

疾病治療用医療機器プログラム(DTx)の臨床開発に関する調査研究 (エグゼクティブサマリー)

富永俊義 (慶応義塾大学病院 臨床研究推進センター 特任教授)

疾病治療用医療機器プログラム(DTx)の日米独における臨床開発の状況を、文献、各国の臨床研究レジストリ、規制当局ウェブサイトの情報源に調査した。

1. 明らかになったこと

- 基本的な臨床試験のデザインは、疾病間で大きな差は認められなかった。実施国間で比べると、傾向としては、ドイツでは既存治療をベースにしたDTxの有無の比較試験が、米国ではシャムアプリとの比較試験が多く、日本は、両者の中間という性格であった。
- 検証的試験の約3分の2は、DTx使用群と不使用群を比較するものであった。シャムアプリ(またはそれに類するもの)との比較を行った試験は3分の1程度で、その半分が単盲検又はオープン群間比較試験で、残りの半分が二重盲検であった。盲検にまつわる困難は既に報告されているが、それが今回調査でも確認された。
- 日独米で、DTx開発やその市販承認等が、突出して容易又は困難である国はないようである。ドイツのfast track制度は、DTxの開発促進策として評価が高いが、DiGAディレクトリ本収載まで考えると、特に容易なプロセスではない。米国の510(k)制度の柔軟性はDTxのFDAクリアランスを助ける。しかしこれは全ての医療機器に適用される制度でDTxのみを優遇するものではない。日本にはDTxに特化した迅速な承認ルートはないが、特定臨床研究を薬事開発に利用できる点では有利である。

2. 提言

- その低侵襲性とデジタル情報との親和性に鑑み、DTxは、プライマリケアで、未病から軽症の患者(予備軍)に、まず単独で使用されたときに社会や医療に最大の貢献をすると筆者は考える。このためには、使用の際に満たすべき条件(併用薬や処方できる医師等)は少ないほど良い。
- DTxの最初の承認内容が種々の制限の付いたものであることは、ある程度やむを得ないが、市販後に、Real-World Dataを利用する等して、使用条件の緩和を図るべきである。

本リサーチペーパーは、研究上の議論のために配布するものである。本リサーチペーパーを研究上の議論に引用、利用することは妨げないが、引用、利用または参照等したことによって生じたいかなる損害にも著者、公益財団法人医療機器センター及び医療機器産業研究所のいずれも責任を負いません。

本リサーチペーパーに記載された意見や考えは著者の個人的なものであり、公益財団法人医療機器センター及び医療機器産業研究所の公式な見解ではありません。

本紙はサマリー版です。完全版は研究協力制度にお申込み頂いた方のみ配布しております。

【内容照会先】

公益財団法人医療機器センター附属医療機器産業研究所
E-mail: mdsi@jaame.or.jp 電話: 03-3813-8553

Medical Device Strategy Institute
Japan Association for the Advancement of Medical Equipment
Research Paper No.42

Research on Clinical Development of Digital Therapeutics (DTxs) (Executive Summary)

Toshiyoshi Tominaga Ph.D., Project Professor
Keio University Hospital, Clinical and Translational Research Center

Clinical development of Digital Therapeutics (DTxs) in Japan, Germany and the USA was investigated based on the information available on the literature, clinical study registries, and the websites of the regulatory authorities.

1. Major Findings

- Little difference was found in the general trial designs across the target diseases. A country-by-country comparison revealed that roughly, in Germany comparison between treatments with/without DTx is preferred, and that in the USA, comparison between DTx and control (or sham) application constitutes the majority, and that Japan lies somewhere in-between.
- About 40% of the confirmatory studies reviewed in this study compared the effects in a group treated with the DTx and one without DTx treatment. The rest compared the DTx with placebo DTx (or sham application), mostly in open trials. About a half of them were double-blinded. The already reported difficulties in creating and using placebo DTxs are confirmed in the studies reviewed.
- The three countries do not differ greatly in terms of the favorability of the regulatory circumstances for DTx clinical development. Although the “Fast Track” offered in Germany is touted as an exemplary facilitator, clinical evidence required in the whole process of permanent registration in the DiGA Directory is comparable to those required in Japan and the USA. The 510(k)-pathway offered in the USA certainly helps the US FDA (Food and Drug Administration) to quickly clear DTxs for marketing. The decades-old pathway is, however, not specifically designed for DTxs but applicable to general medical devices. Japan does not have expedited approval pathways for DTx but allows their exploratory clinical studies to be conducted as “specified clinical trials” under the Clinical Trials Act, which is not as stringent as the Pharmaceuticals and Medical Devices Act.

2. Recommendations

- The author believes that the benefit of DTxs for medical care and society is the greatest when they are used alone without other medications in the primary care for the patients who are in the early stages of disease, or on the brink of becoming ill, and not needing heavier interventions e.g., medication and surgical procedures. Restrictions on their use, such as concomitant medication and limitation on prescribing doctors (to specialists), therefore, be minimized to elicit their maximum value.
- The initial market authorization of a DTx may be, often inevitably, conditioned on its restricted use. But the restriction should be relaxed to the extent possible on account of post-market evidence, obtained through real-world data, for example.

This research paper is intended to be a material for research and discussion. It may be cited and discussed for research purposes, but any damage or loss caused by citing and/or discussing and/or referencing it is not compensated by the author, Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, and/or the Medical Device Strategy Institute.
The opinions and/or ideas described in this research paper are the author's and do not represent the official views of the Japan Association for the Advancement of Medical Equipment and/or Medical Device Strategy Institute.
This is an Executive Summary. The full text is distributed to supporting members of the Medical Device Strategy Institute.

[Contact information]

Medical Device Strategy Institute,
Japan Association for the Advancement of Medical Equipment
E-mail: mdsi@jaame.or.jp TEL: +81-3-3813-8553