

SaMD リバランス通知（二段階承認） の積極的活用かつ適正な利用促進に向けた 想定事例集

（疾病治療用プログラム医療機器）

～SaMD 開発の促進とデジタル医療の普及に向けて～

2024 年 9 月 17 日

日本デジタルヘルス・アライアンス（JaDHA）

デジタル治療に適した臨床評価基準・承認要件の新区分検討ワーキンググループ

目次

第1. はじめに	5
1-1. まえがき.....	5
1-2. 背景.....	6
第2. SaMD リバランス通知（二段階承認）の概要について	8
2-1. SaMD リバランス通知（二段階承認）とは.....	8
2-2. 利用にあたっての留意点.....	9
2-2-1. 医療機器開発における現行の規制制度.....	9
2-2-2. SaMD リバランス通知（二段階承認）の利用における留意点.....	10
①類似製品の開発及び承認状況の確認.....	10
②1 段階承認時の標榜.....	11
③有効性に対する蓋然性.....	12
④診療報酬.....	12
⑤シャムアプリ.....	13
⑥RWD の活用.....	14
2-2-3. SaMD リバランス通知（二段階承認）を利用する上での開発戦略.....	14
第3. 治療用プログラム医療機器の想定事例	16
3-1. 想定事例集の参照にあたって.....	16
3-2. 治療用アプリの想定事例集リスト.....	16
3-3. 治療用アプリの想定事例の詳細（15 事例）.....	19
3-3-1. 想定事例①【部分的な症状の改善】	
: 社交不安症の治療を目的とした認知行動療法アプリ.....	19
3-3-2. 想定事例②【対象施設の限定】	
: 神経性やせ症（摂食障害）の治療を目的とした認知行動療法.....	21
3-3-3. 想定事例③【標準治療群】	
: うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ.....	23
3-3-4. 想定事例④-1【使用期間の限定】	
: 統合失調症に対する認知行動療法アプリ.....	25

3-3-5. 想定事例④-2【対象集団の限定】	
：統合失調症に対する認知行動療法アプリ	27
3-3-6. 想定事例⑤【部分的な症状の改善】	
：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ.....	29
3-3-7. 想定事例⑥【3群比較】	
：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ.....	31
3-3-8. 想定事例⑦【1段階目の有意水準の緩和】	
：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ.....	33
3-3-9. 想定事例⑧【前後比較試験】	
：糖尿病性腎症の治療を目的とした認知行動療法アプリ	35
3-3-10. 想定事例⑨【前後比較試験】	
：過活動膀胱の治療を目的とした行動療法アプリ	38
3-3-11. 想定事例⑩-1【全ての指標で改善傾向】	
：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ	40
3-3-12. 想定事例⑩-2【部分的な症状の改善】	
：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ	42
3-3-13. 想定事例⑩-3【対象集団の限定】	
：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ	44
3-3-14. 想定事例⑩-4【海外臨床データ】	
：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ	46
3-3-15. 想定事例⑩-5【海外臨床データ】	
：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ	48

第4. 最後に..... 50

4-1. 今後に向けて	50
4-2. 事例集作成メンバー等	51

● 本文書の説明と謝辞

本文書は、日本デジタルヘルス・アライアンス（以下、JaDHA）と一般社団法人日本医療機器産業連合会（以下、医機連）にて共同検討の上、作成したものである。JaDHA WG1にて「治療用プログラム医療機器に関する事例集（本書）」を、医機連 プログラム医療機器規制対応 SWG 傘下の二段階承認制度検討 TFにて「診断用プログラム医療機器に関する事例集」をそれぞれ作成した。後者については、医機連 HP を参照頂きたい。

本文書の作成にあたり、厚生労働省医薬局医療機器審査管理課および医薬品医療機器総合機構（PMDA）プログラム医療機器審査部の皆様には、意見交換や内容のレビュー等、多大なる御協力を賜りましたことを、心より感謝申し上げます。本事例集が SaMD リバランス通知（二段階承認）の適切な利用促進、ひいては本邦の SaMD 開発の一助になれば幸いである。

医機連 HP リンク： 医療機器に関する周知事項等

[\(https://www.jfmda.gr.jp/activity/well-known-matters/\)](https://www.jfmda.gr.jp/activity/well-known-matters/)

本事例集に掲載したリンクは 2024 年 9 月 17 日時点のものであり、リンクが途切れた場合は御了承いただきたい。

第1．はじめに

1-1. まえがき

本書は、近年注目を集めているプログラム医療機器（Software as a Medical Device：本書では以下、SaMD）の早期開発を推進するために発出された「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」（以下、「SaMD リバランス通知」）（2023/11/16）に対する想定事例集である。作成にあたり規制当局と業界団体で意見交換を重ね、活用における留意点をまとめている。JaDHA では治療系 SaMD の事例を、医機連では診断系 SaMD の事例を連携の下、それぞれ作成した。SaMD を開発中、あるいは開発を目指す企業の開発戦略の一助になれば幸いである。今後、実際の活用実績の蓄積や新しいタイプの SaMD の登場に合わせ、適宜、更新できればと考えている。

なお、掲載されている事例はあくまでも想定上のものであり、当局の見解を含め確約されたものではない事にご注意いただきたい。実際に二段階承認を活用するにあたり、個別の事由に応じて、適宜、規制当局と相談の上、ご判断いただくものと理解している。

また、「SaMD リバランス通知」に関する質疑応答集（以下、「SaMD リバランス通知 QA」）（2024/6/12）が発出されており、関連制度との違いや利用における留意点がまとめられているので、こちらも参照されることをお奨めする。

● 本書における SaMD の定義：

本書では、医療目的において、ソフトウェア単体で機能するプログラムを、総じて「プログラム医療機器」もしくは「SaMD と呼ぶ事とする。また、ハードウェアの医療機器に組み込まれたプログラム（Software in a Medical Device：SiMD）と区別する場合もあるが、本書においても同様に両者を区別する。

なお、Software as a Medical Device（SaMD）という言葉は、2013年にIMDRF（国際医療機器規制当局フォーラム）で提唱され、「ハードウェアの医療機器の一部であることなく、一つ以上の医療目的のために使用されることを意図したソフトウェア」とされる。すなわち、SiMDは含まれない。一方、本邦においては、プログラム単体で流通する医療機器製品を「医療機器プログラム」と呼び、それに加え、ハードウェアの医療機器に組み込まれたプログラム、およびプログラムを記録した記録媒体も含め、広く「プログラム医療機器」と呼ぶ。

従って、本書における SaMD の定義は、本邦における「医療機器プログラム」を指す。

参考資料：

「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」（SaMD リバランス通知, 2023/11/16）
(<https://www.pmda.go.jp/files/000265514.pdf>)

Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions (imdrf.org) (2013/12/9)

(<https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-131209-samd->

[key-definitions-140901.pdf](#))

「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」に関する質疑応答集（SaMD リバランス通知 QA, 2024/6/12） (<https://www.pmda.go.jp/files/000269091.pdf>)

1-2. 背景

デジタルヘルスは、高齢化や医療・介護ニーズの増大、医療提供体制の地域格差等の課題を背景に近年、注目されている分野である。デジタルヘルス技術の急速な進歩により革新的な新規技術が次々と創出されており、大きな期待が寄せられている。AI による診断やデジタルバイオマーカー（dBM）、ウェアラブル測定器の開発、それらを組み合わせた分散化臨床試験（Decentralized Clinical Trials : DCT）の実現など、医療の在り方が大きく変わろうとしている。SaMD もその 1 つであり、医療の効率化や治療選択肢の拡充に加え、従来の医薬品や医療機器では満たされないアンメットメディカルニーズ（以下、UMN）への期待が高まっている。例えば、診療と診療の間を埋める常時モニタリングや、医薬品に比べて低侵襲性で副作用が出にくいなどのメリットがある。

一方、新規技術であるが故に現行の薬事規制が適さないケースも顕在化し始めており、国際的にも多様な取り組みが試行されている。米国では Digital Health Innovation Action Plan（2017）として事前承認制度

（Precertification Program、2022 年中止）が試行された他、コロナ禍において未承認の精神疾患 SaMD の使用許可（Enforcement Policy for Digital Health Devices For Treating Psychiatric Disorders During the Coronavirus Disease 2019（COVID-19）Public Health Emergency）が下りている。また英国では NICE より EVIDENCE STANDARDS FRAMEWORK FOR DIGITAL HEALTH TECHNOLOGIES が発出され（2019）、SaMD に求められるエビデンスレベルが 3 階層 4 区分で定義された。そして最も挑戦的な取り組みとして、ドイツではデジタルヘルスケア法（2019、DVG）に基づき、DiGA Fast Track 制度が施行され、着実に治療用の SaMD（Digital Therapeutics：以下、DTx）が普及している。この制度は申請から 3 ヶ月以内で承認される迅速承認と、有効性（ポジティブケア効果）が証明されていなくても安全性や機器の品質等の一定の条件を満たせば DiGA ディレクトリ（ドイツにおける DTx の承認リスト）に暫定的に追加される特徴がある。ポジティブケア効果は原則、仮登録から 1 年以内に示す必要があり、達成できた場合に本登録となり、未達の場合は削除（取り消し）される。同様にベルギーでは mHealth Belgium によるアプリの機能に応じた 3 段階の「検証ピラミッド」による承認ステップが設定された。フランスもこれに続く形でデジタル早期サポート（Prise en charge anticipée numérique : PECAN, 2023）を開始した。

本邦でも骨太の方針で SaMD の開発促進が掲げられ、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課より「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略」（DaSH for SaMD, 2020）が発表され、SaMD の特性を踏まえた審査制度・体制の確立が進められた。さらに、SaMD の更なる実用化と国際展開を目指し、厚生労働省と経済産業省が共同で同パッケージ戦略の第 2 弾（DaSH for SaMD2, 2023）を発表した。その中で新たな施策の 1 つとして、SaMD の二段階承認の考え方の整理及び公表・承認事例の公表が掲げられた。二段階承認の在り方に関しては産官学の集中的な対話の中で、「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（以下、「SaMD 開発ガイダンス」）、2023 年」が示され、法改正を伴わない早期の制度実現の観点から、「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」（以下、「SaMD リバランス通知」）が 2023 年 11 月 16 日に発出された。

参考資料：

「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略」(DaSH for SaMD, 2020/11/24)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000761867.pdf>)

「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略 2」(DaSH for SaMD2, 2023/9/6)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001142990.pdf>)

「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」(SaMD 開発ガイダンス, 2023/5/29)
(<https://www.pmda.go.jp/files/000252822.pdf>)

「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 (第二版)」(SaMD 開発ガイダンス第二版, 2024/6/5) (<https://www.pmda.go.jp/files/000269089.pdf>)

第2. SaMD リバランス通知（二段階承認）の概要について

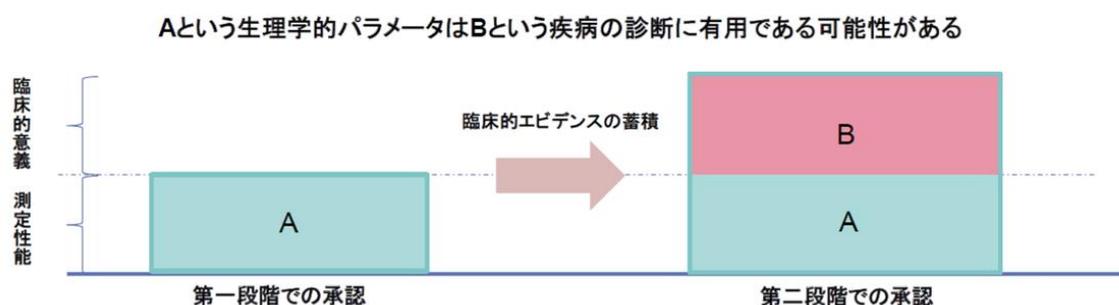
2-1. SaMD リバランス通知（二段階承認）とは

SaMD リバランス通知は、SaMD の特性を踏まえた効率的な開発及び薬事承認を目的とした二段階承認について、その取扱いや運用を明確化した通知である。SaMD は、有体物たる医療機器に比べ侵襲性が低く相対的に安全性が高い事や、技術進歩や臨床現場のニーズに対応した改良や性能向上が頻回かつ持続的に行いやすい等の特性が想定される。このような特性を活かし、市場へ早期に投入し、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を収集し、製品価値を磨いていく効率的な開発及び薬事承認を実現することを目的に、同通知が発出された。（「SaMD リバランス通知」, 2023/11/16）

SaMD リバランス通知の中では、3 系統の SaMD について触れられており、以下に簡単に説明する。また、今後、新しい機序の SaMD が開発された場合は、適時、更新されるものと思われる。実際の開発戦略を練る上で、どの系統に該当するのか判断が難しい場合は、PMDA と事前に相談する事が望ましい。

1. 疾病診断用 SaMD :

臨床的意義の確立していない生理学的パラメータ等に関して、非臨床試験や機械的な性能試験等により示される範囲に限定した使用目的で第 1 段階承認を取得し、市販後の臨床的エビデンスの蓄積により臨床的意義が確立した段階で、第 2 段階の承認を取得する開発戦略。



（出典：SaMD 開発ガイダンス）

図 1. 疾病診断用 SaMD の二段階承認イメージ

2. 疾病治療用 SaMD :

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、**特定の症状緩和又は状態改善等**が探索的治験成績等に基づき、**一定の有効性が蓋然性をもって確認できる範囲に限定**した使用目的で第 1 段階承認を取得し、市販後に臨床的エビデンスが確立された後に、第 2 段階承認を取得する開発戦略。

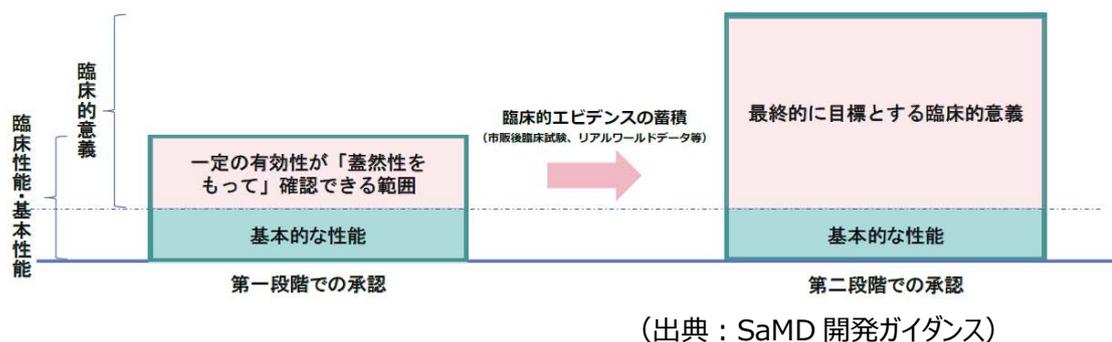


図 2. 疾病治療用 SaMD の二段階承認イメージ

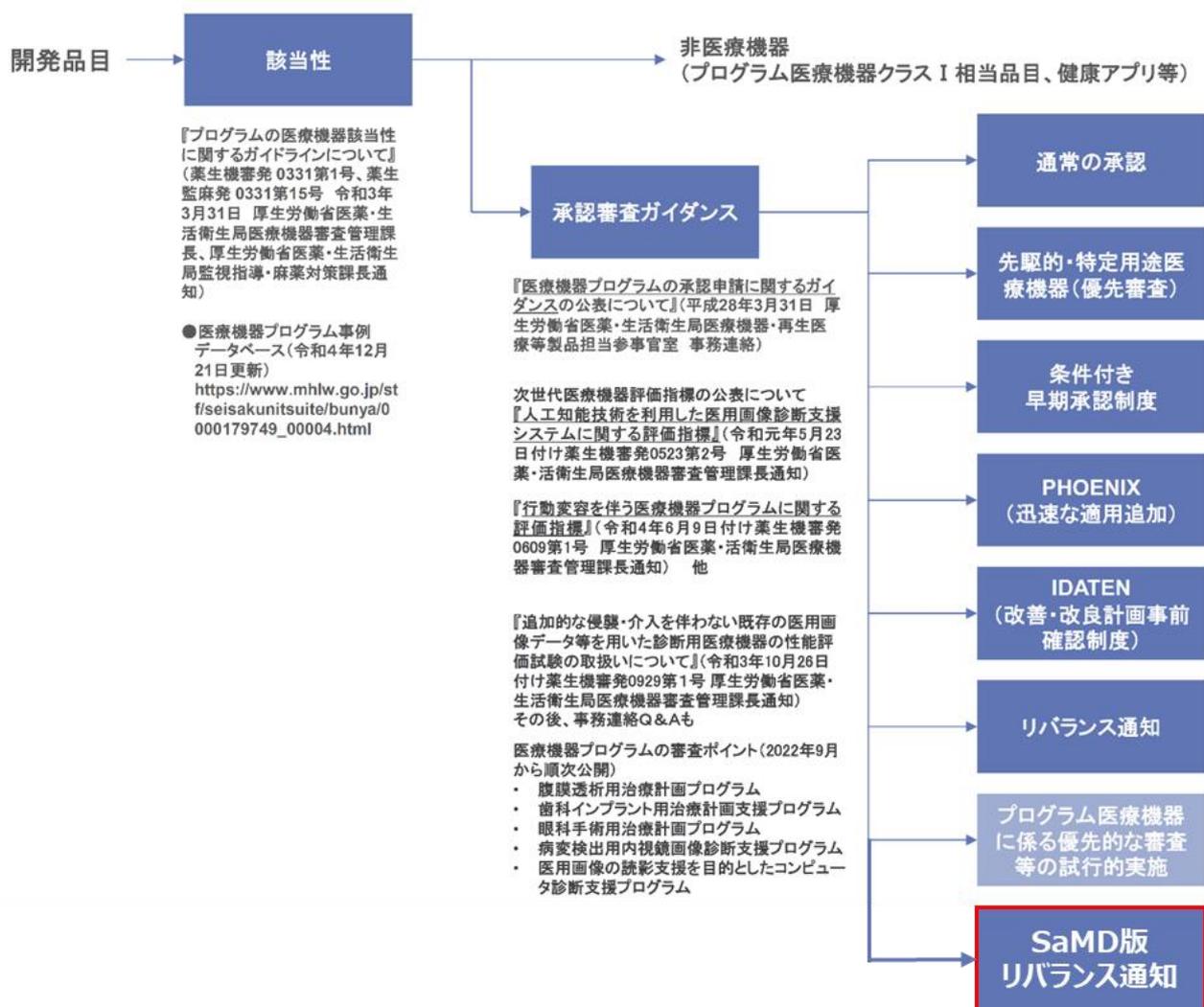
3. 疾病予防用 SaMD :

健康増進等の一次予防に関するプログラムは SaMD に該当しないものの、二次予防（重症化予防等）や三次予防（リハビリテーションなどの予後改善等）に関するものは診断用、あるいは治療用 SaMD に該当する可能性が考えられる。現時点では該当する製品がないため、今後の開発や承認実績等の進展により体系的な整理が進むものと期待される。

2-2. 利用にあたっての留意点

2-2-1. 医療機器開発における現行の薬事承認制度

本邦における医療機器の薬事承認制度を下記に示す(図 3)。各制度の詳細は「SaMD 開発ガイダンス」に体系的にまとめられているので、そちらを参照していただきたい。御覧の通り、SaMD リバランス通知は多様な医療機器の開発戦略の 1 つであり、SaMD の開発に当たり、開発コンセプトや当該製品の臨床的位置づけを十二分に考慮した上で、適切な開発選択肢を選ぶことが重要である。



(出典：SaMD 開発ガイダンスより引用し、JaDHA WG1 で一部改変)

図 3. 現行制度における医療機器の開発選択肢

次項 2-2-2. で、SaMD リバランス通知を利用する上で留意すべき点を記載する。

2-2-2. SaMD リバランス通知（二段階承認）の利用における留意点

上述したように、SaMD リバランス通知は SaMD の特性を踏まえた段階的承認プロセスである。当然のことながら本通知の利用に際して、いくつかの制限もある。主だった留意すべき事項を下記にまとめるので、SaMD リバランス通知の利用にあたって参考にしていただきたい。また、当該通知に関する質疑応答集（SaMD リバランス通知 QA）が厚生労働省より発出されているので、そちらも併せて参照する事をお奨めする。

① 類似製品の開発及び承認状況の確認

申請品目と同様の使用目的又は効果の範囲である医療機器又はプログラム医療機器が**第 2 段階承認**を取得し、臨床現場で使用されている場合には、**原則、二段階承認は適用されない**。臨床的により精緻な情報が

期待されるためである。しかしながら、今後の臨床ニーズの変化や多様な製品特徴を有する SaMD の開発によっては対象となる場合も想定されるため、**判断に迷う時は PMDA に相談する事が望ましい**。

なお、SaMD リバランス通知 QA の問 7 及び 8 にて、複数の類似製品が開発されているケースへの質疑があるので紹介する。

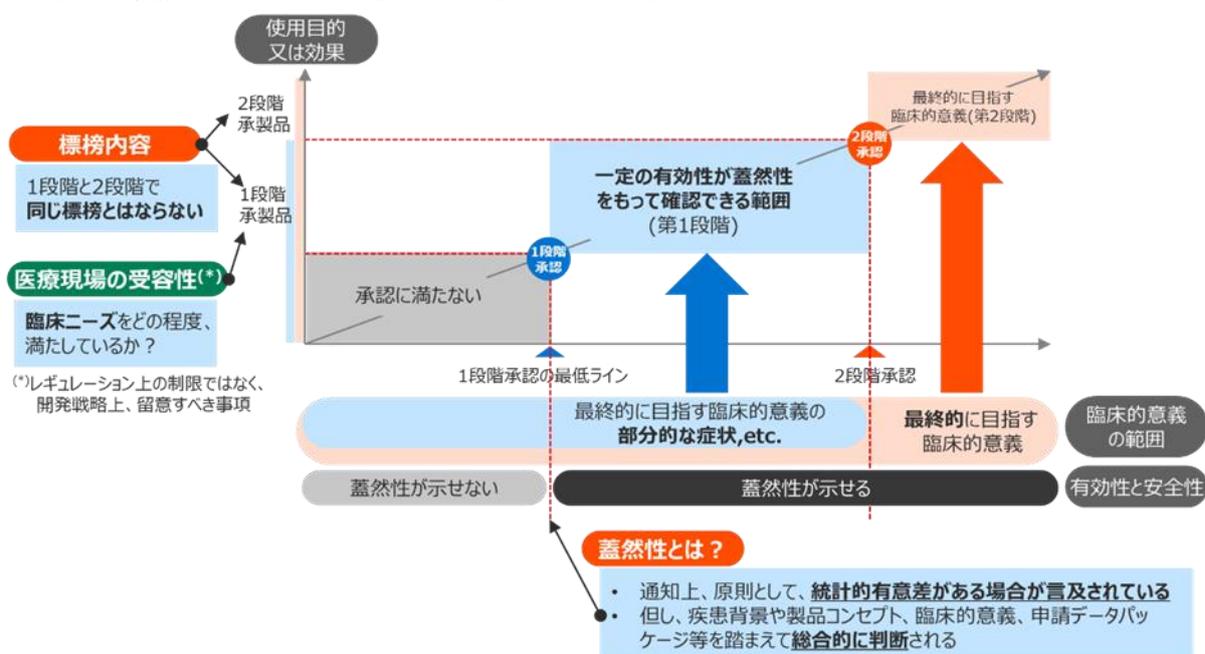
・先行する 1 段階承認取得済みの製品が 2 段階承認を取得するまでは、類似の別製品も 1 段階承認の製造販売承認申請が可能である。

・先行する特定の製品が 2 段階承認を取得した場合でも、他の類似製品が 1 段階承認済であれば、2 段階承認の取得は可能である。その際、一変申請の取り扱いに関しては PMDA と相談する事。

② 1 段階承認時の標榜

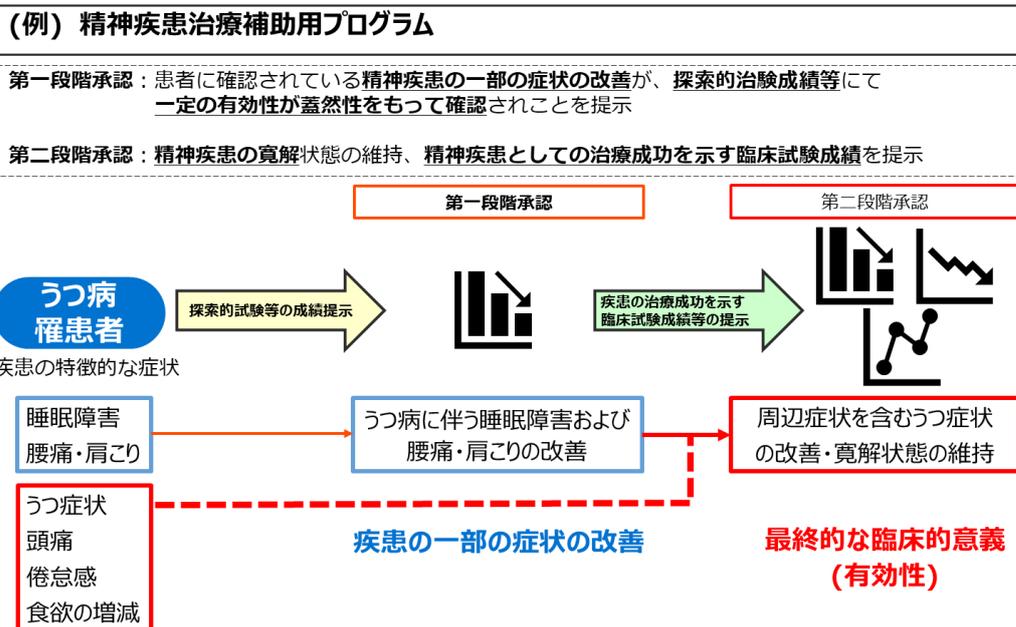
1 段階承認時に標榜できる「使用目的又は効果」は、最終的に目指す臨床的意義の内、特定の症状緩和等に対し一定の有効性が蓋然性をもって確認できる範囲に限定されている。従って、**1 段階承認時と 2 段階承認時では、同じ「使用目的又は効果」とはならない**。図 4-1,2 を参照。

1 段階承認時の標榜が医療現場におけるニーズをどの程度、満たしているかどうか（医療現場の受容性）は、本通知の利用を検討する上で重要な要素の 1 つである。このような状況も踏まえ、SaMD リバランス通知 QA の問 6 にて、開発中に得られた試験成績等を踏まえて、通常の治験計画から二段階承認を利用した開発計画への変更、もしくは二段階承認を利用した開発計画から通常の治験計画への変更が可能であるとされている。1 段階の結果に応じた柔軟な対応が可能となる点も、SaMD リバランス通知のメリットと言える。いずれにしても、開発計画の変更の際、PMDA と十分に相談する事が望ましい。



(出典：SaMD 開発ガイダンスを参考に JaDHA WG1 で作成)

図 4-1. SaMD リバランス通知における標榜範囲



出典：令和4年度プログラム医療機器の特性を踏まえた薬事承認制度の運用改善検討事業報告書「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」P.36【事例5】を
改変 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T23053010080.pdf>

(出典：規制改革推進会議 健康・医療・介護 WG(2023年12月25日) JaDHA 提出資料)

図 4-2. SaMD リバランス通知における標榜範囲 (想定例)

③ 有効性に対する蓋然性

有効性に対する蓋然性の判断は、疾患背景や製品コンセプト、臨床的意義、申請データパッケージ等を踏まえて総合的に判断されるため、個別の判断に成らざるを得ない。SaMD リバランス通知 QA の問 18 で、「蓋然性の定義」および「一定の有効性が蓋然性をもって確認できる」という表現への質問がある。前者に対しては、一律の定義が困難であり、ケースバイケースという事である。後者に対しては、探索的治験成績等において、原則として、統計的有意差がある場合が言及されているが、必ずしもこの限りではないと考えられる。規制当局と業界の対話の中で慎重に意見交換を重ねた結果、蓋然性を画一的な基準に落とし込む事は、多様な開発戦略の可能性をかえて狭めてしまうと判断し、最終的には事案毎に個別相談すべきと結論付けた。とは言え少しでも予見性を高める目的で、業界から想定事例集を作成すべきと考え、本事例集の作成に至った。事例集を参考の上、まずは PMDA に相談される事を推奨する。

④ 診療報酬

● 二段階承認に関する事項

・1 段階承認を得た SaMD の製造販売業者は、**当該 SaMD の使用を、保険外併用療養費制度のうち評価療養の対象とすることについての申請が可能**である。

・2 段階承認後は、用途や使用目的、使用形態等に応じて、診療報酬上の評価がなされる。

従って、**二段階承認を利用する場合、上述の 1 段階承認時の標榜内容と臨床ニーズに加え、保険外併用**

療養である事を勘案の上、開発および販売戦略を策定する事が重要である。

また、**薬事承認と保険適用は異なる観点で評価される**ため、開発計画策定（対象疾患、対象疾患の診断・治療の現状、製品の位置づけ、非臨床・臨床データパッケージ等）の段階で、PMDA だけでなく、厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課にも併行して相談する事が望ましい。なお、PMDA に設置されている「SaMD 一元的相談窓口」より、医療保険に関して相談を申し込むことも可能である。

- ・薬事承認：当該製品の**有効性と安全性、品質を科学的に審査**し、承認拒否事由に該当しないことを判断する。
- ・保険適用：**患者への有用性に加え、経済性、普及性、その他社会的必要性等**を評価する。

参考資料：令和 6 年度 保険医療材料制度改革の概要（厚生労働省保険局医療課）

(<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/001251540.pdf>)

●用語の説明

- ・保険外併用療養費制度：一定のルールの下で、保険診療と保険外診療の併用を認める制度。評価療養、患者申出療養または選定療養の場合に、入院基本料などの保険適用部分について、保険外併用療養費が支給される。
- ・評価療養：先進医療などの高度な医療技術を用いた療養などであって、保険導入のための評価が必要なものの。
- ・選定療養：特別の療養環境の提供など、被保険者の選定に係る療養。

⑤ **シャムアプリ**

シャムアプリとは、アプリ本体の有効性に関わる機能等を削除したソフトウェアを指す。医薬品の開発で用いられるプラセボ薬に相当し、精神疾患など、プラセボ効果やホーン効果大きい領域では RCT の対照群として推奨される。しかしながら、シャムの特性上、盲検性を維持しつつ、有効性に係る機能を完全に削除する事は一般的に困難とされている。アプリのアルゴリズムにもよるが、例えば行動変容系の治療用アプリの場合には機能削除と盲検性確保の度合いがトレードオフの関係にある。そのため、RCT を実施する場合は、シャムアプリの完成度と盲検性の維持ができる試験デザインを慎重に検討する必要がある。加えて、二段階承認の場合、1 段階承認製品が市場に流通する事から、2 段階試験時の盲検性確保はさらに困難になると予想される。従って、シャムの完成度と盲検性の維持を勘案するとともに、アプリの臨床的位置づけ（既存治療への優越性や非劣性を示すのか、あるいは代替なのか等）を十分検討した上で、個別事例毎に PMDA と相談する事が望ましい。

参考資料：次世代医療機器評価指, 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>)

⑥ RWD の活用

RWD の活用促進は国際的にも議論が活発化しており、各国規制当局からガイダンスが出されている。SaMD 開発ガイダンス（第二版）でも RWD 活用例として、特定臨床研究や臨床評価報告書等が挙げられている。薬事承認申請に用いる場合には、医療機器 GCP 省令は適用されないが、申請データの正確性、完全性・一貫性および保存性が必要となる（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（以下、施行規則）」の第 114 条の 22）。現時点では、医薬品においては癌や希少疾患等の領域でレジストリを用いた外部対照群としての活用など限定的である。一方、医療機器においては外部対照群としての活用のみならず、適応拡大における臨床試験の代替の活用事例も認められる。今後、対象となるレジストリの拡大や、レジストリ以外の RWD への展開可能性も含め、産官学での検討が進むものと予想され、SaMD 開発への積極的な利用に期待したい。

参考資料：

「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（第二版）」（SaMD 開発ガイダンス第二版, 2024/6/5）（<https://www.pmda.go.jp/files/000269089.pdf>）

「レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について」（事務連絡, 2022/9/14）

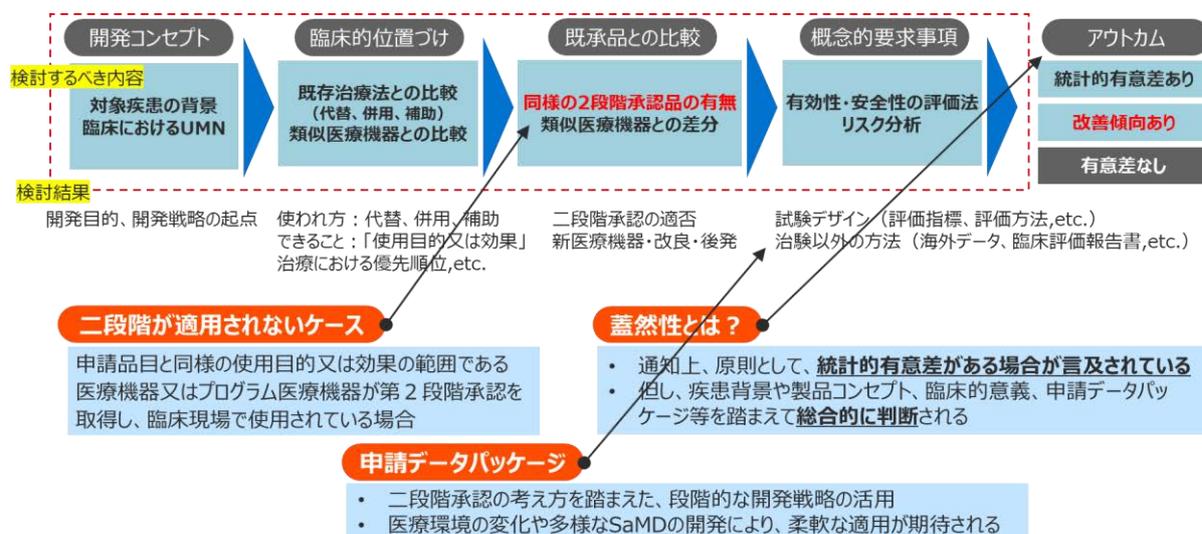
（<https://www.pmda.go.jp/files/000248365.pdf>）

「レジストリ又は医療情報データベースのデータを医療機器の承認申請、使用成績評価申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について」（事務連絡, 2024/5/29）

（<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T240603I0010.pdf>）

2-2-3. SaMD リバランス通知（二段階承認）を利用する上での開発戦略

医療機器の開発戦略の策定スキームを下記に示す（図 5）。一部、SaMD リバランス通知を活用する上での留意点を記載している。各ステップの詳細は、SaMD 開発ガイダンス（2.2 承認審査の観点を踏まえた開発戦略を考えるための一般的考え方）に分かりやすく記載されているので、そちらを参照されることをお勧めする。繰り返しになるが、SaMD リバランス通知の対象品は、原則、同様の有効性又は効果を示す類似製品が 2 段階承認されていないことが条件となる。また、蓋然性に関しても、試験結果だけでなく臨床的意義や位置づけを含め総合的に判断されるものなので、各検討ステップを明確にする事は極めて重要である。開発方針を整理した上で、PMDA との相談を推奨する。



(出典：SaMD 開発ガイダンスを参考に JaDHA WG1 で作成)

図 5. 開発戦略策定の流れ (SaMD リバランス通知の活用)

第3．治療用プログラム医療機器の想定事例

3-1. 想定事例集の参照にあたって

想定事例として、15 事例を掲載する。「2-2-2. 利用における留意点」に則して作成しており、SaMD リバランス通知（二段階承認）を検討する上で参考になれば幸いである。なお、いずれも想定上のものであり、当局コメントを含め、確約されたものではない事にご注意いただきたい。今後、SaMD の開発実績の蓄積や、技術開発動向、さらに各疾患の診療ガイドラインの改訂等により判断基準が変化・最適化するものと認識している。

3-2. 治療用アプリの想定事例集リスト

想定 15 事例を一覧にまとめた（表 1,2）。

表 1:治療用アプリの想定事例集リスト (1) (出典: JaDHA WG1 作成)

想定事例No.	治療用アプリ	目的 (想定ケース)	1段階 (使用目的/試験デザイン/アウトカム)	2段階 (使用目的/試験デザイン/アウトカム)	本事例のポイント	JaDHA見解	当局コメント
1	社交不安症の認知行動療法アプリ	有意差の示せた範囲で「部分的な症状の改善」で1段階承認	「部分的な症状」の改善 ===== アプリ単独療法 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目に、対象疾患の周辺症状に対する有効性を示し、その「部分的な症状の改善」で承認を取得。2段階目で主要評価項目の有効性を示し、「当該疾患の症状改善 (治療補助)」で承認をとる事例。 1段階目の標榜は、有意差を示せた評価指標に応じて当局と相談。 精神疾患かつ主観的評価指標であることから、対照群をシャムとした。 	二段階承認の考え方に則した事例であり、適用可能と想定。	1段階目の製造販売承認申請前に実施した探索的治験において、SCOP、あるいはGAD-7スコアに関する統計的有意差が示されている場合、当該結果及び安全性等のデータを踏まえ1段階目の製造販売承認を検討することは可能。
2	神経性やせ症の認知行動療法アプリ	<ul style="list-style-type: none"> 施設限定で早期に1段階承認を取得し、2段階目で施設制限の解除 シャム作成難易度を踏まえ、1段階はvs未治療群 	「限定施設」における治療 ===== アプリ単独療法 非盲検RCT 未治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	「限定施設」の解除 ===== アプリ単独療法 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目は「限定施設」で承認取得→2段階目に「適正施設の拡大、あるいは施設制限の解除」で承認取得 シャムの作成難易度を踏まえ、1段階目は「客観的指標を用いて未治療群を対照」に治験を実施し市場投入を早める。精神疾患であることから、2段階目にシャム対照による二重盲検RCTで承認 	現行法では施設限定の解除は二段階の考え方に馴染まないと認識している。しかしながら、副作用リスクの低いSaMDに関しては、医療ニーズを踏まえ、二段階承認を適用し、早期の医療アクセスの実現について相談したい。	施設等の限定は、安全性に関する治験成績を踏まえて、関連学会に協力をいたしたなかで、適正使用指針(施設基準、医師基準等)にて議論されることになる。なお、1段階目承認であったとしても、治験成績の一般化可能性は説明することが必要。
3	うつ病の認知行動療法アプリ	<ul style="list-style-type: none"> シャム開発の難易度を踏まえ、1段階目はvs標準治療群 客観的評価指標でバイアス低減。 	「標準治療と比較した最終標榜」 ===== add on 通常治療 非盲検RCT 通常治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== add on 通常治療 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 適切なシャムの開発難易度を踏まえ、1段階目は「客観的指標を用いて標準治療群を対照」に治験を実施し市場投入を早める。 精神疾患であることから、後述でシャムを複製し、シャム対照による二重盲検RCTで2段階承認。 	試験デザイン等の工夫により、標準治療対照群に対する妥当性を説明できれば適用可能と想定。妥当性の度合いにより、2段階目も標準治療群で実施可能かPMDAと相談しておく。1段階目の標榜は要検討。	開発難易度にかかわらず、症状を主観的指標で評価する場合、プラセボ効果やホーンソンの効果等の心理的影響を考慮し、対照群としてコントロールアプリ等を設定することが必要。なお、開発困難等の理由によりコントロールアプリ等を設定しない場合は、治験において得られた対照群成績の妥当性を説明することが必要。
4-1	統合失調症の認知行動療法アプリ	アプリの有効性持続期間を限定した2段階承認	「使用期間を限定した治療」 ===== add on 薬物治療 非盲検RCT 通常治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	「限定使用期間」の解除 ===== add on 薬物治療 非盲検RCT 通常治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目は治療期間を短くして、早期に承認取得を目指す(使用期間の制限付き)。2段階目で再発を含む長期有効性を確認し、使用期間の制限解除を目指す PANSS合計スコアは、統合失調症の薬剤の治験においても主要評価項目として用いられる客観的評価尺度。客観的評価指標を用いる事で、通常治療群に対するバイアスを低減。 	現行法では使用期間の変更は二段階承認の考え方に馴染まないと認識している。しかしながら、副作用リスクの低いSaMDに於いては、医療ニーズを踏まえ、二段階承認を適用し、早期の医療アクセスの実現について相談したい。	異なる対象者に対しては、SaMD版リバランス通知適用製品と言えるかは注意が必要 (再発患者への適用は適用拡大の承認事項一部変更申請と理解される)。また、治療法としての臨床的意義を示したうえで、2段階目の承認を取得することになること、1段階目に向けて実施する探索的治験において8週間のデータのみを取得することが適切であるが、検討が必要。なお、使用期間は、治験成績を踏まえて承認審査において使用方法に設定する必要がある。
4-2	統合失調症の認知行動療法アプリ	(有効性持続期間が臨床上の制約である場合、) 1段階目の標榜に急性期と限定する事例	「急性期に限定した治療」 ===== add on 薬物治療 非盲検RCT 通常治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	「再発を含む使用期間」の解除 ===== add on 薬物治療 非盲検RCT 通常治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 急性期のような速やかに症状を改善させる必要がある場合には、急性期患者に限定した評価で1段階承認となる事例。 1段階目は治療期間を急性期に限定して、早期に承認取得を目指す(急性期の患者に限定)。2段階目で再発を含む長期有効性を確認し、急性期限定の制限解除を目指す。 PANSS合計スコアは、統合失調症の薬剤の治験においても主要評価項目として用いられる客観的評価尺度。客観的評価指標を用いる事で、通常治療群に対するバイアスを低減。 	対象集団の変更は一変による適応拡大が一般的であり、二段階承認の適用は困難であると認識。一方、急性期患者への医療ニーズを踏まえ、探索的試験等による1段階承認を含め、二段階承認の適用可否を相談したい。	異なる対象者に対しては、SaMD版リバランス通知適用製品と言えるかは注意が必要 (再発患者および急性期への適用は適用拡大の承認事項一部変更申請と理解される)。
5	うつ病の認知行動療法アプリ	国内非バリデート指標の範囲で1段階承認→バリデートされた指標で2段階承認	「部分的な症状」の改善 ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 非バリデート指標(主観) 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 バリデート指標(客観) 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 国内でバリデートされていない評価指標で1段階承認を取得する事例。前提として、治験計画立案時に、参照する先行研究等においては国内でバリデートされていない評価指標が用いられている。 当該指標で有意差を確認し、「当該スコアの改善 (国内での臨床的意義は確立していない)」として1段階承認を取得。2段階目にバリデートされた評価指標で有意差を示す。 想定事例として、うつ性自己評価尺度SDSと客観的評価指標HAM-DまたはMADRSで作成した。 	二段階承認の考え方に則した事例であり、適用可能と想定。	1段階目の製造販売承認申請前に実施した探索的治験において、SDSスコアに関する統計的有意差が示されている場合、当該結果及び安全性等のデータを踏まえ1段階目の製造販売承認を検討することは可能。
6	うつ病の認知行動療法アプリ	アプリ群、シャム群、通常治療群の3群比較によりシャム完成度の柔軟な対応	「標準治療と比較した最終標榜」 ===== add on 薬物治療 二重盲検RCT 3群比較 客観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== add on 薬物治療 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> アプリ群、シャム群、通常治療群の3群比較により、シャムの完成度に柔軟に対応する事例 (通常治療のadd onの場合) 1段階目の3群比較において、シャムアプリに対して有意差を示せなかったが、通常治療群に対して有意差を示して1段階承認を取得。例数設計の後、シャム対照二重盲検RCTによりシャムに対する有意差を示して2段階承認を取得。 凸凹し、各群の群間差によって解釈が異なる場合があるため、個別案件ごとにPMDAと相談するが望ましい。 製造販売後の2段階試験では、盲検性の確保ができない可能性があるため、対照群の試験完遂率等を考慮するなどの工夫が必要と考えられる。 凸凹しても適切なシャムが複製できない場合は、対照群を含めた2段階目の試験デザインについてPMDAと相談する。 	各群間差の結果に応じて適用可能なケースもあると想定。例えば本事例のような群間パターンが候補と考える。また、対照群として通常治療群の妥当性を説明する必要があるが、3群の結果も考慮できる場合があると認識。	症状を主観的指標で評価する場合、プラセボ効果やホーンソンの効果等の心理的影響が考えられることから、治験において得られた通常治療群成績の妥当性を説明することが必要。
7	うつ病の認知行動療法アプリ	蓋然性の考え方として、1段階目の有意水準を10%に設定	「最終標榜」(有意水準10%) ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 蓋然性の考え方を整理する目的の事例 初期の開発ステップである探索的試験での症例数を抑える目的で1段階目の有意水準を10%として試験設計を行う事例 10%の有意水準で設計した試験で優越性を示したとしても、当該結果のみによって有効性の蓋然性が示されたとは判断が難しい。 凸凹、5%の有意水準において試験を設計した結果、統計学的有意差が示されなかった場合に、その群間差の傾向を総合的に考察することで有効性の蓋然性を示すことが可能である可能性も否定するものではなく、そのような場合には個別案件ごとに相談できるものと認識。 	SaMD版リバランス通知における蓋然性の考え方を整理する目的で、本想定事例は「適用困難の事例」として掲載した。一段階承認では、探索的治験成績による蓋然性が求められるため、原則、有意水準の緩和は極めて難しいと考える。しかしながら、対象疾患の希少性や当該治療用アプリの臨床的位置づけ、申請データパッケージ等により有意水準変更の妥当性が合理的に説明できる場合には、個別にPMDAに相談できるものと認識。	統計的検証を実施する治験における有意水準の妥当性を説明することが必要。なお、1段階目の製造販売承認申請における探索的治験については、SaMD版リバランス通知QAの問19を参照。本通知において、SaMD版リバランスにおける探索的治験は、第II相試験に相当するものを指し、治験機器の有効性と安全性を精密かつ客観的に明らかにし、当該機器の臨床上的有用性の評価と位置づけを行うことを目的とする検証的治験以外の治験であり、検証的治験に進むための情報収集を目的としている治験を意味している。これらを踏まえ、有意水準設定の妥当性の説明が必要となる。

表 2:治療用アプリの想定事例集リスト (2) (出典: JaDHA WG1 作成)

想定事例No.	治療用アプリ	目的 (想定ケース)	1段階 (使用目的/試験デザイン/アウトカム)	2段階 (使用目的/試験デザイン/アウトカム)	本事例のポイント	JaDHA見解	当局コメント
8	糖尿病性腎症の行動変容アプリ	PGを用いた前後比較試験 →vs通常治療群, 非盲検RCT	「部分的な症状」の改善 ===== add on 薬物治療 前後比較 with PG 客観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== add on 薬物治療 非盲検RCT 通常治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目の試験として、まずはアプリの有用性を比較的短期間かつ小規模に確認するために対照群を設定せずにパフォーマンスゴールを使用する事例。(前後比較試験) 試験開始前の一定期間、ベースライン値が安定している被験者を対象とする。 客観的評価指標として尿中アルブミン/クレアチニン比の測定は早期第一尿とし、採尿条件による変動を最小化する。 2段階目に、通常治療群を対照にした非盲検RCTを実施 パフォーマンスゴールの設定にあたっては、臨床的に意味のある差 (MCID) 及び文献又はレジストリ等における患者集団の背景が外挿可能な既往の標準治療のデータを踏まえて、その妥当性が説明可能な数値を設定する 	参照資料等をもとに、ベースラインの安定性やパフォーマンスゴールの設定の妥当性を説明できれば、適用可能と想定。	1段階目の前後比較試験では、試験開始前の一定期間、ベースライン値が安定していることをもって、試験期間中もベースライン値が安定していることを説明することが必要。
9	過活動膀胱の行動療法アプリ	PGを用いた前後比較試験 →vs薬物治療群, 非盲検RCT (非劣性試験)	「部分的な症状」の改善 ===== アプリ単独治療 前後比較 with PG 主観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独治療 非盲検RCT (非劣性試験) 薬物治療群対照 客観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目の試験として、まずはアプリの有用性を比較的短期間かつ小規模に確認するために対照群を設定せずにパフォーマンスゴールを使用する事例。(前後比較試験) 試験開始前の一定期間、ベースライン値が安定している被験者を対象とする。 主要評価項目が患者の主観的評価 (原意切迫感の回数) であることから、副次評価項目 (排尿回数、排尿量、失禁回数等の客観的評価) を含めて総合的に判断する。 2段階目に、薬物療法に対するオープン比較試験 (非劣性試験) を実施 パフォーマンスゴールの設定にあたっては、臨床的に意味のある差 (MCID) 及び文献又はレジストリ等における患者集団の背景が外挿可能な既往の標準治療のデータを踏まえて、その妥当性が説明可能な数値を設定する。 	参照資料等をもとに、ベースラインの安定性やパフォーマンスゴールの設定、評価指標の妥当性を説明できれば、適用可能と想定。	1段階目の前後比較試験では、プラセボ効果やホーン効果等の心理的影響を考慮しても、ベースライン値との比較により一定の有効性が蓋然性をもって確認できることを説明することが必要。
10-1	片頭痛の認知行動療法アプリ	●全ての指標で改善傾向 →2段階目で有意差を示す ●探索的試験or特定臨床研究	「最終標榜」の改善傾向 (頭痛日数) ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目に統計的有意差は示せなかったが、全ての評価指標で改善傾向を示す事例。蓋然性に相当するか、その場合の適切な標榜に関してはPMDAと相談の上、決定する 2段階目に、例数を増やして主要評価項目で統計的有意差を示し、最終標榜 1段階目RCTを探索的治験として実施、あるいは特定臨床研究を利用 	本事例では、1段階目のアウトカムが検出力不足により、僅かに有意差が示せなかった場合を想定している。副次評価指標の結果や臨床的位置づけを踏まえ、2段階承認が適用可能な場合もあると想定。	実施済みの特定臨床研究を評価資料として取り扱うことができるか、また得られた探索的治験成績から標榜可能な範囲については、PMDAに個別に相談すること。
10-2	片頭痛の認知行動療法アプリ	●特定の指標 (サブスケール) で1段階承認 →2段階目で最終標榜 ●探索的試験or特定臨床研究	「部分的な症状」の改善 (サブスケール) ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目に特定の評価指標 (主観的評価指標) で有意差があり、この範囲に限定して承認取得する事例 2段階目に、例数を増やして主要評価項目で統計的有意差を示し、最終標榜 1段階目RCTを探索的治験として実施、あるいは特定臨床研究を利用 	二段階承認の考え方に則した事例であり、適用可能と想定。	実施済みの特定臨床研究を評価資料として取り扱うことができるか、またサブスケールに関する解析結果に不らず、得られた治験成績から標榜可能な範囲が確認できる場合には、PMDAに個別に相談すること。
10-3	片頭痛の認知行動療法アプリ	●部分集団で有意差あり →2段階目で全集団で承認	「部分集団に限定」した改善 (頭痛日数) ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	「部分集団」の解除 ===== アプリ単独療法/add on 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目に、特定の部分集団のみ有意差が示された場合、部分集団に限定して標榜する事例 2段階目に、対象集団を拡大させる方策等を講じて実施し、全集団で有意差を示し、部分集団の制限を解除 例えば、高齢者以外で有意差があった場合、UI/UX等を改良し、高齢者に対しても効果のある仕様で改良する。アプリ改良は有効性本体に影響のない範囲とし、改良にあたり、PMDAと事前に相談する 	対象集団の変更は一変による適応拡大が一般的ではあるものの、アプリのUI/UX等のSaMD特有の要因に起因するケースでは、二段階承認の適用可否を相談したい。	部分集団解析結果によらず、得られた治験成績から標榜可能な範囲があると考えられる場合には、PMDAに個別に相談すること。なお、異なる対象者に対しては、SaMD版リリース通知適用製品と異なる場合は注意が必要 (65歳以上の患者への適用は適応拡大の承認事項一部変更申請と理解される)。
10-4	片頭痛の認知行動療法アプリ	海外検証的試験結果 + 国内探索的試験 (改善傾向あり) で日本人への一定程度の外挿性を示し、1段階承認 →2段階目で、国内検証的試験or製後試験 (RWD)	「最終標榜」 (国内で臨床的意義は確立していない) ===== アプリ単独療法/add on 国内検証的試験あるいは製造販売後調査 (RWD) 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 改善傾向あり	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法/add on 国内検証的試験あるいは製造販売後調査 (RWD) 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 海外検証的試験の結果 (有意差あり) と国内探索的試験 (改善傾向のみ) で1段階承認される事例 国内探索的試験で、海外版と日本版アプリによる片頭痛における認知行動療法 (CBT) に対し、人種や文化的影響を含め、一定程度、日本人へ外挿可能であると判断された場合 (外挿性に対する妥当性がやや弱いケース) 2段階目で、製造販売後臨床試験やリアルワールドデータ等で統計的な有意差を示す 海外アプリから日本版 (本アプリ) の作製にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする 	日本人への外挿性が十分に認められた場合は、通常承認が適していると考えられる。一方、アプリの日本語化や国内探索的試験での改善傾向など、外挿性の妥当性が十分でない場合には、二段階承認の適用も有り得ると想定。	国内治験がブラッキング試験としての目的を果たしている場合、SaMD版リリース通知によらず、製造販売承認が検討可能。ブラッキング試験が目的を果たしていない場合、以降の当該製品に関する開発方針等について、PMDAと相談することが望ましい。
10-5	片頭痛の認知行動療法アプリ	海外検証的試験結果 + 先行研究等で日本人への一定程度の外挿性を示し、1段階承認 →2段階目で、国内検証的試験or製後試験 (RWD)	「最終標榜」 (国内で臨床的意義は確立していない) ===== アプリ単独療法/add on 海外検証的試験のみ先行研究 (日本人への外挿性)	「最終標榜」 ===== アプリ単独療法/add on 国内検証的試験あるいは製造販売後調査 (RWD) 二重盲検RCT シャム対照 主観的評価指標 統計的有意差あり	<ul style="list-style-type: none"> 海外検証的試験 (有意差あり) のみで1段階承認される事例 国内先行研究等で片頭痛における認知行動療法 (CBT) が人種や文化的影響を含め、一定程度、日本人へ外挿可能であると判断された場合とする (外挿性に対する妥当性がやや弱いケース) 2段階目で、国内検証的試験、あるいは製造販売後調査 (RWD) で統計的な有意差を示す 海外アプリから日本版 (本アプリ) の作製にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする 	先行研究等で日本人への外挿性が十分に認められた場合は、通常承認が適していると考えられる。一方、外挿性の妥当性が十分でない場合には、二段階承認の適用も有り得ると想定。	日本人への外挿性の説明が合理的にできる場合、SaMD版リリース通知によらず、製造販売承認が検討可能。

3-3. 治療用アプリの想定事例の詳細（15 事例）

3-3-1 想定事例①【部分的な症状の改善】

： 社交不安症の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目に、対象疾患の周辺症状に対する有効性を示し、その「**部分症状の改善**」で承認を取得。2 段階目で主要評価項目の有効性を示し、「**当該疾患の症状改善（治療補助）**」で承認をとる事例。
- 1 段階目の標榜は、有意差を示せた評価指標に応じて当局と相談。
- 精神疾患かつ主観的評価指標であることから、対照群をシャムとした。

■ JaDHA 見解

二段階承認の考え方に則した事例であり、適用可能と想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

日本における社交不安症の 12 ヶ月有病率は 0.8% で一般的な疾患である。恐怖や不安、回避などの症状は典型的に 6 ヶ月以上続き、社会的な機能障害を引き起こしている。また、およそ 1/3 の患者に他の精神疾患の併発がみられる。

薬物療法、精神療法(心理的介入)の単独、あるいは併用によって治療される。選択に際し、患者の年齢や症状などを考慮の上、利用可能性や患者の好みなどを踏まえて決定される。また、海外における精神疾患では、患者は薬物療法よりも精神療法を好む結果がある。(Backenstrass, et al., 2006; Deacon et al., 2005; Ogrodniczuk et al., 2009; McHugh et al., 2013; Zafar et al., 2009)

精神療法では認知行動療法 (CBT) が有効とされているが、薬物療法に比べ、長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本製品は社交不安症に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

参考文献：社交不安症のガイドライン(2020 年 10 月 21 日)

(<https://www.jsnp-org.jp/news/img/20210510.pdf>)

■ 本事例における二段階承認の考え方

1 段階目では、主要評価項目の LSAS-J では有意差が示せなかったものの、副次評価項目である SCOP、あるいは GAD-7 スコアで有意差が示され、「**社交不安症における当該スコアの改善**」として承認を取得する。SCOP は社交不安の持続要因である対人コミュニケーションの尺度、GAD-7 は全般性不安障害（息苦しさ、動機、めまい等）の尺度であるため、「社交不安における対人コミュニケーションの改善」や「社交不安における動機、めまいの改善」など、

具体的な標榜は当局と相談する。

2段階目は、例数を増やして LSAS-J の有意差を示し、「**社交不安症の治療補助**」として承認を取得する。なお、対象が精神疾患である事と、評価指標がいずれも主観評価指標である事から、シャムアプリ群を対照群に設定した。

- Liebowitz Social Anxiety Scale Liebowitz (LSAS) : 社交不安スケール
- SocialCost/Probability scale (SCOP) : 「対人コミュニケーション」と「一般的社会的状況」の2因子を測定するスケール
- Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) : 全般性不安障害スケール

■ サマリーシート

想定事例①【部分的な症状の改善】：社交不安症の治療を目的とした認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 精神疾患かつ主観的評価指標のためシャムアプリを対照群に設定
- 1段階目で副次評価項目（疾患に付随する抑うつや不安の症状）において有意差を示すことで、**部分症状の改善** or **評価指標の改善**を効果とする承認事例。2段階目で主要評価項目で有意差を示す。

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	社交不安症の周辺症状に対する認知行動療法による治療（アプリ単独治療）	社交不安症の認知行動療法による治療（アプリ単独治療）
想定される「使用目的又は効果」（2パターン）	1. 社交不安症における SCOPスコア（対人コミュニケーション等） の改善 2. 社交不安症によって引き起こされた 不安、抑うつ の改善(or GAD-7の改善)	社交不安症の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	治療用アプリ vs シャムアプリの二重盲検試験 被験者数（20名：20名）	治療用アプリ vs シャムアプリの二重盲検試験 被験者数（80名：80名）
主要評価項目	• LSAS-J（社交不安尺度 患者の主観的評価指標）	• LSAS-J（社交不安尺度 患者の主観的評価指標）
副次評価項目	• SCOP（社会不安症の維持要因である「対人コミュニケーション」と「一般的社会的状況」の2因子を測定する尺度, 主観） • SFA（社交不安症の要因である自己注目を測定する尺度, 主観） • PHQ-9（抑うつを計測する大うつ病性障害の評価尺度, 主観） • GAD-7（不安症状を計測する全般性不安障害スケール, 主観） など	• SCOP（社会不安症の維持要因である「対人コミュニケーション」と「一般的社会的状況」の2因子を測定する尺度, 主観） • SFA（社交不安症の要因である自己注目を測定する尺度, 主観） • PHQ-9（抑うつを計測する大うつ病性障害の評価尺度, 主観） • GAD-7（不安症状を計測する全般性不安障害スケール, 主観） など
想定アウトカム（2パターン）	1. 主要評価項目LSAS-Jでは、シャムアプリに対して統計的有意差は示せなかったが、副次評価項目の 社交不安に関する指標SCOPでは統計的有意差が確認された 2. 主要評価項目LSAS-Jでは、シャムアプリに対して統計的有意差は示せなかったが、副次評価項目の 社交不安に関する指標ではないが、全般性不安の指標GAD-7などで統計的有意差が確認された	主要評価項目LSAS-Jで、シャムアプリに対して統計的有意差を示すことができた（ $p < 0.05$ ）
備考)	• 社交不安症の薬物治療や先行研究ではLSAS-Jが主要アウトカムが一般的である • 被験者数は先行研究から参考にはしているのではなく、あくまで人数の差分を示すために記載している	

■ 当局コメント

1段階目の製造販売承認申請前に実施した探索的治験において、SCOP、あるいはGAD-7スコアに関する統計的有意差が示されている場合、当該結果及び安全性等のデータを踏まえ1段階目の製造販売承認を検討することは可能。

3-3-2. 想定事例②【対象施設の限定】

：神経性やせ症（摂食障害）の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目は専門施設に限定して承認取得→2 段階目に適正施設の拡大、あるいは施設制限の解除で承認取得
- シャムの作成難易度を踏まえ、1 段階目は客観指標を用いて未治療群を対照に治験を実施し市場投入を早める。精神疾患であることから、2 段階目にシャム対照による二重盲検 RCT で承認

■ JaDHA 見解

現行法では施設限定の解除は二段階の考え方に馴染まないと認識している。しかしながら、副作用リスクの低い SaMD に関しては、医療ニーズを踏まえ、二段階承認を適用し、早期の医療アクセスの実現について相談したい。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

神経性やせ症（Anorexia Nervosa:AN）は摂食障害の 1 つで、心理教育、身体管理、栄養管理、心理療法が主な治療方法となっている^(※1)。神経性やせ症の患者数は数万人程度と見られているが、専門的な治療ができる医療機関が限られており、一部の医療機関に患者が集中している^(※2)。

本製品は神経性やせ症に対する認知行動療法をアプリで行う事により、神経性やせ症の治療を幅広い医療機関での実施を実現し、治療選択肢を広げるメリットがあると考えます。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

参考文献：

※1 神経性やせ症（AN） 初期診療の手引き, 2019

(https://edcenter.ncnp.go.jp/pdf/research/amed/medical_cooperation_03.pdf)

※2 摂食障害診療体制整備のための指針作成に関する研究, 2014

(https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162091/201616020B_upload/201616020B0004.pdf)

■ 本事例の二段階承認の考え方

前述の通り、神経性やせ症の患者は一部の医療機関に患者が集中しており、段階的な普及が必要である。そのため、1 段階目の承認では一部の専門機関での利用に留め、治療事例を重ねたのちに 2 段階目の本承認により全国への普及（適正施設の拡大 or 施設制限の解除）を目指す。

また、シャムの作成難易度が想定されるため、1 段階は客観的評価指標として BMI を用いて未治療群を対照に早期に治験を開始し、**市場投入を早める**。その後、精神疾患であることを踏まえ、シャムを追加作成し、二重盲検 RCT で 2 段階承認を取得する。

■ サマリーシート

想定事例②【対象施設の限定】：神経性やせ症（摂食障害）の治療を目的とした認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 1段階目に専門施設のみで承認取得（施設限定）→2段階目にクリニックを含む全国での試験（適正施設の拡大 or 施設制限の解除）
- 1段階目は客観指標を用いて未治療群を対照に早期に治験実施、精神疾患であることを踏まえ、2段階目にシャム対照による二重盲検RCT

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	摂食障害専門医を要する専門施設における神経性やせ症の治療を目的とした認知行動療法アプリ（アプリ単独治療）	神経性やせ症の治療を目的とした認知行動療法アプリ（アプリ単独治療）
想定される「使用目的又は効果」	摂食障害専門施設における神経性やせ症の治療補助（精神科）	神経性やせ症の治療補助（精神科）
臨床データパッケージ・試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> アプリ治療群 VS 未治療群の小規模非盲検RCT（20例程度） 摂食障害治療の専門施設単施設（または2~3施設）における探索的治験を実施 	<ul style="list-style-type: none"> アプリ治療群 VS シャムアプリ群の中規模二重盲検RCT（80例程度） 精神科（クリニック）における臨床試験を実施
主要評価項目	治療前後のBMIの変化量（客観的評価指標）	治療前後のBMIの変化量（客観的評価指標）
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 自己記入式質問票（摂食障害診断質問紙(EDEQ), EDI-2を用いた症状評価(治療開始前、治療終了時、治療終了後2か月フォローアップ時) 病院不安及び抑うつ評価尺度(HADS), EQ-5D (EuroQol 5 dimension) 	<ol style="list-style-type: none"> 自己記入式質問票（摂食障害診断質問紙(EDEQ), EDI-2を用いた症状評価(治療開始前、治療終了時、治療終了後2か月フォローアップ時) 病院不安及び抑うつ評価尺度(HADS), EQ-5D (EuroQol 5 dimension)
想定アウトカム	主要評価項目における有意な改善結果(有意差あり)	主要評価項目における有意な改善結果(有意差あり)
備考)	<ul style="list-style-type: none"> Body Mass Index (BMI) :肥満度の世界共通指標で、 [体重 (kg)] ÷ [身長 (m) の2乗] で算出 	

■ 当局コメント

施設等の限定は、安全性に関する治験成績等を踏まえて、関連学会に協力をいただきながら、適正使用指針(施設基準、医師基準等)にて議論されることになる。なお、1段階目承認であったとしても、治験成績の一般化可能性は説明することが必要。

3-3-3. 想定事例③【標準治療群】

：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 適切なシャムの開発難易度を踏まえ、1段階目は客観指標を用いて標準治療群を対照に治験を実施し市場投入を早める。
- 精神疾患であることから、後追いでシャムを作製し、シャム対照による二重盲検 RCT で 2 段階承認。

■ JaDHA 見解

試験デザインの工夫等により、標準治療対照群に対する妥当性を説明できれば適用可能と想定。妥当性の度合いにより、2段階目も標準治療群で実施可能か PMDA と相談しておく。1段階目の標榜は要検討。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

認知行動療法は薬物療法に比べ、長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本製品はうつ病に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

■ 本事例の二段階承認の考え方

適切なシャムアプリの開発が困難で時間を要する事から、最終的なシャムとの比較試験を前提に、1段階目は標準治療群を対照に承認を取得し、早期の市場投入を実現させる。なお、バイアス低減のため、客観的評価指標を用いる。

精神疾患であることを踏まえ、適切なシャム開発を同時に進め（小規模臨床研究等）、2段階目はシャムアプリ群との比較で承認を取得する。

■ サマリーシート

想定事例③【標準治療群】：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 適切なシャムアプリの開発難易度が高く、時間を要する事から、1段階目は標準治療群を対照に承認を取得し、早期の市場投入を実現させる。また、客観的評価指標により、バイアスを最小化する。
- シャムアプリの研究については同時並行で少人数による臨床研究を行うなどし、後追い作製し、2段階目でシャムと比較。

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他 ()	■治療用 / □診断用 / □その他 ()
臨床的意義	(薬物治療へのadd on)	うつ病の認知行動療法による治療を行うこと (薬物治療へのadd on)
想定される「使用目的 又は効果」	標準治療と比較したうつ症状の改善 (HAM-D)	(プラセボと比較した) うつ症状の改善 (HAM-D)
臨床データパッケージ・ 試験デザイン	「薬物療法+治療用アプリ」vs 薬物療法 による非盲検RCT	「薬物療法+治療用アプリ」vs「薬物療法+シャムアプリ」による二重盲検RCT
主要評価項目	・ HAM-D (ハミルトンうつ病評価尺度, 客観的評価指標)	・ HAM-D (ハミルトンうつ病評価尺度, 客観的評価指標)
副次評価項目	・ MADRS (包括的精神病理学評価尺度, 客観) ・ PHQ-9 (大うつ病性障害の評価尺度, 主観) ・ GAD-7 (全般性不安障害スケール, 主観) など	・ MADRS (包括的精神病理学評価尺度, 客観) ・ PHQ-9 (大うつ病性障害の評価尺度, 主観) ・ GAD-7 (全般性不安障害スケール, 主観) など
想定アウトカム	1. 標準治療である薬物療法に対して、薬物療法+治療用アプリの群が主要評価項目で統計的有意差を示すことができた	1. 薬物療法+シャムアプリ に対して、薬物療法+治療用アプリの群が主要評価項目で統計的有意差を示すことができた
備考)	1. 本来、うつ病の治療において認知行動療法が推奨されているが、さまざまな問題から認知行動療法を実施できていないケースが多いため、薬物療法を標準治療と想定	

■ 当局コメント

開発難易度にかかわらず、症状を主観的指標で評価する場合、プラセボ効果やホーン効果等の心理的な影響を考慮し、対照群としてコントロールアプリ等を設定することが必要。なお、開発困難等の理由によりコントロールアプリ等を設定しない場合は、治験において得られた対照群成績の妥当性を説明することが必要。

3-3-4. 想定事例④-1【使用期間の限定】

：統合失調症に対する認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目は治療期間を短くして、早期に承認取得を目指す(**使用期間の制限付き**)。2 段階目で再発を含む**長期有効性を確認し、使用期間の制限解除**を目指す
- PANSS 合計スコアは、統合失調症の薬剤の治験においても主要評価項目として用いられる客観的評価尺度。客観的評価指標を用いる事で、通常治療群に対するバイアスを低減。

■ JaDHA 見解

現行法では使用期間の変更は二段階承認の考え方に馴染まないと認識している。しかしながら、副作用リスクの低い SaMD に関しては、医療ニーズを踏まえ、二段階承認を適用し、早期の医療アクセスの実現について相談したい。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

統合失調症の治療方法としては、薬物治療と心理社会的治療が併用される。心理社会的治療の 1 つである認知行動療法は、有効であるものの薬物治療に比べ長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本品は統合失調症に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

■ 本事例における二段階承認の考え方

1 段階目の試験では、本品使用 8 週間後における Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 合計スコアのベースラインからの変化量が、通常治療群に対して統計的有意差を示した場合、本品の**使用期間を 8 週間と限定**する 1 段階目の承認を取得する。その後、統合失調症の再発等に対し 52 週間の長期有効性を評価し、**使用期間の制限がつかない** 2 段階目の承認を取得する。

参考文献：

統合失調症/精神症の認知行動療法マニュアル

(http://jact.umin.jp/wp_site/wp-content/uploads/2023/03/%E3%80%90%E6%8E%B2%E8%BC%89%E7%94%A8%E3%80%91%E2%91%A2CBTp%E3%83%9E%E3%83%8B%E3%83%A5%E3%82%A2%E3%83%AB_0216.pdf)

■ サマリーシート

想定事例④-1【使用期間の限定】：統合失調症に対する認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- アプリの有効性持続期間を限定した二段階承認により、早期の承認取得を目指す事例
- 1段階目：通常治療群に対し、客観的評価指標PANSSによる8週間の有効性を評価（使用期間の制限）
- 2段階目：統合失調症の再発等に関し、アプリの長期有効性を確認する（使用期間の制限解除）

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()
臨床的意義	統合失調症(SCZ)の治療支援（薬物治療へのadd on）	再発を含む統合失調症の治療支援（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	統合失調症に対する認知行動療法の支援（使用期間：8週間）	再発を含む統合失調症に対する認知行動療法の支援（使用期間の制限なし）
臨床データパッケージ・試験デザイン	• N=200, 非盲検ランダム比較試験（アプリ及び薬物投与併用群 vs 薬物投与群）	• 左記試験の継続試験（N=200）
主要評価項目	• 8週後におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量の通常治療群との差	• 長期使用（52週間）におけるPANSS合計スコアの維持
副次評価項目	• PANSSサブスケール, CDSS, CGI-I 1, CGI-S	• PANSSサブスケール, CDSS, CGI-I 1, CGI-S
想定アウトカム	• 8週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量が、臨床的意義のある改善を示し、通常治療群(SOC)に対し、統計的に有意な改善を示す。 • アプリに起因する重篤AEは認められず、BenefitがRiskを上回る。	• アプリ長期使用時の有用性が示される。
備考)	<ul style="list-style-type: none"> • PANSS（陽性・陰性症状評価尺度）はSCZの全般的な精神症状に対する客観的評価指標（30項目、7段階）で薬物治療における主要アウトカムである • CDSS（カルガリー抑うつ尺度）はSCZ患者の抑うつ症状を、陰性症状と重複なく評価可能な他者評価尺度 • CGI-S（臨床全般重症度）は患者の疾患の重症度について医師が7段階で評価 • CGI-I（臨床全般改善度）は治療開始前の状態と比較した患者の総合的な改善または悪化について医師が7段階で評価 	

■ 当局コメント

異なる対象者に対しては、SaMD リバランス通知適用製品と言えるかは注意が必要（再発患者等への適用は適応拡大の承認事項一部変更申請と理解される）。また、治療法としての臨床的意義を示したうえで、2段階目の承認を取得することになるため、1段階目に向けて実施する探索的治験において8週間のデータのみを取得することが適切であるか、検討が必要。なお、使用期間は、治験成績を踏まえて承認審査において使用方法に設定する必要がある。

3-3-5. 想定事例④-2【対象集団の限定】

：統合失調症に対する認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 急性期のような速やかに症状を改善させる必要がある場合においては、急性期患者に限定した評価で1段階承認となる事例。
- 1段階目は治療期間を急性期に限定して、早期に承認取得を目指す(**急性期の患者に限定**)。2段階目で再発を含む長期有効性を確認し、急性期限定の制限解除を目指す。
- PANSS 合計スコアは、統合失調症の薬剤の治験においても主要評価項目として用いられる客観的評価尺度。客観的評価指標を用いる事で、通常治療群に対するバイアスを低減。

■ JaDHA 見解

対象集団の変更は一変による適応拡大が一般的であり、二段階承認の適用は困難であると認識。一方、急性期患者への医療ニーズを考慮し、探索的試験等による1段階承認を含め、二段階承認の適用可否を相談したい。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

統合失調症の急性期は、薬物治療で症状を抑えながら、心理社会的治療等を組み合わせた治療を行うことが重要である。一方、心理社会的治療の1つである認知行動療法は、有効であるものの薬物治療に比べ長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本品は統合失調症に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者のUMN 解消を目指す。

■ 本事例における二段階承認の考え方

急性期の統合失調症患者を対象とした1段階目の試験では、薬物と本品を併用した群で8週間後におけるPANSS 合計スコアのベースラインからの変化量が、薬物投与群(SOC)に対して統計的有意差を示した場合、本品の使用を“**急性期のみ**”に限定する1段階目の承認を取得する。その後、統合失調症の再発等に対し52週間の長期有効性を評価し、**急性期限定を解除**した2段階目の承認を取得する。

■ サマリーシート

想定事例④-2【対象集団の限定】：統合失調症に対する認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 急性期のような速やかに症状を改善させる医療ニーズがある場合、急性期患者に限定する事により早期承認の取得を目指す事例
- 1段階目：通常治療群に対し、客観的評価指標PANSSによる8週間の有効性を評価（急性期の患者に制限）
- 2段階目：統合失調症の再発等に関し、アプリの長期有効性を確認する（対象患者の制限解除）

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()
臨床的意義	統合失調症の治療支援（薬物治療へのadd on）	統合失調症の治療支援（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	統合失調症の急性期に薬物療法と併用して行われる認知行動療法の支援	再発を含む統合失調症に対する認知行動療法の支援
臨床データパッケージ・試験デザイン	・ N=200, 非盲検ランダム化比較試験（アプリ及び薬物投与併用群 vs 薬物投与群）	・ 左記試験の継続試験（N=200）
主要評価項目	・ 8週後におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量の通常治療群との差	・ 長期使用（52週間）におけるPANSS合計スコアの維持
副次評価項目	・ PANSSサブスケール, CDSS, CGI-I 1, CGI-S	・ PANSSサブスケール, CDSS, CGI-I 1, CGI-S
想定アウトカム	・ 8週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量が、臨床的意義のある改善を示し、通常治療群(SOC)に対し、統計的に有意な改善を示す。 ・ アプリに起因する重篤AEは認められず、BenefitがRiskを上回る。	・ アプリ長期使用時の有用性が示される。
備考)	<ul style="list-style-type: none"> PANSS（陽性・陰性症状評価尺度）はSCZの全般的な精神症状に対する客観的評価指標（30項目、7段階）で薬物治療における主要アウトカムである CDSS（カルガリー抑うつ尺度）はSCZ患者の抑うつ症状を、陰性症状と重複なく評価可能な他者評価尺度 CGI-S（臨床全般重症度）は患者の疾患の重症度について医師が7段階で評価 CGI-I（臨床全般改善度）は治療開始前の状態と比較した患者の総合的な改善または悪化について医師が7段階で評価 	

■ 当局コメント

異なる対象者に対しては、SaMD リバランス通知適用製品と言えるかは注意が必要（急性期から再発等を含む患者への適用は適応拡大の承認事項一部変更申請と理解される）。

3-3-6. 想定事例⑤【部分的な症状の改善】

：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 国内でバリデートされていない評価指標で 1 段階承認を取得する事例。前提として、治験計画立案時に、参照する先行研究等においては国内でバリデートされていない評価指標が用いられている。
- 当該指標で有意差を確認し、「**当該スコアの改善（国内での臨床的意義は確立していない）**」として 1 段階承認を取得。2 段階目にバリデートされた評価指標で有意差を示す。
- 想定事例として、うつ性自己評価尺度 SDS と客観的評価指標 HAM-D または MADRS で作成した。

■ JaDHA 見解

二段階承認の考え方に則した事例であり、適用可能と想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

うつ病は気分障害の 1 つであり、気分の落ち込みや意欲の低下といった症状を有する疾患である。うつ病の治療方法としては、抗うつ薬などの薬物療法のみならず、認知行動療法の有用性が認められており、本邦でも認知行動療法が保険適用されている。しかしながら、認知行動療法は薬物療法に比べ、長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本製品はうつ病に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

■ 本事例の二段階承認の考え方

抗うつ薬治験では、本邦における「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」でも言及されているとおり、客観的指標である MADRS (Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale) や HAM-D (Hamilton Depression Scale) が主要評価項目として採用されることが一般的である。しかしながら、実際の臨床現場や医学研究では、患者の主観的評価指標である SDS (Self-rating Depression Scale) や PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) などが広く使用されており、その妥当性についても知見が蓄積されている。例えば、SDS は、患者本人が 20 問の質問に回答する心理検査であり、診断はできないが、うつ症状の程度を客観的に数値化できるため、治療効果の判定に利用できる。

本事例は、主観的評価指標（SDS）のみ用いた先行研究をもとに、治験計画を策定する事例である。先行研究を元に 1 段階目の症例数設定を行い、シャム対照二重盲検 RCT を実施し、SDS スコアがシャム群に対し有意差を示した場合、「うつ病患者における **SDS スコアの改善**」として 1 段階目の承認を取得する。その後、臨床的に確立された HAM-D または MADRS 等の第三者評価指標を主要評価項目としてシャム対照二重盲検 RCT により、同指標で有意差を示す場合に「うつ病の治療補助」として 2 段階目の承認を取得する。

参考文献：

抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（2010/11/16）

(<https://www.pmda.go.jp/files/000208191.pdf>)

■サマリーシート

想定事例⑤【部分的な症状の改善】：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

●事例ポイント

- 国内でバリデートされていない評価指標で1段階承認を取得する事例。前提として、治験計画立案時に、参照する先行研究等で国内でバリデートされていない評価指標が用いられている。
- 当該指標で有意差を確認し、「当該スコアの改善(国内での臨床的意義は確立していない)」として1段階承認を取得。2段階目にバリデートされた評価指標で有意差を示す。

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他 ()	■治療用 / □診断用 / □その他 ()
臨床的意義	(アプリ単独治療) or (薬物治療へのadd on)	うつ病の治療の補助 (アプリ単独治療) or (薬物治療へのadd on)
想定される「使用目的又は効果」	うつ病におけるSDSスコアの改善 (SDSスコアは臨床現場で広く利用されているが、臨床的意義はまだ確立していない)	うつ病の治療の補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	シャム対照二重盲検RCT	シャム対照二重盲検RCT
主要評価項目	・ SDS (Self-rating Depression Scale) : うつ性自己評価尺度 (患者の主観的評価指標)	・ HAM-D又はMADRSなどの第三者評価によるうつ病評価尺度
副次評価項目	・ HAM-D又はMADRSなどの第三者評価によるうつ病評価尺度	
想定アウトカム	・ 主要評価項目であるSDSでアプリ群はシャムアプリ群に対して優越性が認められたが ($p < 0.05$) が、副次評価項目では優位性が認められなかった。 ($p > 0.05$, 検出力不足) ・ 患者盲検性アンケートでは、アプリ群とシャムアプリ群に有意な差は認められなかった。	・ 主要評価項目であるHAM-DまたはMADRSでアプリ群はシャムアプリ群に対して優越性が認められた。 ($p < 0.05$)
備考)	・ 先行研究事例で採用されている指標が主観的評価のみのために、主要評価項目は主観的評価を置いて症例数設定をした探索的試験 ・ 鬱病GLではHAM-D、MDRASが推奨されている ・ SDSは20問からなる主観評価指標。診断はできないが、うつ症状の程度を推測し、治療効果の判定に使われる。	・ 1段階目の結果 (副次評価項目) をベースに症例数設計を実施した検証的試験

■当局コメント

1 段階目の製造販売承認申請前に実施した探索的治験において、SDS スコアに関する統計的有意差が示されている場合、当該結果及び安全性等のデータを踏まえ 1 段階目の製造販売承認を検討することは可能。

3-3-7. 想定事例⑥【3 群比較】

：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- **アプリ群、シャム群、通常治療群の 3 群比較**により、シャムの完成度に柔軟に対応する事例（通常治療への add on の場合）
- 1 段階目の 3 群比較において、シャムアプリに対して有意差を示せなかったが、通常治療群に対して有意差を示して 1 段階承認を取得。例数設計の後、シャム対照二重盲検 RCT によりシャムに対する有意差を示して 2 段階承認を取得。
- ただし、各群の群間差によって解釈が異なる場合があるので、個別案件ごとに PMDA と相談する事が望ましい。
- 製造販売後の 2 段階試験では、盲検性の確保ができない可能性があるため、対照群の試験完遂率等を考慮するなどの工夫が必要と考えられる。
- どうしても適切なシャムが作製できない場合は、対照群を含めた 2 段階目の試験デザインについて PMDA と相談する。

■ JaDHA 見解

各群間差の結果に応じて適用可能なケースもあると想定。例えば本事例のような群間パターンが候補と考える。また、対照群として通常治療群の妥当性を説明する必要があるが、3 群の結果も考慮できる場合があると認識。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

うつ病は気分障害の 1 つであり、気分の落ち込みや意欲の低下といった症状を有する疾患である。うつ病の治療方法としては、抗うつ薬などの薬物療法のみならず、認知行動療法の有用性が認められており、本邦でも認知行動療法が保険適用されている。しかしながら、認知行動療法は薬物療法に比べ、長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本製品はうつ病に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

■ 本事例の二段階承認の考え方

シャムアプリの完成度、すなわち、シャム自体の効果量と盲検性の推定は困難な場合が多く、対照群の設定が難しい。そこで、アプリ群とシャム群に加え、通常治療群を含めた 3 群比較試験を 1 段階目で行う事により、シャムの完成度に応じた柔軟な対処が可能となる想定事例である。

1 段階目の 3 群比較試験で、シャムの効果量が想定以上に大きく、アプリ群がシャム群に対して有意差は得られないものの、通常治療群に対して有意差が示せた場合に 1 段階承認を取得する。その後、シャムの効果量を踏まえて症例数設計をしたシャム対照二重盲検 RCT により、シャムとの有意差を示して 2 段階承認を取得する。

なお、各群間差によって試験結果の解釈が変わる可能性があるため、個別に PMDA と相談する。加えて、1 段階

承認品が市場に出る事により2段階試験時の盲検性確保がさらに難しくなるため、被検者盲検性アンケートの他、アプリ群とシヤム群の試験完遂率の比較などの工夫が必要と考えられる。どうしても適切なシヤムが作製できない場合は、対照群を含めた2段階目の試験デザインについてPMDAと相談することを推奨する。

■ サマリーシート

想定事例⑥【3群比較】：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- ・ **アプリ群、シヤム群、通常治療群の3群比較**により、シヤムの完成度に柔軟に対応する事例（通常治療へのadd onの場合）
- ・ 1段階目の3群比較試験において、シヤムアプリに対して有意差を示せなかったが、通常治療群に対して有意差を示して1段階承認を取得。例数設計後、シヤム対照二重盲検RCTにより、シヤムに対する有意差を示して2段階承認を取得。

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	（薬物治療へのadd on）	うつ病の治療の補助（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	標準治療と比較したうつ症状の治療補助	（プラセボと比較した）うつ症状の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3群比較試験（アプリ群、シヤムアプリ群、通常治療群） ・ アプリ群とシヤム群は通常治療への上乗せ、二重盲検RCT（患者・評価者） ・ 通常治療群は単盲検（評価者） 	シヤム対照二重盲検RCT（患者・評価者）
主要評価項目	・ HAM-D又はMADRSなどの第三者評価による指標	・ HAM-D又はMADRSなどの第三者評価による指標
副次評価項目		
想定アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目において、アプリ群はシヤムアプリ群に対して優位性は認められませんが、改善傾向にあった。アプリ群は通常治療群に対しては優位性が認められた。 ・ 患者盲検性アンケートでは、アプリ群とシヤムアプリ群に有意な差は認められなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目において、アプリ群はシヤムアプリ群に対して優位性が認められた。 ・ 患者盲検性アンケートでは、アプリ群とシヤムアプリ群に有意な差は認められなかった。
備考)	<ul style="list-style-type: none"> ・ アプリvsシヤムは検出力不足のため、2段階で例数確保（鬱病のプラセボ効果を考慮し標準治療を対象群とするのは困難と設定） ・ 各群間差を勘案して、結果を解釈する 	

■ 当局コメント

症状を主観的指標で評価する場合、プラセボ効果やホーン効果等の心理的な影響が考えられることから、治験において得られた通常治療群成績の妥当性を説明することが必要。

3-3-8. 想定事例⑦【1段階目の有意水準の緩和】

：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- ・ 蓋然性の考え方を整理する目的の事例
- ・ 初期の開発ステージである探索的試験での症例数を抑える目的で **1段階目の有意水準を10%**として試験設計を行う事例
- ・ 10%の有意水準で設計した試験で優越性を示したとしても、当該結果のみによって有効性の蓋然性が示されたとは判断し難い。
- ・ なお、5%の有意水準において試験を設計した結果、統計学的有意差が示されなかった場合に、その群間差の傾向を総合的に考察することで有効性の蓋然性を示すことができる可能性までも否定するものではなく、そのような場合には個別案件ごとに相談できるものと認識。

■ JaDHA 見解

SaMD リバランス通知における蓋然性の考え方を整理する目的で、本想定事例は**適用困難の事例**として掲載した。一段階承認では、探索的治験成績等による蓋然性が求められるため、**原則、有意水準の緩和は極めて難しい**と考える。

しかしながら、対象疾患の希少性や当該治療用アプリの臨床的位置づけ、申請データパッケージ等により有意水準変更の妥当性が合理的に説明できる場合には、個別に PMDA に相談できるものと認識。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

うつ病は気分障害の1つであり、気分の落ち込みや意欲の低下といった症状を有する疾患である。うつ病の治療方法としては、抗うつ薬などの薬物療法のみならず、認知行動療法の有用性が認められており、本邦でも認知行動療法が保険適用されている。しかしながら、認知行動療法は薬物療法に比べ、長時間の面談や頻回受診が必要であったり、精神療法を行える限られた医療機関でしか受けることができず、普及上の課題があった。本製品はうつ病に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考え。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

■ 本事例の二段階承認の考え方

1段階目の試験では、小規模な症例数での有用性を確認するため、有意水準を10%に設定して試験を実施する。ここで、有意水準10%の統計学的有意差が示された場合には、1段階目の承認を取得する。その後、有意水準を5%として適切な症例数設計を行い、有意水準5%の統計学的有意差が示された場合には、2段階目の承認を取得する。

■ サマリーシート

想定事例⑦【1段階目の有意水準の緩和】：うつ病の治療を目的とした認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- SaMD版リバランス通知における蓋然性の考え方を整理する目的で、**適用困難の事例**として掲載
- 1段階目の試験計画において、有意水準を10%に設定（2段階目は5%に設定）
- **探索研究という位置付け上、症例数を抑える意図から10%で設定**

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	(アプリ単独治療) or (薬物治療へのadd on)	うつ病の治療の補助 (アプリ単独治療) or (薬物治療へのadd on)
想定される「使用目的又は効果」	うつ病の治療補助における症状の改善傾向 (蓋然性として有意水準を10%に設定)	うつ病の <u>治療の補助</u>
臨床データパッケージ・試験デザイン	シャム対照二重盲検RCT (患者・評価者)	シャム対照二重盲検RCT (患者・評価者)
主要評価項目	• HAM-D又はMADRSなどの第三者評価による指標	• HAM-D又はMADRSなどの第三者評価による指標
副次評価項目		
想定アウトカム	• 試験計画書で設定した1段階目の有意水準10%に対し、主要評価項目において、アプリ群はシャムアプリ群に対して優位性が認められた。 (p値<0.10で有意差ありと判定)	• 試験計画書で設定した2段階目の有意水準5%に対し主要評価項目において、アプリ群はシャムアプリ群に対して優位差が認められた。 (p値<0.05)
備考)		

■ 当局コメント

統計的検証を実施する治験における有意水準の妥当性を説明することが必要。なお、1段階目の製造販売承認申請における探索的治験については、SaMD リバランス通知 QA の問 19 を参照。本通知において、SaMD リバランスにおける探索的治験は、第 II 相試験に相当するものを指し、治験機器の有効性と安全性を精密かつ客観的に明らかにし、当該機器の臨床上の有用性の評価と位置づけを行うことを目的とする検証的治験以外の治験であり、検証的治験に進むための情報収集を目的としている治験を意味している。これらを踏まえ、有意水準設定の妥当性の説明が必要となる。

3-3-9. 想定事例⑧【前後比較試験】

：糖尿病性腎症の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目の試験として、まずはアプリの有用性を比較的短期間かつ小規模に確認するために対照群を設定せずにパフォーマンスゴールを使用する事例。（前後比較試験）
- 試験開始前の一定期間、ベースライン値が安定している被検者を対象とする。
- 客観的評価指標として尿中アルブミン/クレアチニン比の測定は早朝第一尿とし、採尿条件による変動を最小化する。
- 2 段階目に、通常治療群を対照にした非盲検 RCT を実施
- パフォーマンスゴールの設定にあたっては、臨床的に意味のある差（MCID）及び文献又はレジストリ等における患者集団の背景が外挿可能な既往の標準治療のデータを踏まえ、その妥当性が説明可能な数値を設定する。

■ JaDHA 見解

参照資料等をもとに、ベースラインの安定性やパフォーマンスゴール設定の妥当性を説明できれば適用可能と想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

糖尿病性腎症（Diabetic Nephropathy: DN）は、高血糖に起因する代謝異常、糸球体高血圧などの腎臓の微小血行動態の変化により発症し、病態が進行する糖尿病の代表的な合併症の 1 つである。糖尿病性腎症は、透析導入の主な原疾患の 1 つであり、2019 年には透析導入の 41.6%を占める。

糖尿病性腎症の治療では、糖尿病に対する治療をはじめ、ステージに応じた食事管理を行い、レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬による薬物療法と併せて血圧や脂質をコントロールして治療を行い、透析の導入を遅らせること及び動脈硬化性疾患などの合併症を予防することが目的となる。

そこで、通常治療に加えて、本邦の診療ガイドラインに沿って個別化された食事管理をスマートフォンアプリで実施することにより、効率的な治療効果の向上を期待できると考える。

参考文献：

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023

(<https://jsn.or.jp/medic/guideline/pdf/guide/viewer.html?file=001-294.pdf>)

■ 本事例の二段階承認の考え方

本事例は 1 段階目で前後比較試験を実施する事例である。実際の開発における FIM 試験(first-in-man)では、いきなり対照比較試験を行わずに、まずは治療用アプリがヒトに対して作用するかどうかを確認したい事が多い。

1 段階目の試験では、より早いステージから食事管理を開始する事で進行を効果的に抑制できることから、糖尿病性腎症の早期腎症期（第 2 期）において、薬物療法と併用してアプリを使用し、尿中アルブミン/クレアチニン比（尿中 ACR）が予め設定したパフォーマンスゴール（PG）を達成することが示された場合に、有効性の蓋然性が示されて

いと判断し、「糖尿病性腎症（第2期）における尿中アルブミン/クレアチニン比の一時的な改善」あるいは、「糖尿病性腎症の予後改善」として1段階目の承認を取得する。続く2段階目は、eGFR 30%低下の発生割合を指標に、標準治療との比較により有意差が示された場合、「糖尿病性腎症の治療の補助」として、2段階目の承認を取得する。

PGの設定にあたっては、臨床的に意味のある差（MCID）及び文献又はレジストリ等における患者集団の背景が外挿可能な既往の標準治療のデータを踏まえて、その妥当性が説明可能な数値を設定する。

【評価指標に関して】

末期腎不全のサロゲートエンドポイントには、eGFR 40%低下と30%低下、および血清クレアチン値の倍化（eGFR 57%低下相当）が国際的に用いられている。これらの指標は腎イベントの発生をみるため、試験期間が長く、被検者数も大規模になりやすい。一方、初期の腎症進行を評価する指標として、eGFR スロープと尿中アルブミン/クレアチニン比（尿中 ACR）が注目されている。特に、尿中 ACR は腎イベントや全死亡の予後判定に有用であり、ガイドラインでも強く推奨されている。

eGFR：推算糸球体濾過量

eGFR 30%低下の発生割合：治療期終了時の eGFR が観察期開始日及び治療期開始日の平均値と比較して30%以上低下した被験者の割合

参考文献：

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2023

(<https://jsn.or.jp/medic/guideline/pdf/guide/viewer.html?file=001-294.pdf>)

早期慢性腎臓病の治療薬開発におけるサロゲートエンドポイントを用いた臨床評価ガイドライン（2023/2/28）

(https://jsn.or.jp/academicinfo/report/surrogate-endpoint_guideline_20230222.pdf)

■ サマリーシート

想定事例⑧【前後比較試験】：糖尿病性腎症の治療を目的とした行動変容アプリ

● 事例ポイント

- 1段階目にPGを使用した単群試験（前後比較）で承認取得する事例
- FIM試験(first-in-man)では、いきなり対照比較試験を行わずに、まずは治療用アプリがヒトに対して作用するかどうかを確認したい
- 2段階目に、通常治療群（薬物療法）に対するオープン比較試験

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()
臨床的意義	生活習慣改善による糖尿病性腎症患者の予後改善（薬物治療へのadd on）	行動変容による糖尿病性腎症の治療補助（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	糖尿病性腎症（第2期）における尿中アルブミン/クレアチニン比の一時的な改善 あるいは、糖尿病性腎症患者の予後改善	糖尿病性腎症患者の治療の補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	治療用アプリの前後比較試験によるパフォーマンスゴール（PG）との比較	「薬物療法+治療用アプリ」vs「薬物療法」による非盲検RCT
主要評価項目	・ 尿中アルブミン/クレアチニン比（ACR）のベースラインからの変化量	・ eGFR30%低下の発生割合
副次評価項目	ベースラインからの変化量 ・ eGFRスロープ ・ HbA1c ・ 血圧	ベースラインからの変化量 ・ 尿中アルブミン/クレアチニン比 ・ HbA1c ・ 血圧
想定アウトカム	・ 介入後52週における尿中アルブミン/クレアチニン比のベースラインからの変化量の95%下限値が、予め設定したPGを上回った。	・ 介入後104週におけるeGFR30%低下発生割合は、アプリ群が標準治療群に対して有意に大きかった。
備考)	<ul style="list-style-type: none"> 尿中ACRは、腎イベントや全死亡の強力なリスク因子であり、尿中ACRの改善と予後改善の関連性が多数報告されている。 尿中ACR測定は早朝第一尿とし、採尿条件による変動を最小化する PGは、臨床的に意味のある最小差（MCID）及び文献やレジストリ等における類似する背景の集団の標準治療のヒストリカルデータから設定する（設定根拠の妥当性が重要） ベースライン値が安定している患者が対象となるように考慮することが望ましい（登録前の一定期間における変動幅が大きくない患者に限定する等） 	<ul style="list-style-type: none"> 末期腎不全のサロゲートエンドポイントとして、推算糸球体濾過量（eGFR）の30～40%の低下発生割合が使用される。 eGFR 30%低下の発生割合：治療期終了時のeGFRが観察期開始日及び治療期開始日の平均値と比較して30%以上低下した被験者の割合

■ 当局コメント

1段階目の前後比較試験では、治験開始前の一定期間、ベースライン値が安定していることをもって、治験期間中もベースライン値が安定していることを説明することが必要。

3-3-10. 想定事例⑨【前後比較試験】

：過活動膀胱の治療を目的とした行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目の試験として、まずはアプリの有用性を比較的短期間かつ小規模に確認するために対照群を設定せずにパフォーマンスゴールを使用する事例。（前後比較試験）
- 試験開始前の一定期間、ベースライン値が安定している被検者を対象とする。
- 主要評価項目が患者の主観的評価（尿意切迫感の回数）であることから、副次評価項目（排尿回数、排尿量、失禁回数等の客観的評価）を含めて総合的に判断する。
- 2 段階目に、薬物療法に対するオープン比較試験（非劣性試験）を実施
- パフォーマンスゴールの設定にあたっては、臨床的に意味のある差（MCID）及び文献又はレジストリ等における患者集団の背景が外挿可能な既往の標準治療のデータを踏まえ、その妥当性が説明可能な数値を設定する。

■ JaDHA 見解

参照資料等をもとに、ベースラインの安定性やパフォーマンスゴールの設定、評価指標の妥当性を説明できれば、適用可能と想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

過活動膀胱（OverActive Bladder:OAB）とは、尿意切迫感（急に起こる、我慢できないような強い尿意）を必須症状とし、通常は夜間頻尿と頻尿を伴う症状症候群である。OAB に特徴的な症状は、日常生活の障害となり QOL を極めて低下させる疾患である。本邦の OAB 診療ガイドライン（過活動膀胱診療ガイドライン[第 3 版]、編集 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会）によると、OAB の一次治療は行動療法（生活指導、膀胱訓練、骨盤底筋トレーニングなど）であり、二次治療として薬物療法となる。行動療法はリスクがほとんどないため、すべての患者に対して実施すべき一次治療であるが、最大の治療効果を獲得するためにはかなりの時間と患者自身の努力が必要であり、治療プログラムの実践と有効性を継続するためには専門医による定期的な指導が必要である。そのため、一次治療として推奨されている膀胱訓練や骨盤底筋トレーニングなどの行動療法が十分には実施されているとは言い難い現状にある。また、二次治療である薬物療法はその有用性が確立しているものの、第一選択薬の抗コリン薬は口内乾燥や便秘などの副作用があり服薬継続率に課題がある。また、 β_3 受容体作動薬ではこれらの副作用が改善されたものの、薬物療法全般における課題として、高齢者における多剤併用に注意が必要である。

海外では膀胱訓練や骨盤底筋トレーニングを組み合わせたスマートフォンアプリが、OAB に対して排尿回数を低減させたという報告（Wadensten 2021, J Med Internet Res.）があり、アプリによる行動療法の有用性が期待される。そこで、OAB 患者の一次治療として生活指導、膀胱訓練や骨盤底筋トレーニングなどの行動療法の実施を補助するためのスマートフォンアプリを使用することで、患者自身が在宅で行動療法の治療プログラムを継続的に実践することを目指す。

参考文献：

過活動膀胱診療ガイドライン[第3版]

(<http://japanese-continenence-society.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20221004153031-5AE38BBCAB689D6F748E8B038251EF44EBE396B12DA7B8074DE44A39CC6A3914.pdf>)

■本事例の二段階承認の考え方

本事例は1段階目で前後比較試験を実施する事例である。実際の開発におけるFIM試験(first-in-man)では、いきなり対照比較試験を行わずに、まずは治療用アプリがヒトに対して作用するかどうかを確認したい事が多い。

1段階目の試験では、過活動膀胱の必須症状である1日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量が、予め設定したパフォーマンスゴールを達成することが示された場合に、有効性の蓋然性が示されていると判断し、「**過活動膀胱における1日平均尿意切迫感回数の一時的な改善**」として1段階目の承認を取得する。尿意切迫感回数が主観的評価のため、副次評価項目（排尿回数、排尿量、失禁回数等の客観的評価）を含めて総合的に判断する。2段階目で、標準治療（薬物療法）に対するオープン比較試験により非劣性を示すことで、「**過活動膀胱の治療の補助**」として2段階目の承認を取得する。

■サマリーシート

想定事例⑨【前後比較試験】：過活動膀胱の治療を目的とした行動療法アプリ

●事例ポイント

- 1段階目に、**PGを使用した単群試験（前後比較）**で承認取得する事例
- FIM試験(first-in-man)では、いきなり対照比較試験を行わずに、まずは治療用アプリがヒトに対して作用するかどうかを確認したい
- 2段階目に、薬物療法に対するオープン比較試験（非劣性試験）

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	（アプリ単独治療）	過活動膀胱患者の治療補助（アプリ単独治療）
想定される「使用目的又は効果」	過活動膀胱における 1日平均尿意切迫感回数の一時的な改善	過活動膀胱の治療の補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	前後比較試験によるパフォーマンスゴール（PG）との比較	薬物療法対照オープン比較試験・非劣性試験
主要評価項目	・ 1日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量	・ 1日平均排尿回数のベースラインからの変化量
副次評価項目	1日平均排尿回数、1日平均切迫性尿失禁回数、1日平均尿失禁回数、夜間平均排尿回数、平均1回排尿量、キング健康調査票(QOL評価)	1日平均尿意切迫感回数、1日平均切迫性尿失禁回数、1日平均尿失禁回数、夜間平均排尿回数、平均1回排尿量、キング健康調査票(QOL評価)
想定アウトカム	・ 介入後12週における1日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量の95%下限値が、予め設定したPGを上回った。	介入後12週における1日平均排尿回数のベースラインからの変化量は、アプリ群が標準治療群（薬物療法）に対して、劣らなかった。
備考)	<ul style="list-style-type: none"> OABの必須症状である「尿意切迫感の回数」を主要評価項目とした。 PGは、臨床的に意味のある最小差（MCID）又は文献やレジストリ等における類似する背景の集団の標準治療のヒストリカルデータから設定する（設定根拠の妥当性が重要）。 ベースライン値が安定している患者が対象となるように考慮することが望ましい（登録前の一定期間における変動幅が大きくない患者に限定する等） 	<ul style="list-style-type: none"> 医薬品によるOAB治療試験を参考に、「1日平均排尿回数の変化量」を主要評価指標とした。 既に標準治療として実施されている薬物療法に対する非劣性を示すことで、過活動膀胱患者の治療における臨床的意義を示す。

■当局コメント

1段階目の前後比較試験では、プラセボ効果やホーン効果等の心理的な影響を考慮しても、ベースライン値との比較により一定の有効性が蓋然性をもって確認できることを説明することが必要。

3-3-11. 想定事例⑩-1【全ての指標で改善傾向】

：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目に統計的有意差は示せなかったが、**全ての評価指標で改善傾向**を示す事例。蓋然性に相当するか、その場合の適切な標榜に関しては PMDA と相談の上、決定する
- 2 段階目に、例数を増やして主要評価項目で統計的有意差を示し、最終標榜
- 1 段階目に RCT を探索的治験として実施、**あるいは特定臨床研究を利用**

■ JaDHA 見解

本事例では、1 段階目のアウトカムが検出力不足により、僅かに有意差が示せなかった場合を想定している。副次評価指標の結果や臨床的位置づけを踏まえ、二段階承認が適用可能な場合もあると想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

これまで、認知行動療法の片頭痛に対する有効性の検証が欧米を中心に行われており、薬物療法と同等の治療効果を示すという報告もある。認知行動療法の長所は、非薬物療法であるため薬物依存に陥る危険性がないこと、副作用が極めて少ないことがある。一方、短所としては統一された治療方法ではなく施設によって方法が異なること、治療者には一定の知識・技量が求められること、即効性に乏しいことが挙げられる。本製品は片頭痛に対する認知行動療法をアプリ上で行う事により、医師・医療従事者と患者双方の負担を軽減し、治療選択肢を広げるメリットがあると考える。そのため、二段階承認を活用し、早期の市場投入を通じて患者の UMN 解消を目指す。

頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、MIDAS (Migraine Disability Assessment) や HIT-6 (Headache Impact Test-6)、頭痛ダイアリーによる頭痛日数や鎮痛剤の使用日数の把握、痛みに対する視覚的アナログスケール (VAS) 等がある。「頭痛の診療ガイドライン 2021」によると、片頭痛予防療法のゴールは、「一般的には頻度または頭痛日数が 50%以上減少すれば成功するとみなす」とされている。そのため、本事例の主要評価項目は一律に「頭痛日数」と設定している。

参考文献：頭痛の診療ガイドライン 2021(2021 年 10 月 15 日)
(https://www.jhsnet.net/pdf/guideline_2021.pdf)

■ 本事例の二段階承認の考え方（想定事例⑩-1）

先述の通り、主要評価項目は頭痛日数（ベースラインからの変化量、もしくは 50%以下に減少した被験者割合）とし、1 段階目は sham アプリを対照とした無作為化 sham 対照二重盲検比較試験を設定した。少数例で探索的治験を実施、もしくは特定臨床研究を活用することも想定される。

想定アウトカムとして、少数例のため主要評価項目の統計学的な有意差は得られなかったが、副次評価を含めて一貫して治療群に有意な改善傾向があった場合、頭痛日数の削減効果が蓋然性をもって示されると判断し、「片頭

痛に対する頭痛日数の削減傾向（統計的有意差はないが、総合的に改善が認められる）」として1段階目の承認を取得する。2段階目の検証試験で症例規模を増やし、主要評価項目で対照群と比較して統計学的に有意な改善効果をもって、「**片頭痛の治療補助**」として、2段階目の承認を取得する。

なお、1段階目の標榜に関しては、改善度合いを含めPMDAと相談の上、適切な表現を検討する。

【その他の留意点：特定臨床研究、シャム盲検性】

第1段階承認において特定臨床研究を根拠資料とする場合は、令和6年6月5日付け事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医療機器、再生医療等製品等の承認申請に利用する場合の留意点・考え方」を参考に検討し、必要に応じて総合機構と相談する。

2段階目にもシャムアプリを対照とするデザインとしているが、本品が1段階承認を受けて市場に出ることで盲検性の維持が困難な場合も想定される。盲検性の維持に関しては特定臨床研究で得られた試験成績を医療機器、再生医療等製品等の承認申請に利用する場合の留意点・考え方、盲検性アンケートの実施要否の検討に加え、各群の治験完遂率等を考察し、慎重に判断する必要がある。

■サマリーシート

想定事例⑩-1【全ての指標で改善傾向】：片頭痛に対する認知行動療法アプリ

事例ポイント

- 1段階目に統計的有意差は示せなかったが、**全ての評価指標で改善傾向**を示す事例 → 蓋然性判断と1段階目の標榜はPMDAと要相談
- 2段階目に、例数を増やして主要評価項目で統計的有意差を示す
- 1段階目にRCTを探索的治験として実施、**あるいは特定臨床研究を利用**

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、頭痛日数の削減効果が 蓋然性を持って示される （アプリ単独治療）or（薬物治療へのadd on）	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、 片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる （アプリ単独治療）or（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	片頭痛に対する 頭痛日数の削減傾向 （統計的有意差はないが、総合的に改善傾向が認められている）	片頭痛の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 探索試験（シャム対照、二重盲検RCT） 1群30例、合計60例、評価期間16週 探索的治験、あるいは特定臨床研究 	<ul style="list-style-type: none"> 検証試験（シャム対照、二重盲検RCT） 1群150例、合計300例、評価期間16週
主要評価項目	頭痛日数（ベースラインからの変化量、もしくは50%以下に減少した被験者割合）	頭痛日数 or 質問票（頭痛） or VAS （1段階目の試験の結果、感度の高いものを選択）
副次評価項目	質問票（頭痛）、質問票（うつ・不安）、質問票（睡眠）、質問票（QOL）、VAS、頭痛治療薬使用日数	質問票（頭痛）、質問票（うつ・不安）、質問票（睡眠）、質問票（QOL）、VAS、頭痛治療薬使用日数
想定アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> 対照群と比較して主要評価項目の統計学的な有意差はないが、副次評価を含めて一貫して治療群に改善傾向が認められる 	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目で対照群と比較して治療群が統計学的に有意に改善副次評価項目でも同様の傾向が認められる
備考)	<ul style="list-style-type: none"> 1段階目の標榜に関しては、改善度合いを含めPMDAと相談の上、適切な表現を検討する。 特定臨床研究の活用については、関連通知を参照し、必要に応じて当局相談を実施する。 頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、MIDAS（Migraine Disability Assessment）やHIT-6（Headache Impact Test-6）、頭痛ダイアリーによる頭痛日数や鎮痛剤の使用日数の把握、痛みに対する視覚的アナログスケール（VAS）を用いる。 	

■当局コメント

実施済みの特定臨床研究を評価資料として取り扱うことができるか、また得られた探索的治験成績から標榜可能な範囲については、PMDAに個別に相談すること。

3-3-12. 想定事例⑩-2【部分的な症状の改善】

：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目に**特定の評価指標(主観評価指標)で有意差があり、この範囲に限定して承認取得**する事例
- 2 段階目に、例数を増やして主要評価項目で統計的有意差を示し、最終標榜
- 1 段階目に RCT を探索的治験として実施、**あるいは特定臨床研究を利用**

■ JaDHA 見解

二段階承認の考え方に則した事例であり、適用可能と想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

想定事例⑩-1 を参照。

■ 本事例の二段階承認の考え方（想定事例⑩-2）

事例⑩-1 と同様、主要評価項目は頭痛日数(ベースラインからの変化量、もしくは 50%以下に減少した被験者割合)とし、1 段階目はシャムアプリを対照とした無作為化シャム対照二重盲検比較試験を設定した。少数例で探索的治験を実施、**もしくは特定臨床研究を活用**することも想定される。

想定アウトカムとして、**主要評価項目で統計的な有意差はないが、質問票のサブスケールで有意差が示される場合、「片頭痛に伴う〇〇(サブスケールの内容)の改善」**として 1 段階目の承認を取得する。2 段階目の検証試験で適切な主要評価項目を再度設定し、対照群と比較して統計学的に有意な改善効果をもって**「片頭痛の治療補助」**として、2 段階目の承認を取得する。

ただし、サブスケールを活用する場合は、有意差が出るまでサブ解析を繰り返すことは許容されず、本品の作用機序との整合性や臨床的意義など合理的な説明ができることが前提である。

【その他の留意点：特定臨床研究、シャム盲検性】

想定事例⑩-1 を参照。

■ サマリーシート

想定事例⑩-2【部分的な症状の改善】：片頭痛に対する認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 1段階目に**特定の評価指標(主観評価指標)で有意差を示し、この範囲で承認取得**
- 2段階目に、例数を増やして主要評価項目で有意差を示し、最終的な標榜を目指す
- 1段階目にRCTを探索的治験として実施、**あるいは特定臨床研究を利用**

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()	■ 治療用 / □ 診断用 / □ その他 ()
臨床的意義	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、 ○○(サブスケールの内容)の削減効果が認められる (アプリ単独治療) or (薬物治療への add on)	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、 片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる (アプリ単独治療) or (薬物治療への add on)
想定される「使用目的又は効果」	片頭痛に伴う ○○(サブスケールの内容)の改善	片頭痛の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 探索的試験 (シャム対照、二重盲検RCT) 1群30例、合計60例、評価期間16週 探索的治験、あるいは特定臨床研究 	<ul style="list-style-type: none"> 検証試験 (シャム対照、二重盲検RCT) 1群150例、合計300例、評価期間16週 主要評価項目は、1段階目の結果を踏まえて再設定
主要評価項目	頭痛日数 (ベースラインからの変化量、もしくは50%以下に減少した被験者割合)	頭痛日数 or 質問票 (頭痛) or VAS (1段階目の試験の結果、感度の高いものを選択)
副次評価項目	質問票(頭痛)、質問票(うつ・不安)、質問票(睡眠)、質問票(QOL)、VAS、頭痛治療薬使用日数	質問票(頭痛)、質問票(うつ・不安)、質問票(睡眠)、質問票(QOL)、VAS、頭痛治療薬使用日数
想定アウトカム	主要評価項目で統計的な有意差はないが、 質問票のサブスケールで有意差が示される	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目で対照群と比較して治療群が統計学的に有意に改善 副次評価項目でも同様の傾向が認められる
備考)	<ul style="list-style-type: none"> サブスケールを活用する場合は、有意差が出るまでサブ解析を繰り返すことは許容されず、本品の作用機序との整合性や臨床的意義など合理的な説明ができることが前提である。 特定臨床研究の活用については、関連通知を参照し、必要に応じて当局相談を実施する。 頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、MIDAS (Migraine Disability Assessment)やHIT-6 (Headache Impact Test-6)、頭痛タイラーによる頭痛日数や鎮痛剤の使用日数の把握、痛みに対する視覚的アナログスケール(VAS)を用いる。 	

■ 当局コメント

実施済みの特定臨床研究を評価資料として取り扱うことができるか、またサブスケールに関する解析結果によらず、得られた治験成績から標榜可能な範囲が確認できる場合には、PMDA に個別に相談すること。

3-3-13. 想定事例⑩-3【対象集団の限定】

：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 1 段階目に、特定の部分集団のみ有意差が示せた場合、**部分集団に限定して標榜**する事例
- 2 段階目に、対象集団を拡大させる方策等を講じて実施し、全集団で有意差を示し、部分集団の制限を解除
- 例えば、高齢者以外で有意差があった場合、UI/UX 等を改良し、高齢者に対しても効果のある仕様に改良する。アプリ改良は有効性本体に影響のない範囲とし、改良にあたり、PMDA と事前に相談する

■ JaDHA 見解

対象集団の変更は一変による適応拡大が一般的ではあるものの、アプリの UI/UX 等の SaMD 特有の要因に起因するケースでは、二段階承認の適用可否を相談したい。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

想定事例⑩-1 を参照

■ 本事例の二段階承認の考え方（想定事例⑩-3）

事例⑩-1 と同様、主要評価項目は頭痛日数(ベースラインからの変化量、もしくは 50%以下に減少した被験者割合)とし、1 段階目はシャムアプリを対照とした無作為化シャム対照二重盲検比較試験を設定した。

想定アウトカムとして、全集団では主要評価項目の統計学的な有意差は得られなかったが、部分集団(例えば 64 歳以下の集団)では有意差が得られた場合、当該部分集団に頭痛日数の削減効果が蓋然性をもって示されると判断し、「〇〇(部分集団)の片頭痛患者に対する頭痛日数の削減」として、1 段階目の承認を取得する。2 段階目の検証試験は、対象集団を拡大させる方策を講じて実施し、全集団に対して主要評価項目の有意な改善効果をもって、「(全集団の)片頭痛の治療補助」として、2 段階目の承認を取得する。

【部分集団で効果に差が出る推定要因と 2 段階試験デザインの一例】

想定される要因例を下記に示すが、結果に応じてこの限りではない事にご注意いただきたい。

A) 単純にアプリ効果量のパワー不足と考えられる場合

適切な例数設計を行い、2 段階目の試験を実施。

B) 被験者の UI/UX 等のデジタルリテラシーの影響と考えられる場合

例えば、高齢者群に限定して効果が見られない場合等は、アプリのログ解析等も踏まえ、アプリメッセージの配色や文字サイズ、ボタン配置の変更や、より簡便なチュートリアルを用意するなどのアプリ改良を加えて、2 段階目の検証試験を実施する。ただし、アプリの有効性本体（アルゴリズム等）への改良はせず、実質的に 1 段階承認品と機能上の差異がない範囲の改良とする。アプリの改良に当たっては、事前に PMDA と相談の上、進める事が望ましい。

■サマリーシート

想定事例⑩-3【対象集団の限定】：片頭痛に対する認知行動療法アプリ

●事例ポイント

- 1段階目に、特定の部分集団のみに有意な改善がある場合、**対象集団を限定して承認取得**（全集団では統計的有意差なし）
- 2段階目に、対象集団を拡大させる方策等を講じて実施し、全集団で有意差を示し、**部分集団の制限を解除**
- 例えば、高齢者以外で有意差があった場合、UI/UX等を改良し、高齢者に対しても効果のある仕様に改良する
- アプリ改良は有効性本体に影響のない範囲**とし、改良にあたり、PMDAと事前に相談する

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）	■治療用 / □診断用 / □その他（ ）
臨床的意義	部分集団(ex. 64歳以下)の片頭痛患者に認知行動療法をアプリで提供することにより、頭痛日数の削減効果が認められる。(アプリ単独治療) or (薬物治療へのadd on)	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる(アプリ単独治療) or (薬物治療へのadd on)
想定される「使用目的又は効果」	〇〇(部分集団)の片頭痛患者に対する頭痛日数の削減	片頭痛の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン	・ 探索試験(シャム対照、二重盲検RCT) 1群30例、合計60例、評価期間16週	・ 検証試験(シャム対照、二重盲検RCT) 1群150例、合計300例、評価期間16週
主要評価項目	頭痛日数(ベースラインからの変化量、もしくは50%以下に減少した被験者割合)	頭痛日数 or 質問票(頭痛) or VAS (1段階目の試験の結果、感度の高いものを選択)
副次評価項目	質問票(頭痛)、質問票(うつ・不安)、質問票(睡眠)、質問票(QOL)、VAS、頭痛治療薬使用日数	質問票(頭痛)、質問票(うつ・不安)、質問票(睡眠)、質問票(QOL)、VAS、頭痛治療薬使用日数
想定アウトカム	全集団では統計学的な有意差はないが、 部分集団(ex. 64歳以下)で有意に改善している(有意差あり)	全ての対象集団に対し、主要評価項目で対照群と比較して治療群が 統計学的に有意に改善する 副次評価項目でも同様の傾向が認められる
備考)	<ul style="list-style-type: none"> 部分集団で効果に差が出る理由を説明する必要がある(症例数が少ない、もしくは被験者のデジタルリテラシーやUI/UXが有効性に影響している等)。 頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、MIDAS (Migraine Disability Assessment)やHIT-6 (Headache Impact Test-6)、頭痛ダイアリーによる頭痛日数や鎮痛剤の使用日数の把握、痛みに対する視覚的アナログスケール(VAS)を用いる。 	<ul style="list-style-type: none"> 全集団に対して有意差が得られず、1段階よりも広い部分集団で有意差が示された場合は、新たな対象集団に対して標榜する

■当局コメント

部分集団解析結果によらず、得られた治験成績から標榜可能な範囲があると考えられる場合には、PMDAに個別に相談すること。なお、異なる対象者に対しては、SaMDリバランス通知適用製品と言えるかは注意が必要（65歳以上の患者への適用は適応拡大の承認事項一部変更申請と理解される）。

3-3-14. 想定事例⑩-4【海外臨床データ】

：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 海外検証的試験の結果（有意差あり）と国内探索的試験（改善傾向のみ）で1段階承認される事例
- 国内探索的試験で、海外版と日本版アプリによる片頭痛における認知行動療法（CBT）に対し、人種や文化的影響等を含め、一定程度、日本人へ外挿可能であると判断された場合（外挿性に対する妥当性がやや弱いケース）
- 2段階目で、製造販売後臨床試験やリアルワールドデータ等で統計的な有意差を示す
- 海外アプリから日本版（本アプリ）の作製にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする

■ JaDHA 見解

日本人への外挿性が十分に認められた場合は、通常承認が適していると考え。一方、アプリの日本語化や国内探索試験での改善傾向など、外挿性の妥当性が十分でない場合には、二段階承認の適用もあり得ると想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

想定事例⑩-1を参照

■ 本事例の二段階承認の考え方（想定事例⑩-4）

海外検証的試験の結果を日本人に外挿する目的で、主要評価項目等の試験デザインを揃えて、日本人を対象とした国内探索的試験を実施する。日本版のアプリ作製に際し、適切な言語表現やデザインに変更するが、CBTの基本アルゴリズムは同一とする。

1段階目で、統計的な有意差はつかなかったが、副次を含めすべての評価指標で改善傾向が示されるとともに、参照する外国人データと同様な傾向が確認された場合、日本人への外挿性が一定程度、蓋然性があると判断し、「片頭痛の治療補助」として1段階承認を取得する（日本人への外挿性に対する妥当性がやや弱いケース）。ただし、添付文書内で、国内における臨床的意義が確立していない等の注意喚起を行うが、1段階目の標榜に関しては、別途、PMDAと相談する。2段階目に、例数を増やして、検証的試験、あるいは製造販売後調査を行い、シャム対照への有意差をもって、「片頭痛の治療補助」として2段階承認を取得する。なお、RWDとして製販後調査を用いる場合は、外部対照群の設定に関して事前にPMDAと相談するものとする。

■ サマリーシート

想定事例⑩-4【海外臨床データ】：片頭痛に対する認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 海外検証的試験の結果（有意差あり）と国内探索的試験（改善傾向のみ）で1段階承認を取得する事例
- 日本人への外挿性が一定程度、合理的に説明できたものの、その妥当性がやや弱いケース
- 2段階目で、国内検証的試験、あるいは製造販売後調査やリアルワールドデータ等で統計的な有意差を示す
- 日本版アプリの作成にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	<input type="checkbox"/> 治療用 / <input type="checkbox"/> 診断用 / <input type="checkbox"/> その他（ ）	<input type="checkbox"/> 治療用 / <input type="checkbox"/> 診断用 / <input type="checkbox"/> その他（ ）
臨床的意義	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる（アプリ単独治療）or（薬物治療へのadd on）	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる（アプリ単独治療）or（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	片頭痛の軽減、生活障害度の改善 （国内での臨床的意義が確立していない等、添付文書内で注意喚起）	片頭痛の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン（2段階目は2パターン）	<ul style="list-style-type: none"> 海外検証的試験結果（シヤム対照、二重盲検RCT） 1群150例、合計300例、評価期間16週 + 国内探索的試験（シヤム対照、二重盲検RCT） 1群30例、合計60例、評価期間16週 	<ol style="list-style-type: none"> 国内検証的試験（シヤム対照、二重盲検RCT） 1群150例、合計300例、評価期間16週 あるいは、製造販売後調査（アプリ単群の使用成績調査 vs 1段階目の海外および国内のシヤムデータを外部対照群とする）
主要評価項目	頭痛日数 or 質問票（頭痛） or VAS （海外と国内で同じ評価指標）	頭痛日数 or 質問票（頭痛） or VAS
副次評価項目	質問票（頭痛）、質問票（うつ・不安）、質問票（睡眠）、質問票（QOL）、VAS、頭痛治療薬使用日数	質問票（頭痛）、質問票（うつ・不安）、質問票（睡眠）、質問票（QOL）、VAS、頭痛治療薬使用日数
想定アウトカム（2段階目は2パターン）	<ul style="list-style-type: none"> 海外検証的試験の主要評価項目で有意差が示されており、かつ、国内探索的試験で改善傾向が示された。（検出力不足で有意差がつかないと考えられる場合） ブリッジングにより、全ての評価項目の変化割合から、人種や文化的影響が少ない事を一定程度、確認できた 	<ol style="list-style-type: none"> 検証的試験において、対照群と比較して治療群が統計学的に有意に改善する 副次評価項目でも同様の傾向が認められる 製造販売後調査において、アプリ群が外部対照群に対して、統計学的に有意に改善する
備考)	<ul style="list-style-type: none"> 1段階の標榜はPMDAと相談する 国内小規模試験で人種や文化的背景の影響が少ないことを確認。日本人への外挿性に対する妥当性をPMDAと相談する。 日本版（本アプリ）の作製にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする 頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、MIDAS (Migraine Disability Assessment)やHIT-6 (Headache Impact Test-6)、頭痛ダイアリーによる頭痛日数や鎮痛剤の使用日数の把握、痛みに対する視覚的アナログスケール(VAS)を用いる 	<ol style="list-style-type: none"> 製販後調査における外部対照群の設定に関しては、事前にPMDAと相談する

■ 当局コメント

国内治験がブリッジング試験としての目的を果たしている場合、SaMD リバランス通知によらず、製造販売承認が検討可能。ブリッジング試験が目的を果たしていない場合、以降の当該製品に関する開発方針等について、PMDA と相談することが望ましい。

3-3-15. 想定事例⑩-5【海外臨床データ】

：片頭痛の治療を目的とした認知行動療法アプリ

■ 本事例のポイント

- 海外検証的試験（有意差あり）のみで1段階承認される事例
- ただし、先行研究等で片頭痛における認知行動療法（CBT）が人種や文化的影響等を含め、一定程度、日本人へ外挿可能であると判断された場合とする（外挿性に対する妥当性がやや弱いケース）
- 2段階目で、国内検証的試験、あるいは製造販売後調査やリアルワールドデータ等で統計的な有意差を示す
- 海外アプリから日本版（本アプリ）の作製にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする

■ JaDHA 見解

先行研究等で日本人への外挿性が十分に認められた場合は、通常承認が適していると考えます。一方、外挿性の妥当性が十分でない場合には、二段階承認の適用もあり得ると想定。

■ 想定製品の説明（疾患背景や医療ニーズ、臨床的位置づけ等）

想定事例⑩-1を参照

■ 本事例の二段階承認の考え方（想定事例⑩-5）

海外検証的試験のみで1段階承認される事例。ただし、先行研究等で、片頭痛 CBT アプリが人種や文化的影響がない事を一定程度、合理的に説明できた場合とする（日本人への外挿性に対する妥当性がやや弱いケース）。日本版のアプリ作製に際し、適切な言語表現やデザインに変更するが、CBTの基本アルゴリズムは同一とする。

1段階目は、海外検証的試験の結果、および先行研究等による日本人への外挿性の説明が一定程度、合理的にできた場合に、「片頭痛の治療補助」として1段階承認を取得する。ただし、添付文書内で、国内における臨床的意義が確立していない等の注意喚起を行うが、1段階目の標榜に関しては、別途、PMDAと相談する。2段階目に、検証的試験、あるいは製造販売後調査を行い、シャム対照への有意差をもって、「片頭痛の治療補助」として2段階承認を取得する。なお、RWDとして製販後調査を用いる場合は、外部対照群の設定に関して事前にPMDAと相談するものとする。

■ サマリーシート

想定事例⑩-5【海外臨床データ】：片頭痛に対する認知行動療法アプリ

● 事例ポイント

- 海外検証的試験のみで1段階承認される事例
- ただし、**先行研究等**で片頭痛における認知行動療法（CBT）が人種や文化的影響等を含め、**日本人への外挿性**が一定程度、合理的に説明できたものの、**その妥当性がやや弱い**ケース
- 2段階目で、国内検証的試験、あるいは製造販売後調査やリアルワールドデータ等で統計的な有意差を示す
- 日本版アプリの作成にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする

	1段階目	2段階目
SaMDタイプ	<input type="checkbox"/> 治療用 / <input type="checkbox"/> 診断用 / <input type="checkbox"/> その他（ ）	<input type="checkbox"/> 治療用 / <input type="checkbox"/> 診断用 / <input type="checkbox"/> その他（ ）
臨床的意義	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、 片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる （アプリ単独治療）or（薬物治療へのadd on）	片頭痛に対する認知行動療法をアプリで提供することで、 片頭痛の改善およびQOLの改善が認められる （アプリ単独治療）or（薬物治療へのadd on）
想定される「使用目的又は効果」	片頭痛の軽減、生活障害度の改善 （国内での臨床的意義が確立していない等、添付文書内で注意喚起）	片頭痛の治療補助
臨床データパッケージ・試験デザイン（2段階目は2パターン）	海外検証的試験結果 （シャム対照、二重盲検RCT） 1群150例、合計300例、評価期間16週	1. 国内検証的試験（シャム対照、二重盲検RCT） 1群150例、合計300例、評価期間16週 2. あるいは、 製造販売後調査 （アプリ単群の使用成績調査 vs 1段階目の海外および国内のシャムデータを外部対照群とする）
主要評価項目	頭痛日数 or 質問票（頭痛）or VAS	頭痛日数 or 質問票（頭痛）or VAS （海外試験と同じ評価指標）
副次評価項目	質問票(頭痛)、質問票(うつ・不安)、質問票(睡眠)、質問票(QOL)、VAS、頭痛治療薬使用日数	質問票(頭痛)、質問票(うつ・不安)、質問票(睡眠)、質問票(QOL)、VAS、頭痛治療薬使用日数
想定アウトカム（2段階目は2パターン）	<ul style="list-style-type: none"> 海外検証的試験の主要評価項目で有意差が示されている 予め先行研究等により、片頭痛に対する認知行動療法において、人種や文化的影響が少ない事を一定程度、説明できる 	<ol style="list-style-type: none"> 検証的試験において、対照群と比較して治療群が統計学的に有意に改善する 副次評価項目でも同様の傾向が認められる 製造販売後調査において、アプリ群が外部対照群に対して、統計学的に有意に改善する
備考)	<ul style="list-style-type: none"> 1段階の標榜はPMDAと相談する 予め先行研究等で、人種や文化的背景の影響が大きくないことを確認。日本人への外挿性に対する妥当性をPMDAと相談する。 日本版（本アプリ）の作製にあたり、適切な表現やデザインに変更するが、CBTのアルゴリズムは同一の仕様とする 頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、MIDAS (Migraine Disability Assessment)やHIT-6 (Headache Impact Test-6)、頭痛ダイアリーによる頭痛日数や鎮痛剤の使用日数の把握、痛みに対する視覚的アナログスケール(VAS)を用いる。 	<ol style="list-style-type: none"> 製販後調査における外部対照群の設定に関しては、事前にPMDAと相談する

■ 当局コメント

日本人への外挿性の説明が合理的にできる場合、SaMD リバランス通知によらず、製造販売承認が検討可能。

第 4. 最後に

4-1. 今後に向けて

世界的にデジタルヘルスへの注目が高まる中、各国の制度の違いもあり、SaMD の開発状況には開きがある。本邦においては、骨太の方針で SaMD の開発促進が掲げられ、DaSH for SaMD2 などのパッケージ戦略も打ち出され、体制構築も整いつつある。特に「SaMD リバランス通知」は、検討開始から約 1 年という短期間で社会実装（2023/11/16）され、その期待の高さがうかがえる。

しかしながら、SaMD は新規モダリティであり、国内での開発ノウハウがまだ少ないことに加え、SaMD リバランス通知が発出されてから日が浅く、具体的な活用実績が出ていない。そのため、本通知の潜在的な利点と利用方法を広く理解してもらう目的で、想定事例集の作成に至った。本事例集は、規制当局との意見交換を重ねて作成したものであり、審査上の留意点も付記している。また、確実な事例だけでなく、可能性を広げるための事例も敢えて掲載している。本文中にも記載したが、これらの事例は**あくまでも想定上のものであり、当局のコメントを含め、確約されたものではない**事にご注意いただきたい。SaMD リバランス通知の利用にあたり、適宜、規制当局と相談の上、ご判断いただくものと理解している。また、SaMD の開発実績の蓄積や、技術開発動向、さらに各疾患の診療ガイドラインの改訂等により、適用の判断基準が変化・最適化するものと認識している。

最後に、本事例集が、皆さまの SaMD 開発の一助となれば幸いである。さらに本邦における SaMD 開発が加速し、早期に市場投入されることで、新たなデジタルヘルスの恩恵が、患者・ご家族、医療従事者をはじめとする様々なステークホルダーの方々にもたらされる事を期待している。

4-2. 本事例集作製メンバー

治療用アプリの想定事例集は、JaDHA WG1 に参加している下記メンバーにて複数の想定事例を考案、推敲の上、最終的に 15 想定事例を選択した。

所属	作成メンバー	主な役割
田辺三菱製薬株式会社 (WG1 リーダー企業)	小島 真一	全体統括、 事例考案、主執筆
株式会社 Save Medical	野添 聡	事例考案、執筆
emol 株式会社	千頭 沙織、武川 大輝	事例考案、執筆
杏林製薬株式会社	冨永 まどか	事例考案、執筆
塩野義製薬株式会社	大江 理絵	事例考案、執筆
旭化成ファーマ株式会社	唐澤 昂、民部田 智宏、大塚 哲史	事例考案、Review
アステラス製薬株式会社	神田 直幸、野島 卓也	事例考案、Review
大塚メディカルデバイス株式会社	高橋 喜元	Review
武田薬品工業株式会社	内島 隆文	事例考案、Review
中外製薬株式会社	小林 純美子、川地 隆太、石田 拓也	Review
テルモ株式会社	酒井 謙一郎	Review
株式会社 MICIN	桐山 瑤子	Review
ロート製薬株式会社	秋田 幸子、勝 玲子	事例考案、Review
株式会社 NTT データ	西田 陽介	事例考案
大塚製薬株式会社	杉原 正、大西 弘二、古川 恵実	事例考案
株式会社日本総合研究所 (JaDHA 事務局)	南雲 俊一郎	全体校閲

(役割分担内は五十音順に記載)