

行動変容を伴う医療機器プログラムに関する調査研究班における議論の概要

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

検討の経緯

- 背景

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

- 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

「行動変容を伴う医療機器プログラム分野 審査WG」の活動

新たな形態である行動変容を伴う医療機器プログラムについて課題・論点を抽出し、審査時の評価指標を作成する。

参考文献： 次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

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

令和2年度 行動変容を伴う医療機器プログラムに関する調査研究班報告書

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

行動変容を伴う医療機器プログラム

- 対象疾患

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

行動変容とは

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

✓心理療法

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

認知行動療法、認知療法、行動療法

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

行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標(案)の構成

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

参考資料

現在検討中の内容であり、最終案の内容は異なる可能性があります。

検討中の指標案で取り扱う行動変容を伴う医療用ソフトウェア

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

一次予防, 二次予防, 三次予防

一次予防

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

二次予防

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

三次予防

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

ADHD(注意欠如・多動症)治療用ゲームの例

FDA NEWS RELEASE

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

June 15, 2020

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

EndeavorRx

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

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

行動変容を伴う医療機器プログラムの評価の考え方は特殊なものか？

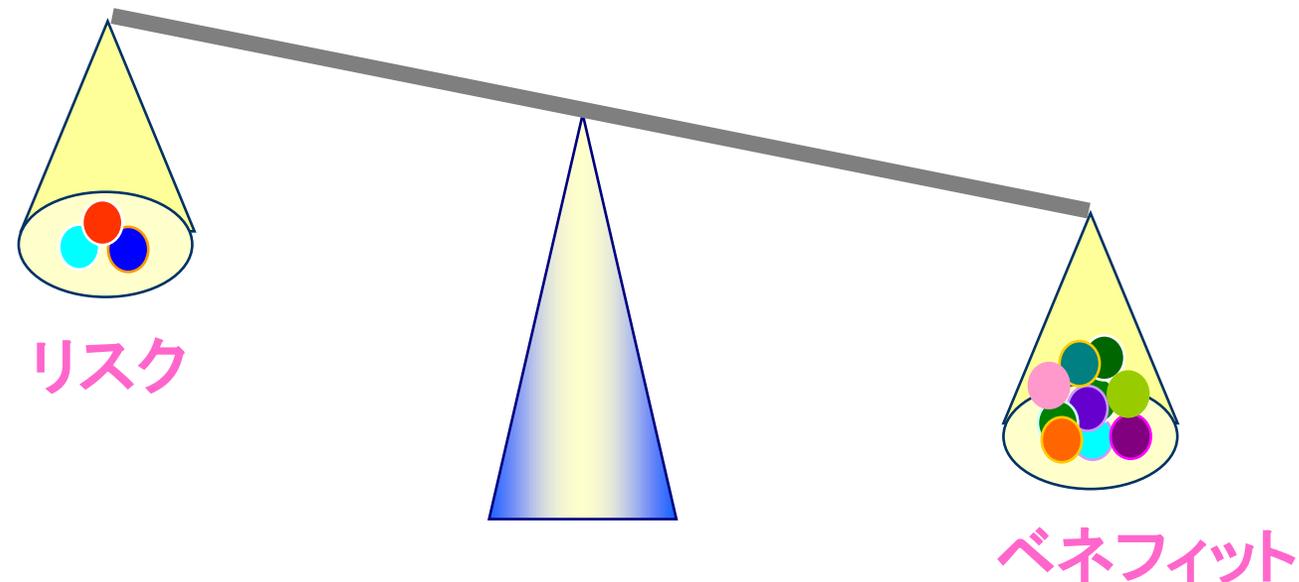
- 医療機器ソフトウェアである以上

① 有効性

② 安全性

③ 品質

の観点から評価されることは同様である。



評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項, (2) 明らかにすべき事項

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

有効性・安全性に影響する項目の分析の必要性

科学的根拠をもって明らかにする

- **心理療法等の根拠**は？

- ✓ 標準治療や治療ガイドラインに基づき、その有効性・安全性を説明する場合もある。
- ✓ 検証的臨床試験で有効性を確認する場合もある。

- **患者の行動変容を促す機能**はいかなるものか

- ✓ 治療の考え方は既存のものであるが、ソフトウェアの導入によりその実行がより行いやすくなる場合などがある。
- ✓ ユーザーインターフェースの重要性
 - 標準治療を行うことを容易にする、その頻度や適切性を向上するための、制御機構、ヒューマンインターフェースの存在
 - ユーザーインターフェースそのものが重要な治療機能を持つ可能性もある。

非臨床試験に関する事項

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

臨床評価

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

臨床評価に関する論点(1)

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

主観的評価: 本指標において、「主観的」とは被験者による直接の回答を記したものであり、自記式評価尺度とほぼ同一である。評価者が聴取した被験者の回答は、医学上の専門的知識をもつ評価者の判断が加わっており、「主観的」とは定義しない。

臨床評価に関する論点(2)

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

臨床評価に関する論点(3)

- プラセボ効果

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

臨床成績に影響する事項として考慮すべきもの

- **人種や文化的背景の影響**

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

- **開発時期や臨床試験が実施された年代の影響**

- ✓ 時代背景により、ソフトウェアがもたらす効果が異なる可能性がある。

- **患者の使用継続率に影響する要因（患者アドヒアランス）**

- ✓ ユーザーインターフェース

- フォント, メッセージ, 方言 etc

- ✓ ユーザインターフェースのカスタマイゼーションの影響

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

評価データの品質に関して

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

データの信頼性の担保という観点からの課題がある。

主観的評価：本指標において、「主観的」とは被験者による直接の回答を記したものであり、自記式評価尺度とほぼ同一である。評価者が聴取した被験者の回答は、医学上の専門的知識をもつ評価者の判断が加わっており、「主観的」とは定義しない。（再掲）

安全性評価に関して

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

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

市販後調査

- 一部変更承認申請の取り扱い
 - ✓ ユーザーインターフェースの改造は、効果発現原理から考えて、ソフトウェアの有効性・安全性に影響を与えるのか？
 - ✓ 根拠となる診療ガイドラインに変更があった場合、当該プログラムの有効性・安全性に影響があるのか？
 - 新たな臨床評価を必要とする変更であれば、臨床試験を実施する必要がある。
 - ✓ 変更計画確認手続き制度 (Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice, IDATEN) の活用

まとめ

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

おわりに

- 本年度末に次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業「行動変容を伴う医療機器プログラム分野 審査WG」の成果として

「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標(案)」

を公表する予定です。