



デジタルセラピューティクスなどの動向について

製薬協様 2020年度 医薬品評価委員会
臨床評価部会 総会
第2部：イノベーションと新たな挑戦

2021年2月19日

三友 周太
CMIC株式会社 企画推進本部

本日の内容



- 本邦における医療用アプリの概要
- 海外での医療用アプリの承認状況
- 規制の動向（日米の比較）
- DTx治験とCMICの取り組み



本邦における医療用アプリの概要



オンライン診療の普及、医療用アプリの早期承認を検討

- 内閣府 規制改革推進会議 医療分野の作業部会('20年10月19日)で議論を開始
- ICT（情報通信技術）を活用したデジタル化の推進。
- **ウェアラブルデバイスやスマートフォンを用いる医療用アプリなどの普及を検討。**
- **日本は前例が乏しく承認に時間がかかり普及が進んでいない。**
- **経済団体から、医療用アプリが医療機器に当たるかの基準が曖昧なため、開発に遅れが生じるとの指摘。**
- 医師の働き方改革を検討し、厚労省は検討会で医療団体や関係職種からヒアリングを開始。
- 業務移管には医師法など法制上の制約があるが、**他職種への業務移管を検討し、医師の労働時間短縮の効果を検討する。**

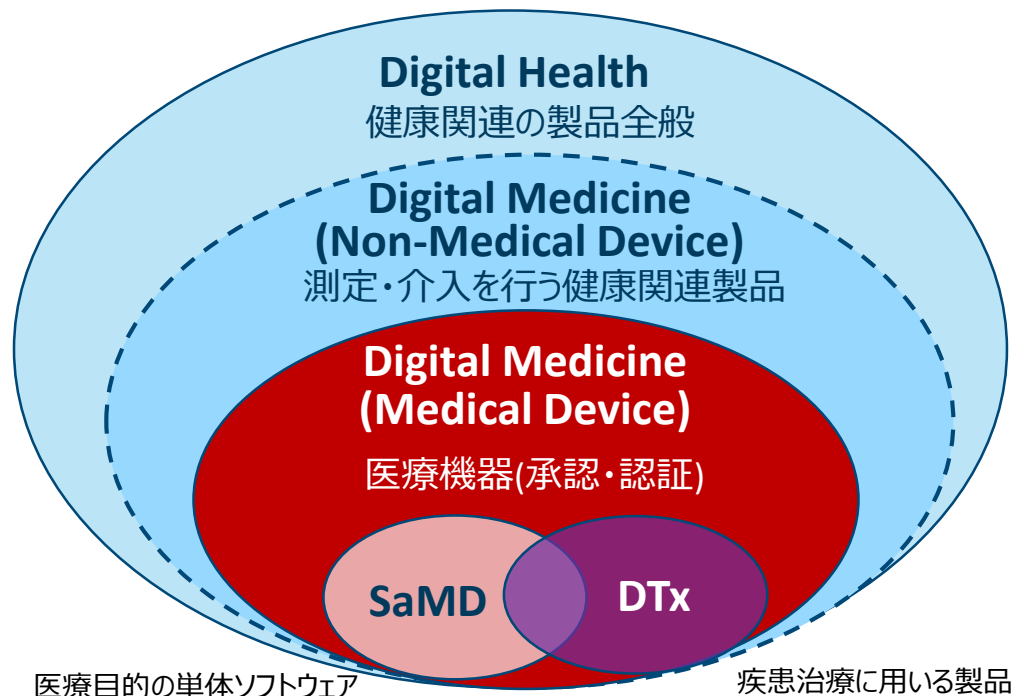
医療分野検討課題

オンライン診療	新型コロナで4月以降に初診を含めて限定的に解禁、恒久化に向けた方針を政府が示す。
オンライン服薬指導	2019年の法改正で解禁するが、初回は対面など一定条件が残る。
医療機器	医療用アプリなどの普及に向けて承認環境を整備

デジタル関連製品の概念図



デジタル製品の分類



ヘルスケアデータ

- 活動量/バイタル
- 服薬管理
- PRO (疾患管理、食事、睡眠)
- SNS
- 遺伝子解析

医療データ

- 診療録
- 検査データ、画像診断
- 処方記録
- 看護、介護記録

技術要素

センサー
(生体成分；血液、体液、
脳・脈波、活動量)
位置情報

データモニタリング

予測分析
アルゴリズム

コミュニケーション
ソーシャルメディア

AI
機械学習

ゲーミング
AR/VR

SaMD: Software as a Medical Device, 「プログラム医療機器」

米国Digital Therapeutics Allianceを参考に作成

Digital Therapeuticsのトレンド



- 治療系アプリ：CNS領域、薬物、物質依存症（認知行動療法）
- 管理系アプリ：糖尿病、肥満症治療などの生活習慣病支援、がん治療、疼痛コントロールなどの支援
- 管理 + 評価、予防アプリ：呼吸器(COPD、喘息)、感染症など

認知行動療法(CBT)や行動変容を与えることにより、症状改善

- プログラム医療機器により得られた結果の重要性から疾病の治療、診断等に好影響
- コーチングなどサポート機能が顕著

従来の治療方法との比較

従来の薬		デジタル医療
	▶▶▶	
錠剤や注射剤	形状	アプリやVR
化学物質	作用するもの	映像や言葉
ほぼすべての病気	対象	まずは精神疾患や生活習慣病
20年/1000億円規模	開発コスト	数年/数億から数十億円
出やすい	副作用	出にくい
しにくい	データによる分析	しやすい

CBT : Cognitive behavioral therapy

引用 2020年10月19日日経新聞



国内の医療機器プログラムの沿革と今後の市場予測

規制の動向

医療機器プログラム
について通知
(2014)

医療機器プログラムの承認申請に関する
ガイダンス公表(2016)

IDATEN制度
(2019)

法整備、ガイダンスの策定・審査体制の整備

黎明期

市場形成期

市場発展期

2014

2016

2018

2020

2021 – 2025

2026 – 2030

市場の動向

CureApp
(2014)
設立

SUSMED
(2015)
設立

治験の開始

- 各社のDTxが市場に上市されていく。
- 製薬×Tecが開発する製品の活発化
- DTx医療機関での採用開始

- DTxの市場が本格的化する。
- DTx参入企業の多様化
- DTxから得られるデータ活用の活性化

Aillis
(2017)
設立

Save Medical
(2018)
設立

Aikomi
(2018)
設立

承認品目

Join(Allm)承認
(2014)
脳卒中診断

マイPKフィット
(シャイアー)承認
(2017)
薬物動態解析

ENDOBRAIN
(OLYMPUS)
承認(2019)
内視鏡
AI診断補助

EIRIL
(LIPXEL)
承認(2019)
MRA
DL検出補助

CureApp
承認(2020)
禁煙
治療用アプリ

(主な単体ソフトウェア)

参考資料：矢野経済研究所レポート2021

医療機器プログラム本邦での承認



医療機器プログラム

- 疾病診断用プログラム
- 疾病治療用プログラム
- 疾病予防用プログラム →承認品目なし

類別Eプログラム 承認件数127件 2015年以降 2021年1月現在

画像診断	56	糖尿病	4
眼科	24	呼吸器	3
放射線治療	16	歯科	2
心電図解析	10	電気刺激	2
		その他（治療計画・診断支援）	10

医薬品医療機器等法における医療機器プログラムの取り扱い

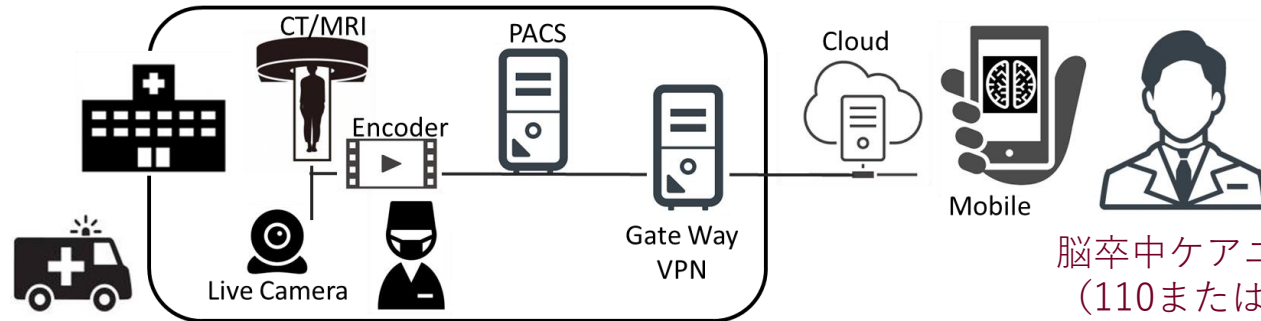
<http://www.jaame.or.jp/mdsi/program.html#jump>

コンピュータや携帯情報端末等にインストールされた有体物の状態で人の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされているもの。プログラム医療機器については、機能の障害等が生じた場合でも人の生命及び健康に影響を与えるおそれがほとんどないものは、医療機器の範囲から除外されているため、該当性の判断に当たっては、この影響を勘案することが必要である。

- 従来の薬事法が改正され「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（以下、医薬品医療機器等法）」となり、2014年11月25日に施行
- 従来はソフトウェア部分のみでは規制対象とならず、ハードウェア部分に組み込んだ形で規制だったが**ソフトウェアを単体で流通することを可能**とし、「医療機器プログラム」として規制対象とした(診断・治療等を目的としたプログラム単体)
 - (1) プログラム医療機器により**得られた結果の重要性に鑑みて疾病の治療、診断等にどの程度寄与するのか。**
 - (2) プログラム医療機器の機能の障害等が生じた場合において人の生命及び健康に影響を与えるおそれ（不具合があった場合のリスク）を含めた**総合的なリスクの蓋然性（真実として認められる確実性）**がどの程度あるか。

医療機器プログラムの承認事例

株式会社アルム Join 国内初ソフトウェア単体医療用アプリ (2014年承認)



一般的名称：汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム
脳卒中治療をスマホで支援、
入院日数・医療費削減に効果

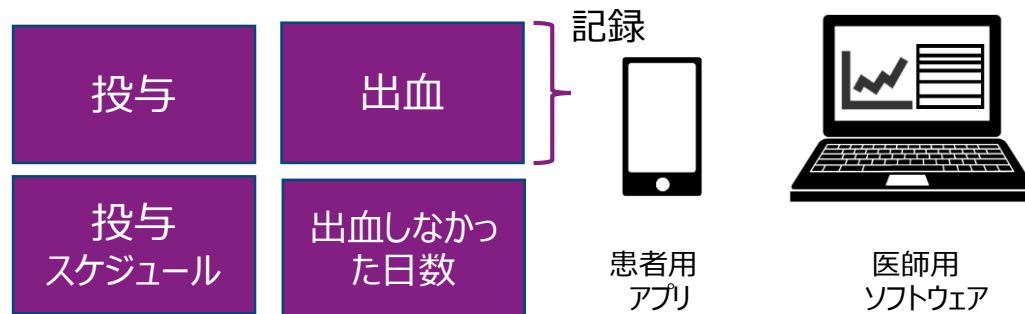
アプリ活用で緊急時のチーム医療を実現する環境を
構築・画像をみて治療に必要な処置、遠隔医療を支援
(2014年承認)

脳卒中ケアユニット入院医療管理料(1日につき6103点), 画像診断管理加算
(110または70点) がJoinを使用した場合でも算定可能(R2年度診療報酬点数)

引用元：<https://www.allm.net/join/>

武田薬品工業株式会社(シャイアー・ジャパン) マイPKフィット® (2017年承認)

一般的名称：ハイリスク薬物動態解析プログラム



血友病A 患者の情報及び採血データをもとに、血液凝固第VIII 因子製剤
の患者個々の薬物動態プロファイルを作成し、投与レジメンのシミュレーショ
ンを行うプログラム。

医師が適切な投与量と投与間隔を決定する際に参考として用い、医学
的判断は行わない。

投与量や投与頻度は、担当医の指示に従う

引用元：<https://www.mypk.jp/>

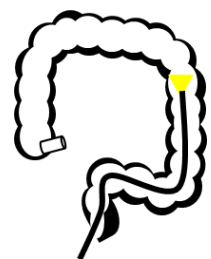
医療機器プログラムの承認事例(AI)

OLYMPUS

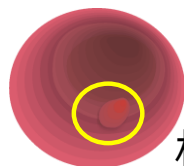
(2019年承認)

EndoBRAIN®シリーズは症例画像を学習した人工知能（AI）が、自社製超拡大内視鏡「Endocyto」大腸ビデオスコープで撮影された大腸の高精細内視鏡画像情報を基に、**医師による病変の診断予測を補助するソフトウェア**。

大腸内視鏡診断をAIで一気通貫支援し、医師の診断負荷軽減を目指す。



撮影



検出

腫瘍/非腫瘍の鑑別

EndoBRAIN®

癌の鑑別

EndoBRAIN®-Plus

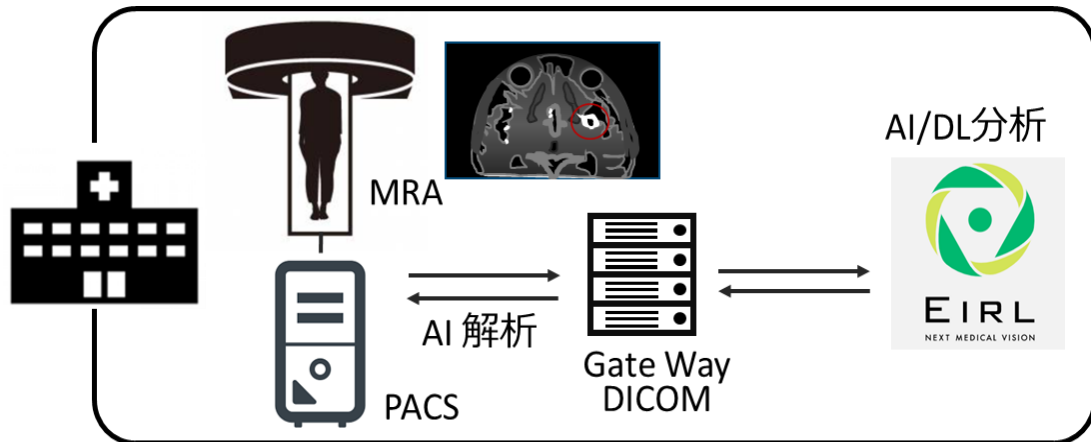
潰瘍性大腸炎の鑑別

EndoBRAIN®-UC

引用元：<https://www.olympus.co.jp/news/2019/nr01157.html>

LPIXEL EIRL (2019年承認)

プログラム 01 疾病診断用プログラム
管理医療機器 MR 装置ワークステーション用プログラム



深層学習を活用した
脳MRI分野のプログラム
医療機器として国内初
脳MRA画像から
「脳動脈瘤」診断を支援

人のみ	人+EIRL
68.2%	77.2%
放射線科医5年未満	放射線科医5年未満
放射線科医5年以上	放射線科医5年以上
脳神経外科医6年未満	脳神経外科医6年未満
脳神経外科医6年以上	脳神経外科医6年以上

引用元：<https://lpixel.net/>



CUREAPP

禁煙アプリ

国内初の治療用アプリが保険適用、初回診療時に**2万5400円**を算定

ニコチン依存症治療においては世界初。

2019年12月6日承認申請

2020年8月21日承認取得

2020年12月1日発売

ニコチン依存症治療アプリ「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及び CO チェッカー」

特徴：ニコチン依存症治療薬**バレニクリン**併用患者に対する専用のアルゴリズムである。

治療アプリ® はCure Appの登録商標

- 2017年10月:日本初のスマートフォンアプリ治験開始慶應義塾大学病院など約30の医療機関で実施
(多施設共同無作為化比較試験)
- ニコチン依存症に対する標準的な禁煙治療プログラムに、「CureApp 禁煙」を併用した場合の治療効果を検証
対象：スクリーニングテストの結果やブリンクマン指数（1日の喫煙本数×喫煙年数）などを基準に組入

結果：9-24 週における継続禁煙率は治験治療群が63.9%（182/285 例）、
対照群が50.5%（145/287 例）

治験治療群は対照群に対して**13.4%高く、オッズ比は1.73 と、統計学的な有意差を示した**
(95%CI : 1.239~2.424、p=0.001)



(1) コンセプト、機能について

- ① 臨床的意義
- ② 機能の把握と特定
- ③ アルゴリズムの明確化
- ④ 使用環境要件
- ⑤ 併用される医療機器等の特定

(2) 評価について

- ① アルゴリズムの妥当性、臨床的意義を踏まえた評価
- ② 検体のバージョン管理
- ③ 比較対照の妥当性
- ④ 入出力の妥当性
- ⑤ 精度の評価
- ⑥ 実試験との相関の評価、シミュレーションの妥当性

【有効性の評価】意図した臨床上の意義を達成できているか？

【性能の評価】臨床で使用されうる状況を考慮して試験条件を設定しているか。

(アルゴリズム等からも試験条件の妥当性を説明) ・達成すべき性能規格は妥当か。

行動変容アプリの医療機器該当性の着眼点

■ 疾病の治療にどの程度寄与するか

- ① 特定の疾病と診断された患者を対象にしたものか
- ② 医師の責任で実施すべき治療行為の一部または全部を代替するものか
- ③ 個々の患者の情報を分析しその患者に適した助言を提言するものか

■ 総合的なリスクの蓋然性がどの程度あるか

- ① 独自のアルゴリズムの有無
- ② 不具合があった場合に患者の健康に及ぼす影響

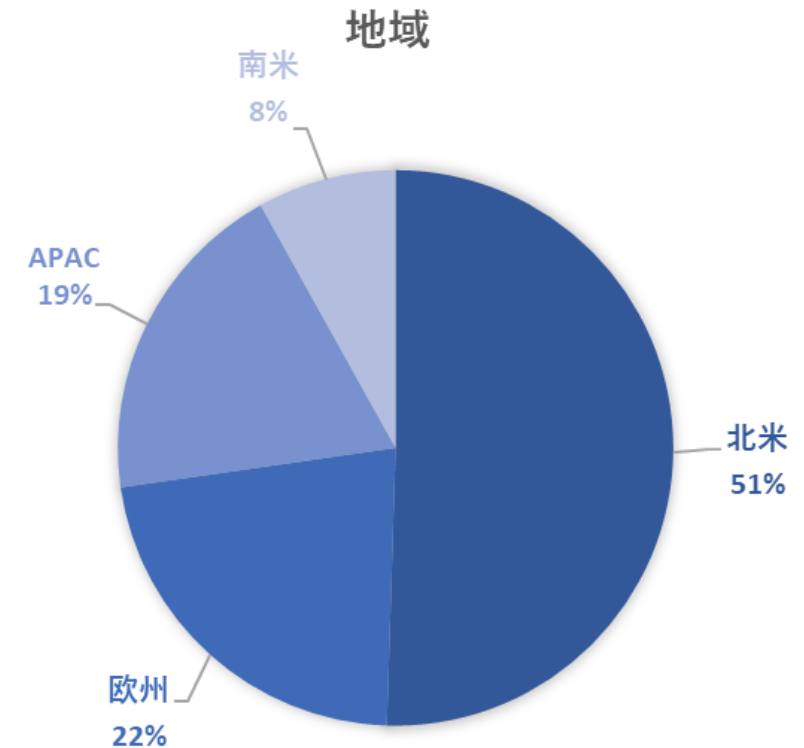
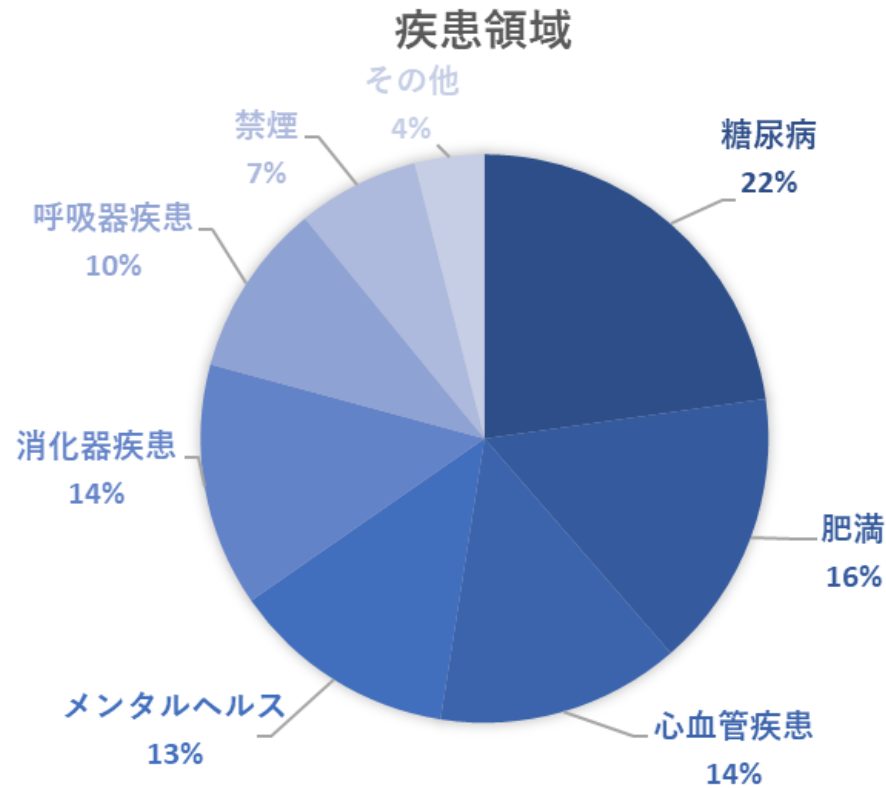


海外での医療用アプリの承認状況

DTxのグローバル市場



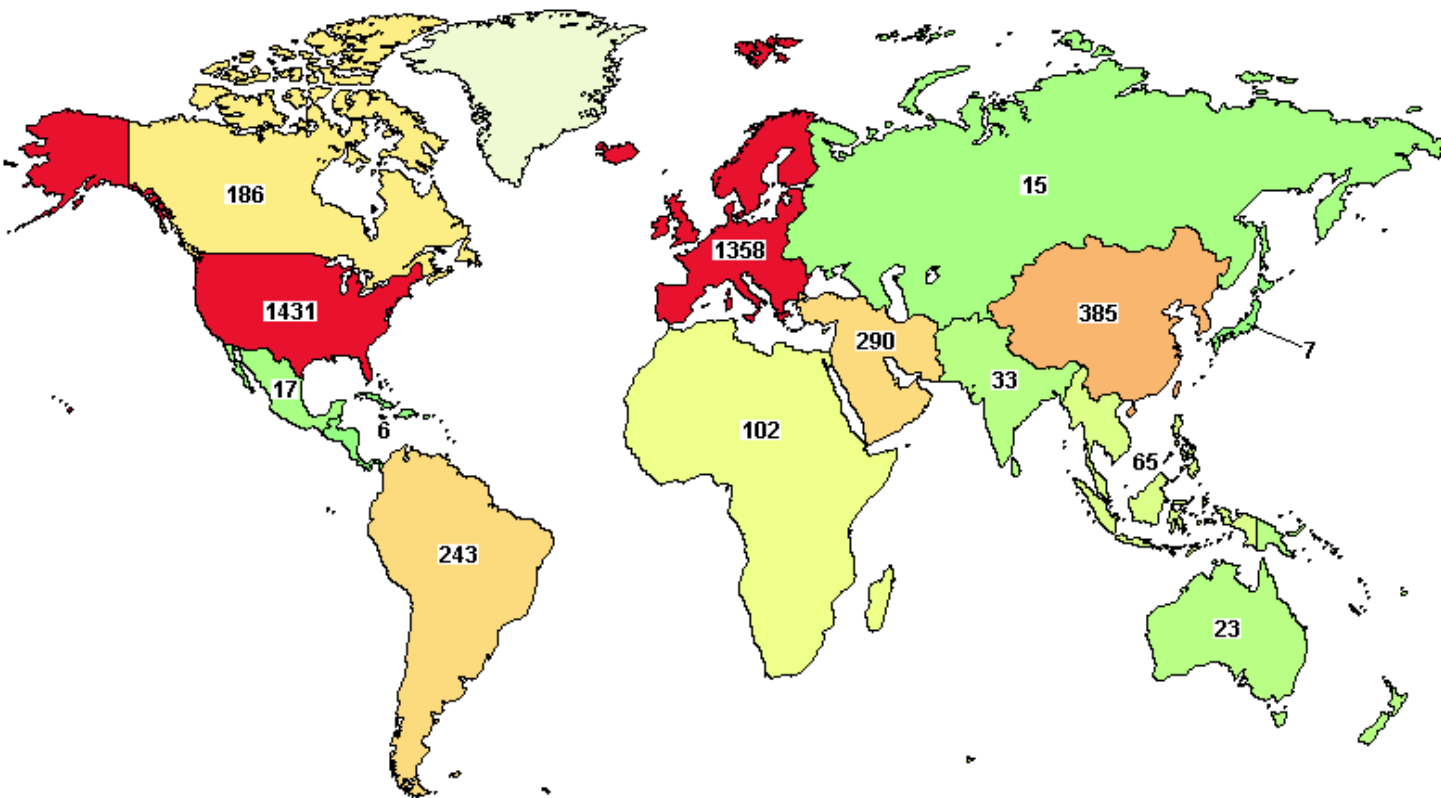
世界市場規模は、20億USD(2018年)、市場規模は1,200億USD(2024年)を超える見込
2010年にWelldoc社の糖尿病治療用アプリBlueStarがFDAの承認を取得
本邦では2020年にCure App社の禁煙治療アプリが承認



海外における臨床試験および承認状況



臨床試験の登録数

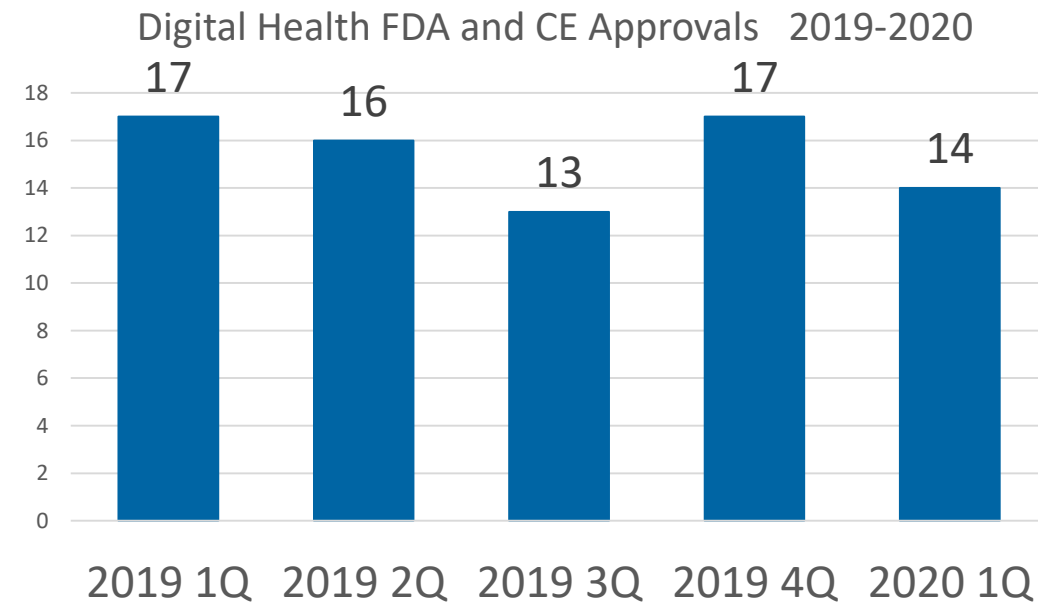


Application/Software/Devices= 4608 Studies

Clinical Trial GOV. 20210125

CONFIDENTIAL

承認品目数



Source: Mercom Capital Report 2020



Akili Interactive、Propeller Health、Voluntis、WellDocの4社で設立。(2017年10月)
15か国(2021年現在)からメンバーが参加している国際的な組織。

- **Vision** : 臨床および医療経済効果を改善するためにDTxを普及させ、グローバルヘルスケアに変革をもたらす。
- **Mission** : 教育、アドボカシー、および業界を超えたコラボレーションを通じて、臨床的に評価されたDTxの理解、採用、および患者、臨床医、支払者、規制当局との関係を構築、拡大する。

主な活動

- ・DTxの公式な定義の策定*
- ・ベストプラクティスの公開(製品設計、評価、介入等)
- ・DTx倫理規定の制定**
- ・米国Payer諮問委員会の立ち上げ
- ・デジタルヘルス製品の分類を概説
- ・専門家(医師、心理学者、看護師、薬剤師) 諮問組織立上

*https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2019/11/DTA_Digital-Industry-Categorization_Nov19.pdf

**https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2019/11/DTA_DTx-Industry-Code-of-Ethics_11.11.19.pdf



DTxの利点と経済効果



- 2型糖尿病と高血圧症における新しいデジタル治療薬の経済的影響は、従来の治療の平均年間コストから30～40%減少と推定 <https://www.prweb.com/pdfdownload/16322916.pdf>
- BlueStarを使用して病院やERへの通院を減らした結果、58%のコスト削減 https://www.welldoc.com/news/business_health_care_group_welldoc_partnership/
- デジタルヘルスによる介入が、喘息関連の救急科(ED)受診と入院数を介入前後で比較すると11.6から5.4日/年に減少した ($p < 0.05$) <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-018-0209-0>
- DTxの経済効果が高いと結論付けた研究：心血管疾患 = 3、身体活動 = 2、喘息 = 1、糖尿病 = 1、腹圧性尿失禁 = 1、この8件の研究のうち5件は、レビューでは、これらの経済研究で使用された期間は比較的短期間（1～3年）であった。分析では、プログラムの減少に関連するQALYやコスト、有害な効果、または雇用や介護者の負担などの間接的な対策に対する影響は考慮していないため、研究結果としては不完全。 <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2020-3182/103013>
- DTxによる介入が農村部の健康格差を縮小 https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_Rural-Health_r13_110220.pdf



規制の動向（日米の比較）

DTxにおける環境比較（日米）



● 日本

- デジタルヘルスに特化した薬事承認スキームは存在せず、**従来の医療機器と同じ審査方法**で実施。
- 各種ガイドライン・ガイダンスは限られており整備が課題
- 次世代医療機器評価指標
審査時に用いる 技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る。
- **国立医薬品食品衛生研究所 医療器部**の医療機器よろず相談が開発支援相談窓口
- **IDATEN 制度**
医療機器の特性に応じた新たな承認制度として、「医療機器等の変更計画の確認及び計画に従った変更に係る事前届出制度」を2019年に導入。継続した改良を可能とする承認審査制度である。通称IDATEN (Improvement Design with Approval for Timely Evaluation and Notice)とされている。

● 海外(米国を中心)

- IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) が、単体で医療機器として機能するソフトウェアをSoftware as a Medical Device(SaMD)と定義し、**従来の医療機器の一部の役割を担うソフトウェアと明確に区別した。**
- ガイダンス、ガイドラインは多数あり
- **医療機器・放射線保健センター(CDRH)内に、デジタルヘルス研究センター(Digital Health Center of Excellence : DHCE)**を2020年9月に新設。ソフトウェアやウェアラブルデバイスなど、デジタルヘルス分野において医療機器や技術開発促進を目的と研究開発促進やこれらの包括的監督・管理を行う。
- **Precertification Program(Pre-Cert) 事前承認制度**
個別の製品ではなく、開発企業について企業の安全性・データセキュリティ・品質の体制を評価する制度。

米国ではFDAで承認されても、保険会社がDTxを用いた治療の医療費の支払いを認めていないケースもある。



材料選択、評価法選択・開発、国際標準化戦略、一般的な薬事の考え方等の医療機器開発全般に係る相談

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

<https://dmd.nihs.go.jp/index-j.html>

NIHS:

National Institute of Healthcare and Science

医療機器・医用材料の試験、検査及び試験的製造、並びにこれらに必要な研究を実施。

研究業務を主体とし、行政依頼試験、行政支援業務の実施

- 開発支援
 - ・ 医療機器開発支援ネットワーク
 - ・ **よろず相談（無料）**
 - ・ 医療機器の試験的製造
- 標準化への取り組み
- 不具合原因の解明
- 新たな評価方法の開発

■ 医療機器よろず相談 <https://dmd.nihs.go.jp/index-j.html>

PMDA、医療機器開発支援ネットワークでも様々な相談を受け付けているが、医療機器部では、これらの支援体制が整備される以前から、各種相談に対応してきた経緯がある。

薬事に精通していない等、PMDAの事前相談を利用する以前の段階も含めて、薬事関連の不明点、疑問点、留意すべき事項に関する相談全般を無償で受付。

MEDIC

Medical Device Incubation Platform

<https://www.med-device.jp/>

「医療機器開発支援ネットワーク」

- ・ 医療機器の開発・事業家資金支援
- ・ 相談対応・コンサルティング
- ・ 製品評価サービス
- ・ 医工連携にかかわる人材育成

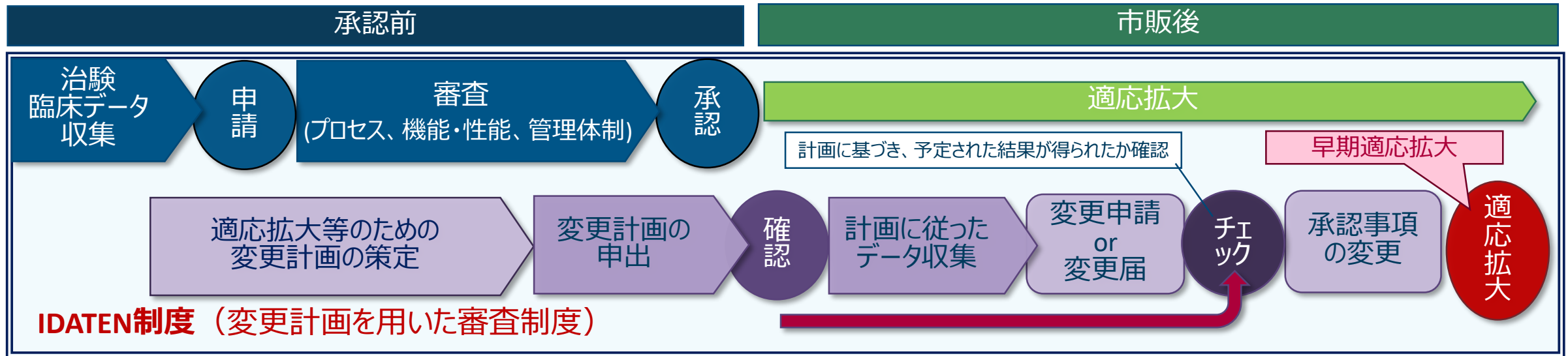
[医療機器開発支援ハンドブック（令和2年3月版）](#)

IDATEN制度 Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice

革新的な医療機器への迅速なアクセス確保・安全対策の充実～医療上特に必要な医療機器と承認プロセス～
特に必要な医療機器の承認制度

■ 医療機器の特性に応じた承認制度の導入

市販後に恒常的な性能等が変化し改良が見込まれる医療機器※について、変更計画を審査の過程で確認し、計画された範囲の中で迅速な承認事項の一部変更を認める。医療機器の改善・改良プロセスを評価することにより、性能変化に併せて柔軟に継続した改良を可能とする承認審査制度を導入。



性能等にバラツキが生じないよう、製造販売業者等による管理が特に重要となる。

性能等の向上が絶えず維持されるようなプロセスを構築し、そのプロセスが妥当であると評価される必要がある。

※恒常的な性能等が変化が見込まれる医療機器

- AIを活用し性能等が変化する
- サイズの追加、異なる構成部品、部品の追加等による改善、改良が見込まれる。
- 装置品における性能の追加等により、改善が見込まれる。一方、性能等が落ちることは許されない。
- プログラム医療機器等で、市販後のRWD等の収集を通じて改善・改良を行うことが可能。



国際的には2013年にIMDRF (International Medical Device Regulators Forum) が、増加しつつある単体で医療機器として機能するソフトウェアをSoftware as a Medical Device(SaMD)と定義し、従来の医療機器の一部の役割を担うソフトウェアと明確に区別した。



IMDRFは、医療機器に関するグローバルハーモナイゼーションタスクフォース (GHTF) の強力な基盤となる作業に基づいて構築され、国際的な医療機器規制の調和と収束を加速することを目的とした、世界中の医療機器規制当局の自発的な組織。



FDAは医療機器・放射線保健センター (CDRH) 内にデジタルヘルス研究センター (Digital Health Center of Excellence : DHCE) を2020年9月に新設。

ソフトウェアやウェアラブルデバイスなど、デジタルヘルス分野において医療機器や技術開発促進を目的としている。

デジタルヘルス技術の科学およびエビデンス構築を戦略的に推進させることとしている。具体的には、DHCEは、モバイルヘルス機器、医療機器としてのソフトウェア、ウェアラブル機器などの研究開発促進やこれらの包括的監督・管理を行う。

Guidance's with Digital Health Content List of FDA Guidance Documents with Digital Health Content

<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/guidances-digital-health-content>

Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) プログラム



■ Pre-Cert の概要

Pre-Certは、SaMDの承認において製品そのものではなく、開発企業に対して、企業の品質に対するロバストな文化・風土と組織的な卓越性を有しかつ、製品の上市後もその実使用下での性能に責任をもって監視している場合には、当該企業の製品に対し、より迅速かつ効率的な規制監査を行うことにある。

現在試行中であるPre-Certに参加する企業は、FDAが、経営状態が良好でコンプライアンスを遵守していること、ソフトウェア製品分野で実績のある企業で品質と組織の卓越性が評価できること、市販後実績や品質管理体制に関する情報をFDAに提供し、FDAとの協議、また現地視察に応じるなどの条件に合致した企業である。

(パイロット参画企業：Apple, Fitbit, Johnson & Johnson, Pear Therapeutics, Phosphorus, Roche, Samsung, Tidepool, Verily)

このPre-Certに新しい規制の考え方が取り入れられており、**Total Product Lifecycle Approach (TPLC)**がその一つであり、製品に対する審査と開発企業に対する審査を並走し、上市後も有効性や安全性をモニターしていくアプローチとなっている。

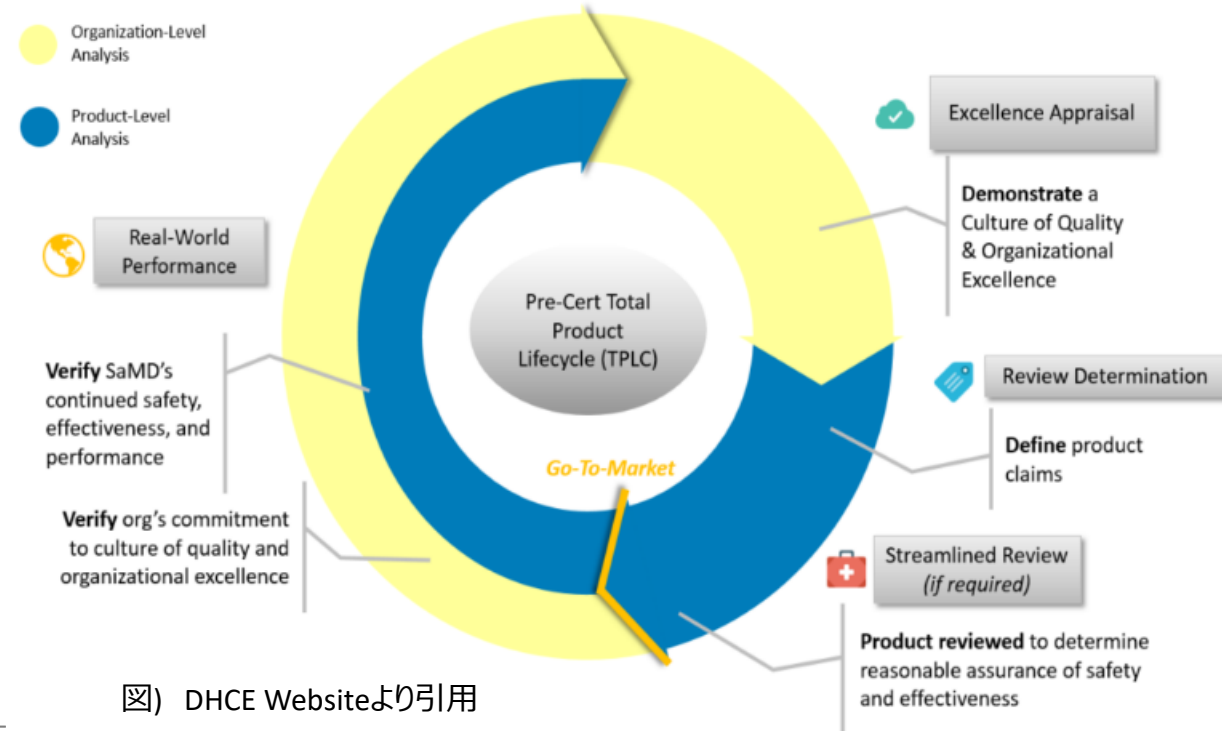


図) DHCE Websiteより引用



DTx治験とCMICの取り組み

SaMD/DTxの開発プロセス



性能及び安全性に関する規格
安全性試験

- 試験デザインについて
- ・ 標準的な治療ガイドラインに沿った治療の代替なのか上乗せなのか？
 - ・ アプリ単体で治療効果が期待されるか？
 - ・ 薬剤との組合せ治療になるのか？
 - ・ ソフトウェア+デバイスの組み合わせか？

SaMD/DTxの試験成功へのオペレーション上の留意点



- 本人性の担保
- 利用率・継続率が非常に重要。（使われないと、効果が出ない）
- 比較試験の割付方法
- 患者からのアプリ、デバイスの使い方に対する問い合わせが発生する

<アドヒアランス向上>

- 継続率向上、適正使用の為の患者トレーニング
- アプリ治療が継続可能な患者か否か？を見極めるプロセスの導入

<盲検性維持>

- 被験者からの問い合わせ窓口（Call Center）の独立とFAQ整備
- 医療機関とCall Centerの連携フローと役割分担による独立性の担保
- Call Centerによる被験者特定の仕組み化

<不具合>

「不具合による影響」とは、破損、作動不良等広く具合の良くないことによる影響をいい、設計、製造販売、流通又は使用のいずれの段階によるものであるかを問わないこと。（規則第228条の20第2項第1号）
例) 表示不良、データ入力不良、計算不良、データ送信不良、不適切な識別、意図しないデータ入力、入力されたデータの損失、バッテリー不良

<その他>

- 患者自身のデバイス(BYOD) or 貸与機器のどちらを選択するか？



シミックとサスメド、デジタルセラピューティクス(DTx)開発支援における業務提携を合意 治療用アプリ開発から上市後までの包括的なサービス提供を目指す

(2020年10月21日プレスリリース)

Digital Therapeutics ビジネスプラットフォーム構想

- ◎ パートナー企業との連携により多様なニーズに応えるアウトソーシングモデル
- ◎ 顧客企業同士のマッチングによるシナジー創出支援
- ◎ 金融投資家との連携による、資金調達やプロダクトのExit支援
- ◎ データ二次活用による新たな価値創造



治療用アプリの開発を目指す国内外の製薬企業やIT企業等を対象に、両社が培ってきたDTx開発の技術・ノウハウ・リソース・チャネルを最大限に活用し、ワンストップでの治療用アプリの開発支援および臨床試験の受託を開始します。さらに、DTx上市後の患者様や医療従事者へのサポート体制の構築、流通・品質管理に関するシステム提供、データセキュリティ対策、そして資金調達等の支援等を含めた新しいビジネスプラットフォームの確立を視野に入れたサービス開発も推進してまいります。



Thank You!

Contact Us

en.cmicgroup.com

<https://www.cmicgroup.com/>

Follow Us

 [CMIC Group](#)

 [@CMIC_Group](#)

 [CMIC Group YouTube Channel](#)