

デジタル治療（DTx）開発における 現状と留意点

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
山田 真一
(杏林製薬株式会社)

Disclaimer

- 本発表は、主に日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース「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」の活動に基づく発表であり、発表者が所属する企業（杏林製薬株式会社）の見解を示すものではありません。

なぜデジタル治療(DTx)が注目されているのか？

人口減少・少子高齢化に伴う医療業界の課題

医療・介護の需要増大

- ・ 社会保障費の増大
- ・ 診療科のニーズ変化
- ・ 診療報酬の見直し など

医療従事者の不足

- ・ 医療従事者の負担増加
- ・ 医療従事者の偏在
- ・ 医療機関の統廃合(減少) など

医療の質の低下、地域格差などの恐れ

課題への対応策

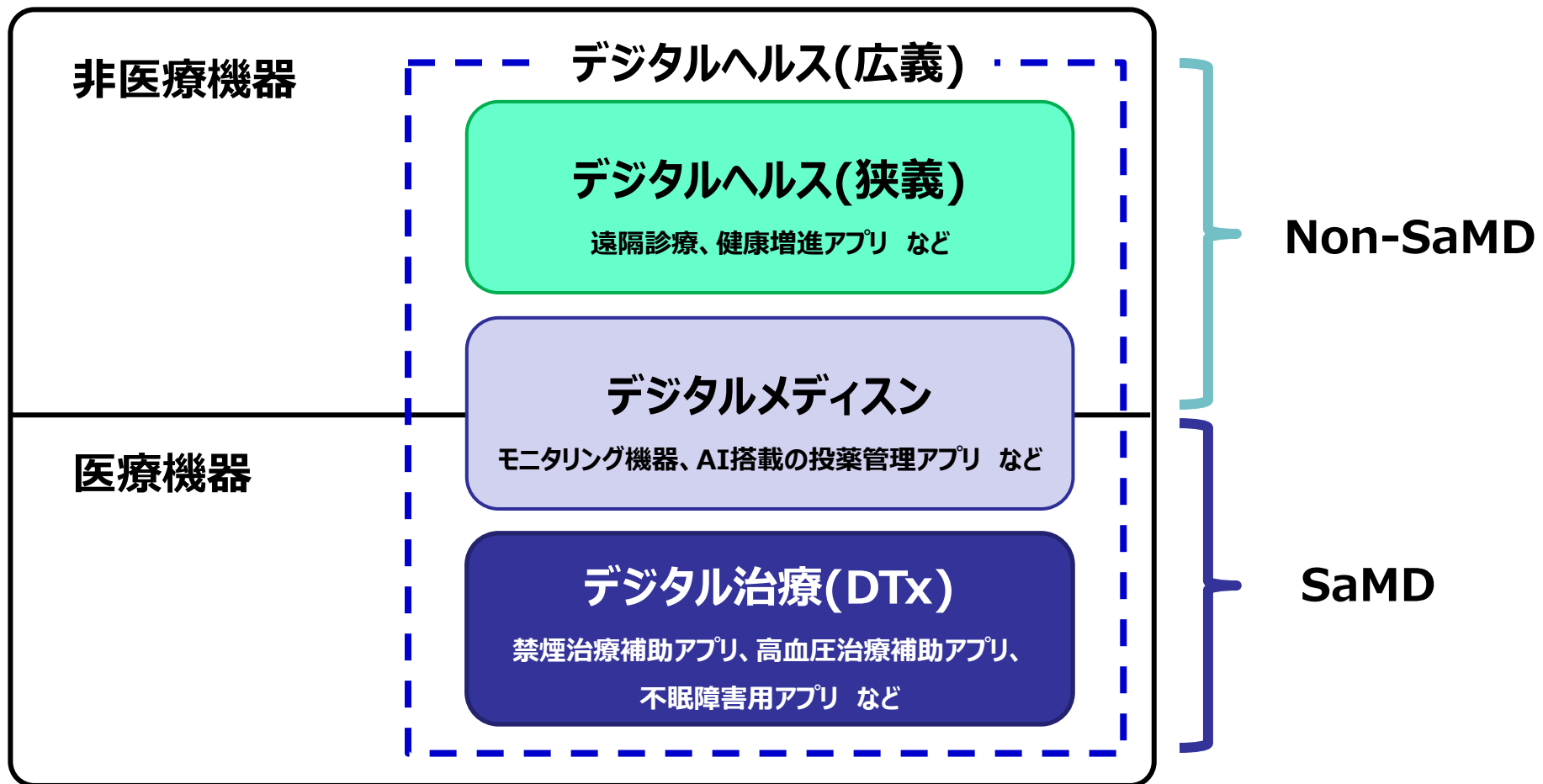
医療現場におけるデジタルトランスフォーメーション(DX)の推進

- ・ 地域医療構想の実現
- ・ 医療従事者の働き方改革の推進
- ・ SaMD/DTxの社会実装促進 など

「経済財政運営と改革の基本方針2023 加速する新しい資本主義～未来への投資の拡大と構造的賃上げの実現～」を参考に作成

DTxとは

医学的障害や病気の**予防、管理または治療**するためのエビデンスに基づいた**治療的介入**を提供するもの



2022年度 活動の背景

- **SaMDの実用化促進のために「Dash for SaMD」¹として以下が推進された**
 - ✓ 審査の考え方の整理・公表
 - ✓ PMDAプログラム医療機器審査室の設置
 - ✓ 相談窓口の一元化
 - ✓ 効率的審査制度の実施 など
- **しかし、DTx開発においては事例も少なく、具体的な要件については依然として明確ではない**



活動目的

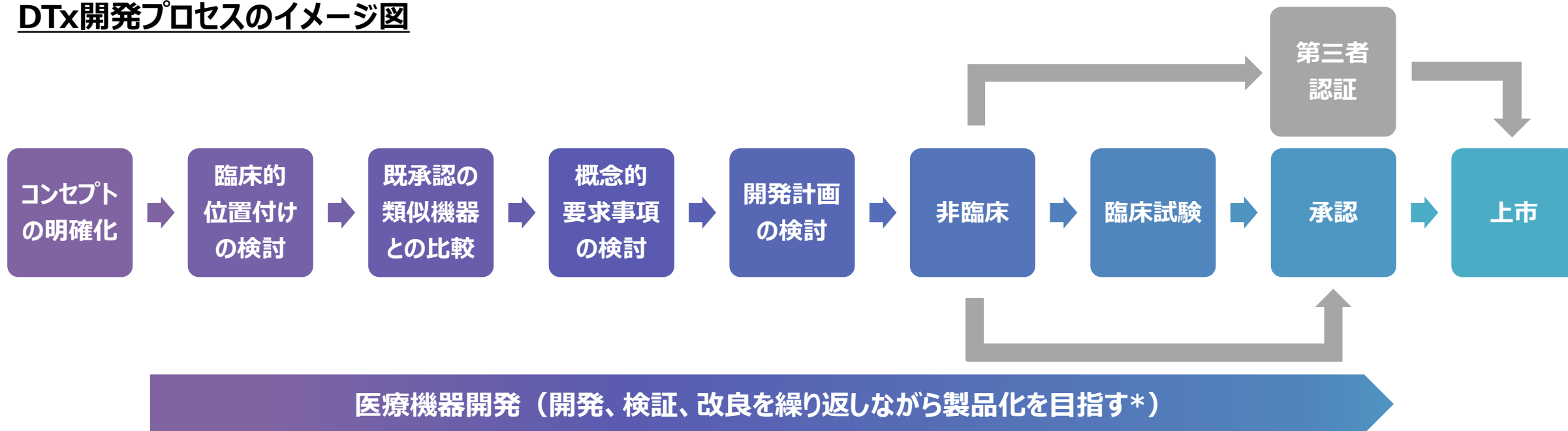
DTx開発開始から製造販売承認申請までの開発プロセスに焦点を当て、開発の基本的な考え方や各試験の要件を整理し、留意点をまとめる

DTxの開発プロセス

DTxを含む医療機器は、**その特性に応じて必要十分な評価を行うことが求められている**

- 製品が多品目、多様であり、機器の種類、安全性に対するリスクなどによっても**様々な開発パターン**がある
e.g., ペースメーカー, MRI装置, ガーゼ, X線フィルム

DTx開発プロセスのイメージ図



*検証結果や改良などに応じて開発プロセスを立ち返ることもある

医薬品開発との主な違い

製品コンセプトや類似機器との差分などに応じて
開発プロセスが決定する
⇔ 医薬品はバリエーションは存在するが、ほぼ一様な開発プロセス



認証基準がある場合は
第三者認証となる
⇔ 医薬品には存在しない

開発計画の検討時点で
モノが完成していない
⇔ 医薬品では最初に決定

JIS規格等によるモノの評価
⇔ 医薬品では主にGLP試験

非臨床で評価できない評価項目がなければ
臨床試験の実施は不要
⇔ 医薬品では必須

医療機器開発（開発、検証、改良を繰り返しながら製品化を目指す*）

*検証結果や改良などに応じて開発プロセスを立ち返ることもある

DTx開発における非臨床試験の要件

DTxにおける非臨床試験は、**プログラム自体の基本的な性能・安全性等**を評価をする

- 「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」¹では、以下の2つが参考として示されている

適合の例

プログラム部分の評価

意図したとおりにプログラムが動作すること

- JIS T 2304 (医療機器ソフトウェア-ソフトウェアライフサイクルプロセス)

安全性に関する評価

開発中の製品の特性を踏まえた安全性

- ① 品質マネジメント
- ② リスクマネジメント
- ③ サイバーセキュリティ
- ④ 個人情報保護
- ⑤ 情報セキュリティ

- QMS省令、QMS体制省令
- JIS T 14971 (医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用)
- JIS T 62366-1 (医療機器-第1部：ユーザビリティエンジニアリング*の医療機器への適用)
- 医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書
- 個人情報保護法

*医療機器においては、安全性を考慮した見た目や使い方をデザインすること

DTx開発における臨床試験の要件

非臨床試験で評価できない評価項目について臨床試験で評価する

- DTx開発においては、現時点では、非臨床試験のみで有効性・安全性を評価することが難しいため、**臨床試験の必要性が高い**



DTxはどのような評価を実施すればよいのか？

「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」では以下としている

- **まずは二重盲検無作為化比較試験の実施要否**について検討すること
 - ✓ 単群試験ではなく比較試験が前提
- 可能な限り広く認知された標準的な**客観的指標**を用いること
 - ✓ 主観的指標を用いる場合は、指標の選択・実施・評価の各段階で適切な検討・運用を行うこと



製薬協

DTx開発における臨床的位置づけと試験デザイン

対照群は開発しようとする製品の臨床的位置づけに基づき設定することになるが、**二重盲検比較試験の実施にあたってはシャムアプリ***の作成が必要と思われる

臨床的位置づけ	群構成	盲検性など	国内事例
標準治療への上乗せ	実アプリ VS シャムアプリ 標準治療	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検試験が可能（シャムアプリ作成次第） 優越性試験 	CureApp SC (単盲検)
	実アプリ VS 既存アプリ 標準治療	<ul style="list-style-type: none"> 盲検性は両アプリの構成次第 優越性試験または非劣性試験 	—
	実アプリ VS 標準治療	<ul style="list-style-type: none"> 盲検化は困難 優越性試験 	CureApp HT
既存治療の代替治療**	実アプリ VS 既存アプリ	<ul style="list-style-type: none"> 盲検性は両アプリの構成次第 優越性試験または非劣性試験 	—
	実アプリ VS 標準治療	<ul style="list-style-type: none"> 盲検化は困難 優越性試験または非劣性試験 	—
新しい治療アプローチ**	実アプリ VS シャムアプリ	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検試験が可能（シャムアプリ作成次第） 優越性試験 	サスメドMed CBT-i EndeavorRx (Ph.2)
	実アプリ VS 標準治療	<ul style="list-style-type: none"> 盲検化は困難 優越性試験または非劣性試験 	EndeavorRx (Ph.3)

*一般に盲検性を確保することを目的に用いられ、医薬品でいうプラセボ薬に相当するソフトウェア **標準治療に上乗せするデザインも考えられるが割愛 10

シャムアプリの具体例

EndeavorRx (国内開発コード : SDT-001)

- 米国第III相試験では、**代替コンテンツを搭載したシャムアプリを作成し**、二重盲検試験を実施
 - 治療用アプリとの間に統計的な有意差を認めた (TOVA API*)
- 国内第II相試験では、**コアメカニズムのみを除いたシャムアプリを作成し**、二重盲検試験を実施
 - 治療用アプリとの間に統計的な有意差を認められなかった (ADHD-Rating Scale)
 - 国内第III相試験ではシャムアプリを使用せず**通常治療群**との非盲検無作為化比較試験**を実施

国内/海外	試験の位置付け	試験デザイン	治療群	対照群	シャムアプリの作成方法
海外 (米国)	第III相	二重盲検無作為化 並行群間比較試験	通常治療＋ 治療用アプリ	通常治療＋ シャムアプリ	代替する手法の搭載 (ADHDと関連性が低いワードゲーム)
国内	第II相	二重盲検無作為化 並行群間比較試験	通常治療＋ 治療用アプリ	通常治療＋ シャムアプリ	有効性に寄与する機能の削減 (コアメカニズムを除いたアプリ)
国内	第III相	非盲検無作為化 並行群間比較試験	通常治療＋ 治療用アプリ	通常治療	－

DTx開発における課題

二重盲検比較試験の対照として適切なシャムアプリは作成可能なのか？



相応の期間・労力・コストを掛ければシャムアプリを作成できる可能性はあるが、対照として適切なものを作成するには大きなハードルが存在する

- 技術的にコンテンツを削除することや代替のコンテンツを入れることは可能
- 対照としての妥当性や盲検性を確認するためには、臨床試験が必要になる可能性がある
 - ✓ プラセボ薬のように有効性を完全に除くことはできない
(盲検性の確保と効果の低減のバランスを考慮する必要がある)
 - 有効性に寄与する機能をすべて削除すると、盲検性が確保できない可能性がある
 - シャムアプリの効果量が標準治療よりも高い場合は、シャムアプリに対する治療用アプリの優越性を示すことが困難
 - ✓ 盲検性を確保できるかは、設計段階で判断することは困難

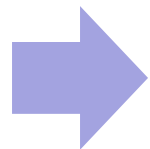
DTx開発における課題

シムアプリの作成が困難な場合における臨床評価の留意事項は？

二重盲検比較試験の要否判断の考え方は？

二段階承認を活用するための留意点は？

など、まだまだ多くの課題も存在する…



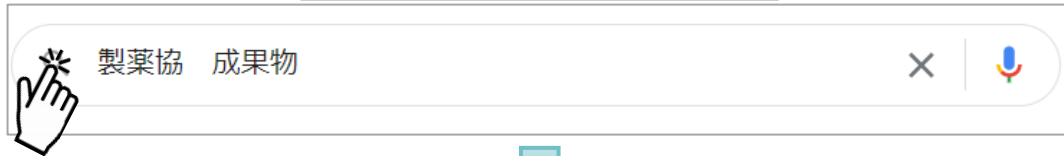
**2023年度の日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスク
フォース「医薬品開発におけるDXおよびデジタルヘルス活用に向けた研究」で
継続して議論中です**

おわりに

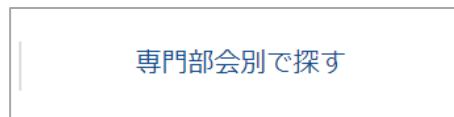
**DTxは新たな治療モダリティであるため、開発においては課題も多い
しかし、現在の医療環境の課題に対し、医療資源の節減および医療の
均てん化といった面で寄与することが大いに期待される**

**DTxを一過性の流行で終わらせないためにも、
事例や知見を蓄積し、議論を重ねることで、
良質で持続可能な医療の普及に貢献したい**

今回の内容を含む臨床評価部会の成果物は、 製薬協ウェブサイトで公開しています！



医薬品評価委員会の成果物 一覧



医薬品評価委員会

専門部会別で探す

すべての成果物一覧

分類別で探す

専門部会別で探す

作成年別で探す

基礎研究部会
MA部会

臨床評価部会

PV部会

DS部会

電子化情報部会

医療情報DBT

- クオリティ・バイ・デザインの考え方に基づく効果的・効率的な臨床試験の質の確保～計画から実施まで一貫した品質マネジメントを目指して～（2023年7月）
- 承認取得品目の臨床データパッケージの調査・分析（2023年7月）
- 製薬企業におけるデジタルヘルスに関する現状調査と考察（2023年6月）
- 「医薬品開発及びデータ二次利用における個人情報保護に関する留意点」に関するQ&A（2023年4月）
- 治験の探し方～jRCTのみかた～（2023年3月）（2023年4月）
- 製薬企業に対する治験の現状アンケート調査結果（2023年1月）

医薬品評価委員会 Twitterのご案内



成果物などの情報を発信していきます
是非フォローおねがいします！



製薬協 医薬品評価委員会

@iyakuhinhyouka

フォローする

カプセル君