

デジタル治療（DTx）開発における 現状と留意点

2023年6月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

タスクフォース1

目次

略語一覧表	3
1. はじめに	4
2. 用語の定義.....	6
3. デジタル治療に関連する主な通知やガイドライン一覧.....	7
4. プログラムの医療機器該当性	10
5. デジタル治療の開発プロセス	13
5.1. 国内におけるデジタル治療の承認申請に関連する規制の概要	14
5.2. 国内におけるデジタル治療の承認申請パッケージ.....	15
5.3. 非臨床試験の要件	18
5.4. 臨床試験の要件.....	21
6. おわりに	29
別紙 1：承認申請パッケージの事例	32
別紙 2：DTx の具体的事例	34
別紙 3：本資料で紹介した製品の臨床試験一覧	43

略語一覧表

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AMED	Japan agency for medical research and development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
CBT-I	Cognitive behavioral therapy for insomnia	不眠症に対する認知行動療法
DASH for SaMD	Digital transformation action strategies in healthcare for software as a medical device	プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略
dBm	Digital biomarker	デジタルバイオマーカー
DTx	Digital therapeutics	デジタル治療
GHTF	Global harmonization task force	医療機器規制国際整合化会議
IWRS	Interactive web response system	双方向 Web 自動応答システム
JIS	Japanese industrial standards	日本産業規格
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
QMS	Quality management system	品質マネジメントシステム
SaMD	Software as a medical device	医療機器プログラム
STED	Summary technical document	サマリー・テクニカル・ドキュメント
TF	Task force	タスクフォース

1. はじめに

近年、デジタル技術の発展に伴い、スマートフォンなどを介した医療機器プログラムに注目が集まっている。特にデジタル治療（DTx）と呼ばれる疾患の予防、管理または治療を目的とした医療機器プログラムは国内外の関心も高く、医療課題解決の新たな選択肢として、その効果や産業的な発展が期待されている。

現在開発されている DTx としては、認知行動療法のような心理的アプローチや運動療法、栄養指導などの行動変容を促す製品、ビデオゲーム形式で脳皮質を活性化させ注意機能改善を行う製品などが挙げられる。国内においては 2020 年 8 月に禁煙治療補助システムが医療機器プログラムとして初めて製造販売承認を取得し¹、その後 2022 年 4 月に高血圧症治療補助プログラムが製造販売承認を取得²、2023 年 2 月に不眠障害用プログラムが製造販売承認を取得している³。

行政における DTx 開発に関する動向としては、厚生労働省より 2020 年 11 月に「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略（DASH for SaMD）」⁴が公表され、医療機器プログラムの特性を踏まえた承認審査制度・体制の整備が進められている。また、厚生労働省および経済産業省による次世代医療機器・再生医療など製品評価指標作成事業審査ワーキンググループにて行動変容を伴う医療機器プログラム分野に関して検討が行われ⁵、2022 年 6 月に「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」⁶が公開され、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および有効性に関する評価の留意点がまとめられた。

しかし、DTx 開発を進めるための臨床試験実施上の要件に関する情報は不足しており、その承認事例も乏しいことから、DTx 開発の際に求められる具体的要件については依然として明確ではないことが課題となっている。そこで日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2022 年度タスクフォース 1（本 TF）では、DTx の研究開発・製品化を目指す企業、特に医療機器産業に新規に参入する製薬企業が DTx 開発を進める際の一助となることを目指し、本資料を作成した。

本資料では、DTx 開発開始から製造販売承認申請までの開発プロセスにフォーカスを当て、法規制や国内外の開発事例を調査し、承認申請データパッケージおよび臨床試験に関する現状と留意点をまとめた。

なお、本 TF の調査は公開情報をもとに 2022 年 5 月から 2023 年 3 月に実施したが、DTx を含む医療機器プログラムの技術や外部環境は非常に早いスピードで変化しており、本資料が必ずしも最新かつ網羅的な情報を示すものではないことに留意されたい。

本 TF では製薬企業におけるデジタルヘルスをテーマとして、本資料を含め、以下の 3 つの資料を作成した。読者の関心に応じ、相互に参照されたい。

- [デジタルヘルスの現状と課題 – 製薬企業が取り組むにあたって –](#)

製薬企業がデジタルヘルス事業に取り組む際の一助となることを期待し、デジタルヘルス全般をスコープとして、製品分類や事例、国内外規制、ビジネス展開などについてまとめた。

- デジタル治療（DTx）開発における現状と留意点（本資料）
DTxの開発プロセスにフォーカスし、法規制や国内外の開発事例を調査し、承認申請データパッケージおよび臨床試験に関する現状と留意点をまとめた。
- [医薬品開発におけるデジタルバイオマーカー（dBM）の活用意義と実務的手順](#)
医薬品開発におけるdBMにフォーカスし、活用意義を再確認するとともに、先行事例や各種ガイドラインを交え、臨床試験の準備や課題などの実務的手順をまとめた。

参考文献

1. 株式会社 CureApp. プレスリリース「進むデジタル療法、新しい治療はアプリで行われる時代へ アジア初、医師が処方する「治療用アプリ」が国内で誕生」（2020年8月21日）；
[\[https://cureapp.blogspot.com/2020/08/blog-post_21.html\]](https://cureapp.blogspot.com/2020/08/blog-post_21.html) (Accessed Mar 2023)
2. 株式会社 CureApp. プレスリリース「高血圧症治療において医師と患者を支援するアプリ 世界初の薬事承認取得」（2022年4月27日）；
[\[https://cureapp.blogspot.com/2022/04/blog-post_27.html\]](https://cureapp.blogspot.com/2022/04/blog-post_27.html) (Accessed Mar 2023)
3. サスメド株式会社. プレスリリース「不眠障害用アプリケーションの製造販売承認取得について」（2023年2月15日）；
[\[https://www.susmed.co.jp/news/post/2642/\]](https://www.susmed.co.jp/news/post/2642/) (Accessed Mar 2023)
4. 厚生労働省. プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略（DASH for SaMD：DX（Digital Transformation） Action Strategies in Healthcare for SaMD（Software as a Medical Device））；
[\[https://www.niph.go.jp/h-crisis/wp-content/uploads/2021/04/20210402165317_content_11124500_000761867.pdf\]](https://www.niph.go.jp/h-crisis/wp-content/uploads/2021/04/20210402165317_content_11124500_000761867.pdf) (Accessed Feb 2023)
5. 厚生労働省. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業審査ワーキンググループウェブサイト「行動変容を伴う医療機器プログラム」；
[\[https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/index.html\]](https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/koudouhenyou/index.html) (Accessed Feb 2023)
6. 厚生労働省. 次世代医療機器評価指標の公表について（令和4年6月9日 薬生機審発 0609 第1号）「別紙2 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」

2. 用語の定義

本資料で用いる用語を以下のように定義する。

1) 医療機器プログラム

疾病の診断、治療、予防に寄与するなど、医療機器としての目的性を有しており、かつ、意図したとおりに機能しない場合に患者（または使用者）の生命および健康に影響を与える恐れがあるプログラム（ソフトウェア機能）¹

2) DTx

医療機器プログラムのうち、医学的障害や疾患を、予防、管理、または治療するためのエビデンスに基づいた治療的介入を提供するもの²

3) シyamアプリ

一般に盲検性を確保することを目的に用いられ、医薬品でいうプラセボ薬に相当するソフトウェア³

4) 非臨床試験

機器や付属するセンサーなどの有体物およびプログラム自体の評価を実施するもの

参考文献

1. 厚生労働省. プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインの一部改正について（薬生機審発 0331 第 1 号、薬生監麻発 0331 第 4 号 令和 5 年 3 月 31 日）
2. Digital Therapeutics Alliance. ウェブサイト「What is a DTx」；
[<https://dtxalliance.org/understanding-dtx/what-is-a-dtx/>]（Accessed Feb 2023）
3. 厚生労働省. 次世代医療機器評価指標の公表について（薬生機審発 0609 第 1 号 令和 4 年 6 月 9 日）「別紙 2 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」

3. デジタル治療に関連する主な通知やガイドライン一覧

DTxに関連する主な通知やガイドラインなどの一覧を以下に示す。

本資料の本文で言及している内容については該当する章を付記している。ただし、該当する章では記載しているすべての通知やガイドラインについて言及しているわけではないこと、および当該一覧表は完全性を保証するものではないことは留意されたい。

医療機器プログラムの医療機器としての取扱いを定めるもの	第4章
・ 医療機器プログラムの取扱いについて（薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号 平成 26 年 11 月 21 日）	
・ 医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について（事務連絡 平成 26 年 11 月 25 日）	
・ 医療機器プログラムの取扱いに関する Q&A について（その 2）（事務連絡 平成 27 年 9 月 30 日）	
・ 未承認のプログラム医療機器を使用した医療技術の先進医療における取扱いの周知について（事務連絡 令和 3 年 4 月 6 日）	
プログラムの医療機器への該当性の判断に関連するもの	第4章
・ プログラムの医療機器該当性の相談について（事務連絡 令和 3 年 3 月 31 日）	
・ プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインの一部改正について（薬生機審発 0331 第 1 号、薬生監麻発 0331 第 4 号、令和 5 年 3 月 31 日）	
・ プログラムの医療機器該当性判断事例について（事務連絡 令和 5 年 3 月 31 日）	
医療機器プログラムの製造販売認証に関連するもの	第5章、第5.1章
・ 医療機器の製造販売認証申請について（薬食発 1120 第 8 号 平成 26 年 11 月 20 日）	
・ 医療機器の製造販売認証申請書の作成に際し留意すべき事項について（薬食機参発 1120 第 4 号 平成 26 年 11 月 20 日）	
医療機器プログラムの製造販売承認に関連するもの	第5章、第5.1章
・ 医療機器の製造販売承認申請について（薬食発 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日）	
・ 医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について（薬食機参発 1120 第 1 号 平成 26 年 11 月 20 日）	
・ 医療機器プログラムの製造販売認証申請における取扱いについて（薬食機参発 1125 第 6 号 平成 26 年 11 月 25 日）	
・ 医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について（薬食機参発 0120 第 9 号 平成 27 年 1 月 20 日）	
・ 医療機器プログラムの製造販売承認（認証）申請書及び添付資料の記載事例について（事務連絡 平成 27 年 2 月 10 日）	
・ 医療機器の製造販売承認申請書及び添付資料に関する質疑応答集（Q&A）について（薬食機参発 0601 第 1 号 平成 27 年 6 月 1 日）	
・ 医療機器の製造販売承認申請書及び添付資料に関する質疑応答集（Q&A）について（その 2）（薬生機発 0301 第 1 号 平成 28 年 3 月 1 日）	
・ 医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について（事務連絡 平成 28 年 3 月 31 日）	
・ 特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について（事務連絡 令和 4 年 3 月 31 日）	

医療機器プログラムの基本要件基準に関連するもの	第 5.2 章、第 5.3 章
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器及び体外診断用医薬品の基準の取扱いについて（薬食機参発 1105 第 5 号 平成 26 年 11 月 5 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器の基本要件基準第 12 条第 2 項の適用について（薬生機審発 0517 第 1 号 平成 29 年 5 月 17 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器及び体外診断用医薬品のリスクマネジメントに係る要求事項に関する日本産業規格の改正の取扱いについて（薬生機審発 1224 第 1 号 令和 2 年 12 月 24 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器に係る基本要件適合性チェックリストについて（薬生機審発 0818 第 1 号 令和 3 年 8 月 18 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器のユーザビリティエンジニアリングに係る要求事項に関する日本産業規格の改正の取扱いについて（薬生機審発 0930 第 1 号 薬生監麻発 0930 第 1 号 令和 4 年 9 月 30 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適用について（薬生機審発 0331 第 8 号 令和 5 年 3 月 31 日） 	
QMS 省令	第 5.3 章
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器及び体外診断用医薬品の品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第 169 号 平成 16 年 12 月 17 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部を改正する省令（薬食監麻発 0827 第 4 号 平成 26 年 8 月 27 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正並びに係省令及び告示の改正について（薬生発 0326 第 10 号 令和 3 年 3 月 26 日） 	
QMS 体制に関する省令	第 5.3 章
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令（厚生労働省令第 94 号 平成 26 年 8 月 6 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令について（薬食監麻発 0911 第 1 号 平成 26 年 9 月 11 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令の一部改正について（薬生監麻発 0326 第 8 号 令和 3 年 3 月 26 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令の評価基準の一部改正について（薬生監麻発 0713 第 4 号 令和 3 年 7 月 13 日） 	
医療機器のサイバーセキュリティ・情報セキュリティに関連するもの	第 5.3 章
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器におけるサイバーセキュリティの確保について（薬食機参発 0428 第 1 号、薬食安発 0428 第 1 号 平成 27 年 4 月 28 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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（薬生機審発 0724 第 1 号 薬生安発 0724 第 1 号 平成 30 年 7 月 24 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）による医療機器サイバーセキュリティの原則及び実践に関するガイダンスの公表について（周知依頼）（薬生機審発 0513 第 1 号・薬生安発 0513 第 1 号 令和 2 年 5 月 13 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン（総務省・経済産業省 令和 2 年 8 月（令和 4 年 8 月改定）） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器のサイバーセキュリティの確保及び徹底に係る手引書について（薬生機審発 1224 第 1 号・薬生安発 1224 第 1 号 令和 3 年 12 月 24 日） 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書の改訂について（薬生機審発 0331 第 11 号・薬生安発 0331 第 4 号 令和 5 年 3 月 31 日） 	

<ul style="list-style-type: none"> 医療機関における医療機器のサイバーセキュリティ確保のための手引書について（医政参発 0331 第 1 号・薬生機審発 0331 第 16 号・薬生安発 0331 第 8 号 令和 5 年 3 月 31 日） 	
医療機器プログラムの臨床試験に関連するもの	第 5.2 章、第 5.4 章
<ul style="list-style-type: none"> 次世代医療機器評価指標の公表について（薬生機審発 0609 第 1 号 令和 4 年 6 月 9 日）「別紙 2 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」 	
医療機器プログラムの承認後の対応に関連するもの	
<ul style="list-style-type: none"> 医療機器プログラムの一部変更に伴う軽微手続き等の取扱いについて（薬生機審発 1020 第 1 号 平成 29 年 10 月 20 日） 保険適用を希望するプログラム医療機器の取扱いについて（事務連絡 令和 4 年 7 月 19 日） 	
医療機器変更計画確認申請制度（IDATEN）	
<ul style="list-style-type: none"> 医療機器の変更計画の確認申請の取扱いについて（薬生機審発 0831 第 14 号 令和 2 年 8 月 31 日） 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（事務連絡 令和 2 年 10 月 30 日） 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）（その 2）について（事務連絡 令和 3 年 10 月 20 日） 人工知能関連技術を活用した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（事務連絡 令和 4 年 3 月 31 日） 	

4. プログラムの医療機器該当性

2013 年に実施された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」改正にて、医療機器の定義に「プログラムおよびこれを記録した記録媒体」が追加され、単体プログラムについても薬機法の規制対象となった。

医療機器は、そのリスクに応じて GHTF（医療機器規制国際整合化会議）クラス分類ルール of クラス I～IV に分類され、薬機法の改正により新たに対象となった医療機器プログラムはクラス I（一般医療機器）を含まない。医療機器クラス分類と医療機器プログラムとの関係を表 1 に示す。

表 1 医療機器クラス分類と医療機器プログラムとの関係

薬機法規制分類 クラス分類	リスクと具体例	許認可区分
一般医療機器 クラス I	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの 例) 体外診断用機器、鋼製小物（メス・ピンセットなど）、X線フィルム、歯科技工用用品	届出
管理医療機器 クラス II	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの 例) MRI 装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金 禁煙治療補助システム 高血圧症治療補助プログラム 不眠障害用プログラム	大臣承認 (PMDA が審査) または 第三者認証
高度管理医療機器 クラス III	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの 例) 透析器、人工骨、人工呼吸器	大臣承認 (PMDA が審査) または 第三者認証
高度管理医療機器 クラス IV	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの 例) ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフト	大臣承認 (PMDA が審査)

医療機器プログラム

厚生労働省「薬事法等の一部を改正する法律の概要（平成 25 年法律第 84 号）医療機器の分類と規制」を一部改変

開発しようとしているプログラムが医療機器に該当するか否か（医療機器該当性）は、「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」¹で基本的な考え方が示されている。本ガイドラインでは医療機器プログラムの範囲および定義、該当性判断の考え方、除外基準が示され、最後に該当性判断の手順がフローチャートとともに示されている。

「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」の別紙 1（医療機器該当性に係るフローチャート）の抜粋を図 1 に示した。フローチャートによると、疾病の診断・治療・予防に使用されることを目的としており、かつ同一の処理を行うクラス II 以上の医療機器が存在する場合には医療機器該当となる。同一の処理を行う医療機器が存在しない、あるいはわからない場合で、リスクがクラス II 以上に相当する場合も、医療機器と判断される。なお、図 1 のフローチャートからは割愛しているが、疾病の診断・治療・予防に使用されることを目的としないものであっても、入力情報を基に疾病候補や疾病リスクを表示、またはリスクがクラス II 以上に相当する

場合、医療機器と判断される。厚生労働省では、医療機器プログラムへの該当性判断の明確化のために、医療機器に該当すると考えられるプログラムおよび医療機器に該当しないと考えられるプログラムの代表的なものを「プログラムの医療機器該当性判断事例」²として公開している。また、医療機器該当性の相談窓口寄せられた該当性相談事例のデータベースをウェブサイト³で公開している。これらも開発中のプログラムの該当性判断の際の参考になる。

DTx の定義は「医療機器プログラムのうち、医療的障害や疾患を、予防、管理、または治療するためのエビデンスに基づいた治療的介入を提供するもの」ではあるものの（「[2. 用語の定義](#)」）、本ガイドラインでは、DTx の医療機器プログラム該当性について、直接明示されていない。そのため、DTx の医療機器プログラム該当性をガイドライン記載のフローチャートに従い本 TF で確認したところ、DTx は「疾病の診断・治療・予防に使用されることを目的」としたものであり、「同一の処理を行う医療機器がある」場合、既存の医療機器がクラス II 以上であれば、医療機器に該当すると考えられる。「同一の処理を行う医療機器ないもしくはわからない」場合、「クラス II 以上に相当する」かを確認し、クラス II 以上に相当する場合は、医療機器に該当すると考えられる。

なお、本ガイドラインに照らし合わせた結果、該当性判断が困難な場合には厚生労働省の監視指導・麻薬対策課への相談が推奨されている。

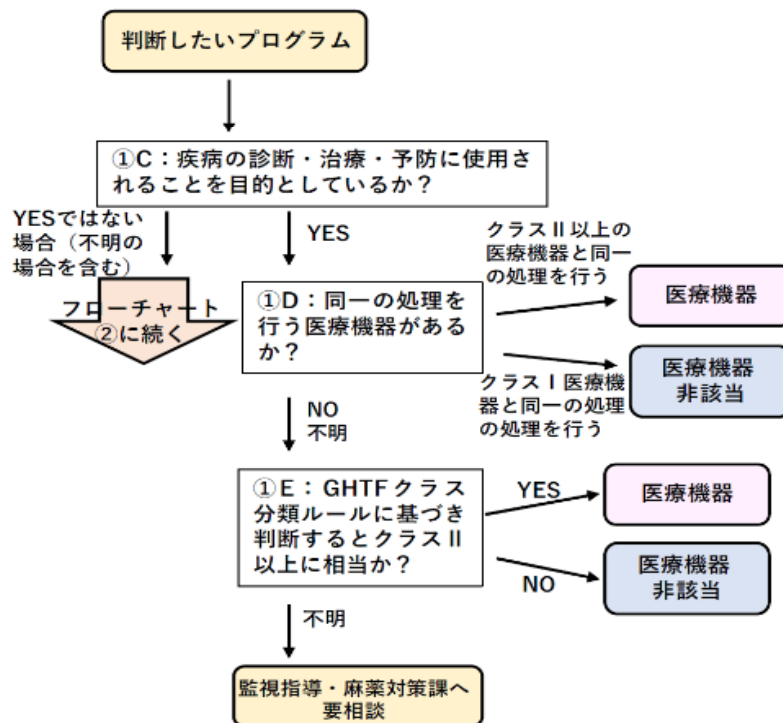


図1 プログラムの医療機器への該当性判断のフローチャート（抜粋）

GHTF クラス分類ルール（GHTF ルール）：

GHTF で示された高度管理医療機器、管理医療機器、および一般医療機器に係るクラス分類ルールであり、人の生命および健康に影響を与えるリスクの程度によって、クラス I からクラス IV に分類される⁴。

DTx 開発においては、原則として、能動型医療機器に関するクラス分類ルール（GHTF ルールの 9～12）が適用される¹。

参考文献

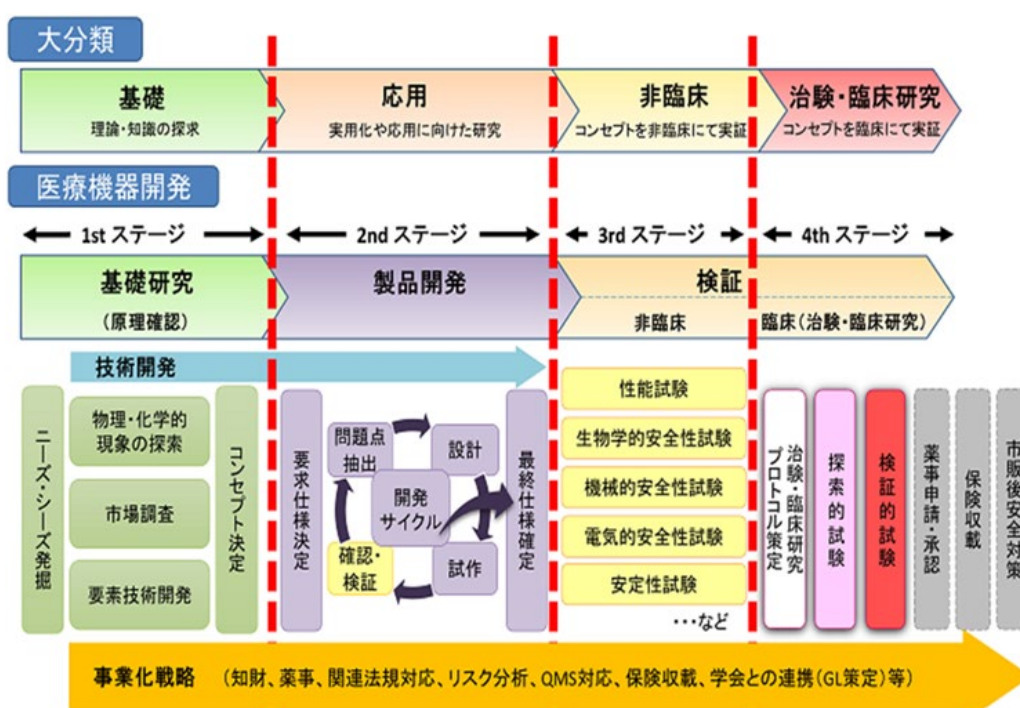
1. 厚生労働省. プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインの一部改正について（薬生機審発 0331 第 1 号、薬生監麻発 0331 第 4 号 令和 5 年 3 月 31 日）
2. 厚生労働省. プログラムの医療機器該当性判断事例について（事務連絡 令和 5 年 3 月 31 日）
3. 厚生労働省. 医療機器プログラムの該当性について「医療機器プログラム事例データベース」；
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000179749_00004.html] (Accessed Feb 2023)
4. 厚生労働省. 高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器に係るクラス分類ルールの改正について（薬食発 0510 第 8 号 平成 25 年 5 月 10 日）

5. デジタル治療の開発プロセス

DTx は医療機器に該当するため、医療機器の開発プロセスに準ずることになる。ただし、医療機器は、医薬品と異なり、以下に示すような理由のため製品化に至るまでに第 I 相、第 II 相、第 III 相試験といった一様な開発プロセスがあるわけではない¹。

- 開発プロセスのどの段階においても設計の見直しが可能であり、開発、検証、改良を繰り返しながら製品化を目指すという特性がある¹
- 製品が多品目、多様であり、機器の種類、安全性に対するリスクなどによっても様々な開発パターンがある¹

医療機器開発プロセスの例を図 2 に示す。例示はあくまで一例であり、製品の特性などに応じて実施すべき内容や実施する順番が異なることや、開発途中での設計の見直しに伴い一部プロセスを実施し直す可能性があることなどについては留意されたい。



AMED ウェブサイト[https://www.amed.go.jp/koubo/medical_device_check.html]より一部抜粋

図 2 医療機器開発プロセスの例

医療機器の開発においては、それぞれの特性に応じて必要十分な評価を行うことが求められており、そのために既承認品目や類似する医療機器などの評価方法を参考とし、医療機器に合った評価を選択、実施していくことが²、医療機器の開発プロセスとなる。なお、品目ごとに承認基準または認証基準（表 2）が厚生労働大臣により定められていることがあり、承認基準または認証基準が存在する品目を開発する場合は、開発プロセスはそれらに適合させるために必要な試験を実施することとなる。

表 2. 医療機器の承認基準と認証基準

基準	概要
承認基準	承認基準への適合性を確認することにより承認審査を行う医療機器に関する基準をいう 承認基準は、原則、国際基準などからなり、臨床試験成績に関する資料の添付が不要の範囲の品目について定める ³
認証基準	認証基準は、管理医療機器および高度管理医療機器のうち、許容できない新たなリスクが存在しないと考えられる品目などにおいて厚生労働大臣が定める ³ 厚生労働大臣による登録を受けた者（登録認証機関 ⁴ ）がその基準への適合性を確認することにより認証（第三者認証）を行う医療機器などに関する基準をいう ³

DTx においても、既承認品目が乏しいものの、既承認品目との差異（用いている技術や対象疾患、作用機序など）を踏まえた評価方法を検討し、個々の製品に応じた開発プロセスを構築する必要がある。なお、開発プロセスを検討するにあたっては、既承認品目だけでなく、関連する法規制やガイドラインなども把握しておく必要がある。

本項では、DTx に関連する法規制やガイドラインなどの調査結果を示し、留意点をまとめた。

5.1. 国内におけるデジタル治療の承認申請に関連する規制の概要

医療機器の開発プロセスにおいて、最初に考慮すべき点は承認基準または認証基準の有無である。承認基準または認証基準が存在し、基準の範囲内で開発を行う場合は、当該基準の要求事項に従って試験を実施するため、開発プロセスが明確となる。また、認証基準の範囲内で開発を行う場合においては、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査は不要となり、登録認証機関に認証基準への適合性を確認することで第三者認証を行う。第三者認証は製造販売承認申請と比較し、認証にかかる期間が短く、費用も低額となることが多い。

現時点において、DTx で承認基準または認証基準が制定された品目は存在しないため、DTx の製造販売のためには既承認品目を参考に開発プロセスを検討し、PMDA による審査（製造販売承認申請）が必要となる。

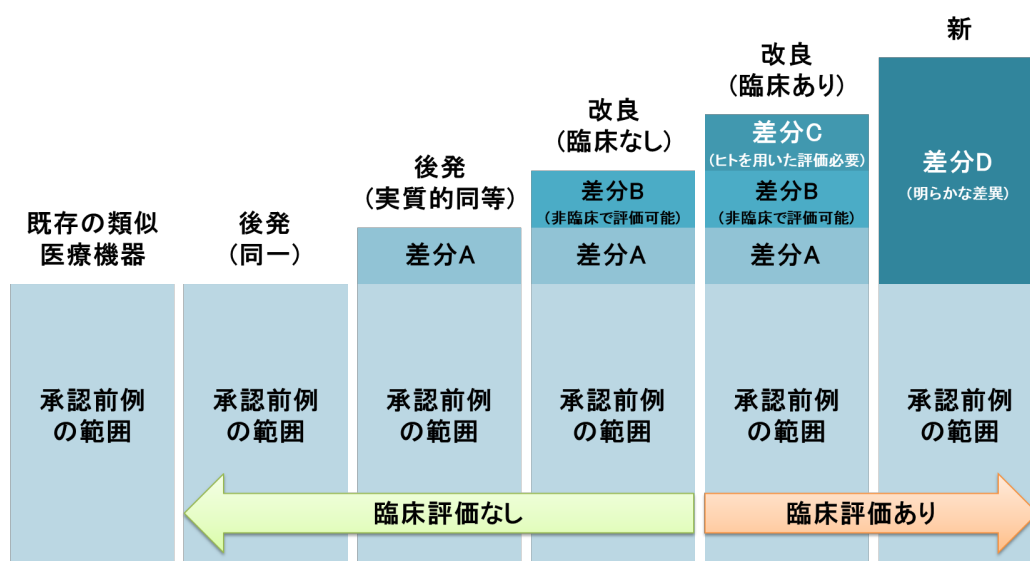
なお、DTx を含む医療機器プログラムの承認については、2022 年 12 月に公開された「規制改革推進に関する中間答申」⁵にて二段階承認制度を導入する方向で検討することが示された。今後の実装に向けた方向性として、第一段階の承認については、非臨床試験のみで評価できる場合や探索的臨床試験が必要である場合の整理、標榜可能な臨床的意義の範囲など、医療機器プログラムの使用目的や機能などの違いに応じた検討を行うとされている。第二段階の承認については、治験による臨床評価の他、リアルワールドデータなどを活用して有効性の確認を行うことも可能とする方向性が示されている。SaMD 版リバランス通知を新たに発出することにより二段階承認制度に対応する可能性も示唆されているため⁵、今後の動向を注視する必要がある。

リバランス通知：

目標とする臨床的意義が確立されていなくても、これまでのデータから示すことのできる使用目的などに限定して承認申請を行い、承認後には臨床現場で使用された経験を踏まえながら、臨床的エビデンスが確立された後に一部変更申請を行っていくことを可能とする制度⁶

5.2. 国内におけるデジタル治療の承認申請パッケージ

DTxを含む医療機器の承認申請においては、どのような医療機器の開発を行うかで申請区分⁷が異なる。医療機器開発においても医薬品開発と同様に非臨床試験と臨床試験があり、医療機器における非臨床試験は、機器や付属するセンサーなどの有体物およびプログラム自体の評価を実施するものである。原則、既存の類似する医療機器との差分の有無を確認し、差分が存在する場合は、非臨床のみで評価可能か、もしくは、臨床試験での評価が必要かを考慮し、申請区分に応じた承認申請パッケージを検討する。(図3および表3参照)



鈴木孝司 医療機器ことはじめ-法規制への該当性と非臨床・臨床評価の考え方-を参考に作成

図3 既承認品目との差分と臨床試験の必要性について

表3 医療機器の申請区分

申請区分		臨床試験の要否
新医療機器 図3でいう「新」に該当	既に製造販売の承認を受けている医療機器（既承認医療機器）と構造、使用方法、効能、効果または性能が明らかに異なる医療機器	必要
改良医療機器（1） 図3でいう「改良（臨床あり）」に該当	「新医療機器など」または「後発医療機器」のいずれにも該当しない医療機器（既承認医療機器との差分を非臨床データのみで担保できない）	必要
改良医療機器（2） 図3でいう「改良（臨床なし）」に該当	「新医療機器など」または「後発医療機器」のいずれにも該当しない医療機器（承認基準なし。既承認医療機器との差分を非臨床データのみで担保できる）	不要

後発医療機器 (1) 図3でいう「後発（同一/実質的同等）」に該当	既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果および性能が同一性を有し、実質的に同等である医療機器（承認基準なし）	不要
後発医療機器 (2) 図3でいう「後発（同一/実質的同等）」に該当	既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果および性能が同一性を有し、実質的に同等である医療機器（承認基準あり）	不要

医療機器の製造販売承認申請について（医食発 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日）を参考に作成

DTx を含む医療機器の承認申請パッケージは、一般的な医療機器と同様に、GHTF において合意されているサマリー・テクニカル・ドキュメント（STED）の形式に従って作成する必要がある⁸。

医療機器の承認申請パッケージの内容は、医療機器の種類や特性によって異なるが、一般的には表 4 のようなものが含まれる。

表 4 承認申請パッケージの構成項目と STED 形式での記載項目

添付資料	STED 形式での記載項目
イ. 開発の経緯および外国における使用状況などに関する資料	1. 品目の総括 1.1 品目の概要 1.2 開発の経緯 1.3 類似医療機器との比較 1.4 外国における使用状況 3. 機器に関する情報
ロ. 設計および開発に関する資料	4. 設計検証および妥当性確認文書の概要
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	2. 基本要件基準への適合性
ニ. リスクマネジメントに関する資料	6. リスクマネジメント 6.1 リスクマネジメントの実施状況 6.2 安全上の措置を講じたハザード
ホ. 製造方法に関する資料	7. 製造に関する情報 7.1 滅菌方法に関する情報
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料またはこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	8. 臨床試験の試験成績など 8.1 臨床試験成績など 8.2 臨床試験成績などのまとめ
ト. 医療機器の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査などの計画に関する資料	9. 製造販売後調査などの計画
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項に規定する添付文書など記載事項に関する資料	5. 添付文書（案）

医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について（薬食機参発 0120 第 9 号 平成 27 年 1 月 20 日）を参考に作成

DTx 開発においては、表 4 に含まれる内容のうち、機器や付属するセンサーなどの有体物およびプログラム自体の評価（主に表 4 の「ロ」、「ハ」、「ニ」）を「非臨床試験」、臨床における有効性および安全性の評価（表 4 の「ヘ」）を「臨床試験」と呼ぶ⁹。以下にそれぞれの概要を示す。また、DTx における承認申請パッケージの参考として「[別紙 1：承認申請パッケージの事例](#)」に

国内で承認されている株式会社 CureApp の 2 製品の承認申請パッケージを示す。

1) 非臨床試験

主に基本要件基準への適合性や適合の方法について記載する。DTx においても「医療機器プログラムの取扱いについて」¹⁰にて基本要件基準への適合性が求められており、プログラムや付属する有体物の動作確認やセキュリティ環境などを評価する。詳細については「[5.3. 非臨床試験の要件](#)」を確認されたい。

基本要件基準：

厚生労働大臣が、医療機器または体外診断用医薬品の性状、品質、および性能の適正を図るために定めた基準。主に安全性を確保するために設計・製造上必要となる事項に関して、すべての医療機器または体外診断用医薬品に共通する要件（基本要件）を規定している¹¹

2) 臨床試験

非臨床試験のみで性能が評価できないものについて臨床試験で評価を行う。行動変容を伴う DTx においては、「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」⁹にて「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ともに、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。」とされている。DTx の臨床試験に関する申請資料の留意点については以下を、臨床試験を実施する際の要件については「[5.4. 臨床試験の要件](#)」を確認されたい。

臨床試験に関する申請資料の留意点

- (1) 類似する既承認品目が存在し、既承認品目との同等性が非臨床試験で評価可能な場合、もしくは既承認品目と同等でなくとも、その差異が非臨床試験で評価可能な場合において臨床試験は不要となる⁷（図3における「臨床評価なし」に該当）
- (2) 臨床評価報告書（既存の文献などによる説明）が受け入れられた場合は臨床試験の実施は不要となることもある⁸
- (3) 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 DTx においては、人種差のみならず、宗教、道徳観、生活環境など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とされている⁹。

なお、2022年3月に「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」¹²が公表されており、特定臨床研究で実施された試験結果を申

請資料に用いる際の考えが示された。特定臨床研究の薬事申請での利活用については個別に判断されるものの、DTx において特定臨床研究で有効性や安全性に関する機能の評価を実施した場合、そのデータを申請資料として提出できる可能性がある。

5.3. 非臨床試験の要件

「[5.2. 国内におけるデジタル治療の承認申請パッケージ](#)」でも述べたように、医療機器においては、機器や付属するセンサーなどの有体物およびプログラム自体の評価を非臨床試験と呼ぶ。製造販売承認の申請資料においては、主に基本要件基準 [11](#)への適合性や適合の方法として記載することになる。

DTx 開発にあたっては、「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」[9](#)にて、非臨床試験の要件として参考すべきものとして以下の 2 点が示されているため、当該記載を参照しつつ、具体的な要件について考察する。

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

当該要件については、その記載内容から基本要件基準第 12 条（プログラムを用いた医療機器に対する配慮）第 2 項を示していると考えられる。基本要件基準第 12 条第 2 項への適合については「医療機器の基本要件基準第 12 条第 2 項の適用について」[13](#)にて、「JIS T 2304（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）」への適合（もしくは国際的に用いられている他の適切な規格などへの適合）をもって確認したものであるという通知が発出されている。JIS T 2304 は、ソフトウェアのライフサイクル、つまり、ソフトウェアの開発からリリース後のバージョンアップなども含む保守までのソフトウェア開発全般についての要求事項を規定したものである。国内において DTx を開発する場合は、JIS T 2304 に適合することで、「1) プログラム部分の評価」とされた要件を満たすものとする。

なお、「[5. デジタル治療の開発プロセス](#)」でも触れたように、DTx はその開発段階に応じて製品の機能や有効性が変化するため、どの段階のプログラムから JIS T 2304 を適用させるかについて検討が必要になると思われる。

基本要件基準第 12 条第 2 項：

プログラムを用いた医療機器については、最新の技術に基づく開発のライフサイクル、リスクマネジメント並びに当該医療機器を適切に動作させるための確認および検証の方法を考慮し、その品質および性能についての検証が実施されていなければならない

2) 安全性に関する評価：開発中の医療機器プログラムの特性を踏まえて、適切に安全性を評価すること

具体的には、①品質マネジメント、リスクマネジメント、②サイバーセキュリティ、③個人情報保護、④情報セキュリティに関する対応とその評価が求められており、以下に詳細を示す。

① 品質マネジメント、リスクマネジメント

品質マネジメント（品質方針および品質目標の設定、並びに品質目標を達成するためのプロセスなどに関する活動）、リスクマネジメント（リスクの分析、評価、コントロール、および監視に対するマネジメント、並びに実施のためのプロセスなどに関する活動）については、以下の規格などへの適合が求められる。「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」⁹では、「ソフトウェアライフサイクルプロセスについて評価すること」とされており、「1) プログラム部分の評価」と重複する。これは、品質マネジメントおよびリスクマネジメントとして適合すべき規格などと、ソフトウェアライフサイクルプロセスに関する規格である JIS T 2304 が相互に関係しあっている一つの体制として機能するためである。つまり、品質マネジメントおよびリスクマネジメントも、JIS T 2304 同様、製品のライフサイクル全体について実施することが求められている。

申請資料においては、それぞれが基本要件基準への適合性を示すものであり、また、JIS T 14971 は「ニ. リスクマネジメントに関する資料」のなかで適合性について述べる必要がある⁷。

● 品質マネジメント：

- 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（QMS 省令）¹⁴
- 医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令（QMS 体制省令）¹⁵

● リスクマネジメント：

- 「JIS T 14971（医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用）」

なお、最新の JIS T 14971 ではユーザビリティなどの分野への適用が言及されており、それを受けて 2022 年 9 月に基本要件基準で規定するユーザビリティに関する通知が発出された¹⁶。具体的には、2024 年 4 月 1 日以降に製造販売される医療機器について、ユーザーインターフェースが適切でないために起こるエラーなどへの対応を規定する JIS T 62366-1 への適合を確認することにより基本要件基準第 9 条、第 16 条などへ適合したものと判断されること、また、製造販売業者などはユーザビリティの適合

性判断を行える体制整備や手順書改訂などの措置が必要となることが述べられている。

② サイバーセキュリティ

関連通知において [17](#)、[18](#)、[19](#)、[20](#)、製品ライフサイクルを通じた医療機器のサイバーセキュリティの確保が求められている。医療機器プログラムの特性に応じて、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とされている。

申請資料においては、基本要件基準第 2 条（リスクマネジメント）の規定に含まれるとの解釈 [17](#)であったが、2023 年 3 月に「医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適用について」が公表され、基本要件基準第 12 条（プログラムを用いた医療機器に対する配慮）第 3 項として、サイバーセキュリティに関する要件が新設された [21](#)。

なお、「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」[17](#)で、添付文書にサイバーセキュリティに関する留意事項を記載することが求められているため、申請資料の「添付文書（案）」にもサイバーセキュリティのリスクについて記載が必要となる。

③ 個人情報保護

使用者から臨床情報を取得する場合、個人情報を取得する範囲と目的を特定し適切な同意取得を行うこと、および個人情報保護の対策を講じることが望ましいとされている。臨床情報を保存する機能を有する医療機器プログラムについては、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とされている [9](#)。

なお、申請資料においては記載についての規定はないが、国内において個人情報を取扱う事業者においては申請資料への記載の有無にかかわらず当然遵守すべきものである。

④ 情報セキュリティ

患者などのデータを保管するためにサーバーやクラウドなどを利用する場合は、最新の技術に照らし合わせ、完全性（情報の欠損防止など）、可用性（必要なときに問題なく使用可能であることなど）、機密性（情報へのアクセスの制限など）を考慮した情報管理について適切な対策がなされていること、情報の取扱いについての社内ルールを規定し徹底すること、市販後のサイバー脅威の監視と対応体制の構築が明記されていることが望ましいとされている [18](#)。

申請資料においては、基本要件基準第 2 条（リスクマネジメント）の規定に含まれると解釈される [18](#)。

本項で紹介した JIS 規格の一覧と概要

JIS T 2304 (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)

ソフトウェアそれ自身が医療機器である場合、またはソフトウェアが完成品である医療機器に組み込まれているか、もしくは不可欠な部分となっている場合の医療機器ソフトウェアの開発および保守について規定

JIS T 14971 (医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用)

医療機器としてのソフトウェアおよび体外診断用医療機器を含む医療機器のリスクマネジメントの用語、原則およびプロセスについて規定

JIS T 62366-1 (医療機器—第 1 部：ユーザビリティエンジニアリングの医療機器への適用)

製造業者が医療機器の安全に関連するユーザビリティを分析し、仕様を定め、開発し、評価するためのプロセスを規定

5.4. 臨床試験の要件

5.4.1. 検証試験のデザイン設計の考え方

医薬品開発では、基本的に第 I 相試験から第 II 相試験（探索試験）、第 III 相試験（検証試験）と実施していくが、DTx 開発においては、治験としては検証試験のみで承認されている事例も存在する。本項では、「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」⁹にもとづいて、検証試験のデザイン設計の考え方について概説する。

まず、前提として DTx の開発コンセプト、すなわち当該製品が介入し解決する課題およびその達成手段を明確化しておく。また、当該製品は、既存治療への上乗せ治療とするのか、既存治療の代替治療とするのか、全く新しい治療アプローチなのかなど、臨床的位置づけを明らかにしておくことが重要である。これらを踏まえ、検証試験は、開発コンセプトや臨床的位置づけを確認できるデザインとする必要がある。同指標では「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」とされている。さらに、対照群やシャムアプリなどに関する留意事項が表 5 に示したとおりにまとめられている。

表 5 検証試験のデザイン設計における留意事項

項目	考慮事項
デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・まずは二重盲検無作為化比較試験の実施要否について検討する ・優越性また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
対照群	<ul style="list-style-type: none"> ・標準治療、既存の医療機器プログラム、シャムアプリなどの要否を適切に検討する
シャムアプリ	<ul style="list-style-type: none"> ・パイロット試験などでシャムアプリの盲検性が適切に評価されていることが理想
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・主観的指標を用いる場合、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、または当該領域において標準的に広く受け入れられている指標を選択する。また、適切なトレーニングや回答方法の説明などを実施する。評価の際は、得られた成績の正確性、再現性、妥当性などについて注意深く検討する
評価期間	<ul style="list-style-type: none"> ・効果の持続性について評価する必要がある場合は適切に観察期間を設ける
臨床成績に影響する事項	<ul style="list-style-type: none"> ・人種や文化的背景の影響 ・開発時期や臨床試験が実施された年代の影響 ・患者アドヒアランスへの影響 ・ユーザーインターフェースのカスタマイゼーション ・第三者との比較や交信の取扱い ・既存治療終了後の延長効果と開発機器の効果の区別
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・適応対象となる患者などに対し、不適切な介入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なども踏まえたリスクアセスメントを実施する

これらを踏まえると、DTx による介入の有効性および安全性を検証するには単群試験ではなく比較試験が前提となる。比較対照群は当該製品の臨床的位置づけにもとづき、標準治療、既存の医療機器プログラム、シャムアプリなどを設定することになる。対照群に何を設定するかによって、二重盲検などの可否が変わってくる。また、臨床的位置づけと対照群を踏まえ、優越性または非劣性の検証を選択した妥当性を明確化しておく必要がある。これらを図 4 に模式的に整理した。たとえば、当該製品の臨床的位置づけを「標準治療への上乗せ」として開発したい場合、検証試験においても同様に標準治療を両群共通の基礎治療としたうえで、当該製品（実アプリ）とシャムアプリを比較し優越性を検証する。その際、盲検性の確保と効果の低減を両立した適切なシャムアプリを作成することにより二重盲検試験とし、臨床的エビデンスをより確かなものとするのが理想的である。二重盲検試験の実施が困難な場合は、可能な限り、ホーソン効果（信頼する医師の期待に応えようと行動の変化を起こし、病状が良くなること）などの患者の心理的な影響を受けにくい客観的評価方法および評価項目を設定することが重要である。

臨床的位置づけ	群構成	盲検性など
標準治療への上乗せ	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">治療用アプリ</div> <div style="margin: 0 10px;">VS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">シャムアプリ</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px; text-align: center;">標準治療</div>	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検試験が可能（シャムアプリ作成次第） 優越性試験
	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">治療用アプリ</div> <div style="margin: 0 10px;">VS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">既存アプリ</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px; text-align: center;">標準治療</div>	<ul style="list-style-type: none"> 盲検性は両アプリの構成次第 優越性試験または非劣性試験
	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">治療用アプリ</div> <div style="margin: 0 10px;">VS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">標準治療</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> 盲検化は困難 優越性試験
既存治療の代替治療	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">治療用アプリ</div> <div style="margin: 0 10px;">VS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">標準治療</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> 盲検化は困難 優越性試験または非劣性試験
	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">治療用アプリ</div> <div style="margin: 0 10px;">VS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">既存アプリ</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> 盲検性は両アプリの構成次第 優越性試験または非劣性試験
新しい治療アプローチ	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">治療用アプリ</div> <div style="margin: 0 10px;">VS</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 2px;">シャムアプリ</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検試験が可能（シャムアプリ作成次第） 優越性試験

図 4 臨床的位置づけと試験デザイン

5.4.2. 検証試験のデザインの具体的事例

「5.4.1. 検証試験のデザイン設計の考え方」では、検証試験では二重盲検試験の実施が望ましいこと、そのためには盲検性の確保と効果の低減を両立した適切なシャムアプリの必要性について述べた。しかし、盲検性の確保と効果の低減を両立した適切なシャムアプリを作成することについては困難がともなうことが想定される。

そこで本項では、対照群の選択やシャムアプリ作成のための一助となることを期待して、国内外で実施されている DTx の検証試験のデザインやシャムアプリの機能について調査を行った。

1) 調査概要

国内外で実施された DTx の臨床試験について、Digital therapeutics alliance の Product Library²²に掲載されている製品を中心に、国内および米国での承認事例、各社のプレスリリースなどの公開情報をもとに、2022 年 12 月までに実施された試験を抽出した。そのうち、国内外で承認されている 6 社 6 製品について詳細調査を実施した。

2) 調査結果

調査結果の概要を表 6 に示す。各製品の詳細や実施された臨床試験の一覧については「[別紙 2：DTx の具体的事例](#)」、「[別紙 3：本資料で紹介した製品の臨床試験一覧](#)」を参照されたい。

表 6 調査結果の概要

国内/海外	依頼者	製品名	相	デザイン	目的	治療群	対照群	シャムアプリの作成方法
国内	株式会社 CureApp	CureApp SC (国内既承認)	III	非盲検 無作為化 並行群間 比較試験	ニコチン依存症患者を対象とした標準治療への被験機器の併用効果を検証する	標準治療 + 治療用アプリ	標準治療 + シャムアプリ	有効性に寄与する機能の削減 (有効性に影響すると思われる機能を削除したアプリ)
国内	株式会社 CureApp	CureApp HT (国内既承認)	III	非盲検 無作為化 並行群間 比較試験	本態性高血圧患者を対象とした標準治療に被験機器を追加した際の有効性および安全性を比較する	標準治療 + 治療用アプリ	標準治療	—
国内	サスメド株式会社	サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリ (国内既承認)	III	二重盲検 無作為化 並行群間 比較試験	不眠障害患者を対象に被験機器の有効性および安全性を評価する	治療用アプリ	シャムアプリ	有効性に寄与する機能の削減 (治療アルゴリズムなどの治療の機能を除いたアプリ)
海外 (米国)	Akili Interactive Labs, Inc.	EndeavorRx (米国既承認)	III	二重盲検 無作為化 並行群間 比較試験	ADHD の子供の注意機能と症状に対して、被験機器の影響を評価する	治療用アプリ	シャムアプリ	心理療法などに代替する手法の搭載 (ADHD と関連性が低いワードゲーム)
国内	塩野義製薬株式会社	SDT-001 (EndeavorRx の国内開発品) (国内未承認)	II	二重盲検 無作為化 並行群間 比較試験	ADHD の子供の注意機能と症状に対して、被験機器の影響を評価する	治療用アプリ	シャムアプリ	有効性に寄与する機能の削減 (コアメカニズムのみを除いたアプリ)
国内	塩野義製薬株式会社	SDT-001 (EndeavorRx の国内開発品) (国内未承認)	III	非盲検 無作為化 並行群間 比較試験	ADHD の子供の注意機能と症状に対して、被験機器の影響を評価する	標準治療 + 治療用アプリ	標準治療	—
海外 (米国)	AppliedVR Inc.	EaseVRx (米国既承認)	不明	二重盲検 無作為化 並行群間 比較試験	慢性腰痛患者を対象として、被験機器による、痛みの変化を評価する	治療用アプリ	シャムアプリ	心理療法などに代替する手法の搭載 (過度にリラックスしない音楽や画像などを提示するプログラム)
海外 (英国)	Big Health	Sleepio (英国既承認)	不明	二重盲検 無作為化 並行群間 比較試験	不眠症患者を対象として、被験機器による治療の有効性を検証する	治療用アプリ	シャムアプリ	心理療法などに代替する手法の搭載 (既に不眠症患者への効果がないことが確認されたプラセボ療法)

国内において、検証試験として二重盲検比較試験で評価し、承認されたものはサスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリのみである^{23,24}。CureApp SC は試験参加者に対して単盲検比較試験を実施したが、シャムアプリによる盲検性の維持が困難であったとみなされ審査上は非盲検比較試験として承認された²⁵。CureApp HT については非盲検比較試験を実施して承認されている²⁶。また、現在実施中の SDT-001 についても検証試験として非盲検比較試験で評価している²⁷。これら 4 製品のうち、CureApp SC と SDT-001 の 2 製品については、シャムアプリを対照として有効性および安全性の検証を試みているが、作成したシャムアプリは盲検性の確保と効果の低減を両立することが叶わなかった。また、海外で実施された EaseVRx の臨床試験においてもシャムアプリの盲検性が維持できなかったことが報告されている²⁸。

二重盲検比較試験の実施は理想ではあるが、シyamアプリの作成が困難であった場合は、DTxの臨床的位置づけに立ち返り、選択しうる手段のなかで、より適切な試験デザインを検討する必要がある。

前述のとおりシyamアプリの作成の可否が二重盲検比較試験の実施に影響しうるが、そのために理想的な試験デザインを構築することが困難であることは、DTx 開発における大きな課題の一つであると考えられる。以下にシyamアプリの作成に関する課題や留意点を示す。なお、本資料で言及した内容はあくまで一例であり、製品によって対応が異なるため、試験の実施にあたってはPMDA相談を活用することを推奨する。

シyamアプリの作成の課題や留意点

- 有効性に寄与する可能性のある機能をすべて削除すると試験参加者への盲検性が確保できなくなる可能性があり、盲検性の確保と効果の低減のバランスを考慮する必要がある
 - 有効性に関係する機能をすべて削除していた CureApp SC のシyamアプリでは盲検性が維持できなかった [25](#)
 - SDT-001 (EndeavorRx) の国内第 II 相試験では、コアメカニズムのみを除いたシyamアプリを作成したが、治療用アプリとの間に統計的な有意差を認めなかった [28](#)
 - EaseVRx のシyamアプリは代替手法を搭載していたが、シyamアプリ群の 71%で盲検性が維持できていなかった [29](#)
- 実施医療機関の治験スタッフによるアプリケーションの画面閲覧やコンテンツ内容の聴取などによっても盲検性が維持できなくなる可能性があるため、アプリケーションのインストールや操作説明、実施状況確認などについて、盲検性を考慮した対応を検討する必要がある
 - サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリの国内第 III 相試験では、治験スタッフを介さない割付やダウンロードを行うシステムを構築しており、また、治験スタッフによる実施内容の確認やスマートフォンの画面閲覧を制限していた。なお、アプリケーションの操作説明などの試験参加者へのサポートは、治験スタッフと独立した非盲検のコールセンタースタッフが実施していた [30](#)
- シyamアプリの設計段階で、シyamアプリの盲検性や対照としての妥当性を判断することは困難であるため、パイロット試験などが別途必要となる可能性がある
 - 「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」では、「シyamアプリを使用する場合にはパイロット試験などで盲検性が適切に評価されていることが理想である」とされている。ただし、パイロット試験などで盲検性の評価を行うにあたっての具体的な評価方法については言及されていない

- シャムアプリの効果量が標準治療よりも高い場合は、シャムアプリに対する治療用アプリの優越性を示すことが困難となる可能性がある
- シャムアプリ評価のための臨床試験にかかる期間や費用なども課題の一つである
- 盲検性の評価方法は継続した議論が必要であると思われる。現時点における対応としては、まずは盲検性を担保するための方策を検討することが肝要と考える
- 盲検性の評価方法の一例としては、EaseVRx の検証試験において、治療終了 6 か月後に、試験参加者に対し、自分が割り付けられた治療群に関するアンケートを実施していた [28](#)
- シャムアプリを臨床試験で使用するための要件や留意点などは公表されていない
 - シャムアプリを臨床試験で使用する際には、PMDA 相談を活用し、製品特性に応じた要件や留意点などについて確認しておくことを推奨する
- シャムアプリの安全性に関しては、現状大きな課題はないと思われるが、事例が乏しく十分な議論がされていないため、今後の事例を注視していく必要がある
 - 「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」の「(3) 4) 安全性に係わる留意事項」に記載されている不適切な介入によるリスク [9](#)については、シャムアプリであっても同様に考慮すべき事項であると考えられる
 - 株式会社 CureApp の禁煙治療補助システムにおける検証試験で用いられたシャムアプリ群では、因果関係が否定されない有害事象は発現しなかった [31](#)
 - Akili Interactive Labs, Inc.が米国で実施した EndeavorRx の STARS-ADHD 試験におけるシャムアプリ群 (n=168) では重篤な有害事象の発現はなく、非重篤な事象として頭痛 2 件、情動反応 1 件が報告されたのみだった [32](#)

参考文献

1. AMED. ウェブサイト ;
[\[https://www.amed.go.jp/koubo/medical_device_check.html\]](https://www.amed.go.jp/koubo/medical_device_check.html) (Accessed Mar 2023)
2. 鈴木孝司. 医療機器ことはじめ -法規制への該当性と非臨床・臨床評価の考え方-. 2020 年 58 巻 2-3 号 p. 86-92
3. PMDA. ウェブサイト「医療機器等基準関連情報」 ;
[\[https://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index.html\]](https://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index.html) (Accessed Mar 2023)
4. 厚生労働省. ウェブサイト「登録認証機関制度」 ;
[\[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/touroku/index.html\]](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/touroku/index.html)
 (Accessed Mar 2023)
5. 内閣府. 規制改革推進会議 規制改革推進に関する中間答申 (令和 4 年 12 月 22 日)
6. 厚生労働省. 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 (薬生機審発 1117 第 1 号, 薬生安発 1117 第 1 号 平成 29 年 11 月 17 日)
7. 厚生労働省. 医療機器の製造販売承認申請について (医食発 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日)

8. 厚生労働省. 医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について (薬食機参発 0120 第 9 号 平成 27 年 1 月 20 日)
9. 厚生労働省. 次世代医療機器評価指標の公表について (薬生機審発 0609 第 1 号 令和 4 年 6 月 9 日) 「別紙 2 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」
10. 厚生労働省. 医療機器プログラムの取扱いについて (薬食機参発 1121 第 33 号, 薬食安発 1121 第 1 号, 薬食監麻発 1121 第 29 号 平成 26 年 11 月 21 日)
11. 厚生労働省. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器及び体外診断用医薬品の基準の取扱いについて (薬食機参発 1105 第 5 号 平成 26 年 11 月 5 日)
12. 厚生労働省. 特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について (事務連絡 令和 4 年 3 月 31 日)
13. 厚生労働省. 医療機器の基本要件基準第 12 条第 2 項の適用について (薬生機審発 0517 第 1 号 平成 29 年 5 月 17 日)
14. 厚生労働省. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (厚生労働省令第 169 号 平成 16 年 12 月 17 日 (平成 26 年 7 月 30 日改定))
15. 厚生労働省. 医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理又は品質管理に係る業務を行う体制の基準に関する省令 (厚生労働省令第 94 号 平成 26 年 8 月 6 日)
16. 厚生労働省. 医療機器のユーザビリティエンジニアリングに係る要求事項に関する日本産業規格の改正の取扱いについて (薬生機審発 0930 第 1 号, 薬生監麻発 0930 第 1 号 令和 4 年 9 月 30 日)
17. 厚生労働省. 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 (薬生機審発 0724 第 1 号, 薬生安発 0724 第 1 号 平成 30 年 7 月 24 日)
18. 厚生労働省. 医療機器のサイバーセキュリティ導入に関する手引書の改訂について (薬生機審発 0331 第 11 号・薬生安発 0331 第 4 号 令和 5 年 3 月 31 日)
19. 厚生労働省. 国際医療機器規制当局フォーラム (IMDRF) による医療機器サイバーセキュリティの原則及び実践に関するガイダンスの公表について (周知依頼) (薬生機審発 0513 第 1 号・薬生安発 0513 第 1 号 令和 2 年 5 月 13 日)
20. 厚生労働省. 医療機関における医療機器のサイバーセキュリティ確保のための手引書について (医政参発 0331 第 1 号・薬生機審発 0331 第 16 号・薬生安発 0331 第 8 号 令和 5 年 3 月 31 日)
21. 厚生労働省. 医療機器の基本要件基準第 12 条第 3 項の適用について (薬生機審発 0331 第 8 号 令和 5 年 3 月 31 日)
22. Digital therapeutics alliance. ウェブサイト「Product Library」;
[<https://dtxalliance.org/understanding-dtx/product-library/>] (Accessed Mar 2023)
23. サスメド株式会社. プレスリリース「不眠障害治療用アプリの国内第Ⅲ相試験結果の論文が SLEEP 誌に発表されました」 (2022 年 11 月 11 日);
[<https://www.susmed.co.jp/news/post/2193/>] (Accessed Feb 2023)
24. サスメド株式会社. プレスリリース「不眠障害用アプリケーションの製造販売承認取得について」 (2023 年 2 月 15 日);
[<https://www.susmed.co.jp/news/post/2642/>] (Accessed Mar 2023)
25. 審査報告書「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及び CO チェッカー」;
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200911001/230909000_30200BZX00271000_A100_1.pdf] (Accessed Feb 2023)
26. 審査報告書「CureApp HT 高血圧治療補助アプリ」;
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2022/M20220517001/230909000_30400BZX00100_A100_1.pdf] (Accessed Mar 2023)
27. 塩野義製薬株式会社. SHIONOGI R&D Day 2022 (2022 年 10 月 12 日);
[https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2022/J_RD_20221012final2.2.pdf] (Accessed Feb 2023)

28. 塩野義製薬株式会社. SHIONOGI R&D Day 2021 (2021年9月29日) ;
[https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2021/20210929_4.pdf] (Accessed Feb 2023)
29. Laura M Garcia, et al. Durability of the Treatment Effects of an 8-Week Self-administered Home-Based Virtual Reality Program for Chronic Low Back Pain: 6-Month Follow-up Study of a Randomized Clinical Trial, 2022 May, 24(5)
30. Y.Watanabe, et al. Effect of Smartphone-based Cognitive Behavioral Therapy App on Insomnia: a Randomized, Double-blind Study, 25NOV2022
31. 申請資料概要「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー」 ;
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200911001/index.html] (Accessed Feb 2023)
32. Scott H Kollins, et al. A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomized controlled trial, 2020 Apr, 2(4):e168-e178.

6. おわりに

本 TF では、DTx のアプリ開発開始から製造販売承認申請までに実施する内容にフォーカスを当て、法規制や国内外の開発事例を調査し、承認申請データパッケージおよび臨床試験に関する現状や留意点について整理した。

国内の DTx の審査制度については、Dash for SaMD にて SaMD 一元化相談窓口の設置や医療機器プログラムの特性を踏まえた審査制度・審査体制などが整備され、DTx も念頭に置いた医療機器プログラムの基本要件基準が示されるなど、徐々に整備されてきている。

DTx の臨床評価については、「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標」が公表されているものの、盲検試験の可否やシャムアプリの作成・評価方法、シャムアプリが作成できない場合に妥当と考えられる試験デザインといった、DTx 開発の際に求められる具体的な要件が明確ではない。DTx 評価のための適切な試験デザインを検討するうえでは、ホーソン効果などの心理的影響が一つの論点となる。心理的影響も含めた DTx の機能や有効性を適切に評価するための試験デザインについては、個々の製品コンセプトや搭載する治療原理に応じた議論が必要であると考えられる。

また、上記のとおり DTx 開発における盲検試験の可否や適切な試験デザインについては議論の余地があるものの、現状において二重盲検無作為化比較試験の実施が必要な場合、まずは盲検性が維持可能なシャムアプリを適切に作成できるかどうか鍵になると思われる。しかし、シャムアプリは設計段階でその妥当性を評価することが困難であり、臨床試験を実施した場合であっても結果として盲検性を維持できない可能性があることが DTx 開発でシャムアプリを用いた二重盲検無作為化比較試験を実施する際の課題となっている。今後、DTx 開発をさらに促進していくためには、DTx を評価するうえで適切な試験デザインおよびシャムアプリの作成に関する具体的な方法論についての検討を進めていく必要があると考えられる。現時点においては、製品のコンセプトを明確にしたうえで、本資料で述べた留意点などを参考に、可能な限り早期から PMDA 相談を活用し開発を進めていくことが推奨される。

DTx は本資料で触れた開発プロセスにおける課題の他にも、診療報酬算定額の予見性の低さ、医療従事者の負担軽減や医療の均てん化などの DTx ならではの付加価値に対する評価の不透明さ、コスト回収構造の整備など、事業性に関係する課題も多く存在する。しかし、現在の日本における医療環境の課題に対し、医療資源の節減および医療の均てん化による患者アクセスや医療の質の向上に DTx が寄与することが大いに期待される。また、DTx は製薬企業がリアルワールドデータを直接入手することのできるツールの一つでもあり、そのメリットは個々の DTx の改良に留まらず、その領域における研究開発、医療機関やアカデミアを介さない新たなデータベースの構築など、様々な可能性が考えられる。デジタル技術の発展により、医療分野を含む各分野でデジタルトランスフォーメーションが推進され、また、生活様式もリモートを前提としたものへのシフ

トが加速しているなかで、DTx の持つ様々な可能性について多くの企業が検討を行い、事例や知見を蓄積しDTx 開発の課題が解決されていくことで、良質で持続可能な医療が普及することを期待したい。

臨床評価部会 2022年度 タスクフォース 1

デジタルヘルスから得られる情報を活用した臨床開発の研究

○：本資料の作成メンバー

中外製薬株式会社	川畑 宣勲	(リーダー)
バイエル薬品株式会社	藤田 育子	(サブリーダー)
○ 杏林製薬株式会社	山田 真一	(サブリーダー)
アステラス製薬株式会社	船津 敏之	(サブリーダー)
アストラゼネカ株式会社	小林 朋子	
EA ファーマ株式会社	杉浦 俊彦	
エーザイ株式会社	中山 雄介	
協和キリン株式会社	名生 賢介	
○ グラクソ・スミスクライン株式会社	西 隆信	
第一三共株式会社	炭谷 徳人	
武田薬品工業株式会社	遠藤 徹也	
○ 田辺三菱製薬株式会社	山鹿 雄太	
日本イーライリリー株式会社	前河 智子	
○ Meiji Seika ファルマ株式会社	諏訪田 圭介	
ヤンセンファーマ株式会社	豊泉 樹一郎	

監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
担当		
副部会長	田畑 智之	EA ファーマ株式会社
推進委員	石井 学	田辺三菱製薬株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会佐野副委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。

別紙 1：承認申請パッケージの事例

国内承認事例のうち申請資料および審査報告書が公開されている株式会社 CureApp の禁煙治療補助システムと高血圧症治療補助プログラムの 2 製品は、申請区分が新医療機器（GCP 準拠の臨床試験データが必要）であり、いずれも臨床試験の試験成績に関する資料として検証試験結果を提出している。表 7、表 8 に株式会社 CureApp の 2 製品の承認申請パッケージの概要を示す。また、株式会社 CureApp の禁煙治療補助システムにおいては、公開されている申請資料から各試験の実施時期を読み取れることができるため参考までに図 5 に示す。

なお、株式会社 CureApp は 2 製品とも検証試験に先立って特定臨床研究として臨床試験を実施し、当該結果の論文を申請資料の参考資料として提出している。

表 7 CureApp SC の承認申請パッケージの概要

非臨床試験		
試験項目 ¹	参照規格など	
電氣的安全性試験 ²	JIS T 0601 1:2021 +追補:2014	医用電気機器-第 1 部：基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項
電磁両立性試験 ²	JIS T 0601-1-2: 2012	医用電気機器-第 1-2 部：安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験
ソフトウェアテスト	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
性能試験 ³	臨床試験	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生労働省令第 36 号 平成 17 年 3 月 23 日)
精度試験 ^{2,3}	臨床試験	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生労働省令第 36 号 平成 17 年 3 月 23 日)
臨床試験 ^{1,4}		
試験項目	参照規格など	
検証試験	臨床試験	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生労働省令第 36 号 平成 17 年 3 月 23 日)

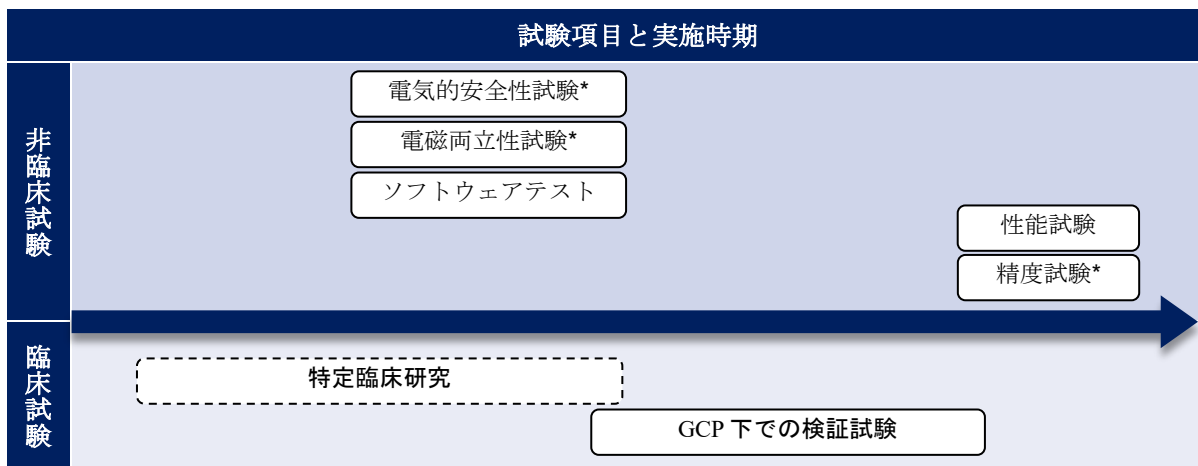
・ リスクマネジメント (JIS T 14971:2012)
・ 品質マネジメント (QMS 省令)

¹ 各試験は品質マネジメントシステムおよびリスクマネジメントシステムのもとで実施される

² CureApp SC に付属する有体物 (CO チェッカー) に対する非臨床試験

³ 性能試験、精度試験は電氣的安全性試験やソフトウェアテストなどにも含まれているが、臨床試験で実施したものについて別途記載した

⁴ 特定臨床研究の結果は参考資料として添付している



点線：参考資料 実線：承認申請パッケージを構成する試験

* CureApp SC に付属する有体物（CO チェッカー）に対する非臨床試験

図 5 CureApp SC の非臨床試験および臨床試験の実施時期

表 8 CureApp HT の承認申請パッケージの概要

非臨床試験		
試験項目 ¹	参照規格など	
ソフトウェアテスト	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
性能試験 ²	臨床試験	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生労働省令第 36 号 平成 17 年 3 月 23 日)
臨床試験 ^{1,3}		
試験項目	参照規格など	
検証試験	臨床試験	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (厚生労働省令第 36 号 平成 17 年 3 月 23 日)

・リスクマネジメント (JIS T 14971:2012)
・品質マネジメント (QMS 省令)

1 各試験は品質マネジメントシステムおよびリスクマネジメントシステムのもとで実施される

2 性能試験はソフトウェアテストなどにも含まれているが、臨床試験で実施したものについて別途記載した

3 特定臨床研究の結果は参考資料として添付している

別紙 2 : DTx の具体的事例

● CureApp SC : 禁煙治療補助システム

CureApp SC は、国内において株式会社 CureApp が開発した禁煙治療補助システムであり、患者が使用する「患者アプリ」と医師が使用する「医師アプリ」、「呼気一酸化炭素濃度測定器 (CO チェッカー)」で構成される。「患者アプリ」は「治療プログラム機能 (学ぶ: ニコチン依存症の疾患理解や行動療法に関する知識を習得する)」、「実践管理機能 (実践する: 行動療法に関する実践リストを作成し、行動を記録する)」、「禁煙日記機能 (記録する: 喫煙状態、呼気一酸化炭素濃度などのデータを入力する)」などを含み、患者による禁煙の継続を促す。「医師アプリ」は「患者データ詳細機能 (患者データ詳細を閲覧する)」、「禁煙日誌医師連携機能 (禁煙日記を閲覧する)」、「治療プログラム医師連携機能 (治療プログラム進捗を閲覧する)」などを含み、非来院時における禁煙状況を医師が把握することで禁煙治療の補助を行う^{1,2}。

国内で実施された検証的試験は、対照群にシャムアプリを提供し (CO チェッカーの提供はなし)、試験参加者のみ盲検として実施したが³、シャムアプリによる盲検性の維持が困難であったとみなされ、結果として審査上は非盲検試験として評価された⁴。使用されたシャムアプリは、有効性に影響すると思われる機能を完全に削除し、来院スケジュールや操作説明の提示など、最低限の機能のみを搭載したものとされている³。治療用アプリとシャムアプリの機能の詳細を表9に示す。

対照群の妥当性について、本試験のシャムアプリは禁煙日記などの記録を備えていなかったことによる試験参加者の意欲低下などにより、対照群の結果が通常の標準禁煙プログラムによる禁煙継続率よりも低くなっていないかとの懸念が PMDA より示された。しかし、中央社会保険医療協議会による実態調査報告書上の継続喫煙率の結果と比較しても、対照群の継続禁煙率は高い数値を示していたことから、対照群の成績を評価に用いることに問題は生じないと PMDA によって判断された。⁴

表 9 CureApp SC とシャムアプリの機能

CureApp SC	シャムアプリ
<患者アプリ> ① 治療プログラム機能 ② 実践管理機能 ③ 禁煙日誌機能 ④ チャット機能 ⑤ 患者自己管理表示機能 ⑥ サポート機能 ⑦ 患者ユーザー情報管理機能	<患者アプリ> ① 患者自己管理表示機能 ② サポート機能 ③ 患者ユーザー情報管理機能
<その他> COチェッカー提供あり	<その他> COチェッカー提供なし

参考文献

1. CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー 添付文書 2022年11月改訂（第7版）
2. CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ 及びCOチェッカー 患者向け取扱説明書 2022年11月 第9版
3. Katsunori Masaki, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. 2020 Mar 12;3:35.
4. 審査報告書「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー」；
[\[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200911001/230909000_30200BZX00271000_A100_1.pdf\]](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200911001/230909000_30200BZX00271000_A100_1.pdf) (Accessed Feb 2023)

● CureApp HT : 高血圧症治療補助プログラム

CureApp HT は、国内において株式会社 CureApp が開発した高血圧症治療補助プログラムであり、患者が使用する「患者アプリ」と医師が使用する「医師アプリ」で構成される。CureApp HT は標準療法と併せて使用されるものであり、患者-医師間で降圧目標を共有し、また患者ごとに個別化された行動変容を「知識の習得」、「行動の実践」、「行動の習慣化」の3つのステップで促し、生活習慣の修正を行うアプリである。¹

国内で実施された検証的試験は、非盲検無作為化比較試験として実施された。対照群は標準治療として高血圧治療ガイドラインに沿った生活習慣の修正を実施し、治療用アプリ群は、対照群で実施する標準治療に治療用アプリを併用し、治療用アプリの上乗せ効果を確認している¹。

参考文献

1. 申請資料概要「CureApp HT 高血圧治療アプリ」；
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2022/M20220517001/navi.html] (Accessed Feb 2023)

● サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリ：不眠障害用アプリ

Med CBT-i は、国内においてサスメド株式会社が開発した不眠障害用アプリである。CBT-I を提供するもので、搭載されたアルゴリズムにより個別化された情報やサポート、アドバイスが自動で行われる¹。

国内で実施された検証的試験では、対照群にシャムアプリを提供し、二重盲検無作為化比較試験を実施している。使用されたシャムアプリは、治療用アプリから治療アルゴリズムなどの治療の機能を除いたアプリ（CBT-I コンポーネントを削除）^{1,2}とされている。治療用アプリとシャムアプリの機能の詳細については表 10 に示す。

当該試験では盲検性の維持の施策として、Interactive web response system（IWRS）による無作為化後に、IWRS から医師を介さず直接試験参加者へ各アプリケーションの ID およびパスワードが届くシステムを構築していた。これにより、ダウンロードしたアプリが治療用アプリかシャムアプリか試験参加者も医師も分からなくすることで、二重盲検試験を成立させていた。さらに試験参加者がアプリケーションの設定などで困った際には、治験スタッフと独立した非盲検のコールセンタースタッフが試験参加者をサポートする体制を採用していた。また、治験スタッフに対しても、盲検性を維持するために、試験参加者に対しアプリの内容を確認しないことや試験参加者のスマートフォンの画面を閲覧しないように指示されていた。¹

表 10 サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリとシャムアプリの機能

サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリ	シャムアプリ
① チュートリアル	CBT-I components を削除したアプリ（具体的に削除した機能は不明）
② 睡眠日誌	
③ 睡眠衛生指導	
④ 刺激制御療法	
⑤ 睡眠制限療法	
⑥ 認知療法	
⑦ リラクゼーション	
⑧ アセスメント	
⑨ プッシュ通知	
⑩ 眠気テスト	

参考文献

1. Y.Watanabe, et al. Effect of Smartphone-based Cognitive Behavioral Therapy App on Insomnia: a Randomized, Double-blind Study, 25NOV2022
2. サスメド株式会社. プレスリリース「不眠障害治療用アプリの国内第Ⅲ相試験結果の論文が SLEEP 誌に発表されました」（2022 年 11 月 11 日）；
[\[https://www.susmed.co.jp/news/post/2193/\]](https://www.susmed.co.jp/news/post/2193/) (Accessed Feb 2023)

● EndeavorRx (SDT-001) : 小児 ADHD 患者の不注意症状の改善アプリ

EndeavorRx は、米国において Akili Interactive Labs, Inc.が開発した小児 ADHD 患者の不注意症状を改善することを目的とした治療用アプリであり、国内では塩野義製薬株式会社が SDT-001 として開発している。EndeavorRx は、ビデオゲームのようなインターフェースで提示される 2 つの訓練で構成される。一つは指示されたターゲットにのみ反応し、それ以外のターゲットを無視する Go/No-go task に似た認知識別訓練であり、もう一つは自身の位置を連続的に調整し、ターゲットとの接触や回避を行う感覚運動訓練である。これら 2 つを同時に実施させることで、ADHD 患者で機能低下した前頭前皮質を賦活化し、不注意症状を改善することを目的とした治療用アプリである。EndeavorRx は、搭載したアルゴリズムにより、患者ごとに難易度が最適化され、持続的に前頭前皮質を刺激することができる¹。

米国にて実施した二重盲検無作為化比較試験 (STARS-ADHD 試験) では、対照群にシャムアプリを提供している。使用されたシャムアプリは、EndeavorRx で介入しない認知領域や ADHD との関連性が低い認知領域を対象としたワードゲームを搭載したもので、画面に表示される格子状に並んだ文字から意味のある単語を作成させるものである。単語の数や単語の長さ、珍しい文字の使用に基づいてスコアが与えられ、段階的に難易度が上昇するデザインとなっている¹。

STARS-ADHD 試験の盲検体制としては、試験参加者およびその親権者、医師、アウトカム評価者が盲検化されていた。非盲検コーディネーターのみ試験参加者とアプリに関する情報も含めコミュニケーション可能としており、試験参加者が他の盲検医師や評価者へ治療プログラムの情報を共有しない体制を構築することで盲検性を保っていた¹。

塩野義製薬株式会社が実施した国内第 II 相試験においても、対照群にシャムアプリを提供している。使用されたシャムアプリは、米国で使用されたシャムアプリと同一であるかは定かではないが、治療用アプリから認知訓練などのコアメカニズムを除いたアプリ^{2,3}とされている。なお、当該試験の結果、SDT-001 とシャムアプリは主要評価項目である ADHD-Rating scale などにおいて有意差は認められず、現在実施している国内第 III 相試験ではシャムアプリを使用せず、環境調整を含む心理社会的治療を実施する通常治療群との非盲検無作為化比較試験とされている^{4,5}。

参考文献

1. Scott H Kollins, et al. A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomized controlled trial, 2020 Apr, 2(4):e168-e178.
2. 塩野義製薬株式会社. シオノギの研究開発 Be a Game Changer (2020年3月19日); [<https://tyn-imarket.com/pdf/2020/3/19/140120200318481548>] (Accessed Feb 2023)
3. AKILI, Inc. プレスリリース「Topline Results from Shionogi Phase 2 Study in Japan Show Akili's Digital Treatment Was Well-received and Improved Inattention Symptoms in Children with ADHD」(2021年9月29日);

- [\[https://www.akiliinteractive.com/news-collection/topline-results-from-shionogi-phase-2-study-in-japan-show-akilis-digital-treatment-was-well-received-and-improved-inattention-symptoms-in-children-with-adhd\]](https://www.akiliinteractive.com/news-collection/topline-results-from-shionogi-phase-2-study-in-japan-show-akilis-digital-treatment-was-well-received-and-improved-inattention-symptoms-in-children-with-adhd) (Accessed Feb 2023)
4. 塩野義製薬株式会社. SHIONOGI R&D Day 2021 (2021年9月29日) ;
[\[https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2021/20210929_4.pdf\]](https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2021/20210929_4.pdf) (Accessed Feb 2023)
 5. 塩野義製薬株式会社. SHIONOGI R&D Day 2022 (2022年10月12日) ;
[\[https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2022/J_RD_20221012final2.2.pdf\]](https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/investors/ir-library/presentation-materials/fy2022/J_RD_20221012final2.2.pdf) (Accessed Feb 2023)

● EaseVRx：慢性腰痛患者を対象とした治療用アプリ

EaseVRx は、米国の AppliedVR, Inc.が開発した、ヘッドマウント型のバーチャルリアリティ (VR) デバイスを用いた慢性腰痛の治療のための自己管理型 VR プログラムである。慢性疼痛の認知行動療法（横隔膜呼吸トレーニング、リラクゼーション、認知や感情の認識と調整）や、マインドフルネス、疼痛に関する教育を搭載している。¹

米国にて実施した二重盲検無作為化比較試験では、対照群にシャムアプリを提供している。使用されたシャムアプリは、過度にリラックスしたり、嫌悪したり、気を散らしたりしないように選択されたニュートラルな音楽とともに、自然の映像（サバンナの野生動物など）を 2D で表示するものであった。¹

ただし、本試験は、治療終了後 6 か月後に試験参加者に実施したアンケートにて、治療用アプリ群の 75%およびシャムアプリ群の 71%は、自分が割り付けられた治療群を正しく推測できており、結果としてシャムアプリを用いた盲検試験は失敗と判断された²。なお、当該試験は、開始時は試験参加者および評価者の二重盲検試験として実施したが、治療 3 か月後の時点で評価者は解析のために盲検情報がオープンされ、以降は試験参加者のみ盲検（単盲検）としていた¹。

参考文献

1. Laura M Garcia, et al. Durability of the Treatment Effects of an 8-Week Self-administered Home-Based Virtual Reality Program for Chronic Low Back Pain: 6-Month Follow-up Study of a Randomized Clinical Trial, 2022 May, 24(5)
2. Laura M Garcia, et al. Three-Month Follow-Up Results of a Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial of 8-Week Self-Administered At-Home Behavioral Skills-Based Virtual Reality (VR) for Chronic Low Back Pain, 2022 May, 23(5), 822-840.

● Sleepio : 不眠症を対象とした治療用アプリ

Sleepio は、イギリスの Big Health 社が開発した不眠症に対するデジタル治療である。AI を用いたアルゴリズムを搭載しており、個別化された **cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I)** を提供し、また、臨床専門家や不眠症患者を含む Sleepio コミュニティが設置されており、コミュニティによる支援も受けることができるプログラムである¹⁾。

イギリスにおいて盲検下で実施された無作為化比較試験では、対照群として、シャムアプリを提供したプラセボ群と睡眠日誌の記録のみ実施させた標準治療群を設置している。使用されたシャムアプリには、治療用アプリから有効性に寄与する機能を削除し、代わりに不眠症に対して有効性がないことが確認できているプラセボ療法を提示する機能を搭載している。シャムアプリで提示するプラセボ療法は、まず、試験参加者の夜間/就寝時の行動をリスト化（段階開発）し、心理的に中立な物体（カギなど）や図形（黄色い四角形など）をイメージする訓練を実施する（イメージトレーニング）。そしてリスト化した行動と中立なイメージを紐づける訓練（擬似脱感作）とされている。なお、当該プラセボ療法は、試験参加者に治療介入があると思わせるために **Imagery relief therapy** と名称が付けられ提供された。¹⁾治療用アプリとシャムアプリの機能の詳細については表 11 に示す。

各群への割付は、試験スタッフと独立したテクニカルオペレーターがリモートで実施することで盲検性を維持しており、また、各群への介入は完全にオンラインでのみ実施し、対面での接触は実施していない。プラセボ群と標準治療群に割付られた場合は、試験期間終了後に治療用アプリが提供されることが約束されていた。なお、治療用アプリ群とプラセボ群はフォローアップ時点の脱落率は同程度であったが、標準治療群はそれらと比較して脱落率が低かった。これについて筆者らは、睡眠日誌のみのアプリを提供された標準治療群では盲検性が維持できていなかったが故に、試験期間終了後に治療用アプリが提供されることへの期待が強く、脱落せずに継続していたと考察している¹⁾。この結果は、何らかの治療的な介入が実施されない場合は、盲検性の維持が困難であることを示唆している。

表 11 Sleepio とシャムアプリの機能

Sleepio	シャムアプリ
<p><治療コンテンツ></p> <ul style="list-style-type: none"> ① 睡眠に関する情報提供・教育 ② 睡眠衛生指導 ③ リラクゼーション ④ 刺激制御療法 ⑤ 睡眠制限療法 ⑥ 認知テクニック（認知再構成、パラドックス、マインドフルネス、イメージ法、休息をとる、思考停止） 	<p><治療コンテンツ></p> <ul style="list-style-type: none"> ① 睡眠に関する情報提供・教育 ② 階層開発 ③ イメージトレーニング ④ 擬似脱感作 ⑤ 呼吸制御
<p><その他治療機能></p> <ul style="list-style-type: none"> ① アポイントシステム ② インタラクティブセッション ③ 個人目標に対するフィードバック ④ 各セッション開始時の進捗確認 ⑤ 経時的な睡眠データの自動計算 ⑥ 個人のケースファイル ⑦ セッション終了時のクイズ 	<p><その他治療機能></p> <ul style="list-style-type: none"> ① アポイントシステム ② インタラクティブセッション ③ 個人目標に対するフィードバック ④ 各セッション開始時の進捗確認 ⑤ 経時的な睡眠データの自動計算 ⑥ 個人のケースファイル
<p><サポート/モチベーションシステム></p> <ul style="list-style-type: none"> ① 進捗に応じた称賛/強化 ② 睡眠教育に関するオンラインウィキペディア ③ 専門家が調整するユーザー間のソーシャルコミュニティ ④ メール/SMS によるサポート/催促/リマインダー ⑤ コース修了の卒業式 	<p><サポート/モチベーションシステム></p> <ul style="list-style-type: none"> ① 進捗に応じた称賛/強化 ② 睡眠教育に関するオンラインウィキペディア ③ メール/SMS によるサポート/催促/リマインダー ④ コース修了の卒業式

参考文献 1 より一部改変

参考文献

1. Colin A Espie, et al. A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application, 2012 Jun 1, 35(6):769-81.

別紙 3 : 本資料で紹介した製品の臨床試験一覧

国内/ 海外	依頼者	製品名 (開発コード)	対象疾患	試験デザイン	介入	Phase	登録数 ¹	試験 開始日	試験 終了日	登録番号 ²
国内	株式会社 CureApp	CureApp SC (CA-F17)	ニコチン依存症	単群, 非盲検	・ 標準治療+治療用アプリ ・ ヒストリカルコントロール	NA	56	2015/12/9	2017/3 ³ (登録終了 日)	UMIN000020123
国内	株式会社 CureApp	CureApp SC (CA-F17)	ニコチン依存症	無作為化, 並行群間, 非盲検	・ 標準治療+治療用アプリ ・ 標準治療+シヤムアプリ	Ph.3 ⁴	584	2017/10/17	2019/1/10	UMIN000031589
国内	株式会社 CureApp	CureApp SC (CA-F17)	ニコチン依存症	無作為化, 並行群間, 非盲検	・ 遠隔標準治療+治療アプリ ・ 対面標準治療+治療アプリ	NA	115	2018/3/12	2018/12/5	UMIN000031620
国内	株式会社 CureApp	CureApp HT (HERB)	本態性高血圧症	無作為化, 並行群間, 非盲検	・ 標準治療+治療用アプリ ・ 標準治療	NA	151	2018/3/1	2019/2/28	UMIN000033311
国内	株式会社 CureApp	CureApp HT (HERB)	本態性高血圧症	単群, 非盲検	・ 標準治療+治療用アプリ	NA	14	2018/3/30	2019/3/20	UMIN000035079
国内	株式会社 CureApp	CureApp HT (HERB)	本態性高血圧症	無作為化, 並行群間, 非盲検	・ 標準治療+治療用アプリ ・ 標準治療	Ph.3	360	2019/11/29	2021/3/31	jRCT2032190148
国内	サスメド 株式会社	サスメド Med CBT-i 不眠障害 用アプリ (Yue)	不眠症	無作為化, 並行群間, 二重盲検	・ 治療用アプリ ・ シヤムアプリ	NA	110	2018/6/12	2018/9/8	UMIN000032951
国内	サスメド 株式会社	サスメド Med CBT-i 不眠障害 用アプリ (Yukumi)	不眠症	無作為化, 並行群間, 二重盲検	・ 治療用アプリ ・ シヤムアプリ	Ph.2	40	2020/8/31	2021/6/30	jRCT2032200101
国内	サスメド 株式会社	サスメド Med CBT-i 不眠障害 用アプリ (Yukumi)	不眠症	無作為化, 並行群間, 二重盲検	・ 治療用アプリ ・ シヤムアプリ	Ph.3	156	2021/5/7	2021/12/31	jRCT2032210071
海外	Akili Interactive Lab, Inc.	EndeavorRx (AKL-T01)	ADHD	無作為化, 並行群間, 四重盲検	・ 治療用アプリ ・ シヤムアプリ	Ph.3 ⁴	348	2016/5	2017/8/31	NCT02674633
海外	Akili Interactive Lab, Inc.	EndeavorRx (AKL-T01)	ADHD	無作為化, 並行群間, 二重盲検	・ 治療用アプリ ・ シヤムアプリ	NA	175	2016/8	2018/2	NCT02828644
海外	Akili Interactive Lab, Inc.	EndeavorRx (AKL-T01)	ADHD	単群, 非盲検	・ 治療用アプリ	NA	203	2018/12/28	2019/9/23	NCT03649074

国内/ 海外	依頼者	製品名 (開発コード)	対象疾患	試験デザイン	介入	Phase	登録数 ¹	試験 開始日	試験 終了日	登録番号 ²
海外	Akili Interactive Lab, Inc.	EndeavorRx (AKL-T01)	ADHD	単群, 非盲検	・ 治療用アプリ	NA	30	2019/5/10	2020/2/1	NCT03844269
海外	Akili Interactive Lab, Inc.	EndeavorRx (AKL-T01)	ADHD	単群, 非盲検	・ 治療用アプリ	NA	165	2021/6/29	2022/9/1	NCT04897074
海外	Akili Interactive Lab, Inc.	EndeavorRx (AKL-T01)	ADHD	単群, 非盲検	・ 治療用アプリ	NA	20	2022/10	2023/8 (予定)	NCT05099874
国内	塩野義製薬株式会社	EndeavorRx (SDT-001)	ADHD	無作為化, 並行群間, 二重盲検	・ 治療用アプリ ・ シャムアプリ ・ 経過観察	Ph.2	247	2020/7/7	2021/10/29	JapicCTI-205254
国内	塩野義製薬株式会社	EndeavorRx (SDT-001)	ADHD	無作為化, 並行群間, 非盲検	・ 治療用アプリ+標準治療 ・ 標準治療	Ph.3	150	2022/4/22	2024/5/31 (予定)	jRCT2042220012
海外	AppliedVR, Inc.	EaseVRx	慢性腰痛	無作為化, 並行群間, 二重盲検	・ 治療用アプリ ・ シャムアプリ	NA	126	2021/1/11	2022/8/31	NCT04139564
海外	AppliedVR, Inc.	EaseVRx	慢性腰痛	無作為化, 並行群間, 単盲検	・ 治療用アプリ ・ シャムアプリ	NA	188	2020/7/1	2021/4/30	NCT04415177
海外	AppliedVR, Inc.	EaseVRx	慢性腰痛	無作為化, 並行群間, 三重盲検	・ 治療用アプリ ・ シャムアプリ	NA	1000	2022/1/31	2026/6 (予定)	NCT05263037
海外	Big Health	Sleepio	不眠症	無作為化, 並行群間, 盲検	・ 治療用アプリ ・ シャムアプリ ・ 標準治療	NA	164	2011/3/1	2012/1/1	ISRCTN-44615689
海外	Big Health	Sleepio	不眠症	単群, 非盲検	・ 治療用アプリ	NA	22	2021/4/20	2022/9/30	NCT05050201

* Digital therapeutics alliance の Product Library (<https://dtxalliance.org/understanding-dtx/product-library/>) に掲載されている製品、国内および米国での承認事例、各社のプレスリリースよりリストアップ

- 1 登録数は、試験結果として実際に登録された試験参加者数が記載されている場合は実際の試験参加者数を記載しており、実際の試験参加者数が不明の場合は実施予定の試験参加者数を記載している
- 2 国内外の臨床試験情報登録システム (Clinicaltrials.gov、jRCT、Japic Clinical Trials Information、ISRCTN registry、UMIN-CTR) の登録番号
- 3 文献より記載 (Katsunori Masaki, et al. Impact of a Novel Smartphone App (CureApp Smoking Cessation) on Nicotine Dependence: Prospective Single-Arm Interventional Pilot Study, 2019 Feb 19;7(2):e12694.)
- 4 臨床試験情報登録システムには試験の位置付けの記載はないが、公開情報および審査結果報告書より第 III 相試験と判断した