



Title	デジタルセラピューティクス（DTx）のレギュラトリーサイエンスに関する研究
Author(s)	細野, 貴志
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105586
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (細野 貴志)	
論文題名	デジタルセラピューティクス (DTx) のレギュラトリーサイエンスに関する研究
論文内容の要旨	
従来の薬物療法に代わる、または従来の薬物療法と組み合わせて使用される、疾病治療を目的としたデジタルセラピューティクス (DTx) が近年注目されている。International Organization for Standardizationの定義によれば、DTxは疾病の予防ではなく治療や緩和を目的としたものであり、また実証可能な治療効果を示すことが求められる。薬物治療と同様に、治療効果は通常ヒトを対象とした臨床試験で実証される。DTxの一部は各国の規制当局の審査を受けて承認もしくは推奨され、各国の医療保険制度に従って保険償還されている。近年ではArtificial Intelligence (AI) 技術の急速な進展に伴い、AIやMachine Learning (ML) の機能を持つDTxも増加している。これらは医療資源の最適化、患者データに基づく治療の最適化など、医療の質と効率を飛躍的に高める可能性を秘めている。 薬事規制上、多くの国でDTx は医療機器の一部、さらにはSoftware as a medical device (SaMD、日本では医療機器プログラムとも呼ぶ) の一部として位置づけられている。過去5年ほどに米国、ドイツ、フランス、ベルギー、韓国、日本などでDTxやSaMDの開発を促進する政策が施行されている。しかし、技術進歩が著しいDTxやSaMDに関連する薬事規制間には一貫性の欠如がしばしば見られ、規制当局ごとに異なる基準や承認プロセスが採用されることにより、国際的な調和も十分に取られていない。 また、デジタル技術の進歩及び各規制当局の開発促進策に伴い、世界で実施されるDTxの臨床試験数も近年増加している。しかし、医薬品のInternational council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use ガイドラインのような国際的に調和された枠組みがないことも起因し、医薬品の開発と比較してデータブリッジングやMulti-regional Clinical Trials (MRCTs) 等を経て複数の国、地域の規制当局により承認又は推奨されている製品は少ない。さらに各規制当局が承認審査時に求める共通の要件も整理されておらず、結果としてDTxの迅速かつ的確な開発がなされていないのが現状である。 さらに、DTxの有効性、安全性を的確に評価する上で必要な臨床試験デザインにおいても課題がある。技術進歩に伴って近年のDTxの臨床試験ではDTxの真の効果を適切に評価するためにデジタルプラセボが臨床試験で使用され始めている。しかし、デジタルプラセボの特長や効果の大きさ、その影響因子についてはこれまで体系的に検討されていない。 本研究ではレギュラトリーサイエンスの観点から、DTxに関する公開情報を対象にしたキーワード検索を用いたシステマティックレビュー及びメタアナリシスを行い、DTxの有効性及び安全性の的確かつ迅速な評価を可能とし、エビデンスレベルの高いDTx製品が速やかに患者に提供される基盤構築に貢献することを目的とした。 第1章では、DTx及びSaMDに関する薬事規制文書を積極的に発行している国際団体及び規制当局を特定し、各薬事規制文書におけるDTx及びSaMDに関する用語及び定義を体系的に整理した。DTx及びSaMDに関する薬事規制を積極的に発行している5つの国際機関と13の主要国をデータベースのキーワード検索にて系統的に特定し、それらが定義するDTx及びSaMD (AIやML機能を持つものを含む) に関する用語を抽出、整理した。多くの規制当局は、国際機関による定義を採用する一方で、独自にDTx及びSaMDに関する用語を定義して使用しており、国際的な調和がなされていない現状を明らかにした。特にAIやML機能を持つ医療機器のような急速に進化する分野において国際的な調和が不十分であった。 第2章では、国内外の規制当局に承認又は推奨されている製品が比較的多い不眠症をパイロットケースとして、承認	

状況や製品仕様、検証的臨床試験のデザインを体系的に比較することで、各国の審査時に共通で求められる審査要件の整理を行った。規制当局の審査を経て承認又は推奨されている不眠症適応のDTxとして6製品をデータベースやウェブサイトにおけるキーワード検索にて系統的に特定し、製品仕様や検証的試験デザインを体系的に比較した。さらに本研究に合わせた追加の検索により新たに3製品を特定した。承認国の違いがあるにもかかわらず、全ての製品にCognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) の機能が含まれており、CBT-Iのような治療ガイドラインで推奨されている治療法を製品に含めることが、規制当局による承認を得るために重要と考えられた。また、全ての製品の検証的臨床試験において不眠症患者を対象とした無作為化、並行群間、盲検試験が行われており、主要な有効性評価項目に対して比較対象との統計的有意差を検証できる設計であった。類似の製品仕様、検証的試験デザインにもかかわらず、医薬品のようなデータブリッジングやMRCTsを用いて複数国で承認又は推奨されている製品はなかった。

第3章では、デジタルプラセボが臨床試験で比較的多く利用されているGeneralized Anxiety Disorders (GAD) をパイロットケースとして、DTxを用いた臨床試験やデジタルプラセボの特徴を体系的に評価すると共に、デジタルプラセボ効果の大きさとその影響因子を統計学的に検討した。デジタルプラセボを対照群に設定した54試験をデータベースのキーワード検索にて系統的に特定してシステマティックレビューを行い、そのうち32試験5311例でメタアナリシスを行った。近年のDTxの臨床試験において、デジタルプラセボが対照群として積極的に採用され、これらの試験のほとんどは単一国で実施された、並行群間、盲検化、ランダム化比較試験であった。メタアナリシスの結果、GAD評価指標に対するデジタルプラセボ効果が小～中程度あり、統計的に有意であった。メタ回帰分析の結果、精神疾患と診断された被験者グループ、DTxの有効要素を除いたプラセボタイプ、GAD評価指標の高いベースライン値の3つがプラセボ効果と関連していた。

以上の結果から、エビデンスレベルの高いDTxが速やかに患者に提供されるためには、国際機関と規制当局のさらなる協調が必要であること、規制当局間の臨床エビデンスの相互受け入れと評価のための国際的な枠組みが必要であることが示唆された。またデジタルプラセボを用いるDTxの臨床試験では、プラセボ効果の大きさとその影響因子を適切に試験プロトコルに反映することが重要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （ 細 野 貴 志 ）			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	近藤 昌夫
	副 査	教授	池田 賢二
	副 査	講師	廣部 祥子

論文審査の結果の要旨

「デジタルセラピューティクス（DTx）におけるレギュラトリーサイエンス基盤の体系的解析と臨床評価手法の確立」と題する論文において学位申請者は、疾病治療を目的としたデジタルセラピューティクス（DTx）について、国際的な薬事規制の枠組みおよび臨床試験評価手法に関する体系的解析を行い、DTxの有効性および安全性を的確かつ迅速に評価するための基盤構築を試みた。その結果、DTxおよびSoftware as a medical device（SaMD）に関する国際的な定義および規制要件の不統一性、臨床試験デザインの特徴および規制審査時に求められる共通要件、さらにデジタルプラセボ効果の大きさとその影響因子を明らかにした。これらの成果は、DTxの国際的な開発および承認促進に資するものであり、DTxのレギュラトリーサイエンス分野の発展に貢献すると期待される。

以下、本学位論文で発表された研究成果とその評価を示す。

従来の薬物療法に代わる、あるいは補完する治療手段としてDTxが世界的に注目されている。DTxは治療効果を臨床試験で実証することが求められ、各国の規制当局による審査を経て承認または推奨され、医療保険制度の対象となる場合もある。しかし、DTxおよびSaMDに関する薬事規制は各国間で十分に調和されておらず、臨床試験デザインや評価指標についても統一された枠組みが確立されていない。さらに、AIやMachine Learning（ML）を搭載したDTxの増加に伴い、従来の医療機器とは異なる新たな規制課題が顕在化している。

本学位論文において学位申請者は、公開情報を対象としたシステムティックレビューおよびメタアナリシスを用い、DTxに関する薬事規制および臨床評価手法の体系的解析を行い、以下のことを明らかにした。

1. 国際機関および主要国の規制文書を対象とした解析により、DTxおよびSaMDに関する用語や定義は多くの場合国際機関の定義を基盤としているものの、各規制当局が独自の用語を使用しており、特にAIやMLを含む医療機器分野において国際的調和が不十分であることを明らかにした。
2. 不眠症を適応とするDTx製品を対象とした解析により、承認または推奨された製品はすべてCognitive Behavioral Therapy for Insomnia（CBT-I）の機能を含み、検証的臨床試験は無作為化比較試験および盲検化試験として設計されていることを示した。一方で、医薬品開発で一般的に用いられるデータブリッジングやMulti-regional Clinical Trials（MRCTs）を用いて複数国で承認されたDTx製品がほとんど存在しないことを明らかにした。
3. 全般性不安障害を対象としたDTx臨床試験を解析し、デジタルプラセボを対照群に用いた臨床試験が増加していることを示した。また、メタアナリシスによりデジタルプラセボ効果が統計学的に有意な小～中程度の効果を有することを示し、さらにメタ回帰分析により、精神疾患診断群、DTx有効要素を除いたプラセボタイプ、高いベースライン症状スコアがプラセボ効果に影響する因子であることを明らかにした。

本研究は、DTxの臨床評価および規制審査において重要となる評価指標や試験設計の基盤を整理した点において学術的価値が高い。特に、DTxにおける国際的規制調和の必要性を明確に示すとともに、デジタルプラセボの影響を定量的に解析した成果は、今後のDTx臨床試験の設計指針の構築に寄与する重要な知見である。

以上、本研究の成果は、DTxの有効性および安全性を評価するための科学的基盤を提示するとともに、DTxの国際的な開発および迅速な社会実装を推進するためのレギュラトリーサイエンスの発展に寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。