガイダンス

本ガイダンスにおける検証およびバリデーションは、DHT が臨床試験における遠隔データ収集用途に適合することを保証するためのステップとして記載されている。以下にこのガイダンスにおける用語の定義を記載する。

● **検証 (Verification)**

DHT が測定するパラメータ（例：加速、温度、圧力）が経時的に正確かつ精密に測定されていることを検査し、客観的証拠を提供することにより確認することである。しばしばバリデーション過程の一部と考えられる。

● **バリデーション (Validation)**

選択した DHT が、予定している試験参加者集団での臨床的イベントまたは特徴を適切に評価していることを、検査および客観的証拠により確認することである。

検証またはバリデーションを目的とした試験を実施し、評価対象となる臨床イベントまたは特徴（例：歩数や心拍数）が、当該集団において一貫して適切に測定されていることを示す必要がある。DHT 特有の検証・バリデーション時の考慮事項を表 4-3 に示す。なお、依頼者は、DHT 製造業者など（DHT 製造業者やその他サービスプロバイダーも含めた第三者）が提供するバリデーションデータを利用することができる。

なお、FDA のドラフトガイダンスで記載されている内容に加えて、通常の評価指標で求められる臨床的なバリデーションやデジタルデバイスの要件（コンピュータシステムバリデーション、無線通信技術の認証や情報のセキュリティ保護）についても考慮が必要である⁹。

表 4-3 DHT 特有の検証・バリデーション時の考慮事項

分類	考慮事項
センサーに基づく DHT	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同じデータを複数種類の DHT で測定する場合、その一貫性 ・ 測定の精度・正確性に影響する要因評価、およびセンサーが誤判定してしまう可能性のある試験参加者の活動 ・ (正確な測定値を得るために較正が必要な場合) 較正プロセス
DHT ソフトウェア	<ul style="list-style-type: none"> ・ 聴覚または視力検査、認知機能検査など試験参加者の機能評価に用いる場合は、特有の考慮事項が存在
汎用コンピューティングプラットフォーム (スマートフォンなど)	使用するコンピューティングプラットフォームが DHT ソフトウェアに及ぼす影響
相互運用性	臨床試験において、効果的かつセキュリティ上安全に情報を交換できる接続されたシステム
ユーザビリティ試験	試験参加者の DHT 使用能力

4.3.2. 実際のバリデーション例

ここでは実際の例として、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者を対象に Stride Velocity 95th Centile (SV95C) を用いた際にどういったバリデーションを要したのか、欧州医薬品庁 (EMA) で副次評価項目としての使用が承認された際に、審査された内容を紹介する^{10,11}。

なお、2023年2月時点で、EMAではSV95CをDMDの主要評価項目として認める前提でのパブリックコメントを開始しており¹²、FDAでは本件は審査中である。

DMDは加齢とともに悪化する筋肉変性を特徴とし、多くの患者は10歳前後までに歩行不能となる¹³。現在使用されている臨床試験の評価項目は、患者の身体機能のある一時点で評価するようにデザインされているが、評価時の患者のモチベーションにより影響を受ける¹¹。SV95Cはウェアラブルデバイスで一定の測定期間に得られた歩行速度のうち上位5%に相当する測定値で、当該患者にとってのベストパフォーマンスの位置づけとされており、ウェアラブルデバイスを用いることで患者の日常生活での評価が可能となる¹¹。

SV95Cを評価する場合、データは検証・バリデーションが実施された適切なウェアラブルデバイスによって取得する必要がある。SV95Cを測定できるデバイスのうち、ActiMyoは最初に検証・バリデーションがとられた磁気慣性センサー計測器である¹⁰。ActiMyoは足首に装着し、足首の三次元軌道を利用することで正確なストライド長の導出が可能となる。DMD患者の運動は、振幅、速度および加速度が小さい可能性があるものの、ActiMyoセンサーは低速でも運動を正確に定量化することができる。

検証・バリデーション試験としては表4-4に示す4事例が紹介されており、この結果に基づきSV95Cは検証的または探索的試験の副次評価項目として用いることが認められている。一方、主要評価項目として用いる場合には、SV95Cと身体機能の評価試験での長期間でみた相関関係などについて、より頑健なデータが必要であると判断された。SV95Cの低下と臨床イベントとの関係が、SV95Cの変化の臨床的意義を説明するのに役立つ一方で、歩行、転倒、階段の昇降にかかる時間、起立時間、患者の幸福度との相関に関するデータがないことが指摘されており、更なる評価が必要と述べられている。

表 4-4 SV95C で実施された検証・バリデーション試験

目的	方法	結果
歩行可能な患者における歩行距離について、磁気慣性センサー計測とマニュアル計測での同一性評価（検証：正確度の確認）	対象：DMD 患者（23 例） 評価方法：31 回の 6 分間歩行試験結果をウェアラブルデバイスと理学療法士により同時に評価	距離の差異は 5%以内であった
ウェアラブルデバイスで計測される歩行に関する変数の信頼性評価（検証：SV95C は一定期間中に収集されたデータに基づき算出されるが、算出に用いる期間が結果に及ぼす影響の評価）	対象：DMD 患者（28 例） 評価方法：変数算出に用いるデータの期間と測定値の変動性との関係を検討	SV95C の算出に期間を 180 時間とした場合に、ストライド長の 95 パーセンタイルと歩行速度の 95 パーセンタイルに対して患者内変動は小さく、良好な安定性が見られた
臨床評価項目とのクロスバリデーション（バリデーション：従来法との相関）	対象：DMD 患者（45 例） 評価方法：歩行速度およびストライド長と 6 分間歩行試験、NSAA スコアおよび 4 段昇降試験スコアの間関係の検討	デバイスから得られたスコア（ストライド長の 95 パーセンタイルおよび歩行速度の 95 パーセンタイル）と従来法のスコア（6分間歩行試験およびNSAA）の良好な相関が見られた
測定された変数の 6 カ月時点での変化に対する感度の検討（バリデーション：疾患進行によるパラメータ変化）	対象：6 歳超かつ 6 分間歩行試験で歩行距離 450m 未満の DMD 患者（20 例） 評価方法：対象患者を 6 カ月間追跡（7 例は 1 年間追跡）	6 カ月間でストライド長の 95 パーセンタイル、歩行速度の中央値および歩行速度の 95 パーセンタイルに顕著な低下が認められ、その値は 6 分間歩行試験での変化率と類似していた

4. 4. 臨床試験の実施段階における考慮事項

これまでに、医薬品開発における dBM の活用意義と、臨床試験を始めるにあたり検討が必要な dBM の選択とその妥当性、および信頼性の担保について述べてきた。実際に臨床試験で dBM を使用するには、dBM を取得するための DHT の多様性（たとえば、ウェアラブルデバイス、センサーや、スマートフォン、タブレットなどの汎用コンピューティングプラットフォーム）を踏まえ、施設外での遠隔使用や DHT により収集される連続的で膨大な dBM の取り扱いなどについて検討しておく必要がある。本項では、FDA ガイダンス⁴や CTTI ガイダンス^{8,14}を参考に、臨床試験におけるオペレーション、データ収集、解析およびデータマネジメントにおける考慮事項とその対応を紹介する。なお、患者負担増加への対応や治験届への記載などは日本製薬工業協会医薬品評価委員会 臨床評価部会 2021 年度タスクフォース 1 による資料⁹を参照されたい。

4.4.1. 臨床オペレーション

臨床試験で dBM を取得するには DHT の取り扱いが必要になる。臨床オペレーションにおいて DHT を取り扱う際の考慮事項とその対応を表 4-5 に示す。

表 4-5 臨床オペレーション上の考慮事項と対応^{4,8}

考慮事項	試験依頼者（または責任医師等）による対応
試験参加者への臨床リスク セキュリティ・プライバシーリスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ DHT 使用に伴うリスク（たとえば、リストバンドで血流が悪くなるなど）を評価し、リスク管理計画を策定、実行すること ・ 試験参加者への同意説明に以下の情報を含めること <ul style="list-style-type: none"> - 予測される試験参加者への臨床リスク（物理的特性による損傷、誤った測定値による不適切な治療など）と軽減するための対応 - DHT 製造業者などへのデータ共有の可能性と、プライバシーやデータの保護のための対応 ・ 必要に応じ、DHT 製造業者などとライセンス契約やサービス規約の変更を検討する
システム/ソフトウェアの障害 DHT 紛失・破損	試験中の交換などを含めた手順を規定すること 可能であれば、代替のデータ取得方法（あらかじめ予備 DHT を提供しておくなど）を準備すること
システム/ソフトウェア更新	更新内容を評価・検証し、その影響や更新前後のデータに差がないことを確認し、記録すること 可能であればアルゴリズムを更新しないことや更新延期を検討する
試験参加者の安全性モニタリング	安全性シグナルを検出する利用目的が承認されていない場合、その利用目的に照らした DHT の妥当性を評価しておくこと
トレーニング	試験参加者・責任医師等へ以下の情報を含めたトレーニング資料およびトレーニングを提供すること <ul style="list-style-type: none"> ・ DHT の設定や有効化および運用 ・ データ収集、ネットワーク接続、アップロード ・ セキュリティおよびプライバシーの確保 ・ DHT 使用方法およびメンテナンス ・ トラブルシューティング ・ DHT 使用による有害事象が発生した場合の対処 ・ データが計画通りに収集されていることや DHT 適正使用の確認（責任医師等が主に対応する）
テクニカルサポート	必要に応じて、試験参加者・責任医師等のためのヘルプデスク設置（日本での勤務時間帯にあわせる、日本語対応ができるなどユーザーに合わせた対応とすること）

なお、上記に加えて、dBM 取得のために追加費用の負担（たとえば、データアップロードの

ための通信費用など) が試験参加者に発生する可能性があれば、同意取得時に情報を提供すべきである⁴。

4.4.2. データ収集、解析

臨床試験でウェアラブルデバイス等を用いた dBM を使用する場合、日常生活にて連続的なデータとして dBM を収集する場合がある。これらの dBM を適切に取り扱い、解析するために、計画段階から生物統計担当者やデータサイエンティストとともに考慮すべき事項を挙げる^{8,14}。

- 試験の目的を達成するために、どのレベルのデータを収集し解析する必要があるか (たとえば、生データからすべて収集するのか、アルゴリズムで処理されたデータを収集するのか、要約データだけを収集すればよいのか) を事前に決定しておくこと。
- データの意味を理解し DHT 以外から収集したデータと関連付けるために DHT 由来のメタデータ (データの定義や仕様) を得ること。
- 試験依頼者の臨床試験データベースと統合させるために必要なデータを特定すること。
- 承認申請時に Clinical Data Interchange Standards Consortium の規格 (CDISC 標準) に準拠した電子データを提出できるよう情報を得ること。
- データ収集に適切な期間と頻度を設定すること。

また、試験依頼者は、DHT 製造業者などを通じて試験参加者から得た dBM を受領することが想定される。あらかじめ、いつ、何をどのような形で、どのように受領するのかを DHT 製造業者などと議論し合意したうえで、その内容を文書化することが重要である。たとえば、伝送時期 (例: 毎月、中間時点、試験終了時など)、伝送対象 (例: 全データ、追加データのみなど)、データフォーマットやファイルフォーマットの定義 (例: 数値、テキスト、SAS、American Standard Code for Information Interchange (ASCII) など)、伝送方法 (例: メール添付、ファイル共有サイト使用など) などである¹⁵。試験実施中には、あらかじめ規定したとおりにデータが試験依頼者のレポジトリへ伝送されているかを確認すること、また、盲検化対象データがある場合には、盲検性を維持するための手順の確立が必要である。

DHT による dBM 収集では、DHT の誤動作、データ転送エラーやコンプライアンスの問題など欠測値の原因がより複雑になる可能性がある。この点を踏まえた取り扱いを解析計画策定時に考慮する必要がある⁴。なお、表 4-6 に欠測データをあらかじめ防ぐための予防策^{4,16,17}を示す。

表 4-6 欠測データの予防策^{4, 16, 17}

項目	予防策
デバイス	<ul style="list-style-type: none"> ・ dBM のサンプリング頻度はバッテリーやデータ容量を考慮し決定する ・ ウェアラブルデバイスの場合、装着部位は装着が容易で快適な箇所とし負担を軽減する ・ 測定を促す通知やアラート機能（低バッテリーやデータ送信不良など）を設定する
ユーザー視点	<ul style="list-style-type: none"> ・ ユーザビリティや好みなどを考慮する ・ 明確なインストラクションやトレーニングを提供する ・ 速やかなテクニカルサポートの提供と、DHT 交換の手配 ・ 試験参加者が DHT に慣れる期間を設定する
追加情報の収集	<ul style="list-style-type: none"> ・ 欠測データの取り扱いを決めるため、日誌等で dBM 以外の追加情報を収集し、どういった理由やメカニズムで欠測データが生じたかを理解するのに役立つ
同意説明	<ul style="list-style-type: none"> ・ コンプライアンスの重要性と DHT の使用が参加要件であることを同意説明に含める

4.4.3. データマネジメント

dBM のライフサイクルのすべてのプロセス（生成、記録、処理、伝送、レビュー、報告、アーカイブおよび廃棄）でデータの信頼性（Data authenticity）、完全性（Data integrity）および機密性（confidentiality）を確保することが重要になる¹⁴。これを実現するために、ライフサイクルを通じてリスクを評価し、リスクベースドアプローチを用いて計画的にリスクを監視、管理することが必要になる⁹。DHT 製造業者などと必要に応じて議論し、事前にリスクへの対応策を検討し手順等を準備しておきたい^{15,18}。たとえば、DHT を遠隔で使用する場合、試験参加者本人が DHT を使用し dBM を取得したのかといった本人確認性が不明瞭になるリスク（データの帰属の正確性）には、可能であれば識別コード、ユーザー名とパスワードの組み合わせに加え、生体認証を組み合わせる対応などが考えられる。小さなセンサーなどアクセス制限を機能として持たせることが非現実的な場合は、試験参加者本人に本人限定の使用であることを同意取得時に説明し文書化しておくなどの対応が考えられる¹⁹。

また、データの品質を確保するため、適切なタイミングでエラーを処理する必要がある。DHT 製造業者などと協力してデータの品質管理プロセスを手順化し、上記の検討事項やデータフローを含めデータマネジメントプランに規定しておくことが望ましい。

4.5. dBM 使用に向けた当局相談

4.5.1. 欧米

医薬品開発に dBM を使用する際の治験相談としては、医薬品側に焦点を当てた相談枠と dBM 側に焦点を当てた相談枠がある（表 4-7）²⁰。

医薬品側の相談枠は、従来の医薬品開発と同じ当局相談枠（FDA では Type B meeting など、

EMA では Pre-submission meeting for Scientific Advice など) である。そこでは相談事項として、dBM をその医薬品の臨床試験のエンドポイントとして活用するための戦略、dBM 使用の意義、目的および測定条件の妥当性、バリデーションなどについて相談できる²⁰。

dBM 側の相談枠では、個々の医薬品開発とは独立して dBM の技術的側面や科学的手法に焦点を当てた相談が可能である。一般的な助言が得られる相談枠のほかに、dBM の当局認証を視野に入れた相談枠がある。そこでは、dBM を種々の疾患や医薬品の臨床評価に使用するにあたり、従来法にない臨床的有用性があるか、技術的に適合しているか（内容妥当性、構成概念妥当性、信頼性、変化に対する感度）などを議論し、最終的には当局からの認証を得ることができる。

表 4-7 FDA および EMA における dBM に関する相談枠²⁰

	個々の医薬品の開発計画に関する相談	dBM の技術的側面に関する相談	
		一般的助言	当局認証を視野に入れた相談
FDA	IND/NDA/BLA Pathway (Type B meeting, etc.)	Critical Path Innovation Meeting	Drug Development Tool Qualification Programs
EMA	MAA Pathway (Pre-submission meeting for Scientific Advice, etc.)	Innovation Task Force Briefing Meeting	Qualification Advice Meeting

IND: Investigational New Drug, NDA: New Drug Application, BLA: Biologic License Application, MAA: Market Authorization Application

4.5.2. 国内

国内には医薬品開発の臨床評価のための、dBM の技術的側面や科学的手法に焦点を当てた相談枠はないが、従来からの個々の医薬品開発のための相談枠を適宜利用できると考えられる。また、日米欧で dBM 使用のために規制当局が評価する観点は本質的には変わらないと考える。そのため日本も欧米同様に、dBM を医薬品開発のエンドポイントとして用いる場合には、臨床上有用な情報を提供しうるのか (feasibility)、規制当局の承認に耐えうる信頼性があるのか (validation)、どのような検証が必要であるのか (verification) といった観点について、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) から助言を得るため、事前に相談することが推奨される。

参考文献

1. Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) ウェブサイト, Feasibility Studies Database [<https://feasibility-studies.ctti-clinicaltrials.org/>] (Accessed Mar 2023)
2. Digital Medicine Society (DiMe) ウェブサイト, DiMe's Library of Digital Endpoints [<https://dimesociety.org/get-involved/library-of-digital-endpoints/>] (Accessed Mar 2023)
3. FDA PFDD Guidance (June, 2022), FDA patient-focused drug development guidance series for enhancing the incorporation of the patient's voice in medical product development and regulatory

- decision making. [<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>] (Accessed Mar 2023)
4. FDA draft guidance (December 2021), Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>] (Accessed Mar 2023)
 5. 総務省. 端末機器の技術基準適合認定等に関する規則 (平成 16 年 1 月 26 日 総務省令第 15 号)
 6. 電波法 (昭和 25 年法律第 131 号)
 7. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. NPJ Digit Med. 2019;2:14.
 8. CTTI consideration for advancing the use of digital technologies for data capture & improved clinical trials. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Recs.pdf] (Accessed Mar 2023)
 9. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 「医薬品開発におけるデジタルバイオメーカー(dBM)の利活用と要件」 (2022 年 4 月) [https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/digital_vaio_maker_202204.html] (Accessed Mar 2023)
 10. Servais L, Yen K, Guridi M, Lukawy J, Vissière D, Strijbos P. Stride Velocity 95th Centile: Insights into Gaining Regulatory Qualification of the First Wearable-Derived Digital Endpoint for use in Duchenne Muscular Dystrophy Trials. J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):335-346.
 11. EMA. Qualification opinion on stride velocity 95th centile as a secondary endpoint in Duchenne Muscular Dystrophy measured by a valid and suitable wearable device. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/qualification-opinion-stride-velocity-95th-centile-secondary-endpoint-duchenne-muscular-dystrophy_en.pdf] (Accessed Mar 2023)
 12. EMA. Draft Qualification Opinion for Stride velocity 95th centile as primary endpoint in studies in ambulatory Duchenne Muscular Dystrophy studies. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-qualification-opinion-stride-velocity-95th-centile-primary-endpoint-studies-ambulatory_en.pdf] (Accessed Mar 2023)
 13. 日本神経学会. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン [https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/dmd_01.pdf] (Accessed Mar 2023)
 14. CTTI recommendations for managing data. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/07/CTTI_Managing_Data_Recommendations.pdf] (Accessed Mar 2023)
 15. SCDM good clinical data management practices October 2013 Edition. [<https://scdm.org/wp-content/uploads/2019/10/21117-Full-GCDMP-Oct-2013.pdf>] (Accessed Mar 2023)

16. Di J, Demanuele C, Kettermann A, Karahanoglu FI, Cappelleri JC, Potter A, et al. Considerations to address missing data when deriving clinical trial endpoints from digital health technologies. *Contemp Clin Trials*. 2022;113:106661
17. Table 2: CTTI recommended strategies for optimizing data quality. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Optimizing_Data_Quality_Table.pdf]
18. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 「DCT におけるデータの流れとその信頼性確保」 (2022 年 8 月)
[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/gbkspa00000017ol-att/DS_202208_DCT_f01.pdf] (Accessed Mar 2023)
19. FDA draft guidance (June 2017), Use of electronic records and electronic signatures in clinical investigations under 21 CFR Part 11 –Questions and Answers
[<https://www.fda.gov/media/166215/download>] (Accessed Mar 2023)
20. Clinical Trials Transformation Initiative. Regulatory engagement opportunities when developing digitally derived endpoints. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Novel_Endpoints_FDA_Quick_Reference_Sheet.pdf] (Accessed Mar 2023)

5. 患者を中心とした臨床評価の考え方を取り入れた dBM の新規開発事例

第4章では、dBMを使用して医薬品の承認申請を目指す際に必要な検討事項を実務的手順として紹介した。ここでは、患者を中心とした臨床評価の考え方を取り入れながら、段階を追った開発手法を実際に行っている例として、オランダのデータサイエンス企業である Orikami 社が多発性硬化症患者の疲労感を検出する dBM を開発した事例を紹介する¹⁾。

Orikami 社は、様々な調査から眼球運動に基づいて多発性硬化症患者の疲労感を特定する新しいコンセプトを見出し、これを指標化する dBM の開発に乗り出した。実際に議論を始めると、疲労感が多発性硬化症の症状を代表する評価指標として優れているかという疑問、使用するデバイスとしてのスマートフォンの機能による制約、技術的妥当性の評価、そして品質の担保などの多くの課題に遭遇した。この課題の解決のために、新規エンドポイントを開発する際の CTTI の推奨事項に基づき、ステップワイズに検証が進められている(図5)²⁾。まず、多発性硬化症患者にインタビューし、疲労感が患者にとって健康面での最大の懸念であることを確認した。さらに、多発性硬化症患者の疲労感を客観的かつ定量的に測定できる指標として、視覚反応の遅延が有用であることを臨床研究により結論付けた。続いて、技術的課題を検討するため、利用するスマートフォンデバイスのプラットフォームの違い、視覚反応を捉えるためにフロントカメラに求められる性能を決定し、測定場所や測定時に求められる条件をガイドラインとして作成した。これらの全てのステップを完了し、Orikami 社は、既存の疲労感の指標とこの新しい dBM との相関性、更には疾患活動性・再発・進行との相関関係を臨床バリデーション試験として調査した。この考え方は、第4.1.2項で触れた、患者を中心とした医薬品開発の考え方を取り入れた FDA PFDD ガイダンスの考え方に近いものである。

- ① **患者にとって意義のある指標の評価**
患者にインタビューし日常で最も困っているのは疲労感等であることを確認
- ② **依頼者・当局等のニーズを満たす指標を特定**
疲労感の測定には「目の動きと反応時間」が重要な指標であることを特定
- ③ **適切なデジタル技術の選択**
スマートフォンの機種の違いやフロントカメラに求められる性能を決定
- ④ **規制当局との早期かつ頻繁な相談**
- ⑤ **探索エンドポイントとしての評価・検討**
少数の健康成人でバリデーション試験を実施
- ⑥ **エンドポイントとしての利用**
本dBMと疾患活動性・再発・疾患進行との相関を検討

図5 患者を中心とした医薬品開発手法を取り入れた Orikami 社の dBM 開発事例

この疲労感の dBM は、認知と歩行機能の dBM を組み合わせ、MS Sherpa アプリ^{1,3}として欧州において CE マーク（Conformité Européenne：欧州の法律に適合していることの略）を取得し、第 3.2.2 項でも示した通り、既に実臨床下で多発性硬化症患者の症状のモニタリングに使用されている。

このように、Orikami 社は、患者を中心とした臨床評価という考え方を取り入れるとともに、デジタル特有の技術的課題をステップワイズに網羅した CTTI の推奨事項を dBM 開発の出発点および基本的なフレームワークとして使用することで、dBM の新規開発を進めている。

参考文献

1. CTTI ウェブサイト- A Case Study Exchange: Orikami efficiently deploys digital biomarker app by collaborating across providers, patients, and developers. [<https://connects.ctti-clinicaltrials.org/show/16>] (Accessed Mar 2023)
2. CTTI ウェブサイト- Developing Novel Endpoints. [<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/digital-health-trials/developing-novel-endpoints/>] (Accessed Mar 2023)
3. MS Sherpa ウェブサイト [<https://www.mssherpa.nl/en/>] (Accessed Mar 2023)

6. おわりに

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2021 年度タスクフォース 1 で実施した dBM の活用事例に関する調査結果を受け、本資料では更なるステップとして、dBM 活用の意義を整理し、実際に臨床試験で dBM の使用を計画する際に運用を見据えて考慮すべき点を、過去の事例や最新の各種ガイドラインなどを参考に、実務的手順として示した。

ウェアラブルデバイスなどのデジタル技術の進化と普及により、患者の医療機関への来院に依存せず、普段の生活の中で患者のデータをタイムリーに収集することができるようになり、これまで以上に病態の可視化や客観的評価が可能となりつつある。実際に、第 3 章で示したとおり、dBM による連続的、客観的かつ定量的データにより、これまで一般的な臨床試験では示せなかった薬剤価値を評価できる可能性を高めるだけでなく、これらの dBM の強みを活かすことで、必要症例数の削減などにつながる臨床試験の実施や、早期診断での利用などの事例が増えてきている。

一方で、第 4.1.2 項で示したとおり、dBM を含む臨床アウトカム評価では、製薬企業側の視点のみならず、近年では患者の視点を取り入れることが重要視されつつある。デジタル技術を活用した dBM は、ともすれば技術先行になりかねないため、dBM を使用したその評価が患者の健康にとって重要であるのか、患者の利益になるのかをまず明確にし、その中でデジタル技術の活用を考えることが重要である。また、製薬企業がその実務として dBM を使用する場合、薬事承認の取得や薬剤価値最大化を目的とすることが多いと考えられるが、そのためには、各種法令やガイドラインを順守し、倫理審査や当局との折衝、審査に耐え得るデバイスの品質やデータの信頼性の確保が肝要である。この点においては、第 4.2 項以降で示した dBM のバリデーションおよび臨床試験実施時の運用面での考慮が欠かせず、規制当局と早期から議論することが求められる。

現状では dBM の使用事例の報告は海外において先行するが、本資料が国内における更なる dBM 開発と活用に向けた取り組みのきっかけとなれば幸いである。

臨床評価部会 2022 年度 タスクフォース 1

デジタルヘルスから得られる情報を活用した臨床開発の研究

○：本資料の作成メンバー

中外製薬株式会社	川畑 宣勲	(リーダー)
バイエル薬品株式会社	藤田 育子	(サブリーダー)
杏林製薬株式会社	山田 真一	(サブリーダー)
○ アステラス製薬株式会社	船津 敏之	(サブリーダー)
○ アストラゼネカ株式会社	小林 朋子	
EA ファーマ株式会社	杉浦 俊彦	
エーザイ株式会社	中山 雄介	
○ 協和キリン株式会社	名生 賢介	
グラクソ・スミスクライン株式会社	西 隆信	
第一三共株式会社	炭谷 徳人	
武田薬品工業株式会社	遠藤 徹也	
田辺三菱製薬株式会社	山鹿 雄太	
○ 日本イーライリリー株式会社	前河 智子	
Meiji Seika ファルマ株式会社	諏訪田 圭介	
○ ヤンセンファーマ株式会社	豊泉 樹一郎	

監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
担当		
副部会長	田畑 智之	EA ファーマ株式会社
推進委員	石井 学	田辺三菱製薬株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会佐野副委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。