

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

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

略語一覧表	3
1. はじめに	5
2. dBM の取得と活用	7
2.1. 定義	7
2.2. dBM 生成の流れと妥当性・信頼性担保	8
2.3. 臨床試験における dBM の活用事例	11
3. 臨床試験で dBM を用いる要件	17
3.1. デジタルデバイスに関する要件	17
3.2. アウトカムに係る要件	20
3.2.1. FDA による dBM の認証の仕組み	20
3.2.2. FDA による dBM の認証の具体的事例	21
3.2.3. dBM を臨床アウトカムとして用いるための一般的要件のまとめ	23
3.3. dBM を臨床試験で活用する際のオペレーション上の留意点	25
4. おわりに	29

略語一覧表

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CGM	Continuous Glucose Monitor	持続的血糖モニター
ClinRO	Clinician Reported Outcomes	医師報告アウトカム
COA	Clinical Outcome Assessments	臨床アウトカム評価
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSV	Computer System Validation	コンピュータシステムバリデーション
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative	－
dBm	Digital Biomarker	デジタルバイオマーカー
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
ECG	Electrocardiogram	心電図
EDA	Electrodermal Activity	皮膚電気活動
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FQP	Full Qualification Package	－
LOI	Letter of Intent	－
NCT	National Clinical Trial Identifier Number	－
ObsRO	Observer Reported Outcomes	観察者報告アウトカム
PerfO	Performance Outcomes	パフォーマンスアウトカム
PRO	Patient Reported Outcomes	患者報告アウトカム
QP	Qualification Plan	－
RWD	Real World Data	リアルワールドデータ

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
TF	Task Force	タスクフォース
UPDRS	Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale	—
VME	Virtual Motor Exam	—

1. はじめに

近年、スマートウォッチをはじめとする各種のウェアラブルデバイス（以下、ウェアラブル）や、身体に貼付する生体モニタリングセンサー等の発展および普及が目覚ましい。これらのデジタルデバイスを日常生活のなかで装着することで様々な活動量や運動機能、身体の状態などに関するリアルワールドデータ（以下、RWD）を収集することが可能となった。

医薬品開発においても、デジタルデバイスで得られる客観的・経時的な測定データをデジタルバイオマーカー（以下、dBM）として活用することで、医薬品の新たな価値を評価できる可能性がある¹。dBMとは、臨床的な評価を目的に各種の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である。例えば、心電図（Electrocardiogram：ECG）を一日中測定することや睡眠時の動作など、これまで収集困難だったバイオマーカーが得やすくなることや、これまでは得られなかったバイオマーカーがデジタルデバイスによって得られる。

また、患者自身による記録・報告で起こるバイアスやエラーを減らすことや、主観的評価ではなく、客観的評価を用いることで、臨床試験の質が高まることも期待される。日常で得られる測定データをクラウド等の遠隔データベースに転送することで、時空間的な制約を受けずにデータを収集することも可能となる。dBMを臨床試験で活用することで患者の来院や記録などに伴う負担が軽減されることも期待できる。

デジタルデバイスに関する行政の動向としては、2020年3月27日に閣議決定された「健康・医療戦略²」（2021年4月9日一部変更）において「デジタルヘルス機器等を用いて収集したものを含め、蓄積されたリアルワールドデータ」を薬事承認申請のエビデンスとして活用するためのルールを整備することが記載された。また、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）では、医薬品開発でdBMを活用する際に考慮すべき一般的な要件が示され³、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）では、デジタルデバイスで取得されたdBM等を医薬品開発における臨床アウトカムとして認証するプログラムが2020年から始まっている⁴。これらのことから、今後、医薬品開発におけるdBMの活用が活性化していくと考えられる。

このように医薬品開発におけるdBM活用への期待は高く、また、モバイルテクノロジーの急速な発展・普及によって多様な生体データを取得できるデジタルデバイスの数や種類が増えている。これに伴い、今後、医薬品開発におけるdBMの活用も増えていくと予想されるが、活用するための法規制や臨床試験実施上の要件に関する情報および公開されている活用事例が不足していることが考えられる。そこで、2021年度日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース1（以下、本TF）では、国内外の事例や法規制について調査し、臨床試験実施上の要件をまとめた。本報告書の2章ではデジタルデバイスにより収集されたデータからdBMが生成されるまでの流れと臨床試験における活用事例についてまとめ、3章ではdBMを医薬品開発に用いるための法規制・要件を「デジタルデバイス」、「アウトカム」、「オペレーション上の留意点」の3つの側面からまとめた。

参考文献

1. Izmailova ES, Wagner JA, Perakslis ED. Wearable Devices in Clinical Trials: Hype and Hypothesis. Clin Pharmacol Ther. 2018 Jul;104(1):42-52. doi: 10.1002/cpt.966.
2. 内閣府. 健康・医療戦略（令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9日一部変更）
[<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/senryaku/index.html>] (Accessed Dec 2021)
3. 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 Jan 2022)
4. FDA. Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [<https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program>] (Accessed Jan 2022)

2. dBM の取得と活用

各種のデジタルデバイスから取得されたデータは、そのままの状態では臨床的な評価が可能な dBM である場合もあるが、多くの場合、生成されるまでに検証やバリデーション等の複数の工程を経る必要がある。本章では 2.1 節で本報告書で用いる用語を定義し、2.2 節で dBM の一般的な生成過程について説明し、2.3 節では、臨床試験における dBM の活用事例について紹介する。

2.1. 定義

本報告書で用いる用語を以下のように定義する。

- デジタルデバイス¹⁻³ :

パソコンやタブレット等も連想されるが、本報告書におけるデジタルデバイスとは、主に腕や脚、胴体、頭部など身体の一部または複数の箇所に装着したセンサー等で患者の生体データを取得する電子機器である。一般的には非侵襲的かつ連続的もしくは任意の設定したタイミングにデータ収集が可能である。代表的なデジタルデバイスとして、腕に装着するスマートウォッチやリストバンド型デバイス等のウェアラブル、身体に貼付する生体モニタリングセンサー、身体に装着せずに居住空間などに設置し、患者が発する音（会話、発声音量、咳など）や映像を、センサーを用いて生体データとして取得する非接触型センサー等がある。デジタルデバイスに内蔵された加速度計や各種のセンサーによって歩数や加速度、血中酸素濃度、脈拍、ECG、血糖値などの生体データの測定が可能なものもある。

- dBM⁴⁻⁵ :

臨床的な評価を目的に、各種の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のデータ）と定義する。従来収集しづら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も用いられている。

参考文献

1. Coravos A, Goldsack JC, Karlin DR, et al. Digital Medicine: A Primer on Measurement. Digit Biomark. 2019;3(2):31-71. Published 2019 May 9. doi:10.1159/000500413.
2. Izmailova ES, Wagner JA, Perakslis ED. Wearable Devices in Clinical Trials: Hype and Hypothesis. Clin Pharmacol Ther. 2018 Jul;104(1):42-52. Doi: 10.1002/cpt.966.
3. Dockendorf MF, Hansen BJ, Bateman KP, Moyer M, Shah JK, Shipley LA. Digitally Enabled, Patient-Centric Clinical Trials: Shifting the Drug Development Paradigm. Clin Transl Sci. 2021 Mar;14(2):445-459. doi: 10.1111/cts.12910.
4. Digital Biomarkers. Aim and Scope [<https://www.karger.com/Journal/Details/271954>] (Accessed Jan 2022)

- 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 Jan 2022)

2.2. dBM 生成の流れと妥当性・信頼性担保

dBM の生成過程について、Clinical Trials Transformation Initiative（以下、CTTI）の推奨ガイドダンス¹で示された事例を参考に図 2-1 に一例を示す。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、適切にデザインされ、適切に実施された臨床試験の課題を特定し、研究の改善と近代化のための提言を行うことを目的としている¹。dBM の各生成過程を以下に説明する。

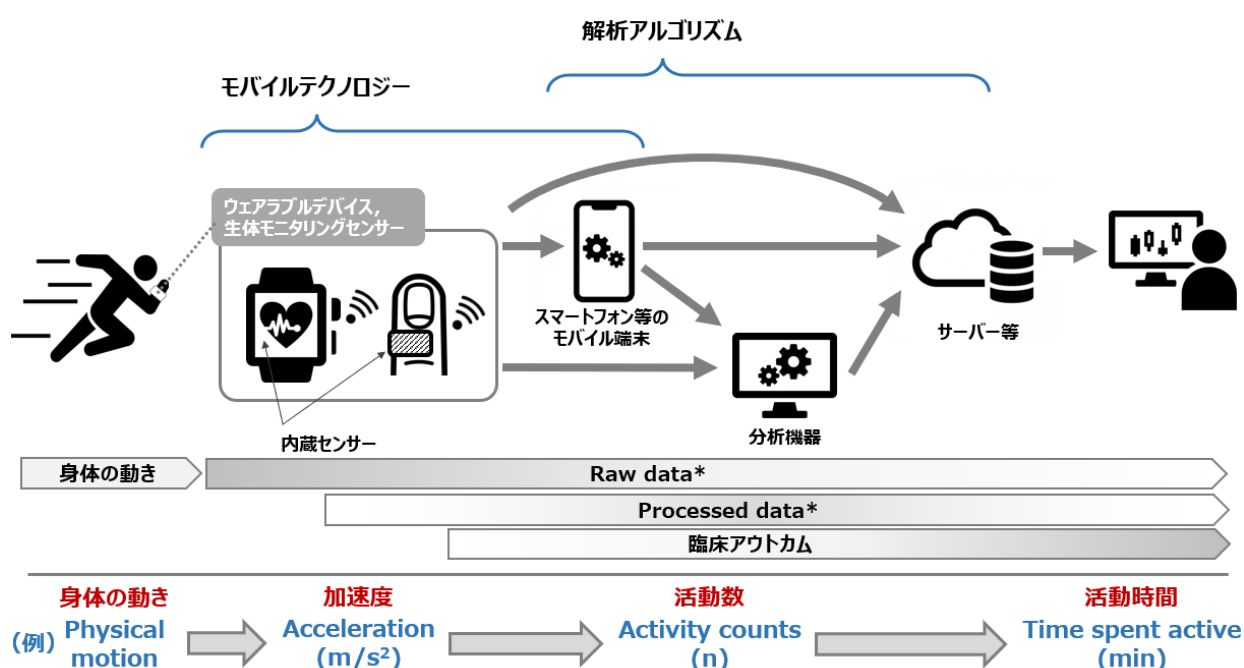


図 2-1 デジタルデバイスによるデータ取得から dBM が生成されるまでの過程

* Raw data や Processed data のまま dBM として活用される場合もある

- Raw data : デジタルデバイスを用いて取得されたデータのうち、オリジナルとして最初に記録されたデータである。dBM における Raw data とは、デジタルデバイスに内蔵されたセンサーによって自動的に取得され、直接出力されるような場合に Raw data と見なされる。例えば、センサーを内蔵したウェアラブルを用いて取得した身体動き (Physical motion) は自動的に加速度 (Acceleration) データとして記録されるため、加速度を取得するためのシステムにより取得された加速度データが Raw data と見なされる。

2. Processed data：取得した Raw data を転送し、処理して、Processed data にする。例えば、身体的な動きとして取得した Raw data である加速度を処理すると活動数（Activity counts）が Processed data として得られる。
3. 臨床アウトカム：上記の処理されたデータ（Processed data）から解析アルゴリズムにより、関心のある臨床アウトカムを推定する。例えば、身体的な動きとして取得した加速度データを処理したデータ（Processed data）すなわち活動数から解析アルゴリズムにより、臨床アウトカムである活動時間（Time spent active）が出力される。

dBM は上記 3（臨床アウトカム）が多いが、1（Raw data）および 2（Processed data）を使用することもある。解析アルゴリズムにより推定された臨床アウトカムだけが dBM という訳ではなく、取得したデータ自体が dBM となることもある。デジタルデバイスにより得られたデータが、曝露や介入へのアウトカムとして使用されれば、客観的で定量化可能な dBM を用いた臨床アウトカムとなる。例えば、Apple Watch などのウェアラブルの内蔵センサーで取得した心拍数などの Raw data をスマートフォンなどのモバイル端末に自動転送し、臨床アウトカムとして用いる場合が挙げられる。

次に、dBM の妥当性・信頼性を担保するために必要な 3 つのステップとして、第 1 段階である検証（Verification）、第 2 段階である分析バリデーション（Analytical Validation）、第 3 段階である臨床バリデーション（Clinical Validation）²について述べる（図 2-2）。

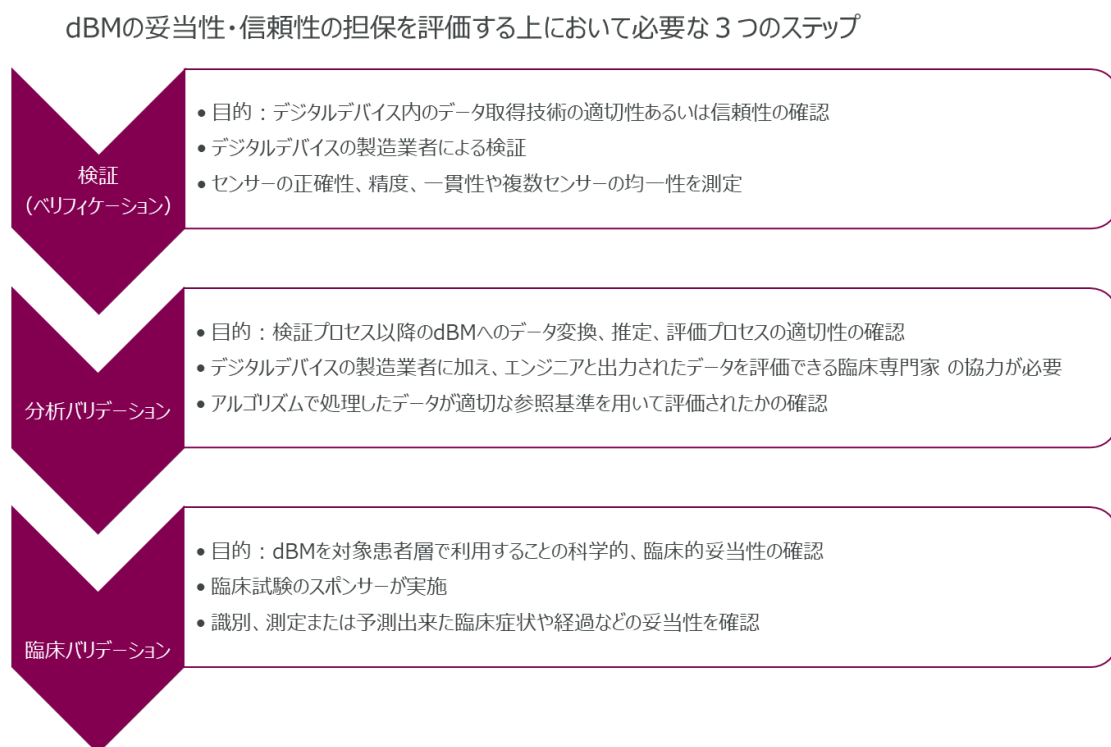


図 2-2 dBM を生成するために必要な 3 つのステップ（Goaldsack, et al. 2020² より引用）

1. 検証（Verification）：デジタルデバイス内のデータ取得技術の適切性あるいは信頼性の確認を目的として行う。まず、デジタルデバイスの製造業者による「機器やプログラム」が正しく動作することの検証が必要である。センサーを継続して使用した場合においても正確性（Accuracy）、精度（Precision）が一定の基準を保持しているか（Consistency）、および複数のセンサー間で均一性があるか（Uniformity）を測定する。評価基準は測定するデータにより異なるが、例えば、加速度計の検証では、センサーを既知の加速度の振動台に置き、測定されたデータを使用して正確性、精度が一定の基準を保持しているか（一貫性）および均一性を評価する。この評価基準は事前に定義しておく。
2. 分析バリデーション（Analytical Validation）：分析バリデーションは、検証プロセス以降の dBM へのデータ変換、推定、評価プロセスの適切性の確認を目的として行う。分析バリデーションにはデジタルデバイスの製造業者に加え、エンジニアと出力されたデータを評価できる臨床専門家の協力が必要である。この段階では、第1段階から、例えば睡眠時間、酸素飽和度、心拍数の変動、歩行速度などの臨床アウトカムを得るために、解析アルゴリズムが適用される。分析バリデーションでは、解析アルゴリズムで推定したデータを適切な評価基準を用いて評価する。一般的に、手動測定はユーザーエラーが発生しやすいため、測定方法としては推奨できない。また、全ての参照基準が同じであるとは限らないため、評価基準を用いて分析バリデーションを行う際に単一の精度の閾値を用いることも適切ではない。
3. 臨床バリデーション（Clinical Validation）：dBM を対象患者層で利用することの科学的、臨床的妥当性の確認を行う。臨床バリデーションは通常、臨床試験のスポンサーが実施する。この段階では、定義した使用状況（母集団の定義を含む）において識別、測定または予測できた臨床的、生物学的、物理的、機能的状態または経過の妥当性確認が目的となる。

参考文献

1. CTTI Recommendations: Advancing the Use of Mobile Technologies for Data Capture & Improved Clinical Trials [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Recs.pdf] (Accessed Dec 2021)
2. CTTI. WHO WE ARE [https://ctti-clinicaltrials.org/who_we_are/] (Accessed Jan 2022)
3. Goldsack JC, Coravos A, Bakker JP, Bent B, Dowling AV, Fitzer-Attas C, et al. Verification, analytical validation, and clinical validation (V3): the foundation of determining fit-for-purpose for Biometric Monitoring Technologies (BioMeTs). NPJ Digit Med. 2020 Apr 14;3:55. [CC-BY 4.0](#).

2.3. 臨床試験における dBM の活用事例

国内外の臨床試験で dBM が活用されている事例について、Digital Medicine Society（以下、DiMe）が公開している“DiMe’s Library of Digital Endpoints”¹に基づいて調査を行った。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る。DiMeでは多数の製薬企業や電子機器メーカーがスポンサーとなり、FDA や米国退役軍人省等とのパートナーシップによる複数のデジタル医療に関わるプロジェクトが進行している¹。本TFでは、2005年から2021年の間に登録された生物学的製剤を含む薬剤を用いた第I～IV相の介入試験を抽出した。そのうち、疾患および利用されたデジタルデバイスが不明の試験、同一の試験・評価項目において同一のデジタルデバイスが重複する事例を除外した63件の試験（90件の評価項目）の事例を調査対象とした。

調査対象とした事例におけるデジタルデバイスの種類と評価された健康概念の概要を表2-1に示す。デジタルデバイスの種類では、活動計・活動量計が最も多く利用されており（65件）、18件の試験で主要評価項目の測定に用いられていた。次に、持続的血糖モニター（Continuous Glucose Monitor : CGM）の事例が9件あり、6件の試験で主要評価項目の測定に用いられていた。

表 2-1 臨床試験に用いられていたデジタルデバイスの種類と評価された健康概念

デバイスの種類 (件数)	評価された健康概念 (件数)	製品または製造会社 (件数) *	評価項目の 位置づけ (件数)		
			主要	副次	探索的
活動計・活動量計 (65)	活動量 (31)、睡眠状態 (26)、振戦 (3)、運動機能 (2)、痛み (2)、パーキンソン病の症状 (1)	ActiGraph 2 Monitor (3)、ActiGraph GT9X Link (1)、ActivPAL (1)、BioStamp (2)、Dynaport MoveMonitor (1)、Empatica E4 watch (1)、FitBit (3)、GT3X accelerometer (1)、Kestrel (1)、Kinesia ONE (1)、Kinesia ONE device (1)、PAMSys™ Biosensics LLC MA (1)、Parkinson's KinetiGraph - Global Kinetics (1)、Philips Actiwatch (1)、Wrist-worn Accelerometry (1)	18	45	2
CGM (9)	血糖値 (9)	Dexcom CGM (1)、Dexcom G5 or G6 Continuous Glucose Monitoring (1)、Dexcom G6 (2)、Freestyle Libre 14-day system (1)、Medtronic MiniMed 670G System (1)	6	3	0
胸部装着型センサー (3)	咳 (3)		3	0	0
パルスオキシメーター (2)	血中酸素 (2)		1	1	0
体温計 (2)	体温 (2)	Empatica E4 watch (1)	0	2	0
ECG (2)	不整脈 (1)、瞬き活動 (1)	Skintronics (1)	1	1	0
マイクروفोन (1)	発声・会話機能 (1)	Winterlight Labs、Winterlight Speech Assessment (1)	0	0	1
EDA センサー (1)	皮膚電気活動 (1)	Empatica E4 watch (1)	0	1	0
心拍モニター (1)	心拍 (1)	Empatica E4 watch (1)	0	1	0
カメラ (1)	顔面の動き (1)	Kestrel (1)	0	1	0
スマートフォン (1)	活動量 (1)		0	1	0
スパイロメーター (1)	呼吸機能 (1)		0	1	0
服薬センサー (1)	服薬の検知 (1)	ELLIPTA® dry powder inhaler (DPI) Clip-on Sensor (1)	1	0	0

CGM, Continuous Glucose Monitor (持続的血糖モニター) ; ECG, Electrocardiogram (心電図) ; EDA, Electrodermal Activity (皮膚電気活動)

* 参考文献で記載されていた通りに表記

dBm が利用されていた臨床試験における評価項目の位置づけを図 2-3 に示す。第II相試験が 37 件と最も多く、次いで第IV相試験が 33 件であった。評価項目の位置づけとしては副次評価項目が 57 件と最も多かったが、一部の試験では第III相試験の主要評価項目としても用いられ、本邦で承認取得まで進んでいた事例もあった。例えば、Merck (MSD) 社が実施した難治性または原因不明の咳嗽が一年以上持続する慢性咳嗽患者を対象としたゲーファピキサント (リフヌア®) の国際共同第III相試験³ (National Clinical Trial Identifier Number [以下、NCT] 03449134) では、胸部センサーとマイクを有するデジタル咳録音デバイスを用いて測定された一時間あたりの平均咳回数が主要評価項目として評価されていた (米国では申請中)。なお、ゲーファピキサント

トの臨床開発では、第Ⅱ相試験においても同様のデジタルデバイスが副次評価項目の収集に利用されていた（NCT03482713）⁴。臨床試験でdBMを活用する際には、臨床開発計画の早期から導入を検討し、検証試験に先んじてフィージビリティを評価することも重要と考えられる。

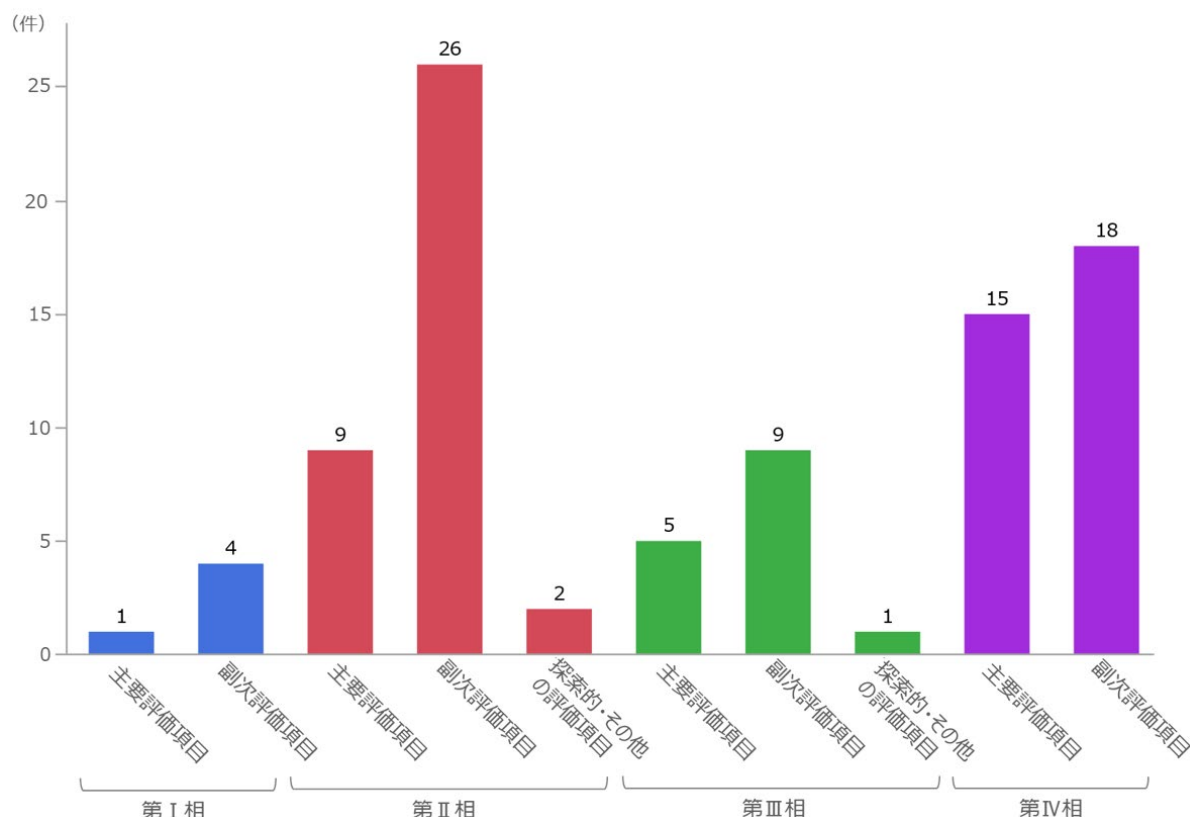


図 2-3 dBM が利用されていた臨床試験における評価項目の位置づけ

（参考文献 1 を参考に作図）

臨床試験で対象とされた疾患、評価された健康概念、および利用されていたデジタルデバイスの種類の関係を図 2-4 に示す。多く利用されていたデジタルデバイスと健康概念の組み合わせは、活動計・活動量計と活動量・運動機能（33 件）および睡眠状態（26 件）であった、次いで CGM と血糖値の組み合わせが 9 件だった。対象疾患は、アルツハイマー病などの中枢神経系の疾患における評価や、むずむず脚症候群における睡眠時の評価など、患者自身による評価が難しい疾患や、糖尿病の持続的血糖モニタリングや各種循環器疾患における活動量、ECG など、一日を通じた測定が評価に必要な疾患へ適用されていた。

睡眠時の評価事例として、ウェイク・フォレスト大学が米国で実施したアトピー性皮膚炎患者における夜間睡眠時の掻破動作をデジタルデバイスで測定するフルオシノニドクリーム

（Vanos[®]）の第Ⅱ相試験（NCT01469767）⁵があった。本試験では、患者がアクチグラフ[®]を両手首に装着し、患者の掻破動作が三十秒毎に積算して記録された。この値を睡眠時間で割り、一時間あたりの掻破動作の定量的な指標として評価に用いた。睡眠時の動作を患者本人が測定するこ

とは困難であり、第三者による測定も多大な負担を要することから現実的には難しいため、デジタルデバイスを用いる利点は大きいと考えられる。

瞬きの活動を計測した試験事例では、Addex Pharma 社が米国で実施した眼瞼けいれん患者におけるジプラグルアントの投与開始から二日目までの安全性と忍容性を確認した第Ⅱ相試験（NCT05027997）⁶があった。本試験では、瞬きの活動の減少が臨床的に眼瞼けいれん症状の改善を示すとして、投与開始から二日目までにデジタルデバイスに記録された瞬きの活動が主要評価項目として設定されていた。眼瞼けいれん患者を対象としたこれまでの臨床試験では、日常生活における障害の程度に関する主観的な評価が用いられており（NCT00234507、NCT02947815）⁷、デジタルデバイスという新しいツールを用いたからこそ、簡便に客観的な指標を評価できたと考えられる。

今後このような事例が蓄積し、活用が進むことで、多くの臨床試験で新たな側面を評価し、将来的に医薬品の「新たな価値」に関するエビデンス創出に繋がれると期待する。

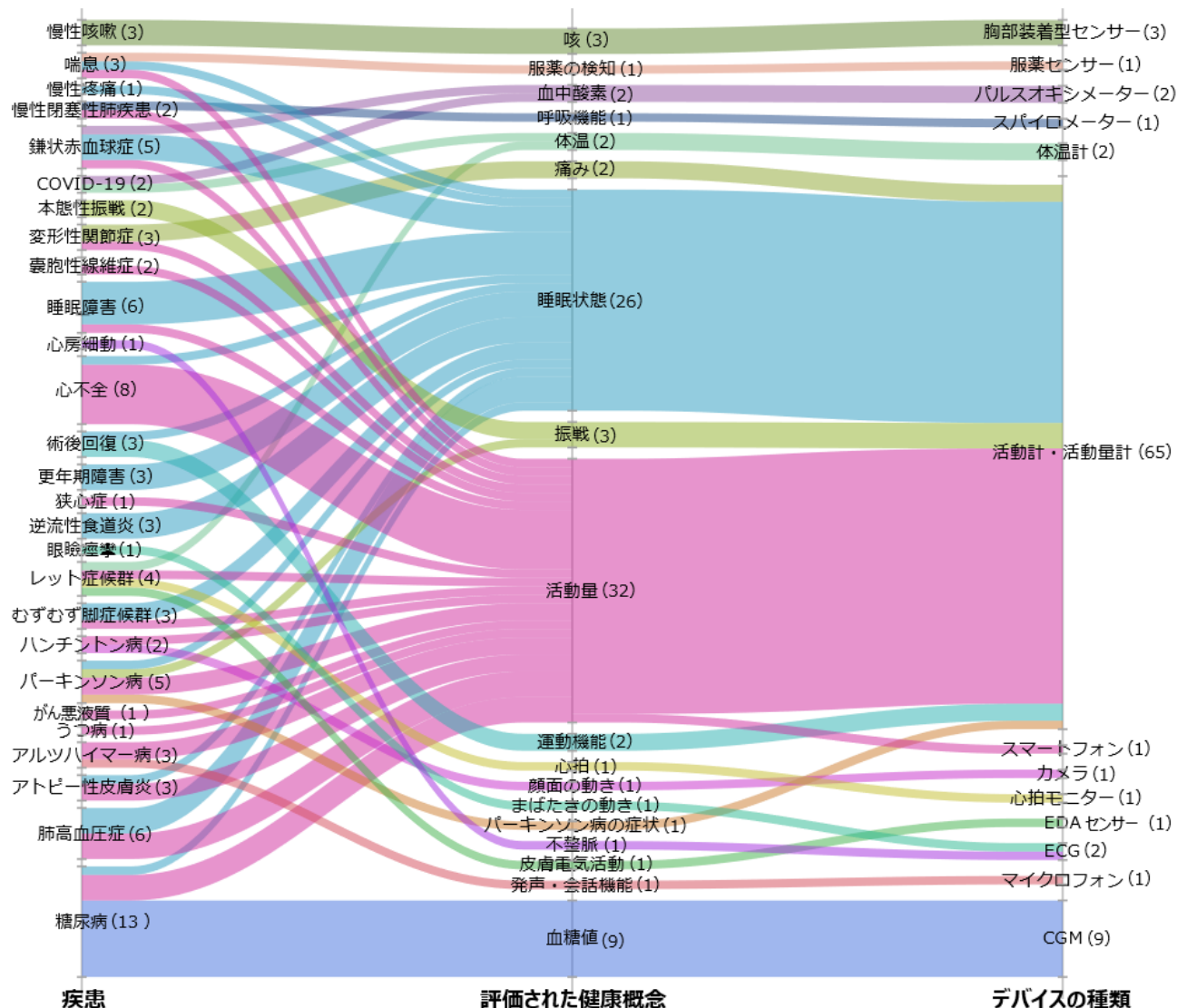


図 2-4 疾患と評価された健康概念、利用されていたデジタルデバイスの関係（参考文献 1 を参考に作図。線で接続された項目同士が関係を示し、括弧内は件数を示す）。CGM, Continuous Glucose Monitor（持続的血糖モニター）； COVID-19, Coronavirus Disease 2019（新型コロナウイルス感染症）； ECG, Electrocardiogram（心電図）； EDA, Electrodermal Activity（皮膚電気活動）

参考文献

1. DiMe, DiMe's Library of Digital Endpoints [https://www.dimesociety.org/communication-education/library-of-digital-endpoints] (Accessed Nov 2021)
2. DiMe. About Us [https://www.dimesociety.org/about-us/] (Accessed Jan 2022)
3. ClinicalTrials.gov. A Study of Gefapixant (MK-7264) in Adult Participants With Chronic Cough (MK-7264-027) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03449134] (Accessed Jan 2022)
4. Study of Gefapixant (MK-7264) in Adult Japanese Participants With Unexplained or Refractory Chronic Cough (MK-7264-033) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03482713] (Accessed Feb 2022)
5. ClinicalTrials.gov. Efficacy of Fluocinonide Cream 0.1% (Vanos(R)) in Reducing Itch in Subjects

With Atopic Dermatitis [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01469767>] (Accessed Jan 2022)

6. ClinicalTrials.gov. Exploratory Study of Dipraglurant (ADX48621) for the Treatment of Patients With Blepharospasm. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05027997>] (Accessed Dec 2021)
7. ClinicalTrials.gov. Study of a Single Administration of 3 Doses of Dysport® for the Treatment of Benign Essential Blepharospasm. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00234507>] (Accessed Jan 2022)

3. 臨床試験で dBM を用いる要件

臨床試験で dBM を利用する際には、臨床試験自体に関する法規制や要件だけではなく、データを収集するために用いるデジタルデバイスの製品として関連する法規制や、評価しようとする疾患の臨床アウトカムとして選択した dBM の適切性など考慮すべき点が多い。そこで本章では、臨床試験で dBM を利用する際の「デジタルデバイス」、「アウトカム」、「オペレーション上の留意点」という三つの側面から求められる要件について国内外の法規制および関連団体のガイダンスを交えて紹介する。

3.1. デジタルデバイスに関する要件

デジタルデバイスに関する要件として、①データを測定する機器としての性能を満たし、データが臨床試験で利用するための要件を満たしているか（コンピュータシステムバリデーション [以下、CSV] ）、②無線通信技術を使用する場合に、各国内で利用可能な認証が取得されているか（無線通信技術の認証）、③個人情報や機密情報漏洩のリスクはないか（情報のセキュリティ保護）、④患者が利用するうえで問題はないか（ユーザビリティ）という 4 つの要件を紹介する。

厚生労働省等に承認されている医療機器であれば、本邦で実施する臨床試験で利用するためのこれらの要件①②③を満たしていると考えられ、臨床試験の内容に応じて要件④を検討する必要がある。ただし、臨床試験に用いるデジタルデバイスは、承認されている医療機器に限定されない。また、国際共同試験を行う場合、臨床試験開始前に、臨床試験を実施する各国のデジタルデバイスに関する規制要件を予め確認しておくことが重要である。

① CSV

デジタルデバイスはデータを収集するコンピュータシステムの信頼性が確保されていなければならない、CSV が求められる。「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」¹に記載されているコンピュータ化システムのライフサイクルを参考に、コンピュータシステムの開発から、検証、試験開始後の運用管理や試験終了後のデジタルデバイスの廃棄に至るまで検討が必要である。一般的な市販品では CSV が不十分なために、測定したデータが臨床試験の評価項目として認められない可能性がある。したがって、FDA や厚生労働省等に承認されている医療機器や国際規格適合品を優先して選択する方が臨床試験ではリスクは少ない。FDA のデジタルヘルスソフトウェア事前認証プログラム²により認定された企業のデジタルデバイスや、CTTI が開設している臨床試験データベース³に掲載されているデジタルデバイスは、臨床試験で使用する候補として参考にできる。

なお、デジタルデバイスが取得するデータの検証（Verification）、分析バリデーション

(Analytical Validation) は 2.2 節 を参照されたい。

② 無線通信技術の認証

ウェアラブルや生体モニタリングセンサー等のデジタルデバイスで Bluetooth®や Wi-Fi 等の無線通信技術を使用する場合、各国の規制要件を確認しておく必要がある。本邦で使用する場合は「端末機器の技術基準適合認定等に関する規則」⁴に従い、特定無線設備の技術基準適合証明等⁵のマーク（技術基準適合マーク）を取得、もしくは取得済みの無線用部品を使用しなければならない。本邦で未承認のデジタルデバイスは無線通信を使用できないことがある。

③ 情報のセキュリティ保護

医療情報は個人情報を含むため、特に適正な取扱いをすることが求められ、その利用方法等に配慮が必要である。臨床試験における患者情報の取扱いは「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」⁶等の規定や関連するガイダンス等（表 3-1）に従う。「医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン」⁷では一律に要求事項を定めることはせず、リスクベースドアプローチを採用している。一定のセキュリティ基準を保ちながら、各デジタルデバイスに応じた適切な対策方法を柔軟に選択することができる。各デジタルデバイスに係るセキュリティ対策の抜け漏れを防止するために、治験依頼者（製薬企業等）、ベンダー（デジタルデバイスを提供する事業者等）が、セキュリティ保護の方針を医療機関等へ説明し、その妥当性について医療機関等の納得を得ることが不可欠である。

表 3-1 情報のセキュリティ保護に関連するガイダンス等

名称	医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス ⁸	医療情報システムの安全管理に関するガイドライン ⁹	医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン ⁷
担当機関	個人情報保護委員会・厚生労働省	厚生労働省	総務省・経済産業省
対象	医療機関等	医療機関等	情報システム・サービスの提供事業者等*
内容	個人情報の適正な取扱いの確保に関する活動を支援するための具体的な留意点・事例等を示す。	情報セキュリティの観点から医療機関等が遵守すべき事項、医療機関等が情報システムの提供事業者等*に求めるべき対策等の規定を示す。	情報システム・サービスの特性に応じた必要十分な対策を設計するために、リスクベースドアプローチに基づいたリスクマネジメントプロセスを示す。

*治験依頼者（製薬企業等）、ベンダー（デジタルデバイスを提供する事業者等）が該当

④ ユーザビリティ

患者にとって適切なデジタルデバイスを選択するために、ユーザビリティを考慮しなくてはならない。例えば下記の点など、ユーザビリティは、臨床試験における患者登録やプロトコル遵守にも影響することから、臨床試験開始前に、必要に応じて、患者へのインタビューやアンケート調査、ユーザビリティテストなどの評価を実施することも考えられる。

- 忍容性…例) デジタルデバイスの長時間の着用による刺激や発疹などの悪影響が生じる可能性は、患者が許容できる程度か
- 操作性…例) デジタルデバイスの使用方法是分かりやすく、アプリを組み合わせで使用する場合などにも使いやすいか
- 受容性…例) デジタルデバイスが大きすぎたり目立ちすぎたりせず、使用するのに抵抗感がないように、患者のニーズや好みなどをどの程度満たしているか

ユーザビリティを考慮した医療機器の設計を求める国際規格 IEC62366-1¹⁰は、全てのデジタルデバイスが準拠する必要はないものの、ユーザビリティの要件を理解するために参考となる。本邦では、IEC62366-1はJIS規格版JIS T 62366-1¹¹として制定され、厚生労働省よりJIS T 62366-1の取扱いと規格適用について通知が発行されている¹²。デジタルデバイス製造業者等は、患者がデジタルデバイスを安全に使用できるように、人間工学的な要素を取り入れた適切なリスクマネジメントを行う必要がある。デジタルデバイスの操作だけでなく、輸送、保管、設置、保守および修理、廃棄など、全ての手順においてユーザビリティを考慮することが求められる。なお、FDAはユーザビリティエンジニアリングに関するガイダンス「Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices」¹³を発出し、ユーザビリティに起因する事故を防ぎ、患者の安全性を確保する取組を、デジタルデバイス製造業者等に求めている。

参考文献

1. 厚生労働省. 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて（平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号）
2. FDA. Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Program [<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/digital-health-software-precertification-pre-cert-program>] (Accessed Dec 2021)
3. CTTI. Feasibility Studies Database [<https://feasibility-studies.ctti-clinicaltrials.org/>] (Accessed Dec 2021)
4. 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）
5. 電波法（昭和25年法律第131号）
6. 厚生労働省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）

7. 経済産業省. 医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン [https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/01gl.pdf] (Accessed Dec 2021)
8. 個人情報保護委員会. 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイダンス (平成 29 年 4 月 14 日通知、同年 5 月 30 日適用、令和 2 年 10 月 9 日改正) [<https://www.mhlw.go.jp/content/000681800.pdf>] (Accessed Feb 2022)
9. 厚生労働省. 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 5.1 版 [<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000730541.pdf>] (Accessed Dec 2021)
10. International Electrotechnical Commission. IEC 62366-1 Ed.1.0:2015 Medical devices Part 1. Application of usability engineering to medical devices (2015)
11. JIS T 62366-1:2019 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 (2019)
12. 厚生労働省. ユーザビリティエンジニアリングの医療機器への適用に関する日本産業規格の制定に伴う医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律上の取扱いについて (令和元年 10 月 1 日 薬生監麻発 1001 第 5 号)
13. FDA. Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Device [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices>] (Accessed Dec 2021)

3.2. アウトカムに係る要件

dBM を医薬品開発における臨床アウトカムとして用いる場合には臨床バリデーションが必要となる。臨床バリデーションとは、デジタルデバイスによって得られた dBM が意図した使用条件や使用目的の範囲内で身体機能や臨床状態等を適切に測定したものであるかを検証するプロセスである。このプロセスでは dBM の精度や信頼性、臨床的妥当性が評価される。さらに、その dBM 自体の臨床バリデーションに加え、当該医薬品開発における dBM の位置づけを規制当局と事前に合意しておいた方がよい場合がある（例えば、承認申請のための検証試験における主要評価項目として dBM を用いる場合など）。本節では dBM の臨床バリデーションについて、FDA による dBM の認証の仕組みと具体的事例を紹介した上で、dBM を臨床アウトカムとして用いるための一般的要件について考察する。

3.2.1. FDA による dBM の認証の仕組み

米国には、FDA により運営されている臨床アウトカム評価（Clinical Outcome Assessment : COA）認証プログラムがある¹。認証は以下の COA を対象としており、dBM は主にデジタルヘルス技術（Digital Health Technology : DHT）に分類されている。

- 患者報告アウトカム（Patient Reported Outcomes : PRO）

- 医師報告アウトカム（Clinician Reported Outcomes：ClinRO）
- 観察者報告アウトカム（Observer Reported Outcomes：ObsRO）
- パフォーマンスアウトカム（Performance Outcomes：PerfO）
- デジタルヘルス技術（Digital Health Technology：DHT）

本プログラムは、特定の医薬品開発での使用に限定しない COA 自体に対する認証の仕組みである。COA を医薬品開発に使用する際に本プログラムによる認証は必須ではないが、認証によって当該 COA による評価結果が信頼できるものであるとの FDA 見解を得ることができる。また、本プログラムには表 3-2 に示した 3 つの段階があり、認証を得るまでに複数年の期間と相応のリソースが必要となる。

表 3-2 COA 認証プログラムにおける認証までの段階

	各段階の通称	実施事項
第 1 段階	Letter of Intent（LOI）	COA の概要を評価する
第 2 段階	Qualification Plan（QP）	定性的エビデンスおよび解析計画等を評価する
第 3 段階	Full Qualification Package（FQP）	解析結果等も含めて最終評価を行う

本プログラムで FQP まで到達した COA は 2021 年 12 月時点で 76 件中 7 件のみであり、それらは全て PRO であった。DHT は、まだ案件自体が 8 件と少なく LOI 段階において 6 件が「承諾」、2 件が「差戻し」であった（表 3-3）。そのうち「承諾」とされた 2 件、「差戻し」とされた 2 件を紹介する。

表 3-3 COA 認証プログラムにおける認証状況

COA Types	LOI		QP		FQP	
	差戻し	承諾	差戻し	承諾	差戻し	承諾
PRO	6	34	0	2	0	7
ClinRO	1	5	0	0	0	0
ObsRO	0	3	0	0	0	0
PerfO	2	5	2	1	0	0
DHT	2	6	0	0	0	0

3.2.2. FDA による dBM の認証の具体的事例

1. LOI 段階で承諾された DHT の 2 事例

- デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）等の日常的運動の評価

（デバイス：ActiMyo[®]、指標：歩行速度、ストライド長等）²

DMD 等の神経筋疾患の病勢進行や治療効果は 6 分間歩行試験や 4 段昇降試験等により評価されている。しかし、これらは評価時点における患者の運動能力を測定しているに過ぎず、患者のモチベーションにも大きく依存するという課題がある。そこで、フランスの Sysnav 社は患者の実生活をモニターし日常生活の状況を継続的かつ客観的に評価するために、患者の運動を正確に測定し定量化することができる ActiMyo®の開発を開始した。ActiMyo®は磁気慣性技術（magneto-inertial technology）に基づいたウェアラブル型のセンサーにより、あらゆる方向への直線的加速度と速度、角速度を正確に測定することができ、歩行速度、ストライド長、歩行距離／計測時間等を測定できる。

DMD 患者等の日常的運動の評価に ActiMyo®を用いることに対する FDA の回答は肯定的であった。この判断には、従来の 6 分間歩行試験等では不可能であった実生活における運動データを取得することの有用性とニーズが考慮された。

- アトピー性皮膚炎のそう痒の定量化

（デバイス：Scratch Sensor、指標：搔破動作）⁵

アトピー性皮膚炎におけるそう痒は PRO など患者による主観的評価が行われているが、患者間および患者内変動が大きいという課題がある。そこで、米国の Sonica 社は搔破動作（時間、回数、強さ）を客観的に測定する Scratch Sensor の開発を開始した。Scratch Sensor は利き手の背側に付けるパッチ状のセンサーである。

アトピー性皮膚炎のそう痒の定量化に Scratch Sensor を用いることに対する FDA の回答は肯定的であった。本開発では、撮影したビデオ映像の確認によりカウントした搔破動作と Scratch Sensor により測定した搔破動作を比較するバリデーション試験等を計画し、FDA はそれらを受け入れるとともに、今後の開発に対する助言（搔破動作とそう痒感との相関を検討していくこと等）を行った。

2. LOI 段階で差し戻された DHT の 2 事例

- パーキンソン病の運動症状の評価

（デバイス：Verily Study Watch、指標：Virtual Motor Exam Part III [以下、VME Part III]）⁵

パーキンソン病の臨床試験では、疾患の重症度や進行度を評価するために Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale（以下、UPDRS）などの臨床評価尺度に基づいた主観的な神経学的検査が用いられている。しかし、この検査は評価者間および評価者内の信頼性が低いことや高頻度の評価が困難であるという課題がある。そこで、米国の Verily Life Sciences 社は Verily Study Watch（ECG 測定用の医療機器として認証済みのスマートウォッチ）によって運動症状を評価できる VME Part III の開発を開

始した。患者が VME Part III から出される最大八つまでの簡単な運動タスクを自宅で実施することにより、従来から用いられている UPDRS Part III（運動検査：筋強剛、指タッピング等）の推定値が簡便に得られ、VME Part III は UPDRS Part III の代替となるとされた。

しかし、パーキンソン病の運動症状の評価として VME Part III を用いることに対する FDA の回答は否定的であった。その理由として、VME Part III は UPDRS Part III を構成する複数の項目のうち一部しか採用していないこと、採用された項目についても VME Part III で測定された指タッピング等の検査結果が患者にとって意味のある運動症状の変化を反映しているか不明確であることが挙げられた。また、VME Part III は UPDRS Part III（筋強剛や指タッピング等）の代替を目指したものであり、FDA が重視する UPDRS Part II（日常生活上の運動：発話、摂食動作、更衣等）の代替は意図されていなかった。それにもかかわらず、VME Part III の使用目的が包括的で「パーキンソン病の運動症状の評価」という UPDRS Part II および Part III の両方を網羅するような表現がなされていたことも差し戻された理由の一つであったと考えられた。

- ハンチントン病の歩行機能の評価

（デバイス：MC10 BioStamp nPoint[®]、指標：Advanced Gait Analysis）エラー! 参照元が見つかりません。

ハンチントン病の臨床評価には Unified Huntington's Disease Rating Scale[®]（UHDRS）が用いられることが多いが、本指標は主観的であり頻回の評価には適さない。また、本疾患にとって重要な初期症状（特に歩行障害）の検出が困難である等の課題がある。そこで、米国の MC10 社はハンチントン病患者の歩行障害に着目し、MC10 BioStamp nPoint[®] による歩行機能評価指標（Advanced Gait Analysis）の開発を開始した。同社は本デバイスによって得られる時空間的パラメータのうち疾患の進行に最も鋭敏な反応を示す指標を特定することを計画し、重要な初期症状である歩行障害の早期発見と治療介入への貢献を目指した。

しかし、ハンチントン病の歩行機能評価に Advanced Gait Analysis を用いることに対する FDA の回答は否定的であった。その理由は、本指標は患者の日常生活における歩行機能の評価するものではなく、歩行機能に影響しない、歩行パラメータの微妙な変化を捉えたものとも考えられ、有用性は限定的と判断されたためであった。

3.2.3. dBM を臨床アウトカムとして用いるための一般的要件のまとめ

dBM の臨床バリデーションにおいて解決すべき課題は、使用条件や使用目的によって多面かつ多岐に亘るため、標準化されたフレームワークを開発することは難しい⁶。しかし、dBM は

COA の一つであるため、COAの中で最も汎用されている PRO が満たすべき要件を参考とし⁷、dBM を医薬品開発における臨床アウトカムとして用いるための要件と考えられる点を以下に列挙した。

① 使用条件や目的 (Context of Use)

dBM の開発の際には、基本情報としてその dBM が意図する使用条件や目的 (Context of Use) を事前に明確に定義しておくことが必要である⁸。

② 内容的妥当性 (Content validity)

内容的妥当性とは、dBM が身体機能や臨床状態等を適切に測定したものであるかである。dBM は患者にとって意味のある指標であるべきである。既存の臨床評価の代替として dBM を開発する場合は、従来の評価指標と新規 dBM との相関性に関する知見が必要となる^{7,9}。

前項の「DMD 等の日常的運動の評価」の事例では、ActiMyo[®]によって評価される日常的運動は DMD 患者にとって重要であり内容的妥当性を満たしていた一方、「パーキンソン病の運動症状の評価」の事例では、VME Part III によって評価される運動検査（筋強剛、指タッピング等）はパーキンソン病患者の運動症状の一側面の検査に過ぎず、日常生活上の運動症状の評価を網羅していないため内容的妥当性を満たしていなかったと考えられる。

③ 信頼性 (Reliability)

信頼性とは、dBM 測定の再現性や dBM の目的に応じた診断能や予後予測能、臨床状態の検出感度や特異度が得られるかである⁸。再現性とは、同じ患者が同様の臨床状態であると想定されるときに 2 回（もしくはそれ以上）測定し同様の測定結果が得られるか (test-retest reliability) である⁷。

④ 変化の検出 (Ability to detect change)

dBM は測定対象としている身体機能や臨床状態が自然経過や治療介入等によって変化したことを定量的に検出することが求められる。特に患者にとって重要な指標の変化を継続的に精度よくモニタリングできることが dBM に期待される^{8,6}。

⑤ ニーズ (Needs)

dBM はデジタルデバイスにより技術的に測定可能であるという理由だけで開発するべきではない。これまで困難であった継続的な評価や新規指標の評価、あるいは患者や測定者の負担が大きかった評価が可能になるなど、dBM には従来の臨床評価指標で満たせな

かった測定または評価上のニーズに応える必要がある。

参考文献

1. FDA. Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [<https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/clinical-outcome-assessment-coa-qualification-program>] (Accessed Dec 2021)
2. FDA. Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [<https://fda.force.com/ddt/s/ddt-project?ddtprojectid=19>] (Accessed Dec 2021)
3. FDA. Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [<https://fda.force.com/ddt/s/ddt-project?ddtprojectid=56>] (Accessed Dec 2021)
4. FDA. Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [<https://fda.force.com/ddt/s/ddt-project?ddtprojectid=137>] (Accessed Dec 2021)
5. FDA. Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [<https://fda.force.com/ddt/s/ddt-project?ddtprojectid=23>] (Accessed Dec 2021)
6. Goldsack JC, Coravos A, Bakker JP, Bent B, Dowling AV, Fitzer-Attas C, et al. Verification, analytical validation, and clinical validation (V3): the foundation of determining fit-for-purpose for Biometric Monitoring Technologies (BioMeTs). NPJ Digit Med. 2020 Apr 14;3:55.
7. 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, 治験における Patient Reported Outcomes ～臨床開発担当者のための PRO 利用の手引き～.
[<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000007zgn-att/pro.pdf>]
(Accessed Dec 2021)
8. EMA. Essential considerations for successful qualification of novel methodologies
[<https://eatris.eu/wp-content/uploads/2017/12/successful-qualification-of-novel-methodologies.pdf>]
(Accessed Dec 2021)
9. CTTI RECOMMENDATIONS: DEVELOPING NOVEL ENDPOINTS GENERATED BY MOBILE TECHNOLOGY FOR USE IN CLINICAL TRIALS. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Novel_Endpoints_Recs.pdf] (Accessed Dec 2021)

3.3. dBM を臨床試験で活用する際のオペレーション上の留意点

本節では、臨床試験で dBM を活用する際のオペレーション上の主な留意点を紹介する。

● 患者負担の増加^{1,2}

3.1 節で述べたデジタルデバイスの要件の一つであるユーザビリティとも関連するが、「過度に頻繁な測定を患者に求める」、「デジタルデバイスの操作が煩雑である」、また、「複数のデジタルデバイスを利用する」ような臨床試験の場合、患者の負担が増加する。さらに、臨床試験への患者登録の遅延や、プロトコルの不遵守、および患者の途

中脱落など臨床試験全体にネガティブな影響をもたらすこともある。そのため、dBmの活用を検討する際には、デジタルデバイスの性質を評価するとともに、患者に与える負担も考慮することが重要である。

- デジタルデバイスの充電・ソフトウェアのアップデート^{1,3}

デジタルデバイスバッテリーの持ち時間が短い場合、頻回の充電が必要となることにも留意しておく必要がある。また、患者が充電を忘れてデジタルデバイスが動かないことのないように、患者側で必要となる操作を十分考慮した運用手順を定める必要がある。

市販のデジタルデバイスを活用する場合、デジタルデバイス製造業者が実施するソフトウェアアップデートによりデータ収集に影響が出る可能性がある。例えば、アップデート中にデータが取得できないことや、アップデート前後で収集するデータの性質が異なるということが起こり得る。そのため、臨床試験中のアップデートが収集データに影響を与えることのないように、ソフトウェアのアップデートの要否を確認することが重要である。

- デジタルデバイスの不具合⁴

デジタルデバイスを選択する際、デジタルデバイスの不具合発生頻度を確認しておくことに加えて、臨床試験中にデジタルデバイスの不具合を検出できるようなモニタリングを導入することも大切である。さらに、不具合が生じたときの対応（例えば、交換・修理・日本語対応可能な問い合わせ窓口などのサポート体制）について役割と責任を明確化しておくべきである。また、不具合の結果、デジタルデバイスを交換した場合には、二つのデジタルデバイスから収集したデータの併合可能性についても検討しておくことが重要である。

- デジタルデバイス使用者の本人確認^{4,5}

医療機関において患者と対面して実施する診察や検査と異なり、デジタルデバイスを活用して遠隔にデータを取得する場合、都度の本人確認が難しい面がある。デバイス使用者の本人確認方法として、パスワード認証、生体認証、多要素認証などが考えられるが、これらに限定されるものではない。したがって、個々の臨床試験で本人確認方法を手順として定め、その手順に従って本人確認の記録を残すことが重要である。その際、なりすまし対策も考慮しておく必要があるかもしれない。例えば、収集したデータのトレンド分析やクラスター分析を行うことで、同一患者からのデータであることをモニタリングする方法も提案されている。今後、本人確認に求められる認証レベルについての議

論が必要になると思われる。

近年、治験管理アプリの開発が進んでおり、患者が服薬する際にスマートフォンのアプリで動画を撮影し、記録に残すようなツールが活用された事例が存在する⁶。このような技術革新により、本人確認を信頼性高く、簡便に行うことができ、臨床試験実施者および患者の負担が軽減されることを期待したい。

- データの質^{4,7}

データの質は、デジタルデバイスの性質と臨床試験手順に依存する。前者については2.2節および3.1節で述べたので、ここでは後者について述べる。

データの質を高めるための手順は、dBMを活用した臨床試験に特異的ではなく、従来の臨床試験でも用いられてきた。例えば、①デジタルデバイスの使用が臨床試験への参加条件の一つであることを同意説明文書に明記する、②デジタルデバイスの使用に対するコンプライアンスが良好な患者を同定するためのrun-in period（臨床試験導入期間）を設定する、③デジタルデバイスの使い方に関するトレーニング資材を患者向けに作成する、などしてデータの欠測を少なくし、測定誤差を小さくする方策がある。また、収集されるデータの分布などを臨床試験中にモニタリングすることを通じて、リスクベースドアプローチに基づくデータ品質管理も従来の臨床試験と同様に重要である。ただし、デジタルデバイスの充電や不具合のためにデータが欠測することは起こり得る。様々な原因で起こるデータの欠測に対して、データの欠測理由を把握し、欠測データを適切に解析できるような計画を臨床試験開始前に立てることが重要である。

- 安全性モニタリング⁴

臨床試験中の安全性シグナルの検出を目的にデジタルデバイスを利用する場合、その利用目的に照らしたデジタルデバイスの妥当性を評価しておくべきである。従来の臨床試験と異なり、リアルタイムで安全性シグナルを検出できることが利点であるが、安全性シグナルが検出された状況を評価者が把握できないと、検出されたシグナルを適切に解釈することが難しいこともある。例えば、検出された心拍数の増加は有害事象ではなく、運動を行っていたことが原因であるかもしれない。したがって、患者日誌や他のデータなどを用いて、データ取得時の状況を把握できるようにしておくことも対応策の一つである。デジタルデバイスで検出された事象に対する有害事象報告の対象などの安全性取扱い基準等については、プロトコルに事前に明記し、また必要に応じて規制当局に確認しておくことが勧められる。

- 治験届^{7,9}

治験において、デジタルデバイスを用いて医薬品等の有効性または安全性を評価する場

合、デジタルデバイスが治験使用機器相当と見なされる可能性がある。そのため、本邦での承認有無にかかわらず、プロトコルで規定されたデジタルデバイスが国内通知に照らし治験使用機器相当に該当するか検討し、必要に応じ、治験届に記載する必要がある。

参考文献

1. Rodarte C: Pharmaceutical Perspective: How Digital Biomarkers and Contextual Data Will Enable Therapeutic Environments. Digit Biomark 2017;1:73-81
2. Dockendorf MF, Hansen BJ, Bateman KP, Moyer M, Shah JK, Shipley LA. Digitally Enabled, Patient-Centric Clinical Trials: Shifting the Drug Development Paradigm. Clin Transl Sci. 2021 Mar;14(2):445-459.
3. Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI). Framework of Specifications to Consider During Mobile Technology Selection. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Technology_Selection_Framework.pdf] (Accessed Dec 2021)
4. CTTI. Digital Health Trials: Recommendations for Selecting a Digital Health Technology. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Recs.pdf] (Accessed Dec 2021)
5. CTTI. Technical Approaches to Support the Correct Attribution of Data Collected Using Mobile Technologies in the Field. [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Attribution_Appendix.pdf] (Accessed Dec 2021)
6. AiCure tackling medication adherence with artificial intelligence. [<https://medcitynews.com/2014/11/aicure-artificial-intelligence-medication-adherence/>] (Accessed Dec 2021)
7. CTTI. 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] (Accessed Dec 2021)
8. 厚生労働省. 自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（令和2年8月31日 薬生薬審発 0831 第11号）
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T200901I0080.pdf> (Accessed Feb. 2022)
9. 日本製薬工業協会 医薬品医療機器等法改正説明会資料
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/message/lofurc000000illa-att/pdf-clinical-trial-notification-01.pdf>] (Accessed Feb 2022)

4. おわりに

本 TF では、医薬品開発に dBM が活用されている事例や関連する法規制・ガイダンスについて調査し、本邦の医薬品開発で活用していくための要件を整理した。一日を通した身体活動の測定や睡眠中の動きなど、患者の状態を詳細に把握できる情報は、臨床試験のアウトカムとして適した場合もある一方、患者へ過度な負担をかける場合や、そもそも測定不可能などの理由から従来は収集が困難な場合も多かった。今後、デジタルデバイスの活用がこのような臨床アウトカムの取得障壁を下げることで、従来よりも疾患評価に適した情報を臨床試験に活用できる可能性があり、結果として医薬品開発の成功確率の向上や、これまで評価が困難だった疾患を持つ患者に寄与すると考えられる。本 TF での調査の結果、スマートウォッチをはじめとする各種ウェアラブルや身体貼付型の生体モニタリングセンサー、音響センサー等の非接触型センサーといったデジタルデバイスが様々な疾患の症状や状態を評価するために活用されていた。海外では第Ⅲ相試験の主要評価項目の取得手法として活用されていた事例もあった。

一方、デジタルデバイスを通じて収集したデータが dBM として活用されるまでには、無線通信技術を利用する場合は「技術基準適合マーク」を取得する必要があるなど、デジタルデバイスが各国の認証基準を満たしていること、デジタルデバイスに用いられているセンサーの精度が検証されていること、dBM が臨床的な妥当性を満たしていること等、様々な要件が求められることを今回の調査を通じて認識できた。日々多様さを増すデジタルデバイスを用いて臨床試験を実施するためには、その適切な選択および活用に必要なデジタルリテラシーの獲得や、社内のデジタル専門部署との協働体制を事前に構築することが肝要だと考えられる。ただし、製薬企業が気づきにくい落とし穴もあり得るため、デジタルデバイスを利用した臨床試験を計画する際には、計画早期からベンダー（デジタルデバイスを提供する事業者等）への相談も検討すると良いだろう。また、デジタルデバイスの操作や管理等、臨床試験の運用面にも気をつける必要がある。たとえ客観的で新規性のある dBM が得られるとしても、デジタルデバイスを利用することで生じる、患者の新たな負担には最大限配慮する必要がある。先進技術に取り残されることなく、同時に、踊らされることもないように注意したい。

dBM を活用した臨床試験は歴史が浅く、前例が少ないため信頼性や妥当性をより明確に説明することが求められることもあり、まだ製薬企業は実際の試験計画に組み入れにくい環境があるかもしれない。しかし、本報告書で米国の COA 認証プログラムを紹介した通り、臨床的に意味のあるアウトカムとして医薬品開発に活用可能であると国レベルで承認する動きもある。規制当局から承認されたアウトカムを事前に参照できることは、臨床試験を計画するうえで有益であるため、本邦においても同様の制度があると、製薬企業は臨床試験に dBM を活用しやすくなるだろう。また、患者が生み出す健康データ（Patient generated health data：PGHD）がデジタルデバイスによって収集可能となることで、診療情報やレセプトデータといった既存の RWD に不足している情報を補完できる可能性があることから、dBM は RWD としても重要性を増している¹。

急速な技術の進歩と社会的な後押しを受け、製薬企業は dBM を臨床試験における評価のオプションとして積極的に活用を検討し、事例が蓄積し、臨床試験における dBM の活用が活性化されていくことで、患者・医療に資する医薬品の「新たな価値」が創出されることを期待したい。

参考文献

1. Bourke A, Dixon WG, Roddam A, et al. Incorporating patient generated health data into pharmacoepidemiological research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(12):1540-1549. doi:10.1002/pds.5169

臨床評価部会 2021 年度 タスクフォース 1

資料作成者

○ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	阪本 亘	(リーダー)
ヤンセンファーマ株式会社	大手 辰哉	(サブリーダー)
○ 杏林製薬株式会社	前田 章太郎	(サブリーダー)
アステラス製薬株式会社	木村 菜月	
○ アストラゼネカ株式会社	田村 令子	(2021 年 9 月～)
○ EA ファーマ株式会社	杉浦 俊彦	
第一三共株式会社	桑原 佑典	
○ 中外製薬株式会社	川畑 宣勲	
日本イーライリリー株式会社	朱宮 嘉久	(2021 年 6 月～)
日本新薬株式会社	土肥 篤	
藤本製薬株式会社	大澤 陽介	
大鵬薬品工業株式会社	有村 直紀	
アムジェン株式会社	浅尾 啓子	(～2021 年 11 月)
日本イーライリリー株式会社	前河 智子	(～2021 年 5 月)
○ アストラゼネカ株式会社	小林 朋子	(～2021 年 8 月)

○ : 本報告書の作成メンバー

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	東郷 香苗	ファイザー株式会社
推進委員	佐藤 且章 (～2021 年 1 月)	グラクソ・スミスクライン株式会社

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。