

日米における“治療用アプリ”の
臨床試験デザインと規制に関する研究

Study on Clinical Trial Design and Regulations of
“Therapeutic Apps” in Japan and the United States

2022年7月

大野 真央

Mao ONO

日米における“治療用アプリ”の
臨床試験デザインと規制に関する研究

Study on Clinical Trial Design and Regulations of
“Therapeutic Apps” in Japan and the United States

2022年7月

早稲田大学大学院先進理工学研究科および東京女子医科大学大学院医学研究科
共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

大野 真央

Mao ONO

目次

| | |
|---|----|
| 第1章 序章 | 3 |
| 1.1 本研究の背景 | 3 |
| 1.1.1 “治療用アプリ”の定義 | 3 |
| 1.1.2 “治療用アプリ”の特徴 | 5 |
| 1.1.3 世界における Digital Therapeutics の動向 | 6 |
| 1.1.4 Digital Therapeutics の国内の開発状況 | 6 |
| 1.1.5 医療機器の開発促進に向けた動向 | 7 |
| 1.1.6 プログラム医療機器に関する業界の動向 | 8 |
| 1.2 本研究の目的 | 9 |
| 1.3 本論の構成 | 9 |
| 第2章 日米の“治療用アプリ”の規制に関する調査 | 11 |
| 2.1 本章の目的 | 11 |
| 2.2 調査方法 | 11 |
| 2.3 米国におけるプログラム医療機器の規制 | 11 |
| 2.3.1 プログラム医療機器に関する政策 | 11 |
| 2.3.2 プログラム医療機器に関するガイダンス | 14 |
| 2.3.3 医療機器の審査 | 16 |
| 2.4 日本におけるプログラム医療機器の規制 | 20 |
| 2.4.1 プログラム医療機器に関する政策 | 20 |
| 2.4.2 プログラム医療機器に関する通知等 | 22 |
| 2.4.3 医療機器の審査 | 24 |
| 2.5 欧州及びその他の国における医療機器プログラムに関する規制 | 27 |
| 2.6 日米における“治療用アプリ”の承認数 | 28 |
| 2.7 考察 | 28 |
| 2.7.1 日米におけるプログラム医療機器に関する政策 | 28 |
| 2.7.2 日米におけるプログラム医療機器に関するガイドライン／通知 | 29 |
| 2.7.3 日米におけるプログラムの医療機器の審査 | 30 |
| 2.7.4 プログラム医療機器の国際調和 | 32 |
| 2.8 小括 | 32 |
| 第3章 日米で承認された“治療用アプリ”の臨床試験に関する調査 | 34 |
| 3.1 本章の目的 | 34 |
| 3.2 調査方法 | 34 |
| 3.2.1 日米で承認された医療機器の抽出方法 | 34 |
| 3.2.2 臨床試験の調査方法 | 34 |
| 3.2.3 臨床試験の症例数の解析方法 | 34 |
| 3.3 調査結果 | 35 |
| 3.3.1 米国で承認された“治療用アプリ” | 35 |
| 3.3.2 日米で承認された“治療用アプリ” | 36 |
| 3.3.3 臨床試験デザイン | 41 |
| 3.3.4 有効性及び安全性評価 | 44 |
| 3.4 考察 | 48 |
| 3.4.1 “治療用アプリ”開発領域 | 48 |
| 3.4.2 臨床試験デザイン | 48 |
| 3.4.3 有効性及び安全性の評価 | 50 |
| 3.5 小括 | 54 |

| | |
|---|----|
| 第4章 “治療用アプリ”の保険制度及び支払者に関する調査 | 55 |
| 4.1 本章の目的 | 55 |
| 4.2 調査方法 | 55 |
| 4.3 調査結果 | 55 |
| 4.3.1 米国の保険制度..... | 55 |
| 4.3.2 日本の保険制度..... | 56 |
| 4.3.3 “治療用アプリ”の保険償還及び支払者 | 59 |
| 4.3.4 本邦における“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器の診療報酬に関する動向 | 63 |
| 4.3.5 諸外国における“治療用アプリ”に関連する医療保険制度 | 64 |
| 4.4 考察 | 65 |
| 4.4.1 日米における医療保険制度に関する比較..... | 65 |
| 4.4.2 日米における“治療用アプリ”の保険償還状況 | 65 |
| 4.4.3 本邦の医療保険に関する課題..... | 65 |
| 4.5 小括 | 67 |
| 第5章 結論 | 68 |
| 5.1 本研究の成果 | 68 |
| 5.2 本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義..... | 70 |
| 5.3 本研究の限界 | 70 |
| 5.4 展望 | 71 |
| Reference | 72 |

第1章 序章

1.1 本研究の背景

1.2 本研究の目的

1.3 本論の構成

1.1 本研究の背景

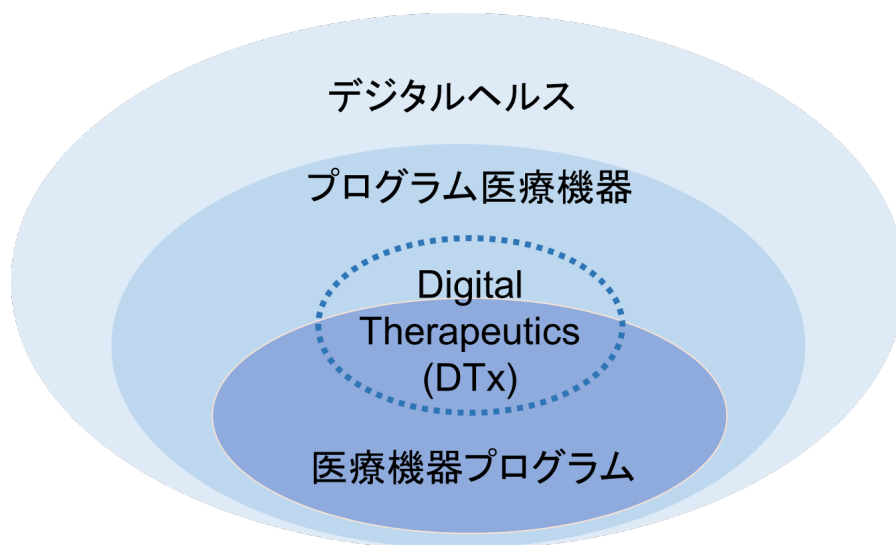
1.1.1 “治療用アプリ”の定義

近年、デジタルテクノロジーの進展は著しく、ヘルスケアの分野においても、AI が搭載されたソフトウェア、手術ロボット、スマートフォンアプリを活用したアプリ等、革新的な医療機器が登場しつつある。

2013年、国際医療機器規制当局フォーラム (IMDRF ; International Medical Device Regulators Forum) では、ソフトウェア単体であっても医療機器に該当する製品がでてくる可能性があるとして、1つもしくは複数の医療目的で用いられるソフトウェア、かつハードウェア医療機器の1部品として作動することを目的としているものではないソフトウェアを医療機器プログラム (SaMD ; Software as a Medical Device) と定義した¹。本邦においては、2014年の薬事法が医薬品、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) が改正された際に、ソフトウェア単体でも医療機器の定義に該当すれば、医療機器プログラムに該当し医薬品医療機器等法の規制対象になることが明記された。

デジタルヘルスの領域には、医療機器・非医療機器問わず、様々な形態の製品があり、医療や健康において、デジタルを活用した取り組みに利用される製品は、広義にデジタルヘルスと言われている²。デジタルヘルスの中で、人若しくは動物の疾病の診断・治療若しくはは予防を目的に使用される製品は、プログラム医療機器に該当する。プログラム医療機器はプログラム単体として流通する医療機器プログラム (無形物) に加え、プログラムを記録した記録媒体 (有体物)、両方を指している³。プログラム医療機器の中でも、臨床的エビデンスに基づきソフトウェアにより治療介入する製品は、デジタルセラピューティクス (DTx; Digital Therapeutics) と呼称され、新たなモダリティとして注目されている (図 1-1)。

図 1-1 : デジタルヘルスに関連する用語の位置づけ



DTx を初めて定義したのは、米国にある Digital Therapeutics Alliance であり、当該団体は DTx を“病気又は障害の予防、モニタリング、治療をするソフトウェアプログラムにより、エビデンスに基づく治療介入をするソフトウェア”と定義している⁴。DTx は、治療、疾病の管理、健康を向上の 3 つのカテゴリーに分類され、各カテゴリーでリスクレベルが異なり、規制及び患者アクセスが異なる（表 1-1）⁵。治療をする DTx は、日米において、国の規制を受け、臨床試験データに基づき、有効性及び安全性が評価される。上市後は、医師の診断に基づき、患者に処方される。

アプリは、アプリケーション・ソフトウェアの略称であり、パソコンやサーバーなどの情報処理装置にインストールされたオペレーティングシステム上で動作するソフトウェアのことであり⁶、プログラムで稼働する。スマートフォンやタブレット等では「アプリ」が標準的な呼び名として使用されている⁶。

本研究では、臨床試験データに基づき有効性と安全性を示し、医師により処方され、ソフトウェアで治療するプログラム医療機器を“治療用アプリ”と定義する。

表 1-1 : Category of digital therapeutics^{2,5}

| Category of digital therapeutics | | | |
|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Treat a disease | Manage a disease | Improve a health function |
| Clinical endpoints | Must deliver a therapeutic intervention and use clinical endpoints to support product claims | | |
| Clinical evidence | Clinical trials and ongoing evidence generation required | | |
| Level of medical claims | Medium to high risk claims | Medium to high risk claims | Low to medium risk claims |
| Regulatory oversight | Third-party validation of efficacy and safety claims by regulatory or equivalent national body | | Degree of oversight depends on local regulatory frameworks |
| Patient access | Prescription | Non-prescription OR Prescription | Non-prescription OR Prescription |

1.1.2 “治療用アプリ”の特徴

“治療用アプリ”は、(1) 医療機関で受診することなく、リモート環境で患者に治療を提供することができる。この特性は、COVID-19 禍等国の緊急時だけではなく、例えば、医療環境が十分に整っていない地域や医療機関へのアクセスが難しい過疎地や遠隔地等における医療アクセスを向上させることに貢献できる可能性がある⁷。また、(2) 患者の日常生活に介入することが可能である。従来の医療環境では難しかった患者の日常生活に介入し患者をモニタリング、治療等を行うことが可能になる。加えて、(3) 患者個々のデータを記録し、解析等することで、患者一人一人の疾患・症状に合わせた最適化された個別治療を提供することができる。(4) 得られたデータは医師の治療・診断方針に使用することができる。(5) 既存の医薬品や医療機器と併用して使用することができるため、既存治療との相乗効果に期待され、更なる医薬品、医療機器の価値向上が考えられる。以上のことから、“治療用アプリ”は従来の医療機器とは異なる特徴をもっており、新たなモダリティとして注目されている。

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の第一条では、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制が必要な旨記載されている⁸。“治療用アプリ”は、従来の医療機器と同様に、疾病の治療を目的とした製品であり、意図したとおりに機能しない場合に患者（又は使用者）の生命及び健康に影響を与えるおそれがあるため、医療機器としての規制をうける³。“治療用アプリ”は適切な患者に対して、医師の管理下もと使用されることで、有効性及び安全性が担保される製品であることから、医師の処方により使用できるアプリとなっている。

1.1.3 世界における Digital Therapeutics の動向

世界の Digital Therapeutics の市場は、2021 年 34 億ドルであり、年平均成長率 31.4%で成長し、2026 年には 131 億ドルに達すると予測され、その市場は年々拡大している⁹。市場が拡大する要因としては、慢性疾患の発生率の増加、医療費抑制の必要性、予防治療への注目の高まりがあげられる。加えて、COVID-19 の世界的大流行により、リモート治療の必要性が高まったことも DTx の需要が高まった一因と考えられる。COVID-19 禍では、医療機関へ行き、医師の診療や医療従事者とのカウンセリングを対面で実施することが困難になり、医療機関にアクセスできない患者がでてくることが懸念された。米国食品医薬品局（FDA； Food and Drug Administration）は、2020 年に Enforcement Policy for Digital Health Devices For Treating Psychiatric Disorders During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency を発出し、COVID-19 禍の特例としてリモートで治療を可能にする精神疾患領域の DTx について、一定の条件を満たせば、未承認であっても製造販売を許可する方策を打ち出し、DTx のリモート環境においても治療が実施できるその特性を評価していることがわかる¹⁰。

1.1.4 Digital Therapeutics の国内の開発状況

DTx は、前述した特性に加えて、従来の医薬品等と比較し、比較的少ない開発費用、短い開発期間で実用化することが可能といわれている。そのため、デジタル技術をもつスタートアップ企業や新たな治療方法や多角化を目指す製薬企業の新たなモダリティとして注目され、国内外で多くの企業が DTx の開発に取り組んでいる。開発プロセスにおいては、デジタル技術をもっているスタートアップ企業と医薬品開発で臨床試験を実施することや薬事承認を得ることに長けている製薬企業が提携して共同開発している事例が多い¹¹。国内の DTx の開発状況を以下に示す（表 1-2）。

表 1-2 : 国内の Digital Therapeutics の開発状況

| 対象 | 臨床試験計画中 | 臨床試験中 |
|-------|---|--|
| 精神疾患 | こころアプリ (田辺三菱/DT アクシス) ¹² | 注意欠如・多動症アプリ (SDT-001 : 塩野義/Akili Interactive Labs) ¹³ |
| | | Yawn (不眠症) (サスメド) ¹⁴ |
| 生活習慣病 | 糖尿病アプリ (テルモ/MICIN) ¹⁵ | 2型糖尿病アプリ (大日本住友/Save Medical) ¹⁶ |
| | 糖尿病アプリ (アステラス/WellDoc) ¹⁷ | 非アルコール性脂肪肝炎治療用アプリ (CureApp) ¹⁸ |
| | | 減酒支援アプリ (CureApp) ¹⁹ |
| 癌 | がん治療支援アプリ (第一三共/CureApp) ²⁰ | - |
| | 婦人科がん患者用アプリ (京都大学医学部附属病院/株式会社DUMSCO) ²¹ | - |
| 認知症 | Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia 緩和 (大日本住友/Aikomi) ²² | - |

(As of October 2021)

1.1.5 医療機器の開発促進に向けた動向

2020年に発表された医療分野研究開発推進計画では、AI技術やロボティクス技術等を活用し、診断・治療の高度化のための医療機器・システム等に関する研究開発を行えるよう必要な支援に取り組むことが明記され、重点的に取り組む研究開発テーマとして、DTxである行動変容を促すデバイス・ソフトウェアが挙げられた²³。

一方、2020年の規制改革実施計画においては、医療機器プログラムはアップデートを前提とするものであるため、規制・制度もアップデートを前提としたものにする必要があり、現行の審査体制がそぐわないとの問題提起がされた²⁴。更に、2020年に実施された第1回医療・介護ワーキング・グループでは、少子高齢化社会における国民の健康促進を進めるために、デジタル技術の活用を通じた医療サービスの効率化・質の向上等が議論されたが、当会議では、本邦でのSaMDの開発が諸外国と比較し、遅れている現状があり、既にSaMDラグが生じつつあることが、問題提起された^{25,26}。

2021年には、経済財政運営と改革の基本方針2021で、感染症を機に勤める新たな仕組みの構築として、プログラム医療機器の開発・実用化を促進すると明記された²⁷。成長戦略実行計画では、プログラム医療機器の開発促進に加え、開発企業の予見可能性の向上のため、

審査体制全般について見直しを進めることが記載された²⁸。成長戦略フォローアップにおいては、プログラム医療機器の実用化を促進し、承認審査の迅速化を図るため、その特性を踏まえた審査の考え方を2021年度中に整理・公表するとともに、革新的なプログラム医療機器を指定し優先審査の対象とする制度等、プログラム医療機器の特性を踏まえた新たな承認審査制度の導入に向けて検討を進めることが明記されていた²⁹。

2022年、「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画」では、近年SaMD等が注目されており、既存の医療機器との特性の違いに着目し、実用化促進に向けた取組を行うことが必要であること、イノベーションの適切な評価の推進の観点で薬事及び保険の対応が引き続き求められることが記載されている³⁰。

以上のように、2020年頃から少子高齢化社会や感染症対策に向けて新たな医療体制の構築のため、デジタル技術を活用したプログラム医療機器への期待や需要は高くなっている。一方、大きな期待とともに、既に生じつつあるSaMDラグや規制・審査体制への懸念点も示されており、国として、新たなデジタル医療技術推進のため、プログラム医療機器に対する体制強化・規制整備等に取り組む方針を示している。

1.1.6 プログラム医療機器に関する業界の動向

業界の動きとしては、2019年にDTxの開発に取り組む田辺三菱、アステラス製薬、塩野義製薬、大日本住友製薬の4社が「製薬デジタルヘルス研究会」を立ち上げた。当研究会では、デジタルセラピューティクス開発における課題をまとめており、特性を踏まえた審査制度、保険償還における制度見直し等を提案している³¹。

さらに、2019年には、DTxの製品品質及び価値の向上、DTxの医療機関への普及を通じて、患者さんへの新たな治療の選択肢を提供することを目的に、デジタル療法推進企業である7社（アイリス株式会社、アステラス製薬株式会社、サスメド株式会社、塩野義製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、株式会社デジタルガレージ）が集まり、「デジタルセラピューティクス推進研究会」を立ち上げた³²。当該研究会では、デジタルセラピューティクスの価値、開発における課題、海外での審査制度等調査した上で、デジタルセラピューティクスを普及させるための活動を行っている³³。2022年3月には、製薬デジタルヘルス研究会及びデジタルセラピューティクス推進研究会が合併し、デジタルならではの価値を臨床的意義や医療経済性も含めて適正に評価し、さらに技術進展に対する柔軟性のある制度・規制などの環境整備を目指す「日本デジタルヘルス・アライアンス」が設立された³⁴。

2020年、公益財団法人医療機器センターでは、「デジタルヘルスの進歩を見据えた医療技術の保険償還のあり方に関する研究会」を立ち上げ、治療用アプリを含むAI・デジタルヘルスの進歩を見据えた新たな保険償還制度に関する提言として報告書にまとめ、プログラム医療機器に対する現行の保険償還制度における問題を提示した³⁵。

2021年には、日本イーライリリー株式会社協賛、日本デジタルセラピューティクス推進

研究会監修で、株式会社日本総合研究所より「医療のデジタル化におけるデジタルセラピューティクス（DTx）導入の推進に関する提言」が発表され、現行の薬事承認・保険償還制度における薬事承認で要求されるエビデンスレベル、保険償還の予見性に懸念があり、DTxにおける開発の投資が進みにくい実態がある等現在のDTxに関する課題が提示された³⁶。

以上のことから、日本においては、2019年よりDTxを含むプログラム医療機器に関する業界活動が活発化している。現行の薬事規制や保険制度は、従来の医療機器を想定して作成されたものであるため、DTxを含むプログラム医療機器の特性を踏まえた制度とは言い難く、承認で求められるエビデンスレベル・評価方法は不明確であることから、DTxの開発を推進するには多くの課題が残っていることがわかる。

1.2 本研究の目的

“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器の開発は、国としても重要な事業と捉えており、開発促進のため施策に取り組んでいる。一方で、新しい技術である“治療用アプリ”を取り巻く規制、評価方法、保険償還等には不明確な部分も多く、現状の規制や保険制度が“治療用アプリ”のようなプログラム医療機器に則していないことが指摘されている。

本研究の目的は、日米における“治療用アプリ”に関する規制を比較評価し違いを明らかにすること（第2章）、日米で承認された“治療用アプリ”の事例から、実用化された疾患領域を明らかにすること、また臨床試験デザイン、有効性及び安全性の評価について、現時点の事例を網羅的に分析し、“治療用アプリ”を開発する際の一助となる指標を取得すること（第3章）、日米の保険制度、償還状況を比較し、日本における“治療用アプリ”の課題を抽出すること（第4章）である。本研究により、“治療用アプリ”の研究開発が促進されることを期待する。

1.3 本論の構成

本論文の構成を以下に示す（図1-2）

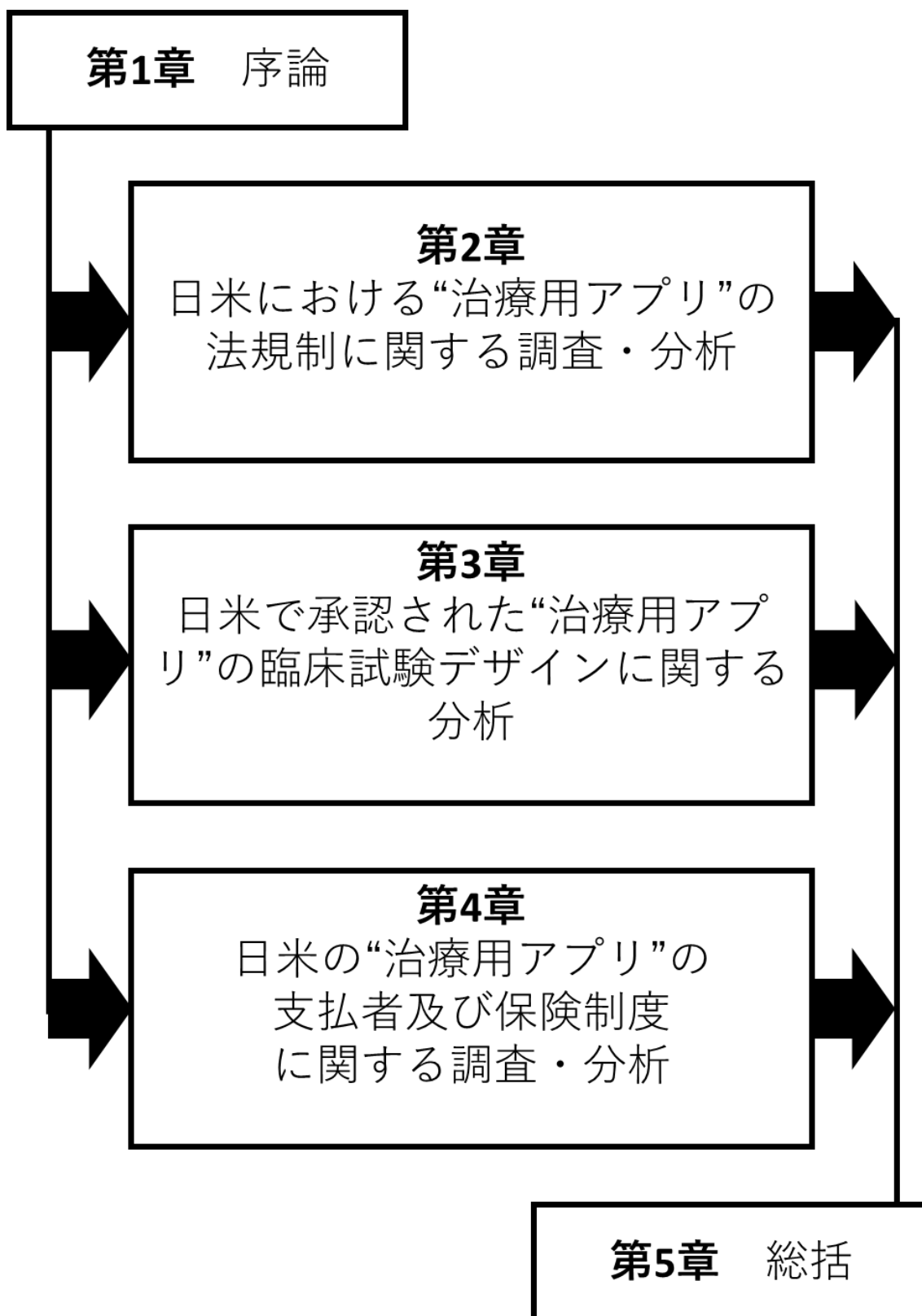
第2章では、日米の“治療用アプリ”に関する政策・審査体制・承認制度を明らかにし、規制動向について調査した。日米の規制の違い、承認数の増加等への寄与、また本邦でどのような政策や取り組みが必要とされるかについて論じた。

第3章では、日米で承認された“治療用アプリ”の臨床試験に関して、実用化された製品の疾患領域、及び日米で承認された“治療用アプリ”臨床試験デザイン、有効性及び安全性の評価を網羅的に調査した。開発が盛んな疾患領域、及び“治療用アプリ”の臨床試験を実施する際に、臨床試験デザインを立てる際のの一助となる指標を取得し、臨床試験において考慮すべき事項について論じた。

第4章では、日米の“治療用アプリ”に関する保険制度及び支払者を調査した。“治療用アプリ”の保険制度上の課題を明らかにし、新たな保険評価制度・政策について論じた。

第5章では、本研究の成果を総括し、レギュラトリーサイエンスとしての意義を述べた。

図 1-2 : 本研究のフローチャート



第2章 日米の“治療用アプリ”の規制に関する調査

2.1 本章の目的

2.2 調査方法

2.3 米国におけるプログラム医療機器の規制

2.4 日本におけるプログラム医療機器の規制

2.5 欧州及びその他の国における医療機器プログラムに関する規制

2.6 日米における“治療用アプリ”の承認数

2.7 考察

2.8 小括

2.1 本章の目的

第2章では、日米の“治療用アプリ”含むプログラム医療機器に関する政策・審査体制・承認制度を比較し、日米における規制の違いを明らかにすることを目的とした。

2.2 調査方法

Google 検索にて FDA、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）及び厚生労働省（MHLW ; Ministry of Health, Labour and Welfare）のホームページを閲覧し、2021年12月31日時点で公開されている情報をもとに、プログラム医療機器に関連する医療機器該当、政策・審査体制・承認制度に関連する情報を収集した。確認された情報については、関連する期間等のホームページや公開情報を通じて調査を行った。

2.3 米国におけるプログラム医療機器の規制

2.3.1 プログラム医療機器に関する政策

米国では、2016年に医薬品・医療機器等の医療用製品の開発を加速させ、より早く、より効率的に必要とする患者に新しい革新的な治療方法を届けられるように the 21st Century Cures Act（以下、Cures Act）を施行した³⁷。Cures Act は、イノベーションの推進や治験及び薬事承認等の規制緩和を推進する内容を多く含んでいる。FDA は、2017年 Cures Act を踏まえ、デジタルヘルスに関連する規制整備を目的として、Digital Health Innovation Action Plan（以下、Action Plan）を発出した³⁸。Action Plan は、Cures Act におけるプログラム医療機器に関する規定を明確に示すため、デジタルヘルスに関する新たなガイドラインの作成又は既存のガイダンスを更新すること、医療機器プログラムの特性を踏まえた新たな審査制度を導入すること、及び医療機器・放射線保険センター（CDRH ; Center for Devices and Radiological Health）の体制強化を目的としていた³⁹。

Action Plan では、Cures Act の方針に則り、デジタルヘルスの規制において、イノベーシ

ョンを促進するためには、リスクに基づくアプローチが必要であり、従来の中等度以上の医療機器に対する規制は、迅速な設計検証・開発及び改良ができるプログラム医療機器には適していないと判断している。従来の市販前届出・審査制度では、特に患者へのリスクが低い医療機器への患者アクセスが妨げられてしまう可能性があることを危惧しており、プログラム医療機器の特性を踏まえた規制を導入することで、新しいデジタル技術を用いた低リスクの製品が容易に患者に届くようにすることを期待して計画されている。Action plan の (1) ガイダンスの作成及び更新、(2) Pre-Certification Program 及び (3) Digital Health Center of Excellence の 3 つの施策を以下に記載する。

2.3.1.1 ガイダンスの作成及び更新

Cures Act では、健康増進に用いられるソフトウェアや患者の電子データの表示・保管、限定的な臨床上の意思決定支援ソフトウェア等は医療機器から除外されることが明記されている。Cures Act と既存のガイダンスの一貫性を保ち、規定内容をより明確にするために、下記に示す 6 つのガイダンスの更新又は作成がされた (表 2-1)。

表 2-1 : New guidance for Digital Health Innovation Action Plan

| ガイダンス名 | 概要 |
|--|---|
| A. General 21st Century Cures Implementation Guidance | |
| Policy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications ³⁹ | Mobile application の定義及び FDA の規制対象となるプラットフォームを示している。 |
| Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices, and Medical Image Communications Devices ⁴⁰ | 医療機器データシステム (MDDS ; medical device data systems) の定義及び規制について、最新の FDA の知見を示している。 |
| General Wellness: Policy for Low Risk Devices ⁴¹ | 一般的なウェルネス製品に対する FDA の規制の解釈と適応を示している。 |
| B. Clinical Decision Support Software | |
| Clinical Decision Support Software (draft) ⁴² | 臨床上の意思決定支援ソフトウェアの種類及び医療機器該当性を示している。 |
| C. Multifunctionality | |
| Multiple Function Device Products: Policy and Considerations ⁴³ | 複数の機能から構成されている医療機器の原理、市販前の審査の考え方、評価概要等を示している。 |
| D. Finalize guidance on Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device | |
| Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device ⁴⁴ | 医療機器のソフトウェアを変更する際の変更手続き、510(k)の要否、考え方を示している。 |
| E. Finalize the International Medical Device Regulators Forum approach to clinically evaluating SaMD. | |
| Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation ⁴⁵ | IMDRF で合意した原則を採用している旨を示している。 |

2.3.1.2 デジタルヘルスソフトウェア事前認証プログラム

医療機器プログラムの事前認証プロセスを構築するため、2017 年にデジタルヘルスソフトウェア事前認証プログラム (Pre-Cert ; Digital Health Software Pre-Certification Program) を Pilot として導入した⁴⁶。FDA は、医療機器プログラムは開発速度が従来の医療機器と比較して速く、ソフトウェアの更新が随時実施されるため、その開発・改良スピードに規制が対応するには、個別製品ごとに審査をする現状の規制をそのまま医療機器プログラムに適用することは難しいと考えている。

当該制度は、従来の医療機器のように個別製品を審査するのではなく、開発企業自体を評価し、組織の優秀さを、製品の品質、患者の安全性、臨床評価、サイバーセキュリティ、プ

ロアクティブな組織文化の観点から、企業を調査し認定を与える。医療機器プログラムの規制として、Pre-Cert の大きな目標である Total Product Lifecycle (TPLC) のアプローチを適応することで、組織及び製品のライフサイクルを踏まえた医療機器プログラムの評価が可能になり、事前認証を得た企業は、従来よりも緩やかな規制のもと、医療機器プログラムの開発・改良に取り組むことができる。Pre-Cert では、市販前届出は、企業の認定レベル、製品のリスクに応じて、個別製品の審査が簡略化又は省略される。医療機器プログラムは、市販後、適切にモニタリングできていれば、不具合や有害事象等安全性の懸念があった場合でも、迅速に対応できると考えており、優良企業であることを FDA が事前に認定し、認定された企業の個別製品の審査を簡略化した場合であっても、製品の有効性及び安全性は従来の医療機器と同じレベルを担保することは可能であると考えている。

現在、Pre-Cert に参加しているのは、優良企業として認定された 9 社 (Apple, Fitbit, Johnson & Johnson, Pear Therapeutics, Phosphorus, Roche, Samsung, Tidepool, Verily) である。現在、これらの企業と FDA で Pre-Cert の実用化に向けた検証を実施しており、FDA は、この新しい試みである Pre-Cert を広く一般的に理解してもらうため Working model、定期報告等を積極的に公開し、よりより制度として運用できるよう継続的に意見を募集している^{47,48}。

2.3.1.3 Digital Health Center of Excellence

2020 年に、FDA の CDRH 内にデジタルヘルス研究センター (Digital Health Center of Excellence) が設立された。Digital Health Center of Excellence は、SaMD やウェアラブル端末等といった多様なテクノロジーに、焦点を当てている。各部署・機関とパートナーシップを結びデジタルヘルスの開発を加速させること、デジタルヘルスの認識度を高め、業界にベストプラクティスを推進すること、安全で有効性を担保しつつ、適切な規制を築いていくことを目的として設立された。SaMD 等デジタルヘルステクノロジーの開発促進に向けて体制強化を図り包括的な取り組みを実施している⁴⁹。

2.3.2 プログラム医療機器に関するガイダンス

米国で発出されたプログラム医療機器に関連するガイダンスを以下に示す。2021 年 12 月時点までに、draft を含め 23 件のガイダンスが発出されている (表 2-2)。

表 2-2：プログラム医療機器に関連するガイダンス

| 発行年 | ガイダンス名 |
|--------|--|
| 2005 年 | Information for Healthcare Organizations about FDA's "Guidance for Industry: Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-The-Shelf (OTS) Software" |
| | Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices |
| | Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-the-Shelf (OTS) Software |
| 2010 年 | Guidance: Acceptable Media for Electronic Product User Manuals |
| 2012 年 | Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Notification [510(k)] Submissions |
| | Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions |
| 2013 年 | Radio Frequency Wireless Technology in Medical Devices |
| 2014 年 | Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices |
| 2016 年 | Post market Management of Cybersecurity in Medical Devices |
| | Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices |
| 2017 年 | Medical Device Accessories - Describing Accessories and Classification Pathways |
| | Software as a Medical Device (SAMD): Clinical Evaluation |
| | Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device |
| | Design Considerations and Pre-market Submission Recommendations for Interoperable Medical Devices |
| 2018 年 | Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices (Draft) |
| 2019 年 | Clinical Decision Support Software (Draft) |
| | Changes to Existing Medical Software Policies Resulting from Section 3060 of the 21st Century Cures Act |
| | Policy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications |
| | Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices, and Medical Image Communications Devices |
| | General Wellness: Policy for Low Risk Devices |
| | Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices |
| 2020 年 | Multiple Function Device Products: Policy and Considerations |
| 2021 年 | Content of Premarket Submissions for Device Software Functions (Draft) |

2.3.3 医療機器の審査

米国では、国民の公衆衛生の保護および向上を図ることを目的とする Health and Human Services 所管の連邦政府機関である FDA が医療機器の審査を行っている。医療機器の規制を管轄する部署は、医療機器・放射線保険センターである。

FDA は、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act（以下、FD&C Act）及び Medical Device Amendment Act に基づき、患者や使用者に影響を及ぼすリスクの程度によって医療機器を3つのクラス（クラスⅠ～クラスⅢ）に分類している⁵⁰。クラスⅠの医療機器の多くは、医療機器の不具合等があっても、使用者に大きな危害を与える可能性は低いため、市販前届出（510(k)）は不要とされる。ただし、企業は製品の品質管理規則（QSR；Quality System Regulation）の一般管理が求められる。クラスⅡの医療機器の多くは、医療機器に不具合等があった場合、患者が負傷する可能性があると考えられ、リスクは低～中程度と考えられている。クラスⅡの医療機器は、一般管理に加えて特別管理や市販前届出 510(k)が必要となる。510(k)は審査の中で、既存の製品と実質的同等性を示す必要がある。既存の医療機器と実質的同等性がいえないものの、リスクが低～中程度の製品については、De Novo プロセスによって審査がされ、承認を得る必要がある。クラスⅢの医療機器は、人体への侵襲度等リスクが高く、医療機器に不具合等があった場合は、患者に深刻な障害又は死に至る可能性があるリスクの高い製品になる。高度な管理が要求され、通常、一般管理が要求され、市販前承認（PMA；Premarket Approval）を得る必要がある（表 2-3）。

表 2-3：米国における医療機器のクラス分類

| | クラスⅠ | クラスⅡ | クラスⅢ |
|--------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| 品質管理規則 | General controls | General Controls and Special controls | General controls |
| 許認可の別 | Listing and Registration ※510(k)免除 | 510(k) 又は De Novo | Premarket Approval |
| 審査機関 | - | FDA 又は第三者機関（最終決定は FDA） | FDA |
| 例示 | 包帯、傷絆創膏等 | 輸液ポンプ、超音波血流計等 | 人工心臓弁、バルーンカテーテル等 |

2.3.3.1 医療機器該当性

米国では、FD&C Act section 201(h)では医療機器を「器具、器械、用具、機械、装置、インプラント、in vitro 試薬、またはその他の類似または関連する製品（構成部品または付属品を含む）で、人また動物の病気または症状の診断、治療、緩和、または予防に使用する」と定義している⁵¹。なお、FD&C Act section 520 (o)により除外されたソフトウェア機能は含

まれないとしている。FD&C Act section 520 (o) は、2016 年施行された Cures Act で、医療機器のクラス I とクラス II の部分的規制緩和推進のため修正された section にあたる^{52,53}。FD&C Act section 201(h)の医療機器の定義から除外されたソフトウェアを以下に示す（表 2-4）。

表 2-4：the 21st Century Cures Act において医療機器の定義から除外されたソフトウェア

| |
|----------------------------|
| A) 病院などの施設の管理用ソフトウェア |
| B) 疾病と関係がない健康増進に関連するソフトウェア |
| C) 電子カルテ関連ソフトウェア |
| D) 検査データの転送や表示などのソフトウェア |

基本的な医療機器該当性の考え方は、上記、FD&C Act 及び Cures Act に示されている通りであるが、米国では、ソフトウェア機能やプラットフォーム等医療機器の提供形態や目的・機能別に分類し、各分類に対して医療機器該当性の考え方を各ガイドラインで示していることが特徴である（表 2-5）。

表 2-5：医療機器該当性に関するガイダンス

| ガイダンス名 | 対象 | 医療機器に該当 | 医療機器に非該当 |
|--|------------------------------------|---|---|
| General Wellness: Policy for Low Risk Device | 健康促進を目的としたソフトウェア | 持病を有する使用者に対してリスク低減のため健康的な生活を推進する目的の場合 | 健康的な生活をする目的で使用される場合 |
| Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices, and Medical Image Communications Devices Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices | 患者情報などを転送、保管、処理、表示することを目的としたソフトウェア | 患者のデータを解析するマンモグラフィや放射線治療等に用いるソフトウェア | 患者情報を表示、転送又はデータを保管しておくだけの場合 |
| Off-The-Shelf (OTS) Software Use in Medical Devices | 一般に使用されるソフトウェア | - | Windows、スマートフォン等 |
| Clinical Decision Support Software | 臨床上的意思決定支援ソフトウェア | 非該当の条件に合致しないもの | 以下の条件を満たすソフトウェア <ul style="list-style-type: none"> ・画像診断機器の医療画像やその他の診断機器からの信号を分析しない ・患者情報や医療情報を表示する ・医療関係者に対して、予防、診断、治療において推奨される治療方法を表示する ・臨床上的意思決定の際に、推奨根拠を表示する |
| Policy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications | スマートフォン等で用いるアプリ | 患者データの分析・診断 [※] 、医療機器へ変換又は機能拡張する場合 | 一般的な医学情報の表示、医療従事者のトレーニング、事務作業効率化、健康増進に使用される場合 |
| Medical Device Accessories-Describing Accessories and Classification Pathways | 付属品として使用されるソフトウェア | 医療機器である親品目を補助する場合 | 一般に使用されるソフトウェアである場合 |

2.3.3.2 デジタルヘルスソフトウェア事前認証プログラム

2017年にFDAでは、製品のライフサイクルを踏まえ、ソフトウェアの特徴を踏まえた合理的な規制体制を構築するためにPre-Certをパイロットで導入している(参照:2.3.1.2項)。

現在、Pre-Certに参加している企業は、制度実施に向けた課題点を抽出するために、Pre-Certと510(k)の両方を平行して審査され、510(k)の審査で考慮される事項がPre-Certにおいても適切に評価ができていないかを含めPre-Certの実現可能性を探っている。2020年には、Pre-Cert制度のもと、Pear Therapeutics社のSomrystが初めて承認されており、Pre-Certは実装に向けて着々と検証が進められている⁵⁴。

2.3.3.3 FDAが裁量権を行使するソフトウェア機能

“治療用アプリ”を含む医療用のアプリに関する米国特有の医療機器区分として「Software functions for which FDA intends to exercise enforcement discretion」がある³⁹。このカテゴリーに該当するソフトウェアの機能は、医療機器に該当する可能性がある機能であり、医療機器であったとしても、患者にとってリスクが低い機能が該当する(表2-6)。

Enforcement discretionに該当する機能である場合、市販前届出510(k)は免除されるが、GMPを含む一般管理規則(General controls)を満たすことを要求されるため、医療機器としての一定の品質基準を満たす。

表2-6: Exercise Enforcement Discretionに該当する機能一覧

| |
|---|
| 医療機器に該当する可能性がある機能 |
| 1. 特別な治療や治療の提案を提供せずに、患者自身で病気や状態をセルフマネジメントすることを手助けする製品 |
| 2. 医療従事者の簡易なタスクを自動化する製品 |
| 医療機器であっても、患者にとってリスクが低い機能 |
| 1. 補助的なクリニカルケアを提供することで、日常生活での、患者の健康状態を管理することをサポートする機能(心疾患、高血圧、糖尿病、肥満患者の体重・栄養・運動管理及び服薬管理をサポートする機能) |
| 2. 患者の健康状態や治療に関連した情報にすぐにアクセスできる機能 |
| 3. 疾患状態について医療従事者に画像等を送るため補足データや情報を送る等して患者と医療従事者がコミュニケーションをとることをサポートする機能 |
| 4. 医療行為の中で日常的に実施されている簡単な計算をする機能 |

2.3.3.4 Breakthrough Device Program

Breakthrough Device ProgramはCures Actにより設けられた制度であり、致命的又は不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患や病態を治療又は診断する革新的な医療機器へのアクセスを迅速化するためのプログラムである。510(k)、DeNovo、及びPMA申請を行う医療機器が対象となり、Breakthrough Device Programに指定された場合は、優先審査の対象

となる⁵⁵。“治療用アプリ”で Breakthrough Device Program に認定されたのは、Pear Therapeutics 社の reSET-O 及び Nightware 社の NightWare の 2 製品である（表 3-1）。

2.3.3.5 プログラム医療機器の変更手続きについて

米国では、医療機器の市販後の変更手続きは、21 CFR 807(a)(3)の規制基準に基づき、既に流通している医療機器の設計・原材料・製造方法及び使用目的について、重大な変更又は修正がされる場合は 510(k)を提出する必要があるとしている。届出を提出すべき重大な変更とは、医療機器の有効性又は安全性に大きな影響を及ぼす可能性がある変更、及び使用目的を変更する場合が該当する。なお、510(k)を必要とするかどうかにかかわらず、品質管理規則では、製造業者は、最終医療機器の設計・製造の変更及び機器マスターレコードの変更を文書化するよう定められており、試験等によってすべての変更プロセスは検証されている必要があるとしている。

FDA では、既存のプログラム医療機器について、510(k)を提出すべきソフトウェアの変更について、上記の基本的な考え方をより明確に記載したガイダンス「Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device」を発出している⁴⁴。当該ガイドラインでは、重大な変更について、例えば有害事象に応じて、リスク軽減するため、臨床転帰を改善するため等、変更意図として医療機器の有効性及び安全性に影響を及ぼすことを意図して変更された場合は、510(k)が必要になる可能性が高いことが記載されている。また、原則として、リスクに基づく評価方法を提案しており、変更が医療機器の有効性及び安全性にどのように影響するかを評価し、既存リスクの変化を特定した上で 510(k)の要否を判断する必要があるとしている。ソフトウェアの変更においては、オペレーティングシステムの変更であっても、ソフトウェアのコードに意図しない変更が生じる可能性もあるため、製造業者は変更によって生じるすべての影響を考える必要があり、複数の変更が生じる場合は、その全てに対してリスク評価を行う必要がある。当該ガイドラインでは、一般的なコード保守やスク립ト、アルゴリズムの変更時の留意点を含めて、510(k)の提出が必要な事例を示している。

2.4 日本におけるプログラム医療機器の規制

2.4.1 プログラム医療機器に関する政策

日本では、2020 年より最先端のプログラム医療機器の早期実用化を促進するために、Digital Transformation Action Strategies in Healthcare for SaMD（DASH for SaMD）が始動し、(1) 萌芽的シーズの早期把握・審査の考え方を公表すること、(2) 相談窓口の一元化、(3) 審査制度の効率化、(4) 早期実用化のための体制強化を掲げた⁵⁶。

2.4.1.1 萌芽的シーズの早期把握・審査の考え方の公表

萌芽的シーズの早期把握については、現在、厚生労働省が PMDA と連携し、プログラム医療機器に関する国内外の状況調査を実施している。

プログラム医療機器の特性を踏まえた審査の考え方の整理・公表については、現在、厚労省、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所が連携し、行動変容アプリを対象に次世代医療機器評価指針を作成中である。2021年3月には、「令和2年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する調査研究班報告書」が公開されており、本報告書では、行動変更を伴う医療機器プログラムの定義、行動変容を伴う医療機器プログラムの審査において想定される論点、諸外国の行動変容を伴う医療機器の動向等をまとめている⁵⁷。本報告書をもとに、2022年3月に次世代評価指標（案）を含む新たな報告書が公開され、⁵⁸。2022年6月に次世代評価指標が公表された⁵⁹。

また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業では、最先端のデジタルテクノロジーの薬事規制を検討するため、「AI等の先端技術を利用した医療機器プログラム等に対応する薬事規制の在り方に関する研究」を実施中であり、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査の考え方を整理・公表していく予定である⁶⁰。

2.4.1.2 相談窓口の一元化

2021年に新たな相談区分である SaMD 一元的相談窓口（医療機器プログラム総合相談）が PMDA に新設された⁶¹。医療機器プログラム総合相談は、医療機器該当性に関する相談、薬事開発に関する相談、医療保険に関する相談について一元的に申し込みができる相談区分である。従来までは、都道府県に医療機器該当性相談、PMDA に薬事開発の相談、厚労省に医療保険に関する相談と各規制当局に別々に相談する必要があり、相談プロセスは煩雑であった。新設された相談では、各規制当局に別々に相談するのではなく、医療機器該当性、薬事開発、医療保険について、まとめて一括で PMDA に申し込むことができるようになった。また、規制当局の組織体制が変わり、医療機器該当性相談については、厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課、薬事開発相談については、PMDA のプログラム医療機器審査室、医療保険相談については、引き続き、厚生労働省 医政局 経済課（2022年より「経済課」から「医薬産業振興・医療情報企画課」に名称変更予定）が担当することになった。

この相談窓口ができたことにより、以前より問題となっていた各都道府県による医療機器該当性の判断基準のばらつきについては、該当性判断する組織を厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課に集約したことで、機器該当性の判断に一貫性が保てる組織体制になった。

加えて、新設された医療機器プログラム相談では、各相談で担当部署は異なるものの、規制当局間で連携することができるようになったため、開発から保険償還を見据えた一貫した相談ができるようになった。

2.4.1.3 審査制度の効率化

2020年に、医療機器の特性に応じた承認制度として、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ことにより、継続した改良を可能とする承認審査制度「医療機器変更計画確認申請制度（IDATEN; Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice）」が新たに導入された⁶²。当該制度は、AIを活用した医療機器のように市販後に恒常的に性能等が変化する医療機器、市販後に収集されるリアルワールドデータを利用した医療機器の改良、使用性向上のためのオプション部品等の追加等が想定されている。

実際に医療機器の変更があった際は、PMDAは、事前に提出された変更計画に従い変更が実施されているか、予定されていた計画に対する結果が適切に得られているかを確認するのみになり、通常の審査と比較し、確認期間が短縮されるため、改良の早期実現が可能となる。ソフトウェアを使用した機器では、市販後に、恒常的に性能がアップデートすることも想定されるため、医療機器の改善・改良プロセスが妥当であるか評価することにより、市販後の改良・性能変化に併せて、継続的な改良を可能とする審査制度といえる。

2.4.1.4 早期実用化の体制強化

厚生労働省では、プログラム医療機器の特性を踏まえた承認審査制度及び承認審査体制の整備を目的として、2021年4月に規制当局内に新たな組織を設置した⁶³。従来の医療機器の審査を所轄している医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課にプログラム医療機器専門の審査管理室「プログラム医療機器審査管理室」、PMDAには、プログラム医療機器の審査に特化した「プログラム医療機器審査室」が設置された⁶⁴。従来の医療機器とは異なる特性を有するプログラム医療機器に特化した専門部署を設置することで、プログラム医療機器の審査体制が強化されることになった。

また、新医療機器の製造販売承認の可否を諮る薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会（部会）に「プログラム医療機器調査会」が設置された⁶⁵。当該部会の調査審議事項のうち、プログラム医療機器に関する事項を調査・審議する。調査会の調査審議事項については、調査会の議決をもって部会の議決とすることができる体制になった。プログラム医療機器は、医療機器のライフサイクルにおいて生じるリスクが従来の医療機器とは異なる側面をもっており、その評価やリスクマネジメントはプログラム医療機器の側面を踏まえて実施する必要があるため、医療機器プログラムに特化した専門性の高い調査会が設置されることとなった。

2.4.2 プログラム医療機器に関する通知等

医療機器プログラム又はプログラム医療機器に関する通知又は事務連絡を以下に示す（表 2-7）。医療機器プログラム又はプログラム医療機器に関する通知又は事務連絡は 20 件あった。そのうち、14 件が通知、6 件が事務連絡であった。事務連絡のうち 2 件は講習会の実施を周知するものであり、プログラム医療機器の規制に言及している通知・事務連絡は、18 件であった。

表 2-7：プログラム医療機器に関する通知・事務連絡一覧

| 発行年 | 通知・事務連絡名 | 通知 |
|--------|---|----|
| 2014 年 | プログラム医療機器特別講習会等の実施について（依頼） | |
| | プログラム医療機器特別講習会の実施について（依頼） | |
| | 医療機器プログラムの取扱いについて | ○ |
| | 「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（告示）及び薬事法第二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（告示）の施行について」等の改正について | ○ |
| | 医療機器プログラムの製造販売認証申請における取扱いについて | ○ |
| | 医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について | |
| 2015 年 | 医療機器プログラムの製造販売承認（認証）申請書及び添付資料の記載事例について | |
| | 医療機器プログラムの申請の取扱いについて | ○ |
| | 医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について（その 2） | |
| | 医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について | ○ |
| 2016 年 | 医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について | |
| 2017 年 | 医療機器プログラムの一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて | ○ |
| | 薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令の一部を改正する省令の公布及び施行について | ○ |
| 2018 年 | 人工知能（AI）を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について | ○ |
| | 「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」の一部改正について | ○ |
| | 歯科用プログラムの医療機器該当性について | ○ |
| | 医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンスについて | ○ |
| 2021 年 | プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインについて | ○ |
| | 追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて | ○ |
| | 医療機器のサイバーセキュリティの確保及び徹底に係る手引書について | ○ |

2.4.3 医療機器の審査

本邦では、医療機器は、リスクレベルに応じて、4つのクラス（クラスⅠ～Ⅳ）に分類され、例外を除きクラス分類に応じて審査手続きが異なっている⁶⁶。クラスⅠは一般医療機器であり、医療機器の不具合が生じて、人体へのリスクが極めて低いとため、PMDAに「届出」を行うのみである。ただし、プログラム単体で一般医療機器相当の製品は、医療機器に該当しない⁶⁷。クラスⅡは管理医療機器にあたり、製品に不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられており、認証基準のある医療機器については、第三者認証機関による「認証」が必要になる。なお、一部認証基準がない、認証基準に合致しないクラスⅡの製品等については、PMDAで審査がされる。クラスⅢ及びⅣの医療機器は高度管理医療機器であり、不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高い又は患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるため、厚生労働大臣の「承認」が必要であり、当該医療機器はPMDAによって審査される（表2-8）。

表2-8：日本における医療機器のクラス分類

| | クラスⅠ | クラスⅡ | クラスⅢ | クラスⅣ |
|-----|--------|--------|----------|----------|
| 分類 | 一般医療機器 | 管理医療機器 | 高度管理医療機器 | 高度管理医療機器 |
| 許認可 | 届出 | 認証 | 大臣承認 | |

PMDAで審査される医療機器は、新規性の程度によって、製造販売承認申請の区分は「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」に分類される⁶⁶。原則として、既承認医療機器と実質的同等性が認められる場合は、「後発医療機器」、新規性は高くないが、既承認医療機器と実質的同等性が示せないものは、「改良医療機器」、既承認医療機器と構造、使用方法、効能・効果又は性能が明らかに異なる場合は、「新医療機器」として審査が実施される。クラスⅡの製品であっても、既承認医療機器と比較し、新規性が高い場合は、PMDAでの審査が必要になり、新医療機器として審査されることになる。

2.4.3.1 医療機器該当性

本邦では、医薬品医療機器等法により、医療機器は、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物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機械器具等（再生医療等製品を除く。）であって、政令で定めるもの」と定義されている⁸。しかし、医療機器プログラムについては、その機能が一般医療機器相当のリスクである場合、医療機器には該当せず、医薬品医療機器等法に基づく規制を受けない取扱いとなっている。

2014年に「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」が発出され、医療機器への該当性の判断にあたっての基本的な考え方が示されていたが、デジタル

技術の発展に伴い、汎用コンピュータや携帯端末にインストールして使用するプログラムの開発が進められ、本邦におけるプログラムの医療機器への該当性判断については、より精緻な判断基準が必要となり、2021年に「プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインについて」が新たに発出された³。最新の知見に基づき、詳細な医療機器該当性の判断が事例・判断フローチャートとともに公開されており、当該ガイドラインでは医療機器の該当性判断基準として以下を定めている（表 2-9）。

また、医療機器該当性の判断においては、(1) 疾病の治療、(2) 診断等への寄与の大きさ、(3) 不具合が生じたときのリスクを踏まえて、最終的に判断される。行動変容アプリ等のプログラムについては、寄与度及びリスクに勘案される要素としては、(1) 特定の疾患の患者を対象とするものか、(2) 治療行為の一部又は全部を代替するものか、(3) 個々の患者のデータを分析するものか、(4) 独自アルゴリズムの有無、(5) 患者の健康に及ぼす影響が考慮されて機器該当性が決まる。

表 2-9：プログラム医療機器該当性の考え方³

| |
|---|
| 医療機器に該当するプログラム |
| (1) 入力情報を基に、疾病候補、疾病リスクを表示するプログラム |
| (2) 疾病の診断・治療・予防を意図したプログラム |
| (3) 有体物の医療機器とセットで使用するプログラム |
| 医療機器に該当しないプログラム |
| (1) 個人での使用を目的としたプログラム |
| ① データの加工・処理を行わない（表示、保管、転送のみを行う）プログラム |
| ② 運動管理等の医療・健康以外を目的としたプログラム |
| ③ 利用者への情報提供を目的としたプログラム |
| (2) 医療関係者が使用することを目的としたプログラム |
| ① 医療関係者、患者等への医学的判断に使用しない情報提供のみを目的としたプログラム |
| ② 院内業務支援、メンテナンス用プログラム |
| ③ データの保管、転送のみを行うプログラム |
| ④ 診断、治療以外を目的とした、データの加工・処理を行うプログラム |
| ⑤ 診断・治療ガイドライン等に従った処理のみを行うプログラム |
| (3) 一般医療機器（クラス I 医療機器）と同等の処理を行うプログラム |

2.4.3.2 医療機器変更計画確認申請制度

患者アクセスの一層の迅速化を目指すため、プログラム医療機器の特徴を踏まえた審査制度として、医療機器変更計画確認申請制度が挙げられる（参照：2.4.1.3 項）。

2021年8月時点で提出された変更計画は2件あり、1件目がサイズの追加、製造所の追

加で、2 件目が構成品の追加であった⁶⁸。

2.4.3.3 先駆け審査指定制度／先駆的医療機器制度

先駆け審査指定制度は、2015 年より試行的に始まった制度であり、日本発の世界で最先端の治療をより早く患者に提供することを目的にスタートした。指定要件としては、(1) 治療法又は診断法の画期性、(2) 対象疾患の重篤性、(3) 対象疾患に係る極めて高い有効性又は安全性 (4) 世界に先駆けて日本で早期開発及び承認申請する意思並びに体制の 4 つの要件がある。先駆け指定審査制度に指定された医療機器等は、PMDA の審査パートナー（コンシュルジュ）による製造販売承認申請までのサポートが行われ、PMDA で優先的に相談が実施されるとともに、製造販売承認申請後は優先審査対象となり、原則 6 カ月で審査が行われる。本制度は、2020 年の医薬品医療機器等法の改正時に、「先駆的医療機器制度」と名を改め、正式に制度化された⁶⁹。先駆け審査指定制度に指定されたプログラム医療機器を以下に示す（表 2-10）。現在までに、先駆け指定されたプログラム医療機器は 1 製品であった⁷⁰。

表 2-10：先駆け指定審査制度の対象となったプログラム医療機器

| 製品名 | 品目概要 | 指定日 |
|----------|---|-----------|
| UT-Heart | 病院で取得した心電図、心エコー、CT データ等を用いて、コンピュータ上で患者個別の心臓を擬似的に再現し、植込みデバイスを使用した心臓再同期療法の効果予測の判断を補助する医療機器プログラムである。 | 2017.2.28 |

2.4.3.4 プログラム医療機器の変更手続きについて

日本において、医療機器の変更手続きについては、基本的な考えが、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施行規則に示されており、使用目的の変更、病原因子の不活化又は除去に関する変更、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるもののうち、厚生労働大臣の承認を受けなければならないものは、一部変更承認申請が必要とされている。厚生労働大臣の承認を受けなければならないものとしては、(1) 品質、有効性又は安全性に係る既存リスクを増大させる又は新たなリスクを生じさせる変更、(2) 十分に推定できず、人の生命及び健康に与える影響が明らかに軽微であるとは言えないもの、(3) 製品の形状、構造の変更であって、製品の同一性が損なわれないことが明らかでないものとされている⁷¹。上記以外の変更は、軽微な変更と見なされ、一部変更承認申請ではなく、軽微変更届で変更可能である。

医療機器プログラムの変更手続きは、2017 年「医療機器プログラムの一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて」で詳細な考え方が示されている⁷²。軽微変更届で対応できる事例としては、医療機器プログラムのダウンロード販売への変更又は追加、最終製品の保管を行う製造所の追加・変更・削除、動作環境であるオペレーティングシステム（OS；

Operating System) の種類やクラウド動作の追加・変更・削除、データ入出力に使用する記録媒体の追加・削除がある。一部変更承認申請及び軽微変更届のいずれの手続きも要さない事例としては、医療機器プログラムの動作環境である OS 等バージョンの変更・追加・削除、動作環境として推奨する汎用 PC や情報端末の追加・変更・削除、共有する記録媒体の変更・追加・削除、インストール可能数の変更である。

2.5 欧州及びその他の国における医療機器プログラムに関する規制

欧州では、欧州医療機器規則 (Medical Device Regulation : MDR) に基づき、医療機器を欧州で販売するためには EU 指令や規則に定められる必須要求事項に適合したことを示す CE マークキングを取得する必要がある⁷³。なお、DTx に関しては、欧州地域で共通する規制は現時点ではない⁷⁴⁻⁷⁶。

一方、ドイツでは、デジタルセラピューティクスに関する独自の規制、Digital Healthcare Act (DVG ; Digitale Versorgung Gesetz) がある。Digital Healthcare Act では、Digital Health Applications (DiGA ; Digitale Gesundheitsanwendungen) の要件を定めており、DiGA に該当する製品は、薬事承認及び保険償還において、通常の医療機器とは異なるファストトラック承認制度があり、DTx の先進的な制度として各国から注目されている^{74,77}。英国では、DTx は UK General Data Protection Regulation に準拠し、Digital Technology Assessment Criteria requirements を満たしている必要がある⁷⁸。DTx は、英国国立医療技術評価機構 (NICE ; the National Institute for Health and Care Excellence's) で、デジタルヘルステクノロジーとして取り扱われ、医療経済効果が実証された後、国民保健サービス (NHS : the National Health Service) の下で使用できるようになる⁷⁹。

DTx に関連する国際的な規制としては、国際医療機器規制当局フォーラム (IMDRF ; the International Medical Device Regulators Forum) の「Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations」がある⁸⁰。当該ガイドラインは、SaMD の定義、リスクに関する考え方を示している。ただし、IMDRF 加盟国であっても各国独自の考え方で規制している場合もあるため、各国の規制を十分に確認する必要がある。日米欧を除くその他の国の規制について、例えば、オーストラリアの規制当局 Therapeutic Goods Administration (TGA) は、「Consultation: Scope of regulated software-based products」を発行し、IMDRF の規制を参考に SaMD の医療機器の該当性について示しているが⁸¹、リスク分類については、IMDRF ではなく EU の規制に則って考え方を示している⁸²。シンガポールの規制当局 Health Sciences Authority (HAS) は、Regulatory Guidelines for Software Medical Devices: A Life Cycle Approach⁸³ および Regulatory Guidelines for Telehealth Products⁸⁴ を発行しているが、医療機器の該当性は概要的な内容に留まり、詳細については明記されていない。一方、リスク分類については、IMDRF の考えに準拠している。

薬事承認に関する特有の規制として、TGA 及び HAS は recognition and reliance models を受け入れており、参照国の承認をもとに、審査の簡略化ができる (オーストラリアは EU、

シンガポールは米国、日本、EU、カナダを参照国としている) 82。

2.6 日米における“治療用アプリ”の承認数

日米において承認された“治療用アプリ”の承認状況を以下に示す(図 2-1)。米国では、2017年の Action Plan 以降、現在まで9製品が承認されている。一方、日本においては、2020年に2製品が承認されている状況である(2022年5月14日時点)。

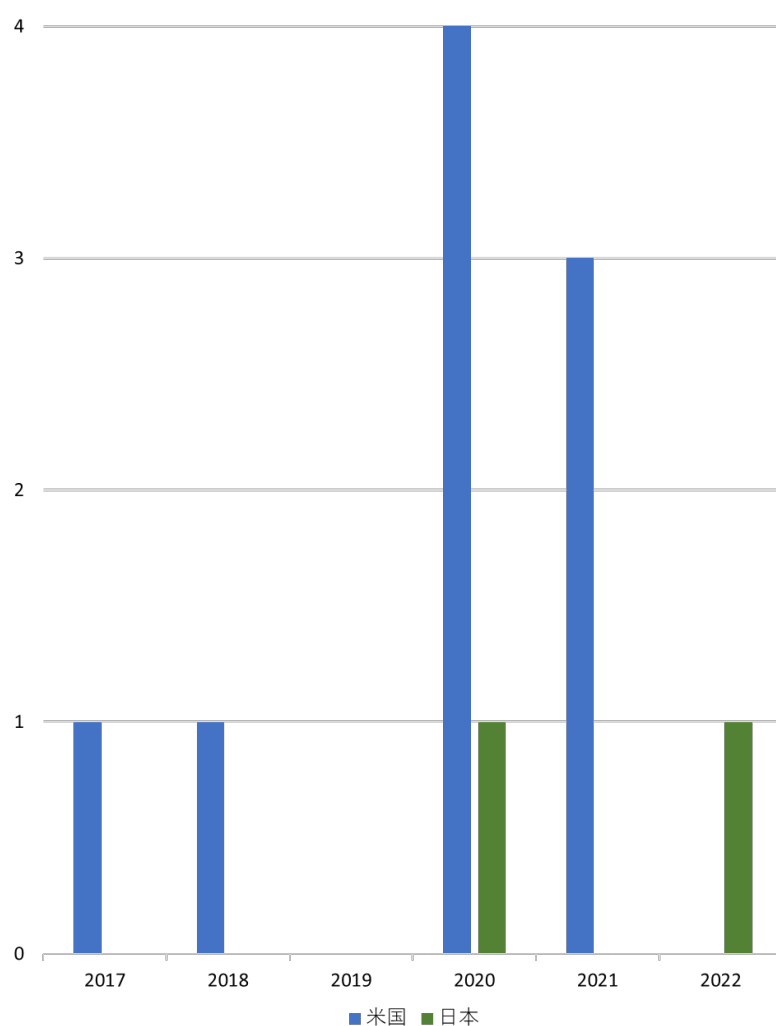


図 2-1：日米における“治療用アプリ”の承認数

2.7 考察

2.7.1 日米におけるプログラム医療機器に関する政策

日米ともに、“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器の開発促進のため、プログラム医療機器に特化した政策を打ち出していた。プログラム医療機器の規制整備・体制強化は日

本に先行して米国で進んでいた（図 2-2）。“治療用アプリ”の承認数からわかるように、日本と比較して早くから、早くからプログラム医療機器の規制整備を行ってきた米国では“治療用アプリ”の承認数が多く、規制整備の成果が表れていることがわかった。政策の内容については、日米で類似しており、ガイドラインや通知を公表し規制当局の考え方を示すこと、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度の導入すること、プログラム医療機器に対する規制当局内の体制を強化することを特徴としていた。

米国では、2016年の Cures Act にともない、医療機器の全般的な規制緩和が進んでおり、デジタルヘルスの領域では、製品のリスクを踏まえた上で、審査の簡略化又は省略、一部製品は規制対象外にする等緩和に向けて様々な施策を進めていた。日本においては、DASH for SaMD により、デジタルヘルス領域の規制整備を進めているものの、現時点で規制緩和の動きはみられず、“治療用アプリ”においても、基本的には従来の医療機器と同様の規制になっている。“治療用アプリ”は、直接的な侵襲をとまわらない医療機器であり、機器の不具合等から生じるリスクはあるものの、従来の医療機器と比較し、リスクが低い側面がある。規制を緩和することは、イノベーションを推進するために、一定の効力を示すと考えられるが、規制緩和によって、製品の有効性、安全性、品質が低下することは避けなくてはならない。日本においては、従来の医療機器と同様の審査を含めた規制が“治療用アプリ”にとって過剰な規制になっていないかについては、検討する余地はあると考える。米国の Enforcement Discretion 取り組みのように、製品そのもののリスクを適切に評価し、段階的に規制緩和を進めていくことで、患者の安全を担保しながら、適正な規制に落とし込んでいくことも重要であると考え。革新的な医療機器を患者に早く届けるためにも、リスクに応じた段階的な規制緩和は有効な手段になりうると考える。

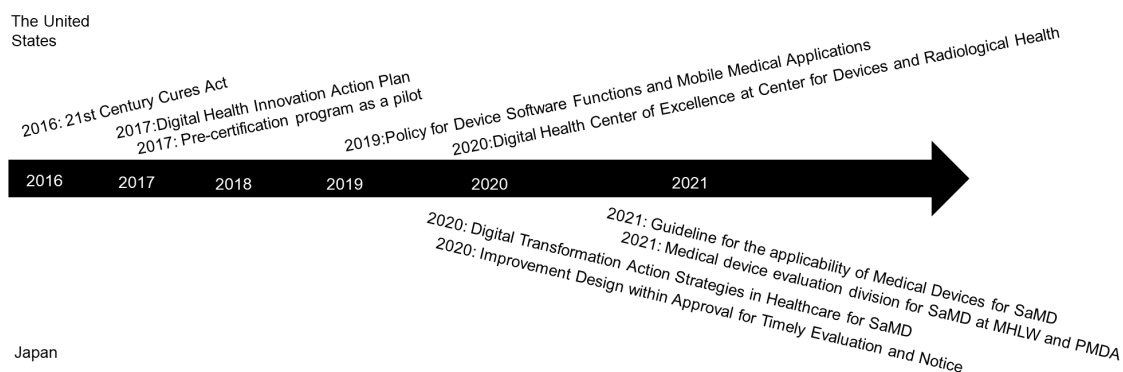


図 2-2：日米のプログラム医療機器に関する規制

2.7.2 日米におけるプログラム医療機器に関するガイドライン／通知

日米ともに、プログラム医療機器に関するガイドライン又は通知等が多く発出されている。ガイダンス又は通知の内容及び目的は異なることから、単純に比較することは困難であるが、米国では、日本と比較してソフトウェアの機能又は目的別で事例にあわせたより詳細

なガイダンスを発出していることが特徴であった。例えば、医療機器該当性については、FDA はソフトウェアの使用目的や機能別に詳細な機器該当性における判断基準を示しており、計 6 件のガイダンスがでている（表 2-5）。一方、日本では、プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン及び歯科用プログラムの医療機器該当性の 2 件のみである。日本のガイドラインでは、事例は記載されているものの、概要的な内容も含み、プログラム医療機器では、一つの製品の中に、複数の機能が含まれていることも多く、該当性の判断がしにくい場合がある。目的や機能ごとの明確なガイドラインは企業の理解を深めるためにも重要と考えられる。また、ソフトウェアの開発は、従来の医療機器よりも開発スピードが速く、従来存在しなかった新しい機能等が生まれやすい特性がある。日本は、プログラム医療機器に対する取り組みについては、米国と比較し遅れている状況があることを踏まえると、規制当局の考え方をより早期に迅速に公表していくことは、プログラム医療機器の研究・開発を推進するために重要であると考えられる。

2.7.3 日米におけるプログラムの医療機器の審査

医療機器クラス分類については、米国では 3 つにクラスを分類、日本では 4 つにクラスを分類していることから、分類方法は若干異なるものの、両国とも GHTF ルールに準じてクラス分類を設定しており⁵⁰、基本的なリスクの考え方は同じである。

“治療用アプリ”は、日米において、クラス II の医療機器に該当する。米国ではクラス II の製品は、510(k)又は De Novo プロセスを通して許可されるが、日本では、クラス II であっても“治療用アプリ”のように認証基準がない新規性の高い製品については、PMDA での審査となり、米国の PMA に相当する審査区分である新医療機器として審査がされ、日米における“治療用アプリ”の審査区分の取扱いに大きな違いがある。欧州では、“治療用アプリ”は、CE マーキングの許認可で製造販売可能になることや、ドイツにおいて、“治療用アプリ”はファストトラック承認制度で迅速に薬事承認を得る事例を踏まえると、日本の審査に関するハードルは諸外国と比較し高いことが考えられる。日本では SaMD ラグがあると指摘されている現状を考慮すると、日本でも“治療用アプリ”を許認可で製造販売することや審査期間の短い審査区分を設けることを検討する必要がある。

医療機器該当性については、日米ともに、法律で定められ、詳細な該当基準はガイダンス又は通知によって示されていることは、共通しているが、米国では、機能ごとの詳細な事例とともに機器該当性が示されていることが特徴であった。

“治療用アプリ”を含む医療機器プログラムにおける特徴的な審査制度として、米国では Pre-Cert があり、日本では医療機器変更計画確認申請制度があった。両制度とも、プログラム医療機器の特性に合わせて施行された制度であり、改良の多いプログラム医療機器のライフサイクルを意識した制度となっている。Pre-Cert では企業の組織体制を含めて事前認証することで、個別製品の審査を簡略化し、市販後を含めた製品・組織全体において適切な管理体制をとることで、規制を緩和することを目的としている。一方、医療機器変更計画確認

申請制度は、計画段階で審査を事前に実施することで、効率的な変更を行うことを可能にしておき、審査の簡略化を目的としていない。継続的な改良を行うために事前に改善・改良プロセスを審査することで、変更時にスムーズに変更手続きができるため、改良が頻回想定されるプログラム医療機器に適した制度といえる。Pre-Certにおける企業を含めた審査については、世界でも初めての試みといえる。プログラム医療機器の特性を踏まえると、プログラミングや市販後の品質・安全管理体制が整っている社内体制であれば、個別製品ごとの品質や安全性に大きな差は生じにくいと考えられ、企業を含めて評価することは合理的な手段であるかもしれない。一方、企業をどのように評価し、それをどのように規制に落とし込んでいくか、通常の審査で確認されていた有効性・安全性及び品質を Pre-Cert で担保できるかについては、FDA も現時点で検討段階であり、今後の課題といえる。日米の規制当局で、プログラム医療機器の特性にあわせた審査制度・規制体制を模索しており、こうした新たな試みを導入することで、デジタル技術を用いた革新的な医療機器がより早く患者に届くことに繋がり、医療の質を向上させることに繋がると考える。

迅速・優先審査については、米国では、**Breakthrough Device Program**、日本では、先駆的医療機器制度があり、両制度ともに、重篤・致命的な疾患を対象とする制度であった。相違点としては、米国では、優先的に審査されるものの、審査期間が必ずしも短くなることを意図していないこと、日本においては、通常 12 カ月の審査が 6 カ月に短縮されることがある。また、米国では、510(k)、DeNovo、PMA の申請区分の医療機器を対象としているが、日本では基本的には新医療機器が指定されること、日本では世界に先行して日本で最初に承認される必要がある点で異なる。米国では、**Breakthrough Device** に指定された“治療用アプリ”は 9 製品中 3 製品あり、日本では医療機器プログラムが先駆け指定を受けた事例はあるものの、“治療用アプリ”が指定された事例はなかった。**Breakthrough Device** の要件からみても、米国の方がより幅広い製品を指定対象としており、より実用的な運用がされている。今後、日本においても“治療用アプリ”の開発が益々進むと考えられる。革新的な医療機器の開発を促進させるためにも、幅広い製品で先駆的医療機器制度が利用できるような対象とする医療機器の要件を広くし、実用しやすい制度に変えていくことが必要であると考えられる。医療機器の開発企業は、先駆的制度等の優先審査を使用することによって審査期間を短縮することや、より早く上市することが可能になるため、積極的に制度を活用していくことが望ましい。

プログラム医療機器の市販後の変更手通きについては、米国及び日本で制度が異なっていた。米国では市販後の変更である場合も、501(k)等の適切な市販前審査を提出するか、免除されるかいずれかになる。一方、日本では、変更内容により一部変更承認申請、軽微変更届出、または手続き不要のいずれかで対応する。

日米の変更手通きにおいて、審査を実施するか決める基準は類似しており、ともに有効性

及び安全性に大きな影響を与える場合には、米国では 510(k)、日本では一部変更承認申請をする必要がある。一方、米国では手続き不要される場合であっても、日本においては軽微変更届出を提出する等対応が異なるケースもあることがわかった。米国では、変更手続きにおいて、変更が与える影響を評価し、変更によって生じるリスクを踏まえて 510(k)をするか否かを定めるようガイドラインで示されており、アルゴリズム、スクリプトの変更等具体的な変更を事例として示した上で FDA の考え方を明らかにしていた。一方、日本では、特定の想定される事象に対して軽微変更か手続き不要の判断が示されていた。ソフトウェアの変更といっても、一概に変更手続きにおける判断基準を明確に示すことは難しく明確になっていない部分も多くある。今後、規制当局に様々な変更手続きの事例が集まることが予想されるため、判断事例を公表する、または事例評価を行うことでより効率的な変更手続き方法を考えていく必要があると考える。

2.7.4 プログラム医療機器の国際調和

DTx の開発を促進し、これらの製品を世界中の患者にタイムリーに提供するためには、米国、日本、及び欧州の規制を調和させることが重要である。EndeavourRX は欧州で CE マーキングを取得しており、日本で第 2 相臨床試験が行われている⁸⁵⁻⁸⁷。Parallel は米国だけでなく、欧州でも CE マーキングを取得している⁸⁷。禁煙アプリを開発した株式会社 CureApp は禁煙アプリの海外展開を目指しているが、まだ海外での許認可を得ていない⁸⁸。

例えば、行動療法を提供するアプリについては、海外のデータを日本人に外挿する場合は、生活様式や文化等の違い等の民族差が有効性及び安全性にどのように影響するかを踏まえて、外挿することの妥当性を考える必要がある。どのような種類の DTx であれば、米国または日本で承認されている場合、追加の臨床試験を実施せずとも、既存のデータを用いて承認申請をすることができるかについて議論を深め、規制調和を目指すことは、DTx の開発促進の観点からも、重要な課題と考えられる。

2.8 小括

本章では、日米の“治療用アプリ”の規制に関する調査・分析を行った。米国では、2016 年より始まった Cures Act により、医療機器の規制緩和が進んでいた。日米ともに、プログラム医療機器を対象とした開発促進のための政策が始まっており、日本と比較して、米国ではプログラム医療機器の規制整備が先行しており、その成果は、“治療用アプリ”の承認時期と承認数から読み取れた。政策内容は類似しており大きな差はなかった。

日米ともに“治療用アプリ”に関するガイダンス及び通知を発出しており、米国では医療機器の種類や目的ごとにガイドラインが作成され、より踏み込んだ内容のガイダンスが多いことが特徴であった。

日米における“治療用アプリ”審査制度には相違があり、米国では 510(k)、又は DeNovo で審査されるのに対して、日本では新医療機器区分で審査がされていることが大きな違い

であった。日本では SaMD ラグが指摘されている現状を考慮すると、日本でも“治療用アプリ”を許認可で製造販売することや審査期間の短い審査区分を設けることを検討する必要がある。

プログラム医療機器の審査の効率化・簡略化については、日米両局で、従来の医療機器と同じ審査体制で実施することには限界があると考えており、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度を導入への取り組みが始まっていることが明らかになった。

優先審査については、日米ともに制度化されており、対象とする疾患等に応じて“治療用アプリ”であっても適用できる制度であり、米国では“治療用アプリ”が **Breakthrough Device Program** を活用して承認されている事例があった。

市販後の変更手続きについては、基本的な考え方は類似しているものの、米国では手続き不要、日本では軽微変更届出を提出する等手続きが異なる部分があることがわかった。

以上のことから、日米における“治療用アプリ”に関連する規制においては、類似している点が多くみられた。日本は米国と比較し、プログラム医療機器の規制緩和が進んでおらず、イノベーションを推進するためにも、リスクに応じた段階的な緩和は有効と考えられる。また、新しい技術に対して、規制当局の考え方を積極的に公表していくことは“治療用アプリ”の開発・商用化を加速するために重要であると考えられる。日米において、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度を導入への取り組みが始まっており、こうした新たな試みをいち早く導入していくことで、革新的な医療技術をより早く患者に届けることができると考える。

第3章 日米で承認された“治療用アプリ”の臨床試験に関する調査

3.1 本章の目的

3.2 調査方法

3.3 調査結果

3.4 考察

3.5 小括

3.1 本章の目的

第3章では、日米で承認された“治療用アプリ”の開発が盛んな疾患領域を抽出して臨床試験デザインを詳細に分析し、臨床試験をデザインする際の一助となる指標を取得することを目的とした。

3.2 調査方法

3.2.1 日米で承認された医療機器の抽出方法

米国で承認された“治療用アプリ”を網羅的に抽出するために、FDA の Product Code Classification Database を使用して⁸⁹、“治療用アプリ”に該当する Product Code を抽出した。抽出条件は、まず、“digital”、“mobile”、“application”、“smartphone”、“virtual”を含む Product code を抽出し、次に” software”、更に” therapy” と product code を絞り、“治療用アプリ”に該当するプロダクトコードを特定した。その後、抽出したプロダクトコードに該当する個別の医療機器を特定した（2022年5月14日時点）。日本で承認された“治療用アプリ”については、PMDA の一般的名称の検索データベース⁹⁰から定義に“医療機器プログラム”と記載があるものを抽出し、抽出された一般的名称から、“治療用アプリ”に該当する一般的名称を特定した。当該一般的名称に該当する医療機器を特定した（2022年5月14日時点）。

3.2.2 臨床試験の調査方法

米国及び日本で承認された“治療用アプリ”のFDAの発行する Summary 又は PMDA が発行する審査報告書、Pubmed、Web of Science で製品名並びに ClinicalTrials.gov Identifier で検索、企業のHPから製品概要、臨床試験デザイン、有効性及び安全性の評価に関する情報を得た。

3.2.3 臨床試験の症例数の解析方法

日米で実施された平均値の信頼性を確認するため、95%信頼区間を求めた。また、日米における臨床試験間の平均症例数の差の Student T 検定を用いて評価した。P 値が 0.05 より小さい場合、統計学的に有意と判断した。上記の計算は Microsoft® Excel® 2016 を使用して行

なった。

3.3 調査結果

3.3.1 米国で承認された“治療用アプリ”

FDA の Product Code Classification Database から抽出された“治療用アプリ”に該当するプロダクトコードは6件あり、QMY、QMZ、QFT、PWE、QQU 及び QRA であった(図 3-1)。当該コードに該当する“治療用アプリ”は9製品あった。reSET (Pear therapeutics, Inc) は、オピオイド依存症を除く薬物依存症を対象患者とし、62 個のレッスンから構成され、テキストやビデオ等を通して認知行動療法を提供するアプリであった⁹¹。reSET-O (Pear therapeutics, Inc) は、オピオイド依存症患者を対象とし、テキストやアニメーションを通じて認知行動療法を提供するアプリであり、Breakthrough Device Program に指定されていた^{92,93}。Somryst は、慢性不眠症患者を対象とし、reSET と同様に認知行動療法を提供することで不眠を改善させるアプリであった⁹⁴。Somryst (Pear therapeutics, Inc) は、初めて Pre-Cert のもとに承認されたアプリであった^{46,92}。reSET、reSET-O、及び Somryst は Pear Therapeutics, Inc. により開発され、reSET は既存製品との同等性評価ができないため、De Novo 申請され承認を得ている。reSET-O 及び Somryst は、reSET を既存品として同等性評価が実施され、510(k) で許可された。EndeavorRx (Akili Interactive Labs, Inc.) は、注意欠陥・多動症 (ADHD ; Attention deficit hyperactivity disorder) の小児患者を対象とし、ビデオゲームをすることで、脳の注意機能を改善させるアプリであった⁹⁵。EndeavorRx も DeNovo 申請で承認されている。NightWare (NightWare, Inc.) は、心的外傷後ストレス障害 (PTSD ; Post-traumatic stress disorder) に基づく悪夢障害患者を対象とし、アプリ、アップルウォッチ、iPhone から構成されるキット製品であった。患者の体動や心拍の変動から悪夢を感知すると患者にアップルウォッチを通してバイブレーションを送ることで患者の睡眠を改善させるアプリであった⁹⁶。当該アプリは、FDA による Breakthrough Device Program に指定され、DeNovo 申請で承認されていた^{97,98}。Parallel (Mahana Therapeutics, Inc.) は、過敏性腸症候群を対象患者とし、個別に設定されたタスク等含むオンラインセッションを通して認知行動療法を提供するアプリであった^{99,100}。Luminopia One (Luminopia, Inc.) は、4 歳から 7 歳の弱視の患者を対象とし、左右の眼に異なる映像(治療効果があるよう修正された映像)を見せることで、両眼が適切に連携しながら機能することをサポートすることで、視力を改善させるバーチャルリアリティー (VR ; Virtual Reality) プログラムであり、DeNovo 申請で承認された^{101,102}。RelieVRx (AppliedVR, Inc、承認時の名称 : EaseVRx) は、慢性腰痛患者を対象に、行動療法、呼吸方法、リラクゼーション、マインドフルネス等痛みをマネジメントするセッションを提供することで腰痛改善を図る VR の疼痛補助プログラムであり、ヘッドセット、コントローラ、及び breathing amplifier からなるキット製品であった。当該 VR は、Breakthrough Device Program に指定され、DeNovo 申請で承認された^{103,104}。Regulora は、腹部痛をもつ過敏性腸症候群を対象患者とし、個別化された腸管に焦点を当てた催眠療法 (GDH ; Gut-directed hypnotherapy) を基に行動療法を提供するアプリであった。Regulora (metaMe Health, Inc) は、

Parallel を既存品として同等性評価が実施され、510(k)で許可された^{105,106}。

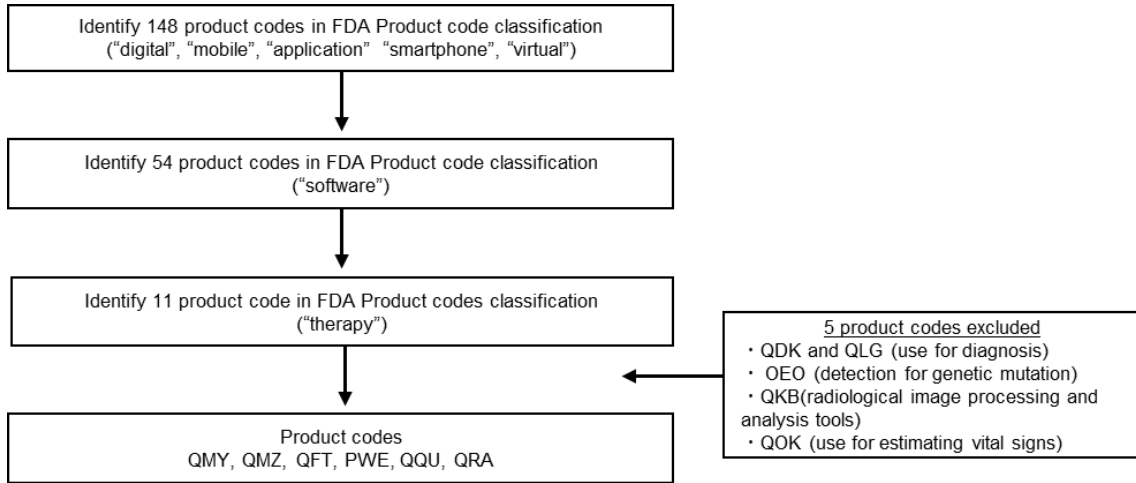
米国で承認されたすべての“治療用アプリ”は class II の医療機器であった。精神・神経領域における“治療用アプリ”が 6 製品あり、消化器領域が 2 製品、眼科領域が 1 製品であった。すべての“治療用アプリ”はアプリ単独で治療を行う製品ではなく、既存の治療に加えてアプリを併用して使用する製品であり、医師の処方によって患者が使用するアプリであった (表 3-1)。

3.3.2 日米で承認された“治療用アプリ”

日本では、定義に医療機器プログラムと記載がある一般的名称は 182 件あり、疾病診断用プログラム 165 件、疾病治療用プログラム 16 件、内臓機能検査用器具 1 件に分類できた。疾病診断用プログラムは診断するためのプログラムであったこと、疾病治療用プログラムの 15 件は治療計画する支援プログラム、または治療選択支援するプログラムであったことから、“治療用アプリ”には該当しなかった。“治療用アプリ”に該当する疾病治療用プログラムの一般的名称「高血圧症治療補助プログラム」は、行動変容を促すこと等により、高血圧症の治療の一部として行われる生活習慣の指導等を補助する医療機器プログラムであり、“治療用アプリ”に該当した。当該一般的名称に該当する医療機器は「CureApp HT 高血圧治療補助アプリ (The HERB Digital Hypertension、以下、高血圧アプリ)」であった。高血圧アプリは、行動変容への動機づけや降圧に有効とされる生活習慣改善指導プログラムを提供するアプリであった¹⁰⁷。内臓機能検査用器具である一般的名称「禁煙治療補助システム」は、CO チェッカーとプログラム医療機器で構成されており、当該プログラム医療機器で患者を治療することから、“治療用アプリ”に該当した (図 3-2)。当該一般的名称に該当する医療機器は「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及び CO チェッカー (The CureApp Smoking Cessation system、以下、禁煙アプリ)」であった。禁煙アプリはニコチン依存症患者を対象に、治療プログラム、実践管理機能、禁煙機能、チャット機能を通して認知行動療法を提供するアプリであった。禁煙アプリは、CO チェッカーとアプリから構成されるキット製品であった¹⁰⁸。

また、高血圧アプリ及び禁煙アプリは、アプリ単独で治療するのではなく、既存の薬物療法と併用して使用するアプリであり、医師の処方によって患者が使用するアプリであった。高血圧アプリ及び禁煙アプリはクラス II で新医療機器区分の製品であった(表 3-1)。

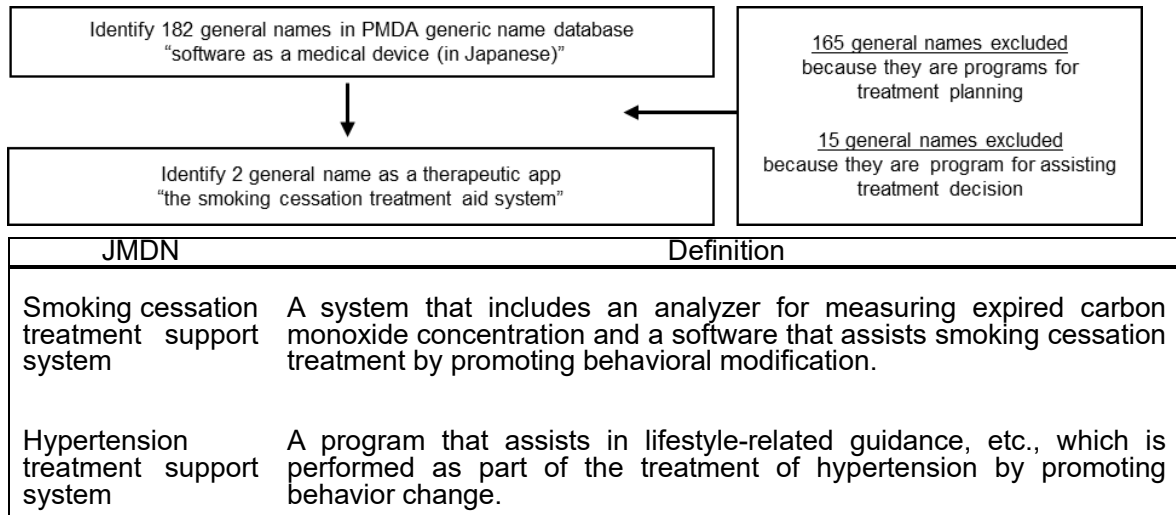
☒ 3-1 : Flow chart to identify the product codes related to therapeutic apps in the United States



| Product code | Definition |
|--------------|---|
| PWE | The device is intended to provide cognitive behavioral therapy to treat substance use disorder. |
| QFT | A digital therapy device for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a software intended to provide therapy for ADHD or any of its individual symptoms as an adjunct to clinician supervised treatment. |
| QMY | A computerized behavioral therapy device for treating symptoms of gastrointestinal conditions is a prescription device intended to provide a computerized version of condition-specific therapy as an adjunct to standard of care treatments to patients with gastrointestinal conditions. |
| QMZ | A digital therapy device to reduce sleep disturbance for psychiatric conditions is a prescription device that is intended to provide stimulation using a general purpose computing platform to reduce sleep disturbance in patients who experience this symptom due to psychiatric conditions such as nightmare disorder or post traumatic stress disorder. |
| QQU | A digital therapy device for amblyopia is a device that incorporates dichoptic presentations on visual displays through therapeutic algorithms to treat amblyopia or to improve visual acuity of patients with amblyopia. |
| QRA | A virtual reality behavioral therapy device for pain relief is a device intended to provide behavioral therapy for patients with pain. Therapy is administered via a virtual reality display which utilizes a software program containing the behavioral therapy content. |

The definition of the product codes as defined by FDA

☒ 3-2 : Flow chart to identify the Japan medical device nomenclature (JMDN) related to therapeutic apps in Japan



The definition of the Japan medical device nomenclature as defined by PMDA

表 3-1 : Therapeutic apps approved in the United States and Japan.

| Device Name | Target patient | Function | Medical Specialty | Special review | Company | Approval | 510(k) /DeNovo |
|-------------------|--|---|-------------------|---------------------------|-----------------------------|------------|----------------|
| the United States | | | | | | | |
| reSET | Substance use disorder | Cognitive behavioral therapy modeled on the community reinforcement approach. The content of the therapy lessons is delivered via text, video, animations and graphics. | Neurology | N/A | Pear Therapeutics Inc. | 9/14/2017 | De Novo |
| reSET-O | Opioid use disorder | Cognitive behavioral therapy modeled on the community reinforcement approach. The content of the therapy lessons is delivered via text, video, animations and graphics. | Neurology | Breakthrough Device | Pear Therapeutics Inc. | 12/10/2018 | 510(k) |
| Somryst | Chronic insomnia | Cognitive behavioral therapy based on principles of insomnia, sleep restriction, and other proven psychosocial treatment elements. The content of the therapy lessons is delivered via text, video, animations and graphics. | Neurology | Pre-Certification Program | Pear Therapeutics Inc. | 3/23/2020 | 510(k) |
| EndeavorRx | Attention deficit hyperactivity disorder | Video game is built on Akili's proprietary, patented, technology platform and uses adaptive algorithms to deliver stimuli that are designed to engage the patient in a manner that improves their attention function. | Neurology | N/A | Akili Interactive Labs Inc. | 6/15/2020 | De Novo |
| NightWare | Nightmare disorder related to PTSD | Smartwatch based application that senses physiological signals that are consistent with a nightmare utilizing the heart rate sensor, accelerometer, and gyroscope, When the threshold of stress index (device specific indicator) is exceeded, the smartwatch is programmed to provide vibrotactile stimulation on the patient's wrist to arouse the patient out of the distressed state. | Neurology | Breakthrough Device | NightWare, Inc. | 11/06/2020 | De Novo |
| Parallel | Irritable bowel syndrome | Cognitive behavioral therapy (CBT) to influence the communication between your brain and gut in order to improve IBS. The therapy provides guidance based on the personal biological, environmental, and psychological aspects of patients IBS. | Gastroenterology | N/A | Mahana Therapeutics Inc. | 11/25/2020 | De Novo |
| Luminopia One | Amblyopia | Therapeutic visual stimuli are presented using real-time modification of patient selected, cloud-based video content (e.g., television shows or movies) within a head-mounted display | Ophthalmic | N/A | Luminopia, Inc. | 10/20/2021 | De Novo |
| RelieVRx | chronic lower back pain | VR experience that helps patients learn skills that modulate multiple brain systems through mindful escape, pain education, diaphragmatic breathing and relaxation sessions. | Neurology | Breakthrough Device | AppliedVR, Inc. | 11/16/2021 | De Novo |

| | | | | | | | |
|---|--------------------------|---|------------------|-----|---------------------|------------|-----------|
| Regulora | Irritable bowel syndrome | behavioral therapy through gut-directed hypnotherapy for IBS patients with abdominal pain. The therapy provides the treatment sessions to induce physical and autonomic relaxation. | Gastroenterology | N/A | MetaMe Health, Inc. | 11/24/2021 | 510(k) |
| Japan The CureApp Smoking Cessation system | Nicotine dependence | Cognitive behavioral therapy accordance with the national guidelines for smoking cessation. The content of the therapy lessons is delivered via messages and educational video, counseling chat sessions and diary. | Respiratory | N/A | CureApp Inc. | 8/21/2020 | Brand-new |
| The HERB Digital Hypertension | hypertension | Cognitive behavioral therapy for hypertension to manage salt restriction, control of body weight, regular exercise, and alcohol restriction etc. The content of sessions is delivered via messages and educational information etc. | Circulatory | N/A | CureApp Inc. | 4/26/2022 | Brand-new |

3.3.3 臨床試験デザイン

3.3.3.1 臨床試験概要

全ての“治療用アプリ”の臨床試験はランダム化比較試験が実施されていた。認知行動療法を提供する“治療用アプリ”（ReSET、ReSET-O、Somryst、Parallel、Regulora、禁煙アプリ、高血圧アプリ）及び弱視患者を対象とする Luminopia One の臨床試験は非盲検で実施されていた^{102,106,109-114}。ADHD 患者を対象とする EndeavorRX 及び PTSD に基づく悪夢障害患者を対象とする NightWare、慢性腰痛患者を対象とする RelieVRx の臨床試験は盲検化された試験で実施されていた^{98,115,116}。盲検試験は全試験の 27%であった（表 3-3）

表 3-2：臨床試験デザイン

| 試験デザイン（ランダム化比較試験） | 盲検試験 |
|-------------------|------------|
| 100% (11/11) | 27% (3/11) |

3.3.3.2 症例数

日米で実施された臨床試験の平均症例数の信頼性を確認するため、95%信頼区間を求めた。平均症例数は 402.8 例であり、95%信頼区間（198.0, 607.6）であった（表 3-3）。

表 3-3：臨床試験の平均症例数

| 平均症例数 | 95%信頼区間 |
|-------|--------------|
| 402.8 | 198.0, 607.6 |

不偏変数 92,920,0 標準誤差 91.9, t 値 2.2（危険率 0.05, 自由度 10）, 平均値の誤差 204.8

日米で実施された臨床試験の平均症例数の差が統計的に有意か確かめるために、有意水準 5%で両側検定の Student T 検定を行った。自由度 9、t 値=0.41、p 値=0.69 であり、日米で実施された臨床試験の平均症例数に有意な差はなかった。

3.3.3.3 対照群

薬物依存症患者を対象とする reSET、オピオイド依存症患者を対象とする reSET-O の臨床試験では対照群に標準治療を設定していた^{109,111}。reSET の被験群では、標準治療よりも医療従事者による治療介入を減らした上で、アプリを併用する群を設定し、標準治療群と比較することで、アプリの治療効果を検証していた¹¹¹。reSET-O の被験群は、標準治療にアプリを併用する群を設定しており、アプリを使用することの上乗せ効果を検証していた¹⁰⁹。弱視患者を対象とする Luminopia One の臨床試験では、対照群は治療用メガネを使用する群であり、被験群は治療用メガネに加えて、Luminopia One を使用し、Luminopia One の上乗せ効果を検証していた¹⁰²。高血圧患者を対象とする高血圧アプリの臨床試験では、対照群に生活指導をうける群を設定し、被験群では、生活指導に加えてアプリを使用し、高血圧アプリ

の上乗せ効果を検証していた^{107,114}。慢性不眠症患者を対象とする **Somryst** は対照群にデジタルコントロール群を設定し、患者に精神的介入や睡眠に関連した機能をもたないが、患者の注意をひきつけることのできるオンラインプログラムを有するヘルスウォッチを利用して^{112,117}。過敏性腸症候群患者を対象とする **Parallel** は、**Parallel** と医療従事者の最小限のサポートをうける被験群、医療従事者による電話による認知行動療法を受ける群、標準治療群の3群比較試験を実施していた¹¹⁰。過敏性腸症候群を対象とする **Regulora** の臨床試験では、対照群にリモート環境下で筋弛緩法が提供される群を設定していた¹⁰⁶。ニコチン依存症患者を対象とする禁煙アプリの対照群には、シャムアプリを用いた。シャム群には、COチェッカーは配布されず、シャムアプリは、治療に寄与するコンテンツを含んでないことは患者に明らかにわかってしまう仕様であった^{108,113}。ADHD患者を対象とする **EndeavorRx** は対照群に治療効果のあるアルゴリズムを含まないビデオゲームであるシャムアプリを用い¹¹⁵、PTSDに基づく悪夢障害患者を対象とする **NightWare** は、睡眠時に治療介入をしないシャムアプリを用いた⁹⁶。同様に、慢性疼痛患者を対象とする **RelieVRx** の臨床試験では、対照群に治療効果のない自然の景色を見せるだけのシャムVRが用いられた¹¹⁶（表3-4）。

表 3-4 : Clinical trial design of the therapeutic apps

| | Clinical design | population | Subject group | Control group |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------|--|---|
| reSET | open-label, randomized | 507 patients | Web-based reSET and reduced treatment as usual | Treatment as usual |
| reSET-O | open-label, randomized | 170 patients | Web-based reSET-O and treatment as usual | Treatment as usual |
| Somryst | open-label, randomized | 1149 patients | Somryst | Digital control: Health watch contained health and lifestyle web program without specific mental health or sleep-related content. |
| EndeavorRx | double-blind, randomized | 348 patients | EndeavorRx | Sham control: the sham app without effective algorithms |
| NightWare | double-blind, randomized | 70 patients | NightWare | Sham control: the sham app consists of the same components as NightWare, but never intervenes during the night. |
| Parallel | open-label, randomized | 558 patients | Web-based Parallel with minimal therapist support and treatment as usual | Treatment as usual |
| Luminopia One | open-label, randomized | 105 patients | Luminopia One Wearing glasses full-time | Therapist-delivered cognitive behavioral therapy via telephone and treatment as usual |
| RelieVRx | double-blind, randomized | 188 patients | RelieVRx (formerly EaseVRx) | Wearing glasses full-time |
| Regulora | open-label, randomized | 362 patients | Regulora | Sham control: 2D nature content delivered in a VR headset without therapeutic effect |
| The CureApp Smoking Cessation system | open-label, randomized | 584 patients | The CureApp Smoking Cessation system | Digital remotely-administered muscle relaxation therapy |
| The HERB Digital Hypertension | open-label, randomized | 390 patients | The HERB Digital Hypertension Standard lifestyle modification | Sham control: a sham app without specific mental intervention and mobile CO checker |
| | | | | Standard lifestyle modification alone |

3.3.4 有効性及び安全性評価

3.3.4.1 主要評価項目

主要評価項目については、客観的指標及び主観的指標を設定している試験の両方があった（表 3-5）。薬物依存症患者を対象とする reSET は尿検査及びアルコール呼気検査を実施して、治療開始 9 週から 12 週目の禁欲継続率、通院継続率を評価していた⁹¹。オピオイド依存症患者を対象とする reSET-O は、尿検査を実施して、試験期間での最長の禁欲期間を評価していた⁹³。ニコチン依存症患者を対象とする禁煙アプリは呼気 CO 濃度を測定し、9～24 週間の継続禁煙率を評価していた¹⁰⁸。ADHD 患者を対象とする EndeavorRX では、ADHD 患者を診療するときに使用する指標である Test of Variables of Attention (TOVA)¹¹⁸ を用いて、Attention Performance Index (API)を評価した⁹⁵。弱視患者を対象とする Lumiopia One では、視力を測定する amblyopic eye visual acuity が評価された¹⁰²。高血圧アプリでは、12 週時点での 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM；Ambulatory blood pressure monitoring）による 24 時間の収縮期血圧（SBP；Systolic blood pressure）の平均値のベースラインからの変化量が主要評価項目であった^{107,114}。上記に記載した製品の臨床試験では、客観的指標を用いて有効性が評価されていた。

慢性不眠症患者を対象とする Somyrst、悪夢障害患者を対象とする NightWare、過敏性腸症候群患者を対象とする Parallel、慢性疼痛患者を対象とする RelieVRx、及び過敏性腸症候群患者を対象とする Regulora の臨床試験では主要評価項目に主観的指標である患者報告アウトカム（PRO；Patients reported outcome）を用いて有効性を評価していた。患者報告アウトカムとは、被験者の症状や QOL に関して、自分自身で判定し、その結果に医者をはじめ他のものが一切介在しないという評価方法である¹¹⁹。慢性不眠症患者を対象とする Somryst の臨床試験では、主要評価項目に治療開始 6 カ月後のうつ病の評価に使用される Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)¹²⁰ を設定していた。FDA の審査においては、有効性評価として、副次評価項目の不眠重症度を示す指標である Insomnia Severity Index (ISI)^{121,122} を主要な成績として審査が行われていた⁹⁴。PHQ-9 及び ISI いずれも、患者の主観的評価に基づく患者報告アウトカムであり、患者の主観的な視点から睡眠改善度を評価していた。NightWare の臨床試験では、主要評価項目は、睡眠の質を図る指標の Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)¹²³ を用いており、患者の自覚症状に基づく評価がされていた。Parallel の臨床試験では、主要評価項目は、過敏性腸症候群の総合的な症状を評価する尺度の IBS Symptom Severity Score (IBS-SSS)¹²⁴ 及び精神的な問題により生じる社会機能の障害を評価する尺度の Work and Social Adjustment Scale (WSAS)¹²⁵ の 2 つの主要評価項目が設定されていた。RelieVRx の臨床試験では、痛みの強度及び関連する痛みを評価するために The Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS)¹²⁶ 及び the DVPRS interference scale (DVPRS-II)^{127,128} が用いられた¹¹⁶。Regulora の臨床試験では、過敏性腸症候群に伴う下腹部痛を評価するために、Numerical Rating Scale (NRS)¹²⁹ が用いられた¹³⁰。

3.3.4.2 長期有効性

長期有効性については、薬物依存症患者を対象とする reSET、慢性不眠症患者を対象とする Somyrst、ADHD 患者を対象とする EndeavorRx、過敏性腸症候群患者を対象とする Parallel 及びニコチン依存症患者を対象とする禁煙アプリで評価がされていた（表 3-5）。薬物依存症患者を対象とする reSET は、治療期間（12 週間）の禁欲率、治療継続率は認められたものの、治療終了後 3 カ月、6 カ月時点での有効性は認められなかった¹¹¹。慢性不眠症患者を対象とする Somyrst は治療終了後 18 カ月時点においても有効性が維持されていることが示された¹³¹。過敏性腸症候群を対象とする Parallel は、主要有効性評価項目として治療終了後 9 カ月後有効性を設定しており、治療終了後も治療効果が維持されることが確認された¹¹⁰。禁煙アプリは、治療終了後 6 カ月時点での長期有効性が示され、治療終了後も治療効果が継続することが確認された¹¹³。慢性腰痛患者を対象とする RelieVRx では、治療終了後 6 カ月までの有効性及び安全性をフォローアップする予定であり、現時点で治療終了後 3 カ月時点においても有効性が維持されていることが示された¹⁰³。過敏性腸症候群患者を対象とする Regulora は、治療終了後の 1 カ月の有効性が維持されていることが確認された^{106,130}。ADHD 患者を対象とする EndeavorRX は、治療を継続した際の実効性を検証するために、初回治療期間である 4 週間の治療終了後、1 カ月の治療休止期間を設け、その後 2 回目の治療を 4 週間実施した際の実効性を評価し、治療休止期間及び 2 回目の治療においても治療効果が示されていることを確認していた¹³²。オピオイド依存症患者を対象とする reSET-O と悪夢障害患者を対象とする NightWare については現時点では、長期有効性の評価がされていなかった。弱視患者を対象とする Luminopia One では、治療終了後の長期有効性については、評価されていなかった¹⁰²。高血圧アプリについては、臨床試験では 24 週間の使用した際の実効性が評価されたが、実臨床では、生活改善が必要な患者に使用期間を限定せずに使用される製品であることから、治療終了後の長期有効性は評価されなかった^{107,114}。

3.3.4.3 安全性評価

安全性の評価については、すべての“治療用アプリ”の臨床試験で生じるすべての有害事象の発生を評価していた。各臨床試験における有害事象は、reSET、Somyrst、NightWare、Parallel、禁煙アプリ、高血圧アプリの臨床試験では、被験機器に関連する有害事象は発生していなかった^{91,94,98,107,108,110}。reSET-O の臨床試験では、有害事象は、対照群と同程度であったことが報告された⁹³。EndeavorRx の臨床試験では、フラストレーションの増加（3%）、頭痛（2%）等を含む有害事象が発生したが（7%）、一時的なものであった^{95,115}。LuminopiaOne の臨床試験では、頭痛（8%）、新しい斜視（6%）、視力低下（6%）等を含む有害事象が発生したが（20%）、対照群と同程度であった¹⁰²。RelieVRx の臨床試験では、吐き気（9.7%）が報告されたが、いずれも重篤なものではなかった¹⁰³。Regulora の臨床試験においては、頭痛（0.5%）、疲労（0.5%）、下腹部痛（0.5%）、便秘（0.5%）のみであった¹⁰⁶。全ての臨床試験において、重篤な有害事象は確認されなかった。

NightWare については、安全性評価項目として、日常生活での眠気を評価する尺度である Epworth sleepiness scale (ESS) ¹³³ と自殺重症度評価尺度である C-SSRS (C-SSRS) ¹³⁴ を安全性の評価項目として設定していた ⁹⁶。Luminopia One については、臨床試験関連の有害事象の頻度及び重篤度を安全性の評価項目としていた ¹⁰² (表 3-5)。

表 3-5 : Efficacy and Safety of the therapeutic apps.

| | Efficacy | | | Safety |
|--------------------------------------|---|--------------------|------------------------------------|---|
| | Efficacy endpoint | Treatment Duration | Long-term efficacy after treatment | Safety endpoint |
| reSET | Abstinence at 9-12 weeks and retention in outpatient therapy | 12 weeks | - | not prescribed |
| reSET-O | Longest continuous abstinence | 12 weeks | - | not prescribe |
| Somryst | Patient Health Questionnaire at 6 months | 9 weeks | 18 months | not prescribe |
| EndeavorRx | Change in the Test of Variables of Attention -Attention Performance Index at 4 weeks | 4 weeks | 1 month | not prescribed |
| NightWare | Pittsburgh Sleep Quality Index Scale at 30 days | 30 days | - | Epworth Sleepiness Scale and Columbia Suicide Severity Rating Scale |
| Parallel | IBS Symptom Severity Score and Work and Social Adjustment Scale at 12 months | 12 weeks | 9 months | not prescribed |
| Luminopia One | Change in amblyopic eye visual acuity from baseline at 12 weeks | 12 weeks | - | frequency and severity of all study-related adverse events |
| RelieVRx | The Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS) for average pain intensity and the DVPRS interference scale (DVPRS-II) for pain-related interference with activity, stress, mood, and sleep over time (baseline to end-of-treatment at day 56) | 8 weeks | 6 months | not prescribed |
| Regulora | Numerical Rating Scale (abdominal Pain Intensity) at 13-16 weeks | 12 weeks | 1 month | not prescribed |
| The CureApp Smoking Cessation system | Continuous abstinence rate from weeks 9 to 24 | 24 weeks | 6 months | not prescribed |
| The HERB Digital Hypertension | The mean change in 24 h ambulatory SBP from baseline to 12 weeks | 24 weeks | - | not prescribed |

3.4 考察

3.4.1 “治療用アプリ” 開発領域

日米で承認された“治療用アプリ”の11製品中6製品は精神・神経領域の製品であり、消化器領域が2製品、呼吸器領域のアプリが各1製品、眼科領域が1製品、循環器領域が1製品であった。消化器領域及び呼吸器領域のアプリの対象疾患は、過敏性腸症候群及びニコチン依存症であり、いずれも患者の精神状態に関連する疾患であった^{135,136}。眼科領域の神経視覚障害である弱視を対象疾患とする Luminopia One は神経系に働きかける VR であり、循環器領域の疾患である高血圧を対象とする高血圧アプリは、行動療法を提供することで降圧作用を示すため、作用機序を考えると精神・神経領域に関連する製品といえる。以上のことから、精神・神経領域の疾患・症状に対するアプリの実用化が進んでいることがわかった。加えて、11製品中7製品のアプリが、患者の行動変容を引き起こす認知行動療法を提供するアプリであり、行動療法を提供する手段として“治療用アプリ”を用いることは有用であることがわかった。

現代社会においては、精神・神経領域の疾患は急増しているが、その一方で、当該領域は病気の解明が難しく、治療薬の開発成功率が低いことから、メガファーマ等では精神・神経領域の研究開発から撤退する事例がでてきている¹³⁷。“治療用アプリ”は、現在の医薬品・医療機器等では治療が困難であり、アンメット・メディカル・ニーズが存在する精神・神経領域の疾患においても、既存製品とは異なるアプローチで、新たな治療方法を提供できるため、当該領域における“治療用アプリ”の研究開発は益々進んでいくと考えられる。

また、認知行動療法については、精神疾患やストレス関連領域に対する有効性は示されており、診療報酬に掲載されているものの、認知行動療法を実施できる施設や専門家は不足しており、現行の医療体制化では十分に普及できていない状況にあることが問題視されている¹³⁸。現在までに、日米で承認されている“治療用アプリ”は、認知行動療法を提供しているアプリが多く、患者アクセスが十分でない認知行動療法をアプリによって提供でき、かつ医療従事者のリソースを使用することなく、多くの人に提供することが可能になることから、今後、認知行動療法を提供する“治療用アプリ”の開発需要は増えていくことが想定される。

3.4.2 臨床試験デザイン

3.4.2.1 臨床試験概要

日米で承認された“治療用アプリ”の臨床試験は、すべてランダム化比較試験で実施されていたことが確認できた。盲検試験を実施したのは ADHD 患者を対象とした EndeavorRX、PTSD に基づく悪夢障害患者を対象とした NightWare、及び慢性腰痛患者を対象とした RelieVRx であった。認知行動療法を提供するすべての“治療用アプリ”の臨床試験は、非盲検試験で実施されていた。承認された“治療用アプリ”の臨床試験はすべてランダム化比較試験であったことから、現行の審査では、日米ともに、ランダム化比較試験の実施を求め

られる可能性が高いことがわかった。また、“治療用アプリ”の臨床試験では、必ずしも盲検試験が必要とされるわけではなく、非盲検試験であっても有効性及び安全性を評価することは可能であることがわかった。臨床試験デザイン立案の際は、疾患及びアプリの原理を踏まえた上で、盲検試験の実施可能性を含めて合理的に検討することが重要であると考えられる。

3.4.2.2 対照群

薬物依存症患者を対象とする reSET 及び reSET-O、弱視患者を対象とする Luminopia One 及び高血圧アプリでは、対照群に標準治療群（又は標準的に実施される治療の一部が実施された群）を設定し、標準治療（又は標準的に実施される治療の一部が実施された群）に加えてアプリを使用することの上乗せ効果を検証していた。対照群にシャム群等を設定しない場合は、何かしら患者に介入したことで症状が改善するいわゆる“プラセボ効果”によるものか、それともアプリのそのものの有効性なのかを判断することは難しいため、真の治療効果を検証できているのかという点についてはやや懸念が残った。一方、“治療用アプリ”は従来の医療機器と比較して患者への直接的な侵襲はなく、安全性の懸念は低いといえる。そのような特性をもつ“治療用アプリ”に対して、標準治療との比較ではなく、評価バイアス低減のため何かしら対照にできる機器を設定する等して、厳密エビデンスを求める必要があるかについては、検討の余地があるといえる。

慢性不眠症患者を対象とする Somryst は対照群にシャムアプリの代替としてデジタルコントロール群を設定していた。対照群で使用されたヘルスウォッチは慢性不眠症への治療効果は有さないものの、ヘルスウォッチをもって患者の生活に介入するため、患者の関心を十分に引きつけることができた。過敏性腸症候群を対象とする Parallel の対照群は標準治療群と医療従事者による治療群が設定され、3群比較試験になっていた。標準治療群だけではなく、医療従事者による治療群を設定することで、アプリによる介入と医療従事者による介入を比較することができ、アプリの上乗せ効果を適切に評価できるデザインになっていた。同じく過敏性腸症候群患者を対象とする Regulora では、リモート環境で、筋弛緩法が提供される群が対照群に設定されており、アプリの有効性と筋弛緩法を比較できるようになっており、プラセボ効果を低減するようなデザインになっていた。

ニコチン依存症患者を対象とする禁煙アプリでは、対照群にシャムアプリを用いたが、対照群には CO チェッカーが配布されず、シャムアプリであることが患者にわかってしまう仕様であった。PMDA における審査の中で、シャムアプリ群に割り付けられたことで、患者の治療モチベーションが下がり、対照群の治療成績が下がり、被験群に有利に働いた可能性を指摘されていた¹⁰⁸。企業は、中央社会保険医療協議会による「ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査」から過去の禁煙継続率を用いて、対照群の試験成績を評価に用いることの適切性を説明し、当局に受け入れられた背景があった。

禁煙アプリの事例では、過去の継続喫煙率のデータから対照群の治療成績の適切性を示

していることを考えると、“治療用アプリ”の臨床試験では、ランダム化比較試験は必要なのかという疑問が残る。今後は、疾患によっては、ヒストリカルデータ等のリアルワールドデータを活用し、シングルアームの臨床試験でアプリの有効性を評価できる可能性もあると考えられる。“治療用アプリ”の市販前の検証試験として、どこまでのエビデンスを示す必要があるのかについては、検討の余地があるといえる。

また、認知行動療法を提供するアプリの臨床試験では、対照群の設定には十分に検討が必要であると考えられる。認知行動療法を提供するアプリは、患者の日常生活に介入して行動変容を起こさせるアプリであり、他の“治療用アプリ”である EndeavorRX、Nightware、RelieVRx と比較し、日常生活における治療介入度が高くメッセージ等を使用して治療効果を示すものも多い。認知行動療法は、依存症や心の病気を抱える疾患に有効な治療方法であり、臨床試験参加によって患者の治療意欲や治療効果に悪影響を与えるような臨床試験デザインを組むべきではない。例えば、治療効果のないアプリを日常生活で継続して使用してもらうことが、今後の治療意欲の低下につながってしまう可能性等が考えられる。シャムアプリ群を設定することが本当に適切かについては、倫理的側面からも慎重に判断する必要がある。加えて、映像や振動をもとに治療を提供する EndeavorRX、Nightware、RelieVRx では、シャムアプリの作成は比較的容易と考えられるが、認知行動療法を提供するアプリは、チャットやビデオを通して、患者の行動変容を促すため、アプリの治療原理から考えても、禁煙アプリの事例のようにシャムアプリを作成することは技術的に困難であることも想定される。認知行動療法を提供するアプリについては、倫理的側面・技術的側面を含めてシャムアプリの必要性については十分に検討する必要がある。

以上のことから、対照群の設定においては、“治療用アプリ”の適切な有効性評価のために、介入すること自体により生じる有効性への影響を低減させるために、シャムアプリ群、デジタルコントロール群、医療従事者による治療群を設定することは重要である。一方で、“治療用アプリ”の臨床試験としてどこまでのエビデンスを求めるかについては、検討の余地があり、標準治療群に対する被験群の優位性を示すことがよいのか、リアルワールドデータを用いてシングルアームの臨床試験で評価できないか等検討することも、“治療用アプリ”の開発促進には必要なことであると考えられる。

また、認知行動療法を提供するアプリの対照群については、倫理的側面、技術的側面からも検討する必要がある。アプリの機能、対象疾患の特性、アプリの臨床的位置づけを踏まえ、適切な対照群を設定する必要があると考えられる。

3.4.3 有効性及び安全性の評価

3.4.3.1 主要評価項目

医療機器等の開発においては、治療効果の評価として、医学的指標である血液検査や画像検査等の客観的な指標をもって有効性の評価することが一般的である。被験者及び評価者の主観的な要素が入りにくいため評価バイアスを除くことができ、適切な有効性に評価に

繋がること大きなメリットとなる。一方、特に精神・神経領域の疾患によっては、主観的指標を用いて有効性を評価することが望ましい、又は主観的な指標でないと評価できない場合がある。

日米で承認された“治療用アプリ”においては、薬物依存症及びニコチン依存症は禁欲継続率又は禁欲期間、ADHD は診療時に使用する TOVA スコア、弱視は視力、高血圧は血圧を用いて、客観的な指標を基に有効性の評価をしていた。一方、慢性不眠症、PTSD に基づく悪夢障害、過敏性腸症候群、慢性腰痛については、主観的指標である患者報告アウトカムが使用された。使用された主観的指標は、疫学研究や臨床研究等で広く使用されるバリデーションのとれた指標であることがわかった^{123-125,127,139-144}。

臨床試験で、患者の主観的評価である患者報告アウトカムを使用することについては、客観的評価と比較して、評価バイアスの影響を受ける可能性があることから、適切な医療機器等の評価に繋がるのか等懸念がある。一方で、近年では、スマートフォンやウェアラブルデバイスの登場により、患者が日常生活の中で感じた自覚症状もリアルタイムに正確に記録することが可能になってきていることや、日米の規制当局、官民連携組織、企業等で患者の声を活かした製品開発（Patient Centricity）の活動が推進され、患者自身で直接製品の有用性を評価することが重要視され始めていることから^{37,145,146}、患者報告アウトカムを医療機器等の評価に使用していくことは従来と比較し受け入れられやすくなっている。

“治療用アプリ”はその特性から患者の日常生活に介入して治療を実施することが可能であり、客観的な指標で製品の有効性を評価することが難しい精神・神経領域での開発が盛んであることを考えると、今後、一層患者報告アウトカムを用いて有効性の評価が実施される事例が増えていくことが想定される。患者の主観的な評価に基づく指標を用いて、有効性を評価する場合は、主観的指標であるという特性を理解した上で、信頼性と妥当性を担保できるバリデーションのとれた適切な指標・方法によって測定することが重要になると考えられる。

3.4.3.2 長期有効性

薬物依存症患者を対象とする reSET は治療期間中の有効性は認められているものの、治療終了後 3 カ月、6 カ月時点の有効性は認められていない中で承認されていた。オピオイド依存症患者を対象とする reSET-O については、治療終了後の長期有効性の評価が実施されていない中で、承認されていた。

米国では、薬物依存症やアルコール依存症は最も費用のかかる公衆衛生上の問題の一つであり、薬物障害は年間 1930 億ドル、アルコール依存症については年間 2230 億ドルを超えるとされる経済的コストを占めている^{147,148}。また、オピオイド使用障害については、2017 年に opioid crisis に対して非常事態宣言が発出されており、治療選択肢を増やすことは国家としても非常に重要と捉えている¹⁴⁹。reSET 及び reSET-O は、随伴性マネジメントと併用して使用されるアプリであり、米国の社会情勢を踏まえると、長期的な有効性が示されてい

なくても、治療継続に寄与すること、治療選択肢を増やすことにアプリを使用する意義があると考えられる。

日本において、アルコール依存症及びオピオイド依存症を含む薬物障害を対象としたアプリを開発する場合、アプリの社会的位置づけが米国と日本で大きく異なることから、アプリの有効性の評価として、米国同様に治療期間中の有効性のみ評価することが果たして適切なのかという点については、慎重に検討する必要がある。

同じく依存症であるニコチン依存症は、薬物依存症と比較するとリスク、緊急度が低い。ニコチン依存症患者を対象とした禁煙アプリについては、治療終了後 28 週間後の対照群に対して禁煙継続率の有効性が示されている。依存症の治療における長期的な有効性については、疾患の社会的位置づけ、重篤度・緊急性、疾患の特徴を踏まえ、治療終了後どれくらいの間有効性が維持されることを評価すべきかを検討する必要があると考える。

慢性疾患である不眠症患者を対象とする **Somyst** 及び過敏性腸症候群患者に対する **Parallel** は治療開始後 12 カ月以上の長期有効性が認められた上で承認されていることが確認できた。一方、**Parallel** を既存品として 510(k) で承認された **Regulora** は、治療終了後 1 カ月有効性が維持され、1 カ月以降有効性が維持されていることは確認されていない。**Regulora** は **Parallel** と同じく行動療法を提供することで患者の症状を軽減させるアプリであり、**Parallel** と治療原理が類似している。既存品の **Parallel** が治療開始から 1 年の長期有効性が確認されたことから、同じ疾患、同じ原理で治療効果発揮する **Regulora** についても、**Parallel** と同様に治療効果は長期的に維持されることが想定できたと考えられる。

慢性腰痛患者を対象とする **RelieVRx** は、治療終了後 3 カ月の有効性が維持できることが確認され、今後治療終了後 6 カ月までのフォローアップすることになっている。**RelieVRx** は、**Breakthrough Device Program** に指定されており、腰の慢性難治疼痛の緩和においては、従来オピオイドが処方され、**RelieVRx** により、オピオイドの処方量が減ることが期待されていることを踏まえると¹¹⁶、治療終了後 6 カ月の有効性の結果を待たずに承認されたことは理解できる。

以上より、慢性疾患における治療終了後の評価は基本的には必要であり、慢性疾患は、病気の経過が、半年ないし一年以上にわたる疾患と定められていることを踏まえると¹⁵⁰、治療の長期的な有効性を示すには、少なくとも治療終了後半年から 1 年後の有効性の評価が必要になることが想定される。

ADHD 患者を対象とする **EndeavorRX** は、治療終了後少なくとも 1 カ月間治療効果が維持することが確認された。**EndeavorRX** の推奨使用期間は 4 週間であるが、患者によって、ゲームのミッションを達成するのに要する時間は異なること、また患者の状態に応じて、再治療の有無、治療休止期間の必要性等を医師が判断する必要がある、その使用方法は煩雑になっている。ADHD の疾患の特性として、脳の成熟に伴い多動性、衝動性が 12 歳ごろを境に減弱していくこと、社会的能力の向上に伴い多動性、衝動性、不注意による行動上の問題が次第に修復されていくことも知られている¹⁵¹。**EndeavorRX** は 8-12 歳の小児の ADHD 患者

を治療対象としており、病気の疾患特性・アプリの使用方法を踏まえると、長期有効性の評価は画一的なものではないと考えられる。

PTSDに基づく悪夢障害を対象としている NightWare は、中間解析の結果で薬事承認されており、試験はまだ継続していることから、現時点では、長期有効性に関する評価は明らかにされていない。弱視患者を対象とする Luminopia One では、治療終了後の長期有効性は評価されていなかった。Luminopia One による治療は 12 週間とされており、治療用メガネと併用して使用される。視力矯正、眼を使うトレーニングをすることで、根本的な視力改善に繋がることから、治療終了後の長期的な有効性については、確認されていないと考えられる。弱視で標準的に実施される治療は、数カ月から数年にかかるため¹⁵²、治療終了後、有効性が維持されることではなく、Luminopia One をどれくらいの期間長期的に使用することが最適であるかについては今後検討する必要があると考える。高血圧アプリは、医師の指導の下で使用される場合は、標準療法と合わせて使い続ける製品であることから、治療終了後の長期的有効性の評価は不要と考えられる。

以上のことから、“治療用アプリ”は、基本的には長期有効性を考慮した臨床試験デザインの設計が必要となってくると考える。一方で、疾患の特性、製品の特徴、使用方法、アプリの社会的・臨床的置づけによっては、長期的有効性を必ずしも示す必要がないといえる。長期有効性を評価する際は、“治療用アプリ”の疾患の特性、製品の特徴、アプリの社会的・臨床的置づけを考慮し、治療全体をみたときに、治療終了後、いつまで有効性が続けば、“治療用アプリ”が有効性であると判断できるか、十分に検討した上で長期有効性を評価していくことが重要である。

3.4.3.3 安全性評価

“治療用アプリ”は日米の規制において、クラス II に該当する医療機器であり、リスクは軽度～中程度とされている。加えて、“治療用アプリ”には、バグ・サイバーセキュリティ等のプログラム特有のリスクやアプリが適切に機能しないことによる治療機会の喪失・不適切な治療の可能性があるものの、従来の医療機器のような患者への直接的な侵襲を伴うリスクはない。すべての“治療用アプリ”の臨床試験で、臨床試験で生じた有害事象を網羅的に評価していた。“治療用アプリ”の臨床試験で、特定の安全性評価項目を設定していたのは、PTSD に基づく悪夢障害患者を対象とした NightWare のみであった。Nightware を用いた治療の中で、悪夢に関連しないが、Nightware の不具合として、悪夢を見ていない場合でも患者を覚醒してしまうリスクが想定された。また、PTSD に起因する悪夢障害の治療においては、悪夢障害への治療が十分でない場合、自殺率が優位に高くなることが分かっている¹⁵³。Nightware の臨床試験では、PTSD に基づく悪夢障害患者で問題視される日中の眠気や自殺願望を図る指標を評価項目として設定し、Nightware 特有のリスクを評価していたと考えられる。

以上より、PTSD に基づく悪夢障害のような安全性に重大な影響を及ぼす疾患を除き、基

本的には、“治療用アプリ”の臨床試験で発生する有害事象・不具合を網羅的にモニタリングし、評価することが重要であると考えられる。臨床試験で確認された新たなリスクがある場合は、市販後の安全対策に向け、適切にアプリが使用されるよう注意喚起等の対策を行い、アプリが適切に使用されるよう方策を講じることが重要である。

3.5 小括

本章では、日米で承認された“治療用アプリ”の開発が盛んな疾患領域、及び臨床試験をデザインする際の一助となる指標を取得することを目的に、日米で承認されている“治療用アプリ”の開発領域、及び臨床試験デザインを分析した。

調査の結果、“治療用アプリ”では、精神・神経領域の疾患又は関連する疾患を対象としたものが製品化されており、アプリで提供する治療は認知行動療法が多いことが明らかになった。

臨床試験デザインについては、承認されたすべての“治療用アプリ”は、ランダム化比較試験を実施していた。“治療用アプリ”の開発では、対照群の設定が重要になり、適切な有効性評価を行うために、デジタルコントロール群、医療従事者の治療群、標準療法群等を治療対象とする疾患に応じて、合理的に設定することが重要であると考えられた。

主要評価項目については、対象疾患の特徴に応じ、客観的指標だけでなく、患者報告アウトカム等の主観的指標をもって有効性することも可能であるが、主観的指標を用いる場合は、バリデーションのとれた指標を使用する必要がある。長期有効性については、基本的には評価する必要があるものの、対象疾患、アプリの機序、疾患の社会的背景を踏まえて、長期有効性評価の必要性や適切な評価期間を設定することが重要であると考えられた。安全性については、疾患特有のリスクを踏まえ、安全性評価項目を設定している事例があり、疾患特有のリスクがない場合は、臨床試験で発生する有害事象を適切にモニタリングする必要があると考えられた。

“治療用アプリ”では今後益々精神・神経領域での開発が盛んになり、特に認知行動療法を提供するアプリの需要が増えていくことが想定される。臨床試験を立案する際は、疾患の特徴、アプリの原理、臨床的位置づけを踏まえ、適切な方法で有効性及び安全性を評価していく必要があると考える。

第4章 “治療用アプリ”の保険制度及び支払者に関する調査

- 4.1 本章の目的
- 4.2 調査方法
- 4.3 調査結果
- 4.4 考察
- 4.5 小括

4.1 本章の目的

第4章では、日米の医療保険制度、承認された“治療用アプリ”の保険償還状況、支払者を調査・分析し、本邦における“治療用アプリ”の保険制度の課題を明らかにすることを目的とした。

4.2 調査方法

Google 検索にて、Centers for Medicare & Medicaid Services(CMS)、厚生労働省のホームページから保険制度について情報を収集した（2022年6月時点）。また、“治療用アプリ”の製造販売業者のホームページから支払者について調べた。また、諸外国の医療保険を管轄している機関のホームページから特徴的な保険制度について情報収集した。

4.3 調査結果

4.3.1 米国の保険制度

米国の保険制度は、日本の国民皆保険制度と大きく異なる保険体制を導入している。公的医療保険制度には、受給資格がある人のみが加入でき、主として65歳以上の高齢者および障害者を対象とするメディケアと、低所得者を対象とするメディケイドがあり、その他、特定の子供が加入できる自動医療保険プログラムや退役軍人が加入できる保険制度等が存在する。公的医療保険は民間医療保険と比較して、価格が安いという側面がある一方で、医療提供者の選択肢が少ないというデメリットがある¹⁵⁴。なお、2022年2月24日、公的医療保険であるメディケア、メディケイドを運営しているCenters for Medicare& Medicaid Services (CMS)は“治療用アプリ”のために、レベルIIのHealthcare Common Procedure Coding System (HCPCS)コードを新設した¹⁵⁵。

公的保険制度の対象外となる人は、雇用主が加入している民間医療保険への加入をする必要があり、米国の大部分の人が民間医療保険を利用している。企業を通じて医療保険に加入する場合は、企業が用意したプランや内容以外は選択できないため、選択肢が少ない場合もあれば、通常プランに加えてさらに充実したプランを選択できる場合もあり、加入している医療保険・条件によって保険で提供される治療や自己負担額は異なる¹⁵⁴。

4.3.1.1 Medicare Coverage of Innovative Technology

Centers for Medicare& Medicaid Services (CMS) は、メディケアの被保険者が、革新的な医療技術に迅速にアクセスできるようにするため、2021 年 1 月に、「Medicare Program; Medicare Coverage of Innovative Technology (MCIT) and Definition of “Reasonable and Necessary”」という最終規則を公開した¹⁵⁶。この規則は、Breakthrough Device Program に指定された医療機器が承認を取得した場合、最大 4 年間メディケアの保険適用となる制度であり、Breakthrough Device に指定された医療機器が承認された日又は承認後 2 年間の間で製造販売業者が選んだ日から MCIT が適用される。

4.3.2 日本の保険制度

本邦は、国民皆保険制度により公的医療保険で誰もが医療を受けることができる仕組みとなっている。公的医療保険制度の下、保険医療機関等で実施される診療行為等については、診療報酬制度があり、保険診療で認める内容・条件や価格等が詳細に定められている。保険診療の中で使用される医療材料については、保険医療材料制度があり、新たな医療機器を医療材料として保険診療の中で使用するためには、保険適用の手続きをする必要がある¹⁵⁷。現在の医療機器の保険償還制度は 1993 年の中央社会保険医療協議会の「特定保険医療材料の評価に関する建議書」で示された考え方が基本となっている¹⁵⁸。その後、制度の改正が幾度か行われているが、現在までに基本的な考え方に大きな変更はない。現行の医療機器の保険医療材料の評価区分を以下に示す(表 4-1)¹⁵⁹。A 区分は技術料に包括されて評価され、B 区分は機能区分ごとに価格が決定され、特定保険医療材料と呼ばれる。C 区分は、A 区分、B 区分に該当しない新たに評価すべき区分になる。2018 年の保険医療材料制度改革において、C 区分に該当しないものの、「既存機能区分の既収載品と置き換わり得る製品」については、同一の機能区分としたままで加算を認める B3 区分ができた¹⁶⁰。B3、C1、C2 については、中医協における了承が必要な評価区分になる。なお、診療報酬は、社会状況や経済状況に応じるため 2 年ごとに改定されており、中央社会保険医療協議会で改定の必要性が審議され、諮問・答申を経て、厚生労働大臣が定めている。

なお、2022 年度の診療報酬改定では、プログラム医療機器を使用した医学管理を行った場合に算定する「プログラム医療機器等医学管理加算」の項目が新設された^{161,162}。

表 4-1：保険医療材料の評価区分

| 区分 | 評価方法 | 例示 |
|--------------------|--|---|
| A1（包括） | 既存の診療報酬項目において包括的に評価 | ・ 静脈採血の注射針、縫合糸等の廉価な材料 |
| A2（特定包括） | 既存の特定の診療報酬項目において包括的に評価 | ・ 在宅の酸素ボンベ等貸し出しの形態をとる材料 ・ 腹腔鏡のポート等技術と一体化している材料 |
| A3（既存技術・変更あり） | 当該医療機器を使用する技術を既存の診療報酬項目において評価（留意事項等の変更を伴う） | - |
| B1（既存機能区分） | 既存の機能区分により評価され、技術料とは別に評価 | ・ 冠動脈ステント、ペースメーカー等 |
| B2（既存機能区分・変更あり） | 既存の機能区分により評価され、技術料とは別に評価（機能区分の定義等の変更を伴う） | - |
| B3（期限付改良加算・暫定機能区分） | 既存の機能区分に対して期限付改良加算を付すことにより評価 | ・ インスピリス RESILIA 大動脈弁等 ¹⁶³ |
| C1（新機能） | 新たな機能区分が必要で、既にそれを用いる技術は評価されているもの | ・ 特殊加工のある人工関節等 |
| C2（新機能・新技術） | 新たな機能区分が必要で、かつそれを用いる技術が評価されていないもの | ・ カプセル内視鏡、リードレスペースメーカー等 |
| R（再製造・新規） | 原型医療機器が既に何らかの機能区分で評価されている製品の再製造品 | |
| F | 保険適用に馴染まないもの | |

保険償還上のイノベーションの評価としては、以下の補正加算がある（表 4-2）。加えて、先駆的医療機器に指定された場合、先駆加算（10%）又は特定用途加算（10%）があり、希少疾病用医療機器、又は推計対象患者が少ないと認められた医療機器は、市場性加算（1～10%）の対象となる。その他、補正加算に加えて迅速な保険導入に係る評価や新規収載品に係る特例が認められ、保険点数上のベネフィットがある¹⁶⁴。

表 4-2：補正加算の概要

| 補正加算 | 条件 |
|-----------------|---|
| 画期性加算（50%～100%） | <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床上有用な新規の機序を有すること ● 既収載品に比して、高い有効性又は安全性を有すること ● 対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善示されていること |
| 有用性加算（5%～30%） | <ul style="list-style-type: none"> ● 画期性加算の3つの要件のうちいずれか1つを満たすこと |
| 改良加算（1～20%） | <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者への高い安全性を有すること ● 使用後における廃棄処分等が環境に及ぼす影響が小さいこと ● 患者にとって低侵襲な治療をできること ● 小児等への適用の拡大が示されていること ● 安全かつ簡易な手段が可能となること |

4.3.2.1 保険外併用療養費制度

保険診療では、原則として、診療報酬点数表に定められている医療行為と診療報酬点数表に定められていない医療行為を同時に行う混合診療を禁止しており、混合診療をする際は、保険制度が利用できなくなり、保険診療部分を含めて全額自己負担で支払う必要がでてくる。保険外併用療養費は、保険診療と併用が認められている療養であり、保険導入評価を行うための「評価療養」、保険導入を前提としていない「選定療養」がある。評価療養には、先進医療や治験に係る診療、保険適用された医薬品・医療機器等の適応外使用が含まれる。選定療養には、入院時の差額ベッドや歯科の金合金、時間外診療、大病院の再診等が含まれる¹⁶⁵。

近年、疾病の診断・治療を目的としたアプリや人工知能を使用したプログラム医療機器が薬事承認される事例が多くでてきており、薬事承認を得ているものの、保険収載されていない製品も存在している。このような製品であっても保険診療と同時に使用できるように、2021年「未承認のプログラム医療機器を使用した医療技術の先進医療における取扱いの周知について」で、保険収載前であってもプログラムの医療機器を使用した医療技術は先進医療として保険外併用療養費制度の活用が可能であることが周知された¹⁶⁶。

4.3.2.2 チャレンジ申請

チャレンジ申請とは、2018年度保険医療材料制度改革において、新設された新たな仕組みである。保険医療材料には、長期的に体内に埋植するものや、革新性の高い技術を伴うものがあり、保険収載までに、最終的な評価項目を検証することが困難な場合がある。このように製品の導入時には評価が困難であった部分について、市販後の使用実績を踏まえ、保険

収載後に保険の再評価を行うことができる¹⁶⁰。2022年医療保険材料制度の見直しが実施され、これまでチャレンジ申請の対象は、B区分及びC区分製品のみであったが、技術料に包括されるA区分の医療機器も対象となり、プログラム医療機器もチャレンジ申請の対象となった¹⁶⁷。保険医療材料等専門組織でチャレンジ申請の妥当性が判断され、チャレンジ申請の権利が付与された製品はデータ集積状況や臨床成績等について、少なくとも、2年に1回以上の定期的に保険医療材料等専門組織に報告する必要がある¹⁶⁷。なお、現在までに7製品がチャレンジ申請によって再評価されている¹⁶⁸。

4.3.3 “治療用アプリ”の保険償還及び支払者

4.3.3.1 米国での“治療用アプリ”の保険償還及び価格

米国の医療保険制度については、4.3.1項に記載したが、公的医療保険、民間医療保険があり、民間医療保険については、加入した保険プランによって提供される治療・使用できる機器が異なる。米国で承認された“治療用アプリ”の保険償還及び価格を以下に示す(表4-3)。特定の民間医療保険に償還されたことが公表されているのは、reSETとreSET-Oのみであった¹⁶⁹。Somrystについては、Somrystを使用することが適格である判断された場合は、正規価格よりも安い値段でSomrystを使用できる割引制度を導入していた^{170,171}。また、米国医療費免税制度であるFlexible Spending Account (FSA)及びHealth Savings Account (HAS)の利用も可能であった¹⁷¹。EndeavorRXについては、患者の加入している医療保険で保険適用されない場合は、患者負担を鑑み、正規価格よりも安く使用できるような制度を導入していた^{172,173}。NightWareはBreakthrough Deviceに指定されていることから、MICT制度を利用して、公的医療保険の適用を目指している¹⁷⁴。Parallel及びLuminopia Oneについては、医療保険や価格に関する情報を入手することはできなかった。RelieVRxについては、2023年の販売を目指しており、現時点で価格、保険償還状況は明らかにされていない¹⁷⁵。Reguloraについても、販売価格等明らかにされていないが、2022年末までに販売を開始する予定である¹⁷⁶。

表 4-3：“治療用アプリ”の保険償還及び価格

| 製品名 | 製造販売業者 | 対象患者 | 保険又は支払額 |
|------------|-------------------|--------------|--|
| reSET | Pear therapeutics | 薬物依存症 | 民間医療保険 PreferredOne's ¹⁶⁹ (Sep 2020) |
| reSET-O | | オピオイド 依存症 | 民間医療保険 PreferredOne's ¹⁶⁹ (Sep 2020) |
| Somryst | | 慢性不眠症 | 正規価格：\$899/アプリ ¹⁷⁰ 割引価格（条件を満たす患者のみ）：\$100/アプリ ¹⁷¹ ※民間医療保険の条件によっては保険適用になる |
| EndeavorRx | Akili interactive | 注意欠陥・ 多動症 | 正規価格：\$450/アプリ ¹⁷³ 保険適用がない場合：\$99 以下/アプリ ¹⁷² |
| NightWare | NightWare | 悪夢障害 | MCIT 制度を利用してメディケアの保険適用を目指している ¹⁷⁴ |

(As of 24th May, 2022)

4.3.3.2 日本での“治療用アプリ”の保険償還

国内で承認されている“治療用アプリ”の禁煙アプリについては、2020年に新規技術料C区分で、ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の治療補助として2540点（25400円）で保険収載された¹⁷⁷。主要評価項目である9～24週における継続禁煙率について、禁煙アプリ群が対照群に比べて有意に禁煙が継続できたことから、その有用性が保険評価として認められた（表4-4）。なお、当該保険点数は、区分番号B001-3-2に掲げるニコチン依存症管理料を算定する患者に対し、禁煙アプリを用いて禁煙に関する総合的な指導及び治療管理を行った場合に、禁煙治療開始時に区分番号C110-2に掲げる在宅振戦等刺激装置治療指導管理料の導入期加算を準用して1回に限り算定でき、区分番号C167に掲げる疼痛等管理用送信器加算の4回分を準用して算定できる。

禁煙アプリの保険償還にあたっては、企業の希望と実際の保険算定の考え方に大きな乖離があった。禁煙アプリの製造販売業者の株式会社CureAppは禁煙アプリが特定保険医療材料として償還されることを希望したが、実際には、特定保険医療材料としては認められず、技術料に含まれる形で、保険償還された（表4-5）。

なお、2020年に実施された第468回中央社会保険医療協議会では、株式会社CureAppの禁煙アプリについて議論があり、デジタルな部分について、技術料で評価していくべきか、それとも特定医療材料として評価すべきか今後整理していく必要があることが指摘された。加えて、治療に資するプログラムを現行の診療報酬に当てはめて考えることが適切なのか、それとも新たな評価体系をつくるべきか更に議論を深めていく必要があるとの見解も示さ

れた¹⁷⁸。2022年度の診療報酬改定では、プログラム医療機器を使用した医学管理を行った場合に算定する「プログラム医療機器等医学管理加算」の項目が新設され、禁煙治療補助システム指導管理加算140点、禁煙治療補助システムを使用した場合は、禁煙治療補助システム加算として、2,400点を更に所定点数に加算するよう改定された^{161,162}。

高血圧アプリは2022年4月26日に承認されたばかりであり、現時点ではまだ保険償還されていない。高血圧アプリの臨床試験と試験結果概要については表4-6に示す。

表 4-4：禁煙アプリの臨床試験と試験結果概要

| | |
|--------|---|
| 目的 | ニコチン依存症患者を対象とした標準禁煙治療プログラムにおける禁煙アプリの併用効果を、対照アプリを比較対照とし検証する。 |
| デザイン | 多施設共同、無作為化、2群比較対照介入試験 |
| 症例数 | 登録 584 例（本品群：293 例、対照群：291 例） |
| 主要評価項目 | 9～24 週における継続禁煙率 |
| 試験結果 | 本品群：63.9% 対照群：50.5% |

表 4-5：禁煙アプリの保険適用決定区分

| | 保険償還 | 企業の提案 |
|----------|--|---|
| 特定保険医療材料 | - | 償還価格：63,580 円 |
| 準用技術料 | <p><u>C110-2</u> 在宅振戦等刺激装置治療指導管理料 導入期加算 140 点</p> <p><u>C167</u> 疼痛等管理用送信器加算 600 点 4 回分</p> <p>(2022 年度診療報酬改定により以下に変更)</p> <p>B100 禁煙治療補助システム指導管理加算 140 点 禁煙治療補助システムを使用した場合は、禁煙治療補助システム加算として、2,400 点を更に所定点数に加算する。</p> | <p><u>C101</u> 在宅自己注射指導管理料 導入初期加算 580 点</p> |
| 関連技術料 | <p><u>B001-3-2</u> ニコチン依存症管理料 ニコチン依存症管理料 1 イ 初回 230 点 ロ 2 回目から 4 回目まで (1) 対面 184 点 (2) 情報通信機器 155 点 ハ 5 回目 180 点</p> | <p><u>B001-3-2</u> ニコチン依存症管理料 ニコチン依存症管理料 1 ロ 2 回目から 4 回目まで (1) 対面 184 点 ハ 5 回目 180 点</p> |

表 4-6：高血圧アプリの臨床試験と試験結果概要

| | |
|--------|--|
| 目的 | 高血圧治療ガイドライン 2019 に沿った生活習慣の修正に加え、高血圧アプリを処方して使用させた群と、高血圧治療ガイドラインに沿った生活習慣の修正のみを行う群の 2 群において、登録後 12 週時点での有効性及び安全性を比較検討する。 |
| デザイン | 多施設共同、ランダム化、オープンラベル、平行群間比較 |
| 症例数 | 登録 390 例（本品群：199 例、対照群：191 例） |
| 主要評価項目 | 治験登録 12 週時点又は登録後 12 週時点より前の中止時点における ABPM（Ambulatory Blood Pressure Monitoring: 24 時間血圧自由行動か血圧）による 24 時間の SBP（Systolic blood Pressure: 収縮期血圧の平均値のベースラインからの変化量 |
| 試験結果 | 本品群：-6.9±10.70 mmHg 対照群：-4.7±10.32 mmHg |

4.3.4 本邦における“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器の診療報酬に関する動向

2016 年、「保険医療分野における ICT 活用推進懇談会の提言書」では、Artificial intelligence（AI）や Internet of Things（IoT）等の技術革新が保健医療提供システムと調和し、医療技術の開発が促進・高度化され、保健医療サービスの質の向上・効率化につながることで、イノベーションの促進・保険医療の質の向上の観点から診療報酬等による適切な評価をすることが重要であることが記載されている¹⁷⁹。同年、首相官邸で行われる第二回未来投資会議では、AI による診療支援等の技術革新を診療報酬などの制度に組み込んでいくことが重要であること、AI、IoT 等の情報通信技術（ICT；Information and Communication Technology）の開発を進めるとともに、2018 年度の診療報酬と介護報酬の同時改定に際して組み込み、実装に繋げていきたいとの提案があった¹⁸⁰。2017 年、中央社会保険医療協議会の診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会においても、2018 年度診療報酬の中で、AI 技術を用いた診療支援に対してインセンティブの付与を検討する旨が紹介されている^{181,182}。しかしながら、2020 年、規制改革推進会議 第 4 回 医療・介護ワーキング・グループでは、企業がデジタル技術を事業化する際に重要視するポイントとなるデジタルヘルスの保険償還に関する議論が踏み込んで詳細に行われていないことが指摘されている^{26,183}。2021 年、第 112 回中央社会保険医療協議会 保険医療材料専門部会では医療機器業界より、プログラム医療機器の評価については、他の医療機器と同様、現在も臨床的有用性等のエビデンスを踏まえて審議しているところであるが、その評価に当たってプログラム医療機器の特性を反映できるよう、評価のポイントを明確化することを検討することが提案されている¹⁸⁴。2022 年度の診療報酬改定では、プログラム医療機器の特性から、医師の診療をサポートすることで、より少ない医療従事者で同等の質が確保できること等があり得ることから、プログラム医療機器の評価に当たっては、医師の働き方改革の観点を念頭に置きつつ、それぞれの製品の

特性を踏まえ、施設基準等への反映も含め評価していく方針であることが明記された¹⁶¹。また、診療報酬の算定方法の医学管理等の部に、プログラム医療機器を使用した場合の評価に係る項目が新設されたことで、“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器を算定する項目ができた¹⁶¹。

4.3.5 諸外国における“治療用アプリ”に関連する医療保険制度

4.3.5.1 ドイツにおける“治療用アプリ”の保険償還制度

ドイツでは、2019年2月にデジタルヘルスケア法（Digitale Versorgung Gesetz ; DVG）が施行された。その中で“治療用アプリ”を含むデジタルヘルスアプリは、DiGA（Digitale Gesundheitsanwendungen）と呼称され、クラスⅠ及びⅡaの低～中程度のリスクの医療機器に該当し、デジタル技術を用いて医療目的に使用され、病気の診断、モニタリング、治療等に使用され、患者が使用するアプリと定義している。デジタルヘルスケア法の画期的な制度としては、DiGAに該当する製品の審査・保険償還に関する制度である。

DiGAは、薬事申請後3カ月で迅速審査が行われる。審査の中では、データセキュリティ、安全性、品質等一定の要件を満たすことを示す必要があり、申請時に臨床的有用性を示した場合は薬事登録され、申請時点で臨床的有効性を示せなかった場合は、1年以内に臨床的有用性を示すことを条件に薬事仮登録される。薬事登録又は仮登録されたDiGAは、1年間は企業希望価格で保険償還され、2年目以降は、企業と公的医療保険協会（GKV-SV）で使用成績評価を含めて検討される。

4.3.5.2 イギリスにおける“治療用アプリ”の保険償還制度

イギリスでは、医療技術評価の政策応用が最も進んでいる国の一つであると言われており、イギリスにおける医療技術評価は国立医療技術評価機構（NICE ; National Institute for Health and Clinical Excellence）によって行われている。NICEは、医療技術評価を踏まえて、イギリスの医療保障制度である国民保健サービス（NHS ; National Health Service）での使用を「推奨する」「一部の集団にのみ推奨する」「研究のみ」「推奨しない」というガイダンスを提示している。このガイダンスはあくまで勧告であり、法的拘束力はないが、「推奨する」と判定された場合、NHSは3カ月以内に使用できるように対応する必要がある。一方、「推奨しない」というガイダンスが出された場合、実質的にNHSで使用することは難しくなる¹⁸⁵。2019年にNICEから「Evidence Standards Framework for Digital Health Technologies」が発行された⁷⁹。このフレームワークは、“治療用アプリ”を含むデジタルヘルステクノロジーを対象としており、デジタルヘルステクノロジーの必要とされる有効性及び経済的インパクトのエビデンスレベルを示している。この指針に基づき、NICEは医療技術を評価し、その評価によって保険償還の採否、価格を決定することから、企業はどのようなエビデンスを示していく必要があるかを明確に把握することができる。

4.4 考察

4.4.1 日米における医療保険制度に関する比較

米国の医療保険は、公的医療保険である Medicare や Medicaid があるものの、民間医療保険が大部分を占めていた。日本においては、国民皆保険であり、国民全員が公的医療保険に加入していることに大きな違いであった。

保険償還におけるイノベーションの評価においては、米国では、Breakthrough Device Program に指定されると、最大4年間 Medicare の保険適用となる。日本においては、画期性加算、有用性加算等の補正加算と迅速な保険導入に係る評価や機能区分の特例等で保険点数の観点からそのイノベーションが評価されていた。日米でイノベーションに対するインセンティブの方法は異なるが、米国では保険適用になること、日本では保険償還価格の観点からイノベーションを評価していることが明らかになった。

2022年には、日米において DTx に関する保険のコードや項目が新設され、“治療用アプリ”を算定する枠組みができたが、どのような評価基準・算定基準で“治療用アプリ”が保険上、評価されるかについては、日米において明確なガイドライン等は発行されていない。

患者アクセスの観点では、米国では、保険適用にならない場合は、製造販売業者独自の割引制度を導入している場合があり、患者が“治療用アプリ”による治療が可能になるような工夫がなされていた。一方、日本では、保険償還されていない“治療用アプリ”を含む医療機器プログラムにおいては、保険外併用療養費制度を使用することができ、通常の保険診療と併用して未収載の医療機器プログラムが使用できる。現行の保険評価制度では、患者への直接的なアウトカムを示さないと保険償還されるのが難しい。一方、DTx の特徴として、患者の利便性の向上や症状モニタリングすることで、医師の診断・治療の質を向上させるような製品もある。患者又は医療従事者にベネフィットがある製品については、保険償還されない場合でも、遅滞なく患者アクセスが担保できるような制度を整えていくことが重要と考えられる。

4.4.2 日米における“治療用アプリ”の保険償還状況

米国では、公的保険に償還されている“治療用アプリ”はなかった。日本では禁煙アプリが保険償還されており、米国では9製品、日本では2製品の“治療用アプリ”が承認されていることを踏まえると、公的保険償還へのハードルは米国の方が高い。

米国では民間医療保険が大部分を占めており、民間保険で使用できるかについては、患者の加入している保険会社・保険プランに依存するため、民間医療保険の償還状況を把握することは困難であった。

4.4.3 本邦の医療保険に関する課題

“治療用アプリ”の開発を促進するには、事業の実現性、投資判断の観点からも、保険償還の予見性が高いことが重要なポイントとなる。日本においては、現時点では禁煙アプリが

保険償還技術料に包括されて点数がついたものの、企業は特定保険医療材料を希望していたため、評価方法に企業と行政で違いがあった。

現在の医療機器の保険償還制度は、1993年に始まっており、当時は有体物である医療機器しか存在しておらず、モノの使用又は消費することを前提とした保険償還評価の原則ができていた。2014年の医薬品医療機器等法の改定により、本邦においても無形物である医療機器プログラムが医療機器として認められるようになったが、“治療用アプリ”は、保険償還制度の原則を決めたときには、想定していなかった多くの特徴を持ち合わせている。この“治療用アプリ”の特徴は、禁煙アプリの事例で、企業の算定方法と実際の保険償還の考え方に相違があったように、現行の保険償還制度で評価することは難しい現状があると考えられる。“治療用アプリ”の開発を促進するためには、薬事承認取得後、どのような方法で販売ができるのか、保険償還を目指す場合は、保険上の評価基準を明確にすることが重要と考えられる。

4.4.3.1 アウトカムの評価について

イギリスの保険償還制度では、“治療用アプリ”は、患者アウトカムと経済的アウトカムをあわせて評価する制度を採用している。“治療用アプリ”の評価にあたっては、患者への直接的なアウトカムのみだけでなく、“治療用アプリ”がもたらす経済的ベネフィットを含めて評価することは、合理的な手法と考えられる。

一方、本邦の現行の保険償還制度では、重要とされているのは、患者への直接的なアウトカムのみである。“治療用アプリ”の患者への直接的アウトカム以外のベネフィットとして以下が考えられる。

- ①リモート環境で患者に医療を提供することができることから、従来では医療機関に行く必要があった人でも在宅等で治療をすることができるようになるため、患者の利便性向上に役立つ。
- ②医療従事者が行っていた治療の一部をアプリで代替することが可能であるため、医療従事者の負担軽減に繋がることが期待される。
- ③患者個人のデータを収集し、患者にあった治療方法を提供する医療の個別化を可能に医療の質向上に貢献する。
- ④得られた患者のデータは医師に提示されるため、医師の治療・診断方針に使用することも可能である。

今後、これらの“治療用アプリ”のアウトカムが保険で評価されるべきなのか、または保険以外で評価又は販売される方法があるのか、今後どのような販売戦略を立てることができるのか今後の動向をみていきたい。

4.4.3.3 保険償還時期について

“治療用アプリ”のようなプログラム医療機器では、従来の医療機器と比較し、市販後頻

回に改良・改善を繰り返すことが可能であり、承認後、有効性が向上すること、また“治療用アプリ”は、リアルワールドデータを収集しやすい特徴をもつため、保険償還前に評価できなかつた新たな有用性が確認される場合があると考えられる。

保険償還のタイミングについては様々の意見があり、保険償還価格設定ポイントを前倒しにすることでアプリの事業化を促進することができるという意見もある¹⁸⁶。ドイツにおいては、“治療用アプリ”の臨床的有用性が確認できていない場合であっても仮薬事登録され、保険償還されている。“治療用アプリ”の開発促進という観点からは、企業は開発から保険償還までの予見性をもって投資判断できるため、画期的な制度と言える。一方で、臨床的有用性が明らかになっていない製品を、医療保険を使用し患者に提供することについては患者への適切な価値提供という観点からは大きな懸念が残る。加えて、臨床的有用性が不確定な中の早期保険償還、企業の希望価格による保険償還は、医療財政の観点からも日本においては運用していくことは難しいと考える。

臨床的有用性が限定的であった場合であっても保険償還をするのではなく、一定期間たった後に更なる臨床的有用性が確認できた場合は、それを再度評価できる仕組みを整えておくことの方が重要であると考えられる。“治療用アプリ”の保険償還時期がいつになるかについては、今後動向をみていきたい。

4.5 小括

本章では、日米の医療保険制度、承認された“治療用アプリ”の保険償還状況、支払者を調査・分析し、本邦における“治療用アプリ”の保険制度の課題を抽出した。

日米の医療保険制度は、日本は公的保険、米国は主に民間保険が使用されている点で大きく異なっていた。2022年、日米の公的保険の診療報酬において、“治療用アプリ”の算定項目が新設され、“治療用アプリ”を評価する枠組みができた。日米において、イノベーションを医療保険で評価する制度があった。患者アクセスの観点では、日米ともに保険償還されない場合であっても、使用できる制度又は体制が整っていた。“治療用アプリ”の保険償還状況については、米国では9製品承認されているが、公的保険に償還されている製品はなかった。日本では、2製品承認されているが、禁煙アプリは保険償還され、高血圧アプリは保険償還手続き中であり、公的保険の保険償還へのハードルは米国の方が高いことがわかった。

“治療用アプリ”の開発を促進するには、事業の実現性、投資判断の観点からも、保険償還の予見性が高いことが重要なポイントであるが、現時点で“治療用アプリ”の保険上の評価基準は明確になっていない。今後、保険評価・算定基準が明確に示されることが重要である。患者アウトカム以外の“治療用アプリ”のベネフィットの取扱いや保険償還への検討時期については、今後の動向を確認していきたい。

第5章 結論

5.1 本研究の成果

5.2 本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義

5.3 本研究の限界

5.4 展望

5.1 本研究の成果

本研究では、日米で承認された“治療用アプリ”の事例から、臨床試験デザインを明らかにし、“治療用アプリ”を開発する際の一助となる指標を取得すること、及び、日米の“治療用アプリ”をとりまく規制・保険制度を調査して比較評価し、日本における“治療用アプリ”の研究開発促進において取り組むべき課題を示すことを目的とした。

第1章では、“治療用アプリ”の定義を明確にし、国内外におけるDTxの動向を調査した。世界のマーケットにおけるDTxの成長率は著しく今後市場が益々拡大していくこと明らかになった。本邦での取り組みとして、“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器は、医療の適正化・効率化する観点からも重要な産業として位置づけられていた。国内で承認された“治療用アプリ”は少ないものの、開発段階にある製品は多くあり、今後国内での“治療用アプリ”の開発・実用化は増えていくことが予想された。

一方で、現行の薬事規制や保険償還は、新しいモダリティである“治療用アプリ”に適していないこと、審査で要求されるエビデンスレベルが不明確であることが問題提起されていた。以上を踏まえ、本研究では、規制、臨床試験での評価方法、保険に関して研究を進めることとした。

第2章では、日米の“治療用アプリ”に関する政策・審査体制・承認制度を明らかにし、規制動向について調査・分析を行った。

米国では、2016年より始まったCures Actにより、医療機器の規制緩和が進んでいた。

日米ともに、プログラム医療機器を対象とした開発促進のための政策が始まっており、日本と比較して、米国ではプログラム医療機器の規制整備が先行していた。

日米ともにデジタルヘルスを対象とした政策を施行しており、規制当局の考え方の公表、審査制度の効率化、規制当局内の体制強化を主軸としており、政策内容は類似していた。

ガイドラインについては、米国では医療機器の種類や目的ごとにガイドラインが作成され、より踏み込んだ内容のガイダンスが多いことが特徴であった。

日米における“治療用アプリ”審査制度には相違があり、米国では510(k)、又はDeNovoで審査されるのに対して、日本では新医療機器区分で審査がされることが大きな違いであった。

プログラム医療機器の審査の効率化・簡略化については、日米において、従来の医療機器と同じ審査体制で実施することには限界があると考えており、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度を導入への取り組みが始まっていた。

優先審査については、日米ともに制度化されており、対象とする疾患等に応じて“治療用アプリ”であっても適用できる制度であった。

市販後の変更手続きについては、基本的な考え方は類似しているものの、米国では手続き不要、日本では軽微変更届出を提出する等手続きが異なる部分があった。

以上のことから、日米における“治療用アプリ”に関連する規制においては、類似している点が多くみられた。審査の観点では、日本は米国と比較し、プログラム医療機器の規制緩和が進んでおらず、日本では SaMD ラグが指摘されている現状を考慮すると、日本でも製品のリスクに応じ、“治療用アプリ”を許認可で製造販売することや審査期間の短い審査区分を設けることを検討する必要がある。

日米において、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度の導入への取り組みが始まっており、こうした新たな試みをいち早く導入していくことは、革新的な医療技術をより早く患者に届けるために重要であると考えられる。

第3章では、日米で承認された“治療用アプリ”の開発が盛んな疾患領域、及び臨床試験をデザインする際の一助となる指標を取得することを目的に、日米で承認されている“治療用アプリ”の開発領域、及び臨床試験デザインを分析した。

調査の結果、“治療用アプリ”では、精神・神経領域の疾患を対象としたものが製品化されており、アプリで提供する治療は認知行動療法が多いことが明らかになった。

臨床試験デザインについては、承認されたすべての“治療用アプリ”は、ランダム化比較試験を実施していた。“治療用アプリ”の開発では、対照群の設定が重要になり、適切な有効性評価を行うために、デジタルコントロール群、医療従事者の治療群、標準療法群等を治療対象とする疾患に応じて、合理的に設定することが重要であると考えられた。

主要評価項目については、対象疾患の特徴に応じ、客観的指標だけでなく、患者報告アウトカム等の主観的指標をもって有効性することも可能であるが、主観的指標を用いる場合は、バリデーションのとれた指標を使用する必要があった。

長期有効性については、対象疾患、アプリの機序、疾患の社会的背景を踏まえて、長期有効性評価の必要性や適切な評価期間を設定することが重要であると考えられた。安全性については、疾患特有のリスクを踏まえ、安全性評価項目を設定している事例があり、疾患特有のリスクがない場合は、臨床試験で発生する有害事象を適切にモニタリングする必要があると考えられた。

“治療用アプリ”では今後益々精神・神経領域での開発が盛んになり、特に認知行動療法を提供するアプリの需要が増えていくことが想定される。臨床試験を立案する際は、疾患の特徴、アプリの原理、臨床的位置づけを踏まえ、適切な方法で有効性及び安全性を評価して

いく必要があると考える。

第4章では、日米の医療保険制度、承認された“治療用アプリ”の保険償還状況、支払者を調査・分析し、本邦における“治療用アプリ”の保険制度の課題の抽出をおこなった。

日米の医療保険制度は、日本は公的保険、米国は主に民間保険が使用されている点で大きく異なっていた。2022年、日米の公的保険の診療報酬において、“治療用アプリ”の算定項目が新設され、“治療用アプリ”を評価する枠組みができた。日米において、イノベーションを医療保険で評価する制度があった。患者アクセスの観点では、日米ともに保険償還されない場合であっても、使用できる制度又は体制が整っていた。“治療用アプリ”の保険償還状況については、米国では9製品承認されているが、公的保険に償還されている製品はなかった。日本では、2製品承認されているが、禁煙アプリは保険償還され、高血圧アプリは保険償還手続き中であり、公的保険の保険償還へのハードルは米国の方が高いことがわかった。

“治療用アプリ”の開発を促進するには、事業の実現性、投資判断の観点からも、保険償還の予見性が高いことが重要なポイントであるが、現時点で“治療用アプリ”の保険上の評価基準は明確になっていない。今後、保険評価・算定基準が明確に示されることが重要である。患者アウトカム以外の“治療用アプリ”のベネフィットの評価や保険償還への検討については、今後の動向を確認していきたい。

5.2 本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義

本研究は、新たなモダリティである“治療用アプリ”の社会実装のため、規制、評価方法・保険の視点を含めて調査・分析した初めての研究である。“治療用アプリ”の開発は、諸外国と比較し遅れている状況がある。“治療用アプリ”の開発を促進するには、“治療用アプリ”の特性を踏まえた規制を構築すること、また、開発から市販後を見据えた開発戦略を立てることが重要になってくる。

規制・保険制度については、米国・欧州との比較評価を行い、本邦での規制・保険制度の課題を抽出した。更に、“治療用アプリ”を評価する際に重要と考えられる臨床試験の立案、薬事戦略を立てる際の一助となる指標となるデータを示すことができた。

本研究で得られた知見が、研究機関・企業での“治療用アプリ”の開発に活用され、多くの“治療用アプリ”が臨床現場で使用可能になることが期待される。

5.3 本研究の限界

本研究では、日米で承認された“治療用アプリ”を特定し、その臨床試験デザイン、及び有効性、安全性の評価を調査した。FDAのProduct Code classification database及びPMDAの一般的名称データベースに掲載された情報から、“治療用アプリ”を特定し、公開情報のみを使用した。欧州で許認可を得た“治療用アプリ”を網羅的に抽出する方法がなかったため、

欧州で許認可を得た“治療用アプリ”臨床試験については調査することはできなかった。しかしながら、“治療用アプリ”の規制及び保険については、米国、日本及び欧州を対象として調査・分析を実施したこと、日米における“治療用アプリ”の承認状況、臨床試験デザイン、有効性及び安全性の評価を網羅的に調査することができたことは、価値があることと考えている。

5.4 展望

本邦では、国の政策として“治療用アプリ”を含むプログラム医療機器の開発を促進しており、スタートアップ企業や製薬会社等が“治療用アプリ”の開発に積極的に取り組んでいる。本研究で得られた知見が、研究機関・企業での“治療用アプリ”の効率的な研究開発と迅速な実用化に寄与することが期待される。

また、“治療用アプリ”の開発が進むことにより、在宅で治療することや、医療従事者のリソースが足りず、十分な治療が行き届いていない疾患の患者に対しても治療が可能になり、アンメット・メディカル・ニーズを満たすことが期待される。特に、“治療用アプリ”の提供する治療として多かった認知行動療法については、患者に十分な治療が行き届いていない現状がある。認知行動療法に関わる疾患の医療費は年々上昇傾向にあり、その治療にかかる費用は膨大である¹⁸⁷⁻¹⁸⁹。医療従事者を必要とせず、多くの人に認知行動療法を提供することが可能である“治療用アプリ”への期待が大きいことが予想される。

日米の“治療用アプリ”に関する政策・ガイダンスや保険償還状況、日米で承認された“治療用アプリ”の臨床試験デザインを分析した本研究の成果は、“治療用アプリ”の研究開発を効率的に実施していく開発者に有用であると考ええる。

Reference

- 1 Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions, <<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-131209-samd-key-definitions-140901.pdf>> (2021).
- 2 DIGITAL HEALTH INDUSTRY CATEGORIZATION, <https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2019/11/DTA_Digital-Industry-Categorization_Nov19.pdf> (2021).
- 3 Ministry of Health, Labor and Welfare. Guidance for SaMD to clarify definition of medical devices(in Japanese). <<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000764274.pdf>> (2021).
- 4 Digital Therapeutics Alliance. Digital Therapeutics Definition and Core Principles., <https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf> (2021).
- 5 Digital Therapeutics Alliance. Digital Therapeutics Categories. , <https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_FS_DTx-Product-Categories_010521.pdf> (2021).
- 6 日本大百科全書. アプリケーションの定義, <<https://kotobank.jp/word/アプリケーション-491>> (2022).
- 7 Digital Therapeutics: Reducing Rural Health Inequalities, <https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_Rural-Health_r13_110220.pdf> (2021).
- 8 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, <https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1> (2021).
- 9 デジタル治療薬の市場規模、2026年に131億米ドル到達予測, <<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000001043.000071640.html>> (2021).
- 10 Enforcement Policy for Digital Health Devices For Treating Psychiatric Disorders During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency, <<https://www.fda.gov/media/136939/download>> (2021).
- 11 世界で台頭「デジタル治療」ソフトウェアで病を治す, <<https://www.nikkei.com/article/DGXMZO55617290U0A210C2000000/>> (2020).
- 12 認知行動療法アプリに関する京都大学、国立精神・神経医療研究センターとのライセンス契約締結のお知らせ-日本初のうつ病治療用医療機器アプリをめざして, <<https://www.mt-pharma.co.jp/news/2020/MTPC200901.html>> (2021).
- 13 デジタル治療用アプリ AKL-T01 の米国における承認取得および欧州における CE マークの取得に関する Akili 社の発表について, <<https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2020/06/200624.html>> (2021).
- 14 【サスメド】不眠症治療アプリで第 III 相-20 年度の上市目指す, <<https://www.yakuji.co.jp/entry65740.html>> (2022).
- 15 テルモ、デジタル治療支援システムの共同開発を開始, <<https://www.terumo.co.jp/pressrelease/detail/20200701/1099/index.html>> (2021).

- 16 Save Medical と大日本住友製薬による 2 型糖尿病管理指導用 モバイルアプリケーションの共同開発契約締結および治験開始のお知らせ, <<https://www.ds-pharma.co.jp/ir/news/2020/20200803.html>> (2021).
- 17 アステラス製薬と Welldoc 社 デジタルセラピューティクスに関する戦略的提携 -糖尿病を対象にデジタルセラピューティクスを日本などで開発・商業化- -複数疾患を対象にグローバルでの拡大も目指す, <<https://www.astellas.com/jp/ja/news/21546>> (2021).
- 18 「治療アプリ®」のキュア・アップ、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）治療アプリ®の多施設臨床試験を開始, <<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000018.000015777.html>> (2021).
- 19 CureApp、依存症治療で国内を代表する国立病院機構久里浜医療センターと減酒支援アプリの共同研究を開始, <<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000034.000015777.html>> (2021).
- 20 がん治療を支援するモバイルアプリケーション開発提携のお知らせ, <https://www.daiichisankyo.co.jp/media/press_release/detail/index_6538.html> (2021).
- 21 京都大学医学部附属病院と株式会社 DUMSCO、治療中の婦人科がん患者の QOL をモニターする婦人科がんヘルスケアアプリの開発を目指し、共同研究を開始, <<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000006.000045932.html>> (2021).
- 22 認知症に伴う行動・心理症状を緩和させる医療機器に関する大日本住友製薬と Aikomi の共同研究契約締結のお知らせ | IR ニュース | 株主・投資家の皆さま | 大日本住友製薬株式会社, <<https://www.ds-pharma.co.jp/ir/news/2019/20190208.html>> (2021).
- 23 医療分野研究開発推進計画, <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousenryaku/r020327suishinplan_kettei.pdf> (2021).
- 24 規制改革実施計画, <<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/publication/keikaku/200717/keikaku.pdf>> (2021).
- 25 医療機器プログラムの開発促進における規制上の課題, <<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/meeting/wg/iryousenryaku/20201019/201019iryousenryaku02.pdf>> (2021).
- 26 医療・介護ワーキング・グループの当面の審議事項について, <<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/meeting/wg/iryousenryaku/20201019/201019iryousenryaku01.pdf>> (2021).
- 27 経済財政運営と改革の基本方針 2021, <https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2021/2021_basicpolicies_ja.pdf> (2021).
- 28 成長戦略実行計画, <<https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/seicho/pdf/ap2021.pdf>> (2021).
- 29 成長戦略フォローアップ, <<https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/seicho/pdf/fu2021.pdf>> (2021).
- 30 国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画, <<https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/000944187.pdf>> (2022).
- 31 【田辺三菱製薬・【金子氏が講演】適切な制度構築など要望-治療用アプリ開発で課題, <<https://www.yakuji.co.jp/entry89502.html>> (2021).

- 32 7社のデジタル治療推進企業が「日本デジタルセラピューティクス推進研究会」を発足、活動開始, <https://www.garage.co.jp/documents/pr/ja/20191018_JP.pdf> (2021).
- 33 日本デジタルセラピューティクス推進研究会、日本総研のDTxに関するホワイトペーパーを監修 ～新常態下で重要性が高まるDTx分野の産業振興活動を加速～, <https://www.garage.co.jp/documents/pr/ja/20210129_JP.pdf> (2021).
- 34 株式会社日本総研. 日本デジタルヘルス・アライアンス(JaDHA)の組織・運営体制と活動計画について | 日本総研, <<https://www.jri.co.jp/page.jsp?id=102234>> (2022).
- 35 デジタルヘルスの進歩を見据えた医療技術の保険償還のあり方に関する研究会（略称：AI・デジタルヘルス研究会）からの提言, <https://kyodonewswire.jp/prwfile/release/M106249/202009104203/_prw_PA1fl_RP3Mx4RI.pdf> (2021).
- 36 医療のデジタル化におけるデジタルセラピューティクス(DTx)導入の推進に関する提言, <https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/detail/20210129_kawasaki.pdf> (2021).
- 37 21st Century Cures Act, <<https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>> (2021).
- 38 U.S. Food and Drug administration. Digital Health Innovation Action Plan., <<https://www.fda.gov/media/106331/download>> (2021).
- 39 U.S. Food and Drug administration. Policy for Device Software Functions and Mobile Medical Applications., <<https://www.fda.gov/media/80958/download>> (2021).
- 40 Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices, and Medical Image Communications Devices, <<https://www.fda.gov/media/88572/download>> (2021).
- 41 General Wellness: Policy for Low Risk Devices, <<https://www.fda.gov/media/90652/download>> (2021).
- 42 Clinical Decision Support Software, <<https://www.fda.gov/media/109618/download>> (2021).
- 43 Considerations, Multiple Function Device Products Policy and, <<https://www.fda.gov/media/112671/download>> (2021).
- 44 Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device, <<https://www.fda.gov/media/99785/download>> (2021).
- 45 Software as a Medical Device (SAMD): Clinical Evaluation, <<https://www.fda.gov/media/100714/download>> (2021).
- 46 U.S. Food and Drug administration. Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Program., <<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/digital-health-software-precertification-pre-cert-program>> (2021).
- 47 Developing a Software Precertification Program; A Working Model, <<https://www.fda.gov/media/119722/download>> (2021).
- 48 Developing the software precertification program: Summary for learnings and ongoing activities:

- 2020 update, <<https://www.fda.gov/media/142107/download>> (2021).
- 49 U.S. Food and Drug administration. Digital Health Center of Excellence., <<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence>> (2021).
- 50 Principles of Medical Devices Classification, <<https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghdf/final/sg1/technical-docs/ghdf-sg1-n15-2006-guidance-classification-060627.pdf>> (2021).
- 51 administration., U. S. F. a. D. Section 201(h) of the Food, Drug, and Cosmetic Act, <<https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/how-determine-if-your-product-medical-device#step1>> (2021).
- 52 米国におけるデジタルヘルス・ソフトウェア規制に関する 2 つの動き, <https://www.jfmda.gr.jp/wp/wp-content/uploads/2021/08/%E3%83%9F%E3%83%8B%E3%82%B3%E3%83%A9%E3%83%A0_20171016_%E7%AC%AC244%E5%8F%B7.pdf> (2021).
- 53 医療機器産業研究所 スナップショット No.8 「21st Century Cures Act 法案と予想される医療機器業界への影響」, <<http://www.jaame.or.jp/mdsi/snapshot-files/snapshot-008.pdf>> (2021).
- 54 Pear Therapeutics Obtains FDA Authorization for SOMRYST™, a Prescription Digital Therapeutic for the Treatment of Adults with Chronic Insomnia - Pear Therapeutics, <<https://peartherapeutics.com/pear-therapeutics-obtains-fda-authorization-for-somryst-a-prescription-digital-therapeutic-for-the-treatment-of-adults-with-chronic-insomnia/>> (2020).
- 55 Breakthrough Devices Program, <<https://www.fda.gov/media/108135/download>> (2021).
- 56 Ministry of Health, Labour Welfare. Digital Transformation Action Strategies in Healthcare for SaMD(in Japanese). <<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000737470.pdf>> (2021).
- 57 National Institute of Health Sciences. Research report for SaMD for behavioral therapy in FY2020(in Japanese). <https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/R2_koudouhenyou_report.pdf> (2021).
- 58 行動変容を伴う医療機器プログラム 審査 WG 報告書 (令和 4 年 3 月), <https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/R3_koudouhenyou_report.pdf> (2022).
- 59 次世代医療機器評価指標の公表について, <<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T220613I0010.pdf>> (2022).
- 60 AI 戦略フォローアップについて (厚生労働省の主な取組状況), <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/ai_senryaku/dai6/siryu6.pdf> (2021).
- 61 Pharmaceuticals and Medical Device Agency. Consultation for software as a Medical Device(in Japanese). <<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000761870.pdf>> (2021).
- 62 Pharmaceuticals and Medical Device Agency. Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice(in Japanese). <<https://www.pmda.go.jp/files/000236900.pdf>> (2021).

- 63 Ministry of Health, Labor and Welfare. The new regulatory system for SaMD(in Japanese). ,
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/newpage_17760.html> (2021).
- 64 プログラム医療機器審査室の設置について ,
<<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000761868.pdf>> (2021).
- 65 プログラム医療機器調査会の設置について ,
<<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000761869.pdf>> (2021).
- 66 医療機器審査の概要－医療機器専門部会追加説明資料－ ,
<<https://www.pmda.go.jp/files/000155683.pdf>> (2021).
- 67 医療機器審査管理課, 厚. 医. 生. 医療機器プログラムを取り巻く法制度と最近の動向
について, <<https://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/kouen1.pdf>> (2022).
- 68 厚生労働省医薬生活衛生局. 第7回 デジタルヘルスセミナー プログラム医療機器へ
の行政としての取り組み (発表資料) .
- 69 先駆的医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品指定制度について,
<<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/000013196.html>> (2021).
- 70 医療機器の先駆け審査指定制度の対象品目一覧 ,
<<https://www.pmda.go.jp/files/000235379.pdf>> (2021).
- 71 医療機器の一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて ,
<<https://www.pmda.go.jp/files/000219292.pdf>> (2021).
- 72 医療機器プログラムの一部変更に伴う軽微変更手続き等の取扱いについて ,
<<http://www.jaame.or.jp/mdsi/program-files/291020kiki102001.pdf>> (2021).
- 73 欧州医療機器規則 Medical Device Regulation (MDR) 概要－MDD (Medical Devices
Directive) からの変更点－ ,
<https://www.jetro.go.jp/ext_images/Reports/02/2018/5532b737d751351f/mdr2018.pdf>
(2022).
- 74 European Data Protection Supervisor. Digital Therapeutics (DTx). <https://edps.europa.eu/press-publications/publications/techsonar/digital-therapeutics-dtx_en> (2022).
- 75 Sitra Working Paper. How Can Digital Therapeutics Help Europe.,
<<https://www.sitra.fi/app/uploads/2021/11/sitra-how-can-digital-therapeutics-help-europe.pdf>>
(2022).
- 76 Apps on Prescription: DTx Regulation in Europe - Sidekick Health,
<<https://sidekickhealth.com/news/apps-on-prescription-dtx-regulation-in-europe/>> (2022).
- 77 Devices., F. I. f. D. a. M. The Fast-Track Process for Digital Health Applications (DiGA) according
to Section 139e SGB V. A Guide for Manufactures, Service Providers and Users.,
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/MedicalDevices/DiGA_Guide.pdf
> (2022).
- 78 Alliances., D. T. Digital Therapeutics in the United Kingdom, <<https://dtxalliance.org/wp->

- [content/uploads/2021/06/DTA_DTx-Overview_UK.pdf](#)> (2022).
- 79 National Institute for Health and Care Excellence, U. Evidence Standards Framework for Digital Health Technologies., <<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/evidence-standards-framework/digital-evidence-standards-framework.pdf>> (2021).
- 80 Forum, I. M. D. R. “Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations”, <<https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-140918-samd-framework-risk-categorization-141013.pdf>> (2022).
- 81 Administration, t. T. G. Consultation: Scope of regulated software-based products, <<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consultation-scope-of-regulated-software-based-products-march-2020.pdf>> (2022).
- 82 (APACMed), T. A.-P. M. T. A. Digital Health Regulation In Asia-Pacific Overview And Best Practices, <<https://apacmed.org/content/uploads/2021/01/APACMed-Digital-Health-Regulation-in-APAC.pdf>> (2022).
- 83 (Singapore), H. S. A. Regulatory Guidelines for Software Medical Devices: A Life Cycle Approach, <<https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/announcements/regulatory-updates/regulatory-guidelines-for-software-medical-devices--a-lifecycle-approach.pdf>> (2022).
- 84 (Singapore), H. S. A. Regulatory Guidelines for Telehealth Products, <<https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-mdb/regulatory-guidelines-for-telehealth-products-rev-2-1.pdf>> (2022).
- 85 Labs, A. I. Akili Announces CE Mark Approval of EndeavorRx™ Digital Treatment for Children with ADHD — Akili Interactive, <<https://www.akiliinteractive.com/news-collection/akili-announces-ce-mark-approval-of-endeavorrx-digital-treatment-for-children-with-adhd>> (2022).
- 86 Labs, A. I. Topline Results from Shionogi Phase 2 Study in Japan Show Akili’s Digital Treatment Was Well-received and Improved Inattention Symptoms in Children with ADHD — Akili Interactive, <<https://www.akiliinteractive.com/news-collection/topline-results-from-shionogi-phase-2-study-in-japan-show-akilis-digital-treatment-was-well-received-and-improved-inattention-symptoms-in-children-with-adhd>> (2022).
- 87 Mahana Therapeutics Obtains CE Mark for Parallel™ in the UK, <<https://www.mahanatx.com/press/mahana-therapeutics-obtains-ce-mark-for-parallel-tm-in-the-uk>> (2022).
- 88 Wantedly. To spread the technology of "therapeutic apps" all over the world by CureApp (in Japanese), <https://www.wantedly.com/companies/cureapp/post_articles/169797> (2022).
- 89 U.S. Food and Drug administration. Product Code Classification Database., <<https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/product-code-classification-database>> (2021).

- 90 Pharmaceuticals and Medical Device Agency. Japanese Medical Device Nomenclature (JMDN), https://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index_jmdn.html (2021).
- 91 U.S. Food and Drug administration. DE NOVO CLASSIFICATION REQUEST FOR RESET, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN160018.pdf (2021).
- 92 Recovery Access Coalition Launches to Spotlight Urgent Need for Expansion of Treatment Options for People Living with Substance Use Disorder - Pear Therapeutics, <https://peartherapeutics.com/recovery-access-coalition-launches-to-spotlight-urgent-need-for-expansion-of-treatment-options-for-people-living-with-substance-use-disorder/> (2020).
- 93 U.S. Food and Drug administration. 510(k) summary for reSET-O, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/K173681.pdf (2021).
- 94 U.S. Food and Drug administration. 510(k) summary for Somryst, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K191716.pdf (2021).
- 95 U.S. Food and Drug administration. DE NOVO CLASSIFICATION REQUEST FOR EndeavorRx, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN200026.pdf (2021).
- 96 Nightware, Inc., <https://nightware.com/> (2021).
- 97 U.S. Food and Drug administration. FDA Permits Marketing of New Device Designed to Reduce Sleep Disturbance Related to Nightmares in Certain Adults., <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-new-device-designed-reduce-sleep-disturbance-related-nightmares-certain-adults> (2020).
- 98 U.S. Food and Drug administration. DE NOVO CLASSIFICATION REQUEST FOR NIGHTWARE KIT (APPLE IPHONE, APPLE WATCH, APPLE IPHONE CHARGING CABLE, APPLE WATCH CHARGING CABLE) https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN200033.pdf (2022).
- 99 Mahana Therapeutics, Inc., CLINICIAN INFORMATION Brief Summary Instructions for Parallel, https://uploads-ssl.webflow.com/5dc708e76ade63ce65f4b4da/5fcde2436c146fb12d30b1c_Mahana%20Parallel%20-%20Clinician%20Information%20Sheet.pdf (2021).
- 100 Mahana Therapeutics, Inc., PARALLEL™ Patient Directions for Use, https://uploads-ssl.webflow.com/5dc708e76ade63ce65f4b4da/5fcde266a55d7adb88e24bc_Mahana%20Parallel%20-%20Patient%20Direction%20for%20Use.pdf (2021).
- 101 Luminopia Home page, <https://luminopia.com/> (2022).
- 102 Xiao, S. et al. Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. *Ophthalmology* **129**, 77-85, doi:10.1016/j.optha.2021.09.001 (2022).
- 103 Administration, T. U. S. F. & Drug. FDA Authorizes Marketing of Virtual Reality System for Chronic Pain Reduction | FDA, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-virtual-reality-system-chronic-pain-reduction> (2021).

- 104 AppliedVR. AppliedVR (RelieVRx) Home Page, <<https://www.relievr.com/>> (2022).
- 105 Regulora Home Page, <<https://www.regulora.com/#efficacy>> (2022).
- 106 U.S. Food and Drug Administration. 510(k) summary for Regulora, <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K211463.pdf> (2022).
- 107 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書：C u r e A p p H T 高血圧治療
ア プ リ , <https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2022/M20220517001/230909000_30400BZX00100_A100_1.pdf> (2022).
- 108 Pharmaceuticals and Medical Device Agency. Review summary for the CASC system(in Japanese). <https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200911001/230909000_30200BZX00271000_A100_1.pdf> (2021).
- 109 Christensen, D. R. et al. Adding an Internet-delivered treatment to an efficacious treatment package for opioid dependence. *J Consult Clin Psychol* **82**, 964-972, doi:10.1037/a0037496 (2014).
- 110 Everitt, H. A. et al. Assessing telephone-delivered cognitive-behavioural therapy (CBT) and web-delivered CBT versus treatment as usual in irritable bowel syndrome (ACTIB): a multicentre randomised trial. *Gut* **68**, 1613-1623, doi:10.1136/gutjnl-2018-317805 (2019).
- 111 Campbell, A. N. et al. Internet-delivered treatment for substance abuse: a multisite randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* **171**, 683-690, doi:10.1176/appi.ajp.2014.13081055 (2014).
- 112 Gosling, J. A. et al. The GoodNight study--online CBT for insomnia for the indicated prevention of depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **15**, 56, doi:10.1186/1745-6215-15-56 (2014).
- 113 Masaki, K. et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med* **3**, 35, doi:10.1038/s41746-020-0243-5 (2020).
- 114 Kario, K. et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J* **42**, 4111-4122, doi:10.1093/eurheartj/ehab559 (2021).
- 115 Kollins, S. H. et al. A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* **2**, e168-e178, doi:10.1016/s2589-7500(20)30017-0 (2020).
- 116 Garcia, L. M. et al. An 8-Week Self-Administered At-Home Behavioral Skills-Based Virtual Reality Program for Chronic Low Back Pain: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Conducted During COVID-19. *J Med Internet Res* **23**, e26292, doi:10.2196/26292 (2021).
- 117 Christensen, H. et al. Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the GoodNight Study): a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* **3**,

- 333-341, doi:10.1016/s2215-0366(15)00536-2 (2016).
- 118 The TOVA Company. The Test of Variables of Attention (T.O.V.A.Â®), <<https://www.tovatest.com/>> (2021).
- 119 日本製薬工業協会. 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/lofurc000007zgn-att/pro.pdf>> (2021).
- 120 Bernd, L., Unützer, J., Callahan, C. M., Perkins, A. J. & Kroenke, K. Monitoring Depression Treatment Outcomes with the Patient Health Questionnaire-9. *Medical Care* **42**, 1194-1201 (2004).
- 121 Bastien, C. H., Vallières, A. & Morin, C. M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* **2**, 297-307, doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4 (2001).
- 122 Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L. & Ivers, H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* **34**, 601-608, doi:10.1093/sleep/34.5.601 (2011).
- 123 Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* **28**, 193-213, doi:[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4) (1989).
- 124 Francis, C. Y., Morris, J. & Whorwell, P. J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* **11**, 395-402, doi:10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x (1997).
- 125 Mundt, J. C., Marks, I. M., Shear, M. K. & Greist, J. M. The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *British Journal of Psychiatry* **180**, 461-464, doi:10.1192/bjp.180.5.461 (2002).
- 126 Buckenmaier, C. C., III et al. Preliminary Validation of the Defense and Veterans Pain Rating Scale (DVPRS) in a Military Population. *Pain Medicine* **14**, 110-123, doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01516.x (2013).
- 127 World, D. DVPRS 2.0 Pain Scale Chart for Service Personnel and Veterans, <<https://www.disabled-world.com/health/pain/dvprs-2.php>> (2020).
- 128 Nassif, T. H., Hull, A., Holliday, S. B., Sullivan, P. & Sandbrink, F. Concurrent Validity of the Defense and Veterans Pain Rating Scale in VA Outpatients. *Pain Medicine* **16**, 2152-2161, doi:10.1111/pme.12866 (2015).
- 129 Williamson, A. & Hoggart, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* **14**, 798-804, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x> (2005).
- 130 Efficacy and Safety of IBS Digital Behavioral Treatment (Regulora) - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04133519>> (2022).

- 131 Batterham, P. J. et al. Trajectories of change and long-term outcomes in a randomised controlled trial of internet-based insomnia treatment to prevent depression. *BJPsych Open* **3**, 228-235, doi:10.1192/bjpo.bp.117.005231 (2017).
- 132 Kollins, S. H., Childress, A., Heusser, A. C. & Lutz, J. Effectiveness of a digital therapeutic as adjunct to treatment with medication in pediatric ADHD. *npj Digital Medicine* **4**, 58, doi:10.1038/s41746-021-00429-0 (2021).
- 133 The Epworth Sleepiness Scale (ESS), <<https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>> (2021).
- 134 COLUMBIA-SUICIDE SEVERITY RATING SCALE (C-SSRS) Version1/14/09, <<https://vtspc.org/wp-content/uploads/2016/12/C-SSRS-LifetimeRecent-Clinical.pdf>> (2021).
- 135 Fadgyas-Stanculete, M., Buga, A.-M., Popa-Wagner, A. & Dumitrascu, D. L. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *J Mol Psychiatry* **2**, 4-4, doi:10.1186/2049-9256-2-4 (2014).
- 136 Europe, W. H. O. R. O. f. Tobacco use and mental health. Policy brief (2020), <<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2020/tobacco-use-and-mental-health.-policy-brief-2020>> (2020).
- 137 精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方に関する提言, <<https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t247-4.pdf>> (2021).
- 138 定型的（高強度）認知行動療法と簡易型（低強度）認知行動療法(大野裕), <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpm/52/9/52_KJ00008194964/_pdf-char/ja> (2021).
- 139 Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J. B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* **16**, 606-613, doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x (2001).
- 140 Association, A. P. Patient Health Questionnaire (PHQ-9 & PHQ-2), <<https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/patient-health>> (2022).
- 141 Ong, J. C., Arnedt, J. T. & Gehrman, P. R. in *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Sixth Edition) (eds Meir Kryger, Thomas Roth, & William C. Dement) 785-793.e784 (Elsevier, 2017).
- 142 Farrukh, A. Measurement of Pain and Related Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: The Use of Validated Pain Measurement Tools. *Gastrointestinal Disorders* **4**, doi:10.3390/gidisord4010004 (2022).
- 143 Jassi, A. et al. The Work and Social Adjustment Scale, Youth and Parent Versions: Psychometric Evaluation of a Brief Measure of Functional Impairment in Young People. *Child Psychiatry Hum Dev* **51**, 453-460, doi:10.1007/s10578-020-00956-z (2020).
- 144 Hartrick, C. T., Kovan, J. P. & Shapiro, S. The Numeric Rating Scale for Clinical Pain Measurement: A Ratio Measure? *Pain Practice* **3**, 310-316, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x> (2003).

- 145 administration., U. S. F. a. D. PDUFA VI: Fiscal Years 2018 - 2022 | FDA,
<<https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vi-fiscal-years-2018-2022>> (2021).
- 146 製薬企業での Patient Centricity に基づく活動の試み ,
<https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnlsts/18/0/18_119/pdf-char/ja> (2021).
- 147 The Economic Impact of Illicit Drug Use on American Society,
<<https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs44/44731/44731p.pdf>> (2021).
- 148 Bouchery, E. E., Harwood, H. J., Sacks, J. J., Simon, C. J. & Brewer, R. D. Economic costs of excessive alcohol consumption in the U.S., 2006. Am J Prev Med **41**, 516-524, doi:10.1016/j.amepre.2011.06.045 (2011).
- 149 United States Department of Health and Human Services. DETERMINATION THAT A PUBLIC HEALTH EMERGENCY EXISTS., <https://www.cms.gov/About-CMS/Agency-Information/Emergency/Downloads/October_26_2017_Public_Health_Declaration_for_Opioids_Crisis.pdf> (2021).
- 150 日本国語大辞典, 精. 精選版 日本国語大辞典 慢性疾患とは, <<https://kotobank.jp/word/慢性疾患-636689>> (2021).
- 151 注意欠如・多動症 (ADHD) 特性の理解 ,
<https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpm/57/1/57_27/pdf> (2021).
- 152 医療法人社団彩光会 . 医療法人社団彩光会 : 子どもの弱視治療 ,
<<https://www.katoganka.jp/treat/amblyopia.html>> (2022).
- 153 Sjöström, N., Hetta, J. & Waern, M. Persistent nightmares are associated with repeat suicide attempt: A prospective study. Psychiatry Research **170**, 208-211, doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.09.006> (2009).
- 154 米国における医療保険制度の概要 ,
<https://www.jetro.go.jp/ext_images/Reports/01/01168598c658e4b0/20210019.pdf> (2021).
- 155 therapeutics, P. Pear Therapeutics Announces New CMS HCPCS Code for Prescription Digital Behavioral Therapy Inclusive of All of Its Commercial Products - Pear Therapeutics, <<https://peartherapeutics.com/pear-therapeutics-announces-new-cms-hcpcs-code-for-prescription-digital-behavioral-therapy-inclusive-of-all-of-its-commercial-products/>> (2022).
- 156 Medicare Program; Medicare Coverage of Innovative Technology (MCIT) and Definition of “Reasonable and Necessary”, <<https://www.federalregister.gov/documents/2021/01/14/2021-00707/medicare-program-medicare-coverage-of-innovative-technology-mcit-and-definition-of-reasonable-and>> (2021).
- 157 平成 28 年度 厚生労働省医政局経済課 委託事業 医療機器の保険適用に関するガイドブック, <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000176118.pdf>> (2021).

- 158 特定保険医療材料の評価に関する建議書 ,
<<https://www.ipss.go.jp/publication/j/shiryoku/no.13/data/shiryoku/iryoku/603.pdf>> (2021).
- 159 医療機器の保険適用等に関する取扱いについて ,
<https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200207_05.pdf> (2021).
- 160 平成 30 年度 保険医療材料制度改革の概要 , <<https://www.jdta.org/wp-content/uploads/2020/01/20180404-3.pdf>> (2021).
- 161 令和 4 年度 保険医療材料制度改革の骨子 (案) ,
<<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000870619.pdf>> (2022).
- 162 厚生労働省保険局医療課 . 令和 4 年度診療報酬改定の概要 ,
<<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000954824.pdf>> (2022).
- 163 医療機器の保険適用について (平成 30 年 9 月掲載予定) ,
<<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000345680.pdf>> (2021).
- 164 令和 2 年度 保険医療材料制度改革の概要 ,
<<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603968.pdf>> (2021).
- 165 保険診療と保険外診療の併用について ,
<<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryoku/heiyou.html>> (2021).
- 166 未承認のプログラム医療機器を使用した医療技術の先進医療における取扱いの周知に
ついて, <<http://www.jaame.or.jp/mdsi/program-files/210406jimi.pdf>> (2021).
- 167 厚生労働省保険局医療課 . 医療機器の保険適用等に関する取扱いについて,
<<https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kyushu/000212815.pdf>> (2022).
- 168 医療機器政策室 , 厚 . 医 . 令和 4 年度診療報酬改定について ,
<<https://www.pmda.go.jp/files/000246919.pdf>> (2022).
- 169 Pear Therapeutics and PreferredOne Announce Broad Based Patient Access and Reimbursement
for reSET® & reSET-O® for People with Substance Use Disorder and Opioid Use Disorder - Pear
Therapeutics, <<https://peartherapeutics.com/pear-therapeutics-and-preferredone-announce-broad-based-patient-access-and-reimbursement-for-reset-reset-o-for-people-with-substance-use-disorder-and-opioid-use-disorder/>> (2020).
- 170 Digital Therapeutics: big pharma faces an identity crisis, <<https://eradigm.com/digital-therapeutics-big-pharma-faces-an-identity-crisis/>> (2021).
- 171 Somryst for Chronic Insomnia, <<https://www.sleepdoconsult.com/products/somryst-for-chronic-insomnia/>> (2021).
- 172 Frequently Asked Questions about EndeavorRx®, <<https://www.endeavorrx.com/faq/>> (2021).
- 173 Insight, M. Kids, Time To Play Your Medicine: Akili Prepares Launch Of EndeavorRx Video
Game For ADHD, <<https://medtech.pharmaintelligence.informa.com/MT144859/Kids-Time-To-Play-Your-Medicine-Akili-Prepares-Launch-Of-EndeavorRx-Video-Game-For-ADHD>> (2022).
- 174 NightWare - Professionals FAQ, <<https://nightware.com/professionals-faq/>> (2021).

- 175 AppliedVr. AppliedVR Renames Its FDA-approved Virtual Reality Therapeutic 'RelieVRx' and Announces Three-month Durability Study Results, <<https://www.prnewswire.com/news-releases/appliedvr-renames-its-fda-approved-virtual-reality-therapeutic-relievrx-and-announces-three-month-durability-study-results-301507776.html>> (2022).
- 176 Health, G. What to Know About Regulora, the FDA-Cleared Digital Therapeutic for IBS, <<https://www.goodrx.com/conditions/irritable-bowel-syndrome/fda-clears-regulora-ibs>> (2022).
- 177 医療機器の保険適用について（令和２年１２月掲載予定），<<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000693018.pdf>> (2021).
- 178 プログラム医療機器に係る診療報酬上の対応の検討について，<<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000762318.pdf>> (2021).
- 179 保健医療分野におけるICT活用推進懇談会 提言，<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000140306.pdf> (2021).
- 180 11/10 第２回未来投資会議 議事録，<<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/miraitoshikaigi/dai2/gijiyousi.pdf>> (2021).
- 181 平成30年度診療報酬改定に向けた医療技術の評価方法等について（案），<<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000149518.pdf>> (2021).
- 182 2017年1月11日 中央社会保険医療協議会 総会 第343回議事録，<<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000164214.html>> (2021).
- 183 第4回 医療・介護ワーキング・グループ 議事概要，<<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kisei/meeting/wg/iryoku/211025/211025minutes.pdf>> (2022).
- 184 中央社会保険医療協議会 保険医療材料専門部会 意見陳述資料，<<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000823147.pdf>> (2021).
- 185 イギリス及びスウェーデンの医療制度と医療技術評価，<https://dl.ndl.go.jp/view/download/digidepo_8328287_po_075305.pdf?contentNo=1&alternativeNo=> (2021).
- 186 株式会社日本総合研究所. 京都大学デジタルヘルスセミナー『治療用アプリ』の開発投資・産業育成を促進する海外政策～主に保険償還の観点から～（発表資料）.
- 187 Research and Markets. Global Substance Abuse Treatment Market Size., <<https://www.researchandmarkets.com/reports/4313320/global-substance-abuse-treatment-market-size>> (2021).
- 188 360 Research Reports. Global And United States Insomnia Market Industry Reports, <<https://www.360researchreports.com/global-and-united-states-insomnia-market-16293674>> (2021).
- 189 360 Research Reports. Global Irritable Bowel Syndrome Ibs Market Industry Reports.,

<<https://www.industryresearch.biz/global-irritable-bowel-syndrome-ibs-market-17927099>>

(2021).

謝辞

本研究を通じ、ご指導いただきました指導教員であり、本論文の主査であるご指導いただきました指導教員並びに本論文の主査である早稲田大学理工学術院教授の岩崎清隆先生に心より感謝申し上げます。大学院入学後、研究テーマを変更したり、何度も先生の研究室を訪れては、弱音ばかり言ってしまった時期もありました。先生が根気強く励まし、親身に相談にのってくれ、指導して研究を導いてくださったおかげで、研究を完遂させることができました。4年半辛抱強く研究を見守ってくださり、導いてくださり、本当にありがとうございました。

副査としてご指導いただきました宮田俊男先生にも、大変お世話になりました。研究指導、予備審査会、また、公聴会ではご助言を頂きましたこと、心より感謝申し上げます。

副査としてご指導いただきました村垣義浩先生にも心より感謝申し上げます。特に博士論文では、ソフトウェアで使われる用語等丁寧に教えてくださり、また、よりよい研究になるようアドバイスをいただきました。ありがとうございました。

副査としてご指導いただきました笠貫宏先生からは、研究指導では沢山のアドバイスやご意見、常に本質をつくようなご指摘、また論文の理論の構築をご指導いただき、大変感謝しております。温かく適格なアドバイスをいただけたこと、心より感謝申し上げます。

梅津光生先生には、いつも暖かく見守っていただき、研究だけではなく、人生や生き方に関するアドバイスもたくさんいただきました。研究室でお会いするたびに、優しく声をかけてくださり、本当にありがとうございました。また、一緒に卓球ができることを楽しみにしております。本当にお世話になりました。

専攻教員として多くのご指導をいただきました武岡真司先生、有賀淳先生、大和雅之先生、南部恭二郎先生、正宗賢先生には、授業や研究指導にて沢山のご指導を賜りまして本当にありがとうございました。心より感謝申し上げます。

弓場充先生には学生生活、また学位の取得に向けて多大なるサポートをいただきました。一緒に研究指導やゼミに参加できたこと、いつでも相談に乗ってくださったこと大変有難く思っております。ありがとうございます。

越後雅博さんには、論文の構成等についてアドバイスいただき、常に研究の進捗等気にかけてくださいました。心より感謝申し上げます。ありがとうございました。

共同大学院に入学するきっかけをつくってくださった斎藤正美さん、研究のテーマについて相談にのってくださった岩元真さん、本当にありがとうございました。

大学院生活、卒業後も励ましあい支えあい、いつも多大なるサポートをしてくださった9期生の織部祐介さん、栗田宣文さん、澤井健二さん、高橋彩来さん、高橋徹さん、長谷川健さん、松岡（キーロン）江美さん、元原将策さん、矢作和之さんのおかげで最後まで頑張ることができました。皆さんに大学院で出会えてことは、一生の宝です。これからも、医療機器について真剣に考えたり、飲みに行ったり、マラソンに出たり、一緒にいろ

んなことに取り組みましょう。本当にありがとうございました。

最後に、博士課程中、いつも応援をしてくれた両親、兄姉に心から感謝いたします。ずっと見守ってくれてありがとう。博士号の取得後もいろんなことにチャレンジしていこうと思います。次のステップに向けて頑張ります。

博士課程において、支えてくださった皆様に感謝申し上げます。本当にありがとうございました。

2022年7月

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院

共同先端生命医科学専攻

大野 真央

研究業績

| 種類別 | 題名、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月、連名者（申請者含む） |
|-----|---|
| 論文 | ○ 1) Comprehensive analysis of clinical studies and regulations of therapeutic applications in the United States and Japan, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, Accepted in July 2022, <u>Mao Ono</u> , Kiyotaka Iwasaki |
| 発表 | 1) 日米で承認された治療用アプリの臨床試験に関する研究 第 11 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2021 年 9 月、 <u>大野真央</u> 、岩崎清隆 |
| 発表 | 2) 治療用アプリの法規制に関する日米比較 第 22 回レギュラトリーサイエンス研究会 東京 2021 年 8 月、 <u>大野真央</u> 、岩崎清隆 |
| 発表 | 3) 治療用アプリの臨床試験に関する研究 2021 年度 医療機器の治験・臨床評価等説明会 東京 2022 年 1 月、 <u>大野真央</u> 、岩崎清隆 |