

令和 4 年 12 月 19 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] プログラム 02 疾病治療用プログラム
[一般的名称] 不眠障害用プログラム（新設）
[販 売 名] SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i
[申 請 者] サスメド株式会社
[申 請 日] 令和 4 年 2 月 1 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 4 年 12 月 19 日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 3 年 11 ヶ月とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-I に関する知識や本品が提供する CBT-I を十分に習得した上で本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

また、本品の販売名は「サスメド Med CBT-i 不眠障害用アプリ」とし、使用目的又は効果は「不眠障害の治療において、医師が行う認知行動療法の支援を行う。」とすることが適当とされた。

審査報告書

令和4年12月1日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器に係る医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別]: プ02 疾病治療用プログラム

[一般 的 名 称]: 不眠障害治療用プログラム (新設予定)

[販 売 名]: SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i

[申 請 者]: サスメド株式会社

[申 請 年 月 日]: 令和4年2月1日

[審 査 担 当 部 室]: プログラム医療機器審査室

審査結果

令和4年12月1日

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: 不眠障害治療用プログラム (新設予定)
- [販 売 名]: SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i
- [申 請 者]: サスメド株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和4年2月1日

【審査結果】

「SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i」(以下「本品」という。)は、モバイル端末にインストールされ、不眠障害を有する患者に対し認知行動療法(cognitive behavioral therapy for insomnia. 以下「CBT-I」という。)を実施するために用いるソフトウェアである。本品を用いて実施する CBT-I は、「睡眠衛生指導」、「睡眠表(睡眠日誌)」、「睡眠時間制限療法」、「刺激制御療法」及び「認知療法」であり、本品のその他の機能として眠気検査等を有する。本品による治療は、7日間の睡眠衛生指導及び睡眠表の実施の後、8週間の CBT-I と、週1回の不眠状態の検査であるアテネ不眠尺度(以下「AIS」という。)ⁱ及び目標就寝時間と目標起床時間の設定を行う。本品の非臨床試験成績に関する資料として、性能に関する資料及びソフトウェア開発ライフサイクルプロセスの実施状況の概要を示す資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本邦で実施された SYK01 試験(探索試験)、SYK02 試験(主要臨床試験)及び SY01 試験(前世代品の臨床試験)の試験成績書が提出された。

主要臨床試験は、ICSD-3ⁱⁱに基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする20歳以上の患者を対象に、シヤム対照・多施設共同・動的割付・並行群間・二重盲検比較試験として国内9施設で実施された。主要評価項目において、8週時の AIS のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、Active 群で -6.7 ± 4.4 、Sham 群で -3.3 ± 4.0 、Active 群と Sham 群の AIS 変化量の平均値の差は -3.4 ($p < 0.001$)であり、Sham 群に対する Active 群の優越性が示された。副次評価項目において、8週時の AIS の項目ごとのベースラインからの変化量、臨床全般改善度ⁱⁱⁱのベースラインからの変化量、8週時における AIS が6点未満の患者の割合、治験終了時の薬剤治療の要否、睡眠表とアクチグラフによる入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量が

ⁱ 不眠症の自己評価尺度。24点中1点から3点まで「睡眠がとれています」、4点及び5点「不眠症の疑いが少しあります」、6点以上「不眠症の可能性が高いです」。

ⁱⁱ International Classification of Sleep Disorders, third edition, 睡眠障害国際分類第3版。

ⁱⁱⁱ 1: 著明悪化 Very much worse、2: 中等度悪化 Much worse、3: 軽度悪化 Minimally worse、4: 不変 Unchanged、5: 軽度改善 Minimally improved、6: 中等度改善 Much improved、7: 著明改善 Very much improved、0: 判定不能 NOT ASSESSED

評価され、中途覚醒に関する評価項目（AIS の項目「夜間、睡眠途中で目が覚める」、睡眠表とアクチグラフによる「中途覚醒の回数」）以外は、Sham 群に対する Active 群の優越性が示された。

安全性については、主要臨床試験及び探索試験において、本品との因果関係が否定できない有害事象や重篤な有害事象につながる不具合の発現は認められなかった。

主要臨床試験等の有効性及び安全性の成績からリスクベネフィットバランスを考えた場合、実臨床において、本来であれば CBT-I が提供されるべき患者や CBT-I を希望する患者が、CBT-I が普及していないことにより CBT-I を受けられていないことが多い現状を踏まえると、本品の臨床的有用性はあると判断した。なお、実臨床における本品の安全性については、使用成績調査等により継続的に評価し、必要に応じて、適正使用の徹底などの措置を講じる必要があると考える。

また、本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策については、新規性が高い本品をより有効でより安全な医療機器として国内へ導入するためには、対面式の CBT-I を十分に理解した医師が本品の使用に適した患者を選択し適切に使用することによるリスク低減措置を講じることが重要であると考え、関連学会において、本品に関する適正使用指針を作成することが適切と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、プログラム医療機器調査会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

不眠障害の治療を目的に認知行動療法を行う。

<承認条件>

不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-I に関する知識や本品が提供する CBT-I を十分に習得した上で本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告

令和4年12月1日

審議品目

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
[一 般 的 名 称]: 不眠障害治療用プログラム (新設予定)
[販 売 名]: SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i
[申 請 者]: サスメド株式会社
[申 請 年 月 日]: 令和4年2月1日
[申請時の使用目的]: 不眠障害の治療

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要	12
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	13
ロ. 仕様の設定に関する資料	15
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	16
ニ. リスクマネジメントに関する資料	17
ホ. 製造方法に関する資料	18
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又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	18
ト. 医療機器の製造販売後の調査及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等の計画に関する資料	39
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ...	40
4. 総合評価	40

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
AASM	American Academy of Sleep Medicine	アメリカ睡眠医学会
ACP	American College of Physicians	米国内科学会
AIS	Athens Insomnia Scale	アテネ不眠尺度
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement	臨床全般改善度
CBT	Cognitive behavioral therapy	認知行動療法
CBT-I	Cognitive behavioral therapy for insomnia	不眠障害に対する認知行動療法
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition	精神障害の診断・統計マニュアル第5版
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, third edition	睡眠障害国際分類第3版
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	カロリンスカ睡眠尺度
M.I.N.I.	The Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
NICE	National institute for Health and Clinical Excellence	国立医療技術評価機構
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology	簡易抑うつ症状尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 審議品目の概要

「SUSMED 不眠障害治療用アプリ Med CBT-i」（以下「本品」という。）は、モバイル端末にインストールされ、不眠障害を有する患者に対し認知行動療法(cognitive behavioral therapy for insomnia. 以下「CBT-I」という。)を実施するために用いるソフトウェアである。

認知行動療法は、物事の受け取り方や考え方に働きかけて気持ちを楽にする精神療法である。うつ病や不安障害等の精神疾患に広く臨床応用されており、不眠障害の患者に対しては CBT-I が行われている。CBT-I は、不眠障害の原因・メカニズムの準備因子（几帳面な性格や加齢等）、結実因子（受験勉強や仕事の負担等）、永続化因子（布団に入ると無意識に緊張して眠れず不眠状態自体がストレスになって一層眠れない状態）のうち永続化因子に働きかけ、身体化された緊張と学習された睡眠妨害的連想を解消することで不眠症状を改善させる効果があることが分かっている¹⁾。

これまでの報告²⁾において、CBT-I を構成する療法は、睡眠衛生指導、睡眠日誌、刺激制御療法、睡眠時間制限療法、認知療法、漸進的筋弛緩（リラクセーション）法に分類されている（表 1 参照）。このうち刺激制御療法及び睡眠時間制限療法を組み合わせた睡眠スケジュール法は、臥床時間を規則的に制限することで概日リズム（およそ 24 時間周期の生体リズム）とホメオスタシス（体内の状態を一定に保とうとすること）を調整して睡眠圧（睡眠の必要性や欲求）を高め、さらには「床上＝覚醒」という条件づけ、すなわち寢床は眠れない場所という誤った認識を消去し、睡眠の質を高めることを目的とした治療技法であり CBT-I の中核技法とされている³⁾。

表 1 CBT-I を構成する療法⁴⁾

睡眠衛生指導	<p>患者に正しい知識を与えて、良質な睡眠をとるための生活を実践させる。</p> <p>睡眠衛生指導の内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 必要な睡眠時間について ■ 朝の日光の取り込み ■ 食事（夜間に多くのカロリーを摂取しない） ■ 睡眠と運動（運動による深部体温の上昇、ぬるめのお湯への入浴、睡眠直前の運動や入浴は避ける） ■ 覚醒作用のある刺激物を避ける（カフェイン、タバコ、アルコール） ■ 睡眠環境を整える（暗く静かな状態に保つ、TV やパソコン、スマートフォンの LED 画面を見続けない） ■ 入眠前のリラクセーション ■ 休日の過ごし方、昼寝（休日の起床時間を規則的に保つ、昼寝は 30 分未満にとどめる）
睡眠日誌	<p>就床した時刻、入眠の時刻、中途覚醒時刻、目が覚めた時刻、起床した時刻、昼寝・居眠りの時間帯等を記録する。</p>
睡眠スケジュール法	<p>刺激制御療法</p> <p>睡眠に好ましくない刺激を排除し、寢室すなわち睡眠という条件づけを形成し、睡眠妨害連想や身体化された緊張を軽減させる方法で、以下を要点とする。</p>

		<p>刺激制御療法の内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 眠気を感じた時のみ寢床に就く。 ■ 寢床は睡眠と性行為以外には使わない。寝室で TV を見たり食事をしたりしない。 ■ 20 分以上眠れない時は、一度床から離れ、眠気を感じてから再び床に戻る。 ■ 前夜眠れなくても、毎朝同じ時刻に起床する。 ■ 日中は昼寝をしない。
	睡眠時間制御療法	睡眠日誌から推定される睡眠時間だけに就床を限定し、5 日間連続してその 85% 以上眠れた時に、床上時間を 15 分ずつ延長させる。
認知療法		不眠に対する不安や過剰な意識を軽減させ、睡眠に関する誤った考え(非機能的な認知)を変容させる。
漸進的筋弛緩(リラクゼーション)法		不眠改善のためのリラクゼーション法としては、漸進的筋弛緩法その他、マインドフルネス、呼吸法、音楽、アロマセラピー、軽い本を読む、ペットと触れ合うなどさまざまな方法があり、自分なりに実行可能でリラックスできる方法を見つけて継続してもらうことが大事である。

本品を用いて実施する CBT-I は、「睡眠衛生指導」、「睡眠表(睡眠日誌)」、「睡眠時間制限療法」、「刺激制御療法」及び「認知療法」であり、本品のその他の機能として不眠尺度評価、眠気検査等を有する。本品による治療は、図 1 及び表 2 のとおり 7 日間の睡眠衛生指導及び睡眠表の実施の後、8 週間の毎日の朝の振り返り、毎日の夕の振り返り、週 1 回の不眠状態の検査であるアテネ不眠尺度(以下「AIS」という。)(表 3 参照)及び目標就寝時刻と目標起床時刻の設定を行う。本品での 9 週間の治療後は自動的に振り返り等の入力が必要となり、アプリを起動すると治療期間が終了した旨表示される。また、本品を使用するために就寝中にスマートフォンの使用が促されないよう、夜間就寝時刻から起床時刻までは、本品への入力・確認を行うことができない仕様となっている。なお、患者が入力した情報は管理システムのデータベースに保存される。

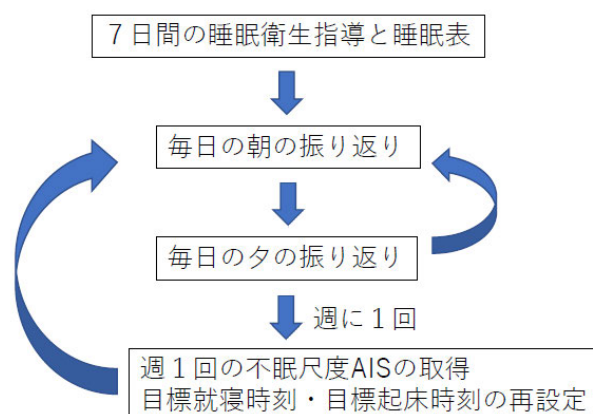


図 1 本品による 8 週間の CBT-I

タイミング	本品の機能
	<p>[Redacted text block]</p>
夕の振り返り	<p>[Redacted text block]</p>

タイミング	本品の機能
	<p>■ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>■ [REDACTED] ■ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] ■ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

認知療法

タイミング	本品の機能
夕の振り返り	<p>心配事や考え事の可視化を行うことで実施する。ステップは以下のとおり。</p> <p>■ [REDACTED]</p> <p>■ [REDACTED]</p> <p>■ [REDACTED]</p> <p>■ [REDACTED]</p>

不眠尺度評価

タイミング	本品の機能
週1回	AIS の検査を実施する。

眠気検査

タイミング	本品の機能
夕の振り返り	<p>[REDACTED] による眠気のチェックを行う。</p>

表 3 アテネ不眠尺度 (AIS) 不眠症の自己評価

過去1カ月間に、少なくとも週3回以上経験したものを選んでください。

1	寝床についてから実際に寝るまで、時間がかかりましたか？	0	いつもより寝つきは良い
		1	いつもより少し時間がかかった
		2	いつもよりかなり時間がかかった
		3	いつもより非常に時間がかかった、あるいは全く眠れなかった
2	夜間、睡眠の途中で目が覚めましたか？	0	問題になるほどのことはなかった
		1	少し困ることがある
		2	かなり困っている
		3	深刻な状態、あるいは全く眠れなかった
3	希望する起床時間より早く目覚めて、それ以降、眠れないことはありましたか？	0	そのようなことはなかった
		1	少し早かった
		2	かなり早かった
		3	非常に早かった、あるいは全く眠れなかった
4	夜の眠りや昼寝も合わせて、睡眠時間は足りてましたか？	0	十分である
		1	少し足りない
		2	かなり足りない
		3	全く足りない、あるいは全く眠れなかった
5	全体的な睡眠の質について、どう感じていますか？	0	満足している
		1	少し不満である
		2	かなり不満である
		3	非常に不満である、あるいは全く眠れなかった
6	日中の気分はいかがでしたか？	0	いつもどおり
		1	少し減入った
		2	かなり減入った
		3	非常に減入った
7	日中の身体的および精神的な活動の状態は、いかがでしたか？	0	いつもどおり
		1	少し低下した
		2	かなり低下した
		3	非常に低下した
8	日中の眠気はありましたか？	0	全くなかった
		1	少しあった
		2	かなりあった
		3	激しかった
合計		[1~3点]・・・睡眠がとれています [4~5点]・・・不眠症の疑いが少しあります [6点以上]・・・不眠症の可能性が高いです	

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

<提出された資料の概略>

不眠障害は、寝つきの悪い「入眠障害」、眠りが浅く途中で何度も目が覚める「中途覚醒」、早朝に目が覚めてしまう「早期覚醒」、ぐっすり眠れたという満足感が得られない「熟眠困難」等の症状を有する睡眠症の病態の一つである。不眠障害の診断は、精神障害の診断・統計マニュアル第5版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition. 以下「DSM-5」という。）や睡眠障害国際分類第3版（International Classification of Sleep Disorders, third edition. 以下「ICSD-3」という。）において、不眠障害の診断基準が示されている⁵（表4参照）。なお、DSM-5及びICSD-3において、以前の版までの「原発性不眠」と不眠と併存する疾患に関連した睡眠障害である「続発性不眠」を区別することなく不眠障害と診断することとされた。

表4 睡眠障害国際分類第3版の不眠障害診断基準

基準A～Eを満たす。

A. 以下の症状の1つ以上を患者が報告するか親や介護者が観察する。

1. 入眠困難
2. 睡眠維持困難
3. 早朝覚醒
4. 適切な時間に就床することを拒む（ぐずる）
5. 親や介護者がいないと眠れない

B. 夜間の睡眠困難に関連した以下の症状の1つ以上を患者が訴えるか、親や介護者が観察する。

1. 疲労または倦怠感
2. 注意力、集中力、記憶力の低下
3. 社会生活上、家庭生活上、職業生活上の支障、または学業成績の低下
4. 気分がすぐれなかったり、いらいらする（気分障害または焦燥感）
5. 日中の眠気
6. 行動の問題（例：過活動、衝動性、攻撃性）
7. やる気、気力、自発性の減退
8. 過失や事故を起こしやすい
9. 睡眠について心配したり不満を抱いている

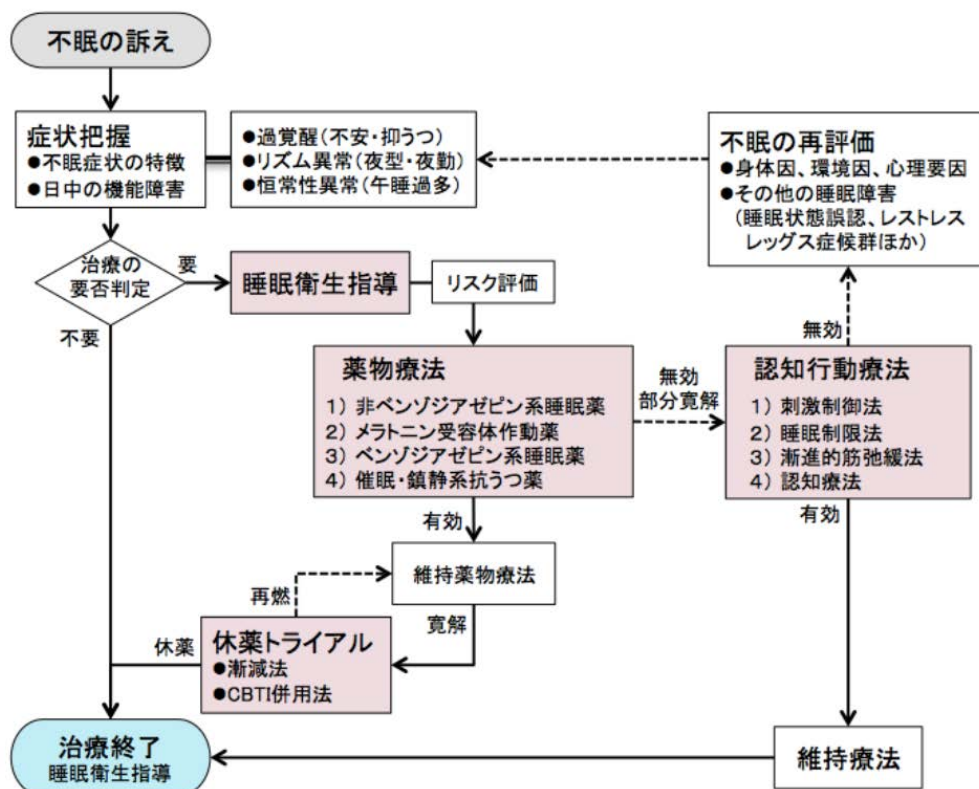
C. 眠る機会（睡眠に割り当てられた十分な時間）や環境（安全性、照度、静寂性、快適性）が適切であるにもかかわらず、上述の睡眠・覚醒に関する症状を訴える。

D. 睡眠障害とそれに関連した日中の症状が認められるのが3か月未満の場合は短期不眠障害、症状が少なくとも週3回かつ少なくとも3か月生じると慢性不眠障害

E. この睡眠・覚醒困難は、他の睡眠障害では説明できない。

本邦における入眠障害の有病率は日本国民の8.3%（不眠障害全体の21.4%）と報告されている⁶。また、2018年度の国民健康・栄養調査結果の概要によると、睡眠で休養が十分にとれていない者の割合は21.7%であり、2009年度から有意に増加しているとの報告がある。不眠障害に対する治療法は、図2のとおり睡眠薬の適正な使用と休薬のための治療ガイドライン⁷（以下「本邦治療ガイドライン」という。）に見据えた不眠医療マニュアル⁷（以下「本邦治療ガイドライン」という。）に示されており、患者の症状に応じて、睡眠衛生指導、薬物治療、CBT-I等が実施されている。現在、本邦において広く実施されている治療法は睡眠薬を用いた薬物治療であり、睡眠薬は、入眠潜時の短縮や中途覚醒の改善等の即効性があるという利点がある。一方で、ふらつき・転倒等の身体症状、頭痛・倦怠感等の持ち越し効果といった副作用や、併用薬との薬物相互作用が課題とされている。また、睡眠薬服用終了後の反跳性不眠や退薬症候は薬物依存の原因となることから、必要最低限の睡眠薬の使用が

求められている。



本邦治療ガイドライン 4.治療アルゴリズム ⑥認知行動療法

薬物療法と同時に、状況が許す限り、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されている。代表的な介入方法が不眠症に対する認知行動療法である。本ガイドラインでは薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけたが、第一選択法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが示されている。

図 2 治療アルゴリズム

CBT-I は一般に対面での面接（以下「対面式 CBT-I」という。）が中心であり、1 回の面接時間約 50 分間を 4 回から 6 回行う。各面接の終わりには、次の面接までに行うホームワークを決め、ホームワークの実践状況については次の面接で確認することとされている⁸。また多くの場合、対面式 CBT-I の面接実施の数か月後にフォローアップ面接を行い、CBT-I の維持効果を確認する。

CBT-I の有効性については、50%が寛解したとする報告^{3,9}、70~80%に症状軽減が期待できるとの報告¹⁰等がある。CBT-I と薬物治療の有効性及びエビデンスレベルをまとめた米国の ACP (American College of Physicians) のガイドライン¹¹では、薬物治療は医薬品ごとに有効性及びエビデンスレベルに幅があるが、CBT-I と薬物治療の有効性は寛解、治療反応、主観的不眠尺度、睡眠潜時、中途覚醒時間等の指標においておおむね同等であり、エビデンスレベルは薬物治療に比べて CBT-I が高い傾向にある。さらに、CBT-I については、治療効果が長期間持続することが知

られており、メタアナリシスの結果から、6か月後又は12か月後においても効果が維持される^{9,10}ことや、睡眠薬の減量効果が維持されることも報告されている¹²。CBT-Iと睡眠薬の長期効果を比較した報告では、入眠後の覚醒時間についてCBT-Iが治療2年後においても改善を維持していたのに対し、睡眠薬では治療3か月後、1年後、2年後と段階的に症状が治療前の程度まで戻ることが報告されている¹³。AASM（American Academy of Sleep Medicine）や欧州のガイドライン^{14,15}は医薬品に依存しないCBT-Iを不眠障害治療の第一選択として推奨している。英国の国立医療技術評価機構（NICE）のガイドラインでは、不眠障害治療のアプリケーションを用いた治療を薬物治療に代わる治療として推奨している。

本邦におけるCBT-Iは、本邦治療ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて、薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけられているが、薬物療法と同時に、状況が許す限りできるだけ早期から、不眠症に対する認知行動療法等の心理的・行動的介入も活用することが推奨されており、第一選択法として、若しくは薬物療法との併用療法としても有効であるとされている。一方で、CBT-Iは医療現場の人員不足等の理由から普及していないとされており、その結果、本邦は人口当たりの睡眠薬処方量が米国の6倍と先進国の中でも突出して多い状況である¹⁶。このような背景から申請者は、睡眠薬に偏重した日本の不眠障害治療に対して、情報通信技術を活用したCBT-Iを提供することで、薬物治療への依存を減らした不眠障害治療を可能とすることを目的に本品を開発した。なお、本品は、後述「へ。臨床試験の試験成績に関する資料又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（3）前世代品の臨床試験」に記載の成績を踏まえ、患者が

(2) 外国における使用状況

本品についての外国における承認及び許可はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格として、本品を用いて治療を行う際の表2に示す一連の機能等に関して規格が設定された。

- 問診機能（振り返り機能）
- 治療機能（睡眠衛生指導、刺激制御療法、睡眠時間制限療法、眠気検査、認知療法、不眠尺度評価）
- 確認機能（睡眠表、日毎の詳細）
- 制御機能（使用時間制限機能）

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、当該規格の設定項目、試験方法及び規格値について特段の問題はないと判断した。

(2) 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

JIS T 2304:2017「医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス」に準じた本品の安全設計及び保守に必要なライフサイクルプロセスの実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料について、後述するハ項「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」の<総合機構における審査の概要>で述べる事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、各機能が適切に動作することを評価した資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が提出した各機能が適切に動作することを評価した資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか。）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するハ項「臨床試験の試験成績に関する資料又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」の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品を適切な医師により適切な臨床的位置づけにおいて使用されることが重要であり、関連学会により適正使用指針を策定し、それを遵守して使用するよう承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する、ハ項「臨床試験の試験成績に関する資料又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」及びト項「医療機器の製造販売後の調査及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等の計画に関する資料」の<総合機構におけ

る審査の概要>で述べるように、本邦において対面での CBT-I は普及しておらず、その状況下で本品を用いた際の有害事象等の安全性に関して確認する必要があること、臨床試験において除外された患者の安全性等について確認する必要があること、長期の安全性及び有効性について確認する必要があることから、製造販売後も引き続き安全性情報を収集する必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

- (3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又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」の<総合機構における審査の概要>で述べるように、臨床試験において本品が一定の臨床的意義のある不眠症状の改善が認められたことが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。
- (4) 医療機器に含まれるプログラムの開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述したロ項「設計及び開発に関する資料」の「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び「(2) 安全性に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べたように、ソフトウェアライフサイクルプロセスへの対応が適切になされていること、及び本品が適切に動作することが評価されており、妥当性が示されていると判断した。

- (5) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による利用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による利用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又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」及びト項「医療機器の製造販売後の調査及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等の計画に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、本品を処方する医師が CBT-I 及び本品の機能を理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが最も重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

JIS T 14971: 2012「医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について以下のように審査した。

本品は、患者自身が所有するモバイル端末上で動作すること、及び、主治医がアプリの使用状況等を確認するための管理用システム（以下「管理システム」という。）はウェブブラウザ上で動作することから、サイバーセキュリティの確保について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

サイバーセキュリティの確保に関し「医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンスについて」（平成 30 年 7 月 24 日付け薬生機審発 0724 第 1 号、薬生安発 0724 第 1 号）を参考に評価を実施した。

[Redacted content]

以上よりサイバーリスクは可能な限り低減され、受容可能であることを確認していると説明した。

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、サイバーセキュリティの確保に関する申請者の説明、及び上述したハ項「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」の〈総合機構における審査の概要〉で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

〈提出された資料の概略〉

「医療機器プログラムの取扱いについて」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号）に基づき、資料の提出は省略された。

〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、上述の通知に基づき本品の製造方法に関する資料の添付を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又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

〈提出された資料の概略〉

本品の臨床試験成績に関する資料として、本邦で実施された SYK01 試験（以下「探索試験」という。）、SYK02 試験（以下「主要臨床試験」という。）及び SY01 試験（以下「前世代品の臨床試験」という。）の試験成績書が提出された。以降では、本品の臨床試験成績を中心に記載する。

(1) 主要臨床試験（実施期間：2021年3月5日～2021年9月17日）

主要臨床試験は、本品の有効性及び安全性を評価する目的で、ICSD-3に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする20歳以上の患者を対象に、シャム対照・多施設共同・動的割付・並行群間・二重盲検比較試験として国内で実施された（表5参照）。主要評価項目は、治療開始後8週時のAISのベースラインからの変化量と設定され、本品を使用してCBT-Iを行う群（以下「Active群」という。）のシャムアプリ（表6参照）を使用する群（以下「Sham群」という。）に対する優越性検証がなされた。被験者は、睡眠衛生指導を同意取得日から1週間行い、AISが9点未満の患者、睡眠の改善を要さない患者（睡眠表から算出される睡眠効率が85%以上若しくは入眠潜時が1時間未満）を除外した後、Active群とSham群に1:1で割付けられ、計175例（Active群87例、Sham群88例）の患者が登録された。

表5 主要臨床試験の概要

項目	内容
試験目的	本品による治療開始後8週時の有効性を、シャムアプリを比較対照に、AISの変化量を主要評価項目として検証する。
試験の種類	シャム対照、多施設共同、動的割付、並行群間、二重盲検比較試験
対象	不眠障害
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) ICSD-3に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする患者 (2) 睡眠衛生指導での治療効果が不十分と判断される患者（同意取得時に対する治験登録時のAISの差が5点未満） (3) 同意取得時に20歳以上の患者 (4) 性別：不問 (5) 入院・外来：外来 (6) 本品で使用する日本語が理解できる患者 (7) 本品を使用可能なAndroid又はiOSモバイル端末で本品を自分でインストールができ、治験期間中に使用できる患者 (8) 治験で決められた日に来院することができる患者 (9) 本人の文書による治験参加同意が得られた患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 同意取得時又は治験登録時のAISが9点未満の患者 (2) 過去に不眠症状の治療目的とした長時間作用型の睡眠薬（抗うつ薬、抗不安薬を含む。）の薬剤治療経験がある患者 (3) 不眠症状の治療を目的とした睡眠薬（超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型、市販の睡眠改善剤を含む。）、抗うつ薬、抗不安薬、漢方薬を服用中の患者、又は、治験登録前14日以内に服用した患者 (4) 治験登録日7日以上前の同意取得日から治験登録日までの睡眠の状況が睡眠表で把握できない、又は、把握できたとしてもそれ以上の改善を要さない患者（睡眠表から算出される睡眠効率が85%以上若しくは入眠潜時が1時間未満） (5) M.I.N.I.にて薬剤治療が必要と判断される精神疾患を合併していると診断された患者又は薬剤治療中の精神疾患を合併している患者（アルツハイマー病、パーキンソン病、てんかん等を含む。） (6) 睡眠中の呼吸停止がある又は強いいびきに加え日中の過剰な眠気があり、睡眠関連呼吸障害が問診により疑われるあるいは合併している患者 (7) 夜間の異常感覚・異常運動など睡眠に関連した感覚・運動症状があり、睡眠関連運動障害（レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害など）が問診により疑われるあるいは合併している患者 (8) 十分な睡眠を確保しているにも関わらず日中の過剰な眠気があり、中枢性

項目	内容
	<p>過眠症（ナルコレプシーなど）が問診により疑われるあるいは合併している患者</p> <p>(9) 睡眠中に大声、手足を動かす、歩き回るなどの異常行動があり、睡眠時随伴症（レム睡眠行動障害など）が問診により疑われるあるいは合併している患者</p> <p>(10) 昼夜逆転など睡眠・覚醒できる時間帯の異常があり、概日リズム障害（睡眠相後退症候群など）が問診により疑われるあるいは合併している患者</p> <p>(11) アルコール依存、薬物中毒の既往がある又は合併している患者</p> <p>(12) がん、免疫疾患又はそれに準ずる徴候を合併している患者（過去5年以内に発症又は治療を受けた患者を含む。）</p> <p>(13) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>(14) 過去90日以内、又は、治験参加期間中に大きな生活環境の変化（引越し、転勤、転職、旅行、海外渡航など）を予定している患者</p> <p>(15) 治験参加期間中に昼夜が逆転した仕事（生活）、自動車やバイクなどの運転を要する仕事、あるいは危険を伴う仕事に従事している又は治験参加期間中に従事する予定のある患者</p> <p>(16) 過去に睡眠衛生指導（過去6か月以内）あるいは不眠症状に対する認知行動療法を受けた経験のある患者</p> <p>(17) 過去に本品又は本品のプロトタイプである治験用アプリ（Yawn、Yue）を使用した経験のある患者</p> <p>(18) 過去90日以内に他の治験薬及び開発中の医療機器の使用経験がある患者</p> <p>(19) 治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者</p>
症例数	175例
使用方法	患者の使用するスマートフォンに治験機器（アプリ）をダウンロードし、56日間、アプリのプログラムを実施した。
検査・観察項目及び時期	<p>有効性主要評価項目：治療開始後8週時のAISのベースラインからの変化量</p> <p>有効性副次評価項目：以下の項目を評価した。</p> <p>(1) 治療開始後8週時のAISの項目ごとのベースラインからの変化量</p> <p>(2) 治療開始後8週時の臨床全般改善度（Clinical Global Impressions-Improvement. 以下「CGI-I」という。）^vのベースラインからの変化量</p> <p>(3) 治療開始後8週時又は中止時におけるAISが6点未満の患者の割合</p> <p>(4) 治験終了時又は中止時の薬剤治療の要否</p> <p>(5) 治療終了後の睡眠表（紙）及びアクチグラフで取得する入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量</p> <p>安全性：同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時までの以下の項目を評価した。</p> <p>(1) 有害事象</p> <p>(2) 不具合</p>
使用期間	57日間
観察期間	78日間
併用薬及び併用療法	<p>(1) 併用禁止薬</p> <p>同意取得時から治験終了時又は中止時の観察検査終了時まで、以下の薬剤の併用を禁止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 睡眠薬（不眠症及び睡眠障害への適応を持つ薬剤を含む。） ・ 市販の睡眠改善薬 ・ 向精神薬

^v 1：著明悪化 Very much worse、2：中等度悪化 Much worse、3：軽度悪化 Minimally worse、4：不変 Unchanged、5：軽度改善 Minimally improved、6：中等度改善 Much improved、7：著明改善 Very much improved、0：判定不能 NOT ASSESSED

機能	機能詳細	シヤム	本品
プッシュ通知機能	ユーザーに対しアプリからのお知らせを通知するために表示する。 [Redacted]	●	●
使用停止ダイアログ機能	[Redacted]	●	●
睡眠表	表 2 参照	なし	●
睡眠衛生指導	表 2 参照	なし	●
刺激制御療法	表 2 参照	なし	●
睡眠時間制限療法	表 2 参照	なし	●
眠気検査	表 2 参照	なし	●
認知療法	表 2 参照	なし	●

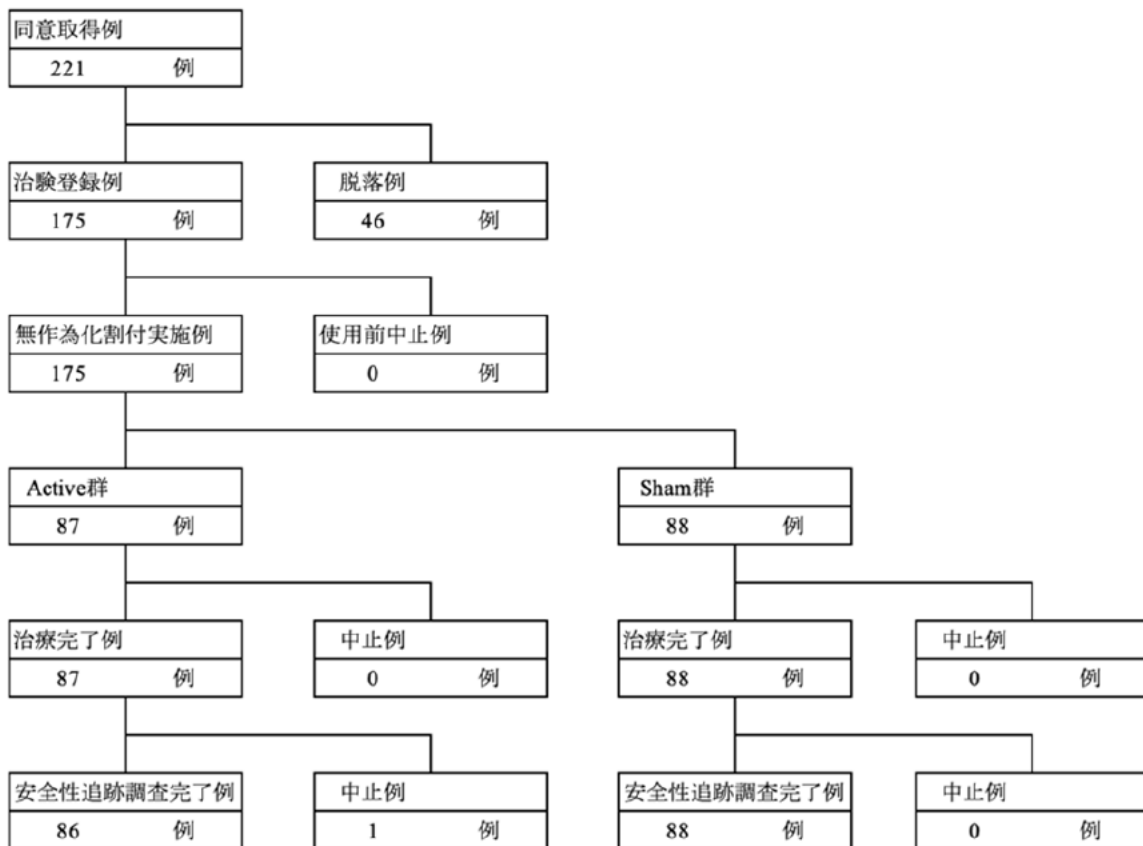


図 4 被験者の内訳

1) 被験者背景

主要臨床試験に組み入れられた患者背景を表 7 に示す。

表 7 被験者背景

例数	Active 群		Sham 群	
	87		88	
年齢	平均値±標準偏差		42.4±13.5	45.9±13.2

	中央値 [最小値, 最大値]	44 [21, 72]	46 [21, 78]
年齢 (カテゴリー)	20 歳以上 40 歳未満	41	35
	40 歳以上 65 歳未満	40	45
	65 歳以上	6	8
性別	男性/女性	32/55	41/47
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	22.7±4.8	22.4±3.7
	中央値 [最小値, 最大値]	22.0 [16.0, 50.2]	21.7 [16.2, 38.8]
既往歴・合併症の有無	あり	26	26
	なし	61	62
前治療薬の有無	あり	0	0
	なし	87	88
併用薬剤の有無	あり	26	31
	なし	61	57
併用療法の有無	あり	0	0
	なし	87	88
開始時の AIS	平均値±標準偏差	13.4±2.8	13.6±2.9
	中央値 [最小値, 最大値]	13 [9, 21]	13 [9, 24]

2) 試験結果

① 有効性評価項目

主要評価項目の結果を表 8 に、AIS の推移を表 9 に示す。

主要評価項目において、8 週時の AIS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、Active 群で-6.7±4.4、Sham 群で-3.3±4.0 であった。Active 群と Sham 群の AIS 変化量の平均値の差は-3.4 (p<0.001) であり、Sham 群に対する Active 群の優越性が示された。

表 8 治療開始後 8 週時の AIS のベースラインからの変化量

群	例数	開始時	8 週時	開始時からの変化量					Sham 群との差	
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p 値 ¹⁾
Active	87	13.4	6.7	-6.7	-19	-7	6	4.4	-3.4	<0.001
Sham	88	13.6	10.4	-3.3	-12	-3	6	4.0		

1) Welch の t 検定

表 9 AIS の推移

時点	群	例数	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差
開始時	Active	87	13.4	9	13	21	2.8
	Sham	88	13.6	9	13	24	2.9

1 週時	Active	87	9.9	1	10	21	3.8
	Sham	88	11.8	3	12	23	3.7
2 週時	Active	87	9.6	0	9	21	3.8
	Sham	88	11.7	2	11	24	3.9
3 週時	Active	87	9.0	0	8	22	4.4
	Sham	88	11.3	1	11	23	4.1
4 週時	Active	87	8.4	0	8	23	4.2
	Sham	88	10.9	2	10.5	23	4.2
5 週時	Active	87	7.8	0	8	22	4.2
	Sham	88	10.9	1	10	23	4.3
6 週時	Active	87	7.6	0	8	22	4.5
	Sham	88	10.5	0	10	24	4.5
7 週時	Active	87	7.0	0	8	20	4.2
	Sham	88	10.8	0	10	24	4.7
8 週時	Active	87	6.7	0	7	22	4.5
	Sham	88	10.4	0	9	24	4.8
10 週時	Active	86	5.9	0	6	22	4.0
	Sham	88	9.7	0	9	23	4.9

副次評価項目(1)から(5)の結果を表 10 から表 15 までに示す。

AIS の項目毎の変化量 (平均値±標準偏差) は表 10、「寝つき (布団に入ってから眠るまで要する時間)」では Active 群で -1.1 ± 0.7 、Sham 群で -0.6 ± 0.8 、群間差は -0.5 ($p < 0.001$)、「夜間、睡眠途中に目が覚める」では Active 群で -0.7 ± 0.8 、Sham 群で -0.4 ± 0.7 、群間差は -0.3 ($p = 0.063$)、「希望する起床時刻より早く目覚め、それ以上眠れない」では Active 群で -0.7 ± 0.8 、Sham 群で -0.2 ± 0.7 、群間差は -0.5 ($p < 0.001$)、「総睡眠時間」では Active 群で -0.8 ± 0.7 、Sham 群で -0.5 ± 0.7 、群間差は -0.3 ($p = 0.003$)、「全体的な睡眠の質」では Active 群で -1.1 ± 0.8 、Sham 群で -0.6 ± 0.7 、群間差は -0.5 ($p < 0.001$)、「日中の気分」では Active 群で -0.9 ± 0.9 、Sham 群で -0.4 ± 0.8 、群間差は -0.5 ($p < 0.001$)、「日中の活動について (身体的及び精神的)」では Active 群で -0.7 ± 0.8 、Sham 群で -0.3 ± 0.8 、群間差は -0.4 ($p = 0.003$)、「日中の眠気」では Active 群で -0.8 ± 0.7 、Sham 群で -0.2 ± 0.6 、群間差は -0.6 ($p < 0.001$) であった。

表 10 治療開始後 8 週時の AIS の項目ごとのベースラインからの変化量

	群	例数	開始時	8 週時	開始時からの変化量				Sham 群との差		
			平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大	標準	差	p 値 ¹⁾
								値	偏差		
寝付き	Active	87	1.9	0.9	-1.1	-3	-1	1	0.7	-0.5	<0.001
	Sham	88	2.0	1.4	-0.6	-3	-1	1	0.8		

夜間、睡眠 途中に目が 覚める	Active	87	1.4	0.7	-0.7	-2	-1	1	0.8	-0.3	0.063
	Sham	88	1.6	1.2	-0.4	-2	0	1	0.7		
希望する起 床時間より 早く目覚 め、それ以 上眠れない	Active	87	1.4	0.7	-0.7	-2	-1	2	0.8	-0.5	<0.001
	Sham	88	1.4	1.2	-0.2	-2	0	1	0.7		
総睡眠時間	Active	87	1.8	1.0	-0.8	-2	-1	1	0.7	-0.3	0.003
	Sham	88	1.9	1.4	-0.5	-2	0	1	0.7		
全体的な睡 眠の質	Active	87	2.0	1.0	-1.1	-3	-1	0	0.8	-0.5	<0.001
	Sham	88	2.0	1.4	-0.6	-2	-1	1	0.7		
日中の気分	Active	87	1.6	0.8	-0.9	-3	-1	1	0.9	-0.5	<0.001
	Sham	88	1.7	1.3	-0.4	-2	0	1	0.8		
日中の活動 について (身体的及 び精神的)	Active	87	1.4	0.7	-0.7	-3	-1	2	0.8	-0.4	0.003
	Sham	88	1.5	1.1	-0.3	-2	0	1	0.8		
日中の眠気	Active	87	1.8	0.9	-0.8	-3	-1	1	0.7	-0.6	<0.001
	Sham	88	1.6	1.4	-0.2	-1	0	1	0.6		

1) Welch の t 検定

CGI-I の治療開始後 8 週時のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、Active 群で 1.3±0.8、Sham 群で 0.7±0.8、Active 群と Sham 群の AIS 変化量の平均値の差は 0.6 (p<0.001) であった。

表 11 治療開始後 8 週時の CGI-I のベースラインからの変化量

群	例数	開始時	8 週時	開始時からの変化量					Sham 群との差	
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p 値 ¹⁾
Active	87	4	5.3	1.3	0	1	3	0.8	0.6	<0.001
Sham	88	4	4.7	0.7	-1	0.5	3	0.8		

1) Welch の t 検定

治療開始後 8 週又は中止時 (当該試験では中止例はいなかった。) に AIS が 6 点未満の患者の割合は、Active 群で 37.9% (33/87 例)、Sham 群で 10.2% (9/88 例) であり、Sham 群との割合の差は 27.7 ポイント (p<0.001) であった。

表 12 治療開始後 8 週時又は中止時における AIS が 6 点未満の患者の割合

群	例数	AIS 6 点未満の患者		Sham 群との割合の差	
		例数	割合(%)	差	p 値 ¹⁾
Active	87	33	37.9	27.7	<0.001
Sham	88	9	10.2		

1) 母比率の差の検定

治験終了時又は中止時（当該試験では中止例はいなかった。）の薬剤治療の要否について、薬物治療が必要と判断された患者の割合は、Active 群で 6 例（7.0%）、Sham 群で 13 例（14.8%）であった。

表 13 治験終了時又は中止時の薬剤治療の要否

群	例数	不要		必要	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)
Active	87	80	93.0	6	7.0
Sham	88	75	85.2	13	14.8

睡眠表（紙）における入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、入眠潜時が Active 群で -38.4 ± 36.3 分、Sham 群で -22.7 ± 32.6 分、群間差は -15.7 分（ $p=0.003$ ）、睡眠効率が Active 群で $10.4 \pm 9.8\%$ 、Sham 群で $5.8 \pm 7.7\%$ 、群間差は 4.6 （ $p=0.001$ ）、中途覚醒回数が Active 群で -0.3 ± 0.7 回、Sham 群で -0.3 ± 0.8 回、群間差は 0.0 （ $p=0.75$ ）であった。

表 14 入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量；睡眠表

群	例数	開始時 平均値	終了時 平均値	開始時からの変化量					Sham 群との差	
				平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p 値 ¹⁾
入眠潜時（分）										
Active	86	94.6	56.2	-38.4	-154.3	-34.3	64.3	36.3	-15.7	0.003
Sham	88	88.0	65.3	-22.7	-175.7	-17.1	51.4	32.6		
睡眠効率（%）										
Active	86	69.7	80.2	10.4	-35.3	11.5	34.6	9.8	4.6	0.001
Sham	88	71.6	77.4	5.8	-12.7	5.6	27.1	7.7		
中途覚醒の回数（回）										
Active	86	1.3	1.0	-0.3	-2.0	-0.3	2.7	0.7	0.0	0.75
Sham	88	1.4	1.0	-0.3	-3.3	-0.1	1.6	0.8		

1) Welch の t 検定

アクチグラフにおける入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、入眠潜時が Active 群で-27.9±30.1 分、Sham 群で-17.1±25.2 分、群間差は-10.8 分（p=0.020）、睡眠効率が Active 群で 6.6±8.0%、Sham 群で 3.4±7.7%、群間差は 3.2（p=0.015）、中途覚醒回数が Active 群で 0.0±6.5 回、Sham 群で 0.3±5.3 回、群間差は-0.3（p=0.746）であった。

表 15 入眠潜時、睡眠効率及び中途覚醒回数のベースラインからの変化量；アクチグラフ

群	例数	開始時	終了時	開始時からの変化量					Sham 群との差	
		平均値	平均値	平均値	最小値	中央値	最大値	標準偏差	差	p 値 ¹⁾
入眠潜時（分）										
Active	73	92.9	65.0	-27.9	-98.7	-27.0	34.1	30.1	-10.8	0.020
Sham	73	82.2	65.1	-17.1	-84.4	-15.4	39.6	25.2		
睡眠効率（%）										
Active	73	69.3	75.9	6.6	-14.5	6.7	23.1	8.0	3.2	0.015
Sham	73	72.4	75.8	3.4	-23.0	2.8	21.7	7.7		
中途覚醒の回数（回）										
Active	73	23.6	23.6	0.0	-15.1	-0.1	12.0	6.5	-0.3	0.746
Sham	73	23.4	23.7	0.3	-12.9	0.0	15.4	5.3		

1) Welch の t 検定

② 安全性評価項目

因果関係を否定できないと判断された有害事象はいずれの群においても認められなかった。最も発現率が高かった有害事象は、いずれの群においても発熱であり、Active 群で 3.4%（3/87 例）、Sham 群で 8.0%（7/88 例）であった。また、本品の不具合は報告されなかった。

(2) 探索試験（実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日）

本品の有効性及び安全性を評価する検証試験デザインを検討する目的で、シャム対照・多施設共同・動的割付・並行群間・二重盲検比較試験が国内で実施された（表 16 参照）。探索試験は、ICSD-3 に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする 20 歳以上の患者を対象として実施された。本品を使用して CBT-I を行う群（以下「Active 群」という。）とシャムアプリを使用する群（以下「Sham 群」という。）の治療開始後 8 週時の AIS のベースラインからの変化量が比較された。被験者には同意取得日から 1 週間睡眠衛生指導が行われ、AIS が 9 点未満の患者、睡眠の改善を要さない患者（睡眠表から算出される睡眠効率が 85% 以上若しくは入眠潜時が 1 時間未満）を除外した後、Active 群と Sham 群に 1:1 で割付けられ、計 40 例（Active 群 20 例、Sham 群 20 例）の患者が登録された（図 5 参照）。

表 16 探索試験の概要

項目	内容
試験目的	本品を用いて CBT-I を行う Active 群と CBT-I の機能を除いたシャムソフトウェアを使用した Sham 群の 2 種類の機能での有効性、安全性の比較
試験の種類	シャム対照、多施設共同、動的割付、並行群間、二重盲検比較試験
対象	不眠障害
選択基準	主要臨床試験と同一
除外基準	主要臨床試験と同一
症例数	40 例
使用方法	主要臨床試験と同一
検査・観察項目及び時期	主要臨床試験と同一
使用期間	57 日間
観察期間	78 日間
併用薬及び併用療法	主要臨床試験と同一
治験期間	主要臨床試験と同一

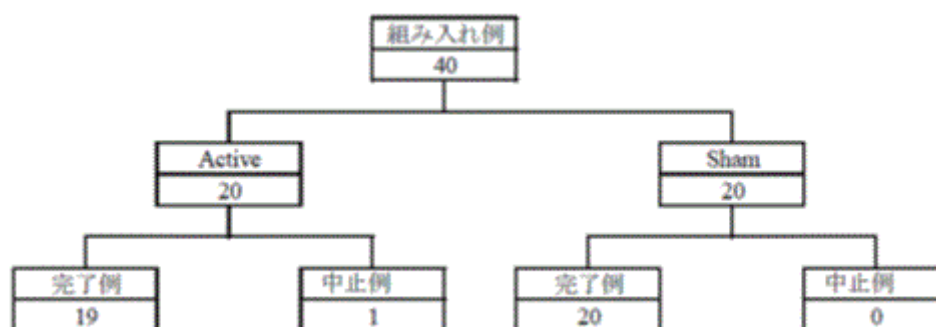


図 5 被験者の内訳

1) 被験者背景

試験に組み入れられた患者背景を表 17 に示す。

表 17 被験者背景

例数		Active 群	Sham 群
		20	20
	平均値	48.3	44.2
年齢	20 歳代	0	1
	30 歳代	5	5
	40 歳代	6	7
	50 歳代	7	7
	60 歳代	2	0
性別	男性	9	8

	女性	11	12
BMI(kg/m ²)	平均値	22.3	22.5
既往歴・合併症の有無	あり	7	6
	なし	13	14
開始時の AIS	平均値	13.7	12.7

2) 試験結果

① 有効性評価項目

主要評価項目と設定した、8週時の AIS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、Active 群で-7.4±3.6、Sham 群で-4.6±5.2 であった。

副次評価項目の8週時の AIS の項目毎の変化量ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、以下のとおりであった。「寝つき（布団に入ってから眠るまでに要する時間）」は Active 群で-1.3±0.5、Sham 群で-1.1±0.8、「夜間、睡眠途中で目が覚める」は Active 群で-1.0±0.7、Sham 群で-0.4±0.9、「希望する起床時間より早く目覚め、それ以上眠れない」は Active 群で-0.6±0.8、Sham 群で-0.5±0.8、「総睡眠時間」は Active 群で-0.9±0.7、Sham 群で-0.5±0.9、「全体的な睡眠の質」は Active 群で-1.1±0.6、Sham 群で-0.9±0.7、「日中の気分」は Active 群で-1.0±0.8、Sham 群で-0.6±1.1、「日中の活動について（身体的及び精神的）」は Active 群で-0.8±0.8、Sham 群で-0.5±0.9、「日中の眠気」は Active 群で-0.8±0.6、Sham 群で-0.4±0.8 であった。

8週時の臨床全般改善度（CGI-I）のベースラインからの変化量は、Active 群で 1.6±0.8、Sham 群で 1.0±0.9 であった。8週時又は中止時における AIS が 6 点未満の患者の割合は、Active 群で 52.6%、Sham 群で 35.0% であった。治験終了時又は中止時の薬剤治療の要否は、両群ともに治験終了後に薬剤治療が必要とされた人数は 0 人だった。

② 安全性評価項目

有害事象の発生は全体で 7 件が報告（表 18 参照）され、Active 群 5 件（4 例）、Sham 群 2 件（1 例）であった。複数件報告された有害事象は Active 群では上咽頭炎、Sham 群では化膿であった。報告された有害事象のうち因果関係を否定できないと判断された有害事象はなかった。

表 18 有害事象一覧

有害事象名 (PT)	因果関係を問わない				因果関係を否定できない ¹⁾			
	Active		Sham		Active		Sham	
	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
全体	5	20	2	5	0	0	0	0
化膿	0	0	2	5	0	0	0	0
上咽頭炎	2	5	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	5	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	5	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1	5	0	0	0	0	0	0

1) 「1. 明らかに関係あり」、「2. 多分関係あり」、「3. 関係あるかもしれない」、「4. 関係ないらしい」

(3) 前世代品の臨床試験（実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日）

前世代品の有効性及び安全性を評価するためのシャム対照・多施設共同・動的割付・並行群間・二重盲検比較試験が、国内で、ICSD-3 に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする 20 歳以上の患者を対象として実施された（表 19 参照）。前世代品を使用して CBT-I を行う群（以下「前世代品群」という。）と睡眠衛生指導アプリ（表 20 参照）を使用する群（以下「睡眠衛生指導群」という。）の治療開始後 8 週時の AIS のベースラインからの変化量が比較された。被験者は、Active 群と Sham 群に 1:1 で割付けられ、計 118 例（前世代品群 59 例、睡眠衛生指導群 59 例）の患者が登録された。

表 19 前世代品の臨床試験の概要

項目	内容
試験目的	本治験は不眠障害（ICSD-3 の定義による）患者を対象に、前世代品（前世代品群）を使用した 8 週間の CBT-I の有効性を、睡眠衛生指導をベースとするソフトウェア（睡眠衛生指導群）を対照に、AIS を主要評価項目として検証する。
試験の種類	シャム対照、多施設共同、動的割付、二重盲検試験
対象	不眠障害（ICSD-3 に基づく）
主な選択基準	ICSD-3 に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする患者
主な除外基準	(1) 治験登録時のアテネ不眠尺度（AIS）が 9 点未満の患者 (2) 治験登録 7 日以上前から治験登録日までの睡眠の状況が睡眠日誌で把握できない患者
症例数	110 例
評価方法	主要評価項目：治験開始前をベースラインとしたときの治験開始後 8 週時の AIS の変化量
使用方法	患者の使用するスマートフォンに治験機器（アプリ）をダウンロードし、56 日間、アプリのプログラムを実施した。
観察期間	57 日間
主な結果	<p>患者背景：</p> <p>被験者の年齢の平均値は前世代品群が 44.4 歳、睡眠衛生指導群が 46.7 歳で、40 歳以上 65 歳未満の被験者が前世代品群、睡眠衛生指導群ともに 35 例で最も多かった。性別は前世代品群では男性が多く 31 例、女性 24 例、睡眠衛生指導群では女性が多く女性 33 例、男性 24 例であった。BMI の平均値は前世代品群が 22.5、睡眠衛生指導群は 21.9 と前世代品群の方が高かった。開始時の評価スコアとして、AIS の平均値は前世代品群で 12.5、睡眠衛生指導群で 12.8、QIDS の平均値は前世代品群で 4.7、睡眠衛生指導群で 4.4 であった。</p> <p>試験結果：</p> <p>① 有効性評価項目</p> <p>AIS の開始時スコアは前世代品群で 12.5、睡眠衛生指導群で 12.8 であり、8 週時には前世代品群は 5.3、睡眠衛生指導群は 5.4 に両群ともに開始時と比べて AIS のスコアは減少した。変化量は前世代品群で -7.2、睡眠衛生指導群は -7.4 であり統計学的な有意差は認められなかった。</p>

項目	内容
	<p>② 安全性評価項目</p> <p>有害事象の発現率は前世代品群で 66.1%、睡眠衛生指導群で 64.4%であった。両群とも眠気の報告が多く両群 62.7%であった。因果関係を否定できない有害事象は両群ともに眠気のみであり、前世代品群で 5 例、睡眠衛生指導群で 4 例であった。</p> <p>不具合の発現率は前世代品群で 8.5%、睡眠衛生指導群で 11.9%であった。</p> <p>開始時のカロリンスカ眠気尺度 (KSS) は、前世代品群で 3.8、睡眠衛生指導群で 4.0 であり、8 週時点では前世代品群は 4.8、睡眠衛生指導群で 3.9 であった。</p>
施設数	施設

表 20 睡眠衛生指導アプリと前世代品の差分

機能	睡眠衛生指導アプリ	前世代品
利用規約	●	●
被験者背景入力	●	●
目標就寝時刻及び目標起床時刻の入力	●	●
AIS 実施機能	●	●
問い合わせ機能	●	●
チュートリアル機能	●	●
プッシュ通知機能	●	●
使用停止ダイアログ機能	●	●
睡眠表	●	●
睡眠衛生指導	●	●
刺激制御療法	なし	●
睡眠時間制限療法	なし	●
眠気検査	●	●
認知療法	(Talking Control) ^{vi}	●

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ審査を行った。

(1) 本品の臨床的意義について

申請者は、本品の臨床的意義について以下のように説明した。

CBT-I の有効性と本邦における対面式 CBT-I の実施状況は、上述のイ項「起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」(1) 開発の経緯、に記載したとおりである。

本品は、通常診療の中で、アプリケーションを用いて不眠障害に対する治療法のひとつである CBT-I を行うことを目的に開発され、表 2 に示すとおり CBT-I を構成する機能を有している。上述した CBT-I の中核技法とされる刺激制御療法及び睡眠時間制限療法を含む本品の機能から期待される有効性が示されたことから、本品は、不眠障害の治療の選択肢であると考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

^{vi} 認知療法の心配事、考え事の可視化の代わりに趣味、ニュース、友人、休日、自身、家族についての中から 3 つのテーマをランダムに表示し、患者が選択した内容について自由記載で入力する機能。

開発の経緯で示されたように、本邦における不眠症に対する睡眠薬処方頻度は欧米に比べると高く、睡眠薬の副作用や、一部の患者でみられる長期服用時の依存の課題が本邦治療ガイドラインで指摘されている。CBT-Iは、海外において不眠障害治療の第一選択として推奨され、本邦診療ガイドラインにおいても、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されており、その代表的な介入方法として CBT-I が挙げられている。申請者が説明する通り、本邦においては CBT-I の普及が十分とは言えない現状において、本品はソフトウェアにより CBT-I を行うことを目的に開発されており、本品の適正な使用のために CBT-I を十分に理解した医師が本品を使用する必要があると判断した。「(6)本品の臨床的位置づけ」に後述する適正使用指針に従って本品を使用することにより、不眠症状が改善されるのであれば、本品を不眠症状の治療選択肢の 1 つとして導入する臨床的意義はあると考える。

(2) 主要臨床試験デザインの適切性

総合機構は、検証試験における主要評価項目が主観的な評価項目であったことを踏まえ、シャムアプリを用いた比較検証は妥当と考える。シャムアプリには、本品の有効性に関与する要素が機能上排除され、かつ、盲検性を確保できることが求められるため、シャムアプリの適切性と盲検性が維持されていたかどうかについて、申請者に説明を求めた。

申請者の説明は、以下のとおりである。

シャムアプリの主な機能は、表 6 に示すとおりである。主治医と患者の間で相談し決定した目標就寝時刻と目標起床時刻の設定、1 週間に 1 度の AIS 等の実施であり、CBT-I を構成する機能は組み込まれていない。

盲検性維持のため、

さらに実施医療機関では同意取得、初期設定、使用開始、使用完了に至るまで、患者に対して本品及びシャムアプリの内容に関する説明は行わず、また患者のモバイル端末の閲覧を行わないこととした。患者への使用方法等の説明や問い合わせは

また、システム監査及び実施医療機関監査において、治験依頼者及び実施医療機関における盲検性維持の手順及び体制が確認されたが、特段の指摘はなかった。なお、自身が Sham 群であると患者が自覚した場合、治験中止の申し出、機器使用遵守率の低下及びシャムアプリによる介入効果の消失などが想定されるが、主要臨床試験において自身がシャムアプリであるという理由での中止例を含め、治療期間中の中止例はいずれの群においても認められなかった。加えて、機器の使用遵守状況は Active 群で 89.3%、Sham 群で 100%と、シャムアプリの使用率低下は認められなかった。以上から、盲検性は維持されていたと考える。

総合機構は、以下のとおり考える。

主要臨床試験で用いられたシャムアプリは、不眠障害に対する治療効果を発揮する CBT-I に係る機能が削除されており、シャムアプリとして大きな問題はないと考える。一方、申請者は、シャムアプリが 100%の割合で使用継続されていた事実をもって、盲検性が維持されたと説明しているが、対象患者自身が使用するアプリを本品とシャムアプリのどちらであると認知していたかにつ

いて評価されていないため、盲検性が維持されていたかどうかの確認は困難であると考え。主要臨床試験において、使用者が自身のアプリを本品又はシヤムアプリと認知し使っていたかについての評価を実施し、盲検性がどの程度維持されていたか確認した上で、本品の有効性を評価することが望ましかったが、治験期間中の中止例がないこと、シヤムアプリの使用遵守状況が100%であったこと、上述の申請者の回答のように本試験の運用を工夫することで盲検性の維持を試みていることから、シヤムアプリを使用する群を対照群として、本品の有効性を評価することは、受け入れられると判断した（本品の有効性評価の詳細は後述の「(3) 本品の有効性」に記載）。

(3) 本品の有効性

① 主観的評価項目で評価することの妥当性について

申請者は、主要評価項目に主観的評価を設定した根拠について以下のとおり説明した。

AISは、WHOが中心となって作成した入眠潜時・中途覚醒・早朝覚醒・総睡眠時間・睡眠の質及び睡眠後の回復感・日中の心身機能・日中の眠気を総合的に評価する尺度であり、日本語版の信頼性・妥当性の検証も実施されている。

不眠症状に関する主観的評価方法として、睡眠日誌、質問紙票、Visual Analog Scale、客観的評価として睡眠ポリグラフ検査、アクチグラフ検査等があるが、睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン¹⁷（以下「睡眠薬評価ガイドライン」という。）においては、「これらの方法の留意点として、客観的評価方法は人工的な睡眠環境下での評価であり、必ずしも日常環境での状態ではないこと、主観的評価方法は睡眠段階や睡眠構造の評価が行えないこと、客観的評価方法及び主観的評価方法の結果は必ずしも相関しないこと等が挙げられる。また、治験薬の睡眠構造に対する影響を検討することは、有効性評価のみでなく安全性評価の観点からも必要である。臨床薬理試験又は探索的試験においては客観的評価方法での検討が必要となるが、日常の生活環境下における自覚的な改善効果を適切に評価することが重要であることから、検証的試験の主要評価項目は、主観的評価方法による評価変数を設定することが必要である。」とされている。

CBT-Iは、薬剤治療とは異なり永続化因子に働きかけ、身体化された緊張と学習された睡眠妨害的連想を解消することで不眠症状を改善することが分かっていることから、CBT-Iを基盤とする本品の評価においては、睡眠薬のような薬理的な評価はないため、本品の評価には睡眠ポリグラフ検査のような客観的評価は必要ないと考える。

以上を踏まえると、本品の有効性評価にあたっては、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒等の不眠症状に加え、睡眠の質、さらに真のアウトカムとしての翌日の日中機能を評価可能な主観的評価指標を主要評価項目として設定することが望ましいと考え、AISを主要評価項目に設定した。一方で、個別の不眠症状の評価やより客観的な評価を行えるよう、AISの項目ごとの変化量、睡眠日誌及びアクチグラフによる入眠潜時、中途覚醒、睡眠効率の変化量、医師による全般評価（CGI-I）、AIS 6点未満の患者の割合を副次評価項目として設定した。

総合機構は、以下のとおり考える。

不眠障害患者においては不眠症状及び翌日の心身機能の障害が認められることが知られており、不眠障害治療の目的は良睡による日中の機能改善とされている⁷。また、睡眠薬評価ガイドラインにおいても不眠症状及び翌日の心身機能の障害に対する治療薬の有効性プロファイルを評価でき

るように、「入眠潜時、中途覚醒時間及び中途覚醒回数、睡眠総時間、睡眠の質及び睡眠後の回復感、並びに翌日の心身機能」を評価することが必要とされている。これらを踏まえると、不眠障害治療における有効性の評価項目として、治療目的である翌日の日中機能の評価を含む、「入眠潜時・中途覚醒・早朝覚醒・総睡眠時間・睡眠の質及び睡眠後の回復感・日中の心身機能・日中の眠気」を総合的に評価できる指標を主要評価項目に設定したことは妥当と判断した。ただし、睡眠構造や睡眠段階の評価が行われておらず、睡眠の改善を生理学的に評価した結果は得られていないことから、「睡眠ポリグラフ検査による評価が実施されていない」ことを添付文書等で情報提供することが適切であると考ええる。

② 有効性について

総合機構は、主要臨床試験において示された本品の有効性に関する結果の解釈について、以下の内容を評価する必要があると考え、申請者に説明を求めた。

- 治療開始後 8 週時の AIS のベースラインからの変化量の成績が臨床上有用と考える理由
- 中途覚醒に関係する項目について優越性が認められなかった理由
- 副次評価項目の成績が臨床上有用と考える理由

申請者は、以下のとおり説明した。

- 治療開始後 8 週時の AIS のベースラインからの変化量の成績が臨床上有用と考える理由

AIS を評価項目とし不眠障害患者 26 名を対象に対面式 CBT-I を 8～10 週間実施した臨床研究¹⁸において、治療終了時の AIS のベースラインからの変化量は 6.5 であった。これを踏まえると、本品は対面式の CBT-I と同等の有効性が示されたと考えられ、実臨床での使用に問題はないと考える。

- 中途覚醒に関係する項目について優越性が認められなかった理由

睡眠表による中途覚醒の回数について、開始時の平均回数は Active 群 1.3 回、Sham 群 1.4 回であり、中途覚醒に関する問題を抱えている患者が登録されなかったため差が生じなかった可能性がある。

- 副次評価項目の成績が臨床上有用と考える理由

副次評価項目において、医師による全般評価として設定した CGI-I が改善（5：軽度改善、6：中等度改善、7：著明改善）と評価された患者は Active 群で 83.9%（73/87 例）、Sham 群で 50.0%（44/88 例）、不眠障害の治療を不要とする基準として設定した AIS が 6 点未満の患者の割合は Active 群で 37.9%（33/87 例）、Sham 群で 10.2%（9/88 例）、臨床試験終了時の薬剤治療が不要であった患者の割合が Active 群で 93.0%（80/87 例）、Sham 群で 85.2%（75/88 例）であったことから、実臨床における本品の有用性はあると考える。また、主要臨床試験と同一の適合基準及び除外基準でリクルートした被験者に対し、ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg（マイスリー®錠又はその後発品）を 1 日 1 回就寝前、8 週間服用して AIS の変化を確認した臨床研究（参考資料）と主要臨床試験の AIS の推移を表 21 に示す。臨床研究終了時に医師が「薬物治療が必要」と診断した患者の割合は主要臨床試験の Active 群で 7.0%と低い結果であるのに対し、マイスリー試験では 26.3%であり、本品の

有用性が示唆されている。

表 21 主要臨床試験とマイスリー臨床研究における AIS の推移

試験	群	開始時	8 週時	10 週時	薬剤治療が必要と判断された患者の割合 (8 週時) (%)
		平均値	平均値	平均値	
主要臨床試験	Sham	13.6	10.4	9.7	14.8
	Active	13.4	6.7	5.9	7.0
マイスリー試験	睡眠薬	13.4	3.5	5.5	26.3

総合機構は、有効性に関する成績とその解釈について以下のとおり考える。

本品の開発コンセプトは、対面の場合と同様の CBT-I を、ソフトウェアを用いて実施することであり、本品の効果量を対面式 CBT-I と比較することで、その有用性を説明する申請者の方針は理解できる。しかしながら、文献報告における患者背景や試験条件等は主要臨床試験と異なるため単純な比較はできず、また参考となる文献が少数であることから、本品の有効性が対面式 CBT-I と同程度の有効性を期待ができると結論づけることはできないと考える。また、Active 群の効果量には Sham 群の効果量を考慮する必要があることから、申請者の説明を受け入れるのは困難である。

主要評価項目において、本品を用いたことで、8 週時点で AIS は 6.7 まで改善、10 週時点においては AIS が 5.9 まで改善し、Sham 群に対する優越性も検証された。副次評価項目において Sham 群に対する Active 群の優越性が認められなかった中途覚醒に関する評価項目（表 10「夜間、睡眠途中に目が覚める」、表 14 及び表 15「中途覚醒の回数」）については、申請者の説明のとおり主要臨床試験において評価できていないと考えるが、それ以外の評価項目においては、Sham 群に対する Active 群の優越性が示された。不眠障害に対する治療を不要とする基準として設定した AIS が 6 点未満の患者の割合（表 12）や、臨床試験終了時に医師が「薬剤治療が不要」と診断した患者の割合（表 13）が評価され、本品が臨床上有用であることが示唆されていると考える。

本品の有効性については、後述の「(5) 総合的なリスクベネフィットバランス評価について」の審査結果を踏まえ、以下の対応を講じることで認められると判断した。

- Sham 群に対する Active 群の優越性が認められなかった中途覚醒に関する評価項目については、申請者の説明のとおり主要臨床試験において評価できていないと考えるため、評価されていない旨添付文書等で適切に情報提供する必要があると考え、その旨申請者に指示し、申請者は対応した。
- CBT-I は長期の有効性が期待される療法であることを踏まえると、評価されていない長期の有効性については、評価されていない旨添付文書等で適切に情報提供する必要があること、及び使用成績調査等で評価する必要があると考え、申請者にその旨指示し、申請者は対応した。

(4) 本品の安全性

本品の安全性について、総合機構は以下の2点について申請者に説明を求めた。

- 主要臨床試験において、本品との因果関係が否定できない有害事象や重篤な有害事象につながる不具合の発現は認められていないが、主要臨床試験における症例数は限られていることから、本邦の実臨床において想定される本品のリスクについて
- 主要臨床試験の有害事象の発現状況と比較して、前世代品の臨床試験において眠気が多く報告されていた（前世代品群と睡眠衛生指導群それぞれにおいて62.7%）理由について

申請者は、以下のように回答した。

- 本邦の実臨床において想定される本品のリスクについて

本品が実臨床に導入された際は、通院回数（頻度）が臨床試験の通院回数（頻度）より減少する可能性がある。対面式CBT-Iは1回約50分のセッションを原則として4から6回程度行うとされている。4セッションを隔週で実施する場合が総合的に見て効果が高いとの報告があることから、おおむね2週間に1回の通院回数であると考えられる。

本品が導入された場合、各セッションが本品により提供されることから、セッションのための通院は不要となる場合があり、対面式CBT-Iと比べて通院回数が減少する可能性が考えられる。そのため、通院回数（頻度）が減少することによるリスクの増大について検討した結果、対面式CBT-Iは安全性上のリスクが小さく、安全性評価のための通院に関しては特に注意喚起がなされていないことを踏まえ、通院回数（頻度）減少によるリスクの増大は考えにくいと考える。

- 前世代品の臨床試験において眠気が多く報告されていた理由について

前世代品の臨床試験においては、「KSSが前日より悪化した場合（6点以下から7点以上になった場合）」を有害事象（眠気）としていた。一方、主要臨床試験では、患者から訴えのあった日中の眠気を有害事象としているため、本品による副作用としての日中の眠気をより適切に評価できていると考える。

総合機構は、本品の安全性について以下のとおり考える。

主要臨床試験及び探索試験において、本品との因果関係が否定できない有害事象や重篤な有害事象につながる不具合の発現は認められていないため、臨床試験成績から得られた本品の安全性に関しては大きな問題はないと判断した。また、申請者が説明した通院回数（頻度）が減少する可能性については、患者の症状によって異なることが想定されることから、本品の使用法として通院回数（頻度）を規定する必要はないと考える。一方、本品に含まれている認知療法については、心配事や考え事の可視化を行うのみで、不眠と関連した考え方を修正するような認知的介入は行われなため、心配事や考え事への誤った考え方について、適切な対応がとられないことで不眠症状が悪化する等のリスクが懸念される。したがって、CBT-Iを十分に理解した医師が本品の使用に適した患者を選択し適切に使用することでリスク低減措置を講じる必要があり、関連学会により作成予定の適正使用指針を遵守する必要がある。

また、対面式CBT-IやCBT-I内で実施される睡眠制限法に関連して、主観的な眠気、倦怠感、集中困難、疲労の蓄積、集中力の低下などが増加したことが報告されていることもあり、この点

を含め前世代品の有害事象（眠気）について、添付文書等で適切に情報提供が必要と考え、その旨申請者に指示した。

以上を踏まえ、必要な注意喚起を行い、関連学会により作成された適正使用指針を遵守して適切に使用されるのであれば、本品の安全性について特段の問題はないと判断した。

なお、実臨床における本品の安全性については、使用成績調査等により継続的に評価し、必要に応じて、適正使用の徹底などの措置を講じる必要があると考える。

(5) 総合的なリスクベネフィットバランス評価について

本品の有効性及び安全性の審査を踏まえたリスクベネフィットバランスについて、総合機構は以下のとおり考える。

本品の有効性について、Sham 群の盲検性の維持が確認されていないが、主要評価項目の成績は Sham 群に対する Active 群の優越性が認められ、副次評価項目において本品の臨床上の有用性が示唆される結果であったと考える。

一方、本品の安全性については、対面での CBT-I を実施した際に生じ得る有害事象である主観的な眠気、倦怠感、集中困難、疲労の蓄積、集中力の低下が本品の使用においても発生する懸念はあるが、医薬品の副作用等と比べるとリスクは低いと考える。

実臨床において、本来であれば CBT-I が提供されるべき患者や CBT-I を希望する患者が、CBT-I が普及していないことにより CBT-I を受けられていない現状を踏まえると、主要臨床試験等の有効性及び安全性の成績からリスクベネフィットバランスを考えた場合、主要臨床試験の対象患者に対する本品の臨床的有用性はあると判断した。

(6) 本品の臨床的位置づけ

総合機構は、主要臨床試験において除外した二次性不眠の患者も本品の適応患者に含めることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品は睡眠への正しい理解と、睡眠日誌等を継続的に実施することが求められるため、精神疾患等に伴う「二次性不眠」を有する患者における想定リスクは、原疾患の治療が優先され本品による治療を継続的に実施できないことが挙げられる。そのため、本品から提供される情報を正しく理解し、患者が継続的な使用ができる状態であるかどうかを、原疾患の状態を踏まえて事前に精査することで、治療からの脱落リスクを最小化できると考える。

総合機構は、本品の適応患者について以下のように考える。

不眠障害の診断では、原発性不眠と二次性不眠を区別せず診断される。そのため、初診では原発性不眠と考えられていた患者が後に二次性不眠と診断されることもあり、原発性不眠と二次性不眠を区別することは困難とされている。治療においても、原発性不眠と二次性不眠の区別はなく、同じ治療法が提供される。一方、申請者の説明のとおり、二次性不眠の患者の中には原疾患の影響で本品を用いた治療に向かない患者も存在すると考える。したがって、CBT-I の理解、本品の限界を十分に把握した医師が本品を用いた治療に不適切な患者を見極めることが必要と考える。適応の考え方も含めた適正使用指針の遵守と、主要臨床試験及び探索試験において二次性不眠患

者が除外されていたことを添付文書等で情報提供した上で、二次性不眠の患者を本品の適応に含めることは受け入れられると判断した。

また、申請者は、本邦治療ガイドラインの治療アルゴリズム（図 2 参照）において推奨されている CBT-I の臨床的位置づけであれば、以下の理由から本品を使用できると説明した。

本品は、CBT-I を構成する機能を有しており、このうち刺激制御療法及び睡眠時間制限療法を組み合わせた睡眠スケジュール法は、CBT-I の中核技法とされている。本品の有効性については、主要臨床試験において、不眠障害治療を目的とした CBT-I を行うアプリケーションとして期待される対面式での CBT-I と同等の有効性が示されている。本品は、治療の早期から第一選択療法としての使用が期待されるが、本品を薬物療法と併用や第二選択療法として使用することを妨げるものではないと考える。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

不眠症に対する認知行動療法マニュアルにおいて、CBT-I は、治療法を患者毎に選択することが提唱されている。また、施行者の習熟度等や、患者の重症度や併存する疾患等に応じて提供する CBT-I としては、情報提供から低強度の簡易版や集団療法、高強度の個人療法の段階的ケアモデルがあり、本邦の医療事情に合わせて構築する必要があると記載されている^{19,20,21}。本品は、表 2 のとおり CBT-I を構成する機能を有しているものの患者の状態に応じた個人療法は行えず、また対面式での CBT-I と同等の有効性を有するかについては評価されていない。専門協議において、心理療法においては不眠障害患者とのコミュニケーションが重要であり、治療がうまくいかない場合には症状の悪化も想定されると指摘もあった。これらを踏まえ、本品は対面式 CBT-I を実施する中で、不眠障害の治療に使用する選択肢の 1 つとして位置づけ、使用にあたっては、患者個々に対し本品を使用することが適切かを判断することが重要であると考ええる。

以上の審査を踏まえ、総合機構は、本品の対象となる患者は、睡眠学会が作成する不眠症に対する認知行動療法マニュアルにおいて対面式 CBT-I の対象とされている患者であり、主要臨床試験から本品の有効性及び安全性が示され、本邦での対象患者における有効性及び安全性も示唆されたと考える。「(3) 本品の有効性」、「(4) 本品の安全性」、後述する「(7) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について」で示した製造販売後安全対策を実施することで、当該疾患における本品のリスクベネフィットバランスを確保することが可能と判断した。なお、本品の臨床的位置づけを踏まえ、「使用目的又は効果」については、次のとおり（下線部を追記）とすることが適切と判断した。

【使用目的又は効果】

不眠障害の治療を目的に認知行動療法を行う。

(7) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について

総合機構は、これまでソフトウェアを用いて CBT-I を実施する医療機器は臨床現場に導入されていないことから、新規性が高い本品をより有効でより安全な医療機器として国内へ導入するためには、対面式 CBT-I について十分な知識があり、本品の特性を十分に理解した医師が、本品の

適応可否について適切に判断して使用することが重要であると考え、関連学会において、本品に関する適正使用指針を作成することが適切と判断した。なお、使用成績調査結果を確認し、必要に応じて適正使用指針の見直しや追加の安全対策を講じることが必要と考える。

ト．医療機器の製造販売後の調査及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等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

申請者は、使用成績評価の指定を不要と考え、製造販売後調査等の計画に関する資料は提出されなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下のように考える。

主要臨床試験及び探索試験において、本品との因果関係が否定できない有害事象や重篤な有害事象につながる不具合の発現は認められなかったが、本品に含まれている認知療法については、心配事や考え事の可視化を行うのみで、不眠と関連した考え方を修正するような認知的介入は行われなかったため、心配事や考え事への誤った考え方について、適切な対応がとられないことで不眠症状が悪化する等のリスクが懸念される。したがって、実臨床における本品の安全性については、使用成績調査等により継続的に評価し、必要に応じて、適正使用の徹底などの措置を講じる必要があると判断した。また、主要臨床試験において評価できていない長期の有効性、中途覚醒に関する情報、メッセージの文言調整等の軽微な変更による有効性への影響に関する情報等、実臨床における本品の有効性に関する情報も収集する必要があると考える。申請者に対し製造販売後調査等の計画に関する資料の提出を求めた。

申請者は、使用成績調査基本計画書 概要として表 22 を提出した。

表 22 使用成績調査実施計画（案）の概要

目的	本品の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
対象患者	不眠障害患者
症例数	300 例
施設数	20 施設
調査期間	製造販売承認日から 3 年 11 か月（準備期間：1 年、症例登録期間：2 年、追跡調査期間：最大 8 か月、解析期間：3 か月）
調査項目	有害事象等の安全性、本品の不具合、長期の安全性及び有効性（重点調査項目：臨床試験において除外された患者（二次性不眠を有する患者等）の安全性）

また、症例数の設定根拠は以下のとおりである。

主要臨床試験の成績より、本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象が発現するリスクは小さい。そのため、本使用成績調査の主要な目的は臨床使用実態下における本品の安全性プロファイルを確認することであり、比較的頻度の高い有害事象を確認することで充足すると考える。

よって、1%の発現率の有害事象を95%の検出率で検出できる症例数として、目標症例数を少なくとも300例とした。また、主要臨床試験（175例）の実施医療機関数が9施設であったこと、及び睡眠専門施設以外を含めた複数施設での使用実績を確認するため、施設数を20施設とした。

総合機構は、本品に関する使用成績調査実施計画について了承した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

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の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、モバイル端末にインストールされ、CBT-Iを実施するために用いるソフトウェアである。主要臨床試験において、ICSD-3に基づいた不眠障害に該当し、治療を必要とする20歳以上の患者を対象に、本品の不眠障害の症状改善に関する有効性及び安全性が評価された。本品における論点は、(1) 本品の有効性及び安全性を踏まえたリスクベネフィットバランスについて、(2) 本品の臨床的位置づけ、及び(3) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりある。

(1) 本品の有効性及び安全性を踏まえたリスクベネフィットバランスについて

本品の有効性については、Sham群の盲検性の維持が確認されていないが、主要評価項目において、8週時点でのAISは6.7まで改善、10週時点においてはAISが5.9まで改善し、Sham群に対する優越性も検証された。副次評価項目においてSham群に対するActive群の優越性が認められなかった中途覚醒に関する評価項目（表10「夜間、睡眠途中に目が覚める」、表14及び表15「中途覚醒の回数」）については主要臨床試験において評価できていないと考えるが、それ以外の評価項目においては、Sham群に対するActive群の優越性が示された。一方、不眠障害に対する治療を不要とする基準として設定したAISが6点未満の患者の割合や、臨床試験終了時に医師が「薬剤治療が不要」と診断した患者の割合が評価されていることから、本品が臨床上有用であることが示唆されていると考える。

本品の安全性については、主要臨床試験及び探索試験において、本品との因果関係が否定できない有害事象や重篤な有害事象につながる不具合の発現は認められなかった臨床試験成績から得られた本品の安全性に関しては大きな問題はないと判断した。本品に含められている認知療法については、心配事や考え事の可視化を行うのみで、不眠と関連した考え方を修正するような認知的介入は行われないため、心配事や考え事への誤った考え方について、適切な対応がとられないことで不眠症状が悪化する等のリスクが懸念されるが、医薬品の副作用等と比べるとリスクは低いと考える。したがって、本来であればCBT-Iが提供されるべき患者やCBT-Iを希望する患者が、CBT-Iが普及していないことにより治療を受けられていない現状を踏まえ、主要臨床試験等により得られた有効性及び安全性の結果についてのリスクベネフィットバランスを考慮すると、本品

を実臨床に導入する意義は認められるため、本品の臨床的有用性はあると判断した。

なお、CBT-I を十分に理解した医師が本品の使用に適した患者を選択し、適切に使用することでリスク低減措置を講じる必要があるため、関連学会により作成予定の適正使用指針を遵守して使用する必要がある。また、対面式 CBT-I や CBT-I 内で実施される睡眠制限法に関連して、主観的な眠気、倦怠感、集中困難、疲労の蓄積、集中力の低下などが増加したことが報告されていることもあり、この点を含め前世代品の有害事象（眠気）について、添付文書等で適切に情報提供が必要と判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけ

不眠症に対する認知行動療法マニュアルにおいて、CBT-I は、治療法を患者毎に選択することが提唱されている。また、施行者の習熟度等や、患者の重症度や併存する疾患等に応じて提供する CBT-I としては、情報提供から低強度の簡易版や集団療法、高強度の個人療法の段階的ケアモデルがあり、本邦の医療事情に合わせて構築する必要があると記載されている。本品は、CBT-I を構成する機能を有しているものの患者の状態に応じた個人療法は行えず、また対面式での CBT-I と同等の有効性を有するかについては評価されていない。専門協議においては、心理療法においては不眠障害患者とのコミュニケーションが重要であり、治療がうまくいかない場合には症状の悪化も想定されるとの指摘があった。これらを踏まえ、本品は対面式 CBT-I を実施する中で、不眠障害の治療に使用する選択肢の 1 つとして位置づけ、使用にあたっては、患者個々に対し本品を使用することが適切かを判断することが重要であると考え。以上の審査を踏まえ、本品の対象となる患者は、睡眠学会が作成するマニュアルにおいて対面式 CBT-I の対象となる患者とすることが適切と判断した。なお、本品の臨床的位置づけを踏まえ、「使用目的又は効果」については、次のとおり（下線部を追記）とすることが適切と判断した。

【使用目的又は効果】

不眠障害の治療を目的に認知行動療法を行う。

(3) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について

総合機構は、これまでプログラム用いて CBT-I を実施する医療機器は臨床現場に導入されていないことから、新規性が高い本品をより有効でより安全な医療機器として国内へ導入するためには、対面式 CBT-I について十分な知識があり、本品の特性を十分に理解した医師が、本品の適応可否について適切な判断をして使用することが重要であると考え、関連学会において、本品に関する適正使用指針を作成することが適切と判断した。なお、使用成績調査結果を確認し、必要に応じて適正使用指針の見直しや追加の安全対策を講じる必要があると考える。使用成績評価の調査期間は 3 年 11 か月（準備期間：1 年、症例登録期間：2 年、追跡調査期間：最大 8 か月（1 症例あたり観察期間 2 か月、フォローアップ最大 6 か月）、解析期間：3 か月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように整備し、次の承認条件を付した上

で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

不眠障害の治療を目的に認知行動療法を行う。

<承認条件>

不眠障害に関連する十分な知識を有する医師が、CBT-I に関する知識や本品が提供する CBT-I を十分に理解した上で本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は3年11か月とすることが妥当と判断した。

本件はプログラム医療機器調査会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- ¹ 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準治療：不眠・過眠と概日リズム障害. 2016.
- ² Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia:update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*. 2006 Nov;29(11):1398-1414.
- ³ 日本睡眠学会編. 睡眠学. 朝倉出版. 2021.
- ⁴ 最新臨床睡眠学. 日本臨床社. 2020.
- ⁵ 米国睡眠医学会編. 睡眠障害国際分類. 日本睡眠学会診断分類委員会訳. ライフ・サイエンス. 2018.
- ⁶ Kim K, Uchiyama M, Okawa M, et al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*. 2000 Feb;23(1):41-47.
- ⁷ 日本睡眠学会. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン (2013年改訂版). 2013.
- ⁸ 日本睡眠学会教育委員会編. 不眠症に対する認知行動療法マニュアル. 金剛出版. 2020.
- ⁹ Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacological treatment of chronic insomnia. *Sleep* 1999 Dec;22(8):1134-1156.
- ¹⁰ Okajima I, Kodama Y, Inoue Y, et al. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep Biol Rhythms*. 2011 Oct; 9(1):24-34.
- ¹¹ Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2016 Jul;165(2):125-133.
- ¹² Morin CM, Bastien C, Guay B, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):332-342.
- ¹³ Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Mar 17;281(11):991-999.
- ¹⁴ Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):307-349.
- ¹⁵ Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675-700.
- ¹⁶ International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board 2010. United Nations. 2011.
- ¹⁷ 平成 23 年 12 月 13 日付け薬食審査発 1213 第 1 号. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン.
- ¹⁸ Gałuszko-Węgielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K, Wiglusz MS, et al. The efficacy of Cognitive-Behavioural Therapy (CBT) as related to sleep quality and hyperarousal level in the treatment of primary insomnia. *Psychiatr Danub*. 2012 Sep;24(1):51-55.
- ¹⁹ Espie CA. "Stepped care": a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep*. 2009 Dec;32(12):1549-58.
- ²⁰ Mack LJ, Rybarczyk BD. Behavioral treatment of insomnia: a proposal for a stepped-care approach to promote public health. *Nat Sci Sleep*. 2011 Jul;3:87-99.
- ²¹ Yamadera W, Sato M, Harada D, et al. Comparisons of short-term efficacy between individual and group cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep Biol Rhythms*. 2013 Jul;11(3):176-184.