

令和3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
審査WG報告書

令和4年3月

審査WG座長 佐久間 一郎
東京大学大学院 工学系研究科

報告書目次

1. はじめに	1
2. 委員名簿	2
3. 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標（案）	5
4. 調査報告	
(1) 対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて	15
(2) 認知行動療法の概念と実際	17
(3) 精神医療分野や精神療法における評価・安全性の考え方	21
(4) 行動変容を伴う医療機器プログラムの目的に応じた対照群の設定方法の考え方	25
1) 基本的考え方	
2) 臨床試験におけるコントロール群の設定とシャムアプリの考え方	
(5) 行動経済学と行動変容・ナッジ	35
(6) 精神分野における医療従事者の役割について	43
(7) 行動変容医療機器プログラムの審査における課題	45
(8) 行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する要素の解析	47
5. 参考資料	
(1) 第一回～第五回班会議議事概要	49
(2) 合同検討会報告資料	75
(3) 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における議論の概要	77
(4) 精神科領域における安全性の考え方	89
(5) 本邦及びFDA 認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況	95

はじめに

近年、スマートフォン等を利用した患者の行動変容を伴う医療機器プログラムの開発が活発であり、その効果や産業的な発展が期待されている。しかしながら、その性能評価の手法の立案は難しく、開発者は本邦の医療機器規制への対応が難しいと考えている場合も多く、開発促進の妨げになっていると思われる。そこで、本研究班では、昨年度このような医療機器プログラムの評価指標を検討するための準備的な検討として、行動変容を伴う医療機器プログラムに関し、想定される審査における論点を検討する上で必要となる情報を調査し、分析を行った¹⁾。

医療機器プログラムは物理的介入を伴わないことから、リスクがないと考えられがちであるが、行動変容を伴う医療機器プログラムの一部には、その対象疾患や、治療効果の発現原理によってはリスクが明らかに存在する場合もある。この点についても本報告書では言及している。

患者の行動変容を伴う医療機器プログラムといっても、医療機器として評価すべきものはその有効性、安全性、品質であることには何ら違いはない。しかしながらその効果発現の原理や、医療上の位置づけを理解し、説明するためには一定の論点整理をしておく必要がある。本年度は昨年度の調査結果を基礎として、行動変容を伴う医療機器プログラムに関する特徴的な点を話し、評価指標案の作成を行った。また、報告書には、これに加えて、評価指標案を理解し、活用するうえで参考となる事項に関する解説を掲載し、さらに行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する要素の解析をするうえでの種々の論点に関する議論を掲載した。

本評価指標案が、今後医療機器ソフトウェアの一分野としてその発展が期待される、生活習慣病の治療や、認知行動療法の効果の向上に寄与する患者の行動変容を伴う医療機器プログラムの研究開発の効率化と、優れた有効性、安全性、品質を持つ製品の臨床への展開推進の一助となれば幸いである。

行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ座長
佐久間 一郎

参考文献

1) 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、令和3年3月

(https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/R2_koudouhenyou_report.pdf)

令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会（厚生労働省）／
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会

行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ 委員名簿

座 長：佐久間一郎 東京大学大学院工学系研究科付属医療福祉工学開発評価研究センター
バイオエンジニアリング専攻 教授

委 員（五十音順）：

菊地俊暁	慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 専任講師
後藤 励	慶應義塾大学大学院 経営管理研究科／健康マネジメント研究科 教授
鈴木孝司	公益財団法人医療機器センター 認証事業部 審査役
田村雄一	国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター（肺高血圧症センター） 国際医療福祉大学医学部 循環器内科学 教授

厚生労働省：

関野秀人	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
高畑正浩	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 課長補佐
福田悠平	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査管理室長
立野陽子	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官
安増孝太	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 医療機器審査調整官
村上まどか	医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官
三宅晴子	医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 危害情報管理専門官
小林奉文	医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 薬事監視第一係長
福永雅樹	医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 係員

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

岡崎 譲	プログラム医療機器審査室長
加藤健太郎	プログラム医療機器審査室 審査専門員
小志戸前葉月	プログラム医療機器審査室 審査専門員
江面崇智	プログラム医療機器審査室 審査専門員
古森亜矢	プログラム医療機器審査室 テクニカルエキスパート
片山 宏	医療機器審査第一部 主任専門員（審査相談・臨床医学担当）
小野寺陽一	医療機器調査・基準部長
郭 宜	医療機器調査・基準部 医療機器基準課長
今川邦樹	医療機器調査・基準部 医療機器基準課 基準専門員

国立医薬品食品衛生研究所（審査 WG 事務局）：

齋島由二	医療機器部長
岡本吉弘	医療機器部 性能評価室長
迫田秀行	医療機器部 第二室 主任研究官

経済産業省 商務情報政策局 商務・サービスグループ（オブザーバー）：

廣瀬大也	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室長
岡崎健一	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐（総括）
加藤二子	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
小関義彦	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
藤原崇志	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
新倉奈々	ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 係員

オブザーバー（五十音順）：

新木和孝	日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹
交久瀬善隆	日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹
栗原宏之	日本医療研究開発機構 創薬戦略部 規制科学推進課 課長代理
河野 健	日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 課長
近藤昌夫	大阪大学大学院 薬学研究科 附属創薬センター 教授
鈴木友理子	日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部 ヘルスケア研究開発課 課長
鎮西清行	産業技術総合研究所 健康医工学研究部門 副研究部門長
峯田浩司	日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主査
山際康基	日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 主査
湯浅浩司	日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 課長

行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標（案）

行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標（案）

1. はじめに

近年、Internet of Things (IoT) 技術の発展に伴い、スマートフォン等を利用し、個々の患者の行動や思考のパターンに応じて情報を提供することで、従来と異なる習慣づけやアウトカムをもたらす医療機器プログラムの開発が活発に進められている。行動変容の手段としては、心理的アプローチ（認知行動療法ほか）、運動療法や栄養指導等が挙げられる。我が国においては、超高齢化社会に向けた健康寿命の延伸や国内医療機器産業の活性化等が国家的戦略として提唱されており、このような行動変容を伴う医療機器プログラムの効果や新規産業としての発展が期待されている。

現在開発中の行動変容を伴う医療機器プログラムとしては、糖尿病、高血圧、非アルコール性脂肪肝炎、アルコール健康障害等の生活習慣病、がん、睡眠障害、認知症等の患者に適用する製品が挙げられる。しかし、心理療法等を用いて行動変容を促す医療機器プログラムは新しい分野の製品であり、その開発においては、表示する情報の内容のみでなく、情報を表示するタイミングや方法、文化的背景も有効性に影響する可能性が示唆されており¹⁾、有効性・安全性に関わる因子の特定が困難である。また、その評価に際しては、既存治療等の併用療法の有無、比較対照の設定方法、治療効果の発現時期と持続性を見込んだ評価期間、再介入時の有効性、ユーザーインターフェースにカスタマイズ機能を搭載した場合の振れ幅等を考慮する必要がある。承認申請においては、有効性・安全性を示す事項を承認申請書に記載するが、上述の理由から記載すべき事項が明確に定まっているわけではない。また、評価結果から導かれる使用目的又は効果の範囲にも注意が必要である。さらに市販後もソフトウェアアップデートや製品改良に伴う変更手続き、患者データ等の取り扱い等にも留意する必要がある。

米国 Food and Drug Administration (FDA) は「医療機器ソフトウェア機能及びモバイル医療アプリケーションに関する指針(2019)」等、各種の関連ガイダンスを発行しており、ドイツでは2019年の法改正により低リスクの医療機器プログラムを対象としたファストトラック制度を制定し、既に12品目を仮保険償還の対象にする等、海外では医療機器プログラムの早期実用化を支援する行政的施策が講じられつつある。

そこで本評価指標では、当該分野の適切な発展に寄与することを目的として、我が国固有の医療環境を考慮した上で、行動変容を伴う医療機器プログラムに求められる安全性、有効性、ユーザビリティ等に関する評価の留意点を取りまとめた。

2. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、以下のとおりとする。

(1) 患者等

当該製品を治療目的で使用する患者や、自身の疾病予防のために使用する健常者

(2) 医療者

医師、看護師、保健師等

(3) 一次予防

生活習慣を改善して健康を増進し、生活習慣病等の発症を予防すること。発症前の健常者に対して、疾病の原因と考えられる要素の除去や忌避に努め、健康を増進を図って疾病の発生を防ぐ等の予防措置を講じること。

(4) 二次予防

疾病の早期発見、早期治療を行うことにより、疾病の重篤化を防ぐこと。発症した患者を可能な限り早期に発見し、早期治療を行い、疾病の進行を抑え、重篤化しないように努めること。

(5) 三次予防

発症後、必要な治療を受け、機能の維持・回復を図ると共に、再発や合併症の発症を予防すること。疾病が進行した後、後遺症治療、再発防止、残存機能の回復・維持、リハビリテーション、社会復帰等の対策を講じ、実行すること。

(6) 心理療法

対話等の言語的又は非言語的な交流と介入により、認知や情緒、行動等の心理的側面に変容をもたらす、症状や苦痛を改善・緩和する治療法を指す。精神療法とほぼ同義で用いている。

(7) 認知行動療法、認知療法、行動療法

認知行動療法とは、認知的偏りや非適応的行動を検証し、認知再構成法等の認知的アプローチ、行動活性化や曝露療法等の行動的アプローチによって認知や行動の修正を行い、気分の改善や具体的な問題の解決、対処能力の向上や再獲得を図る治療法を指す。

認知行動療法は、歴史的な変遷の下、異なった理論体系を背景にした認知療法と行動療法の要素が融合した治療法である。認知療法とは、認知理論に基づく認知的側面への介入により変容を促す治療法である。行動療法とは、学習理論に基づいた行動の分析や制御の促進によって精神状態を変化させる治療法である。

(8) 行動変容

疾病の予防・治療等を支援するために、個々の患者等の情報を処理し、得られた結果を適切な情報として提示する、若しくはそれを活用した心理療法等により介入し、日常の生活習慣を含めた行動を変化させることで、臨床的に意義のある効果をもたらすこと。

(9) 主観的評価

本評価指標において「主観的評価」とは、被験者の状態に関して被験者自身又は代理者による

回答を記すことによる評価、若しくは被験者の回答に基づく医療者の評価、さらには医療者が被験者を観察した評価である。同じ主観的評価の範疇であるが、医学的な専門性を持たない被験者や代理者が記した評価と、医療者の評価とはその特性が異なることに留意する必要がある。一方、「客観的評価」とは、被験者や評価者の判断の影響を受けない、定量的な検査結果等を用いた評価である。

3. 本評価指標の対象

本評価指標は、「医師の指導の下で使用され、個々の患者等に応じて情報提供することで患者等の行動変容を促す医療機器プログラム」を対象とする。非医療機器であるヘルスケア製品に相当する製品は本評価指標の対象外であるが、一次予防を目的とした製品のうち、医療機器に該当する製品は対象となり得る。一方、二次予防及び三次予防については、疾病の徴候の検出や疾病の進行の抑制、機能の維持等、診断、治療の側面があるため医療機器に該当し、本評価指標の対象となり得るものと考えられる。なお、患者等の行動変容を伴わずに治療効果を発揮することを意図する製品、並びに診断のみに基づき行動変容を伴わず受診勧奨を行うプログラムは本評価指標の対象外とする。

その他の機能を有する医療機器プログラムや、行動変容を伴う医療機器プログラムの機能を含む有体物の場合は、プログラムの該当する部分について本評価指標を参照することを推奨する。なお、医療機器プログラムの該当性の判断については、「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」²⁾を参照の上、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課又は医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部 SaMD 一元的相談窓口にご相談することが望ましい。その他にも、厚生労働省が公開している「医療機器プログラム事例データベース」も参考となる³⁾。

4. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しいデジタル技術を対象とすると共に、行動変容を伴う医療機器プログラムを取巻く状況も日々変化していることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や医療現場での知見の集積等を踏まえて改訂されていくべきものであり、承認申請内容に対して、拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドライン等も参考にすること。

5. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

- 1) 設計開発の経緯、品目の仕様、開発機器の原理（アルゴリズムを含む）、対象疾患、使用目的又は、効果、類似品の国内外での使用状況、使用場所、使用方法等を明らかにすること。

2) 以下の事項について明らかにする必要がある。

① 対象疾患、想定される使用者の範囲とその要件

- ・ 対象とする疾患やその重篤度等
- ・ 使用者については、患者等若しくは医療者又はその両者の別
- ・ 使用者の要件及び使用に適さない患者又は医療者

② 使用目的又は効果

- ・ 予防（二次予防、三次予防）、治療等の別

③ 臨床的位置づけ

- ・ 開発コンセプト（当該疾患の治療の中で、本品が介入し解決する課題及びその達成手段）
- ・ 介入内容、介入する治療段階及び介入頻度
- ・ 既存治療法等（薬物療法、心理療法、ガイドラインに基づいた個々の患者に応じた医療的指導、患者教育等のいずれか若しくはこれらの組み合わせ）との併用（上乘せ）、補完・代替（置き換え）、又は新規治療アプローチの別
- ・ 上記項目も考慮した上での現状の診療・治療法と製品との差分

④ 使用方法

- ・ 医療機器プログラムの提供方法
- ・ 患者等に提供されるセンサ等プログラム以外の機器、又は医療者用に提供されるプログラム及び機器の有無
- ・ 患者等に提示される情報と、医療者に提示される情報の内容
- ・ 医療者の関与方法
- ・ 操作マニュアル等の文書化とその内容（故障時の対応を含む）

⑤ 原理

行動変容を促すシナリオ、指示の決定フローチャートや判断基準等、有効性・安全性に影響する要素や根拠の詳細、根拠とする診療ガイドライン等

⑥ プラットフォームの OS、製造業者により開発されたソフトウェア部品以外の使用するアプリケーションソフトウェア及びソフトウェア部品

⑦ 共存する他のソフトウェアとの干渉の有無

⑧ モバイル機器やセンサ等、併用する機器の要件

3) 行動変容を伴う医療機器プログラムについては、以下の事項を参考として、有効性・安全性に影響する項目を明示する必要がある。それぞれの項目について、具体的なデータ又はその他の科学的根拠等をもって明らかにすること。

① 提示される心理療法等の根拠

- ・ これまでに有効性について検証されたことのない新規手法が含まれる場合
その手法を用いることの適切性について説明すること。何らかの文献報告がある場合にはそれも提示すること。
- ・ 標準治療や治療ガイドラインに基づく場合

標準治療や治療ガイドラインに基づく場合であってもサロゲートエンドポイントを使用し評価する際は、その適切性を示すこと。臨床的な位置づけが確立していないパラメータを使用する場合は、その適切性の科学的根拠を明示すること。

- ・ 検証的臨床試験で有効性が確認されている場合

疾患ガイドラインには記載されていないものの、既に当該疾患領域で認知されている方法や、有効性についての検証試験が行われている場合は、その文献情報を提示すること。

② 患者等の行動変容を促す機能の仕様

- ・ ユーザーインターフェース
- ・ 出力するメッセージの表現
- ・ 提示する情報の選択や表示のアルゴリズム

③ 開発時に当該製品の機能設計・性能評価・検証等に用いられたデータの品質

開発時に当該製品の機能設計・性能評価・検証等に用いられたデータの品質を評価すること。製品の目的に合致しない、偏った対象者、網羅性に欠ける方法で収集されたデータ等を用いた場合は、汎化性に欠けるプログラムとなる可能性があることに留意すること。

(2) 非臨床試験に関する事項

「行動変容を伴う医療機器プログラム」の安全性等について、以下の事項を参考として評価すること。なお、本評価指標では、製品に含まれるセンサ等の有体物については言及しないが、認証基準等も参考に、別途適切に評価する必要がある。

1) プログラム部分の評価

意図したとおりにプログラムが動作することを評価すること。

2) 安全性に関する評価

開発機器の特性を踏まえて、適切に評価すること。

① 品質マネジメント、リスクマネジメント⁴⁾

ソフトウェアライフサイクルプロセス^{5), 6)}について評価すること。

② サイバーセキュリティ⁷⁾

開発機器の特性に応じて、想定されるサイバーリスクを明確化し、最新のセキュリティ基準・規格に応じた適切な対策が講じられていることが望ましい。

③ 個人情報保護

臨床情報を取得する機器にあつては、その取得する範囲と目的を特定し、患者等の同意を得ること。また、必要な個人情報保護の対策が講じられていること。臨床情報を保存する機能を有する機器にあつては、情報の保管や廃棄の際の取り扱いについても考慮されていることが望ましい。

④ 情報セキュリティ

患者等のデータを保管するためにサーバーやクラウド等を利用する場合は、最新の技術に照らし合わせ、適切な対策がなされていることを確認すること。また、情報取扱についての社内ルールを規定し徹底すること。また、市販後の脅威の監視と対応体制を明記されていることが望まし

い。

(3) 臨床評価に関する事項

1) 臨床試験（治験）の必要性の考え方

臨床評価に関する資料の必要性については、個々の医療機器プログラムの特性、非臨床で評価できる範囲等を基に総合的に判断されることから、医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。⁸⁻¹⁰⁾

現時点において、行動変容を伴う医療機器プログラムを対象とした承認基準は存在しない。また、行動変容を伴う医療機器プログラムについては、承認前例が限られると共に、その有効性・安全性を非臨床試験のみで評価することが難しいため、臨床試験成績に関する資料の必要性が高いと考えられる。

2) 臨床試験（治験）のデザイン

臨床試験の実施にあたっては、5/(1)/2)/③項「臨床的位置づけ」に基づき、まずは二重盲検ランダム化比較試験の実施要否について検討すること。また、優越性又は非劣性の検証を選択した理由の適切性について確認すること。

対照群の設定にあたっては標準治療、既存の行動変容を伴う医療機器プログラム、シムアプリ等の要否を適切に検討し、臨床的有効性のエビデンスを構築すること。また、効果の持続性について評価するために必要な観察期間を設けること。

評価項目の設定については、可能な限り広く認知された標準的な客観的指標を用いること。対象とする疾患等、行動変容を伴う医療機器プログラムの臨床的位置づけによっては、主観的指標^{11, 12)}を用いざるを得ない場合があるが、その際は評価すべき内容に応じて可能な限り信頼性・妥当性が検証されている、若しくは当該診療領域において標準的に広く受け入れられている適切な指標を選択すること。選択した指標を用いて評価する際は、治験全体のデータの質を向上させるために適切なトレーニングや回答方法の説明等を実施し意図したデータを収集すると共に、得られた成績の正確性、再現性、妥当性等について注意深く検討する必要がある。可能であれば、副次評価項目等として客観的な指標を用いて評価することが望ましい。

試験デザインについては、個々の医療機器プログラムの特性を十分に検討した上で、症例数、実施期間、対照群、及び行動変容のアウトカムの特性を考慮した有効性の指標となる臨床的意義がある変化量等を設定すること。

個々の医療機器プログラムの臨床試験デザインについては、以下の項目について考慮すること。

① シムアプリ

シムアプリを使用する場合には、パイロットスタディー等でシムアプリの盲検性が適切に確保されていることを確認すること。その際、プラセボ効果の影響や群間差についても考慮すること。シムアプリの作成には困難を伴うことが多いと考えられるため、PMDA との相談を活用して試験プロトコルについて検討することを推奨する。

② プラセボ効果

二重盲検ランダム化比較試験の実施が困難な場合、可能な限り、プラセボ効果の影響を受け難い評価項目を選択すること。プラセボ効果が排除できない評価項目を使用する場合は、臨床的位置づけに立ち戻り、副次評価項目も含めた試験デザイン全体として評価することも考えられるが、具体的内容についてはPMDAの相談を活用することを推奨する。

3) 臨床成績に影響する事項

① 人種や文化的背景の影響

海外における使用実績や、臨床試験成績がある製品であっても、行動変容を伴う医療機器プログラムにおいては、人種差のみならず、宗教、道徳観、生活環境等の文化的背景が有効性に影響し得ることを考慮し、必要に応じて国内において臨床試験を実施すること。また、世代の違いによる影響や、地域性の影響についても評価することが望ましい。

② 開発時期や臨床試験が実施された年代の影響

評価された時代背景が有効性・安全性へ与える影響について評価すること。例えば、10年前に開発された製品を承認申請する場合や、疾患ガイドライン等が改訂された場合は、性能に及ぼす影響の有無、当該機器の臨床的位置づけについて再評価する必要がある。

③ 患者アドヒアランスへの影響

行動変容を伴う医療機器プログラムは、継続的に使用することで効果を発揮するものもあると考えられることから、使用継続率に影響し得る要素も、当該機器の臨床成績に影響する可能性があることに留意すること。例えば、以下のような項目が挙げられる。

- ・ フォントや背景色等、ユーザインターフェース
- ・ 出力するメッセージの表現
- ・ 方言やキャラクター等、嗜好に依存する事項

④ ユーザインターフェースのカスタマイゼーション

患者等がカスタマイズ等できる仕様を含む場合はその範囲を明らかにすると共に、その影響について評価すること。

⑤ 第三者との比較や交信の取扱い

医療機器プログラム上で患者等が他の患者等と交信したり、達成状況等を比較したりする機能を含む場合は、その有効性だけでなく、安全性や適切性についても検討すること。ピアサポートは、属する集団によって有効性・安全性に差が生じ得ることも留意すること。

⑥ 既存治療終了後の延長効果と開発機器の効果の区別

当該医療機器プログラムの臨床的位置づけによっては、既存療法を完了、中止等した際の延長効果を考慮した上で、標榜する有効性が適切に評価されていることを示すこと。

4) 安全性に関わる事項

① リスクの高い疾患を対象とする際の留意事項

臨床上許容できないハザードが存在し得る製品に関しては、確実なアウトカムとリスク評価が必要となる。適応対象となる患者等に対し、不適切な介入（例えば、高齢者に対する過度の運

動、食事制限がある患者等に対する不適切な食事指導等)によるリスクについて検討し、製品の仕様や注意喚起の方法等も踏まえたリスクアセスメントを実施することが重要である。特に、うつ病や糖尿病等のリスクの高い疾患を対象とする医療機器プログラムの場合、不適切な情報介入が行われると生命に関わる場合がある。

6. 市販後に留意すべき事項

本評価指標は、承認審査に係る留意事項を取りまとめるものであるが、承認後に予見される医療機器プログラム特有の課題について、付言する。

1) 一部変更承認申請・軽微変更届出の取扱い

医療機器プログラムでは、プラットフォームのOSやセンサを含めた併用機器の更新又は改良が必要となる場合がある。変更手続きについては、平成29年7月31日付け薬生機審発0731第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「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」¹³⁾を参照の上、適切に対応すること(別添参照)。

2) 一部変更承認申請の必要性の判断

有効性・安全性に影響する変更がある場合は一部変更承認申請を行う必要がある。有効性・安全性に影響する事項は製品毎に異なることから、開発段階から何がその医療機器プログラムの有効性を規定する因子かについて検討、把握しておく必要がある。判断に悩む場合は、適宜PMDAに相談することを推奨する。

なお、5/(1)/3)/①項「提示される心理療法等の根拠」として用いた診療ガイドライン等に変更があった場合には、当該医療機器プログラムの有効性・安全性への影響を検討して判断すること。

3) 変更計画確認手続き制度 (Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice, IDATEN) について

市販後に当該機器の性能向上が可能となる場合も考え得る。連続的又は高頻度の改良を計画する場合は、当該制度¹⁴⁻¹⁵⁾の利用についても検討する選択肢がある。

4) 臨床評価が必要な変更の範囲

診療ガイドライン等の更新に伴い新たな臨床評価を必要とする変更を行う場合は、5/(3)/1)項「臨床試験(治験)の必要性の考え方」に準じて臨床試験を実施すること。変更目的や変更内容に応じて、必要なデータパッケージは初回申請時と異なることもある。

参考資料

- 1) 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 令和3年3月
- 2) 令和3年3月31日付け薬生機審発0331第1号、薬生監麻発0331第15号「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」
- 3) 厚生労働省ホームページ「医療機器プログラムについて」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000179749_00004.html
- 4) ISO 14971:2007 Medical devices — Application of risk management to medical devices
- 5) IEC 62304:2006/Amd 1:2015 Medical device software — Software life cycle processes
- 6) JIS T 2304:2017 医療機器ソフトウェアソフトウェアライフサイクルプロセス
- 7) 平成30年7月24日付け薬生機審発0724第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知、薬生安発0724第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知「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」
- 8) 平成17年2月16日付け薬食機発第0216001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- 9) 平成20年8月4日付け薬食機発第0804001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」
- 10) 平成29年11月17日付け薬生機審発1117第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知、薬生安発1117第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知「医療機器の「臨床試験の試験成績に関する資料」の提出が必要な範囲等に係る取扱い（市販前・市販後を通じた取組みを踏まえた対応）について」
- 11) 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～ 2016年6月 日本製薬工業協会 データサイエンス部会 タスクフォース7
- 12) Guidance for Industry Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims, 2009年12月 FDA
- 13) 平成29年7月31日付け薬生機審発0731第5号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「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」
- 14) 令和2年8月31日付け薬生機審発0831第14号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「医療機器の変更計画の確認申請の取扱いについて」
- 15) 令和2年10月30日付け事務連絡「医療機器の変更計画の確認申請に関する質疑応答集（Q&A）について」

市販後変更手続き及び変更計画確認手続き制度（IDATEN）の留意点

変更計画確認手続き制度（IDATEN）¹⁴⁻¹⁵を利用する場合、並びに市販後に一部変更申請・軽微変更を行う際は、以下の事項を参考として、必要な情報を記載すると共に、適切な評価を行うこと。

① 市販後の収集データに基づいた改良

市販後に収集した RWD を解析し、当該機器の性能変更を用いる場合には、改良モデルの開発時に使用するデータの品質と同様に、収集されたデータの適切性、過学習の可能性を考慮すること。

なお、改良時に使用する市販後に収集されたデータについては、開発利用に関する患者等の同意を得る必要があることに留意すること。

② OS のアップデート及び併用機器の更新に伴う変更

プラットフォームの OS やセンサを含めた併用機器の更新又は改良が開発機器の有効性・安全性に及ぼす影響について評価すること。なお、それらの更新に伴って当該機器が正常に作動するために行った変更は一部変更承認申請を要しない。

③ 疾患ガイドラインの更新に伴う変更

標準治療や併用治療等が更新される可能性を踏まえて、当該プログラムの位置づけ、標準療法との関係性について明確化しておき、ガイドラインの変更に伴う当該プログラムの有効性・安全性への影響を検討し、必要に応じてプログラムの改修を行うこと。この改修が臨床アウトカムに影響を及ぼす場合は一部変更承認申請をすること。

④ 有効性に影響するアルゴリズム自体の変更

新旧アルゴリズムの相違点を明示した上で、アルゴリズムの改良が当該機器の有効性・安全性に及ぼす影響を明らかにすること。医療機器プログラムにおいては、プログラムの全容を明示することは難しいこともあるが、有効性・安全性に影響する要素が明確化されていることが望ましい。

調査報告(1)

対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて

対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて

東京大学 大学院工学系研究科 医療福祉工学開発評価研究センター
佐久間 一郎

本報告書で対象とする医療機器プログラムは、評価指標案にあるように：

「医師の指導の下で使用され、個々の患者に応じて情報提供することで患者の行動変容を促す医療機器プログラム」を対象とする。一次予防を目的とした製品のうち、医療機器に該当する製品は、本評価指標の対象となり得るが、非医療機器であるヘルスケア製品に相当する製品は、本評価指標の対象とならない。一方、二次予防及び三次予防については、疾病の徴候の検出や疾病の進行の抑制、機能の維持等、診断、治療の側面があるため医療機器に該当し、本評価指標の対象となり得るものと考えられる。なお、患者の行動変容を伴わずに直接的な介入により治療効果を発揮することを意図する製品、並びに診断のみに基づき行動変容を伴わず受診勧奨を行うプログラムは対象外とする。」

としている。

ここで一次予防を目的とした製品のなかで、健常者を対象として健康を維持するために使用するヘルスケア製品に相当する製品を対象としなかった趣旨は、医薬品医療機器等法に示されている「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」に相当しないという点にある。本報告書で対象とする医療機器プログラムの例としては、糖尿病、高血圧、非アルコール性脂肪肝炎、アルコール健康障害等の生活習慣病、がん、睡眠障害、認知症等の患者に適用する製品が挙げられる。しかし、心理療法等を用いて行動変容を促す医療機器プログラムは、新しい分野の製品であり、本評価指標案の対象であるかどうかを明確に判別することは難しい。例えば、米国FDAはADHD（注意欠如・多動症）治療用ゲームを医療機器として承認している¹⁾。しかしこれは、直接的な介入により治療効果を発揮することを意図する製品ではなく、行動変容をもたらしているわけではない。したがって本ワーキンググループでは、この製品は行動変容を促す医療機器プログラムの対象外とした。一方不安障害の治療目的で行われる、暴露療法は、不安や苦痛を克服するため、患者が恐怖を抱いている物や状況に対して、安全を担保した上で直面させることで、望ましい認知・行動の習得を目指す治療であることから、行動療法に分類される。患者が恐怖を抱いている物や状況を仮想現実技術により安全に患者に提供し暴露療法を支援する医療用ソフトウェアは、行動様式を変容させることを意図している暴露療法に関するものと考えられることから、患者の行動変容を伴う医療機器プログラムと位置付けられる。

このように、本評価指標案に該当する製品かどうかの判断は、製品が意図する機能、その機能実現原理に基づき行わなければならないが、本評価指標案での考え方が適用できるかどうかを含め、開発にあたっては、本評価指標案の考え方を参考に、開発する医療機器プログラムの機能や臨床的位置づけ、実現する機能による治療原理に関する明確な説明資料を準備し、早期にPMDAに相談することが推奨される。

- 1) <https://www.endeavorrx.com/treatment/>
- 2) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd>

調査報告(2)

認知行動療法の概念と実際

認知行動療法の概念と実際

慶應義塾大学医学部

菊地 俊暁

1. 認知行動モデルと認知行動療法

なんらかの精神疾患を有している時や、心理的な強いストレスが加わっている状況の中では、通常行えている外的・内的な事象を的確に把握した上で判断するという情報処理が十分に機能しなくなり、また適切に行動することが困難になる。例えば、うつ症状が強い時には「認知の歪み」と呼ばれる物事の捉え方の偏りが見られ、結果として悲観的な思考に陥り、非適応的な行動や抑うつ気分・不安などの不快な気分が引き起こされる。不安症状が強い時には危険に対する過剰な反応や自己・周囲の援助に対する否定的な思考が見られ、状況や物事を回避する行動面での問題が出現する。結果、日常生活に影響を及ぼすこととなる。

認知行動療法は、上記の認知や行動の問題に焦点を当てた認知行動モデルと呼ばれる相互の関連を基盤に置きながら、患者と治療者との間で問題を解決していく精神療法の一つである。それにより、適切な情報処理の機能を回復あるいは向上させ、気分の改善や行動の変化を促進し、患者自身の問題対処能力を伸ばしていくことで、精神疾患の改善やストレス対処能力の向上を図っていくことが目標となる。

2. 認知行動療法の概要

定型的な認知行動療法は、上記の目標を到達させることを前提とした目標志向型の短期精神療法であり、医療として実施されることが前提となる。原則として週1回、1回30-50分（疾患によっては最大90分）、計10-16回を目安に治療が行われる。また、再発予防の目的で規定の回数を終えてから数回追加して行う場合もある。

10-16回を通した治療全体の構造としては、①治療の導入、②問題への取り組み、③終結と再発予防、という3つに大別することができる。①の導入初期において実際に行う内容としては、まず問題点や長所などの情報を収集して症例のみたてを行い、治療方針を立てる「症例の概念化」と呼ばれるプロセスがある。そして自分の置かれている状況や気分、そしてどのようなことを考えているのか（認知）、どのように振る舞っているか（行動）についてモニタリングしていく。その上で②の具体的な問題への取り組みに移っていき、認知面や行動面にアプローチしていく。

認知的アプローチの代表的な技法として、物事の捉え方に偏りがいないか、あるいは非適応的な行動に至っていないかを検証し、認知の修正を試みる認知再構成法がある。特にコラム法と呼ばれるような、1)状況、2)気分、3)思考（自動思考）、4)根拠、5)反証、6)適応的思考、7)気分変化、という情報に整理して用紙に記載していく手法がよく用いられており、厚生労働省のホームページにも上記7つの分類を基本としたコラムが掲載されている（<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/kokoro/dl/03.pdf>）。

行動的アプローチには行動活性化や曝露技法などがあり、無意識に行われている行動を意識す

ること（モニタリング）から始まり、問題となっている行動に着目して変化させる計画を立てていく。そしてその分析や計画に基づき行動を遂行し、不適切な行動から適切な行動へと行動変容を生じさせていく。その結果として行動全般が活性化される、あるいは回避などの問題となる行動が減少するといったプロセスを経て、抑うつ気分や不安の変化、また問題解決を図っていく。

これらの認知的・行動的な治療アプローチを、症例の概念化に基づき個人の状態や病態に合わせて組み合わせ、治療を構築していき、最終的には気分の改善や具体的な問題を解決していき、また対処能力の向上や再獲得を目指す。③の終結と再発予防においては、治療全体の振り返りを行い、習得した技法や変化した症状や状態を確認し、再発予防や今後の生活の中で生かしていくための方法について検討して終了となる。

3. 認知行動療法の実際

10-16の各回の治療においては、30-50分の中で、①状態の確認、②前回の振り返りと課題（ホームワーク）の確認、③今回取り扱う話題（アジェンダ）の決定、④アジェンダに基づいた問題へのアプローチ、⑤次回までの課題（ホームワーク）設定、⑥まとめとフィードバック、という構成で治療が進められる。

アジェンダとは、各回で取り扱うべき日常生活上の困難な事象であり、セッションを進めていく上で中心となる議題である。このアジェンダに基づき、どのような点で困難が生じているのかを認知行動モデルに則って理解し、アプローチする箇所を見定めて介入を図っていく。例えば、夫婦関係で実際に起こった出来事（話しかけたが上の空だった）によって、クライアントの非機能的な認知（「無視されている」「私のことを大切にしていない」）が活性化され、非適応的な行動（部屋にこもってしまう）が生じていた場合には、この出来事をアジェンダとして取り扱い、それぞれの認知や行動について検証していく。

ホームワークはセッションごとに、話した内容や議題に合わせて設定していく。主にセッション中に話し合っ得られたことをさらに深め、次のセッションに繋いでいく役割があるとされている。具体的なホームワークの例としては、テーマとなった話題に関連した情報の収集を行うことや、計画した行動を記録し遂行すること、さらにはスキルをより自然に実行できるように反復する、といったものが挙げられる。ホームワークは治療のアウトカムに影響することが示唆されており、特にどの程度実施できたか（ホームワークのアドヒアランス）は中程度の効果サイズがあると報告されている（Kazantzis N, 2016）。ただしアドヒアランスだけでなくその内容も重要であるとされており、本人の問題に関連したホームワークでなければ意味を持たない。

4. 医療現場での運用と問題点

実際に医療現場で行われる際、診療報酬上は、基本的な治療者としての役割は医師が担うこととされている。ただし治療に係る面接の一部を、要件を満たした専任の看護師が実施することも認められており、その場合には以下のような条件が付与されている；1)初回と治療を終了する回の面接は専任の医師が行い、専任の看護師は同席する、2)それ以外の回では、看護師の面接の後、専任の医師が患者と5分以上面接する、などである。

しかしこれらの条件を満たして診療報酬を算定することは非常に困難である。その理由として挙げられているのが、まず医師が 30-50 分の時間を一般臨床の中で費やすことが非常に困難であるということである。診療報酬上も通常 5-10 分で算定されている通院精神療法と大差なく、経済的なメリットが医療機関側にほとんどないということもあり、現実的には患者が希望しても医師が実施することは少ない。さらに認知行動療法のスキルを身につけるためには一定のトレーニングを本来であれば受ける必要があり、その機会が十分に得られていないということもある。(参考: 厚生労働省 令和 2 年度 (2020 年度) 障害者総合福祉推進事業 認知行動療法及び認知行動療法の考え方に基づいた支援方法に係る実態把握及び今後の普及と体制整備に資する検討 報告書 日本医療政策機構ホームページより、<https://hgpi.org/wp-content/uploads/HGPI-ProjectReport-Assess-State-of-Cognitive-Behavior-Therapy-CBT-Use-in-Japan-and-Examine-Systems-for-Contributing-to-the-Future-Dissemination-of-CBT.pdf>)

また、医師以外の職種として看護師が実施することも可能であるが、ほとんど算定されていないという実態がある。これは病院等で勤務している看護師が日時を固定して時間を費やすことが困難であるということ、十分な研修が受けられていないということ、施設や周囲の理解が得られないこと、などが挙げられている。このように、医師・看護師ともに十分なヒューマンリソースがかけられていないというのが現状である。

一方で、治療の効果については明確に存在することが知られている。うつ病を対象にした国内の臨床試験 (Nakagawa A, 2018) において、通常の治療に認知行動療法を加えて行うことで、症状が半分以上に改善する (治療反応) 割合は 77.5%、症状がほとんど見られなくなる (寛解) 割合は 42.5%と、通常治療がそれぞれ 32.5%、20.0%だったのと比較して約 2 倍の効果が見られる。また治療が終了してからもその効果は持続し、治療を開始して 1 年後には、治療反応が 82.5% (通常治療は 50.0%)、寛解が 72.5% (通常治療は 42.5%) と報告されている。この結果は国内のみならず各国で同様に立証されており、薬物療法と並んで最もエビデンスのある精神医療における治療の 1 つとされている。

そのため、どのように認知行動療法を普及・均霑化させ、当事者に届けていくかというのが最も大きな課題の一つとなっている。当然、実施できる医療機関や医師、看護師の育成や、多職種連携や法的な緩和による実施者の実質的な拡大、診療報酬上の措置などといった改善案はあるものの、実現するまでには時間を要し、また各々の方法では人的に限界がある。さらに、「認知行動療法」というものは、医療における治療の 1 つと見做される。すなわち疾患に対する治療であり、一般の健康な人や未病レベルにある方を対象としたものとは定義されない。

そのため、医師や看護師等の治療者がより簡便に実施できるよう、治療セッション遂行の補助となる資材やプログラムといった治療支援ツールや、患者のホームワーク実施をサポートするようなセッション外での支援機能などは、問題解決の一助となる可能性がある。特に、治療の各要素を切り出して、例えば認知行動療法に関する心理教育やスキルの説明、技法習得のためのプラクティス、ホームワークを促すようにするリマインダ、行動の記録などのモニタリング機能、などをプログラムによって代替する試みなども行われており、簡便かつ効果的に実施できる方法が求められている (Callan JA, 2021)。またこれらの技法を治療という枠組みの中だけでなく、一

般が利用できるように応用した「認知行動変容アプローチ」として実施する試みも見られている。いずれも普及や均霑化、一般化といった課題を克服する上で必要な取り組みであると考えられる。

1. Callan, J. A., Jacob, J. D., Siegle, G. J., Dey, A., Thase, M. E., Dabbs, A. D., Kazantzis, N., et al. (2021). CBT MobileWork: User-centered development and testing of a mobile mental health application for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 45, 287-302.
2. Kazantzis, N., Whittington, C., Zelencich, L., Kyrios, M., Norton, P. J., & Hofmann, S. G. (2016). Quantity and quality of homework compliance: A meta-analysis of relations with outcome in cognitive behavior therapy. *Behavior Therapy*, 47, 755-772. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.05.002>.
3. Nakagawa, A., Mitsuda, D., Sado, M., Abe, T., Fujisawa, D., Kikuchi, T., Iwashita, S., Mimura, M., & Ono, Y. (2017). Effectiveness of supplementary cognitive-behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant depression: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(8), 1126-1135. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10511>

調査報告(3)

精神医療分野や精神療法における評価・安全性の考え方

精神医療分野や精神療法における評価・安全性の考え方

慶應義塾大学医学部

菊地 俊暁

1. 精神医療分野・精神療法の副作用

一般に、治療による副作用と判断するためには、有害事象と治療的介入との関連性を検証する必要がある。Edwards らは、有害事象と薬剤投与などの介入との関連について、Certain (明らか) / Probable (likely) (恐らく) / Possible (可能性あり) / Unlikely (可能性は低い) の4段階で評価されるべきとした。そして関連性を規定する因子として、Time relationship (介入後に有害事象が生じたか)、Pathophysiology (理論的に生じ得るか)、Competing causes (有害事象を生じる他の理由がないか)、De-challenge (介入を中止して有害事象が消失するか)、Re-challenge (介入を再開して有害事象が出現するか) の5つが存在するとしている。

しかし、介入と有害事象の関連について、上記のうち時間関係については立証することが可能であるが、それ以外の要素を確かめることは容易ではない。特に精神医療分野においては、心理的な影響を考慮すると Pathophysiology (理論的に生じ得るか)、あるいは Competing causes (有害事象を生じる他の理由がないか) について明確な答えを得ることはできない。これはプラセボ効果やノセボ効果と呼ばれる心理的な反応が一般的な介入でも生じうることから推測がつくだろう。Howick (2018) は、臨床試験のプラセボ服用患者の約半数が介入に関連した有害事象を報告しており、ノセボ効果と考えられるとしている。

介入が心理的な影響を強く与える場合、すなわち精神医療分野における治療の場合にはさらに複雑となる。特に精神療法による患者の変化を生じさせる際には、発現した事象を副作用であると判断することは非常に困難である。これまでの報告でも、精神療法の副作用は3-15%程度とされており、薬物療法などの身体治療と比べると低頻度であると見積もられている (Linden, 2013)。しかし、評価方法の問題が指摘されており、患者報告 (PRO) か否か、有害事象を検出できる評価体制か、など体系的な副作用収集ができていないという実態もある。また問題に直面することによる反応や、不安をあえて高めて曝露させるといった、治療上避けられない事象の出現もあり、一概に副作用と判断しにくい背景もある。過去に行われた認知行動療法の副作用に関する調査においても、有害事象は5.8%で認められ、うち副作用と考えられる事象は1.1%であった (菊地、2015)。精神療法は薬物療法などと比べ安全であると考えられがちであるが、副作用が生じうることは留意すべきであり、安易に用いられるべきでないことは付言しておく。これらの問題は、心理的な影響を与える新たな医療機器においても同様であり、体系的に評価し十分に検討した上で上市しなければならないだろう。

2. 重篤な副作用とその要因

精神医療分野、特に精神療法において最も深刻な副作用の一つが、自殺である。自殺関連行動にはいくつかの側面があり、生きることに對して否定的な思考を抱く受動的な希死念慮や、死に

ついて考える能動的な希死念慮、明らかな希死念慮を伴わないが自分を傷つける自傷行為、死ぬことを意図して自分を傷つけることを実行する自殺企図、実際に亡くなってしまう自殺既遂、に分類される。先述した認知行動療法の副作用調査においても、治療による副作用と判断されたものは不眠や不安、抑うつ、入眠困難、倦怠感、その他身体症状であったが、治療期間中に生じた有害事象として希死念慮や、過量服薬といった自殺企図が含まれる。

精神療法において副作用が生じる要因は多様であるが、特有の因子として挙げられるのは問題への直面化や治療関係の悪化、心理的退行である。問題への直面化とは、これまで自らを防衛する手段として回避していた問題を、解決すべき事柄として白昼のもとに晒すことである。あえて触れないことで日常生活を成り立たせていた本人なりの生き方を変化させるとも言え、これは治療として必要な場合がある一方で、患者本人にとっては苦痛を伴う。また治療関係の悪化については、それ自体に多くの背景要因があるが、結果的な事象として認められるのは治療に対する期待感が失われた落胆や、見捨てられ感、孤独感などとなる。関連して心理的退行も認められることがあり、治療者に対して依存的な態度となってしまうことや、行動化 (acting out) といった衝動行為や嗜癖の問題 (飲酒や違法薬物など) が見られる。

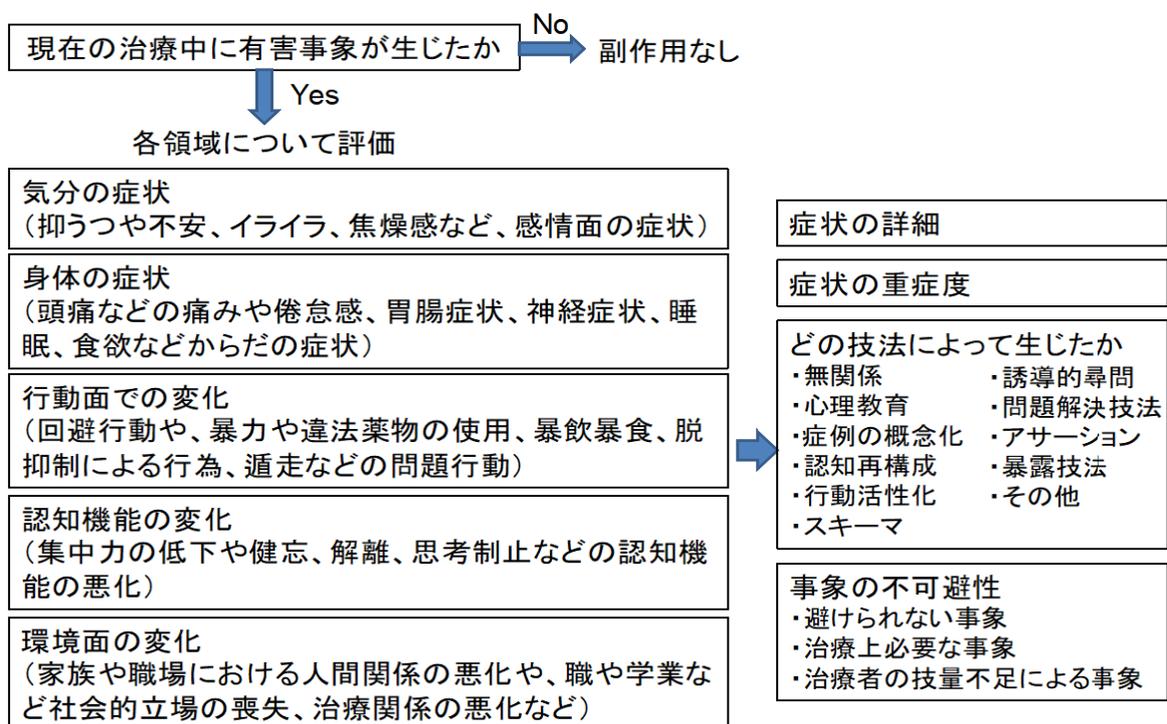


図1 認知行動療法副作用評価ツールの評価フロー (菊地、2015)

これらの問題は、今後、医療機器プログラムの開発においても念頭に置いておく必要があるだろう。すなわち、心理的な介入を行う限りにおいては自殺関連行動などへの配慮や評価が必要であり、特に医療場面でのフォローがないような環境では注意しなければならない。また、機器の使用に伴う新たな問題も生じる。すなわち上述したような副作用を生じさせる心理的な要因がさらに多様となることを意味する。例えば、機器が正常に作動しなかった場合や自分自身がうまく使えなかった場合にどのような心理的变化が生じるか。ゲーム依存やスマートフォン依存のように、それ自体が嗜癖の対象とならないか。治療関係が発生しないことによる孤独感を高めないか。治療すべき対象者が医療につながる可能性を減少させていないか。提供された情報への誤った解釈による反応はないか。このように例を挙げただけでもさまざまな観点がある。新しい変化が生じることで考慮しなければならないことは多くあり、そのためにも体系的な有害事象や副作用の評価が求められると言えるだろう。

1. Linden, M. (2013). How to define, find and classify side effects in psychotherapy: from unwanted events to adverse treatment reactions. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 20(4), 286-296.
2. Howick, J., Webster, R., Kirby, N., Hood, K. (2018) Rapid overview of systematic reviews of placebo effects reported by patients taking placebos in clinical trials. *Trials*. 19(1), 674.
3. 菊地俊暁 (2015)、認知行動療法の副作用－副作用評価ツールの開発と頻度調査および治療因子との関係について－、平成 25-27 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）分担研究報告書

調査報告(4)

行動変容を伴う医療機器プログラムの目的に応じた
対照群の設定方法の考え方

基本的考え方

公益財団法人医療機器センター

鈴木 孝司

行動変容を伴う医療機器プログラムを承認申請するにあたって、その有効性・安全性を評価することが必要となる。具体的にどのように評価をするかという点について考察してみる。やや冗長な文章となるが、当該領域における医療機器は現時点で先行事例がほとんどなく、多くの事業者にとって初めての取り組みとなるものであろうことから、極力丁寧な説明を意図しているものである。なお、ここでは行動変容を伴う医療機器プログラムが患者に対して何らかの治療効果をもたらすものであることを前提とする。医療従事者の診療業務を支援するようなものは対象としていないのでご留意願いたい。

1. 基本的な考え方

開発したプログラムが、患者にとって有効・安全であることを何らかの手段で示す必要がある。事業者としては、有効・安全であることを信じて開発しているものだろうが、審査当局であるPMDAや使用者である医療従事者や患者にとって、科学的な根拠に基づいて、その有効性・安全性が示されなければならない。では何をもって有効であり、安全であるのか、という点については、基本的に既存治療との比較論となる。

現在、通常の診療において採用されている治療手段や医薬品、医療機器と比較して、当該プログラムが持つリスクが許容可能な範囲であり、有効性が少なくとも劣っていないことが一般的には求められる^{※1}。つまり、当該プログラムを使用していないときと使用したときを比べるのではなく^{※2}、既存治療と比べて、当該プログラムがどのようなリスクを持ち、どのような効果を持つのか、を比較して検証することが求められる。この比較は医薬品の分野では実薬対照試験と呼ばれるものである。行動変容を伴う医療機器プログラムにおいて、既存の薬物療法と比較試験を行う際には、1つ留意すべき点があると考えられる。それは患者による嗜好の違い、つまり医薬品等を使用せずに自らの行動を変えることで疾患を克服する、あるいは疾患とうまく付き合っていくことを好む患者と、自らの行動を変化させることよりは医薬品等を用いることで治療効果を得たいと考える患者とがいるという点である。服薬も行動変容も各々の特性に応じた使い分けや併用が必要であり、同時に患者の特性も評価した上で、評価試験の対象となる患者を登録するといったことも必要になると考えられる。

また、比較の際に、新たに治療手段としてプログラムを用いるようになった行為そのものが治療効果に繋がる可能性（いわゆるプラセボ効果）があり、行動変容による精神治療・心理治療においては、医薬品の臨床評価に比べて、その影響が強く生じることも考えられる。そのため、当該プログラムから効果の機序を取り除いたアプリ（シャムアプリ）を用いることで、単にプログラムを用いる行為が効果を出しているのではなく、効果の機序が機能していることを比較して検証することも求められる。この比較は医薬品の分野ではプラセボ対照試験と呼ばれるものであ

る。

※1 有効性が既存治療と比較して劣っていたとしても、そこに医療上の意義がある場合（例えば既存治療よりも副作用の発生が軽減される、従来製品よりも使用法が簡便で患者のアドヒアランス向上が期待できる、等）には、医療機器として承認される可能性はある。

※2 現状で治療手段がなく、経過観察しかできない場合においては、当該プログラムを使用していないときと使用したときを比較することになる。具体的には後述する。

2. 既存の治療等との比較

(1) 受診前の患者等に対するアプローチを意図したもの

日常生活の中で感じる軽微な不調について生活習慣の改善などで緩和を図ろうとするアプリ等は現状でも数多くリリースされている。例えば、寝付きの悪さに対して、生活のリズムを整えたり、昼間に適度な運動を行ったり、就寝前にリラックスするために呼吸を整えたり、といったものである。このような不調は現状では医学的な治療としてのアプローチが取られていないため、そういった不調に対する緩和などを意図したプログラムについては、医療機器に該当するか否かが必ずしも明確ではない。医療機器への該当性については、厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課（プログラム医療機器の場合）に相談することができる。ハードウェアを伴う製品などプログラム医療機器に該当しない場合は、各都道府県の薬務主管課に相談することができる。

なお、医療機器に該当しない場合については、法規制の対象とはならないため、特段の比較試験等は求められないが、効果を標榜することもできない点には留意が必要であり、また「不当景品類及び不当表示防止法（景品表示法）」に基づいて表示や広告内容について制限を受けるため、その点には留意が必要である。

(2) 受診後、既存治療への移行を想定しない経過観察時の使用を意図したもの

医師による問診の結果などに基づき、患者が既存治療の対象とはならないと判断される場合がある。そのような患者に対するアプローチを意図する場合には、(1)に示した考え方を参考にすることができる。

(3) 受診後、既存治療への移行を想定した経過観察時の使用を意図したもの

医師による問診の結果などに基づき、患者が後々既存治療の対象になることが想定されるも、その時点では具体的な介入には至らないと判断される場合（いわゆる watchful waiting の状況）がある。生活習慣の改善などを意図した一般的な指導を意図したアプローチにおいては、(1)の考え方を参考にすることができるが、一方で、既存治療への移行率を低減させる、移行を遅らせるなどの効果を標榜する場合については、

A 群：現状の経過観察

B 群：現状の経過観察+当該プログラムによる上乗せ効果、あるいは当該プログラムによる置

き換え

の2群間での比較を行う（比較におけるシャムアプリの必要性については後述する）。上乘せ効果を検討する場合は後述(4)の考え方を、置き換えを検討する場合は(5)の考え方を参考にすることができる。

(4) 既存治療への上乗せ効果を意図したもの

通常臨床においては、薬物療法や、認知療法などの精神療法・心理療法が行われており、当該プログラムによって、それに対するさらなる上乘せ効果を意図している場合は、

A群：現状の治療

B群：現状の治療+当該プログラム

の2群間での比較を行う。上乘せ効果を狙うものであるため、A群に対してB群が優れていることを示す（優越性試験）が必要となる。言い換えると、A群に対してB群が同等であったり、非劣性であったりすれば、B群では上乘せ効果が見られていないことになるため、当該プログラムを使用する必要性がないという結果になる。また、優越性が見られたとしても、その差の大きさについて考慮が必要である。統計学的に有意な差が示されたとしても、その差が非常に小さなものであり、臨床上の価値があると判断し難い場合、それを優越性の結果とみなすのかは議論が必要であろう。

(5) 既存治療との代替を意図したもの

現状の標準的治療として存在する薬物療法や、認知療法などの精神療法・心理療法を当該プログラムによって置き換えることを意図している場合は、

A群：現状の治療

B群：当該プログラム（現状の治療は行わない）

の2群間での比較を行う。この場合は、A群に対して非劣性以上の結果が得られれば、当該プログラムを使用することで、少なくとも既存治療に劣らない効果が得られたことになる。

この比較試験を行う場合、B群においては、既存治療を行わないことによる症状の悪化や介入の遅れなどが想定されることから、比較試験の計画においては十分な配慮が必要である。

(6) 現状治療手段のない疾病に対する新たな治療を意図したもの

現状で治療手段がない疾患については、治療を行わずに経過観察のみとなる場合がある。その場合は、

A群：無治療

B群：当該プログラム

の2群間での比較を行う。仮にその疾患が進行性である場合、A群は病態が徐々に悪化していくものと考えられるから、B群は必ずしも症状の改善が見られないとしても、症状の維持や進行抑制の効果が見られれば、臨床上の価値があると考えられる。

また治療手段がない疾患に限らず、例えば、標準治療で用いられる薬剤がアレルギーなどで使

用できない場合、標準治療では効果が見られない場合など、結果的に無治療となっている場合においても、この考え方が適用可能である。

3. シャムアプリとの比較

行動変容を伴う医療機器プログラムを治療に用いることによって、効果が見られたとしても、プログラムを用いる行為そのものが効果を生じさせている可能性（いわゆるプラセボ効果）がある。そのため、治療の作用機序のあるプログラムと、作用機序を削除したプログラム（シャムアプリ）との間で比較（プラセボ対照試験）を行い、単にプログラムを用いることが効果を生じさせているのではないことを示す必要がある。

(1) シャムアプリの実現困難性

患者を当該プログラム群とシャムアプリ群にランダムに振り分け（無作為化）、また患者自身も医療者も患者がどちらの群に振り分けられているかわからない（二重盲検）という状況で比較試験を行えば、バイアスの影響が最も小さくなると考えられる。医薬品の場合であれば、治験薬と同じ見た目や味の偽薬を準備することで、無作為化二重盲検のプラセボ対照試験が可能になる。

しかし、プログラムの場合、有効性や安全性に影響を与える要素が必ずしも明確ではないことが考えられる。その場合に、大幅に機能を削除したシャムアプリは盲検性を失う原因になることが予想され、一方で多くの機能を残したシャムアプリは治療効果を発揮することが予想されるため、適切なシャムアプリを準備することが必ずしも容易ではないことが懸念される。

(2) シャムアプリの妥当性検証

シャムアプリを用いた比較を行う場合には、そのシャムアプリの妥当性を事前に確認しておく必要がある。例えば少数例のパイロットスタディを行い、盲検性が保たれていること、治療効果に差があること、を事前に確認しておく。

(3) シャムアプリが準備できない場合の対応

シャムアプリが準備できない場合、プラセボ効果を排除することが困難となるため、プラセボ効果の影響の程度の見積りや、影響が最小化されていることの説明が必要になる。また客観的な評価が可能な評価項目の設計も求められることになる。

臨床試験におけるコントロール群の設定とシャムアプリの考え方

国際医療福祉大学医学部

田村 雄一

1. はじめに

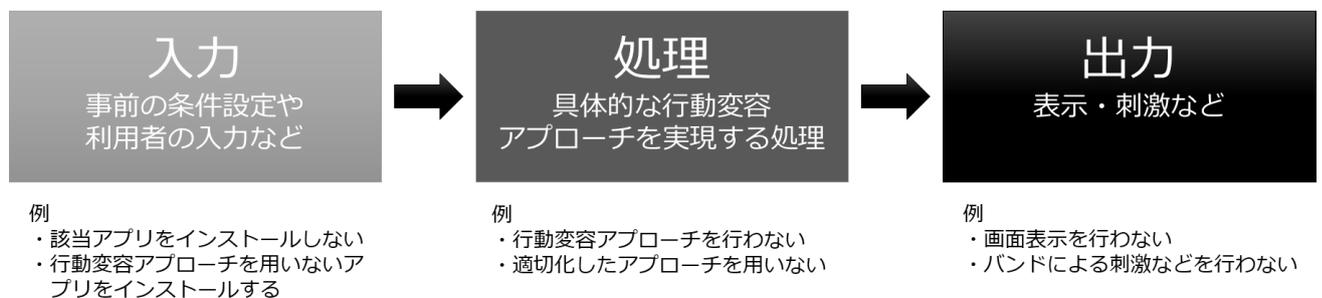
薬物療法におけるプラセボの使用と同様に、行動変容的アプローチを行うアプリケーションの性能を検証するための質の高い臨床試験を実施するにあたっては、行動変容的アプローチ以外の要素による影響をできるだけ排除するためのコントロール群を設定する必要がある。その方法の一つとしてシャムアプリの作成・使用が挙げられるが、シャムアプリの設計方法・利用方法に関するガイドライン等は現在のところ存在しない。その背景としては、行動変容アプリケーションによる介入をどのように実現するかに関して多様な背景があることに起因する。

原則として各アプリケーションが行う行動変容的アプローチを用いた介入を実施しないようにシャムアプリを設計することで、例えばスマートフォンを使用する行為自体などからの刺激の影響をできるだけ排除した臨床研究を実施することが可能となる。

実際の承認申請にあたっては、アプリによる行動変容的アプローチのみの効果をどのように評価したかが問われることになるため、本稿では、実際の事例も交えながら解説を行う。

2. 行動変容的アプローチを行うアプリケーションについて

コントロール群を設定するにあたって、まずは設計したアプリケーションを下図のように入力・処理・出力の3点に分けて考えることを推奨する。



入力とはすなわち、例えばスマートフォンやパソコンなどのアプリケーションを使用する際のデバイスに関連するものから、アプリケーションのインストールなど、アプリケーションを実行するための準備や使用時の環境を構築することに相当する部分である。処理とは実際のアプリケーションの動作に関する部分で、行動変容的アプローチや、オーダーメイド化処理の実施などが含まれる。また出力とは画面上の出力・指示も含まれるが、アプリケーションに付帯したデバイス（例えばスマートバンドなど）が使用される場合には、そのデバイスから出力（例えばアラームライト、音、振動）なども含まれる。

シャムアプリを設計する際には、これらの一連のアプリケーションの動作のうち、どの部分を”シャム”に置き換えるかを考慮し臨床試験の設計を行うことで、アプリケーション自体に実際期

待される効果を確認できる状態になっているのかを認識することにつながる。

次に、実際に海外において承認を取得しているアプリケーションにおける実例を紹介し、当概念の理解の一助としたい。

3. アプリケーションを使用しない群をコントロールとして設定する場合

オピオイド依存症からの離脱を目的に先駆的に行われた臨床試験においては、入力の部分すなわちアプリケーションを使用しない群を対照として設定しているものがある[1, 2]。これらの臨床試験は、インターネット上で提供される認知行動療法的アプローチによる治療が、オピオイド依存症からの離脱において、従来の face to face で行われていた治療の代替となるかどうか、および上乗せした場合に効果があるかを検証したものである。その他にも、過敏性腸症候群に対して従来行われていたセラピストによる電話やインターネットベースでの認知行動療法と、同じ方法論をアプリケーション化したものの比較試験によって、効果を検証した試験などがある[3]。

すでに治療効果としてのエビデンスが豊富な認知行動療法的アプローチが存在し、かつアウトカムも明確である場合、このような臨床試験の設計が可能であることが想定される。また事前に標準治療を一定期間実施することで、認知行動療法的アプローチに適さない被験者をランダム化比較試験にエンロールすることを防ぐことができ、さらに従来のエビデンスにおいて認知行動療法的アプローチに期待される治療反応性がスコア化できる場合などは、事前に治療反応性の調整を実施することも可能となる。また、実際のアプリケーションを用いた介入においても、標準治療を100%置き換えるのか、一部セッションのみを置き換えるのか、または標準治療に上乗せするかなど、市販後に用いられるユースケースを想定したうえでの臨床試験の設計が可能になる。

一方、このような臨床試験を組む場合、特に被験者における盲検性は担保し難く、プラセボ効果の影響が考えられることから、アウトカムが明確である必要性が高いことが想定される。

アプリケーションを使用しない群をコントロールにする場合の特性	
ランダム化前の介入	標準治療を事前に一定期間実施してコンプライアンスなどを調整することが可能
ランダム化における層別化	従来のエビデンスから認知行動療法的アプローチによって期待される治療反応性を層別化する
盲検性	担保しにくい
臨床試験のデザイン	標準治療からの完全な置き換えによる比較 標準治療からの一部置き換えによる比較 標準治療への上乗せ効果の比較
アウトカム	Yes/No で明確化できるものが適している

4. 行動療法的アプローチを盛り込まないアプリケーションをコントロールとして設定する場合

テーラーメイド化された不眠症に対する認知行動療法的アプローチを実現するプログラムの例[4]においては、コントロール群においてもインターネットベースの介入が行われている。この場

合、コントロール群における介入は、オンラインベースでの患者教育であり、不眠症の症状、不眠症の影響・有病率・原因、受診のタイミング、睡眠を改善するための基本的な生活習慣・環境・行動様式などについて、個別に対応しない固定的な内容が、コンテンツとして提供されている。アプリケーションによる介入群と異なる点は、(1) ユーザーの入力に基づいて治療法を個別に提案しない、(2) コンテンツをシンプルなセット形式で提示し、インタラクティブな要素を含まない、(3) コンテンツを一度に提供する、つまり、ユーザーは時間をかけてコンテンツが表示されるのを待つのではなく、すぐにサイトの全コンテンツにアクセスできる、などが挙げられている。

このように、治療用アプリケーションを利用するが、認知行動療法的アプローチを盛り込まないものをコントロール群として使用する場合は、face to face で実施される標準治療を実施しない形での臨床試験の設計も可能になる。また、コントロール群においてもアプリケーションを使用することから、盲検性の担保も行きやすくなる。そのため、認知行動療法的アプローチを用いる治療用アプリケーション自体の効果検証を行うことが可能となり、アウトカムは Yes/No で明確化できるものに限らず、例えば睡眠時間や睡眠の質などの定量性のある指標を用いた検証が可能となる。

行動療法的アプローチを盛り込まないアプリケーションをコントロールにする場合の特性	
ランダム化前の介入	事前に一定期間 Web ベースの教育を実施してアプリケーション使用のアドヒアランスなどを調整することが可能
ランダム化における層別化	事前に face to face での治療介入を行うことで、認知行動療法的アプローチに対する反応性を評価・調整可能
盲検性	担保可能
臨床試験のデザイン	標準治療を実施しない形での効果検証 標準治療からの完全な置き換え 標準治療からの一部置き換え 標準治療への上乗せ
アウトカム	Yes/No で明確化できる指標 定量性のある指標 主観的指標もデザインによっては採用可能

5. 最適化されていない行動療法的アプローチを実施するアプリケーションをコントロールとして設定する場合

ある疾患に対してすでに十分な認知行動療法的なアプローチの有効性が確立している場合、その中でどのような手法が有効であるかについての知見が備わっていることが想定される。そのような場合、有効と考えられる手法を複数組み合わせる群を介入群とし、有効とはされない（かつ害にはならない）手法を用いる群をコントロール群として臨床研究を構築することが想定される。もしくはセルフモニタリングなど認知行動療法的アプローチの入り口に該当する標準的な技法を

コントロール群とし、その先の介入を行わないなどの設定も想定される。この場合、コントロール群と比較して介入に伴う効果量は少なくなることも推定されるが、すでに有効な手法が確立している場合には、その手法をアプリケーション化した場合におけるエビデンスとして検証可能となる。

さらに、介入群でコンテンツの選別と選択において個別化されたプログラムを設定する場合、コントロール群においては個別化しない一定のプログラムのみを提供する形で設定することも想定可能である。

ここで想定する手法は盲検性や介入そのものの特性が明確化されるなどの観点から高いレベルのエビデンスが取得できることが期待できる一方、コントロール群における介入の安全性などを事前に担保するための小規模の予備試験が必要になる可能性がある。

最適化されていない行動療法的アプローチを実施するアプリケーションをコントロールにする場合の特性

ランダム化前の介入	事前に安全性の検証や、被験者におけるアプリケーション使用のアドヒアランスおよび認知行動療法的アプローチを用いる適性の検証が望ましい
ランダム化における層別化	特定の認知行動療法的アプローチに対する効果を評価可能
盲検性	担保可能
臨床試験のデザイン	標準治療を実施しない形での効果検証 標準治療からの完全な置き換え 標準治療からの一部置き換え 標準治療への上乗せ
アウトカム	Yes/No で明確化できる指標 定量性のある指標 主観的指標もデザインによっては採用可能

6. アプリケーションからの出力を行わない群をコントロールとして設定する場合

認知行動療法的アプローチを用いる際に、アプリケーションと連動する特定の物品を用いたり、スマートフォンの画面自体に注目させるような方法を実践したりすることが想定される。例えば、葉っぱのエクササイズに代表されるような自己の思考に集中させるトレーニングを行う際に、補助的な画面表示を行うか行わないかなど、認知行動療法的アプローチを補助するための画面表示という介入を調整してコントロール群を設定することが想定される。

またスマートウォッチ等のスマートデバイスを補助ツールとして用いて認知行動療法的アプローチを実践するプログラムを設定し、そのデバイスを用いないアプリケーションをコントロール群として設定するケースなども想定される。例えば運動療法を促すために、スマートウォッチから振動等の刺激を行なうなどの効果を検証する臨床試験では、刺激のみを実施しないなどの方法が検討されるであろう。スマートウォッチが刺激を与える実際の医療機器の例では、認知行動療

法的アプローチとは異なるものの、PTSDに伴う悪夢に対する治療機器としてスマートフォンで睡眠の状態をモニタリングし、悪夢を見ている可能性が高い場合にはスマートウォッチで刺激を与えて、睡眠障害を軽減するような医療機器もFDAでは承認されている[5]。本医療機器の効果検証には、スマートウォッチからの刺激をoffにしたものがコントロール群として設定された。今後はスマートデバイスを活用したプログラム医療機器の開発が増加することが想定されるため、デバイスからの出力のon/offをもって介入群とコントロール群を比較検証する試験プロトコルが一般化する可能性が高いと思われる。

いずれの場合においても、アプリケーションの中のどの要素に効果があるかを検証できることは、質の高いエビデンスの構築が期待される一方、5の場合と同様に事前に安全性やアドヒアランスを検証する予備試験の実施が必要となる可能性がある。

アプリケーションからの出力を行わない群をコントロールにする場合の特性	
ランダム化前の介入	事前に安全性の検証や、被験者におけるアプリケーションやデバイス使用のアドヒアランスおよび認知行動療法的アプローチを用いる適性の検証が望ましい
ランダム化における層別化	特定の認知行動療法的アプローチや特定の物品などを用いた介入に対する効果を評価可能
盲検性	担保可能
臨床試験のデザイン	標準治療を実施しない形での効果検証 標準治療からの完全な置き換え 標準治療からの一部置き換え 標準治療への上乗せ
アウトカム	Yes/Noで明確化できる指標 定量性のある指標 主観的指標もデザインによっては採用可能

7. その他、留意すべきこと

このほか、アプリケーションを設計する上でコントロール群との比較の際に検証が必要な要素としては、介入群とコントロール群におけるプログラムへのログインの時間の差異やアドヒアランスの差異の検証などが挙げられる。また医療情報提供を介入の一部として想定した場合には、そのタイミングや提供の量がコントロール群とどのように異なるのかなどを説明する必要がある。

さらに、特に一部介入を伴うシャムアプリの設計を行うためには、5で述べた通り、安全性の検証のためのpre testの実施を想定したほうが良い場合があると考えられる。

1. Internet-delivered treatment for substance abuse: a multisite randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2014 Jun;171(6):683-90.
2. Adding an Internet-delivered treatment to an efficacious treatment package for opioid

- dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2014 Dec;82(6):964-72.
3. Cognitive behavioural therapy for irritable bowel syndrome: 24-month follow-up of participants in the ACTIB randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;4(11):863-872.
 4. Effect of a Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Insomnia Intervention With 1-Year Follow-up: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):68-75.
 5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-new-device-designed-reduce-sleep-disturbance-related-nightmares-certain-adults>

調査報告(5)

行動経済学と行動変容・ナッジ

行動経済学と行動変容・ナッジ

慶應義塾大学 経営管理研究科

後藤 励

1. 伝統的な経済学における「合理性」と認知バイアス

伝統的な経済学では各経済主体の「合理性」を出発点に理論を構築してきた。それでは、「合理性」というのはどのような意味であろうか？合理性の定義がお互いに異なることで議論がすれ違うことも結構あるため、伝統的な経済学では「合理性」を次のように考える⁽¹⁾。

1. 首尾一貫したある主観的価値基準（選好という）を
2. 認識可能な全ての可能性と利用可能な全ての情報を考慮し
3. 「論理的に正確な」推論によって
4. 最大限に達成できること

一方、行動経済学では日常の意思決定を2種類のモードに分けている。システム2の「理性的遅い」意思決定では、ゆっくりと熟慮の上、論理的に考えるのだから上記の合理性の仮定にかなった意思決定ができそうである。しかし、日常の意思決定の多くはシステム1の「直感的で速い」意思決定である。こちらは、瞬間的に速く決める必要がある。そうしたときに、人間は簡便な意思決定に頼ってしまいがちになる。この簡便な問題解決法が2002年にノーベル経済学賞を受賞したカーネマンらが提唱したヒューリスティクスである。こうしたヒューリスティクスは、意思決定の時間を早めてくれるため有用な場合もある。そこに認知バイアスが潜んでおり知らず知らずのうちに合理的な意思決定からかけ離れた行動が起きる可能性も高い。

それでは健康関連の文脈では、どのようなヒューリスティクスや認知バイアスがあるのだろうか。これまでの関連研究のレビュー⁽²⁾で取り上げられたものを表1にまとめている。

この中で、利用可能性ヒューリスティクスと代表性ヒューリスティクスはカーネマンらが当初から注目していたものである。（本当はそれほど確率が高くないのに）仲の良い知り合いの副反応が強かったという理由でワクチン接種をしなくなるというのは、利用可能性ヒューリスティクスが合理的な意思決定がはずれバイアスとなる良い例といえる*1。

それぞれのヒューリスティクスや認知バイアスは必ずしも独立の概念ではなく、相互に関連している場合も多い。変化を避けて現状維持を選びやすくなる、デフォルトバイアスまたは現状維持バイアスは、行動変容をしないという意味では、何かをして失敗するよりも何もしないで失敗する方がましだと考える不作為バイアスと関連している。前者では、対象の行動が利得・損失の

*1 表1のそれぞれを意思決定段階のヒューリスティクスに着目するか、結果としてのバイアスに着目するかで呼び方が変わる場合もある。Blumenthal-Barby and Krieger (2015)では、利用可能性ヒューリスティクスを利用可能性バイアスと呼んでいる。

両面を考えているが、後者は特に損失面での意思決定に着目している。

行動経済学で最も重視される概念は、自信過剰 (over confidence)、損失回避 (loss aversion)、自制 (self-control) の三つである⁽³⁾。一つ目の自信過剰は私たちが実際よりも自分の能力を過信していることを示す。ヒューリスティクスに頼ること自体、自分の判断能力を過信しているとも考えることも出来るため、自信過剰と認知バイアスの間の関連は、特に金融に関する意志決定でこれまで盛んに研究されている。疾患のリスク情報に対して自分のリスクを過小評価したり、薬剤の副作用のリスクを過小評価し、「自分は大丈夫だろう」と考えるのも、自信過剰の例と言える。

二つ目の損失回避は、健康の分野でも最も盛んに研究されている認知バイアスの一つである。損失回避バイアスについては、行動経済学独自の理論としてプロスペクト理論が提唱されている。プロスペクト理論では、伝統的な経済学で不確実性下の意思決定を説明するときに用いられる期待効用理論とは違い、利得や損失の絶対水準ではなく自分の意思決定の基準となる参照点との差分が重要となること、利得局面と損失局面で選好が異なることなどの特徴が明示的に考慮されている。

最後の自制は、ヒューリスティクスのような反応的な行動をこらえて、より意図的・選択的に行動しようとする努力である。まさに、上記のシステム 1 と 2 のせめぎ合いと言ってもよい。この自制に関して経済学では、現在の利得を重視しすぎて行動を変えることが出来ない時間選好の問題ととらえたり、システム 1、2 が同居している人間をモデル化する (二重性のモデル化) ことが行われてきた。このように、ヒューリスティクスや認知バイアスの重要性が認識されたことで、行動経済学独自の理論が出現し、また従来の経済学も発展を遂げている。

健康の分野では、健康を改善するエビデンスが強固な行動変容はおこなった方がその人のためになるのではないかと考えることが多いかもしれない。一方、経済学では個人の行動に介入するかどうかについてももう少し及び腰である。ナッジについても同様で、健康行動を取らない人に対して介入すべきかどうかについては、伝統的な経済学ではかなり慎重である。本報告では、行動経済学と伝統的な経済学のインセンティブやナッジなどの行動変容への介入に関する考え方の違いを概説する。

2. 健康行動への介入の正当性

健康行動についても、将来の健康に対して自分の行動の影響をわかっているという意思決定を行うというのがベンチマークのモデルとなってきた。たとえば患者が途中で治療を中断してしまうのであれば、患者が十分な情報を持っていないためだと解釈され、医師・患者間の情報のやりとりを改善し適切な情報を与えることが最も重要だということになる。さらに、患者側についても合理性が基本となるため、医療者側も非合理だという想定はますます一般的ではなかった。

伝統的な経済学で意思決定への介入が正当化されるのは、自由な取引ではうまくいかない「市場の失敗」の時に限られる。その一つが外部性である。外部性とは、市場取引の結果が第三者に及ぶことを意味する。医療の例でいえば、ワクチンは接種した本人だけでなく、集団免疫のおかげで周囲の人々の感染するリスクを下げる。つまり、ワクチンは個人の利益の合計以上に社会全

体に利益をもたらしてくれる。他人への恩恵をわがことのように思って接種してくれと言っても十分接種してくれないのであれば、接種をうながすためにワクチンの価格を下げたほうがよい。したがって、感染症対策としてのワクチン接種に対する補助金は、伝統的な経済学においても支持される*2。

一方、行動経済学では、人々は将来のことを見渡して意思決定を行っているのではなく、行動を続けようと思っても決心がにぶり、健康状態が悪化して初めて後悔するといった人間の特徴を重視する。生身の患者を相手にする医療関係者にとっては当然に感じられるだろうが、合理的な意思決定をする人々 (homo economicus : 合理的経済人と呼ぶ) を理論の中心とした経済学の世界では、今でも行動経済学的な見方が中心となっているわけではない。現状では、合理的とは言えない人々の特徴を記述し、その特徴を逆手にとった介入をしかけ、検証するということが行われている。今後経済学の理論が書き換えられるかどうかはこうした実証研究の蓄積がどの程度できるかによるだろう。

さて、効果が高い治療を受けてくれない患者や適切な予防行動を取らない人の特徴について、行動経済学で注目されているものがいくつかある。一つ目は「現在バイアス」で、目の前の利益や費用を将来に比べて過度に重視することである。将来の合併症発生やそれに伴う医療費よりも、現在の自己負担や治療を受ける面倒くささを重視する患者は少なくない。次に、たとえ将来のことを考えて一旦は決心しても、いざ行動に移すときになると決心が鈍る場合も多い。二つ目はこの「先送り傾向」である。この二つは時間の流れの中での意思決定に関する特徴であるが、確率に関しても特にリスクが高い人で、疾病リスクを過小評価することが多い。この「客観確率と主観確率の乖離」が三つ目の特徴である。四つ目は「損失回避」である。“治療すれば健康になります”という言い方と、“治療しなければ健康を損ないます”という言い方ではどちらがより行動する気になるだろうか？絶対値が同じであっても、利得より損失の方が満足度（効用）に与える影響は大きいことがわかっている。

このような行動経済学的な人間の特徴を利用した介入は、当初生活習慣に関する行動変容に対して行われていたが、近年では疾病管理にも利用され始めている⁽⁴⁾。また、アメリカでは世界一高い医療費を背景に、医師がより費用効果の高い治療を選択するように促すために行動経済学の知見を用いることが議論されている⁽⁵⁾。以下では、行動経済学的な介入の効果や実際に進めていく際に問題となる事柄を解説する。

3. 期待通りにはいかないインセンティブ

遠い将来によいことがありますよと言っても聞いてもらえないのなら、逆に現在バイアスを利用して行動を変えさせるために今すぐ利益を与えてしまえというのが“インセンティブ付与”である。アメリカの企業での禁煙プログラムで有効性が報告されたこと⁽⁶⁾などから注目を集め、多くの実証研究が行われた。

*2 ワクチンは他者に利益をもたらすため、正の外部性があるという。一方、汚染や受動喫煙による健康被害は負の外部性という。

禁煙以外も含めたインセンティブ付与の 33 の RCT (randomized controlled trial: 無作為化比較対照試験) を検討したシステマティックレビュー⁽⁷⁾によると、インセンティブの効果は、長くて 18 か月程度続くが徐々に減少していくこと、インセンティブ付与をやめて 3 か月までは効果が続く場合もあるが、それ以降は効果がなくなる、つまり行動変容が習慣として定着しないことが多いことがわかった。また、インセンティブの効果は、禁煙が最も大きく、食生活や運動では小さいこともわかった。

インセンティブは、現在バイアスにとらわれている人が想定よりも多いという行動経済学上の実証結果を利用した対策である。しかし、インセンティブ付与単体では行動変容に対して期待より効果が小さかった。その原因として、金銭的なインセンティブのような外的動機が、行動変容への意欲、達成感、充実感のような内的動機を阻害することが指摘されている。つまり、インセンティブそれ自体が内的動機を失わせるようなメッセージを受け手に伝えている可能性がある。禁煙でいえば、「禁煙はそもそも難しい」や「将来のためとか家族のためと言ってもやめてくれないのではないか」というように、相手を信頼していないという情報を与えてしまうことで、やる気を失わせてしまうというわけである。

予防だけでなく疾病管理でも、治療を続けるためにインセンティブを与えるプログラムは短期的には効果はあるが、やはり長続きし習慣化するとまではいえない。治療の場合、医師患者の信頼関係が治療継続に影響を与えるため、インセンティブの内的動機への悪影響が予防の場合よりも深刻である可能性がある。血糖コントロールの悪い 2 型糖尿病患者に対するアメリカの研究では、6 か月後の HbA1c の低下量に応じたインセンティブ (100\$ から 200\$) を与える群と、以前は血糖コントロールが悪く現在は改善した同世代の患者からのピアサポートを受ける群を比較している⁽⁸⁾。結果、インセンティブ群では HbA1c の有意な改善はなかったが、ピアサポート群では有意な改善がみられた。この研究は外的動機が内的動機を阻害するか否かを直接検証しているわけではないが、外的動機よりもピアサポートによる内的動機の方が重要である可能性を示唆している。この研究は、疾病管理におけるインセンティブを与えることの難しさを示しているといえる。

4. ナッジ：選択肢の構造自体を変える

インセンティブのように「にんじんをぶら下げる」ことはせず、かといって選択肢を狭めることなく行動変容を促すことはできないのであろうか？行動変容を促すように選択肢の構造を工夫することを「ナッジ」という。

日本で行われた医療政策の中にもナッジの例はある。それまで後発医薬品に変更可の場合にチェックを入れる形式となっていた処方箋の様式を、2008 (平成 20) 年からは変更不可の場合にチェックを入れる形式に改めた。後発医薬品を選ぶか否かの選択自体を強制しているのではなく、デフォルト (仕様) を変えることで後発医薬品処方を促している。これは、以前 EU 諸国で臓器提供意思表示のデフォルトを「提供しない」から「提供する」に変えたことで、臓器提供意思表示者の率が高まったことと同様である。

選択肢は変えないものの、健康によい影響を与えるような情報を選んで提供することも「情報ナッジ」と呼ばれている。また、情報ナッジの見せ方として、上記の行動経済学的な特徴を利用

する方法もある。一般に、現在バイアスと損失回避を持つ人々に対しては、将来の得があることを伝えるよりは、今得られるはずのものが得られなくなってしまうことを強調するメッセージのほうが、行動変容には効果的であることがわかってきている。日本でも公的な検診の受診勧奨について上記のような情報ナッジを用いた活動が行われている⁽⁹⁾。これまで公的な予防サービスの告知といえばお世辞にも人々の行動のクセを利用したものとは言えない無味乾燥なものばかりであり、少しの工夫で受診勧奨が効果的にできれば費用対効果も高い。

ナッジは、古い医師と患者との関係のように健康に良い治療や生活習慣を上から強制する温情主義（パターナリズム）とも違い、完全に自由に任せる自由意志主義（リバタリアニズム）とも違う。ちょうど両者の真ん中のナッジを用いるこの政策的な考え方はリバタリアンパターナリズムと呼ばれ、インセンティブに比べると費用もかからず行動変容を引き起こすことができると注目された。特にイギリスでは、2010年に内閣府の中に通称ナッジユニットと呼ばれる専門部署ができ、政策として様々なナッジが試された^{*3}。しかし、その後効果が検証されるにつれ、多くの場合効果があっても、やはり一時的なものであって、行動を完全に変えるところまではいかないことも少なくないことが明らかになり、保健医療に対して伝統的には政府の介入が強かったイギリスでは、本来はもっと介入するべきであるのに政府が介入しないことの言い訳としてナッジが使われているのではないかという批判もされた⁽¹⁰⁾。

一方、消費者への介入は最低限の方がよいという立場からは、ナッジを分類しできるだけ介入の少ないナッジに限った方がよいのではないかという指摘もある。図1では、ナッジを上述した意思決定の2つのタイプ（直感的で早いシステム1と理性的で遅いシステム2）に関わるかと、ナッジの意図が相手にわかるかどうかで分類している⁽¹¹⁾。左上は、理性的で遅い意思決定つまり合リテイナ意思決定を無理なくできるように意図がわかる透明なナッジを施すというものである。服薬・生活習慣のモニタリングやリマインダー、予防行動をおこなうためのスケジュールをたてる形のコミットメントは、行動変容の面倒くささ（費用）を取り除くことで、将来の健康につながる行動という合理的な意思決定を無理なくできる助けをするという意味で介入が最も少ないと考えられる。一方、少額のインセンティブや損失や確率などの数値を強調するなどの情報提示にやり方を変えることは、行動自体の意味を伝えているわけではないので、意図がわかりにくい不透明なナッジと分類されている。

5. 個々人の行動の特徴に応じた行動変容デザイン

行動経済学では、合理的な意思決定ができない個人の特性を逆に利用する。合理的な意思決定の前提をかたくなに護るわけでもなく、逆に良い選択を強制するわけでもない。インセンティブやナッジなどの工夫は、一定の効果はあるが、効果が一時的だったり、対象となる行動によって効果が違うこともわかってきている。

将来を重視する、損失を嫌う、いったん決心したことがいざとなると鈍る、こういった人間の特性は人によっても異なるだろうし、同一個人の中でも微妙に変化することがあるだろう。集団

^{*3} Behavioural Insights Team (BIT) <https://www.behaviouralinsights.co.uk/>

に対しても、ひとつひとつの特徴だけに対応した介入を続けることは、効果が減衰し、その特徴が顕著でない人には効かない。最近のナッジを用いた介入のレビューでも、ナッジの種類によって有効性が異なること⁽¹²⁾、効果は一時的で対象の属性によって効果が違うことが分かってきている⁽¹³⁾。したがって、複数の特徴を広くカバーするように、インセンティブやナッジなどを組み合わせた介入が必要となるだろう。

一方、個人個人の揺らぎに対応するためには、介入の効果を阻む要素、たとえば内的動機を阻害していることなどをいち早く観察し、内的動機を保持するような対策を個人に応じて行う必要がある。すぐに介入の個別化を行うのは難しいだろうが、行動のクセに応じて集団をいくつか分類し、サブターゲットごとに異なる介入を用意することが重要となる。さらに、継続して個人のこころの変化を観察するような体制が不可欠である。こうしたこころの変化は、消費活動をつぶさに追っていけば行動変容の決心が鈍った状態を予想できるようになるかもしれない。きめ細かなデータ分析と個人に対するフォローアップを適切に行うことは、いわゆるビッグデータ時代には当たり前になるはずである。今後は介入方法について医学的な方法だけではなく、行動経済学や心理学に基づいたものも含め、分野横断的にデザインすることが不可欠となるだろう。

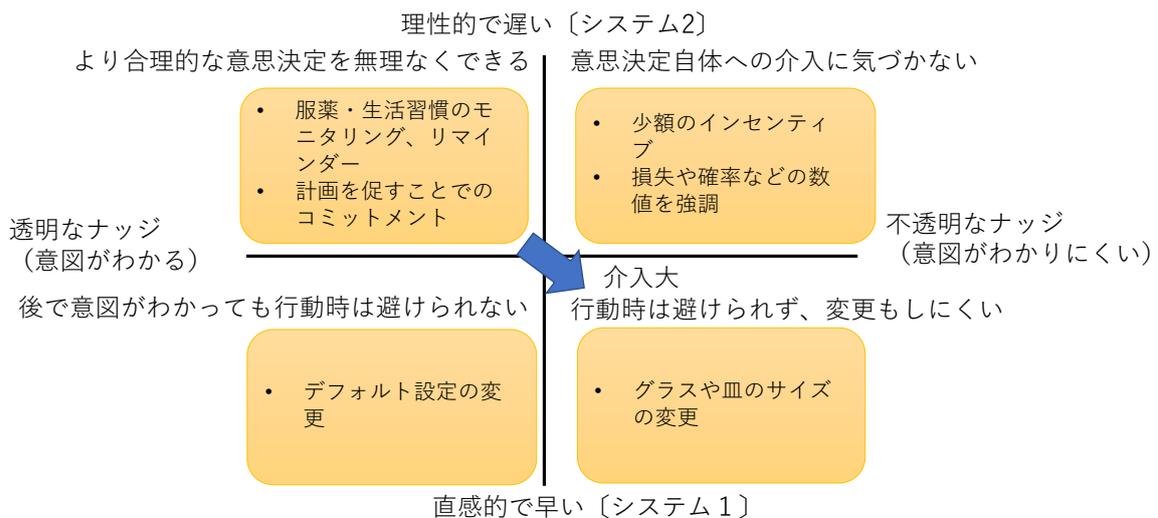


図 1 ナッジの分類 (Hansen and Jespersen (2013)を基に筆者作成。)

参考文献

1. 林貴志. ミクロ経済学 増補版. 京都: ミネルヴァ書房, 2013.
2. Blumenthal-Barby JS, Krieger H. Cognitive Biases and Heuristics in Medical Decision Making: A Critical Review Using a Systematic Search Strategy. *Medical Decision Making*. 2015; 35: 539-57.
3. Thaler RH. Behavioral economics: Past, present, and future. *American Economic Review*. 2016; 106: 1577-600.
4. Kullgren JT, Hafez D, Fedewa A, et al. A Scoping Review of Behavioral Economic Interventions for Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current diabetes reports*. 2017; 17: 73.
5. Emanuel EJ, Ubel PA, Kessler JB, et al. Using behavioral economics to design physician incentives that deliver high-value care: behavioral economics, physician incentives, and high-value care. *Annals of internal medicine*. 2016; 164: 114-19.
6. Volpp KG, Troxel AB, Pauly MV, et al. A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 699-709.
7. Mantzari E, Vogt F, Shemilt I, et al. Personal financial incentives for changing habitual health-related behaviors: A systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*. 2015; 75: 75-85.
8. Long JA, Jahnle EC, Richardson DM, et al. Peer Mentoring and Financial Incentives to Improve Glucose Control in African American Veterans: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2012; 156: 416-24.
9. 大竹文雄, 平井啓. 医療現場の行動経済学: すれ違う医者と患者. 東洋経済新報社, 2018.
10. Oliver A. Should Behavioural Economic Policy Be Anti - Regulatory? *Health economics*. 2013; 22: 373-75.
11. Hansen PG, Jespersen AM. Nudge and the manipulation of choice: A framework for the responsible use of the nudge approach to behaviour change in public policy. *European Journal of Risk Regulation*. 2013; 4: 3-28.
12. Laiou E, Rapti I, Schwarzer R, et al. Nudge interventions to promote healthy diets and physical activity. *Food Policy*. 2021; 102: 102103.
13. Li R, Zhang Y, Cai X, et al. The nudge strategies for weight loss in adults with obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *Health Policy*. 2021; 125: 1527-35.

表1：健康における意思決定でのヒューリスティクスと認知バイアスの例

ヒューリスティクス／認知バイアス	説明
損失回避バイアス(loss aversion bias)	同じ大きさの利得と損失であっても利得の喜び（効用）よりも損失の悲しみ（不効用）を大きく感じる。
曖昧さ回避（ambiguity aversion）	確率が分からない事象を回避しようとする事。
利用可能性ヒューリスティクス（availability heuristics）	記憶に残っていて心に思い浮かびやすい事象に（その確率が低くても）過大な評価を与えてしまう。
代表性ヒューリスティクス（representative heuristics）	論理や確率に従わず、サンプルAがサンプルBにどのくらい似ているかとかという基準に依存してしまう。
係留バイアス(anchoring bias)	最終的な解答を得る過程で、初期情報（アンカー）に依存し、出発点から目標点の間に十分な調整ができないこと。
デフォルトバイアス(default bias)／現状維持バイアス（status quo bias）	変化を避けて現状維持を選びやすくなること。
情動ヒューリスティクス(affect heuristics)	選択肢の利得・損失・確率といった情報ではなく、選択肢と関連した恐怖や喜びといった感情を基準に決めてしまうこと。
インパクトバイアス(impact bias)	プラスのことであってもマイナスのことであっても、経験していない状況の（不）効用を過大評価してしまう。
不作為バイアス(omission bias)	何かをして失敗する（損失を被る）よりも何もしないで失敗する（損失を被る）方がましだと考えること
サンクコスト（埋没費用）効果(sunk-cost effect)	すでに行ってしまった努力や投資は回収不可能なのに、「せっかくここまでしたのに」と考えて止めることが出来なくなること。
バンドワゴン効果(bandwagon effect)	ある行動を多数が選択しているほど、その行動を選択するものがさらに増加すること。（周囲や同僚の行動に左右される場合は、ピア効果などとも呼ばれる）
フレーミング効果	同じ意味を持つ情報であっても、情報の示し方によって意思決定に与える影響が異なること。
相対リスクバイアス(relative risk bias)	リスクの情報を絶対リスクと相対リスクで表示した場合、それぞれでの選択確率が変ること。
順序効果(order effect)	情報の提示の順序によって記憶の残りやすさが変わり、選択確率が変ること。

出典：Blumenthal-Barby and Krieger（2015）を筆者改変

調査報告(6)

精神分野における医療従事者の役割について

精神分野における医療従事者の役割について

慶應義塾大学医学部

菊地 俊暁

精神分野における医療従事者は、症状の改善を図るだけでなく、疾患が長期に安定することや社会生活を営めるようになることを目的として支援することが少なくない。その支援は心理的な機能の回復や生活技能の向上を目的とする介入から、本人が生活する地域の社会資源や支援者と連携していくことまで、医療・保健・福祉の領域を跨いで幅広い。そのため一人の医療者がこれら全ての支援を行うことは困難であり、多職種が役割を分担して支援していく以外に方法はない。医療従事者は連携チームの中で求められる役割を担いながら、それぞれの職種の専門性を活かして貢献していくこととなる。

例えば医師の場合には、問診や検査などを通じて疾患を診断し、その患者の疾患に適切な治療を決定し導入する役割を担っている。それに加え、チーム医療においては全体の情報収集とチームでの治療方針の共有を図り、適切にチームを運営していくことも求められる。患者が入院している場合を想定すると分かりやすいだろう。医師が診察や検査などを行い、診断名の確定や治療薬の処方を行う。決定された治療方針は看護師や薬剤師等に共有され、カンファレンス等で協議の場が設けられる。ただし、一人の医師が担当する患者は少なくとも数十人、多い場合には外来を含めると数百人には及ぶ。それぞれの患者について全てを把握し、また支援をしていくことは現実的ではない。そのため、実際の臨床現場では、医療情報や治療方針の共有、症状推移の把握などを可能とし、治療的介入においても医師の負担を軽減するような補助手段が必要となる。その際には、情報共有の正確性や、介入の連続性や均質性を担保することが求められる。

人的な資源において限りがあるのは他の職種であっても同様であり、人が行なっている支援を代替できる手段を模索していく必要がある。例えば看護師は、医師の指示のもとに患者のケアや療養生活の支援を行い、また医師の診療における補助を行う役割を担う。患者に接している時間が長いことが多く、チーム運営のキーパーソンともなるが、勤務体制の問題等から関わり方の継続性が問題となってしまう。公認心理師においては、患者の心理状態を観察してその結果をアセスメントすることや、心理に関する相談に応じて助言や指導などの援助が期待されている。チーム医療では構成員の心の動きにも留意し、全体の運営が円滑に進むような助言等の支援をしていくが、やはりマンパワーの不足や情報共有のあり方が問題となる。さらに精神保健福祉士の場合には、日常生活や社会生活を支援するための相談や助言、援助などを行っていく。社会復帰等を目指していく上で重要な役割を担うため、チームと患者、そして地域との連携を促進することが求められる。他にも医療現場では多くの職種が関与している。薬剤師であれば薬剤の効果や副作用、相互作用などの専門知識を活かし、薬剤による生活への影響を考慮するなど、医師への助言なども行いながらチームに関わっていく。作業療法士や理学療法士、言語聴覚士等のリハビリテーション職においては、作業や訓練などを通して生活面を支えると共に、行動面での評価や介入という観点から情報を共有していく。生活習慣病の管理は精神分野において重要であり、前述したリ

ハビリテーション職による介入や評価と共に、管理栄養士による食事面での支援が必要となることも少なくない。さらに厳密には医療従事者とはならないが、当事者の支援を行なっていく中では実際に本人が生活している環境で支える人、すなわち家族や友人、職場の同僚、教育現場における教師などといった支援者の存在は無視することはできない。

今後新たな医療機器プログラムが開発される際にも、実際の医療・保健・福祉現場で活用されることを想定し、どのような場面で、誰が、どのように使用するのかといった具体的な方向性が必要である。それは結果として症状や状態、QOLの改善などの患者への直接的な恩恵はもとより、人員の限られた医療従事者の負担を軽減することによる間接的な恩恵ももたらされる可能性がある。

調査報告(7)

行動変容医療機器プログラムの審査における課題

行動変容医療機器プログラムの審査における課題

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
プログラム医療機器審査室

1. 臨床的位置付けの整理

同じ行動変容プログラムであっても、臨床では様々な使われ方が想定される。既存治療よりも前に使用して既存治療に移行させないもの、薬物療法等既存治療を置き換えようとするもの、既存治療のポテンシャルを更に引き出すために行動変容プログラムを併用するもの、既存治療では得られないような高い効果を出そうとするもの等が考えられる。行動変容プログラムの臨床的位置づけにより、対象患者、臨床試験のデザイン、期待する結果等が変わる得るため、既存の治療法の問題点や既存治療に行動変容プログラムを導入することで生じる変化を認識することが大切である。

2. 対象患者の確認

行動変容プログラムの対象患者は、基本的にはその行動変容プログラムの臨床的位置づけに基づいて決定される。例えば既存治療を置き換えようとするものであれば、代替する現行の既存治療を行っている患者が対象となる。

3. 臨床試験デザインの検討

行動変容プログラムの医療機器としての有効性についてはプラセボ効果の影響を考慮する必要があるが、評価における比較対照群の設定は大きな課題である。

臨床試験としてエビデンスレベルが高いデザインは、二重盲検ランダム化比較試験である。二重盲検ランダム化比較試験の実施に当たっては、一般的にシャムアプリ群を比較対照群として設定することになる。しかしながら、行動変容プログラムの有効性に寄与している機能や要素の特定が難しいため、有効性に寄与する機能や要素のみを除いたシャムアプリを設計することが困難である点や、行動変容プログラムから大幅に機能を削除したシャムアプリを設計した場合、患者にシャムアプリであることを悟らせ盲検性が保てなくなる点等から、シャムアプリの設計は容易ではない。

盲検性を確保せずに実施する臨床試験の成績から行動変容プログラムの有効性を評価する場合、プラセボ効果や術者・評価者バイアス等により有効性が正しく評価されない懸念がある。プラセボ効果を引き起こす原因として、患者がアプリを使用することの暗示効果、新しい治療法に対する期待効果が治療効果を向上させて評価に影響を及ぼすこと、逆に比較対照群に割り当てられた失望感等が治療効果を減少させて評価に影響を及ぼすことが考えられる。そのため、臨床試験の評価指標としては、治療効果に期待感や失望感等が反映されやすい主観的な評価指標ではなく、可能な限り客観的に評価できる指標を用いることが推奨される。行動変容プログラムでは、多くの場合において、従来の有体物である医療機器と異なり、患者自身がアプリを使用し、その効果の判定を実施することから、評価においては、術者バイアスも評価者バイア

スも大きくなると考えられる。したがって、行動変容プログラムの評価においては、術者バイアスも評価者バイアスも生じやすいとも考えられる。

4. 治療効果量の妥当性

臨床試験で示された有効性に関する成績（治療効果の量）が、臨床上有用であることが重要となるため、臨床で使用される際にどの程度の治療効果が必要とされているのかを事前に調査し規定しておく必要がある。例えば、既存治療のポテンシャルを更に引き出すために行動変容プログラムを併用するものの場合、既存治療の実施に加えて行動変容プログラムを使用した際、治療効果が既存治療のみを実施した際の治療効果よりどの程度向上できると臨床上有用であるかを事前に規定しておく必要がある。また、期待する治療効果の検討は、臨床試験において評価し得る症例数の設計にも必要である。

5 治療効果量の持続性

行動変容プログラムの治療効果の持続性に関して、アプリの使用を終えた後の治療効果の持続性や、アプリを使用し続けた際の治療効果の持続性等長期の治療効果や、一度アプリを終えた後に治療を再開した際の治療効果等についても検討し、評価の際には考慮する必要がある。

調査報告(8)

行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する
要素の解析

行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する要素の解析

令和2年度の本事業では、行動変容を伴う医療機器プログラム（ソフトウェア）に変更を加えた場合の臨床試験の実施要否や必要な手続きの判断基準が明確化されていないことが課題として指摘されていた。学問的にも、何らかの結論を得ることは難しいと考えられるため、評価指標案には記載しないこととしたが、このような論点があることは開発側及び審査側ともに意識する必要がある。

これらの背景から、令和3年度の本事業では、ソフトウェアの性能に影響する因子として、下記の3つの論点について外部専門家を交えて討議した。これらの情報が開発側及び審査側の双方に活用されることを期待する。

記

【論点①】 従来の認知行動療法とソフトウェアを用いた治療とを併用することにより、どのような新しい要素があるか、またソフトウェアのどのような機能が上乗せ効果を期待できるか？

医療施設内で提供される従来の認知行動療法と異なり、ソフトウェアを併用することによって時間と場所の制限がなくなり、より高頻度の介入が可能となって既存療法を上回る治療効果を得られる可能性がある。認知行動療法では、ホームワークの実施率が効果に大きく影響する。医師用ソフトウェアがあり、患者のソフトウェア利用率、診療時間外のバイタルサインや行動遵守状況等のデータを取得することができる場合には、これらの情報を利用して、よりきめ細やかな患者対応が可能になると共に、常に寄り添う効果が得られることも期待できる。モニタ機能を用いることにより、次の受診までの期間の治療動向を把握することもできる。ホームワークの実施状況やその他の情報を患者と医師が対面で共有することは非常に難しいため、ソフトウェアを使用することによる効果が期待できる。

医師が、自らが精通していない治療にあたる際に、精通した医師の診療を模したソフトウェアを使用することにより、より質の高い介入を提供できる可能性があり、均てん化にも繋がる。

一方、認知行動療法においては自主性も重要な要素であるが、ソフトウェアによる過度な介入は自主性を損なうリスクを有する。また、ソフトウェアへの依存症を誘発する可能性も考えられる。

【論点②】 技術手段としてソフトウェアを使用することにより、従来の認知行動療法の手法とは異なる新たな介入方法を提案することができるか？

新たなソフトウェアやハードウェアを組み合わせる使用することにより、その効果をより拡張できる可能性がある。例えば、現時点でバーチャルリアリティ（VR）を用いた曝露療法を行う医療機器が開発されており、今後も様々な製品が開発される可能性がある。このような新しい技

術の介入に対する人間の応答については、未だ科学的に解明されていない部分があり、予期しない有害事象が起こる可能性もある。この点にも注意して開発を進めなければならない。

【論点③】 ソフトウェアの特徴の一つであるユーザインターフェース（UI）の機能が性能にどのような影響を与えると考えられるか？

UI を変更する時は、その変更が性能及び安全性に影響する度合いに応じて、「承認事項一部変更承認申請」若しくは「医療機器の一部変更に伴う軽微変更手続き」を行うことになる。どちらの手続きを行うべきか、現実的には判断が難しい事例が多い。

変更の種類等と性能へ及ぼす影響を相関付けることは一概に判断し難く、対象疾患、患者状態、医療環境や生活環境にも依存すると考えられる。今後、データが蓄積されることにより、明らかになる事項もあると考えられる。

その他

行動変容ステージモデル¹⁾におけるステージの変化をソフトウェアの性能の指標とすることも選択肢の一つであるが、ステージの判断が難しく、課題が残る。

ソフトウェアは、効果を発揮する治療時期に向き不向きがあり得る。初期の関心を持たせるステージでは、患者本人にソフトウェアを使用させることが難しく、人が対応した方が良い場合もあると考えられる。一方、VRを用いた曝露療法は、人間が行うよりも容易に実施できると考えられる。

医療への貢献としては、電子カルテや会計システム等と同様、デジタル技術を用いた医療現場の業務効率化や、治療用及びAI診断用ソフトウェアのように、ソフトウェアベースの新しい医療の在り方の創造等、デジタル化とソフトウェア化の両面の効果が期待できる。また、リアルワールドデータ（RWD）を有効活用する手法は今後の課題であるが、変更時の性能・安全性への影響評価については、RWDの活用が期待される。

また、医療機器の機能には該当しないが、ソフトウェアの使用を契機として、関連する治療を受ける関心が高まり、専門医への受診に繋がることも考えられる。

既存の認知行動療法では、医療者の研修に膨大な時間を費やしている。ソフトウェアは医師の教育にも応用可能である。

参考資料

1) 行動変容ステージモデル

<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/exercise/s-07-001.html>

参考資料(1)

議事概要

令和3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審査ワーキンググループ 第1回会議
議事概要

審査ワーキンググループ事務局
(国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和3年7月6日(火) 13:00~16:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 T3会議室(3階)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
 - 座長 : 佐久間一郎(東京大学)
 - 委員(50音順) : 後藤 励(慶応義塾大学)、鈴木孝司*(医療機器センター)
田村雄一(国際医療福祉大学)、
 - 欠席委員 : 菊地俊暁(慶応義塾大学)
 - 厚生労働省 : 大原 拓、福田悠平、立野陽子、安増孝太、村上まどか、三宅晴子*
小林奉文*
 - 総合機構 : 岡崎 譲*、加藤健太郎*、小志戸前葉月*、古森亜矢*、今川邦樹*
 - オブザーバー : 廣瀬大也*、加藤二子*、藤原崇志*、小関義彦*、
新倉奈々*(経済産業省)、鎮西清行*(産業技術総合研究所)、
河野 健*、山際康基*、交久瀬善隆*、新木和孝*、
峯田浩司*(日本医療研究開発機構)、近藤昌夫(大阪大学)
 - 事務局 : 齋島由二、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ参加者名簿
 - 資料3: 活動計画案の概要説明
 - 資料4: 「DASH for SaMD」(2020年11月24日 厚生労働省医薬・生活衛生局)
 - 資料5: 「プログラム医療機器の実用化促進のための体制強化を行います」(令和3年3月31日 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課)
 - 資料6: 「プログラムの医療機器該当性の相談について」(令和3年3月31日付け事務連絡)
 - 資料7: 「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」(令和3年3月31日付け薬生機審発 0331 第1号、薬生監麻発 0331 第15号通知)
 - 資料8: 評価指標案たたき台

資料9: コメント対応表

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

事務局、厚生労働省、座長及び新任委員の挨拶に続き、新規参加者の紹介を行った。

配布資料の確認後、資料3に基づき、事務局より活動計画案の概要説明を行った。様々な疾病の治療を目的とした行動変容プログラムが開発されており、治験が開始されている製品もあることから、本ワーキンググループでは、このような新しい形態の医療機器プログラムの薬事審査に係る課題・論点を整理した上で、評価指標案を作成する。

資料4から資料7に基づき、厚生労働省より医療機器プログラムに関する最近の動向について紹介された。厚生労働省は、プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略「DASH for SaMD」を公表し、萌芽的シーズの早期把握と審査の考え方の公表、相談窓口の一元化、プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度の導入、早期実用化のための体制強化等を推進している。また、プログラムの医療機器該当性について、相談窓口を一元化すると共に、ガイドラインを発出した。

5-2 総合討論

(1) 評価指標案について

資料8及び資料9に基づき、評価指標案について討議を行った。主な内容は以下の通りである。

① 全体

- ・ 一品目の範囲、承認申請書に記載すべき事項、シャムの必要性等について、PMDAで整理中であり、その結果を評価指標案に盛り込む。有体物の場合は、一品目の範囲が比較的分かりやすいが、ソフトウェアの場合は特定が難しい。
 - 一つの疾病に対して複数の介入を行う場合を想定したら良いのか。
 - 例えば、食事療法に関する既存製品に運動療法を加えた場合に、別品目として扱う要否等が考えられるが、その他にも様々なケースが考えられる。
 - プログラム医療機器を複数使用した場合に相互作用がある可能性もある。

② 1項「はじめに」

- ・ 第一段落の「考え方」を「思考」に、「心理療法」を「心理的アプローチ」とする修正案が了承された。
- ・ 第二段落の「併用薬剤」を「併用療法」とする修正案が了承された。
- ・ フォローアップ方法の記載要否については、継続して検討することとした。
- ・ 「カスタマイズ」と「変更管理」について、混同されないように本文中の記載を修正も含めて継続して検討することとした。
- ・ 「患者データ」の定義を明確にするための記載について検討することとした。

③ 2項「用語の定義」

- ・ 「行動変容」の定義に「行動」と「変容」が含まれているため、「行動を変化させることで、臨床時に意義のある効果をもたらすこと」とする修正案が了承された。

④ 3項「本評価指標の対象」

- ・本評価指標の対象は、一次予防や二次予防等の使用目的から判断するのではなく、医療機器に該当する製品として定義した方が、より明確になる。
→昨年度の調査研究班における討議結果として定義を取りまとめた経緯があるが、指摘を踏まえて修正することとした。

⑤ 5項「評価にあたって留意すべき事項」

- ・承認申請書に記載すべき項目とその粒度について検討する必要がある。行動変容を伴う医療機器プログラムでは、行動変容に作用する因子の特定が困難である。従来の審査の考え方に従った場合、メッセージの文言等、細部まで特定する必要がある。また、記載の粒度は、市販後の一部変更承認申請の要否にも影響する。
→画面のアスペクト比に対応するためのインターフェースの変更は、介入や性能の向上を意図していないため、一部変更承認申請の対象にならないと思われるが、性能の向上を意図していても、意図せず悪化する可能性を否定できない。
→認知行動療法は、効果を発揮する本質を特定することが困難である。
→承認申請書には、有効性・安全性に関与する部分を規定する意図と、製品自体を規定する意図の二つがある。
→申請者側が、有効性・安全性に関与する部分とそれ以外の部分を整理して申請する選択肢があると考えられる。ただし、有効性・安全性に関与しないことを科学的に示すことは困難と思われる。
→例えば、表示方法が異なる二つのアプリを用いて、使用継続率の差について調査したデータを用い、差のある変更、無い変更を示すことができれば、その知見をもとに有効性・安全性への関与の有無を示す方法も考えられるのではないか。
→全てのパターンを検証することは、現実的ではないと考えられる。
→継続率を向上させるために、心理学的な理論を応用する場合もある。
- ・(1)/3/①項に「認知療法・認知行動療法」と記載があるが、それ以外の療法も含む表現に修正することとした。
- ・医療従事者の負担軽減は、有効性の範疇とならないのか。
→基本的には、医療機関の業務支援機能は医療機器に非該当であるため、それを医療機器のアウトカムとして評価するのは難しい。医療機器としての有効性が非劣性で、医療従事者の負担が軽減される場合は、価値が付加される可能性があると思われる。
→医療機器プログラムの場合、問診等の既存医療を代替して、同様の効果が得られる考え方もあり得る。
→アウトカムが向上し、且つ費用が安価な医療技術は殆どないため、有効性が非劣性でも費用を低減できる技術は評価されることが重要と思われる。
→行動変容プログラムの特性によっては、費用低減効果をアウトカムに含めて検証することが可能な場合もあると思われる。
- ・(1)/2/④項の「提供方法」について、医療機器プログラムが患者に提供されるのは自明であり、提供方法として議論すべき内容は「提示される情報」であることを明確にした修正案が了承された。
- ・(1)/2/④項において、トレーニングは、行動変容を伴う医療機器プログラムでは想定されな

いのではないか。

→記載の必要性、内容について継続して検討することとした。

- ・ (1)/2)/④項の「医療者の関与方法」については、より詳細な記載が必要との意見があり、継続して検討することとした。
- ・ (1)/2)/⑤項に「疾患ガイドライン」を追記する修正案が了承された。
- ・ (1)/3)項として、「有効性・安全性に影響する項目」を新設し、関連事項を移動する修正案が了承された。
- ・ (1)/3)/③項の「開発時に使用するデータの品質」については、AI 等を用いる場合のみ該当すると考えられるため、誤解を生じない記載について検討することとした。
- ・ (2)/1)/④項に関連し、データの国外への移動については、今後、制度が変更される可能性があるため、具体的な記載ではなく、「最新の制度に対応していることを確認する」等の表現に変更することとした。
- ・ (3)項の表題の「臨床試験」を「臨床評価」とする修正案が了承された。
- ・ (3)/1)項の「個々の医療機器」は「個々の医療機器プログラム」に修正することとした。
- ・ (3)/2)項の「効果量」は、「介入前後の変化量や対照群との群間差等について臨床的に意義のあり、有効性が説明できるもの」であることが明確となる記載について検討することとした。
- ・ (3)/2)項の「主観的な評価」について言及した一文を削除する修正案が了承された。
- ・ (3)/3)③項の「コンプライアンス」を「アドヒアランス」とする修正案が了承された。
- ・ (1)/3)/②項において、文言のほか、ストーリーやシナリオも影響すると思われる。→背景色等も関係する可能性がある。非認知的領域に訴えかけていると思われる要素について本評価指標でどこまで深掘りするべきか、疑問がある。

→次回以降継続して議論することとした。

- ・ (3)/3)/⑤項において、他者との比較が適当ではない疾患があることや、公開や提示される個人情報に配慮することについて討議の上、追記することとした。
- ・ (3)/3)項について、その他の箇所と重複する内容を削除する修正案が了承された。
- ・ (3)/4)/①項において、生命に直結するリスクがある疾患はうつ病に限らないため、「糖尿病等の」を追記する修正案が了承された。
- ・ 別添において、変更申請の要否の判断に関する記載が必要であり、今後も継続的に検討することとした。
- ・ 画像診断支援に関する医療機器プログラムの場合、臨床データを学習や評価に用い、IDATEN 制度により改良を加えることが想定されるが、行動変容を伴う医療機器プログラムは、市販後に得られた臨床データを評価に用いることができないため、IDATEN 制度の活用は難しいのではないか。
→現在、想定している行動変容を伴う医療機器プログラムでは考え難いが、AI 等を応用している場合、可能性がないとは言えない。
- ・ 行動変容を伴う医療機器プログラムは院外で使用する製品であるが、医師の指導の下で使用される。有害事象は医師を通じて収集可能であることから、特記する必要はないと思われる。

(2) 調査報告について

精神科領域におけるリスク評価の考え方、現在までに行われている治験のデザイン（シャムソフトの考え方を含む）等が候補として挙げられた。その他に調査すべき論点があれば、次回会議

までに提案することとした。

6. 事務連絡

次回以降の日程を確認して、会議を終了した。

以上

令和3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審査ワーキンググループ 第2回会議
議事概要

審査ワーキンググループ事務局
(国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和3年8月3日(火) 13:00～16:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 T3会議室(3階)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
 - 座長 : 佐久間一郎(東京大学)
 - 委員(50音順) : 菊地俊暁(慶應義塾大学)、後藤 励*(慶応義塾大学)、
鈴木孝司(医療機器センター)、田村雄一*(国際医療福祉大学)
 - 欠席委員 : なし
 - 厚生労働省 : 大原 拓、福田悠平*、立野陽子、村上まどか*、三宅晴子*
福永雅樹*
 - 総合機構 : 岡崎 譲*、加藤健太郎*、小志戸前葉月*、古森亜矢、片山 宏*
今川邦樹*
 - オブザーバー : 廣瀬大也*、加藤二子*、藤原崇志*、小関義彦*、
新倉奈々*(経済産業省)、鎮西清行*(産業技術総合研究所)、
山際康基*(日本医療研究開発機構)、近藤昌夫(大阪大学)
 - 事務局 : 齋島由二、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ参加者名簿
 - 資料3: 第1回会議議事概要(案)
 - 資料4: 評価指標案たたき台
 - 資料5: コメント対応表

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

座長及び新任委員の挨拶に続き、配布資料の確認を行った。

資料3に基づき、前回会議議事概要(案)の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 話題提供

PMDA より、行動変容医療機器プログラムの現状の審査方針と悩みごとに関する話題提供があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 行動変容プログラムの審査経験はまだ少ないが、対面助言は行われている。
- ・ 対面助言では、治験の実施を前提にしている開発者が多く、治験のプロトコル、特にシムアプリの要否や、無作為化二重盲検比較試験の実現性等が、主な検討事項になっている。
- ・ 有効性に寄与している機能の特定が困難であるため、どの機能を削除すればシムアプリとして適切なのか判断が難しい。大幅な機能削除は盲検性を損ない、シムアプリとしての意義を失う。
- ・ 現状では、シムアプリの妥当性をパイロットスタディ等で予備検討することを推奨している。
- ・ シムアプリの作成が困難であり、プラセボ効果が排除できる場合は、標準治療を対照とすることの可能性を検討している。
- ・ 現状の審査では、主観的な指標を主要評価項目とする医療機器の治験の場合、基本的に盲検比較試験の実施を求めている。また、アンケート形式の調査により、盲検性の確認を求める場合も多い。
- ・ 行動変容を伴う医療機器プログラムの審査においては、非盲検比較試験による検証結果の受入可否について、判断根拠も含めて悩みどころである。
- ・ 既存治療前の適用、既存治療の代替又は上乘せ等、対象製品の臨床的位置づけの違いにより、対照群の設定方法や、非劣性試験若しくは優越性試験として提示すべき効果が異なる。また、比較対照とする標準治療には、経過観察、薬物治療等、複数の選択肢がある。
- ・ 既存治療前に適用する製品については、医療機器該当性の判断が難しい。また、医療機器に該当する場合、必要な効果量の設定方法に関する判断も難しい。
- ・ 既存薬物治療の代替となる製品については、薬物治療に対する非劣勢を示すことにより受入れ可能と考えている。既存治療に使用されている薬物の有効性は治験時にプラセボ薬と比較されており、プラセボ効果を見積もりし易い。
- ・ 既存治療の代替等ではなく、新しい治療法の提供を目的とした製品については、その他の医療機器と同様、単群試験による評価結果でも受入可能と考えている。
- ・ 行動変容プログラムの長期有効性を治験で確認することは難しい。
- ・ 地域差の影響があると思われるが、治験を全国で実施する要否の判断が難しい。
- ・ 生活習慣の影響が大きいため、海外の臨床試験成績の外挿可否の判断が難しい。
- ・ 通常診療についても施設間の効果量が異なるため、施設数や割付に留意が必要である。
- ・ 承認時から状況が変化した場合に、再検討する必要があるか。
- ・ 行動変容プログラムの場合、安全性に関する懸念は小さいが、長期有効性を十分評価できないことが想定される。有効性の観点から使用成績評価の指定は可能か。
- ・ 有効性及び安全性に影響を与える要素の特定が困難であることから、改良による影響の考察も困難になっている。変更手続きの要否、一変・軽変の判断は、変更する目的や内容の詳細を明確化しないと難しいと思われる。
- ・ 現状では、有効性及び安全性へ影響する要素として、治験で実施したシナリオやフローチャートを承認申請書に詳細に記載することを求めている。

これに対して、質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・ 主観的評価は患者による評価のことか。
→その通りである。睡眠や痛みの程度等が挙げられる。
- ・ 盲検性確認のアンケートとは何か。
→機器を使用した際、治験機器、シヤム、若しくは判断不能のうち、いずれの印象を持ったか被験者に確認するものである。
- ・ 行動変容プログラムによる介入は薬物による介入に比べ安全性へのリスクが低い認識であれば、早期承認した後に長期成績を検証する考え方はないのか。
→議論されているが、具体的な仕組みの検討には至っていない。
→薬物治療と同様の考え方でエビデンスを得ることは困難であるため、承認後に有効性と安全性をどのように担保するか検討すべきである。
- ・ 諸外国におけるシヤムアプリの使用状況はどうか。
→医療機器として認可を得た製品で、シヤムアプリを用いて評価を行った事例はないと思われる。
→通常の認知行動療法の場合、対照群をどのように設定するのか。
→精神療法において、対照群の設定方法は困難な問題になっている。治療効果が低いことがわかっている療法を用いる、何もしない、会話はするが深めない等の方法があるが、いずれも課題が残る。
- ・ 薬物で効果がなく、他に選択肢がない場合は、プラセボ効果を考慮しなくても良いのではないのか。
→行動変容プログラムの場合、そのような位置づけの製品は、あまり想定されないとと思われる。
→臨床的位置づけによって、臨床試験の考え方等が大きく変わるため、評価指標案においても混乱を招かないような記載が重要と思われる。
- ・ 生活習慣病等を対象とした行動変容の内容が明確な製品、うつ病等を対象とした認知行動療法の代替となる製品、並びに作用機序は不明であるが、ゲーム等で治療する製品等、作用機序により行動変容プログラムを分類可能ではないか。
→血圧やHbA1c等、明確なアウトカムを設定できる場合がある一方で、精神疾患における主観的な評価等もある。
→精神疾患の場合、客観的なバイオマーカーがあるわけではない。
→医師が効果の有無を評価することもあり得る。
→精神科領域においては、評価方法が確立されている疾患もあるが、主観的評価以外の方法がない場合もある。

菊地委員より、精神科領域における安全性の考え方に関する報告があった。主な内容は以下の通りである。

- ・ 通常、薬剤による介入と有害事象の関連性は科学的に評価できるが、精神疾患の場合、評価が難しい。
- ・ 薬剤の場合、プラセボでも副作用が報告される。
- ・ 精神疾患の場合の有害事象は、薬剤と患者の症状のどちらに起因するか判断が困難である。

- ・副作用については、医師による評価と比較して、患者自身による評価の方が4倍多く認識したとの論文が報告されている。副作用の有無について問診することにより、副作用を惹起する場合もある。
- ・薬物療法における有害事象の出現率は50-90%であるが、精神療法の場合は3-15%と推定される。
- ・治療上避けられない有害事象もある。例えば、暴露療法を行うと一過性に症状は悪化するが、それは有害事象になるのか。
- ・精神療法では、治療者と患者の関係性が重要である。行動変容プログラムにおいても、治療者側の役割や積極性等、使用法が重要と思われる。

これに対して、質疑応答を行った。主な内容は以下の通りである。

- ・精神疾患を対象とした行動変容プログラムは、必ず専門医の指導の下に使用されると想定されるのか。
 - 治療が目的の場合は、自殺等のリスクが高いため、患者を理解して治療を進める必要がある。
 - 症状が改善し、通院不要になった患者が単独で使用する可能性はあるか。
 - 重症でなければ、リスクは小さいと思われる。
- ・医師/患者間の関係性についての評価や、有害事象とした報告はあるか。
 - 評価されていない。精神医療では問題になっている。
- ・生活習慣病を対象とした製品は、正常に作動しないことがリスクとなるが、うつ病を対象とした場合は、正常に作動していてもリスクがある。
- ・ゲームを用いて治療する製品とは、どのような製品か。
 - 小児のADHD患者を対象とした製品をイメージしている。
 - 作用機序は必ずしも明確になっていない。
- ・対象疾患、介入方法、アウトカムに大別できるが、対象疾患や介入方法で分類すると、評価指標案としてまとめることが難しいと思われる。アウトカムの評価方法に着目すれば、上手く分類できるのではないか。
- ・認知行動療法の定義は何か。その定義に基づいて評価指標案を作成することは可能か。
 - 認知行動療法の定義は、必ずしも統一されているわけではないが、認知又は行動、若しくはその両方を変化させて、結果として問題を解決するものと考えられる。
 - 認知や行動に働きかける機能が主なのではないか。
 - ゲームを用いて訓練を行う製品は、認知や行動を変化させているわけではないので、行動変容プログラムに含まれないのではないのか。
 - 結果として患者の行動が変容しているものである。行動を変容させて、何らかの結果を得るものではないので、含まれないと思われる。
 - 認知トレーニングの分野に入るのではないかと思われる。
 - FDAでも行動変容プログラムとしては承認されていない。
 - 認知トレーニングを目的とした製品は、今回の対象に含めない。
 - 行動変容プログラムでも、習慣化のためにゲームを含める可能性はある。ゲームを含むものを除外するわけではない。
- ・評価指標案の対象とする行動変容プログラムはどのように規定するか。
 - 認知と行動に変容を与えるものと規定し、誤解を避ける目的で、除外するものを規定する。

→完全に切り離せない場合も想定されるため、表現に留意する。

5-3 総合討論

(1) 評価指標案について

資料4及び資料5に基づき、評価指標案について討議を行った。主な内容は以下の通りである。

① 1項「はじめに」

- ・ 行動変容を伴わず、直接的な介入により治療効果を発揮することを意図する製品は本評価指標案の対象から除外し、評価指標本文ではなく報告書のはしがき等で詳述する。

② 2項「用語の定義」

- ・ 認知療法、行動療法、認知行動療法、精神療法の定義を追記する。説明文については、菊地委員に素案作成を依頼した。

③ 5項「評価にあたって留意すべき事項」

- ・ (1)/2)/④項の用語として、「提供」がプログラムと情報の双方に使用されていて混同する可能性があるため、情報については「提示」とする。
- ・ (1)/2)/④項において、医療者側の関与方法は、効果に大きく影響するため、重要である。医療従事者の関与方法や使用方法の詳細を記載した方が良い。
- ・ (1)/2)/③項の表題を「臨床的意義・臨床的位置づけ」とし、従来の表題はその項目の一つとする。
- ・ (1)/2)/③項の「代替」2ヶ所を「代替・補完」とする。
- ・ (1)/2)/③項の「既存の薬物治療等」を「既存の治療等」とする。
- ・ 主要評価項目が主観的な評価である場合は、盲検化された比較試験の必要性が高いが、シャムアプリを使用しても盲検性を担保することは難しい。
 - シャムアプリの使用を必須にすると、開発を断念する可能性もある。
 - 開発機器の治験における適切な評価方法と検証項目を十分に検討した上で、その達成度が明確に説明されていることが重要と思われる。
 - (3)/2)項の「必要に応じて」を削除し、「若しくはシャムアプリ等の要否を適切に検討し」とする。
- ・ 行動変容プログラムのシャムアプリにおける留意すべき特性とは何か。
 - 患者自身が日常的に使用することが挙げられる。そのため、シャムアプリでも効果が発揮されてしまい、プラセボ効果が無いものの作成が困難である。
 - シャムが必要となる特性とは何か。
 - 患者アウトカムで評価せざるを得ない事例が多いためと思われる。
 - 個々の開発機器に応じて様々な事例があると思われるが、行動変容プログラムの特性や評価の考え方、事例等を報告書に記載することを検討する。

④ その他

- ・ 有体物を付属し、医療機器プログラムに該当しない製品であっても、プログラム部分については、本評価指標案を用いることが可能であることを追記する。また、評価指標案5./(2)項「非

臨床試験」の冒頭に、有体物部分の評価は別途行う必要があることを記載する。

(2) 調査研究報告について

認知行動療法の概念、並びに治験デザインの考え方について取りまとめることとなった。

6. 事務連絡

次回以降の会議は以下のとおりに開催することを確認し、閉会した。

第3回会議：令和3年10月7日（木）

第4回会議：令和3年11月16日（火）

予備日：令和4年1月20日（木）

時間：午後2-5時（全会議共通）

場所：オフィス東京 T3 会議室 + Webex 併用（全会議共通）

以上

令和3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審査ワーキンググループ 第3回会議
議事概要

審査ワーキンググループ事務局
(国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和3年10月7日(木) 14:00~17:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 T3会議室(3階)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
 - 座長 : 佐久間一郎(東京大学)
 - 委員(50音順) : 菊地俊暁*(慶應義塾大学)、鈴木孝司(医療機器センター)、
田村雄一(国際医療福祉大学)
 - 欠席委員 : 後藤 励(慶應義塾大学)
 - 厚生労働省 : 高畑正浩、福田悠平、立野陽子、安増孝太、村上まどか、
小林奉文*、福永雅樹*
 - 総合機構 : 岡崎 譲*、加藤健太郎*、小志戸前葉月*、古森亜矢、江面崇智*、
片山 宏*、今川邦樹*
 - オブザーバー : 廣瀬大也*、加藤二子*、藤原崇志*、小関義彦*、
新倉奈々*(経済産業省)、鎮西清行(産業技術総合研究所)、
栗原宏之*、鈴木友理子*、交久瀬善隆*、新木和孝*、
峯田浩司*(日本医療研究開発機構)、近藤昌夫(大阪大学)
 - 事務局 : 齋島由二、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ参加者名簿
 - 資料3: 第2回会議議事概要(案)
 - 資料4: 評価指標案たたき台
 - 資料5: コメント対応表
 - 資料6: PMDA資料
5. 議事内容
 - 5-1 開会にあたり
座長の挨拶に続き、配布資料の確認を行った。

資料 3 に基づき、前回会議議事概要（案）の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 総合討論

(1) 調査報告について

報告書に掲載する調査報告の課題候補については、現時点で回答が得られていないため、会議終了後 1 週間程度を目途に、再度募集することとした。また、調査に係る負担に偏りがないよう、事務局で分担を調整することとした。

(2) 評価指標案について

資料 4 及び資料 5 に基づき、評価指標案について討議を行った。主な内容は以下の通りである。

① 5 項「評価にあたって留意すべき事項」

- ・ 事前コメントに基づき、(1)/2)/③項「臨床的位置づけ」に、「開発コンセプト」、治療のフェーズの影響に関する事項として「既存治療法との関係」、並びに「現状の診療における介入内容や頻度等の変更の有無」を追記した。
 - 既存治療法の課題が記載されていると、既存治療法と当該製品との関係性がわかりやすくなると思われる。
 - 既存治療法の課題は、開発コンセプトに含まれると思われる。
 - 既存治療法が存在しない新規治療法も考慮した記載とすべきである。
 - 薬物療法の代替もあり得る。臨床的位置づけは、既存治療法等との併用、若しくは補完・代替、或いは新規治療法の別について具体的に記載した方が良い。
 - (1)/2)/③項の 1 ポツ目を「開発コンセプト（当該疾患の治療の中で、本品が介入し解決する課題及びその達成手段）」とする。
 - フェーズを説明する用語として、「タイミング」では意図が正確に伝わらないため、「治療段階」とし、2 ポツ目を「介入する治療段階」とする。
 - 「既存治療法等との併用（上乘せ）、若しくは補完・代替（置き換え）」に加え、「新規治療アプローチ」も追記する。
 - 「既存治療法等」の内容には、薬物療法や心理療法に加え、医療的指導や患者教育が含まれることをカッコ書きで具体的に追記する。
 - 以上の修正に伴い重複する記載は削除する。
- ・ 事前コメントに基づき、(3)/3)項に、①主観的評価で判断する場合の留意事項、②優越性や非劣勢の検証の選択、③シャムアプリの使用について追記した。
 - 記載順を整理する。二重盲検ランダム化比較試験の実施可能性について検討した後、優越性・非劣勢の検証を選択する流れとし、非盲検性やシャムアプリの使用等、行動変容を伴う医療機器プログラムに特有の事項の記載に繋げる。
 - 「二重盲検ランダム化比較試験の実施要否について検討すること。」「また、優越性又は非劣性の検証を選択した理由の適切性について確認すること。」を、(3)/3)項の第 1 センテンスに追記する。また、臨床試験のデザインは、臨床的位置づけにより決定されることから、「5/(1)/2)/③項「臨床的位置づけ」に基づき」と追記する。
 - それに伴い、重複する(3)/3)/②項を削除する。

→(3)/2)項「臨床成績に影響する事項」と(3)/3)項「臨床試験(治験)のデザイン」の順番を入れ替える。それに伴い、(3)/3)項前文第1センテンスの「5/(3)/2)項に示す「臨床成績に影響する事項」を含めて」を削除する。また、同第1センテンス後段の記述は、同前文最終センテンスと結合させ、「試験デザインについては、個々の医療機器プログラムの特性を十分に検討した上で、症例数、実施期間、対照群、並びに行動変容のアウトカムの特性を考慮した有効性の指標となる効果量等を設定すること。個々の医療機器プログラムの特性については、以下の項目の影響について考慮すること。」に修正する。

→(3)/2)/①項として、「シャムアプリの使用」について記載する。

→盲検性の担保の有無、主観的評価又は客観的評価の相違により、4つの組み合わせがある。盲検性が担保できず、且つ主観的評価が用いられる場合に、特にバイアスが大きくなる可能性がある。

→主観的評価は、医師が行う場合と患者やその家族が行うことがある。通常、医師が行う場合は客観的評価として扱われる。

→医師が行う評価の中央判定結果を客観的評価として扱う考え方もある。しかし、中央判定を行わなくても受け入れられている臨床試験も多数存在すると思われる。

→中央判定の採用可否等は具体的に記載せず、「可能な限り客観的な指標を用いること。」とする。

→主観的評価の問題は、プラセボ効果の影響を受ける場合が多いことである。(3)/2)/②項は、「二重盲検ランダム化比較試験の実施が困難な場合、可能な限り、プラセボ効果の影響を受け難い評価項目を選択すること。」とする。

→プラセボ効果を排除できない評価項目を使用せざるを得ない場合も十分考え得る。その場合は、副次的な評価項目も用いた評価もあり得ると思われる。

→睡眠の質や痛み等、主観的評価以外の評価が困難な指標もあるが、定量性を担保するスコアリング方法が存在する。

→評価項目は、行動変容を伴う医療機器プログラムに限らず、客観的な指標を用いることが望ましい。痛み等の主観的評価を用いる場合でも、一般的に妥当性が認められている方法を使用することが望ましいことから、(3)/2)項に、「評価項目設定については、可能な限り客観的な指標を用いること。臨床的位置づけによっては患者の主観的な指標を用いざるを得ない場合があるが、その際には評価すべき内容に応じて適切な評価スケール(痛みの場合、VAS、NRS等)を選択すること。」を追記する。

→二重盲検ランダム化比較試験が実施困難で、且つプラセボ効果が否定できない指標を使わざるを得ない場合も考えられるため、(3)/2)/②項に、「二重盲検ランダム化比較試験の実施が困難な場合、可能な限り、プラセボ効果の影響を受け難い評価項目を選択すること。プラセボ効果が排除できない評価項目を使用する場合は、臨床的位置づけに立ち戻り、副次評価項目も含めた試験デザイン全体として評価することも考えられるが、具体的内容についてはPMDAの相談を活用することを推奨する。」を追記する。

② 2項「用語の定義」

- ・用語の定義に「効果量」と「主観的評価」を追加する。
- ・「精神療法」と「心理療法」はほぼ同義に使用しているが、診療報酬上は「精神療法」と定められている。行動変容を伴う医療機器プログラムは、より広い疾患を対象としている。従来の

治療と混同される可能性があるため、「心理療法」と記載することとする。

③ 3項「本評価指標の対象」

- ・ 「ゲーム機能にて集中力を向上させる小児 ADHD 治療用製品」は、後述の「直接的な介入により治療効果を発揮することを意図する製品」に含まれるため、削除する。
- ・ 医療機器に該当しない単純な判定基準に基づいて受診勧奨メッセージを提示する製品は、本評価指標の対象ではない。一方、受診するように行動変容させる製品は、本評価指標の対象であるため、「診断に基づく受診勧奨を主な機能とする医療機器に該当しないプログラム」を「診断のみに基づき行動変容を伴わず受診勧奨を行うプログラム」に修正する。
- ・ 医療機器該当性については、第2段落に記載されているため、第1段落第2センテンスを削除する。
- ・ 将来的に開発される製品が不明であるため、第1段落第3センテンスを削除する。

④ その他

- ・ 5/(1)/2)/⑤項「原理」は、将来的な変更申請の要否判断にも関連する重要な論点である。相応の時間を設けて議論する必要があるため、次回会議における課題とする。
- ・ コメント対応として承諾された項目は資料5から削除する。追加討議を要しないその他の項目があれば、事務局に連絡することとした。

6. 事務連絡

次回以降の会議は以下のとおりに開催することを確認し、閉会した。

第4回会議：令和3年11月16日（火）

予備日：令和4年1月20日（木）

時間：午後2-5時（全会議共通）

場所：オフィス東京 T3会議室 + Webex 併用（全会議共通）

以上

令和3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審査ワーキンググループ 第4回会議
議事概要

審査ワーキンググループ事務局
(国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和3年11月16日(火) 14:00～17:00
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 T3会議室(3階)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
 - 座長 : 佐久間一郎(東京大学)
 - 委員(50音順): 菊地俊暁(慶應義塾大学)、後藤 励*(慶應義塾大学)、鈴木孝司(医療機器センター)、田村雄一(国際医療福祉大学)
 - 厚生労働省 : 福田悠平、立野陽子、安増孝太、村上まどか、小林奉文*、福永雅樹*
 - 総合機構 : 加藤健太郎*、古森亜矢、今川邦樹*
 - オブザーバー : 藤原崇志*、小関義彦*、新倉奈々*(経済産業省)、鎮西清行*(産業技術総合研究所)、新木和孝*、峯田浩司*、鈴木友理子*(日本医療研究開発機構)、近藤昌夫(大阪大学)
 - 事務局 : 靱島由二、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)
4. 配布資料
 - 資料1: 座席表
 - 資料2: 行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ参加者名簿
 - 資料3: 第3回会議議事概要(案)
 - 資料4: 評価指標案たたき台
 - 資料5: コメント対応表
 - 資料6: FDA認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況
 - 資料7: 報告書項目案
5. 議事内容
 - 5-1 開会にあたり
 - 座長の挨拶に続き、配布資料の確認を行った。
 - 資料3に基づき、前回会議議事概要(案)の確認を行った。修正要否に係るコメントはなく、本日の会議の終了をもって了承された。
 - 5-2 総合討論

(1) 調査報告について

資料7に基づき、事務局より報告書に掲載する項目案について説明された。4項「行動変容における因子分析」に関しては、昨年度の委員も交えてソフトウェアを用いた認知行動療法について議論し、報告書に取りまとめることが提案された。Web面談の開催日時は事務局が調整することになった。その他、以下の意見があった。

- ・ 行動変容を伴う医療機器プログラムでは、性能に影響する部分を特定できない問題がある。当該調査報告は、開発者が医療機器該当性や評価方法についてPMDAに相談する際、資料の準備等の一助になると考えられる。
→ 相談の際、審査側からの質問の意図を理解できない相談者も多い。当該調査報告が相談者の理解を深めるために活用できると良い。

1月20日(木)開催予定の次回会議において報告書原稿案を確認した上で、2月上旬までに脱稿することとなった。

(2) 評価指標案について

資料4及び資料5に基づき、評価指標案について討議した。主な内容は以下の通りである。

① 1項「はじめに」

- ・ 行動変容を促す様々な方法を幅広く包括するため、第1段落第2センテンスに記載されている「心理療法等」を「心理的アプローチ（認知行動療法ほか）」に修正した。それ以降の箇所は原案どおり「心理療法等」とした。

② 2項「用語の定義」

- ・ (8)項として「効果量」を追記した。
 - 「変数間の強さや程度の推定値」とは、何を意味するか。
 - 単なる数値の変化量ではないため、このような表現とした。
 - 用語として「効果量」を用いる意図は何か。
 - 単なる測定値ではなく、臨床的意義を有することが重要である。
 - 申請者が作成した指標である可能性もある。
 - 「効果量」の使用箇所は、5/(3)/2項のみである。
 - 「標準化」の意味が曖昧である。一般的な用途、若しくは均一な分布のどちらを意図しているか。
 - 目標とする効果量は、統計的に標準化した数値になると思われるため、このような表現とした。
 - 統計学的に扱えると共に、臨床的意義を適切に表現できることが、指標に必要な要件と思われる。
 - 臨床的意義を有する効果量は、分野によって異なる。定義の後半部分には、その点を明確化する意図がある。
 - 本文に説明を追記すれば、「効果量」を使わなくても良いと思われる。
 - 「標準化された」とは、統計学的な意味か。
 - 一般的な用途を意味しており、統計学的な標準化とは異なる。
 - 5/(3)/2項の第3段落冒頭の「客観的な指標」を「標準化された客観的な指標」とするこ

とで、誤解を回避できると思われる。

- 新規性の高い医療機器プログラムが開発されることにより、新しい指標が創成される可能性もあるため、「標準化された」は用語として使用しない方が良いと思われる。
- 新規手法の場合でも、臨床的意義を示す最終的なアウトカムは、一般的に受け入れられた指標で評価する必要がある。新規指標を使用する場合は、その指標が最終的なアウトカムのサロゲートエンドポイントになる根拠を別途用意する必要がある。
- 「標準化」は、統計学的な意味として捉えられる可能性があるため、5/(3)/2)項の第3段落冒頭の「客観的な指標」を「広く認知された客観的指標」に修正した。
- 2/(8)項は削除し、5/(3)/2)項「効果量」を「臨床的意義がある変化量」に修正する。
- (9)項に「主観的評価」の定義を追記した。
 - 「主観的評価」について、小児が患者で、親が回答する場合は、主観的評価に該当するか。
 - 訓練を受けた専門家が行う評価は客観的評価となる。親が回答する場合は、主観的評価に該当する。
 - 「被験者による」を「被験者若しくは代理者による」に修正する。
 - 評価者とは、訓練を受けた専門家であり、医師及びその他の医療関係者を含む。
 - 「評価者」を「専門知識を有した評価者」に修正した。「評価者の判断が加わっており、「主観的」とは定義しない」を「評価者の判断が加わった定量的な客観的評価であり、「主観的評価とは異なる」に修正した。
 - 精神科領域では、うつ病患者自身による評価が主観的評価であり、医師等の判断によるものが客観的評価である。
 - 精神科以外の分野における類似分類の有無について、PMDA 内で確認する。

③ 3項「本評価指標の対象」

- 第1段落第2センテンスの内容は、健康目的であれば医療機器非該当となるであるとの誤解を招く恐れがあるため、「一次予防を目的とした製品のうち、医療機器に該当する製品は、本評価指標の対象となり得るが、非医療機器であるヘルスケア製品に相当する製品は、本評価指標の対象とならない。」に修正した。
 - 医療機器に該当する製品は、本評価指標の対象になることが主な意図である。
 - 語順を入れ替え、「非医療機器であるヘルスケア製品に相当する製品は本評価指標の対象外であるが、一次予防を目的とした製品のうち、医療機器に該当する製品は対象となり得る。」に追加修正した。
- 「直接的な介入により」とは、どのような意味か。
 - ゲームをさせる治療機器では、ゲームをすることにより脳に直接介入していると考えられる。このような機器は対象から除外する。
 - ゲームをする行動を取らせていると解釈できないか。
 - ゲームをするように行動変容させる機器ではないため、行動変容に該当しないと考えられる。
 - 「直接的な介入により」で、そのような解釈ができるか。
 - 曖昧に解釈される可能性があるため、「直接的な介入により」を削除した。

④ 5項「評価にあたって留意すべき事項」

- ・ (2)/2)②項「サイバーセキュリティ」、③項「個人情報保護」、④項「情報セキュリティ」は、審査対象になるか。非該当の場合は、評価指標への記載の可否について検討する必要があると思われる。
 - 個人情報保護は審査の対象となっていない。
 - サイバーセキュリティは、リスクマネジメントの一項目であるため、評価指標に記載しても問題ないと思われる。
 - 情報セキュリティでは、市販後の留意事項についても言及しているが、評価指標に記載して問題ないか。
 - 「在宅医療機器に関する評価指標」では、サイバーセキュリティと個人情報保護について記載されており、既に通知化されている。
 - リスクを軽減するために必要な項目と考えられる。
 - PMDA で検討する。
- ・ (2)/2)④項の「技術レベル」を「技術」に修正した。

⑤ コメントシート対応

資料5に基づき、コメント対応状況を確認した。主な内容は以下の通りである。

- ・ 行動変容を伴う医療機器プログラムを特定するために記載すべき項目と範囲の整理が必要である。
 - 性能に寄与する要素を明確化できると良いが、現実的には困難であると思われる。
 - 評価指標に記載することは難しい。実際に行動変容を伴う医療機器プログラムを開発している専門家を交えて議論した上で、性能に寄与する要素を抽出し、承認申請書に記載すべき項目の考え方を可能な範囲で報告書に記載する。
- ・ 行動変容を伴う医療機器プログラムは、施設間における効果のばらつきが大きくなる可能性があるか
 - 認知行動療法の場合、医師によるばらつきがあるため、医療機器プログラムの方が均てん化できる可能性がある。
 - 標準治療でも、ばらつきはある。対照群とした場合、影響があると思われる。
 - 薬物療法でも施設間のばらつきはある。行動変容を伴う医療機器プログラムに特有の問題ではないと思われる。
- ・ 行動変容を伴う医療機器プログラムに IDATEN 制度を活用することは可能か。
 - 実際の治療効果の有無は、医師が判断することであるため、治療効果に関する情報を製品自体が自動的に収集することは難しい。
 - ユーザーインターフェースであれば、IDATEN 制度を活用することがあり得るが、結論を得るためには、何らかの試験を実施する必要があると思われる。
 - 最初からカスタマイズできる選択肢を用意しておくことも考えられるが、その場合は、変更の必要もない。
 - 特定のメッセージを表示する割合を変える可能性はある。
 - 行動変容を伴う医療機器プログラムに IDATEN 制度を活用できる可能性は少ないと思われるが、完全に否定はできない。

(3) 開発者との Web 対談について

Web 対談で議論する内容について、討議を行った。主な内容は以下の通りである。

- 昨年度の事業では、行動変容を伴う医療機器プログラムに変更を加えた場合の臨床試験の実施要否や必要な手続きの判断基準が明確化されていないことが課題として指摘されていたが、現時点でも討議は不十分である。
 - 学問的にも、何らかの結論を得ることは難しいと思われるため、評価指標に記載することは難しいが、このような論点があることは意識する必要がある。
 - あらかじめ計画した変更であれば、リアルワールドデータを活用できる可能性はある。
- ソフトウェアを使用することによって、行動変容の効果に影響する新たな要素について議論したい。
- ソフトウェアの改良が効果にどのような影響を及ぼすか。特に、ユーザーインターフェースの改良は効果に影響するか。
 - 行動変容を起こさせる手法は多種多様であり、製品毎に異なると思われる。性能に寄与する要素を整理することで、議論が進む可能性がある。
 - 議論するための土壌を作る。
- Web 対談は昨年度の委員に参加を依頼し、可能であれば 12 月中に 2 時間程度で実施する。

6. 事務連絡

次回以降の会議は以下のとおりに開催することを確認し、閉会した。

第 5 回会議：令和 4 年 1 月 20 日（木）

時間：午後 2-5 時

場所：オフィス東京 T3 会議室 + Webex 併用

以上

令和3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審査ワーキンググループ 第5回会議
議事概要

審査ワーキンググループ事務局
(国立医薬品食品衛生研究所)

1. 開催日時 令和4年1月20日(木) 14:00~17:30
2. 開催場所 東京都中央区京橋1丁目6番8号 コルマ京橋ビル(事務所:2階)
オフィス東京 3階 T3会議室(Webex併用)
3. 出席者(敬称略、*印はWeb参加)
座長 : 佐久間一郎*(東京大学)
委員(50音順): 菊地俊暁*(慶應義塾大学)、後藤 励(慶應義塾大学)、鈴木孝司(医療機器センター)、田村雄一(国際医療福祉大学)
厚生労働省 : 高畑正浩*、福田悠平、立野陽子、村上まどか*、小林奉文*、福永雅樹*
総合機構 : 岡崎 譲*、加藤健太郎*、小志戸前葉月*、古森亜矢、片山 宏*、今川邦樹*
オブザーバー : 廣瀬大也*、岡崎健一*、藤原崇志*、小関義彦*、新倉奈々*(経済産業省)、鎮西清行(産業技術総合研究所)、栗原宏之*、新木和孝*、峯田浩司*、鈴木友理子*(日本医療研究開発機構)、近藤昌夫*(大阪大学)
事務局 : 齋島由二、岡本吉弘、迫田秀行(国立衛研)
4. 配布資料
資料1 : 座席表
資料2 : 行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ参加者名簿
資料3 : 第4回会議議事概要(案)
資料4 : 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標(案)
資料5 : 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標(案)に関する第5回会議前査読コメント表
資料6-1 : はじめに(佐久間座長)
資料6-2 : 調査研究報告書(案)(佐久間座長)
資料7 : 調査研究報告書(案)(菊地委員)
資料8 : 調査研究報告書(案)(後藤委員)
資料9 : 調査研究報告書(案)(鈴木委員)
資料10 : 調査研究報告書(案)(田村委員)
資料11 : 行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する要素の解析(案)(座談会報告)
資料12 : 調査研究報告書(案)(PMDA)

参考資料 1: 本邦及び FDA 認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況

参考資料 2: 報告書目次（案）と今後のスケジュール

5. 議事内容

5-1 開会にあたり

座長挨拶後、配布資料及び前回会議議事概要案（資料 3）の確認を行った。後者については、修正要否に係るコメントがなく、本日の会議の終了をもって了承された。

5-2 総合討論

(1) 調査研究報告について

佐久間座長より、2021 年 12 月 24 日に開催された、東京大学大学院医学系研究科生物統計情報学講座主催のシンポジウム「行動変容プログラム/アプリの開発と評価 ～産官学における取り組みと事例に基づく議論～」において、本審査 WG の活動を紹介するために使用した講演資料が共有された。当該資料は、今後の議論に基づく修正を反映した上で、報告書に掲載することが了承された。

資料 6-1 及び資料 6-2 に基づき、佐久間座長より、「はじめに」及び「対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて」に係る調査研究報告書案について概説された後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・「はじめに」では、昨年度の調査結果に基づいて評価指標案を作成したと共に、行動変容を伴う医療機器プログラムの開発及び審査の参考となる各種の関連情報を調査研究報告として令和 3 年度審査 WG 報告書に掲載することを紹介する予定である。
- ・「対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて」では、評価指標案の対象を決定した経緯及びその考え方について記載する予定である。
- ・「対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて」の第 2 段落に「暴露療法は... 危険を伴うことなく...」と記載されているが、本当に危険はないか。→「危険を伴うことなく」を「安全を担保した上で」に修正する。
- ・同じ段落の最後センテンスに記載されている「このような」の趣旨が不明確であるため、修正する。

資料 7 に基づき、菊地委員より、「認知行動療法の概念」、「安全性の考え方」、「精神分野における医療従事者の役割について」に係る調査研究報告書案について概説された後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

<認知行動療法の概念>

- ・現行の行動療法には、多くの人的資源が投入されている。行動変容を伴う医療機器プログラムで一部を代替することの利点として、医療従事者の負担軽減効果も考えられる。
- ・ホームワークの重要性についても、記載があるとよい。

<安全性の考え方>

- ・精神療法分野における副作用や、プラセボ反応、ノセボ反応等に関して記載する予定である旨

が説明された。

- ・「副作用」、「副反応」、「有害事象」については、用語の定義を確認し、記載を整理する。
- ・医療機器プログラムは、物理的介入を伴わないことから、リスクがないと誤認する人もいる。情報介入によるリスクについて記載があると有益と思われる。
- ・医療機器プログラムが正常に機能した時と、正常に機能しなかった場合のそれぞれのリスクを分けて考える必要がある。
- ・「行動変容を伴う医療機器プログラムの目的とそれに応じた対照群の設定方法の考え方」については、「安全性の考え方」に含めて記載することが説明された。

〈精神分野における医療従事者の役割について〉

- ・医師の役割に加え、チーム医療についても記載する予定であることが説明された。
- ・医療従事者には、様々な職種が含まれるが、どこまで記載すべきか。→ 網羅性は求めず、多くの職種の人材が関与することが分かる記載とする。
- ・依存症になるリスクはないか。→ 報酬系を刺激する行動変容プログラムはあり得る。その場合、依存の可能性も十分に考えられるため、記載を追加する。

資料 8 に基づき、後藤委員より、「行動経済学とナッジ」に係る調査研究報告書の作成方針について概説された。主な内容は以下のとおりである。

- ・行動変容に対する行動経済学の考え方、インセンティブに関するエビデンス及びナッジについて記載する予定である。
- ・今回提出した資料は、健康人の生活習慣改善を念頭に作成した。
- ・報告書に掲載する最終原稿には、行動経済学的な介入に関する解説、費用対効果に関する記載、二次予防及び三次予防に関する記述を追加する。
- ・審査 WG 報告書における本調査研究報告の位置付けを明確化するため、冒頭に説明を追記する。

資料 9 に基づき、鈴木委員より、「行動変容を伴う医療機器プログラムの目的に応じた対照群の設定方法の考え方」に係る調査研究報告書案について概説された後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・薬事申請の経験が少ない製品開発企業にも、分かりやすい解説とする。
- ・受診後経過観察となった患者は、無治療群か。→ PMDA としても判断が難しい。薬物療法の対象とならない場合は、医療機器に該当しない可能性がある。医療機器に該当する製品であれば、薬物療法を開始する直前の患者が対象であり、薬物療法を比較対照とすべきと考えられるが、薬物療法への移行の要否を評価する試験もあり得ることから、個別の対応が必要である。→ 薬物療法を想定していない経過観察と、想定した薬物療法までの移行期間にある場合を明示的に分けて記載する。→ 疾病を有していても薬物療法は実施せず、生活指導を行って経過観察する場合がある。薬物療法のみが治療行為ではない。→ 薬物療法と行動変容療法は患者毎に好み異なる。行動変容プログラムの治験参加者では、後者の割合が高くなり、薬物療法群を比較対照としてもバイアスが残る。

田村委員より、「シャムアプリの必要性、求められる性能及び設定が難しい場合の考え方」に係る調査研究報告書の作成方針について概説された。有用と考えられるシャムアプリの使用例を記載するため、現在、情報収集していることが説明された。

資料 12 に基づき、古森氏より、「行動変容医療機器プログラムの審査における課題」に係る調査研究報告書案について概説された後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・第 3 回会議で配布した資料 6 の内容を文書化した。
- ・治療効果量の妥当性の示し方について、例示があると良いと思われる。
- ・治験における症例数の設定方法に関する情報も必要と思われる。

資料 11 に基づき、外部専門家を交えた座談会（12/28）における討議結果を取りまとめた「行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する要素の解析（案）」の内容を精査した。質疑応答等の概要は以下のとおりである。

- ・論点①に「専門家への受診を容易にし得る利点もある」と記載されているが、その理由は何か。
→ 医療機器プログラムの使用を契機として、受診に繋がり易くなることが考えられる。→ 受診勧奨の機能は医療機器に該当しないため、その他の項目に移動した。
- ・論点①における「ソフトウェアへの依存症を誘発する可能性」の記載要否について検討した結果、原案どおりとすることが了承された。
- ・医療従事者の教育を目的とした使用は医療機器に該当しないため、論点①中の該当箇所をその他の項目に移動することが了承された。
- ・論点②に「新たなソフトウェアやハードウェアとの組合せにより、その効果をより拡張できる可能性がある。」を追記したことが報告・了承された。
- ・その他の項目に記載されている「人が対応した方が良い場合がある」を「人が対応した方が良い場合もあると考えられる」に修正した。

参考資料 1 に基づき、事務局より、「本邦及び FDA 認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況」について報告された後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・評価指標案の参考となり得る行動変容を伴う医療機器プログラムに関連する製品には、医療機器に該当するが、医療機器プログラムには該当しない製品も含まれる。明確に定義することが困難であるため、デジタル系治療機器としている。
- ・複数の製品が並列記載されているが、比較する意図があるか。→ 比較する意図はない。誤解を生じないように、製品毎の表とする。

参考資料 2 に基づき、事業報告書の目次案と今後のスケジュールを確認した。

(2) 評価指標案について

資料 4 及び資料 5 に基づき、評価指標案について討議された。主な内容は以下のとおりである。

① 1 項「はじめに」

- ・第 2 段落の有効性に影響する可能性がある因子に関する記載について、「表示する順番」を「表示するタイミングや方法」に修正すると共に、文献を追記した。
- ・第 2 段落の「審査においては...注意が必要である」については、趣旨が不明瞭であるため、承認申請書に関する説明を追記すると共に、前後との関係を考慮して開発者に向けた記載に変更した。また、「標榜」を「使用目的又は効果」に修正した。

② 2 項「用語の定義」

- ・行動変容を伴う医療機器プログラムの使用者には、患者と健常者が含まれることから、(1)項として「患者等」を追加した。定義は「当該製品を使用することで治療を目的とする患者や自身の疾病の予防を目的とする健常者」した。この修正に伴い、本文中の「患者」を「患者等」に変更した。
- ・現状の臨床試験では、医師等の測定者が行う評価も主観的評価となることが確認されたため、(9)項「主観的評価」の定義を修正することとした。この変更に伴い、5/(3)/2)項についても医療者又は被験者自身が行う主観的評価の取り扱いをそれぞれ分けて記載する方向で再検討することとした。

③ 3 項「本評価指標の対象」

- ・「受診勧奨を行うプログラムは対象外とする」を「受診勧奨を行うプログラムは本評価指標の対象外とする」に修正した。

④ 5 項「評価にあたって留意すべき事項」

- ・(1)/1)項「想定される使用者の範囲」は、(1)/2)/①項と重複するため削除した。
- ・(1)/2)/③項「現状の診療における介入内容や介入頻度等の変更の有無」は趣旨が不明瞭であるため、「現状の診療・治療法の詳細および上記項目も考慮した上での現状の診療・治療法と製品との差分」に修正した。
- ・(1)/2)/④項において、「機器」が有体物を示すことを明確化するため、「患者のみに提供する機器、若しくは医療者用のプログラムも提供される機器の別」を「患者等に提供されるセンサ等プログラム以外の機器、又は医療者用に提供されるプログラム及び機器の有無」に修正した。
- ・(1)/2)/⑤項において、「指示」を「提示する情報」とする修正案が提起されたが、本項の「指示」は、最終的に画面表示される「情報」ではなく、医療機器プログラムの内部で決定した内容を意図することから、原案どおりとした。
- ・(1)/2)/⑧項において、併用する機器はモバイル機器やセンサに限らないことをより明確化するため、「併用するモバイル機器やセンサ等の要件」を「モバイル機器やセンサ等、併用する機器の要件」に修正した。
- ・(1)/3)/①/2 ポツの記載は誤解を生じる可能性があることから、「標準治療や治療ガイドラインに基づく場合であっても」を追記した。
- ・(2)項において、認証基準がある製品はそれに従う必要があると共に、認証基準がない場合は、関連する認証基準を参考にすることが望ましいことから、「認証基準等を参照し」を「認証基準等も参考に」に修正した。
- ・二重盲検試験が必須であるとの誤解を回避するため、(3)/2)項第 1 センテンスに「まずは」を

追記した。

- ・(3)/2)/①項の「シャムアプリの作製」を「シャムアプリの作成」に修正した。

⑤ 参考情報

- ・③項の「+」を「及び」に修正した。

6. 事務連絡

今後の予定は以下のとおりであることを確認し、閉会した。

令和4年2月14日（月）：調査研究報告書原稿提出締め切り

令和4年2月28日（月）：令和3年度報告書査読開始

令和4年3月7日（月）：令和3年度報告書査読終了・印刷製本依頼

令和4年3月24日（木）：令和3年度報告書厚生労働省提出締め切り

以上

参考資料(2)

合同検討会報告資料

委員構成

- 座長** 佐久間一郎 東京大学大学院工学研究科 教授
- 委員**
- 菊地 俊暁 慶應義塾大学 医学部 専任講師
 - 後藤 励 慶應義塾大学 経営管理研究科 教授
 - 鈴木 孝司 医療機器センター 認証基準部 審査役
 - 田村 雄一 国際医療福祉大学 医学部 教授

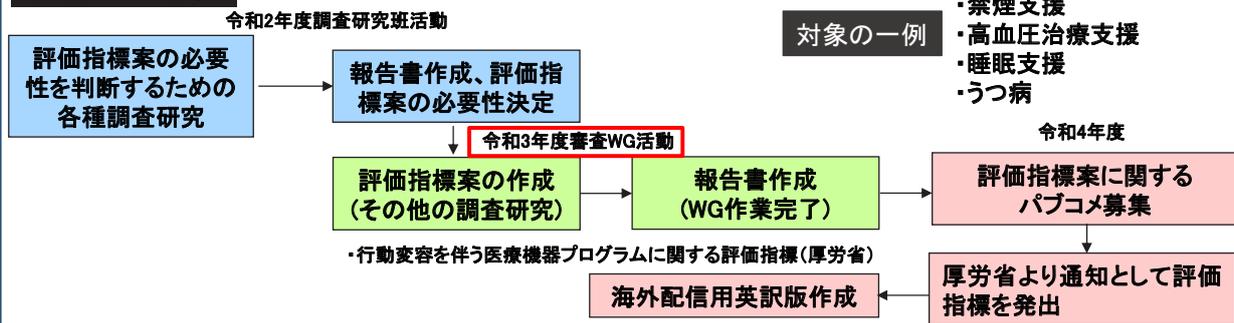
- 厚生労働省** 医療機器審査管理課, 監視指導・麻薬対策課
- PMDA** 医療機器審査部, 医療機器調査・基準部
- 事務局** 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

オブザーバー 産総研, 経産省, AMED

行動変容プログラム審査WGの目標

本WGでは、昨年度の調査研究結果を踏まえ、新たな形態を有する製品である行動変容を伴う医療機器プログラムの安全性・性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための「**評価指標(案)**」を作成する。また、行動認知療法の概念、精神科領域における安全性の考え方、審査におけるその他の重要な論点等に関する調査研究を実施する。

活動計画の概要



令和3年度 活動内容の要約

第1回会議 (7/6)

評価指標(案)たたき台の精査

第2回会議 (8/3)

審査における課題
認知行動療法における安全性の考え方

第3回, 4回会議 (10/7, 11/16)

評価指標(案)の精査

Web座談会 (12/28)

外部専門家を交えた意見交換
ソフトウェアの特性
性能へ影響する因子等

第5回会議 (1/20)

評価指標(案), 調査報告案の精査

2022年2月14日

令和3年度報告書各種原稿/脱稿

2022年2月末

編集

審査WG校閲

2022年3月中旬

編集

令和3年度報告書提出

【討議ポイント】

- 審査における課題**
 - 承認申請書に記載すべき事項
 - シャムアプリ, プラセボ効果, 主観的評価の影響
 - 効果の持続, 既存治療の上乗せ効果
- 精神科領域における安全性の考え方**
 - 薬剤と比較して, 介入による有害事象の評価が困難
 - 評価者(医師等)よりも患者の方が約4倍副作用と認識
 - 精神療法の副作用の出現頻度(推定3~15%)は薬物療法(50~90%)より低い
- 評価にあたって留意すべき事項, 性能へ影響する要素(申請書に記載すべき事項)**
 - 臨床的位置づけの詳細, 既存治療法との関係等
 - 行動変容を促すシナリオ, 指示決定のフローチャートや判断基準等
 - 人種, 文化的背景, 開発時期, ユーザーインターフェース, 効果の持続等
 - 機能設計, 性能評価, 検証等に用いたデータの品質
- 臨床試験の必要性, デザイン**
 - シャムアプリ, プラセボ効果, 主観的な評価の影響についての留意点

評価指標(案)

行動変容を伴う医療機器プログラム 評価指標案

1. はじめに
2. 用語の定義
3. 本評価指標の対象
4. 評価指標の位置づけ
5. 評価にあたって留意すべき事項
 - (1)基本的事項
 - (2)非臨床試験に関する事項
 - (3)臨床評価に関する事項
 - 1)臨床試験の必要性の考え方
 - 2)臨床試験のデザイン
 - ①シャムアプリ、②プラセボ効果
 - 3)臨床成績に影響する事項
 - ①人種や文化的背景、②開発時期、
 - ③患者アドヒアランスへの影響、④UI、
 - ⑤第三者との比較、⑥治療の延長効果
 - 4)安全性に関する事項
 6. 市販後に留意すべき事項
 - 1)一変・軽変の取扱い
 - 2)一変の必要性の判断

記載内容

3.本評価指標の対象

本評価指標は、「医師の指導の下で使用され、個々の患者等に応じて情報提供することで患者等の行動変容を促す医療機器プログラム」を対象とする。非医療機器であるヘルスケア製品に相当する製品は本評価指標の対象外であるが、一次予防を目的とした製品のうち、医療機器に該当する製品は対象となり得る。(略)

5.評価にあたって留意すべき事項

(3) 2)臨床試験(治験)のデザイン

臨床試験の実施にあたっては、(略)、**まずは二重盲検ランダム化比較試験の実施要否**について検討すること。(略) また、**効果の持続性**について評価するために必要な観察期間を設けること。(略)

(3) 2)①シャムアプリ

シャムアプリを使用する場合には、**パイロットスタディー等でシャムアプリの盲検性が適切に確保**されていることを確認すること。その際、**プラセボ効果の影響や群間差**についても考慮すること。(略)

6.市販後に留意すべき事項 2)一変の必要性の判断

有効性・安全性に影響する変更がある場合は一部変更承認申請を行う必要がある。**有効性・安全性に影響する事項は製品毎に異なる**ことから、開発段階から何がその医療機器プログラムの有効性を規定する因子かについて検討、把握しておく必要がある。(略)

調査報告

1. 評価指標の対象とする行動変容を伴う医療機器プログラムについて
2. 認知行動療法の概念
3. 精神科領域における安全性の考え方
4. 行動変容を伴う医療機器プログラムの目的に応じた対照群の設定方法の考え方
 - ① 基本的考え方
 - ② 精神分野における主観的評価とプラセボ効果の考え方
 - ③ シャムアプリの必要性、求められる性能及び設定が難しい場合の考え方
5. 生活習慣病とナッジ等の行動経済学的な介入
6. 精神分野における医療従事者の役割について
7. 行動変容医療機器プログラムの審査における課題
8. 行動変容を伴う医療機器プログラムの性能に影響する要素の解析(外部専門家を交えた座談会報告)

参考資料

- ・本邦及びFDA認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況

参考資料(3)

行動変容を伴う医療機器プログラムに関する
調査研究班における議論の概要

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における議論の概要

東京大学臨床生命医工学連携機構/
大学院工学系研究科医療福祉工学開発評価研究センター
佐久間一郎
国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
迫田秀行, 岡本吉弘, 薮島由二

検討の経緯

- 背景
 - Internet of Things (IoT) 技術の発展に伴い、スマートフォン等を利用し、個々の患者の行動や思考のパターンに応じて情報を提供することで、従来と異なる習慣づけやアウトカムをもたらす医療機器プログラムの開発が活発に進められている。
 - 行動変容の手段としては、心理療法等、運動療法や栄養指導等が挙げられる。我が国においては、超高齢化社会に向けた健康寿命の延伸や国内医療機器産業の活性化等が国家的戦略として提唱されており、このような行動変容を伴う医療機器プログラムの効果や新規産業としての発展が期待されている。
- 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分野 審査WG」の活動
新たな形態である行動変容を伴う医療機器プログラムについて課題・論点を抽出し、審査時の評価指標を作成する。

参考文献: 次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

<https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/index.html>

令和2年度 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

https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/R2_koudouhenyou_report.pdf

行動変容を伴う医療機器プログラム

- 対象疾患
 - ✓ニコチン依存症(承認済)
 - ✓高血圧
 - ✓アルコール依存症
 - ✓不眠症
 - ✓腎臓病
 - ✓うつ病
 - ✓糖尿病等

行動変容とは

- 疾病の予防・治療等を支援するために、個々の患者等の情報を処理し、得られた結果を適切な情報として提示する、若しくはそれを活用した心理療法等により介入し、日常の生活習慣を含めた行動を変化させることで、臨床的に意義のある効果をもたらすこと。
 - ✓心理療法
 - 対話等の言語的又は非言語的な交流と介入により、認知や情緒、行動等の心理的側面に変容をもたらし、症状や苦痛を改善・緩和する治療法を指す。精神療法とほぼ同義で用いている。

認知行動療法、認知療法、行動療法

- **認知行動療法**とは、認知的偏りや非適応的行動を検証し、認知再構成法等の認知的アプローチ、行動活性化や曝露療法等の行動的アプローチによって認知や行動の修正を行い、気分の改善や具体的な問題の解決、対処能力の向上や再獲得を図る治療法を指す。
- 認知行動療法は、歴史的な変遷の下、異なった理論体系を背景にした**認知療法**と**行動療法**の要素が融合した治療法である。
- **認知療法**とは、認知理論に基づく認知的側面への介入により変容を促す治療法である。
- **行動療法**とは、学習理論に基づいた行動の分析や制御の促進によって精神状態を変化させる治療法である。

行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標(案)の構成

1. はじめに
 2. 用語の定義
 3. 本指標の対象
 4. 評価指標の位置づけ
 5. 評価にあたって留意する事項
 - (1) 基本的事項
 - (2) 非臨床試験に関する事項
 - (3) 臨床評価に関する事項
 6. 市販後に留意すべき事項
- 参考資料

現在検討中の内容であり、最終案の内容は異なる可能性があります。

検討中の指標案で取り扱う行動変容を伴う医療用ソフトウェア

- 「医師の指導の下で使用され、個々の患者に応じて情報提供することで患者の行動変容を促す医療機器プログラム」を対象とする。一次予防を目的とした製品のうち、医療機器に該当する製品は、本評価指標の対象となり得るが、非医療機器であるヘルスケア製品に相当する製品は、本評価指標の対象であるが、医療機器に該当する製品は対象となり得る。
- 一方、**二次予防及び三次予防**については、疾病の徴候の検出や疾病の進行の抑制、機能の維持等、診断、治療の側面があるため医療機器に該当し、本評価指標の対象となり得るものと考えられる。なお、患者の行動変容を伴わずに直接的な介入により治療効果を発揮することを意図する製品、並びに診断のみに基づき行動変容を伴わず受診勧奨を行うプログラムは対象外とする。

一次予防, 二次予防, 三次予防

一次予防

生活習慣を改善して健康を増進し、生活習慣病等の発症を予防すること。発症前の健常者に対して、疾病の原因と考えられる要素の除去や忌避に努め、健康の増進を図って疾病の発生を防ぐ等の予防措置を講じること。

二次予防

疾病の早期発見、早期治療を行うことにより、疾病の重篤化を防ぐこと。発症した患者を可能な限り早期に発見し、早期治療を行い、疾病の進行を抑え、重篤化しないように努めること。

三次予防

発症後、必要な治療を受け、機能の維持・回復を図ると共に、再発や合併症の発症を予防すること。疾病が進行した後、後遺症治療、再発防止、残存機能の回復・維持、リハビリテーション、社会復帰等の対策を講じ、実行すること。

ADHD(注意欠如・多動症)治療用ゲームの例

FDA NEWS RELEASE

FDA Permits Marketing of First Game-Based Digital Therapeutic to Improve Attention Function in Children with ADHD

June 15, 2020

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd>

EndeavorRx

<https://www.endeavorrx.com/treatment/>

「直接的な介入により治療効果を発揮することを意図する製品」であり、検討中の指標の対象外と考えた。



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

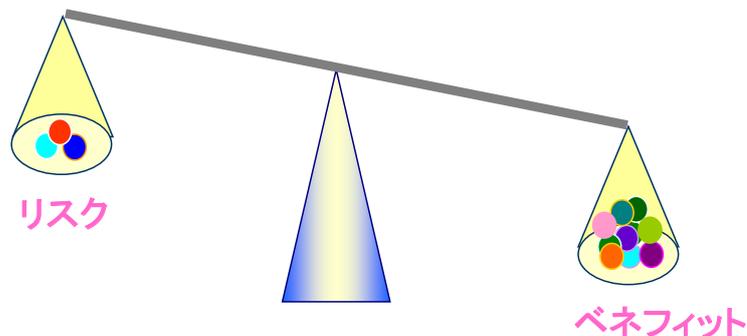
Bio-Medical Precision Engineering Laboratory #9

行動変容を伴う医療機器プログラムの評価の考え方は特殊なものか？

- 医療機器ソフトウェアである以上

- ① 有効性
- ② 安全性
- ③ 品質

の観点から評価されることは同様である。



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

Bio-Medical Precision Engineering Laboratory #10

評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項, (2) 明らかにすべき事項

- ✓ **どのような原理**でいかなる効果を発揮するものなのか
- ✓ **対象疾患, 想定される使用者とその要件は**
 - 使用者は患者または医療者, もしくはその両者?
 - 使用してはならない者は?
- ✓ **どのような目的**で使用されるものか
- ✓ **臨床的位置づけは**
 - どのような治療段階で使用されるものなのか
 - 介入内容と介入頻度
 - 既存治療との関係は?
 - 併用することで上乗せ効果を期待するのか?
 - 既存治療を補完するのか? それとも置き換えるのか
 - それとも全く新しい治療を提供しようとするものなのか
 - 現状の治療・治療法と製品との差分
 - 既存の診療内容や頻度を変更する必要があるのか
- ✓ **既存治療のガイドラインに沿ったものか, それとも全く新しい考え方に基づく治療法なのか**

有効性・安全性に影響する項目の分析の必要性

科学的根拠をもって明らかにする

- **心理療法等の根拠は?**
 - ✓ 標準治療や治療ガイドラインに基づき, その有効性・安全性を説明する場合もある。
 - ✓ 検証的臨床試験で有効性を確認する場合もある。
- **患者の行動変容を促す機能**はいかなるものか
 - ✓ 治療の考え方は既存のものであるが, ソフトウェアの導入によりその実行がより行いやすくなる場合などがある。
 - ✓ **ユーザーインターフェースの重要性**
 - 標準治療を行うことを容易にする, その頻度や適切性を向上するための, 制御機構, ヒューマンインターフェースの存在
 - ユーザーインターフェースそのものが重要な治療機能を持つ可能性もある。

非臨床試験に関する事項

- 意図する機能を発揮するために必要な機能が実装されていることを確認する
- 医療機器ソフトウェア (Software as Medical Devices: SaMD) に求められる機能が実装されていること
 - ✓ 個人情報保護
 - ✓ ライフサイクルマネジメント
 - ✓ サイバーセキュリティ
- など

臨床評価

- 現時点において、行動変容を伴う医療機器プログラムを対象とした承認基準は存在しない
- 行動変容を伴う医療機器プログラムについては、承認前例が限られると共に、**その有効性・安全性を非臨床試験のみで評価することが難しい**ため、臨床試験成績に関する資料の必要性が高いと考えられる
- 基本的には他の医療機器と同様の評価手法となる

臨床評価に関する論点(1)

- **可能な限り客観的な指標**を用いる
 - ✓ 糖尿病の治療効果を標榜するならば医学的に確立された指標(例えばHbA1Cの値など)を使用して評価する
- しかしながら、**患者の主観的指標を使用せざるを得ない場合もある**
 - ✓ 臨床的受け入れられている適切な評価スケール(例 痛みの場合VAS, NRS等)を活用することも考えられる

主観的評価: 本指標において、本評価指標において、「主観的評価」とは被験者の状態を被験者自身又は代理者による回答を記すことによる評価、だけでなく若しくは被験者の回答に基づく医療者の評価、さらには医療者が被験者を観察した評価である。

注) 一方、「客観的評価」とは、被験者や評価者の判断の影響を受けない、定量的な検査結果等を用いた評価である。

臨床評価に関する論点(2)

- まずは**二重盲検ランダム化比較試験**の実施要否について検討する
 - ✓ **シャムアプリ**を使用する場合には、あらかじめそのシャムアプリが**盲検試験を実施するうえで十分な機能**であることを確認する必要がある
 - ✓ **シャムアプリの設定が原理的にあるいは現実的に困難な場合がある**ことに注意する。この場合、そのソフトウェアの臨床的位置づけに立ち戻り、試験デザインを検討しなければならない。その場合PMDA相談を活用することが望ましい。
- そのソフトウェアが意図する機能を評価するうえで、適切な評価方法、対象患者、症例数、対象群、有効性指標を設定しなければならないことは、他の医療機器評価と同様である。
- **効果の持続性**の評価も必要である。(ソフトウェアの使用を中止後、治療医効果がどの程度持続するのか)

臨床評価に関する論点(3)

• プラセボ効果

- ✓ 二重盲検ランダム化比較試験の実施が困難な場合、可能な限り、プラセボ効果の影響を受け難い評価項目を選択すること。

臨床成績に影響する事項として考慮すべきもの

• 人種や文化的背景の影響

- ✓ 同じソフトウェアの応答が、使用者の文化的背景により受け止められ方が異なる。

• 開発時期や臨床試験が実施された年代の影響

- ✓ 時代背景により、ソフトウェアがもたらす効果が異なる可能性がある。

• 患者の使用継続率に影響する要因(患者アドヒアランス)

- ✓ ユーザーインターフェース

- フォント, メッセージ, 方言 etc

- ✓ ユーザーインターフェースのカスタマイゼーションの影響

- ✓ 第三者の交信や、サポートが入ることの有効性・安全性への影響が出る可能性がある。

評価データの品質に関して

- 医療上の指標（血液検査データ）や、医師による読影、診断結果などは専門的な医療知識を有する専門家が作成したデータである。
- **使用者による主観的評価は、非専門家による評価である。**
 - ✓このようなデータを評価に用いることが適切な場合がある

データの信頼性の担保という観点からの課題がある。

主観的評価: 本指標において、本評価指標において、「主観的評価」とは被験者の状態を被験者自身又は代理者による回答を記すことによる評価、だけでなく若しくは被験者の回答に基づく医療者の評価、さらには医療者が被験者を観察した評価である。一方、「客観的評価」とは、被験者や評価者の判断の影響を受けない、定量的な検査結果等を用いた評価である。(再掲)

主観的評価を用いざるを得ない場合には

- 評価すべき内容に応じて**可能な限りバリデートされた適切な指標**を選択すること。
- 選択した指標を用いて評価する際は、治験全体のデータの質を向上させるために**適切なトレーニングや回答方法の説明等を実施し意図したデータを収集すると共に、得られた成績の正確性、再現性、妥当性等について注意深く検討する必要がある。**
- 可能であれば、**副次評価項目等として客観的な指標を用いて評価することが望ましい。**

安全性評価に関して

- **ハザードの有害性を考慮**する必要がある

- ✓運動を改善する行動変容で糖尿病治療を行うアプリケーションの場合、その機能が働かない状態となっても、そのハザードの患者に対する有害性は限定的である
- ✓行動変容によるうつ病治療を目的とするアプリケーションでは、ソフトウェアの機能不全が、自殺等の重大な有害事象につながる可能性は否定できない。

安全性に対する要求事項を検討は、意図しないsoftwareの効果やソフトウェアの不具合によるハザードの有害性を十分考慮して実施する必要がある。

市販後調査

- 一部変更承認申請の取り扱い

- ✓ユーザインターフェースの改造は、効果発現原理から考えて、ソフトウェアの有効性・安全性に影響を与えるのか？
- ✓根拠となる診療ガイドラインに変更があった場合、当該プログラムの有効性・安全性に影響があるのか？
 - 新たな臨床評価を必要とする変更であれば、臨床試験を実施する必要がある。
- ✓変更計画確認手続き制度 (Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice, IDATEN) の活用

まとめ

- 行動変容を伴う医療機器プログラムであっても、有効性、安全性、品質を評価するという、医療機器評価の基本的考え方に変更はない。
- 客観的評価指標を可能な限り使うことが望ましいが、主観的評価を使用せざるを得ない場合もある。
- 二重盲検ランダム化比較試験を実施することが望ましいが、シムアプリの実現困難性などの様々な要因で、実施困難な場合もある。その際にはプラセボ効果の影響を受けにくい評価項目を設定することが望ましい。
- 文化的影響や時代背景など特殊な要因の有効性・安全性に与える影響も考慮する必要がある。
- ユーザーインターフェースの有効性・安全性への影響を考察する必要がある。
- 非医療専門家が作成する評価データを使わなければならない場合もあり、データ品質に注意して評価データとすることが求められる等々の様々な特徴的な考察をする必要がある。いずれにせよ、
- 以上のような観点から評価の考え方を整理し、PMDAと相談の上適切な評価方法を設定することが望ましい。

おわりに

- 本年度末に次世代医療機器・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分野 審査WG」の成果として

「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標(案)」

を公表する予定です。

参考資料(4)

精神科領域における安全性の考え方

精神科領域における安全性の考え方

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

菊地 俊暁

有害事象と介入（薬剤など）との関連

- 有害事象と介入との関連性の強さ
 - 4段階：Certain/ Probable (likely)/ Possible/ Unlikely
- 関連性を規定する因子
 - Time relationship（介入後に有害事象が生じたか）
 - Pathophysiology（理論的に生じ得るか）
 - Competing causes（有害事象を生じる他の理由がないか）
 - De-challenge（介入を中止して有害事象が消失するか）
 - Re-challenge（介入を再開して有害事象が出現するか）

(Edwards et al., Lancet, 2000)

各薬剤の副作用プロフィール

WFSBPガイドラインより
一部抜粋引用

薬剤名	抗コリン作用	胃腸症状	過鎮静	不眠/焦燥	性功能障害	起立性低血圧	体重増加	特定の副作用	過量での致死性
Amitriptyline	+++	-	+++	-	+	+++	+++	ECG変化, けいれん閾値低下	高
Imipramine	++	-	+	++	+	++	++	ECG変化, けいれん閾値低下	高
Clomipramine	+++	+	+	+	++	++	++	ECG変化, けいれん閾値低下	中
Nortriptyline	+	-	+	+	+	+	+	ECG変化, けいれん閾値低下	高
Amoxapine	+++	-	+	++	+	+	+	高プロラクチン血症	高
Maprotiline	++	-	++	-	+	++	++	てんかんの危険性増大	高
Mianserin	+	-	++	-	-	+	+	血液疾患 (まれに)	低
Trazodone	-	+	++	-	++	+	+	持続性勃起症 (まれに)	低
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-		低
Fluvoxamine	+	+++		+	+				低
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	+	CYP2D6阻害効果	低
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-		低
Milnacipran	-	++	-	++	++	-	-		低
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-		低
Venlafaxine	-	++	-	++	++	-	-	高血圧	低
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++		低

副作用に対する患者評価と医師評価の乖離

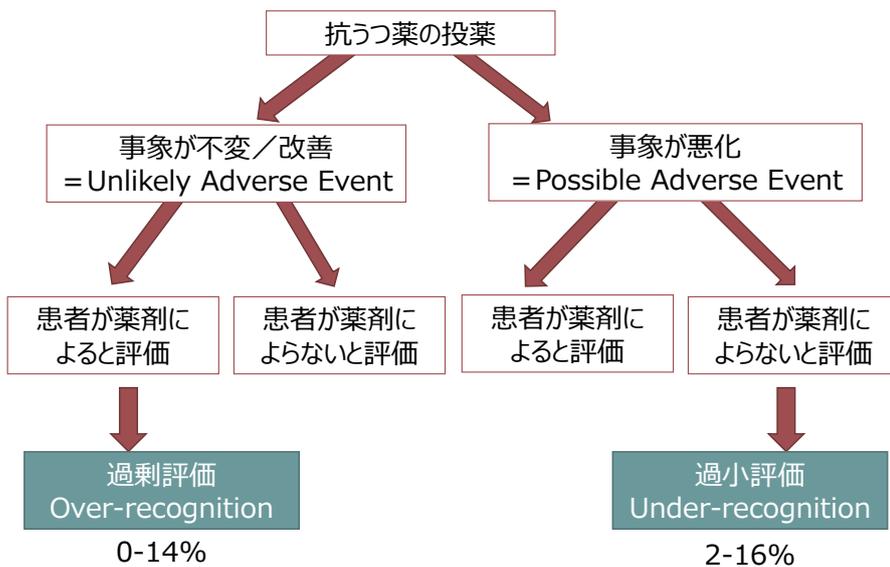
	患者評価	UKU
口 渴	82	40
疲労/疲憊/意識混濁	48	3
めまい	20	6
振 戦	19	3
緊張/不安	20	4
便 秘	18	9
体重増加	13	1
嘔気、胃障害	12	1
発汗亢進	11	2
皮膚病変、そう痒	10	0
頭 痛	11	0
排尿障害	11	0
視力障害	10	1
集中力障害	10	0
睡眠障害	5	1
性欲減退	2	1
合 計	302	72

UKU : 評価者による副作用評価

評価者よりも患者のほうが約4倍
副作用と認識している

(Dreher, Fortschr Neurol Psychiatr, 1999)

副作用の認識：症状との混同と無自覚



	過剰評価	過小評価
頭痛	2.8	14.0
口渇	4.7	13.8
倦怠感	10.5	10.8
眩暈	3.9	14.8
便秘	2.0	12.4
羞明	1.8	14.4
振震	1.2	12.0
嘔気	7.7	10.3
食欲低下	2.6	15.8
動悸	3.7	13.8
不安/緊張	6.9	8.3
不眠	7.7	12.6
発汗	1.2	15.0
排尿障害	0.4	12.4
性機能障害	1.2	13.2
感冒様症状	0.0	11.2
食欲増加	0.6	8.5
眠気	14.2	12.6
下痢	0.2	6.9
その他	0.4	2.0

(Kikuchi T, J Affective Disorder, 2011)

精神療法の副作用の出現頻度

- 薬物療法の有害事象は50-90%の患者に出現する
- 一方、精神療法における望ましくない効果（unwanted effects）は3%から15%と推定される
(Mays & Franks, 1985; Mohr, 1995; Roback, 2000; Moos, 2005; Boisvert & Faust, 2007; Jarrett, 2007; Berk & Parker, 2009)
- 精神療法のほうが有害事象が少ないのか？
- 体系的な調査ができていないだけか？

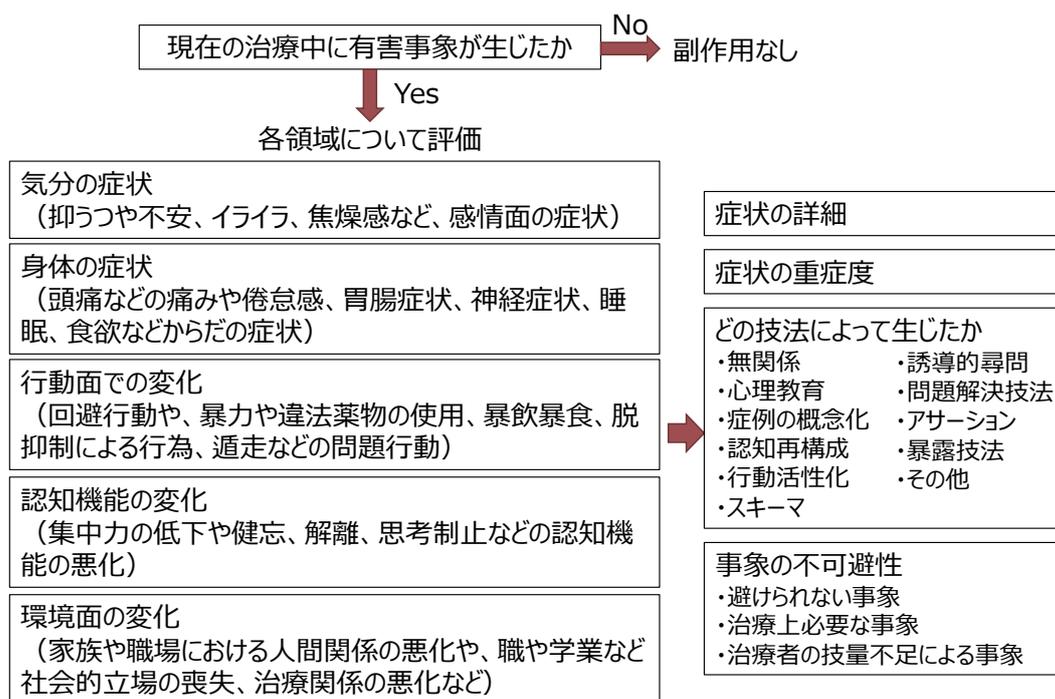
精神療法の副作用を評価しようとする試み UE-ATR checklist

- 望ましくない事象 (Unwanted event : UE)
 - 治療と併行して生じたネガティブな事象
- 治療随伴反応 (Treatment-emergent reaction)
 - 治療によって生じた全てのUE
- 有害治療反応 (Adverse treatment reaction : ATR)
 - 適切な治療によって生じた全てのUE
- 不適切治療反応 (Malpractice reaction : MPR)
 - 不適切な治療によって生じた全てのUE
- 治療無反応 (Treatment non-response)
 - 治療による改善が得られない状態でATRやMPRであることも
- 疾患増悪 (Deterioration of illness)
 - 疾患の症状が悪化した状態でUEやATR、MPRであることも
- 治療リスク (Therapeutic risk)
- 禁忌反応 (Contraindication)

UE classes	Present	Context	Relation	Severity
Lack of clear treatment results Prolongation of treatment Non-compliance of the patient Emergence of new symptoms Deterioration of symptoms Negative well-being of the patient Strains in the patient-therapist relationship Very good patient-therapist relationship Strains in family relations Changes in family relations Strains in work relations Changes in the work situation Sick leave of the patient Problems in the extended social net Any change in the life circumstances of the patient Stigmatization				
Glossary of ratings				
Context of development 1. Diagnostic procedures 2. Theoretical orientations 3. Selection of the treatment focus 4. Treatment procedures 5. Sensitization processes 6. Disinhibition processes 7. Treatment effects 8. Therapist-patient relationship	Relation to treatment 1. Unrelated 2. Probably unrelated 3. Possibly related 4. Probably related 5. Related	Severity 1. Mild, without consequences 2. Moderate, distressing 3. Severe, in need of countermeasures 4. Very severe, lasting negative consequences 5. Extremely severe, hospitalization required, or life threatening		

(Linden M, Clin Psychol Psychother, 2013)

厚労省研修事業用に開発した副作用評価ツールのフロー



菊地俊暁、厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 平成27年度 分担研究報告書

厚労省研修事業で集積された有害事象 全92評価中5名（5.4%）

症例	症状領域	内容	重症度	治療との関係	不可避性
1	気分症状	抑うつ・希死念慮	重症	無	不可避
	認知機能症状	集中力低下	中等度	無	不可避
2	行動変化	過量服薬	きわめて重症	無	不可避
3	気分症状	不眠・不安・抑うつ	中等度	有（問題領域リストの作成）	不可避・治療者の技量不足
	身体症状	入眠困難・倦怠感・動悸・めまい	中等度	有（症例の概念化・問題領域リストの作成）	不可避・治療者の技量不足
	行動変化	引きこもり・対人接触低下	中等度	有（症例の概念化・問題領域リストの作成）	不可避・治療者の技量不足
4	身体症状	下痢・嘔吐	重症	無	不可避
5	行動変化	過量服薬	中等度	無	不可避

菊地俊暁、厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業） 平成27年度 分担研究報告書

具体的な有害事象の例

- 治療導入時の心理教育を行う際、患者の体験に沿った説明を行わないため、患者が**治療に対する拒否感**を抱いた
- 症例を概念化した際、誤った理解を患者に伝えることで、理解してもらえていないという不信感を抱き**治療関係が悪化**した
- 行動活性化をする際に、行動を強いることで**治療関係の悪化や、疲労の蓄積、集中力低下**などの認知機能低下が出現した
- 行動活性化を厳密な計画を立てずに行ったために、失敗体験となり**抑うつや不安が悪化**した
- 認知再構成を行った際に、変化をさせられると抵抗感を抱くことで**治療関係が悪化**した
- 認知再構成を行う時に、過去の辛かった状況を想起させることで**不安や抑うつ**が見られた
- 誘導的質問法を用いて会話を進めていく際、治療者の望む答えを引き出そうとして質問を繰り返すことで、患者は**焦燥感を抱き、治療関係も悪化**した
- スキーマを共有する際に、ネガティブな人間的特徴として患者がとらえることで**悲嘆**した
- 問題解決技法を用いる際、問題に直面することで**抑うつが悪化**し、また問題を解決することを**回避**、さらに**遁走**した
- 曝露技法を用いる際に、**不安が惹起され回避行動**がみられた
- アサーションを行い、実際の場面で技法を用いた時に、患者自らの意見を言い過ぎてしまって**対人関係が悪化**した
- アジェンダを設定する際、治療者が一方的に設定することで患者が話したい内容とならず、不満を抱くことで**治療関係が悪化**した
- 患者の話した内容をまとめてフィードバックする際、本人の意図することと異なった一方的な解釈をすることで**治療関係が悪化し、治療が中断**する結果となった

精神科領域における安全性評価の問題点

- 評価方法の問題点
 - 患者評価と客観評価の利点や欠点
 - 症状と有害事象の境界線が曖昧
 - 過小認識が医師にも患者にもある
- 精神療法の「安全性」とは
 - 治療上避けられない有害事象もあり
 - むしろ必要な事象も少なくない
 - 直面化・孤立化・治療関係への影響など
- 医療機器の場合には
 - 使用者が単独で行う機器ではないことに注意が必要
 - シャム機器での検討は必要なのか

参考資料(5)

本邦及びFDA 認可等取得デジタル系治療機器の
臨床試験実施状況

本邦及び FDA 認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況

行動変容を伴う医療機器プログラムの臨床試験（治験）の試験デザインを検討する上で参考とすることを目的として、これまでに本邦及び FDA の認可を取得したデジタル系治療機器（デジタル技術を活用した治療用機器）のうち、参考となると思われる製品の臨床試験の実施状況について調査した。なお、行動変容を伴う医療機器プログラムに該当する製品の事例は限られるため、行動変容を伴う医療機器や、医療機器プログラムに該当しない製品も含む。

1. 本邦における認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況

機器名	CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及び CO チェッカー
企業名	株式会社 CureApp
認可等取得日・種別	2020/6/19・承認
概要	ニコチン依存症患者を対象とし、「禁煙治療のための標準手順書 第7版」（日本循環器学会、日本肺癌学会、日本癌学会、日本呼吸器学会編）に記載されている標準禁煙治療プログラムを実施する際に上乗せして使用することで、禁煙治療の補助を行うシステム。
類別・一般的名称	機械器具 21 内臓機能検査用器・禁煙治療補助システム（新設）
適応	ニコチン依存症
位置付け	通常治療（標準禁煙治療プログラム）に上乗せ
臨床試験	あり
対照	シャムアプリ群
試験デザイン	無作為化非盲検並行群間比較試験
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>9～24 週における継続禁煙率</p> <p>副次評価項目</p> <p>① 9～12 週における継続禁煙率</p> <p>② 9～52 週における継続禁煙率</p> <p>③ MPSS (MPSS total 及び Urge total) 点数の変化</p> <p>④ FTCQ-12 点数の変化</p> <p>⑤ 加濃式社会的ニコチン依存度質問票 (KTSND) 点数の変化</p> <p>⑥ 4 週、8 週、12 週、24 週及び 52 週時点禁煙率</p> <p>⑦ 禁煙期間</p> <p>⑧ 治療アプリの使用状況</p> <p>⑨ 不具合及び有害事象（合併症）の有無</p>
結果	<p>主要評価項目の継続禁煙率は対照群に比べ本品群で有意に高値。</p> <p>対照群の継続禁煙率は、実態調査による臨床の値より高値。</p>

2. FDA 認可等取得デジタル系治療機器の臨床試験実施状況

Digital Therapy、Behavioral Therapy をキーワードとして Product code 検索を実施し、関連があると判断した、PWE（精神疾患用行動療法機器）、QFT（ADHD 用デジタル治療ソフト）、QMY（症状治療用デジタル行動療法機器）、QMZ（精神状態による睡眠障害を軽減するデジタル治療機器）、QRA（疼痛低減用バーチャルリアリティ行動療法装置）に該当する機器を検索した。これらに該当した 7 製品について、FDA 公開の審査報告書（Summary）を調査した。審査報告書が公開されていない製品については、FDA の News release 等を参照した。また、参考として、これ以外の 4 製品についても調査を実施した。この中には、行動変容を伴う医療機器プログラムに該当しない製品も含む。

(1) 該当 7 製品の概要

機器名	企業	認可等取得日	認可等種別	機器の種類	適応
ReSet	Pear Therapeutics	2017/9/14	De Novo DEN160018	PWE 精神疾患用行動療法 機器	オピオイド 依存症
ReSet-0	Pear Therapeutics	2018/12/10	510(k) K173681	PWE 精神疾患用行動療法 機器	オピオイド 依存症
Somryst	Pear Therapeutics	2020/3/23	510(k) K191716	PWE 精神疾患用行動療法 機器	不眠症
EndeavorRx	Akili Interactive	2020/6/15	De Novo DEN200026	QFT ADHD 用デジタル治療 ソフト	ADHD
Parallel	Mahana Therapeutics	2020/11/25	De Novo DEN200029	QMY 症状治療用デジタル 行動療法機器	過敏性腸 症候群
NightWare	Nightware	2020/11/6	De Novo DEN200033	QMZ 精神状態による睡眠 障害を軽減するデジ タル治療機器	PTSD
EaseVRx	AppliedVR	2021/11/16	De Novo DEN210014	QRA 疼痛低減用バーチャ ルリアリティ行動療 法装置	慢性腰痛の 疼痛低減

(2) その他参考 4 製品の概要

機器名	企業	認可等取得日	認可等種別	機器の種類	適応
BlueStar	WellDoc, Inc.	2019/11/4	510(k) K190013	MRZ, NDC インフュージョンポ ンプアクセサリー 薬物投与量計算装置	1 型糖尿病 2 型糖尿病
Propeller	Reciprocal Labs Corporation	2018/8/1	510(k) K180770	CAF ネブライザー	喘息 COPD
Insulia	Voluntis	2017/11/7	510(k) K172177	NDC 薬物投与量計算装置	2 型糖尿病
Freespira	Palo Alto Health Sciences	2018/8/23	510(k) K180173	HCC, CCK バイオフィードバッ ク装置 ガス分析装置	PTSD 等

(3) 該当 7 製品の詳細

1) Reset (Pear Therapeutics)

認可等取得日	2017/9/14
認可等種別	De Novo・DEN160018
概要	精神疾患患者に対する臨床医の外来治療の補助として、コンピューター化された行動療法を提供することを目的とした治療機器。
機器の種類	PWE Computerized Behavioral Therapy Device For Psychiatric Disorders (精神疾患用行動療法機器)
適応	オピオイド依存症
位置付け	通常治療に上乗せ
臨床試験	CTN0044
対照	通常治療群
試験デザイン	非盲検ランダム化比較試験
評価項目	禁欲率、脱落率
結果	禁欲率が有意に改善。脱落率が有意に減少。

2) ReSet-0 (Pear Therapeutics)

認可等取得日	2018/12/10
認可等種別	510(k)・K173681
概要（既存機器との差分）	オピオイド依存症の患者に対して認知行動療法を提供するソフトウェア治療機器である。通常治療に上乗せして使用する。 (新規の対象疾患)
機器の種類	PWE Computerized Behavioral Therapy Device For Psychiatric Disorders (精神疾患用行動療法機器)
適応	オピオイド依存症
位置付け	通常治療に上乗せ
臨床試験	NCT00929253
対照	通常治療群
試験デザイン	ランダム化比較試験（おそらく非盲検）
評価項目	禁欲率、脱落率
結果	禁欲率に差は無し。脱落率が有意に減少。

3) Somryst (Pear Therapeutics)

認可等取得日	2020/3/23	
認可等種別	510(k)・K191716	
概要（既存機器との差分）	慢性不眠症の 22 歳以上の患者に神経行動療法（不眠症の認知行動療法-CBT-I）を提供することを目的とした処方デジタル治療機器。 (新規の対象疾患)	
機器の種類	PWE Computerized Behavioral Therapy Device For Psychiatric Disorders (精神疾患用行動療法機器)	
適応	不眠症	
位置付け	通常治療に上乗せ	
臨床試験	ACTRN12611000121965	NCT01438697
対照	シャムアプリ群	シャムアプリ群
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
評価項目	ISI スコア	ISI, SOL, WASO
結果	試験群で有意に改善。	試験群で有意に改善。

4) EndeavorRx (Akili Interactive)

認可等取得日	2020/6/15				
認可等種別	De Novo・DEN200026				
概要	臨床医の監督下での治療の補助として、ADHD またはその個々の症状の治療を目的としたソフトウェア治療機器。アート、音楽、物語、報酬サイクルを活用して患者の関心を維持するビデオゲーム体験を通じて提供される。				
機器の種類	QFT Digital Therapeutic Software For Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD 用デジタル治療ソフト)				
適応	ADHD				
位置付け	通常治療に上乗せ				
臨床試験	STARS-ADHD	STARS-Adjunct	ADHD Proof Of Concept (POC)	The ASD Pilot	The SPD Pilot
対照	シャムアプリ群	刺激剤治療の併用の有無で比較	健常者	シャムアプリ群	健常者、SPD、SPD+ADHD の 3 群
試験デザイン	ランダム化二重盲検比較試験	比較試験	比較試験	ランダム化二重盲検比較試験	比較試験
評価項目	TOVA API その他	IRS その他	TOVA API	TOVA API	TOVA
結果	シャム群に比べ有意に改善。	両群とも有意に改善。	試験群のスコアが有意に改善。対照群のスコアに有意な変化なし。	試験群のスコアは数値上改善。対照群のスコアは悪化。いずれも有意差なし。	全ての群でスコアが改善、SPD+ADHD 群のみ有意。

5) Parallel (Mahana Therapeutics)

認可等取得日	2020/11/25
認可等種別	De Novo・DEN200029
概要	過敏性腸症候群（IBS）と診断された 22 歳以上の成人に認知行動療法を提供することを目的とした処方デジタル治療機器。標準治療の補助として、コンピューター化された Condition-specific therapy を提供する。
機器の種類	QMY Computerized Behavioral Therapy Device For Treating Symptoms（症状治療用デジタル行動療法機器）
適応	過敏性腸症候群
臨床試験	審査報告書の公開なし

6) NightWare (NightWare)

認可等取得日	2020/11/6
認可等種別	De Novo・DEN200033
概要	悪夢障害に苦しんでいる、または心的外傷後ストレス障害（PTSD）による悪夢を抱えている 22 歳以上の成人の悪夢に関連する睡眠障害を一時的に軽減するために、睡眠中の心拍数と動きの分析に基づいて AppleWatch に振動触覚フィードバックを提供する家庭用医療機器。
機器の種類	QMZ Digital Therapy Device To Reduce Sleep Disturbance For Psychiatric Conditions（精神状態による睡眠障害を軽減するデジタル治療機器）
適応	PTSD
位置付け	通常治療に上乘せ
臨床試験	名称・番号の記載なし
対照	シャムアプリ群
試験デザイン	ランダム化比較試験
評価項目	Pittsburgh Sleep Quality Index self-rated questionnaire
結果	シャム群も改善。試験群はシャム群よりさらに改善。両群間に有意差なし。

7) EaseVRx (AppliedVR)

認可等取得日	2021/11/16
認可等種別	De Novo・DEN210014
概要	慢性腰痛（3ヶ月以上続く中等度から重度の疼痛）と診断された18歳以上の患者に認知行動療法のスキルやその他根拠に基づく行動療法に基づいて、補助治療を提供することを目的とした処方没入型バーチャルリアリティシステム。慢性腰痛に関係した疼痛と疼痛障害を低減するための家庭用機医療器。
機器の種類	QRA Virtual reality behavioral therapy device for pain relief（疼痛低減用バーチャルリアリティ行動療法装置）
適応	慢性腰痛
位置付け	通常治療に上乘せ
臨床試験	審査報告書の公開なし。FDA NEWS RELEASEによる。
対照	シャムアプリ群
試験デザイン	ランダム化二重盲検比較試験
評価項目	疼痛強度、活動に対する疼痛障害、気分に対する疼痛障害、睡眠に対する疼痛障害、ストレスに対する疼痛障害
結果	シャム群に比べ疼痛低減効果が高く、治療終了後も効果が継続。

(3) 非該当 4 製品の詳細

1) BlueStar (WellDoc, Inc.)

認可等取得日	2019/11/4
認可等種別	510(k)・K190013
概要（既存機器との差分）	1型または2型糖尿病の医療提供者とその患者が使用する。血糖データの取得、保存、送信、および糖尿病の自己管理を支援する情報を提供する。血糖データを分析および報告し、服薬遵守をサポートする。さらに、リアルタイムの血糖値と傾向に基づいて、コーチングメッセージ（動機付け、行動、および教育）を提供する。 (1型糖尿病の追加、対象年齢の拡大)
機器の種類	MRZ, NDC Accessories, Pump, Infusion (インフュージョンポンプアクセサリー) Calculator, Drug Dose (薬物投与量計算装置)
適応	1型糖尿病 2型糖尿病
位置付け	通常治療に上乗せ
臨床試験	記載なし
臨床試験がない場合の試験項目	ソフトウェア ・Software verification and validation per the FDA Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (May 11, 2005) for a Major Level of Concern ・FDA Guidance “Guidance for Industry, FDA Reviewers and Compliance on Off-the-Shelf Software Use in Medical Devices” サイバーセキュリティ ヒューマンファクター

2) Propeller (Reciprocal Labs Corporation)

認可等取得日	2018/8/1
認可等種別	510(k)・K180770
概要（既存機器との差分）	センサーでドライパウダー定量吸入器の作動を検知し、アプリで記録する。患者は、記録された情報を確認や、症状や病気の管理に関するその他の情報の報告や確認が可能。 (併用機器の改訂に伴う変更)
機器の種類	CAF Nebulizer (ネブライザー)
適応	喘息、COPD
臨床試験	記載なし
臨床試験がない場合の試験項目	IEC 60601-1 IEC 60601-2 IEC 60601-6 IEC 60601-11 ISO 10993 Biocompatibility battery performance testing particle size distribution (PSD) testing

3) Insulia (Voluntis)

認可等取得日	2017/11/7
認可等種別	510(k)・K172177
概要(既存機器との差分)	成人の2型糖尿病患者とその医療チーム向けのモバイルおよびWebベースの糖尿病管理システム。血糖その他のデータを保存する他、血糖測定やその他イベントに応じて、通常の臨床診療に類似した指示を与える。また、血糖値に基づいた教育指導メッセージを提供する。 (併用可能な薬剤の追加)
機器の種類	NDC Calculator, Drug Dose (薬物投与量計算装置)
適応	2型糖尿病
臨床試験	記載なし
臨床試験がない場合の試験項目	The risk management activities (ISO 14971) Design verification and validation testing Clinical evidence Updated Human Factors evaluation Software verification and validation

4) Freespira (Palo Alto Health Sciences)

認可等取得日	2018/8/23
認可等種別	510(k)・K180173
概要(既存機器との差分)	ガイドされ監視された呼吸法を通して使用者を導くことにより、ストレス軽減を目的としたリラクゼーション治療を行う。パニック障害や心的外傷後ストレス障害に関連する症状の補助的治療として、他の薬物療法や非薬物療法と共に医療専門家の処方に基づき使用される。 (差分の記載なし)
機器の種類	HCC, CCK Device, Biofeedback (バイオフィードバック装置) Analyzer, Gas, Carbon-Dioxide, Gaseous-Phase (ガス分析装置)
適応	PTSD等
位置付け	通常治療に上乗せ
臨床試験	あり
対照	なし
試験デザイン	前向き単一群非盲検試験
評価項目	CAPS-5、その他
結果	半数以上の被験者で6ポイント以上の改善。

