

医療機器プログラム（SaMD）
開発オーバービュー
～開発プロセスと開発促進制度の整理～

2024年5月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

2023年度 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 SaMD 開発プロセス	8
3.1 SaMD 開発プロセスの全体像.....	8
3.2 概念的な要求事項の考え方.....	13
3.3 SaMD の臨床評価の考え方.....	14
3.3.1 疾病診断用 SaMD の臨床評価の考え方.....	14
3.3.2 疾病治療用 SaMD (DTx) の臨床評価の考え方.....	14
4 SaMD 開発促進に寄与する制度の整理.....	18
4.1 プログラム医療機器に係る優先的な審査等の試行的実施.....	19
4.2 先駆的医療機器指定制度.....	21
4.3 特定用途医療機器指定制度.....	22
4.4 希少疾患用医薬品等指定制度.....	23
4.5 医療機器等条件付き承認制度.....	24
4.6 リバランス通知制度.....	26
4.7 プログラム医療機器の特性を踏まえた二段階承認 (SaMD リバランス通知)	27
4.8 医療機器の特性に応じた変更計画の事前確認制度 (通称: IDATEN 制度)	29
4.9 使用実績を踏まえた再評価に係る申請 (チャレンジ申請)	31
5 おわりに.....	34
Appendix 1 : 疾病診断用 SaMD における海外データ活用事例.....	36
Appendix 2 : 行動変容を伴う疾病治療用 SaMD において考慮すべき心理的影響に関する議論	41

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）
AI	Artificial intelligence	人工知能
BRCA	Breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CADx	Computer-Aided Diagnosis	コンピュータ支援診断
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
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
DTx	Digital therapeutics	デジタル治療
FFR	Fractional flow reserve	冠血流予備量比
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
JIS	Japanese industrial standards	日本産業規格
Non-SaMD	Non-Software as a medical device	非医療機器プログラム
PDTx	Prescription digital therapeutics	医療用デジタル治療
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PHR	Personal health record	パーソナルヘルスレコード
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RS	Recurrent score	再発スコア
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、デジタル技術を活用した医療機器プログラム (SaMD) に注目が集まっている。国内では、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、疾病の診断・治療等を目的とした単体プログラムについても医療機器の規制対象とされた¹。SaMDはプログラムであるという特性から従来の医薬品や医療機器にはない価値を創出できる可能性がある。そのため、製薬企業においても医薬品を中心とするヘルスケアサービスの一部として、あるいは医薬品に代わる新たな治療のモダリティとして SaMD の検討・開発が進められている。

このような背景を踏まえ、日本製薬工業協会 医薬品臨床評価委員会 臨床評価部会 2022年度タスクフォース1（前年度 TF）では、SaMDのうち治療を目的としたデジタル治療（DTx）について、「デジタル治療（DTx）開発における現状と留意点」と題して、法規制や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²。その後、経済産業省より「医療・健康分野における行動変容を促す医療機器プログラムに関する開発ガイドライン 2023（手引き）」³が、厚生労働省より「プログラム医療機器の特性を踏まえた適切かつ迅速な承認及び開発のためのガイダンス」⁴が公表された。さらに、「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略 2（DASH for SaMD 2）」⁵や「プログラム医療機器の特性を踏まえた二段階承認に係る取扱いについて」⁶が発出され、SaMD 開発の促進につながる新たな施策や従来の施策の拡充が図られている。一方、製薬企業の視点でみると、SaMD の開発の考え方や制度の活用方法等を具体的な計画レベルに落とし込むのは容易ではなく、急速に進展する議論や情報を整理する必要がある。

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 2023年度タスクフォース1（本TF）では、前年度 TF が扱った DTx から疾患診断用 SaMD 等も含む SaMD 全体にスコープを広げ、製薬企業の SaMD の開発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、SaMD の開発プロセスを解説するとともに、SaMD 開発を促進するための関連制度について、現状と留意点をまとめている。

なお、本 TF の調査は公開情報をもとに 2023 年 5 月から 2024 年 1 月に実施したが、本資料が必ずしも最新情報を示すものではないこと、および本資料はその目的から網羅性よりも分かりやすさに重きを置いて作成していることに留意されたい。

参考文献

1. 厚生労働省. 薬事法等の一部を改正する法律等の施行等について（薬食発 0806 第 3 号）. 2014-8-6
[https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/dl/140825_6-1.pdf]
(Accessed Mar 2024)
2. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会. デジタル治療（DTx）開発における現状と留意点. 2023-6
[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/g75una0000002by1-att/CL_202306_TF1_2_DTx.pdf] (Accessed Mar 2024)
3. 経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構. 医療・健康分野における行動変容を促す医療機器プログラムに関する開発ガイドライン 2023（手引き）. 2023-3
[https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/202303.55.pdf] (Accessed Mar 2024)
4. 厚生労働省. プログラム医療機器の特性を踏まえた適切かつ迅速な承認及び開発のためのガイダンスの公表について（事務連絡）. 2023-5-29
[<https://www.pmda.go.jp/files/000252823.pdf>] (Accessed Mar 2024)
5. 厚生労働省/経済産業省. プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略 2. 2023-9-6
[<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001142990.pdf>] (Accessed Mar 2024)
6. 厚生労働省. プログラム医療機器の特性を踏まえた二段階承認に係る取扱いについて（医薬機審発 1116 第 2 号）. 2023-11-16
[<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T231117I0010.pdf>] (Accessed by Mar 2024)

2 用語の定義

本資料で用いる用語の定義は以下のとおりである。

1) 医療機器プログラム (SaMD)

疾病の診断、治療、予防に寄与する等、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。なお、健康増進等を目的としたプログラムで、薬機法の規制を受けないものを本資料では非医療機器プログラム（Non-SaMD）と表記する。（SaMD と Non-SaMD の具体的な違いについては表 1 参照）

2) 疾病治療用 SaMD

SaMD 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。DTx、Prescription DTx (PDTx)、疾病治療用プログラム等とも呼ばれる。

3) 疾病診断用 SaMD

SaMD のうち、疾病の診断や治療計画の立案の支援等をおこなうもの。疾病診断用プログラム等とも呼ばれる。

4) シャムアプリ

一般に盲検性を確保することを目的に用いられ、医薬品開発でいうプラセボ（偽薬）に相当するソフトウェア³。

5) 概念的な要求事項

開発した医療機器の有効性・安全性を評価する上で必要な評価項目等のこと⁴。

6) 臨床評価

医療機器を臨床使用した際の安全性および有効性に関するすべてのデータの総合的評価および分析のこと⁵。臨床使用した際の安全性および有効性に関するデータであれば、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績、または既存の文献等による報告も含まれる⁴。

表1 SaMD と Non-SaMD の比較

	SaMD	Non-SaMD	医療用医薬品 (参考)
目的	疾患の診断、治療、予防	疾患の診断、治療、予防を目的とすることはできない	疾患の治療、予防
品質	JIS*や ISO**等の規格への適合等が要求される	JIS*や ISO**等の規格への適合は推奨事項	GMP***を遵守する
科学的根拠	要求される	要求されない	要求される
安全性評価	要求される	要求されない	要求される
改良・機能追加	可能だが規制当局への届出や申請が必要	自由に実施可能	不可 (化合物自体の変更はできない)
末端価格	公定価格 (診療報酬) : 患者負担は原則 3 割 もしくは 自由価格 : 全額患者負担	自由価格	公定価格 (薬価) : 患者負担は原則 3 割
販売先	医療機関、卸売業者等	限定されない (一般消費者への直接販売も可能)	医療機関、保険薬局、卸売業者等
広告	厳密な広告規制があり、一般消費者には広告不可	誇大広告等の規制はあるが、一般消費者にも広告可能	厳密な広告規制があり、一般消費者には広告不可
ビジネスモデル	買い切り型、従量課金型、定額課金型 (製品に付随するサービスも含む) 等	買い切り型、従量課金型、定額課金型、広告収入型、データ販売型、Around the Pill 型等	買い切り型
撤退	学会等の関係団体からの了承があれば市場から撤退可能	自由に撤退可能	学会等の関係団体からの了承があれば市場から撤退可能

*JIS : Japanese industrial standards

**ISO : International Organization for Standardization

***GMP : Good Manufacturing Practice

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) . 2023-3-31
[<https://www.pmda.go.jp/files/000252002.pdf>] (Accessed Mar 2024)
2. Digital Therapeutics Alliance. ウェブサイト「What is a DTx」.
[<https://dtxalliance.org/understanding-dtx/what-is-a-dtx/>] (Accessed Mar 2024)
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) . 2022-6-9
[<https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/%E8%96%AC%E7%94%9F%E6%A9%9F%E5%AF%A9%E7%99%BA0609%E7%AC%AC%EF%BC%91%E5%8F%B7.pdf>] (Accessed Mar 2024)
4. 厚生労働省. プログラム医療機器の特性を踏まえた適切かつ迅速な承認及び開発のためのガイダンスの公表について (事務連絡) . 2023-5-29
[<https://www.pmda.go.jp/files/000252823.pdf>] (Accessed Mar 2024)
5. 厚生労働省. 医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス (平成 29 年 3 月) . 2017-11-17.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000221182.pdf>] (Accessed Mar 2024)

3 SaMD 開発プロセス

本章では、3.1 項で SaMD 開発プロセスの全体像を示す。そのなかで特に医薬品開発と異なる考え方が必要な概念的な要求事項と臨床評価について、それぞれ 3.2 項、3.3 項で詳細を述べる。本資料で詳しく言及していない医療機器該当性や非臨床試験、製造販売承認申請等については、「デジタル治療（DTx）開発における現状と留意点」¹に詳細を記載しているため、そちらも参照されたい。

3.1 SaMD 開発プロセスの全体像

SaMD の開発プロセスの概念図を図 1 に示す。SaMD も医療機器であるため、医療機器の開発プロセスにしたがって開発をおこなう。医療機器は開発しようとする製品の特性に応じて実施すべき試験や評価の内容が異なる。また、開発途中での設計の見直しや改良に伴い必要なプロセスに立ち返ることもある。

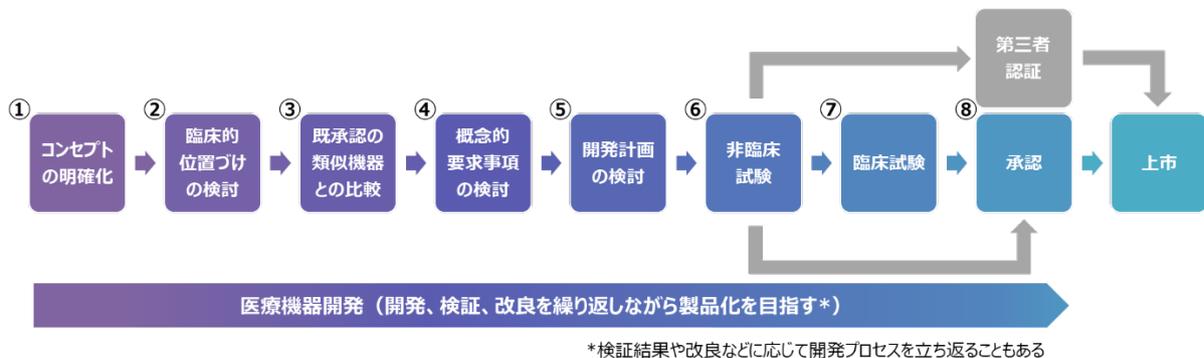


図 1 SaMD 開発プロセスの概念図

以下に図 1 の各プロセスに関する概要を示す。

① コンセプトの明確化

開発しようとする製品について、開発するに至った背景や経緯、対象疾患の自然歴（既存療法の有無および既存療法による治療経過）、または医療実態（臨床成績）、疾患の重症度、国内外における最新の開発状況等を踏まえて、開発の意図を明確にする²。医療機器を開発する上では、どのような目的で、誰に、何をもちたらずか等の開発コンセプトと、当該開発コンセプトの実現のためにどのような機能・性能を持たせるか等の設計コンセプトを明確にする必要がある。特に、開発の目的は、疾病の診断、治療、予防に寄与する等の医療機器としての目的性を有するかが大きな論点となる。

SaMD 開発においては、開発中の製品が医療機器に該当するか否かは、「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」³や「プログラムの医療機器該当性判断事例について」⁴が参考になる。また、厚生労働省 医薬局 監視指導・麻薬対策課の医療機器該当性に関する相談を活用す

することもできる。

② 臨床的位置づけの検討

臨床的位置づけとは、既存の治療法や診断方法との差異や、性能・効果量の違い、実臨床における使用の優先順位等を踏まえて、実臨床においてどのような位置づけとして使用されるかである²。製品の開発コンセプトや設計コンセプトの検討では、臨床的位置づけについても併せて検討する必要がある。また、製品の特長を決定づけるものであり、臨床試験の要否判断や臨床試験のデザイン、主要評価項目を検討する上で重要な要素となる。

③ 既承認の類似機器との比較

開発中の医療機器と構造や仕様、使用方法等が類似する既承認の医療機器がある場合は、製造販売承認申請にて、類似医療機器との差分（用いている技術や作用機序の違い、改良点等）を示した上で、製品の新規性や臨床的意義等を説明する必要がある（もしくは実質的に同等であることを説明する必要がある）⁵。また、概念的な要求事項の検討や製造販売承認申請区分の選択にも当該差分は重要となる。開発中の製品のコンセプトや臨床的位置づけも考慮しながら、類似医療機器との差分を整理しておく必要がある。

④ 概念的な要求事項の検討

概念的な要求事項とは、開発した医療機器の有効性・安全性を評価する上で必要な評価項目等をいう²。医療機器開発では、医薬品と異なり、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等に応じた様々な開発パターンが存在するため、製品の特性に応じた必要十分な評価項目を検討することが重要である。詳細は3.2項を参照されたい。

⑤ 開発計画の検討

上記検討を踏まえ、基本的な性能・安全性評価や臨床性能評価、臨床的有用性評価等、どのような評価や試験をいつ実施するか等を具体化する。

臨床試験の要否については、必要な評価項目が非臨床試験または既存の文献等で評価可能か否かをもとに判断する。臨床試験でなければ評価できない項目が残存する場合は、当該残存項目の評価を目的とした臨床試験の実施が必要となる。

評価の実施時期については、医療機器はまずプロトタイプを作成し、評価・検証を重ねながら製品化を目指していくため、開発段階に応じて仕様や機能に変化していく可能性があることも考慮する必要がある。SaMD 開発では、まず Non-SaMD として開発・公開し、ターゲット層の Personal health record (PHR) の収集やニーズ、機能等の評価を実施した後に、当該データを活用し SaMD 開発に着手することも考えられる。SaMD の開発戦略を立案する際には、機能の見直し・改良時期等も考慮することが肝要になる。

なお、SaMD 開発でも医薬品開発と同様に、海外データを活用することも可能であるが人種や文化的背景の影響を考慮する必要がある⁶。海外データの活用としては、疾病診断用 SaMD の 3 製品で海外データの外挿等を行った事例がある。(詳細は Appendix1 参照)

⑥ 非臨床試験

SaMD 開発では、付属するセンサー等の有体物およびプログラム自体が意図したとおりの性能を示し、安全に動作することを性能評価試験や動物試験等で評価する。開発中の製品に応じた技術規格 (ISO や International Electrotechnical Commission (IEC)、JIS 等) や臨床的意義が認められた基準等が存在する場合は、当該規格や基準等へ適合することが求められる。

⑦ 臨床試験

性能試験、動物試験等の非臨床試験成績または既存臨床データ、既存の文献等を基に総合的に臨床評価を行い、臨床試験でなければ評価できないことが未評価のまま残る場合には新たな臨床試験の実施が必要となる²。特に行動変容を伴う疾病治療用 SaMD は、現時点で、臨床的な有効性や安全性を非臨床試験のみで評価することは困難であると考えられており⁶、臨床試験の実施が必要であると思われる。

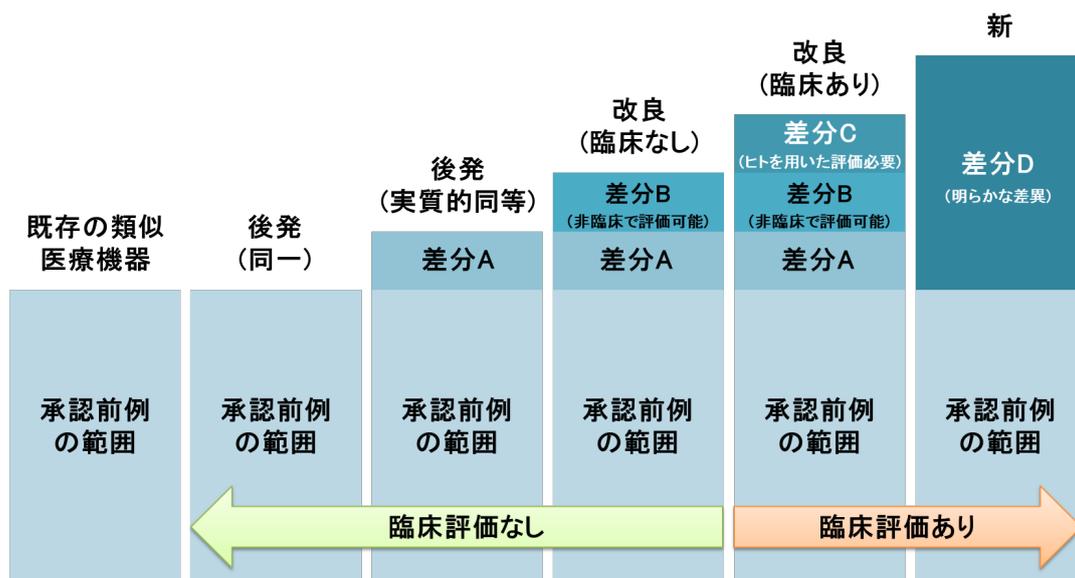
なお、臨床評価にあたっては、前述のとおり、必ずしも臨床試験の実施が求められるものではなく、既存の文献等を根拠とした臨床評価報告書による評価が独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に受け入れられる場合もある。

⑧ 第三者認証/承認

認証基準が存在する場合は、厚生労働大臣による登録を受けた登録認証機関に申請資料を提出し、登録認証機関による第三者認証を得ることによって上市できる。

承認申請が必要である場合は、サマリー・テクニカル・ドキュメント (STED) の形式にしたがって申請資料を作成し、PMDA に提出する必要がある⁵。なお、医療機器の申請区分は 5 つ [新医療機器、改良医療機器 (臨床あり)、改良医療機器 (臨床なし)、後発医療機器 (同一)、後発医療機器 (実質的同等)] 存在するが、これらは既存の類似医療機器との差分の評価結果により決定する⁷ (図 2 参照)。申請区分に応じて製造販売承認申請書に添付すべき資料が異なる⁷ (表 2、表 3 参照)。

追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた疾病診断用 SaMD の性能評価試験では、既存の医用画像データ等のみを収集する場合は「臨床なし」、既存の医用画像データ等に関連する既存の医療情報も収集する場合は「臨床あり」と、申請区分が異なってくるため注意されたい⁸。



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2 既承認品目との差分と医療機器の申請区分

表2 製造販売承認申請書に添付すべき資料⁷

添付資料	添付資料の項目
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. 開発の経緯に関する資料 2. 類似医療機器との比較 3. 外国における使用状況
ロ. 設計および開発に関する資料	1. 性能および安全性に関する資料 2. その他設計検証に関する資料
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	1. 基本要件基準への適合宣言に関する資料 2. 基本要件基準への適合に関する資料
ニ. リスクマネジメントに関する資料	1. リスクマネジメント実施の体制に関する資料 2. 安全上の措置を講じたハザードに関する資料
ホ. 製造方法に関する資料	1. 製造工程と製造所に関する資料 2. 滅菌に関する資料
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	1. 臨床試験の試験成績に関する資料 2. 臨床評価に関する資料
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	1. 製造販売後調査等の計画に関する資料
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	1. 添付文書に関する資料

表3 製造販売承認申請書に添付すべき資料の範囲⁷

申請区分	イ			ロ		ハ		ニ		ホ		ヘ		ト	チ
	1	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1
新医療機器	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	○	○	○	△
改良医療機器 (臨床あり)	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	○	○	×	△
改良医療機器 (承認基準なし・臨床なし)	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	×	×	×	△
後発医療機器 (承認基準なし・臨床なし)	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	×	×	×	△
後発医療機器 (承認基準あり・臨床なし)	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	×	×	×	△

申請区分の記号および番号は表2に規定する資料の記号および番号を示している

○：添付　×：添付不要　△：個々の医療機器により判断

3.2 概念的な要求事項の考え方

概念的な要求事項とは、開発した医療機器の有効性・安全性を評価する上で必要な評価項目等をいう。SaMD のニーズ、開発コンセプト、設計コンセプトは様々であるため、製品ごとに必要十分な評価項目を設定することが必要である。

評価項目の検討にあたっては、類似する製品でどのような評価を実施しているかが参考になる。また、承認実績が存在する SaMD (放射線治療計画プログラム等) では、認証基準が策定されている場合がある。開発しようとしている製品に認証基準を適用できる場合は、当該基準で定められている項目について評価を実施することになる。PMDA が公開している「プログラム医療機器に関するよくある質問」⁹では、製品によらず共通する概念的な要求事項が例示されている (表 4 参照)。

表 4 SaMD に共通する概念的な要求事項

種類	概念的な要求事項
疾病診断用 SaMD	<ul style="list-style-type: none">• 意図した入力データに対して、本品が解析した結果を用いることで、意図した使用者の診断成績等が向上すること• 意図した入力データに対して、本品が臨床的に意義のある検出性能を有すること• 臨床許容できる時間内で処理が完了できること
疾病治療用 SaMD	<ul style="list-style-type: none">• 意図した使用者において、臨床的に意義がある程度に症状等を改善できること
疾病診断用 SaMD と疾病治療用 SaMD に共通	<ul style="list-style-type: none">• その他の機能 (入力や出力、画面表示等) が、意図したとおりに動作すること• ソフトウェア開発ライフサイクルプロセスが適切に管理されていること• サイバーセキュリティへの対応が適切に行われていること

疾病診断用 SaMD の概念的な要求事項としては、臨床的有用性として診断成績等、臨床性能として検出性能、基本的な性能としてプログラムでの処理時間が挙げられている。PMDA が公表している「病変検出用内視鏡画像診断支援プログラムの審査ポイント」¹⁰では、概念的な要求事項 (臨床的有用性、臨床性能、基本的な性能等) が具体的に記載されているので、参照されたい。

疾病治療用 SaMD の概念的な要求事項としては、使用者における臨床的有用性・安全性の評価が挙げられる。疾患治療用 SaMD が臨床的有用性を発揮するためには、製品が適切な方法で適切な期間、継続して使用されることが重要である。そのため、臨床的有用性評価には、使用者が製品を正しく操作できるか、想定した期間使用を継続できるか等、使用者に対するユーザビリティも評価項目として含まれる。

疾病診断用 SaMD と疾病治療用 SaMD で共通して求められる概念的な要求事項には、非臨床試験で評価される SaMD の動作性、ソフトウェアのライフサイクル、サイバーセキュリティへの対応を含む安全性に関する評価がある。

3.3 SaMD の臨床評価の考え方

疾病診断用 SaMD と疾病治療用 SaMD では、3.2 項で述べたとおり、共通する概念的な要求事項も存在するが、臨床評価に関する概念的な要求事項は異なるため、以下にそれぞれの臨床評価の考え方の一例を示す。

3.3.1 疾病診断用 SaMD の臨床評価の考え方

疾病診断用 SaMD における一般的な臨床評価の例を Computer-Aided Diagnosis (CADx) の例を交えて図 3 に示した。

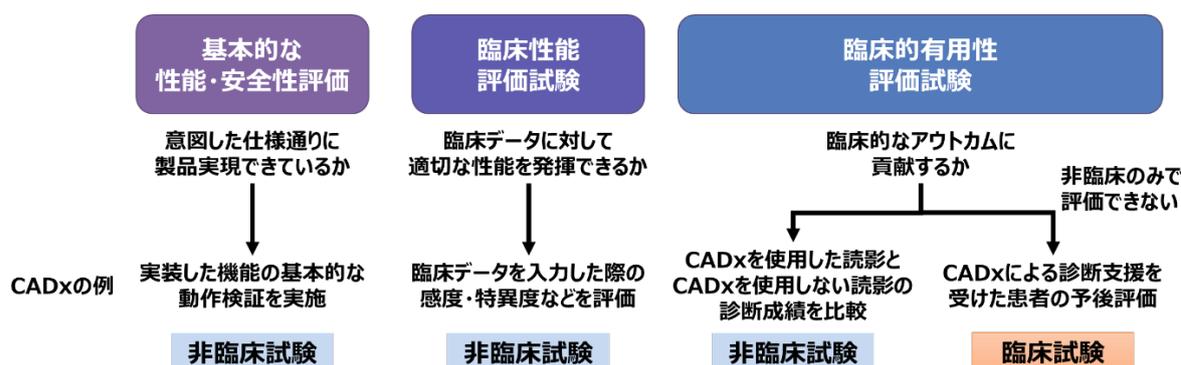


図 3 疾病診断用 SaMD における臨床評価の例

なお、追加的な侵襲・介入を伴わず既存の医用画像データ等を用いた性能評価試験は、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」は適用されない⁸。

今回は CADx を例に挙げたが、各評価においてどのような評価項目を取得するか、また新たに臨床試験を実施する必要があるか否かは、認証基準や承認基準、類似医療機器で実施されている評価項目等を参考に検討することになる。非臨床試験のみでなく、新たに臨床試験を実施した疾病診断用 SaMD としては、咽頭画像と体温や自覚症状等を人工知能 (AI) が解析することで、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見を検出する医療機器である「nodoca」がある¹¹。

3.3.2 疾病治療用 SaMD (DTx) の臨床評価の考え方

疾病治療用 SaMD であっても前述の疾病診断用 SaMD と同様に、まず性能試験、動物試験等の非臨床試験成績または既存臨床データ、既存の文献等を基に総合的に臨床評価を行い、臨床試験でなければ評価できないことが未評価のまま残る場合には新たな臨床試験の実施が必要となる。ただし、現時点では、疾病治療用 SaMD の臨床的な有効性や安全性を非臨床試験のみで評価することは困難であり、臨床試験による臨床評価が必要と考えられている⁶。

臨床試験デザインの検討フローの例を図 4 に示す。

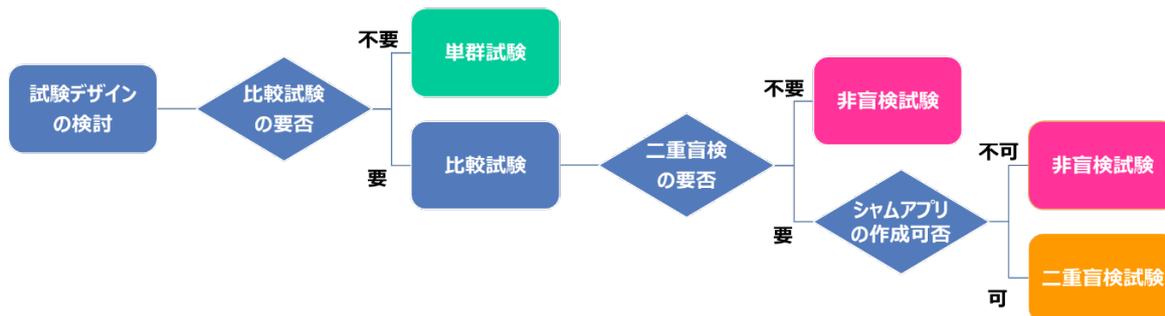


図4 疾病治療用 SaMD における臨床試験デザインの検討フロー

疾病治療用 SaMD の臨床評価をおこなうにあたって臨床試験を実施する場合、製品の特性、臨床的位置づけ、対象とする疾患の性質、および非臨床試験で評価できなかった残存項目を考慮して、適切な試験デザインを検討する必要がある。臨床エビデンスが十分に蓄積された疾患領域で、達成すべき臨床成績の目標値が適切に設定可能で、かつ規制当局等とコンセンサスが得られる場合、単群試験による評価も可能と考えられる¹²。ただし現時点で行動変容を伴う疾病治療用 SaMD 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」⁶にて、まず二重盲検比較試験の実施可否について製品の臨床上の位置づけを考慮し、検討することが求められている。比較対照群は当該製品の臨床的位置づけ等に基づき、標準治療、既存アプリ（他の疾病治療用 SaMD）、シャムアプリ等を設定することになる。疾病治療用 SaMD 開発では、対照群に何を設定するかによって、二重盲検等の可否が変わってくる（図5参照）。なお参考までに、行動変容を伴う疾病治療用 SaMD の開発において、製品コンセプト、試験デザインおよびシャムアプリの作成等の検討で考慮すべき心理的影響に関する本 TF の議論を Appendix2 に記載する。

群構成	盲検性など
実アプリ VS シャムアプリ	<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
実アプリ VS 既存アプリ	<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
実アプリ VS 標準治療	<ul style="list-style-type: none"> 盲検化は困難 優越性試験
標準治療 VS 標準治療	<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

図5 群構成と盲検性

二重盲検比較試験を実施するにあたっては、現時点においてはシャムアプリの作成が必要になると思われる。シャムアプリを用いる場合の主な課題や留意点を以下に示す¹。

- 有効性を完全に除くことはできない。
 - 有効性に寄与する機能をすべて削除すると、盲検性が確保できない可能性が高いため、シャムアプリの効果量と盲検性のバランスを考慮する必要がある。
 - シャムアプリが一定の有効性を示す場合、臨床的位置づけ等を考慮し、当該シャムアプリが比較対象として妥当か検討する必要があると思われる。
- 盲検性を確保できるかは、設計段階では判断できない。
- 医療スタッフの盲検性を考慮した実施医療機関でのオペレーションを検討する必要がある。
 - アプリケーションの画面閲覧やコンテンツ内容の聴取等によっても盲検性が維持できなくなる可能性がある。

上記より、ある程度の確度をもって二重盲検比較試験の実施可否を検討するためには、パイロット試験等で、シャムアプリの対照群としての妥当性や盲検性の確認をおこなう必要があると思われる。

なお、シャムアプリの作成が困難である場合や製品のコンセプト上実施医療機関のスタッフによる介入が必要不可欠な場合など、二重盲検試験の実施が困難である場合、次善の策として試験参加者に対する単盲検試験での実施も想定される。単盲検試験における対照群は、シャムアプリだけでなく標準治療等も治療提供や介入の方法を工夫することで設定できる可能性もある。しかし、試験参加者に対する盲検性を確保することはかなりの困難を伴うことが想定される。試験の盲検性を維持するために、試験参加者への提供情報に細心の注意を払うことに加え、実施医療機関のスタッフに対し発言や行動に関するルールを設け遵守させることが肝要である。

非盲検試験では、実施医療機関のスタッフや試験参加者が介入内容を把握しているため、治療提供による心理的影響等が生じる可能性がある。心理的影響を可能な限り排除するために客観的指標を用いることが推奨される。しかし、疾患の特性や評価の複雑性により、客観的指標の使用が難しい場合も考えられる。そのような状況においては、主観的指標を用いることになるが、適切な効果検証のために、副次評価項目を含めた評価の内的一貫性を確認できる試験デザインを検討することが重要となる。また、必要に応じて、評価結果を外部試験や疫学研究の結果と照合することも考えられる。

参考文献

1. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会. デジタル治療 (DTx) 開発における現状と留意点. 2023-6
[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/g75una0000002by1-att/CL_202306_TF1_2_DTx.pdf] (Accessed Mar 2024)
2. 厚生労働省. プログラム医療機器の特性を踏まえた適切かつ迅速な承認及び開発のためのガイダンス (令和 5 年 3 月) . 2023-5-29
[<https://www.pmda.go.jp/files/000252823.pdf>] (Accessed Mar 2024)
3. 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. 2023-3-31.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000240233.pdf>] (Accessed Mar 2024)
4. 厚生労働省. プログラムの医療機器該当性判断事例 (事務連絡) . 2023-3-31.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001082229.pdf>] (Accessed Mar 2024)
5. 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) . 2015-1-20.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000197935.pdf>] (Accessed Mar 2024)
6. 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) . 2022-6-9.
[<https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/%E8%96%AC%E7%94%9F%E6%A9%9F%E5%AF%A9%E7%99%BA0609%E7%AC%AC%EF%BC%91%E5%8F%B7.pdf>] (Accessed Mar 2024)
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) . 2014-11-20.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000160227.pdf>] (Accessed Mar 2024)
8. 厚生労働省. 追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて (薬生機審発 0929 第 1 号) . 2021-9-29.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000243109.pdf>] (Accessed Mar 2024)
9. 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. プログラム医療機器に関するよくある質問. 2023-10-2.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000264780.pdf>] (Accessed Mar 2024)
10. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 病変検出用内視鏡画像診断支援プログラムの審査ポイント. 2023-3-7
[<https://www.pmda.go.jp/files/000251246.pdf>] (Accessed Mar 2024)
11. 厚生労働省. 審査結果報告書「nodoca (ノドカ)」. 2022-3-9
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2022/M20220516002/112714000_30400BZX00101_A100_4.pdf] (Accessed Mar 2024)
12. 厚生労働省. 医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス (平成 29 年 3 月) . 2017-11-17.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000221182.pdf>] (Accessed Mar 2024)

4 SaMD 開発促進に寄与する制度の整理

本章では、SaMD の開発促進に寄与する可能性のある指定制度や薬事承認制度等について概要を紹介する。

図 6 に医療機器の薬事申請フローと SaMD 開発促進に寄与する可能性のある制度を示す。

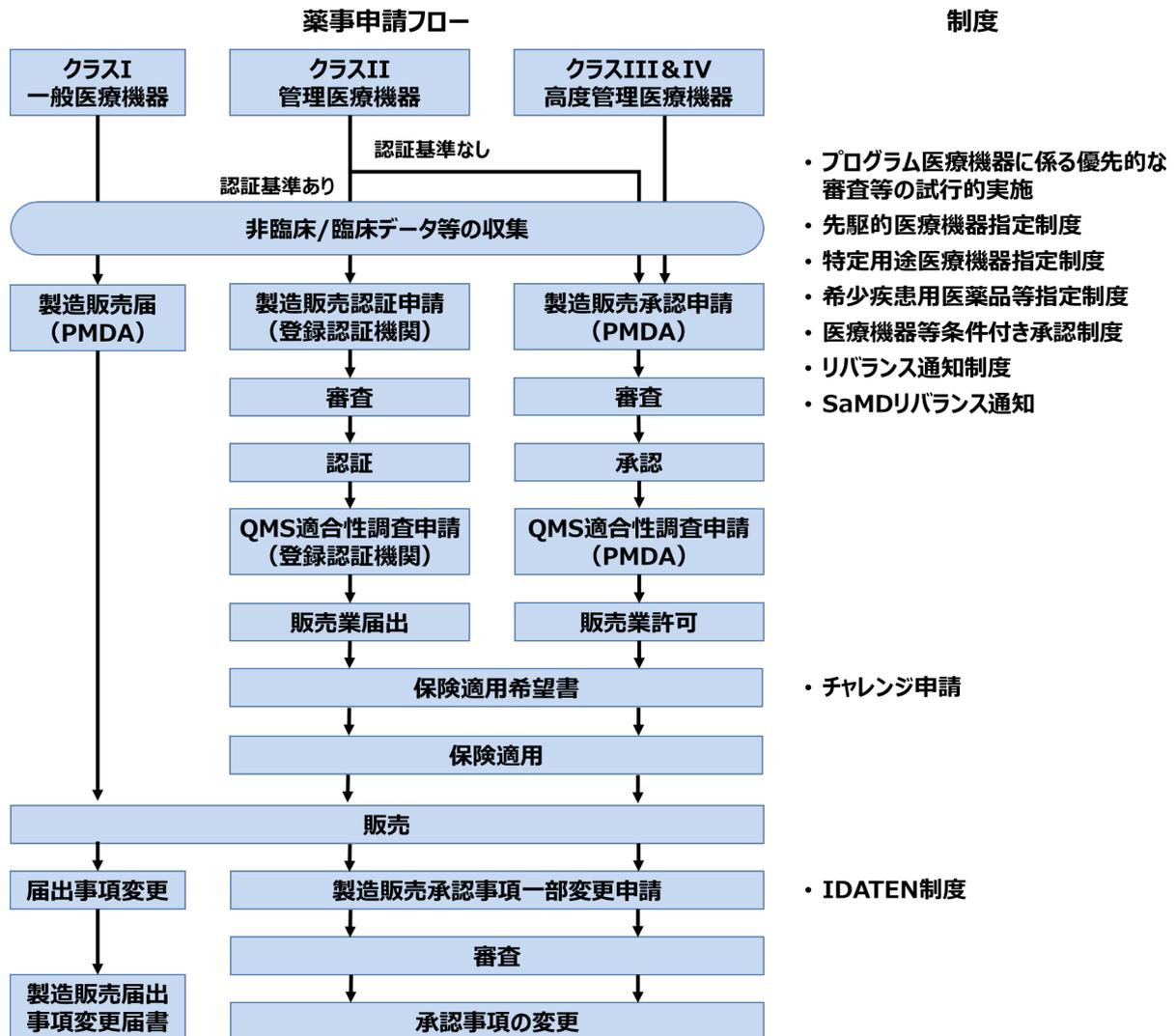


図 6 薬事申請フローと SaMD 開発促進に寄与する可能性のある制度

以下、各制度の要約を表で示す。補足事項や本 TF の検討結果等がある場合は表の欄外に記載する。

4.1 プログラム医療機器に係る優先的な審査等の試行的実施¹

概要	<p>国内発の革新的なプログラム医療機器の実用化を積極的に支援することを目的とした試行的制度。</p> <p>プログラム医療機器の特性を踏まえた要件設定を行った上で、プログラム医療機器に係る優先的な審査等の対象品目を指定し、優先的な相談・審査、コンシェルジュ対応等を試行的に実施する。</p>
要件	<p>以下の 3 つの指定要件をすべて満たし、同等の原理に基づく使用目的または効果を有する他の医療機器が既に承認されていないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 指定要件 1：治療法、診断法または予防法の画期性 原則として、プログラム医療機器としての原理が、既存の医療機器または標準的な治療法、診断法もしくは予防法と比べて明らかに異なるものであり、その治療法、診断法または予防法が画期的であること。 • 指定要件 2：対象疾患に係る医療上の有用性 以下のいずれかに該当するものであること。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 根治療法となり得る既存の治療法がない、または既存の予防法もしくは診断法がない疾患において、臨床上の必要性が高く、臨床試験等において有効性および安全性が見込まれること ✓ 臨床試験等において、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比べて高い有効性および安全性が見込まれること ✓ 臨床試験等において、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比べて同等以上の有効性および安全性が見込まれていることに加え、患者の肉体的・精神的な負担等の観点から、既存の治療法、予防法または診断法と比べて医療上特に有用であると見込まれること • 指定要件 3：世界に先駆けて日本で早期開発および承認申請する意思並びに体制
対象品の具体的な促進策	<ul style="list-style-type: none"> • 優先相談 • 事前評価の充実 • 優先審査 • コンシェルジュ対応

国内発の革新的な医療機器の実用化を目指した制度としては、既に 4.2 項で示す先駆的医療機器指定制度²がある。SaMD であっても先駆的医療機器指定制度を活用することはできる。しかし、主に行動変容や認知変容を促し有効性を発揮する疾病治療用 SaMD は、既存の先駆的医療機器指定制度の対象疾患の重篤性にかかる要件を満たさない可能性が高い。また、疾病診断用 SaMD は間接的に治療への貢献をおこなうものであり、対象疾患への有効性または安全性にかかる要件

の評価は困難である。そのような状況を踏まえ、SaMDの実用化促進に向け、SaMDの特性を考慮した新たな制度を検討すべく、指定品目に対して優先的な相談・審査、コンシェルジュ対応等が試行的に実施されているものである。2022年度に実施した第一回目では3製品が、2023年度に実施した第二回目では3製品が対象品目として指定されている³（表5参照）。なお、第二回目の指定希望品目の登録申し込みは、2023年5月6月30日から2023年9月15日までであり、現在では申し込み終了している。

表5 SaMDに係る優先的な審査等の対象品目一覧表

	指定日	名称	申請者	予定される使用目的または効果
第一回	R5.3.29	心拍変動解析に基づくてんかん発作警告機（仮称）	クアドリティクス	てんかん発作の予兆としてアラームを発することを目的とする。
	R5.3.29	SWIFT（仮称）	住友ファーマ	うつ病あるいは双極性障害の抑うつエピソードの検出および重症度評価の支援。
	R5.3.29	Chrovis Clinical Annotation がんゲノムレポーティング（仮称）	テンケー	本品はエキスパートパネルが治療方針を決定するために必要ながん遺伝子パネル検査で得られた遺伝子情報に対するアノテーション情報を提供することを目的とする。なお、本品の出力結果のみで治療方針の決定をおこなうことは目的としていない。
第二回	R6.1.16	QA Commons（仮称）	Genomedia	本品は、がん遺伝子パネル検査で得られた遺伝子情報等に基づく推奨提案とアノテーション情報等を提供し、医師の治療法の決定を補助することを目的とする。
	R6.1.16	VR（Virtual Reality）うつ病治療システム（仮称）	BiPSEE	うつ病・うつ状態の治療補助。
	R6.1.16	AIM4CRC（仮称）	Boston Medical Sciences	下剤使用の有無を問わず、大腸コンピュータ断層撮影（CT）情報から大腸ポリープ検出支援をおこなう。本品による解析結果のみで大腸がんのスクリーニングや確定診断をおこなうことを目的としていない。

プログラム医療機器に係る優先的な審査等の対象品目一覧表（令和6年1月16日現在）より一部抜粋

4.2 先駆的医療機器指定制度²

概要	著しい臨床的有用性が見込まれることに加え、海外において承認されていない、世界をもつてしても革新的と言える医療機器について、その開発と日本における世界初の実用化を後押しするべく、先駆的医療機器を指定する制度。
要件	<p>以下の4つの指定要件をすべて満たし、過去に先駆け審査指定制度の対象品目もしくは指定された医療機器と同等の原理に基づく使用目的または効果を有する他の医療機器が既に承認されていないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 指定要件1：治療法または診断法の画期性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 原則として、医療機器が新規原理を有すること • 指定要件2：対象疾患の重篤性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 生命に重篤な影響がある重篤な疾患、あるいは根治療法がなく社会生活が困難な状況が継続する疾患を対象にしていること • 指定要件3：対象疾患に係る極めて高い有効性または安全性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 既存の治療法がない、あるいは既存の治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる、または著しい安全性の向上が見込まれること。これらの有効性の改善、安全性の向上について探索的臨床研究等の結果によって示唆されていること • 指定要件4：世界に先駆けて日本で早期開発および承認申請する意思並びに体制 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 日本と同等の水準の承認制度を有している国に先駆けて、または同時に承認申請される予定のものであり、PMDAの各種相談を活用し迅速な承認審査に対応できる体制を有していること
対象品の具体的な促進策	<ul style="list-style-type: none"> • 優先相談 • 事前評価の充実 • 優先審査 • コンシェルジュ対応 • 承認時に先駆加算が付与

平成27年より先駆け審査指定制度を試行的に実施しており、令和元年の法改正により、これを先駆的医薬品等指定制度として法制化した。指定申請については随時受け付けており、年に2回程度、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いた上で指定手続きされる。

SaMDであっても活用することは可能であるが、4.1項で述べたとおりSaMDで要件を満たすことは困難が予想される。

4.3 特定用途医療機器指定制度⁴

概要	<p>小児に対する適応がない等、対象とする用途の需要が著しく充足していないことや医療上特にその必要性が高いもの等の条件に合致するものとして、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する制度。</p> <p>小児に対する用法または用量が設定されていない等、医療上のニーズが著しく充足されていない医療機器等の研究開発の促進に寄与することを目的としている。</p>
要件	<p>以下の3つの指定要件をすべて満たすもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 指定要件1：対象疾患 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 小児の疾患の治療等を目的に承認を得ようとするもの、あるいは既承認のものを変更して小児の治療等に用いることを目指すもの • 指定要件2：対象とする用途への需要の充足性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 既存の治療等の方法がない、あるいは有効性、安全性または患者負担の観点から既存の治療法よりも有用性が高い治療法等が必要にされているもの • 指定要件3：対象とする用途に対する特に優れた使用価値 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 適応疾患の重篤性が高く、国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確認されているものか、ランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの
対象品の具体的な促進策	<ul style="list-style-type: none"> • 優先的な治験相談および治験審査の実施 • 承認時に特定用途加算を付与
備考	<p>指定を受けた医療機器の対象患者数が5万人未満の場合には、医薬基盤・健康・栄養研究所から製造販売承認申請に必要な直接経費に対する助成金交付が受けられる。なお、常時使用従業員数が1,000人以下の場合、当該助成金の交付を受けて行う試験研究に要した費用について額の認定を医薬基盤・健康・栄養研究所から受けることができ、これによって税額控除を受けることができる。</p>

4.4 希少疾患用医薬品等指定制度 ⁵

概要	<p>医療上の必要性が高いにもかかわらず、希少疾患に対する医療機器の研究開発が進んでいない状況を改善し、希少疾患に対する安全かつ良質な医療機器を早期に医療現場に提供することを目的に、希少疾患用医療機器の試験研究を促進するために制定された制度。</p>
要件	<p>以下の3つの指定要件をすべて満たすもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 指定要件1：対象者数 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象者数が国内において5万人未満であること ✓ 指定難病の場合、難病の患者に対する医療等に関する法律第5条第1項に規定する人数（人口のおおむね千分の一程度）までの対象者数の範囲とされる • 指定要件2：医療上の必要性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 代替する適切な治療方法がないこと、または既存の治療方法と比較して著しく有効性または安全性が期待されること • 指定要件3：開発の可能性 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象疾患に対して、当該医療機器を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること
対象品の具体的な促進策	<ul style="list-style-type: none"> • 助成金の交付 • 指導・助言 • 税制措置（研究費総額の20%を税額控除額として算出可能） • 優先審査および手数料の減額 • 再審査期間の延長（4年から7年に延長）

4.5 医療機器等条件付き承認制度⁶

概要	<p>生命に重大な影響があり、かつ既存の治療法等に有効なものがない疾患を対象とする革新的な医療機器について、使用条件の設定、市販後のデータ収集等の製造販売後のリスク管理を開発段階から計画し、申請前に得られる限られた臨床データでは明らかにならないリスクへの対応を厳重におこなうことを前提として、医療機器のリスクとベネフィットのバランスを図りつつ、早期の実用化を促進する制度。令和元年の薬機法の改正により法令上明確化された。</p>
要件	<p>【類型 1】</p> <p>以下の 5 つの指定要件をすべて満たすもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生命に重大な影響がある疾患または病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患を対象とすること • 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと、または既存の治療法等と比較して著しく高い有効性または安全性が期待されること • 一定の評価をおこなうための適切な臨床データを提示できること • 新たな臨床試験または臨床性能試験の実施に相当の困難があることを合理的に説明できること • 関連学会と緊密な連携の下で、適正使用基準を作成することができ、また、市販後のデータ収集およびその評価の計画を具体的に提示できること <p>【類型 2】（通称 PHOENIX 制度）</p> <p>以下の 4 つの指定要件をすべて満たすもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 焼灼その他の物的な機能により人体の構造または機能に影響を与えることを目的とする医療機器または体外診断用医薬品であって、医療上特にその必要性が高いと認められるものであること • 既存の臨床データでは直接的に評価されていない適用範囲に関する有効性および安全性について、一定の外挿性をもって評価をおこなうための適切な臨床データを提示できること • 新たな臨床試験または臨床性能試験を実施しなくとも、その適正な使用を確保できることを合理的に説明できること • 関連学会と緊密な連携の下で、適正使用基準を作成することができ、また、市販後のデータ収集およびその評価の計画を具体的に提示できること
対象品の具体的な促進策	<p>使用条件の設定、市販後のデータ収集等の製造販売後のリスク管理を適切におこなうことを前提に、限られた臨床データを基に承認申請をおこなうことが可能。</p>

備考	<p>本制度によって承認申請を希望する場合は、医療機器開発前相談で申請予定の医療機器等が本制度の対象になるか相談する。申請予定の品目が希少疾病用医療機器等の指定、先駆的医療機器の指定、特定用途医療機器の指定またはニーズ検討会により医療ニーズの高い医療機器等としての選定を受けている場合、厚生労働省医療機器審査管理課に相談することで、開発前相談をおこなうことなく本制度の対象と判断される場合もある。</p> <p>新たな臨床試験または臨床性能試験を実施せずに承認申請をおこなう場合は、申請前に、入手可能な臨床データの評価および医療機器等リスク管理計画)の案の内容が適切かどうか等を相談するため、医療機器臨床試験要否相談をおこなう。</p>
----	--

2023年11月時点では、医療機器等条件付き承認制度により承認されたSaMDは存在しない。なお、SaMD以外の医療機器では、法制化前に条件付き早期承認が適用されたサピエン3（適応症：外科的手術リスクの高い、先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管または肺動脈弁位の生体弁の機能不全に対する適応、2020年9月に承認）[2](#)がある。

SaMDは、類型1の要件を満たす可能性があるものの、類型2に関しては、その要件のうち「焼灼その他の物的な機能により人体の構造または機能に影響を与えることを目的とする医療機器」にはなり得ないため、要件は満たさないとと思われる。

4.6 リバランス通知制度 ⁸

概要	医療上の必要性が高い機器であるにも関わらず、医療機器の改良/改善の頻度が高いことなどから頻繁に治験を行うことが難しい現状を考慮し、市販前から市販後まで一貫した安全性および有効性の確保策を実施することにより、市販前の新たな治験実施の有無によらず、承認申請を行うことを可能とする制度。
要件	<p>以下に該当する医療機器が対象となる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内外の医療環境の差異の評価が必要な機器（海外臨床試験データがある場合） • 十分な臨床使用実績のある種類の医療機器の改良品 • 臨床的な有用性を探索中の生理学的検査に用いる診断機器で、以下に要件に該当するものを、診断支援を行う医療機器として開発する場合 <ul style="list-style-type: none"> - 生体信号として示される生理学的指標の非侵襲的な測定を行う能動的なモニタリング医療機器で、測定原理の明らかな既存センサー等から得られる情報に対し演算処理して得られる新たな指標を提供するもの - 最終的に目標とする臨床的意義がまだ確立されていないものの、別途、診断の参考情報として、いくつかの判断基準の一つを提供する医療機器と位置づけられるもの - 誤った検査結果が得られた場合に、ヒトの生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあるものではないもの
対象品の具体的な促進策	最終的に目標とする臨床的意義が確立されていない段階でも、承認申請を行うことが可能。

SaMD に関しては 4.7 項に示す SaMD リバランス通知により疾病治療用 SaMD での活用も含め考え方が整理されたため、本制度ではなく SaMD リバランス通知を活用することになる。

4.7 プログラム医療機器の特性を踏まえた二段階承認（SaMD リバランス通知）⁹

概要	<p>プログラム医療機器の開発および薬事承認を効率的におこなう観点からリバランス通知を参考に考えられた、プログラム医療機器の特性を踏まえた二段階承認を可能とする仕組み。</p> <p>最終的に目標とする臨床的意義が確立されていない段階でも、非臨床試験や機械的な性能（測定性能や検出性能、演算性能）に関する試験成績、探索的治験成績に基づき、説明や確認することのできる使用目的または効果の範囲に限定した第1段階承認を取得することができる。そして、臨床現場で使用された経験を踏まえながら市販後に臨床的エビデンス（製造販売後臨床試験、リアルワールドデータを含む）が確立された後に、必要に応じて、承認事項一部変更承認申請または新規申請等を行って第2段階承認を取得することも可能。</p>
要件	<p><疾病診断用プログラム医療機器></p> <p>対象となるプログラム医療機器の考え方を、以下に例示する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生体信号に関わる生理学的指標に係る能動的なモニタリング医療機器（生体物理現象検査用装置、生体電気現象検査用装置、生体現象監視用装置、画像診断装置等）等、非侵襲的な測定や撮影等をおこなう医療機器やスマートフォン等の携帯情報端末を含む汎用コンピュータ等の Web カメラ等の内部または外部センサー、各種検査情報等から生理学的パラメータ等を算出するプログラム • 最終的に目標とする臨床的意義がまだ確立されていないものの、別途、疾病の診断の参考情報として、いくつかの判断基準の一つを提供するプログラム医療機器と位置づけられるもの • 誤った検査結果が得られた場合に、ヒトの生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあるものではないもの <p><疾病治療用プログラム医療機器></p> <p>対象となるプログラム医療機器の考え方を、以下に例示する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最終的に目標とする疾病の治療法としての臨床的意義が確立されていないものの、性能評価に関する試験成績に加えて、特定の症状緩和または状態改善等が探索的治験成績等により示されている等、一定の有効性が蓋然性をもって確認できるもの • プログラム医療機器が提示する情報に基づいて、医師による治療等を補助または支援した場合でも、既存治療等の有効性および安全性に影響を及ぼす懸念が想定されないもの

対象品の具体的な促進策	最終的に目標とする臨床的意義が確立されていない段階でも、第 1 段階承認として薬事承認を取得することができる。
備考	対象とならないプログラムであっても、開発される製品等の特徴等に応じて二段階承認の対象となり得ると判断される場合もあるので、PMDA と相談すること。

本制度では便宜上、第 1 段階承認、第 2 段階承認と記載されているが、薬事上そのような区分は存在せず、通常の薬事承認と同様の取扱いとなる。そのため、第 2 段階承認を新規申請とすると第 1 段階承認を受けた製品は独立して存在し続けることになることに留意されたい。なお、第 1 段階承認を受けた製品の製造販売の継続を希望しない場合は、学会等の関係者の了承を得た上で医療機器保険適用取下げ書を提出する必要がある。

第 1 段階承認時と第 2 段階承認時ではそれぞれ示された結果の範囲での標榜となる。第 2 段階承認において目標としている使用目的または効果を第 1 段階から標榜することは認められない。また、第 2 段階承認は、承認事項一部変更承認申請により第 1 段階承認時から使用目的または効果を変更して承認されるため、第 1 段階と同様の標榜を第 2 段階で用いることは認められないことにも留意されたい。

第 1 段階承認時の診療報酬体系については、中央社会保険医療協議会保険医療材料専門部会で、保険外併用療養費制度の評価療養で取扱うことが議論されている [10.11](#)。第 1 段階承認された SaMD を保険外併用療養費制度で取扱う場合、SaMD を自由診療で提供することになるため、本制度の活用にあたっては事業戦略も含め検討する必要があると思われる。

4.8 医療機器の特性に応じた変更計画の事前確認制度（通称：IDATEN 制度）¹²

概要	<p>医療機器の特性に応じ将来改良が見込まれている医療機器について、その変更計画自体を承認する制度。</p> <p>AI や機械学習を用いた SaMD 等、市販後に改善や改良が繰り返されることが想定される医療機器について、承認審査の過程であらかじめ変更計画を確認しておくことで、都度の承認事項一部変更承認申請およびその申請料を不要とし、変更計画に従った変更に係る届書で医療機器の変更を可能とする。</p>
要件	<ul style="list-style-type: none"> • 厚生労働大臣の製造販売承認を取得する医療機器が対象となる • 変更計画の確認申請は、当該医療機器の承認申請後に実施可能となる • 変更計画の確認を希望する場合には、当面の間は、PMDA の医療機器開発前相談を申し込み、提出予定の変更計画について、本制度の対象になるかどうかについて事前に助言を受ける必要がある • 変更計画に従った変更に係る届書により医療機器の変更をおこなうことが可能な範囲は、新医療機器としての承認申請に該当しない変更や臨床試験成績の提出が不要な変更である
対象品の具体的な促進策	<p>届出られた変更計画に基づいて変更した結果が予定どおりの結果であった場合、承認事項一部変更承認申請が不要となる。</p>
備考	<p>臨床試験を必要とする変更については、変更計画の確認を受けること自体は可能であるが、変更にあたっては、届出ではなく承認事項一部変更承認申請が必要となる。変更計画に従った変更に係る届出後、変更計画に従った変更ができるようになるまでの日数は 30 日とされている。</p>

疾病診断用 SaMD においては本制度を活用することに大きな課題はないと考える。一方、疾病治療用 SaMD の改良においては臨床試験が必要となる可能性が高いため、都度の承認事項一部変更承認申請およびその申請料を不要とするという本制度の恩恵を享受することができない可能性がある。たとえば、行動変容を伴う疾病治療用 SaMD において AI や機械学習を活用する場合、主に以下の 2 つのケースが考えられるが、行動変容を伴う疾病治療用 SaMD では以下②のような患者等の行動変容を促す機能も有効性や安全性に影響する可能性があるとして¹³、臨床試験を必要とする変更該当する可能性がある。

- ① 治療のコアメカニズムとして AI や機械学習を使用するケース（最適な治療の選択等）
- ② 直接的には治療に関係しない機能に AI や機械学習を使用するケース（AI チャットボットによるユーザサポートや未実施項目等のリマインド機能等）

また、AI や機械学習を活用した SaMD を改良するにあたって本制度を活用する場合であっても追加学習を行ったアルゴリズムを届出ごとにロックしなければならないことにも留意されたい。つまり、AI や機械学習を活用した SaMD の改良にあたって、追加学習を行ったアルゴリズムを変

更計画に従った試験・評価のためにロックし、臨床性能の評価を実施する。評価の結果、事前に設定した達成基準を満たしていることを確認し、PMDA に届出を行い、PMDA による 30 日間の確認が完了した後に、SaMD の追加学習前のアルゴリズムを追加学習後のアルゴリズムに変更することが可能となる。国内においては、本制度を活用する場合は上記 PMDA の確認プロセスが、本制度を活用しない場合は一部変更申請による PMDA の審査が必要となるため、シームレスな性能向上は実施できず、届出や申請ごとの段階的なアップデートを行うことになる。

一方、米国においては、市販後にリアルワールドデータを用いた機械学習の結果、性能が向上しているような場合、承認された医療機器の適応やバリデーション法が変わらなければ、FDA による審査は不要とする考えを示しており¹⁴、AI や機械学習による性能向上をシームレスにおこなうことができる可能性がある。海外で展開されている SaMD を国内に導入する場合は、製品のアップデート計画について各国の規制のギャップも考慮した上で、本制度の活用を検討する必要があると思われる。

4.9 使用実績を踏まえた再評価に係る申請（チャレンジ申請）¹⁵

概要	<p>製品導入時には評価できなかった部分について、使用実績を踏まえて保険収載後に新規機能区分の該当性について再度評価をおこなうことができる仕組み。</p> <p>当初は特定保険医療材料のみが対象であったが、2022年に「技術料に一体として包括して評価される医療機器」も対象となった¹⁶。</p>
要件	<ul style="list-style-type: none"> 保険適用希望書の提出と同時に、チャレンジ申請により再評価を希望する内容のデータ収集方法および評価方法に係る計画の参考となる資料を提出する 保険医療材料等専門組織でチャレンジ申請をおこなうことの妥当性が審議され、妥当性が認められた場合にのみ、チャレンジ申請をおこなう権利（チャレンジ権）を得ることができる
対象品の具体的な促進策	<ul style="list-style-type: none"> 特定保険医療材料においては、機能区分の再評価により、補正加算の追加等による価格変更がおこなわれる 技術料に一体として包括して評価される医療機器においては、診療報酬改定時に技術料見直しがおこなわれる
備考	<ul style="list-style-type: none"> 同一製品のチャレンジ申請は1回のみ実施可能 チャレンジ権を取得した際には、製造販売業者は収載後のデータ集積状況や臨床成績等について、少なくとも2年に1回以上の定期的な報告が必要である。ただし、データ収集困難等の正当な理由があるものであって、当該医療材料の再評価の希望の取り下げが認められた場合には、その後の定期的な報告は不要 チャレンジ申請をおこなった場合、その結果によらず価格見直しの対象となり、価格の引き下げも起こり得る

チャレンジ申請は制度開始時から主に以下のような課題があがっており、2024年1月現在も継続した議論がなされている。引き続き制度改革の動向を注視されたい。

- チャレンジ権の取得に係る申請が保険適用の申請時点に限定されていること

保険適用の申請時点では追加的な臨床試験の実施の判断や試験計画の立案が間に合わないことがあることが課題とされている。チャレンジ権の取得に係る申請は、保険適用申請時のみならず、保険適用時点から1年を超えない期間において、申請を行えることとすること、およびチャレンジ申請の対象となるのは、製造販売業者が関与の上で保険適用後にデータを収集する場合に限ることとすることが議論されている¹⁷。

- チャレンジ申請の申請回数が1回のみであること
- SaMDはプログラムのアップデートにより性能が向上しうること等の特性を踏まえ、チャレンジ申請だけではなく、その他の制度の活用も含めた再評価のあり方について検討が行われている。現在、既に保険適用されているプログラム医療機器がアップデート等により性能向上し薬事承認事項の一部変更承認等がなされた場合において、再度保険適用希望書を提出できるようにすることが議論されている¹⁰。

参考文献

1. 厚生労働省. プログラム医療機器に係る優先的な審査等の試行的実施（第二回）について（薬生機審発 0630 第 2 号）. 2023-6-30.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000263425.pdf>] (Accessed Mar 2024)
2. 厚生労働省. 「先駆的医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の指定等に関する取扱いについて」の一部改正について（医薬機審発 112 第 1 号）. 2024-1-12.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000240376.pdf>] (Accessed Mar 2024)
3. 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に係る優先的な審査等の対象品目一覧表（2024年1月16日現在）.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000266415.pdf>] (Accessed Mar 2024)
4. 厚生労働省. 特定用途医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の指定に関する取扱いについて（薬生機審発 0831 第 5 号）. 2020-8-31.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000236894.pdf>] (Accessed Mar 2024)
5. 厚生労働省. 希少疾病用医薬品等の指定に関する取扱いについて（薬生薬審発 0831 第 7 号、薬生機審発 0831 第 7 号）. 2020-8-31.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000236893.pdf>] (Accessed Mar 2024)
6. 厚生労働省. 医療機器及び体外診断用医薬品の条件付き承認の取扱いについて（薬生機審発 0831 第 2 号）. 2020-8-31.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000236897.pdf>] (Accessed Mar 2024)
7. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 令和 2 年度のこれまでの事業実績と今後の取り組みについて<審査・安全対策等業務>. 2020-12.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000238726.pdf>] (Accessed Mar 2024)
8. 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）. 2017-11-17.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000221183.pdf>] (Accessed Mar 2024)
9. 厚生労働省. プログラム医療機器の特性を踏まえた二段階承認に係る取扱いについて（医薬機審発 1116 第 2 号）. 2023-11-16.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000265514.pdf>] (Accessed Mar 2024)
10. 中央社会保険医療協議会保険医療材料専門部会. 保険医療材料制度の見直しに関する検討（その 3）. 2023-11-17.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001168427.pdf>] (Accessed Mar 2024)
11. 中央社会保険医療協議会保険医療材料専門部会. 中央社会保険医療協議会 保険医療材料専門部会 意見陳述資料 医療機器・医療技術. 2023-11-29.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001172433.pdf>] (Accessed Mar 2024)

12. 厚生労働省. 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) . 2020-8-31.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000236900.pdf>] (Accessed Mar 2024)
13. 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) . 2022-6-9.
[<https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/%E8%96%AC%E7%94%9F%E6%A9%9F%E5%AF%A9%E7%99%BA0609%E7%AC%AC%EF%BC%91%E5%8F%B7.pdf>] (Accessed Mar 2024)
14. FDA. Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) – Discussion Paper and Request for Feedback. 2019-4-2.
[<https://www.fda.gov/media/122535/download>] (Accessed Mar 2024)
15. 厚生労働省. 医療機器の保険適用等に関する取扱いについて (医政発 0329 第 45 号、保発 0329 第 4 号) . 2019-3-29.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/000497471.pdf>] (Accessed Mar 2024)
16. 中央社会保険医療協議会保険医療材料専門部会. 保険医療材料制度の見直しに関する検討 (その 1) について. 2023-9-20.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001147777.pdf>] (Accessed Mar 2024)
17. 中央社会保険医療協議会保険医療材料専門部会. 令和 6 年度保険医療材料制度の見直しについて (案) . 2024-1-17.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001191807.pdf>] (Accessed Mar 2024)

5 おわりに

本 TF では、前年度 TF1 による部会資料「デジタル治療（DTx）開発における現状と留意点」と併せ、製薬企業の SaMD 開発の一助となることを目指し、「医療機器プログラム（SaMD）開発オーバービュー」として、SaMD の開発プロセスや SaMD 開発促進に関連する制度等を整理し、現状と留意点をまとめた。本資料で言及した SaMD の臨床評価方法や制度活用の留意点等は開発可能性や事業戦略の検討に非常に重要な要素であるものの、現在も継続した議論がなされている。今後の議論によっては、本資料の記載内容が古い情報となる可能性もあるため、SaMD 開発にあたっては常に最新情報を確認し、開発早期から PMDA 相談を活用することを推奨する。

SaMD は新たな治療モダリティであるため開発にあたっては課題も多いが、現在の国内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といった面で寄与することが大いに期待される。SaMD を一過性の流行で終わらせないためにも、SaMD の臨床評価方法や SaMD ならではの価値について、行政、アカデミア、産業界などのステークホルダー間でさらに議論を重ね、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 2023 年度 タスクフォース 1

医薬品開発における DX およびデジタルヘルス活用に向けた研究

○：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)
	日本新薬株式会社	塩田 直樹	(サブリーダー)
○	杏林製薬株式会社	山田 真一	(サブリーダー)
○	武田薬品工業株式会社	遠藤 徹也	(サブリーダー)
	アステラス製薬株式会社	船津 敏之	
	アストラゼネカ株式会社	神田 茂孝	
	アッヴィ合同会社	小串 健太郎	
○	EA ファーマ株式会社	田村 大樹	
○	エーザイ株式会社	吉田 昌代	(~2023 年 9 月)
	エーザイ株式会社	渡邊 一祥	(2023 年 10 月~)
	大塚製薬株式会社	川又 健一郎	
○	協和キリン株式会社	名生 賢介	
	第一三共株式会社	福間 明子	
	東レ株式会社	小林 俊介	
	ノバルティスファーマ	三浦 亮一	
	バイエル薬品株式会社	藤田 育子	
○	ファイザーR&D 合同会社	和田 信介	

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諸氏に感謝いたします。

Appendix 1 : 疾病診断用 SaMD における海外データ活用事例

2023 年 12 月時点で国内において承認されている疾病診断用 SaMD のうち、海外データの外挿および診断性能の国内外差等を含む海外データ活用に関する審査内容が審査報告書に記載されていた 3 製品について、以下に審査報告書の抜粋を示す。

1. BRACAnalysis 診断システム¹

承認日	2018 年 3 月 29 日（新医療機器）
企業	Myriad Genetic Laboratories
類別	疾病診断用プログラム
一般的名称	生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）
製品概要	Breast cancer susceptibility gene（BRCA）変異情報に基づきオラパリブの乳癌患者への適応を判定するために使用されるコンパニオン診断プログラム
海外データ活用に関する審査内容	<p>本品の臨床的有用性を評価する試験として、オラパリブの第 III 相試験の組み入れに用いられた検査法と本品の同等性に関する海外試験成績が提出され、以下の①と②に基づき臨床性能が評価された。</p> <p>① オラパリブの国際共同第 3 相試験（OlympiAD 試験*）の組み入れに用いられた各施設の検査法と本検査システムの一致率</p> <p>② OlympiAD 試験の有効性の解析対象集団と本検査システム陽性集団でのオラパリブの有効性の比較結果</p> <p>*OlympiAD 試験：化学療法歴のある生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異陽性および Human epidermal growth factor receptor 2（HER2）陰性の手術不能または再発乳癌患者を対象として、オラパリブと医師選択した化学療法の有効性および安全性を比較することを目的として実施された非盲検無作為化国際共同第 3 相試験。当該試験の結果、主要評価項目である独立中央評価による無増悪生存期間（PFS）について、化学療法群に対するオラパリブ群の優越性が検証されている。</p> <p><u>分類プロセスの頑健性および使用実績について</u></p> <p>申請者見解： 本検査システムを用いた日本人検体の解析実績は 1300 例である。臨床的意義不明のバリエーションの割合は、日本人およびアジア人集団でそれぞれ 6.3%および 7.3%であり、全体集団における 3.1%と比較してわずかに高い値が得られている。しかしながら、オラパリブの投与対象となる BRCA タンパク質の機能欠損を生じ得る変異を検出する上で民族的要因による影響は考えにくく、上述の値は、全体の解析実績（150 万以上）と比較して、非常に限られた解析実績に基づき算出された値であることから、本邦における本検査システムの使用にあたり、臨床上的問題は無いと考える。</p> <p>機構見解： 本検査システムを用いた日本人検体の解析実績は限られるものの、申請者が説明しているとおり、オラパリブの投与対象となる BRCA タンパク質の機能欠損を生じ得る変異を検出する上で民族的要因による影響は少なく、臨床的大きな問題とはならないと考える。ただし、日本人における解析実績が限られていることにより、日本人家系に特有の遺伝子多型が「臨床的意義不明」と分類される可能性は現時点で否定できないことから、今後、日本人データの蓄積に伴い、日本人における臨床的意義不明のバリエーションの割合が減少することについても、年次報告に合わせて確認することが適切と考え、以下のとおり申請者に指示した。 指示事項：年次報告において、日本人における新規バリエーションの分類結果および分類結果の変更について、合わせて報告すること。</p>

2. オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム²

承認日	2021年8月6日（新医療機器）
企業	エグザクトサイエンス
類別	疾病診断用プログラム
一般的名称	腫瘍悪性度 判定支援プログラム
製品概要	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織における 21 遺伝子の Ribonucleic acid (RNA) 発現量に基づき、化学療法の決定の補助に資する再発スコア等を出力する腫瘍悪性度判定支援プログラム
海外データ活用に関する審査内容	<p><u>海外臨床データの日本人患者への外挿性について</u></p> <p>「日本人で行われた試験」において、再発スコア（RS）の臨床的有用性を確認する試験は、リンパ節転移陰性の患者に対するものであった。リンパ節転移の個数によらず、日本人において RS が臨床的に有用であることを示すため、海外臨床データの日本人患者への外挿性について、以下のとおり審査された。</p> <p>申請者見解：</p> <p>本検査の臨床的有用性を示すデータのうち、日本人患者を対象に行われた RS のバリデーション試験（JBCRG-TR003 試験）における RS の分布および 10 年遠隔再発率は、NSABP B-14 試験と同様であった。JBCRG-TR003 試験の日本人患者における遺伝子発現プロファイルは、NSABP B-14 試験と非常に類似していた。両試験の信頼区間はすべての遺伝子および遺伝子群で重複しており、遠隔再発リスクと関連づけられた RS の要素の組成も両試験間で一致していたことから、本検査による人種間における遺伝子発現の明らかな差はなく、本検査が日本人に適用可能であることを示唆している。</p> <p>多国籍共同前向き第三相無作為化臨床試験（TAILORx 試験）には、様々な人種および民族の患者が参加した。RS 11～25 の患者の予後予測と効果予測に関する無作為化結果は、自称アジア人の患者 272 人においても、白人、黒人またはヒスパニックで同様であり、これらの結果を日本人に外挿することが可能であることを支持している。</p> <p>以上の JBCRG-TR003 試験および TAILORx 試験により、RS を算出するための遺伝子発現量や RS 結果について明らかな人種差が確認できなかったことから、リンパ節転移の個数によらず海外臨床試験を日本人に外挿することは可能と考える。また、海外で行われた本検査の臨床的有用性を示した試験は、日本における乳がんの診断および治療水準と同等の医療環境において行われている。使用される内分泌治療薬および化学療法薬についても日本における標準治療とほぼ同様であり、これらのデータを本邦での評価に外挿することは可能と考える。</p> <p>機構見解：</p> <p>総合機構は、臨床評価報告書カテゴリー1「臨床的有用性を示す試験」の海外臨床試験における医療環境が本邦と同等であり、使用されている内分泌療法薬および化学療法薬についても本邦の標準治療と同等であることについて詳細な説明を求めた。</p> <p>申請者見解：</p> <p>乳がんの診療については各国がガイドラインを作成し、治療の標準化を行っているだけでなく、国際会議において、スクリーニング、診断に至るモダリティ、臨床および病理学的病期の決定について国際的なコンセンサスが得られている。カテゴリー1 に該当する海外臨床試験においては、使用された内分泌療法薬や化学療法薬は様々であり、各臨床試験を実施した時期の各国の標準治療が使用されている。時代の変遷とともに使用される薬剤や標準治療法の変更および承認の時差があるものの、日本を含め世界的におおむね同様の薬剤が使用されている。</p> <p>機構見解：</p> <p>総合機構は申請者の説明を踏まえ、海外臨床試験において様々な薬剤がその当時の標準治療に基づき使用されていることで RS の臨床的有用性を汎化的に評価できる</p>

と考えた。また、総合機構は、臨床評価報告書カテゴリ3「日本人で行われた試験」の主な臨床研究である JBCRG-TR003 試験において、リンパ節転移陰性患者のみを対象としているが、リンパ節転移の有無によらない結果であると解釈できるか、および日本人への外挿性の評価として評価項目が充足しているかについて申請者に説明を求めた。

申請者見解：

JBCRG-TR003 試験は、NSABP B-14 試験と同様に日本人においても RS が内分泌療法のみを受けた患者の転帰と相関するか否かを検証する試験であった。主要解析の結果、NSABP B-14 試験と同様に、低 RS 群は高 RS 群に比べて統計学的有意に遠隔再発リスクが低いことが検証された。また、RS 算出に用いられる 21 遺伝子および遺伝子グループの発現量についても NSABP B-14 試験結果と比較され、遺伝子発現プロファイルの類似性が確認された。RS を算出するための遺伝子の発現について人種差が認められなかったことおよび JBCRG-TR-003 試験により RS の予後予測能が検証されていることから、リンパ節転移の有無にかかわらず RS を日本人乳がん患者の予後予測に用いることは妥当と考える。

化学療法の効果予測能を検証するためには、化学療法の有無を無作為化し、予後情報を得る必要があるが、日本人においては検証されていない。その理由は、高 RS 患者における化学療法の上乗せ効果が既に海外で検証されており、改めて日本人でおこなうことが倫理的に困難であるためである。したがって、日本を含め、世界中のどの地域においても、同様の無作為化デザインを再現した臨床試験は今日まで行われていない。しかしながら、本検査による化学療法の効果予測能が検証されていることは国際的なコンセンサスとなっており、国内外のガイドラインにも本検査が化学療法効果を予測できることが記述されている。

結論として、日本人患者における化学療法の効果予測を直接評価する無作為化エビデンスはないものの、上述の理由から、日本人患者の化学療法の要否を判断する際の評価に、予後予測と効果予測の両方に関する海外での豊富な臨床データを外挿することができ、日本人における本検査の予後予測能は検証されているものと考ええる。

機構見解：

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいて、海外で実施された臨床研究（NSABP B-20 試験、SWOG 8814 試験および TAILORx 試験）の結果が引用され、本検査の使用を推奨していることも踏まえ、海外での臨床データを日本人患者に外挿し RS を日本人に適用することに関して特段の問題はないと判断した。

3. ハートフローFFRCT³

承認日	2016年11月14日（新医療機器）
企業	ハートフロー・ジャパン
類別	疾病診断用プログラム
一般的名称	循環動態解析プログラム
製品概要	冠動脈疾患が疑われる臨床状態の安定した患者に対し、冠動脈コンピュータ断層血管造影データを基にした数値流体力学解析をおこなうことにより FFRCT（Fractional Flow Reserve：冠血流予備量比）値を算出し、診断を支援するプログラム
海外データ活用に関する審査内容	<p>プレッシャーワイヤーにより測定される冠血流予備量比（FFR）に対する FFRCT 値の感度および特異度等の診断性能を検証するため、海外臨床試験が提出された。</p> <p><u>HFNXT 試験*にて本邦における本品の有効性および安全性を評価することの妥当性</u></p> <p>* HFNXT 試験：心臓カテーテル術で直接測定した FFR によって定義される閉塞性冠動脈疾患に対する FFRCT の診断性能を冠動脈コンピュータ断層血管造影（cCTA）と比較して評価することを目的として、日本、オーストラリア、イギリス、ドイツ、韓国、ラトビア、デンマークの7か国10施設において実施された前向き国際多施設共同臨床試験</p> <p>申請者見解： 国際共同臨床試験である HFNXT 試験には評価症例の 22.4%（57/254 例）に日本人が組み込まれた。FFRCT 値による診断性能の国内外差について、申請者は以下のように説明した。 Miyoshi らによる解析によると、HFNXT 試験と比較した cCTA 画像の特徴として、石灰化の指標である Agatston スコアの平均は、HFNXT 試験の全集団では 302、日本人集団では平均 593 であった。FFRCT 値が 0.80 以下だった症例は、HFNXT 試験の全集団で 42%（106/254 例）、日本人集団では 28%（16/57 例）であった。 FFRCT 値は CT 画像を解析することにより得られ、CT の画質は冠動脈内石灰化の程度等に左右されることが一般的に知られている。HFNXT 試験の全集団と日本人集団の結果に差が認められた原因として、石灰化の指標である Agatston スコア>400 の割合が、HFNXT 試験の全集団では 26%、日本人集団では 45%であることが影響している可能性が考えられた。 日本人を対象として診断性能を cCTA と比較したとき、患者毎および血管毎の解析共に、FFRCT の優越性が認められ、日本人集団における FFRCT の診断性能は、複数の人種が組み込まれた本試験の結果と比較して遜色があるとは考えられなかった。</p> <p>機構見解： 本品の適応とされる閉塞性冠動脈疾患が疑われる患者の診断および検査に関するガイドラインは、日欧米間で同等であり、診断検査結果は半定量的に示されるため、閉塞性冠動脈疾患における診断および検査に国内外の差分は認められない。cCTA 取得に関するガイドラインも日欧米で同等で、本品の解析性能に影響を及ぼす CT データの質も臨床試験参加国の間で大きな差はないと考える。したがって、本品の性能に大きな影響を及ぼしうる医療環境差はないと考える。一方、一般的に画質の低下をもたらす石灰化病変の割合が日本人では高いことから、人種差について検討する必要がある。カルシウムスコア 1000 を超えるような高度石灰化病変に対しては本品の診断性能が低下する懸念があるが、画質が受入れ要件に含まれていること、カルシウムスコア 100-400 と 400-1000 間で本品の診断性能に明らかな影響は認められず、日本人の平均カルシウムスコアが約 600 であることを踏まえると、平均的な日本人の石灰化病変が本品の性能に及ぼす影響は少ないと考える。 ただし、高度石灰化病変における本品の診断性能は低くなる可能性があることから、高度石灰化病変ではアーチファクトが発生する等 CT 画質の低下があり、解析不能となる場合もあることを、添付文書【使用上の注意】において情報提供する必要が</p>

	あると判断した。また、HFNXT 試験における日本人の成績については添付文書【臨床成績】にて十分に情報提供する必要がある。 以上を踏まえ、国際共同試験 HFNXT 試験を本申請のピボタル試験として、日本人における有効性と安全性の評価に用いることは妥当と総合機構は判断した。
--	---

参考文献

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書「BRACAnalysis 診断システム」. 2018-2-28.
[\[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2018/M20180420001/750740000_23000BZI00008000_A100_1.pdf\]](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2018/M20180420001/750740000_23000BZI00008000_A100_1.pdf) (Accessed Mar 2024)
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書「オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム」. 2021-6-11.
[\[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210818001/172283000_30300BZX00220_A100_2.pdf\]](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210818001/172283000_30300BZX00220_A100_2.pdf) (Accessed Mar 2024)
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書「ハートフローFFRCT」. 2016-9-21.
[\[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161031002/641250000_22800BZX00418000_A100_1.pdf\]](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161031002/641250000_22800BZX00418000_A100_1.pdf) (Accessed Mar 2024)

Appendix 2 : 行動変容を伴う疾病治療用 SaMD において考慮すべき心理的影響に関する議論

行動変容を伴う疾病治療用 SaMD の開発では、製品コンセプト、試験デザインおよびシャムアプリの検討等、様々な段階で心理的影響を考慮する必要がある。

本 TF では考慮すべき心理的影響として大きく分けて以下の3種類が存在すると思われる。

- (1) 疾病治療用 SaMD を使用するモチベーションに対する心理的影響（ホーソン効果^a、ピグマリオン効果^b）
- (2) 疾病治療用 SaMD 使用に伴いターゲットとしている症状以外の生活習慣を改善しようとする心理的影響（デイドロ効果^c）
- (3) 疾病治療用 SaMD が処方されたことによる治療効果に対する心理的影響（プラセボ効果）

(1) ホーソン効果、ピグマリオン効果

行動変容を伴う疾病治療用 SaMD において、想定した期間中製品を継続的に使用させることは効果発揮のためにも必要であり、一般的に開発企業は疾病治療用 SaMD を継続的に使用させるための心理的影響を最大化することを目指している。そのため当該心理的影響を喚起する機能は疾病治療用 SaMD の有効性を構成する機能の一部とも考えられる。

ホーソン効果やピグマリオン効果はいずれも効果への期待の存在が前提となる。臨床試験においてシャムアプリ等で盲検化を行うことで治療効果への期待が抑制されるため、いくら疾病治療用 SaMD が当該心理的影響を喚起する機能において患者へ働きかけたとしても効果が低減する可能性がある。当該心理的影響を低減させることは疾病治療用 SaMD の本来持ち得る効果を阻害し、過小評価することになる可能性がある。

(2) デイドロ効果

行動変容を伴う疾病治療用 SaMD のコンテンツ自体の有効性を評価するにあたっては、デイドロ効果は影響を考慮すべき心理的影響となり得るが、疾病治療用 SaMD のコンテンツ自体の有効性だけでなく、デイドロ効果の副次的な有効性等を含む臨床的な有用性を評価するにあたっては、デイドロ効果も疾病治療用 SaMD の効果の一部とも考えられる。デイドロ効果を排除する必要がある

^a ホーソン効果：信頼する治療者に注目されていると感じることで成果を上げようと行動の変化を起こす心理的効果

^b ピグマリオン効果：他者からの期待を受けることで期待に応えようと行動し、仕事や学習等の能力が向上するという心理的効果

^c デイドロ効果：一般的には、新たに手に入れた製品や価値に合わせて、持ち物や生活環境を統一させたくなる消費者行動心理を指すが、今回は SaMD の入手（使用）によりターゲットとしている症状以外の生活習慣を見直す心理行動を端的に説明する例として記載している

あるかは、開発しようとする疾病治療用 SaMD がどのような臨床的位置づけを目指すかに依存する。なお、ディドロ効果を排除する場合は、実施する試験の試験計画書において生活習慣の変更を禁止すること等で達成可能と思われる。

行動変容を伴う疾病治療用 SaMD は、医薬品と異なり、治療効果を発揮するためには基本的に患者の自助努力を必要とする。そのため特定の疾患を対象とした行動療法等であっても生活習慣全般の改善に向けた意識の向上が医薬品による治療よりも期待できるかもしれない。ディドロ効果は疾患治療用 SaMD ならではの価値の一つになり得る可能性があり、その意義や効果等についてはエビデンスを蓄積し、継続した議論が必要と思われる。

(3) プラセボ効果

製品の機能ではなく、治療提供や単に機器を操作したことによる心理的影響であるため、疾病治療用 SaMD 自体の有効性評価や疾病治療用 SaMD に付随する効果を含めた臨床的有用性評価にあたっては除外することが望ましいと思われる。ただし、評価項目が客観的なものであり使用者や評価者の心理的要因の介在の余地が可能な限り低い場合は、必ずしもシャムアプリを使用せずともプラセボ効果を回避することが可能と考えられる。

疾病治療用 SaMD において考慮すべき心理的影響については、SaMD の適切な評価や SaMD ならではの価値の検討のためにも今後更なる議論が必要と考える。上記はあくまで本 TF の検討結果だが今後の議論のきっかけになれば幸いである。