

SaMDフォーラム2022

- プログラム医療機器における産学官連携 -

日時: 2月4日(金) 13:30~16:30

Web配信

共催: 厚生労働省、経済産業省

協賛: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

SaMD フォーラム 2022

- プログラム医療機器における産学官連携 -

2022年2月4日(金)13:30~16:30

プログラム

- 13:30-13:45 開会の辞:厚生労働大臣 後藤 茂之、経済産業副大臣 石井 正弘
前衆議院議員 塩崎 恭久
- 13:45-14:00 アカデミアにおけるプログラム医療機器の研究開発と課題
内視鏡 AI の薬機法承認申請の経験から通して見えたもの
三澤 将史(昭和大学横浜市北部病院消化器センター)
- 14:00-14:15 アカデミアにおけるプログラム医療機器の研究開発と課題
エビデンスに基づくiCBT 開発
古川 壽亮(京都大学大学院)
- 14:15-14:30 産業界におけるプログラム医療機器の実用化と課題(診断分野)
島原 佑基(エルピクセル株式会社)
- 14:30-14:45 産業界におけるプログラム医療機器の実用化と課題(治療分野)
「社会の変化に対応して最適な医療を届けるために」
緒方 剛(株式会社 CureApp)
- 14:45-15:00 産業界におけるプログラム医療機器の実用化と課題(治療分野)
デジタルセラピューティクス開発の現状と課題
小林 博幸(塩野義製薬株式会社)
- 15:00-15:15 プログラム医療機器の研究開発支援
廣瀬 大也(経済産業省)
- 15:15-15:30 プログラム医療機器の承認審査
岡崎 譲(医薬品医療機器総合機構)
- 15:30-15:45 プログラム医療機器の医療保険上の評価
堀岡 伸彦(厚生労働省)

***** (ステージ設営) *****

15:45-16:25 総合討論:座長/中野 壮陸(医療機器センター)

16:25-16:30 閉会の辞:田中 一成(経済産業省)

進行:厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長 関野 秀人

アカデミアにおけるプログラム医療機器の研究開発と課題 内視鏡 AI の薬機法承認申請の経験から通して見えたもの

昭和大学横浜市北部病院消化器センター 三澤将史

近年の人工知能（AI）技術の進歩に伴い、AI を利活用した多くのプログラム医療機器が国内外を問わず研究開発されており、現時点でも多くの研究グループ・企業があらたに研究開発に参入を続けているという活況を呈している。しかしながら薬機法承認のハードルは、開発のそれよりは高いと考えられ上市に至るプログラム医療機器はまだ少なく、海外とのラグが指摘されている。

しかしながら、内視鏡領域に限ってみると、本邦ではすでに複数の企業が内視鏡のプログラム医療機器の薬機法承認を取得し上市にこぎつけている。このスピードは AI 研究で先行している欧米中などの諸外国に決して引けを取っておらず、一概に本邦の薬機法承認プロセスに課題があるとは考えにくい。我々は大腸内視鏡の診断支援プログラムである EndoBRAIN シリーズ・4 製品について薬機法承認を取得しており、この承認申請プロセスにおいて感じた課題をレビューしながら本邦のプログラム医療機器の承認審査プロセスについて考察する。

第一に AI を利活用したプログラム医療機器の多くは先発類似品がなく、承認審査におけるクリアすべき診断精度が明らかではないことである。これは対象とする疾患や病変によって大きく異なるためやむを得ないと思われる反面、承認された製品においては可能な範囲で精度基準を明らかにし、後発の医療機器メーカー（AI においては多くがベンチャー企業）に還元していくことも必要であると考えられる。第二は個人情報の取り扱いである。オプトアウトが許容されるのか、オプトインが必要なのかは、数千—数万単位のデータが学習に必要な AI にとっては大きな問題である。第三に診療報酬加算についてである。現状、PMDA では医療機器の安全性・精度の審査が主体であり、診療報酬加算については別途厚生労働省に諮る必要がある。AI の普及には診療報酬加算がカギであり、プログラム医療機器の審査と係る診療報酬加算は一元化して審査・承認していくことを期待したい。

一方で大きな改革もあった。一つ目は SaMD 室の創設である。プログラム医療機器について該当性・開発・保険に関して一元的に相談していくことが可能となった。これによって前述の課題の多くが解決されていくことが期待される。二つ目は IDATEN 制度の新設である。IDATEN は AI の追加学習によるアップデートに代表される、あらかじめ改良計画をプロトコル化できる医療機器について、その改良計画自体を審査するものである。いったん改良計画が承認されれば、改良計画の範囲内であれば極めて迅速に審査がなされることになる、まさに AI によるプログラム医療機器が **must have** な制度である。このような改革を生かすも殺すも、開発者次第ということもあり積極的に活用し今後のプログラム医療機器産業を盛り上げて行きたい。

アカデミアにおけるプログラム医療機器の研究開発と課題 エビデンスに基づく iCBT 開発

京都大学大学院 医学研究科 健康増進・行動学分野 古川壽亮

うつ病を筆頭としたコモンメンタルディスオーダーによる健康損失は増え続けており、2030 年には人類の健康損失の最大原因になるという予測すらある。さらに特記すべきことは、コモンメンタルディスオーダーによる負担は、10 歳代～40 歳代に集中しており、まさに社会を担う人々を冒しているという点である。

人類はこれに対し無策で来たわけではない。1990 年代以降 OECD 各国では精神医療受診率は高まり、抗うつ剤の処方量は 4 倍から 6 倍になり、今や人口の 10%以上が抗うつ剤を服用している国も多い。しかるに、コモンメンタルディスオーダーの一般人口中の年齢調整有病率はこの 30 年間全く減っていない。年齢調整をしなければむしろ増加している。

うつ病に対する治療の主軸は抗うつ剤と精神療法とされる。抗うつ剤の有効性について一時期議論がかまびすしかったが、われわれのネットワークメタアナリシスがこの議論に終止符を打った^{1,2}。種々の精神療法のあいだでの有効性の違いについても議論がないわけではないが、実は差が見られないという結論で収束してきていると思う³。薬物療法と精神療法の間には、急性期に関して差はなく、両者の併用によって効果が増強されることも、認められるようになって来た⁴。

ところが、長期的に見ると、うつ病は最初に抗うつ剤ではなく、精神療法で治療した方が、寛解を維持できる、抗うつ剤で継続治療をするよりも急性期を精神療法で治療してその後 *as needed* ベースで治療する方が寛解の維持率が 10-15%も高まることを、私たちは最近明らかにした⁵。化合物を処方するだけではダメで、情報を処方して、うつ病の寛解率を高めなくてはならない。品質の保証された情報を処方しようとするなら、ICT の利用は不可欠である。事実、ICT を利用した精神療法は、臨床試験のために統制された対面式の精神療法と同等の効果がある⁶。

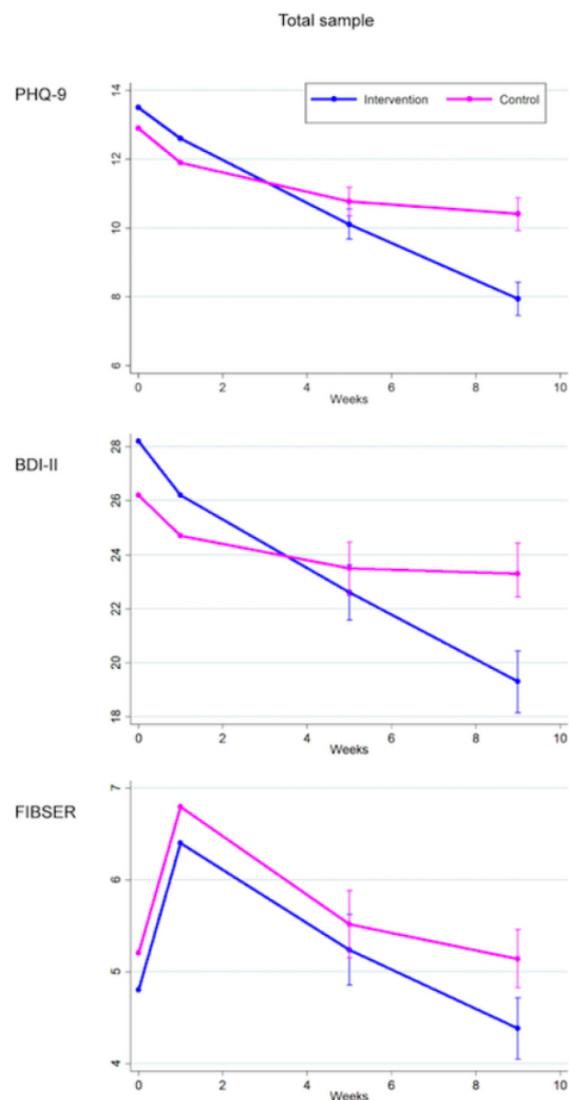
そこで私たちは 2012 年から、スマートフォンで使える認知行動療法アプリを開発してきた。2014 年 9 月から、薬物治療抵抗性の大うつ病患者を対象に、待機群対照・評定者盲検化・平行群間・無作為割り付け比較試験を、国内 5 大学およびその関連クリニックにて実施し、有効性と安全性を検証してきた。2016 年 7 月に全 164 人の追跡を終了し、2017 年 11 月に結果を発表した⁷。薬物治療抵抗性の大うつ病患者に対する標準的治療である変薬群に比して、変薬に加えて「こころアプリ®」を実施した群では、改善率が 22%から 43%へ、寛解率も 16%から 30%へと倍増した。

「こころアプリ」は2020年9月に、田辺三菱製薬株式会社にライセンスアウトされ、2021年9月から第2相臨床試験が開始された。

エビデンスに基づく治療アプリを国民に届け、もって21世紀のうつ病治療に貢献し、うつ病による疾病負担を軽減できることを期待している。

参考文献

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**: 746-58.
2. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; **391**(10128): 1357-66.
3. Cuijpers P, Quero S, Noma H, Ciharova M, Miguel C, Karyotaki E, Cipriani A, Cristea I, Furukawa TA. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry* 2021; **20**(2): 283-93.
4. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020; **19**: 92-107.
5. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021; **20**(3): 387-96.
6. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Cipriani A, Furukawa TA. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: A network meta-analysis.



JAMA Psychiatry 2019; **76**(7): 700-7.

7. Mantani A, Kato T, Furukawa TA, Horikoshi M, Imai H, Hiroe T, Chino B, Funayama T, Yonemoto N, Zhou Q, Kawanishi N. Smartphone Cognitive Behavioral Therapy as an Adjunct to Pharmacotherapy for Refractory Depression: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2017; **19**(11): e373.

産業界におけるプログラム医療機器の実用化と課題（診断分野）

エルピクセル株式会社 島原佑基

はじめに

2010年代以降のAI技術の急速な発展は従来の計算機科学の枠を超え広く人類の文化・福祉への貢献へと道を拓きつつある。当然ながら医療分野においても大きな関心呼び、かつ影響を与え、この10年で医療分野向けAIについての研究開発は進んできた。特に、2020年以降は多くのAIがプログラム医療機器として承認を取得し、AIが単なる一時的流行ではなく、実臨床で使われる状況となった。とはいえ、AIを実際に臨床で活用している例はかなり限られていることを考えると、まだブームの域を抜け切っておらず、開発者としてはキャズムを越えるための戦略・戦術に頭を悩ませている状況である。私たち含め医療AIにかかわるプレイヤーは、現在のAI技術への注目が一時的なブームで終わるのではなく、臨床・研究の場におけるメインストリームとして位置づけられる未来のために日々努力を重ねている。その結果、医療AIにかかわる研究、事業環境のみならず、行政・政府の動向にも大きな変化が起りつつあるように思う。医療AIが今後大きく展開していくために、将来的に業界の歴史を振り返った時にこの1～2年こそが大きな転換点ととらえられる躍動の年になるのではないかと期待している。本講演では、プログラム医療機器の実用化の例として当社が開発する画像診断AIについて紹介したのちに、今後の課題について述べたい。

医用画像診断支援AI「EIRL(エイル)」

ここではエルピクセルにおける画像診断AIの現状を述べる。EIRL(エイル)は、当社が開発する次世代医療診断支援技術の総称である。EIRLは、画像をはじめとする医療診断に必要なあらゆる情報を解析し、より速く、効率的で正確な診断ができる環境の提供を目指すものであり、「医師に、寄り添うAI。」というコンセプトのもと、医師の良きパートナーとして、これからの医療を支える存在になることを願っている。現在のEIRLの開発対象としては脳MRI画像および胸部X線、肺CT、救急、大腸がん、内視鏡をターゲットとしたものなどがある。現在5つのプログラム医療機器の承認、あるいは認証を取得し、10以上の疾患や特徴を対象とした計測、および検出機能を提供している。現在、全国で200施設以上の導入実績があり、利用施設は毎月増加している。本講演では主に、脳MRA画像を対象としたEIRL Brain Aneurysm (エイル・ブレイン・アニユリズム)、胸部X線画像を対象としたEIRL Chest Nodule (エイル・チェスト・ノジュール)、救急における利用が期待されるEIRL Brain Segmentation (エイル・ブレイン・セグメンテーション)の3つの製品について紹介する。

課題

プログラム医療機器の開発の課題は、主に3つある。1つはデータ収集である。現在、商

用で活用できるナショナルデータベースの構築はほとんど整備されておらず、企業が独自でデータ集めに大きなコストを費やしている問題がある。我が国の医療 AI、プログラム医療機器の国際的競争力を高めていくためには、データ活用のガイドラインを整備し、個人情報保護の観点を大切にしつつデータ活用を促進していく必要がある。2つ目が、バージョンアップをはじめとする法規制対応である。終わりがなく、かつ有体物とは比にならぬほど高頻度にバージョンアップが生じることから、現行の制度では審査が遅くならざるを得ない。国際競争力が高い製品を世の中で利用いただくためにも、他国に劣らないスピードで実行できる環境を整えていく必要がある。3つ目が保険収載等のインセンティブ設計である。プログラム医療機器は従来の医療機器と同様、安全性・有効性の評価が重要であるが、産業育成の観点も非常に重要である。今後高い成長が見込まれる医療 AI 産業をグローバルで見たときに、医療データが高品質かつ豊富にあり、課題先進国でもある日本は大きなチャンスを迎えているといえ、産業の芽を育てる視点を高く持つ必要がある。

産業界におけるプログラム医療機器の実用化と課題（治療分野） 「社会の変化に対応して最適な医療を届けるために」

株式会社 CureApp 緒方 剛

プログラム医療機器は、変更容易性なプログラムの柔軟性を活かして、常に進化し、最適な医療を患者様に提供する事が可能となる。特に行動変容を促す治療用アプリでは最適な医療を提供するために、社会の変化に対応していく必要がある。

コロナ禍は様々な形で、ライフスタイルの変化を促した。例えば、生活習慣病に資する生活習慣改善の根幹をなす運動習慣と食習慣では、コロナ禍でリモートワークが促進され通勤等で無意識に出来ていた運動が出来なくなり、より意識的に運動することが必要となり、その動機付けを行うコンテンツが治療用アプリには求められる。食習慣では、デリバリーサービスが発展し利用する機会が多くなり、従来の外食より容易に味付けの濃い既調理品を食する機会が増えた。このような社会の変化に対応して、治療用アプリはよりライフスタイルに合った方法で行動変容を促すために進化し続ける必要があるが、従来の審査と評価の仕組みだと時間と費用がかかり、最適な医療をタイムリーに患者様に届けることが難しい。安全性・有効性、特に有効性に影響がないことを担保するために、従来の審査や評価の手法に囚われない、患者様への情報インプットを評価するリリース前の製造販売企業でのユーザビリティテストによる内部評価や、リリース後の実臨床使用でのアウトカム評価に相当する指標をレトロスペクティブにモニターする等で有効性を担保して柔軟性を持たせて審査を簡略化し、患者様にタイムリーに届ける新しい枠組みが必要になると考える。

また、従来の医療機器のあまり更新されない専用機上で動作するプログラムとは異なり、プログラム医療機器は汎用 IT 機器にインストールして使用するが故に、そのテクノロジーの進化に対しても対応する必要がある。特に在宅における治療空白に対してアプリ自体が治療介入を行う治療用アプリは、スマートフォン等のモバイル端末上で動作する必要がある。モバイル端末は、日進月歩で進化・更新しており、端末のハードウェア、またその上で動作する OS、ライブラリ、ユーザーインターフェース等の進化に対応して治療用アプリも更新し続ける必要がある。上記のライフスタイルの変化に対応して治療効果を維持し続けるのと同様、製造販売企業が治療用アプリを安定供給し、治療効果を維持するためにはテクノロジーの進化に対応し、プログラムの開発をし続けなければならない。保険算定においてプログラムには原価がかからないという従来の考え方から、産業振興の為にもこれらの継続開発や維持に必要なクラウド等の外部サービス、サポートの費用等を考慮して頂きたい。

産業界におけるプログラム医療機器の実用化と課題（治療分野） デジタルセラピューティクス開発の現状と課題

塩野義製薬株式会社 DX 推進本部 デジタルインテリジェンス部 小林博幸

デジタルセラピューティクス (DTx) とは、疾患の治療目的としたプログラム医療機器であり、精神疾患、生活習慣病、癌、などの様々な疾患の課題解決に価値がある新たな治療モダリティである。国外では、2010年に米国FDA (Food and Drug Administration/アメリカ食品医薬品局)からの認証を受けた、糖尿病治療用アプリ以降、10種類以上の製品が販売されている。欧米においても、治療効果を検証したDTxが複数登場している。

DTxは、これまで医薬品等による治療が難しかった疾患のソリューションとしての可能性があること、医薬品等による治療とのシナジー効果、疾患の予防、医師の診療効率化など、医療のアンメットニーズを解決できる可能性がある。さらに、DTxから得られるデータを活用することで、より良い製品に改良することができる。DTxは、新しい治療モダリティというだけでなく、データを活用した改善サイクルを素早く回すことによって医療現場の課題解決につながる生きた製品群である。

一方で、日本国内で販売されている製品は、2020年に薬事承認及び保険適用が認められた「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー (CureApp社)」の一例のみである。これまで、国内企業が積極的にDTx開発に乗り出していなかったことが最も大きな課題だったが、近年多くの製薬企業やベンチャー企業が、様々な疾患領域のDTx開発を始めている。日本の医療における課題解決を進めていくためにも、デジタル技術の活用は必要不可欠であり、その代表格であるプログラム医療機器全体の産業活性化とともに、DTx産業も同時に活性化していくことが必要である。

DTxは、従来の医療製品とは異なり、全く新しい特徴をもった製品群であるため、従来の規制の中では想定できない課題も多い。ドイツでは、DTx (ドイツではDiGA) を対象に、DVG (Digitale-Versorgung-Gesetz) と呼ばれる新しい保険償還の枠組みを構築し、医療の発展と産業振興を目指している。日本国内においても、DaSH for SaMD (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) や IDATEN (Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice; 体外診断用医薬品) といった新しい制度を作り、プログラム医療機器全体の課題を目指している。一方で、対象としている製品の多くは診断を目的にした製品であるため、DTxに対しては、まだ課題が残されている。

今フォーラムでは、DTxの価値と同時に、DTxの抱える課題と解決の方向性について紹介する。今後、産官学で連携し、日本の医療の課題解決と国民の健康に貢献のために新しい世界を作っていきたい。

プログラム医療機器の研究開発支援

経済産業省 商務・サービスグループ 医療・福祉機器産業室 廣瀬大也

科学技術の発展により様々なプログラムが医療現場で利用されるようになったことから、平成 25 年の医薬品、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（以下「医薬品医療機器等法」）の改正により単体プログラムが医薬品医療機器等の規制対象となり、医療現場で広く使用されるようになった。特に近年では人工知能技術を用いたプログラムにより医師の診断や治療を支援する機器の実現が進んでいる。また IoT 技術やセンサ、素材技術の進展にともない、スマートフォンやウェアラブル IoT 機器を用いた医療機器も開発されているが、我が国のプログラム医療機器の発展には制度上、保険評価上の課題も残されており、さらなる普及のための議論が必要である。

経済産業省の具体的政策としては、医療機器開発支援の観点から医療機器開発ガイドライン事業を実施。今年度は行動変容をテーマとした医療機器のガイドライン（手引き）作成に取り組んでいる。また、医療機器産業への新規参入を活発にすべく、医療機器を取り巻く規制に関するガイドブック作成を実施。加えて、AMED を通した開発支援事業の充実も検討している。医療機器産業を取り巻く環境は、今後ますます変化していく。経済産業省では、医療分野・介護福祉分野問わず、人の健康と生命を守るために、関係各省庁とも協力し、新しい医療とヘルスケア産業の開拓に継続して取り組んでいく所存である。

プログラム医療機器の承認審査

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 岡崎 譲

「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」（以下「薬機法」という。）における医療機器とは、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く。）であって、政令で定めるもの」（第2条第4項）に該当するものであり、その製品が医療機器の定義に該当する場合、薬機法の規制を受けることになる。プログラムの医療機器への該当性に関する具体的な考え方については、「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」（令和3年3月31日付け薬生機審発0331第1号、薬生監麻発0331第15号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）が参考になる。

医療機器を上市するためには、クラスⅠは厚生労働大臣への届出、クラスⅡ及びクラスⅢは認証基準の有無に応じて第三者認証機関による認証又は厚生労働大臣による承認、クラスⅣは厚生労働大臣による承認が必要となる。製造販売に際して厚生労働大臣の承認が必要な医療機器については、薬機法第23条の2の5第2項に掲げられているいずれかに該当する場合は承認を与えないものとされている。承認申請は、申請書及び添付資料等を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）に提出することにより行われる。プログラム医療機器についても、ベネフィットがリスクを上回ることが確認され、承認拒否事由に該当しないことが確認された場合、厚生労働大臣が製造販売承認申請を承認する。

プログラム医療機器の承認申請に際して留意すべき点は「医療機器プログラムの承認申請に関するガイダンスの公表について」（平成28年3月31日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）を参照されたい。なお、人工知能技術を利用して開発された医療機器については、「次世代医療機器評価指標の公表について」（令和元年5月23日付け薬生機審発0523第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）の別紙4として「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」が示されているため、参考にされたい。

医療機器は多種多様であり、個別の品目に応じた評価が求められる。PMDAでは、開発の初期段階から、承認申請前、承認取得後のさまざまなフェーズに対応した相談制度（対面助言）を運用している。医療機器の開発、市販後対応については、相談制度の活用をあらかじめ計画に含めて進めていただきたい。

プログラム医療機器の医療保険上の評価

厚生労働省 医政局 経済課 医療機器政策室 堀岡伸彦

令和2年12月1日、日本においてはじめて承認された治療用アプリである「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー」が保険適用となりましたが、現在も多くの治療用アプリの開発が行われております。

「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー」の保険適用に伴い、保険適用について審議を行う中央社会保険医療協議会総会において、改めて診療報酬におけるプログラム医療機器の評価の考え方について、整理することが求められました。これを受け、令和4年度診療報酬改定に向けて、中央社会保険医療協議会保険医療材料専門部会において、プログラム医療機器における保険適用に関する考え方について、改めて整理がなされてきたところです。

令和4年1月19日の中央社会保険医療協議会総会において、令和3年3月より議論が開始されたプログラム医療機器の保険適用に関する考え方が報告され、了承されました。

本講演では、これまでに保険適用されたプログラム医療機器の保険適用事例を紹介しつつ、中央社会保険医療協議会総会に報告されたプログラム医療機器の保険適用に関する考え方について、説明したいと思います。また、プログラム医療機器の開発促進等のため、医政局経済課における取り組みについても、併せて紹介したいと思います。