

AMED「臨床研究・治験推進研究事業/生物統計家育成推進事業」主催 シンポジウム
~行動変容プログラム医療機器の開発~産官学における取り組みと事例に基づく議論~
2021/12/24

治療用アプリの開発経緯とエビデンスについて

日本赤十字社医療センター 呼吸器内科/禁煙外来
日本遠隔医療学会 理事 / デジタル療法分科会長
日本禁煙学会 評議員
株式会社CureApp 代表取締役社長

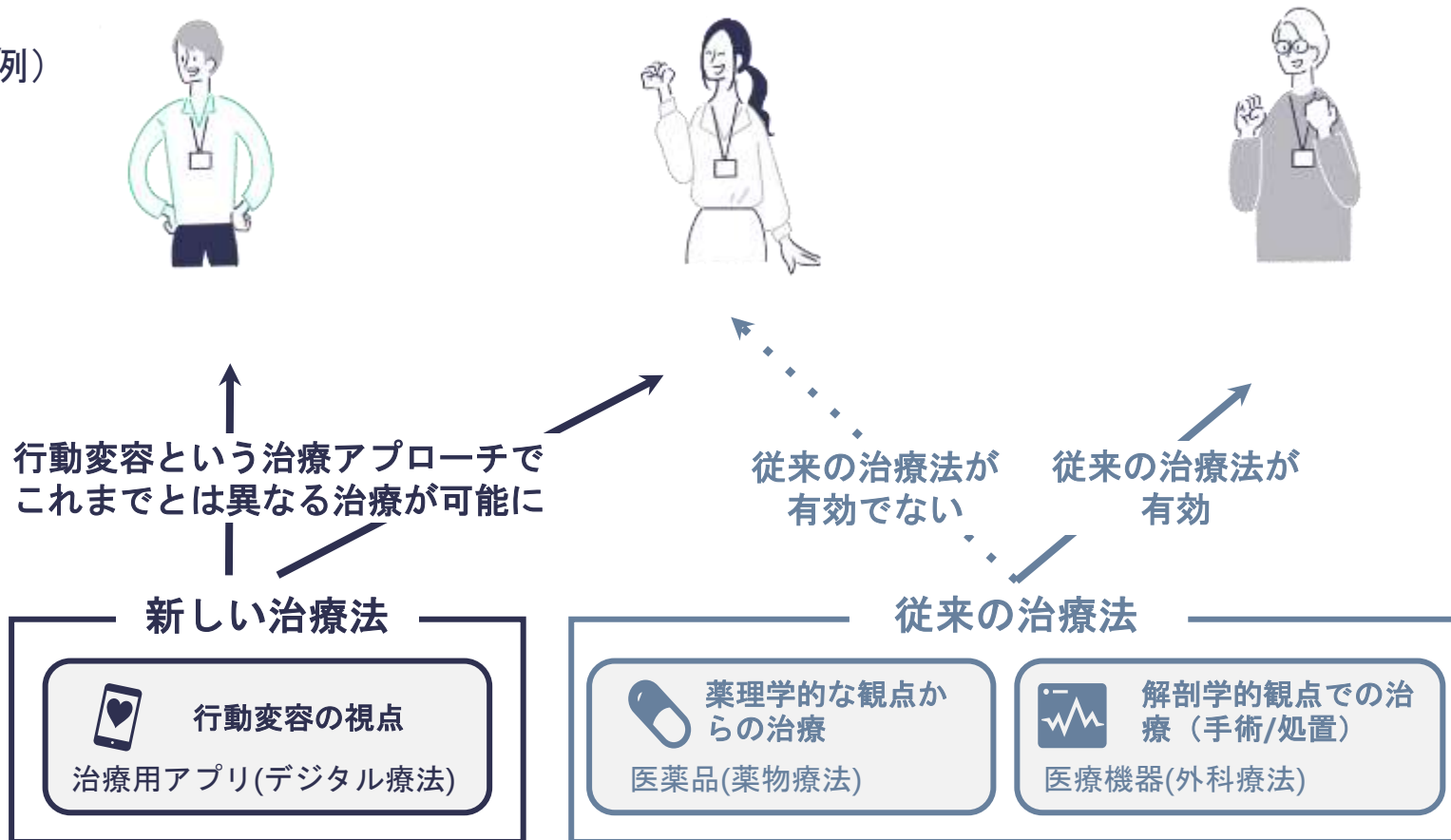
佐竹晃太

- 治療用アプリとは
- 治療用アプリ開発事例とエビデンス
(CureApp SC/ascure卒煙/HERB/NASH App/Almight)
- 今後の治療用アプリのエビデンス構築について

- **治療用アプリとは**
- 治療用アプリ開発事例とエビデンス
(CureApp SC/asecure卒煙/HERB/NASH App/Almight)
- 今後の治療用アプリのエビデンス構築について

「行動変容」という治療アプローチで未だ治療成績不良な疾患に対し治療用アプリを用いて新たな治療効用を目指す

(一例)



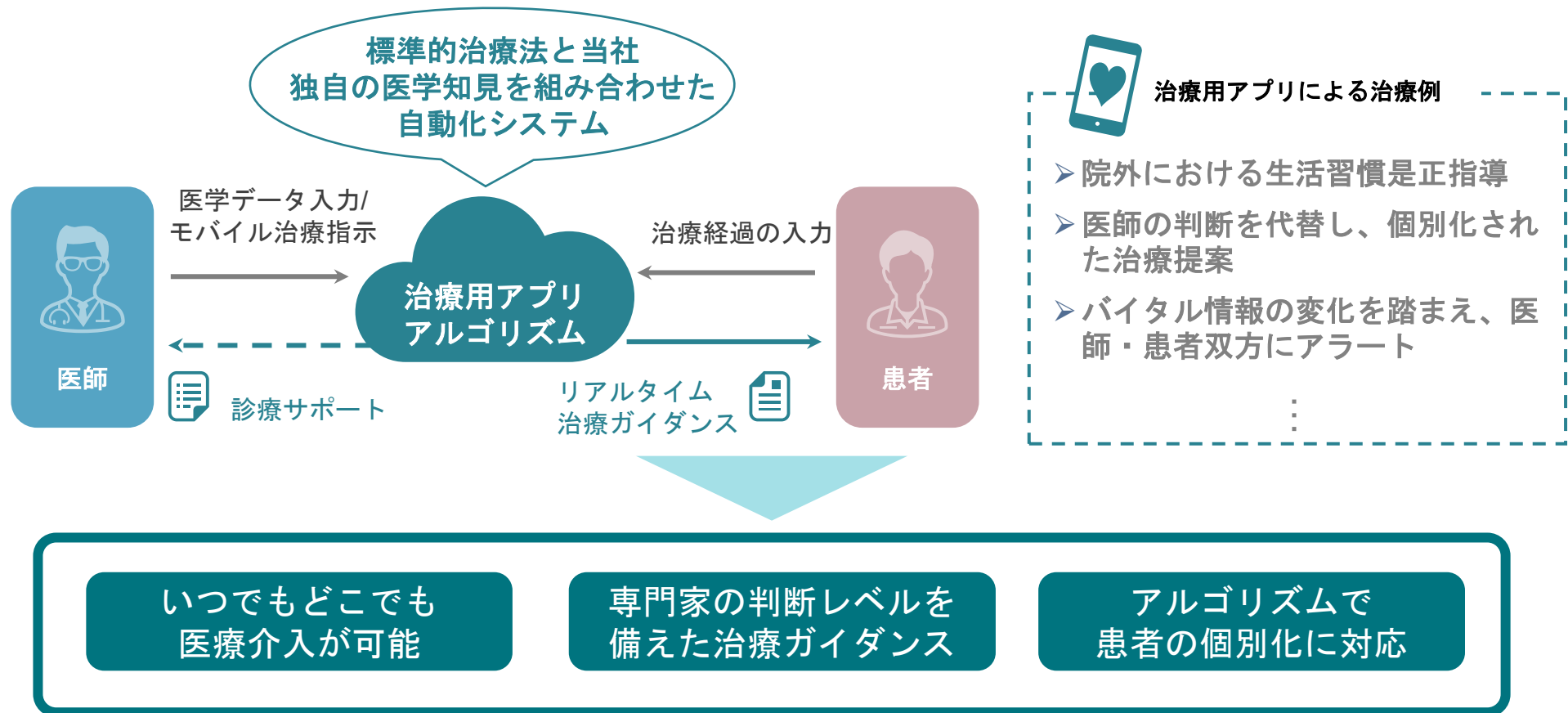
米国と日本におけるデジタル療法・治療アプリの現状と展望 佐竹晃太, 日本遠隔医療学会雑誌 第14巻 第1号 平成30年6月

Sverdllov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(1):72-80. doi:10.1002/cpt.1036

アプリによる『治療』：エビデンスに基づく個別化されたガイダンスを提供

CONFIDENTIAL

当社の治療用アプリはアプリ自身のアルゴリズムが、収集した医学データ等を解析処理し、医学的エビデンスに基づき、患者の状況に合わせ個別化された治療ガイダンスを適時に提供します。



- 現状の診療では治療介入が不十分とされている、院外・在宅における「**治療空白**」に対し、個人個人に最適化されたガイダンスを提供、行動変容に関する治療介入をスマートフォンを通して行う
- 生活習慣の改善や定着を促進させ、日々病気と戦う患者様を毎日24時間フォローする

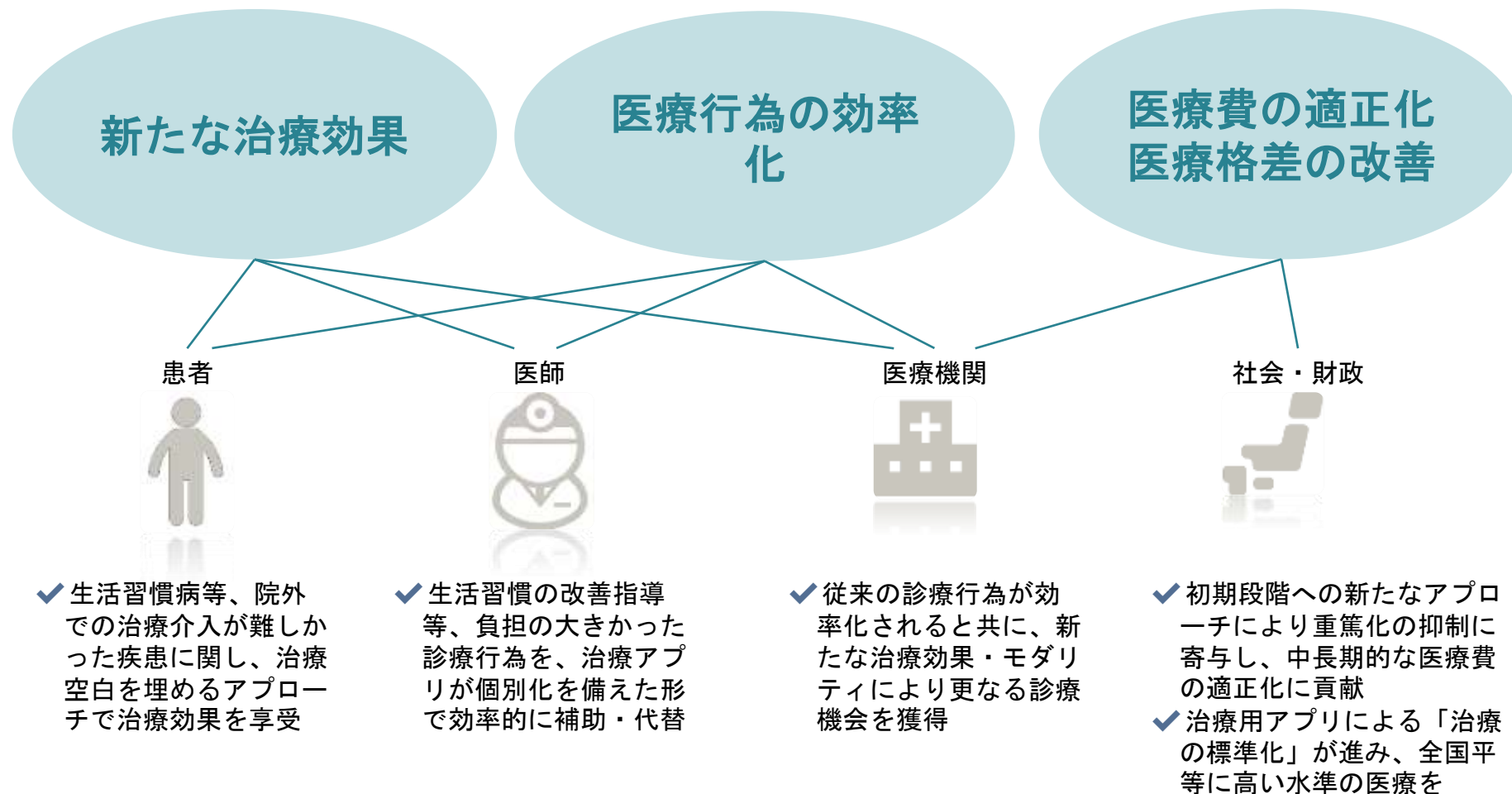
一般的な
治療




治療
アプリ®



治療アプリはこれまでの治療方法におけるそれぞれのステークホルダーの課題を解決する独自価値を有しており、新しい医療の中での重要な役割を担うものと考えています。



- 治療用アプリとは
- **治療用アプリ開発事例とエビデンス
(CureApp SC/ascure卒煙/HERB/NASH App/Almight)**
- 今後の治療用アプリのエビデンス構築について

～製品パイプライン～（複数疾病で治験、薬事申請と開発が進捗）

CONFIDENTIAL

医療向け事業においては複数の疾病で治験、薬事申請と事業が進捗し、CureApp SCは日本初の治療用アプリとして上市されております。また、一部民間法人向け事業も展開しています。

対象疾患	TAM*	開発開始時期	開発	フィージビリティ 臨床研究	探索的臨床研究	治験	薬事申請	薬事承認 保険適用	販売開始 目標時期
ニコチン 依存症	1800万人	2014年11月	2020年12月 日本初の治療用アプリとして、販売開始						2020年12月
高血圧	1200万人	2018年1月	薬事申請中						2022年11月 (目標)
NASH	370万人	2015年11月	探索的臨床研究 実施中						2026年 6月期 (目標)
アルコール 依存症	5万人	2020年6月	探索的臨床研究 実施中						2026年 6月期 (目標)
乳がん	45万人	2020年11月	第一三共 と開発中						2028年 6月期 (目標)

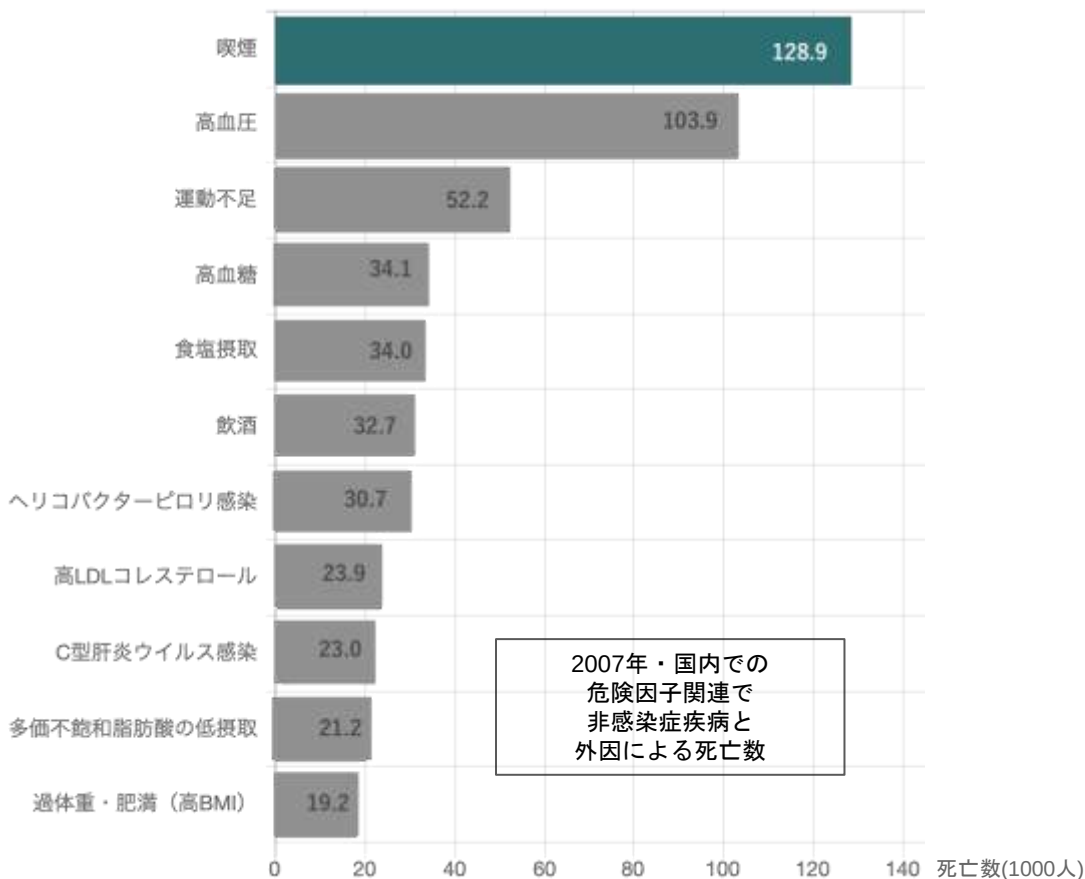
* TAM: Total Addressable Market, 獲得可能な最大市場規模

ニコチン依存症：日本人の最大の死亡要因

CONFIDENTIAL

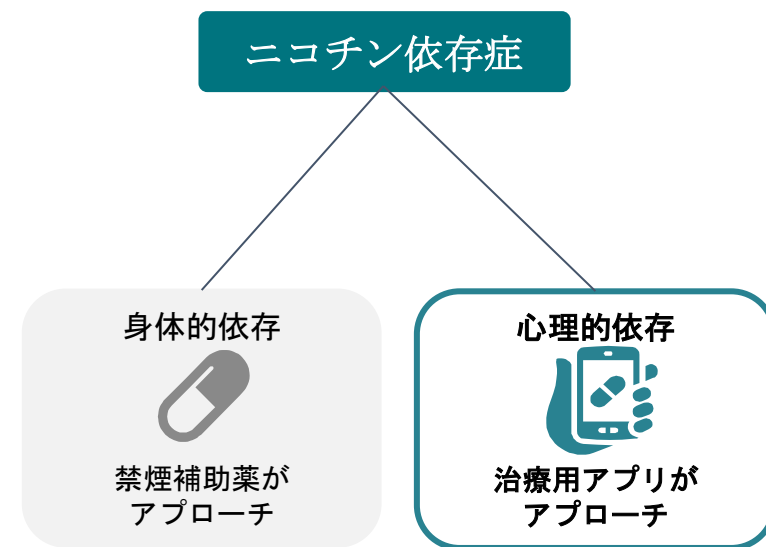
喫煙は最重要リスクファクターであり、年間12.8万人もの推計。
しかし、ニコチン依存症の心理的依存に対するアプローチはこれまで介入不十分だった。

リスク要因別の関連死亡者数



出典元：平成30年版厚生労働白書（2019年7月9日）平成30年版厚生労働白書_図表_第2部_第8章
(<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/18/backdata/images/02-08-04-02.gif>)

これまでの医療で不十分であった心理的依存へのアプローチ



これまで介入不十分であったニコチンの心理的依存に対し、
治療用アプリが介入を強化

CureApp 提供プロダクト

ニコチン 依存症	《医療機関》保険適用 CureApp SC	《民間》保険適用外 OSCURE 卒煙 医師・看護師・アプリが作る新しい禁煙体験
-------------	--------------------------	--

ニコチンの心理的依存への介入を強化させ、臨床現場の悩みを解消させるべく、
本品を開発、日本初となる薬事承認を取得後、保険適用開始



<一般的名称>

禁煙治療補助システム

<販売名>

CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー

<承認日> 2020年8月21日

<販売開始> 2020年12月1日

患者アプリ

- ・ 治療経過等を記録
- ・ 治療ガイダンス等の自動・リアルタイム配信

COチェッカー

- ・ 呼気CO濃度を測定・記録

医師アプリ

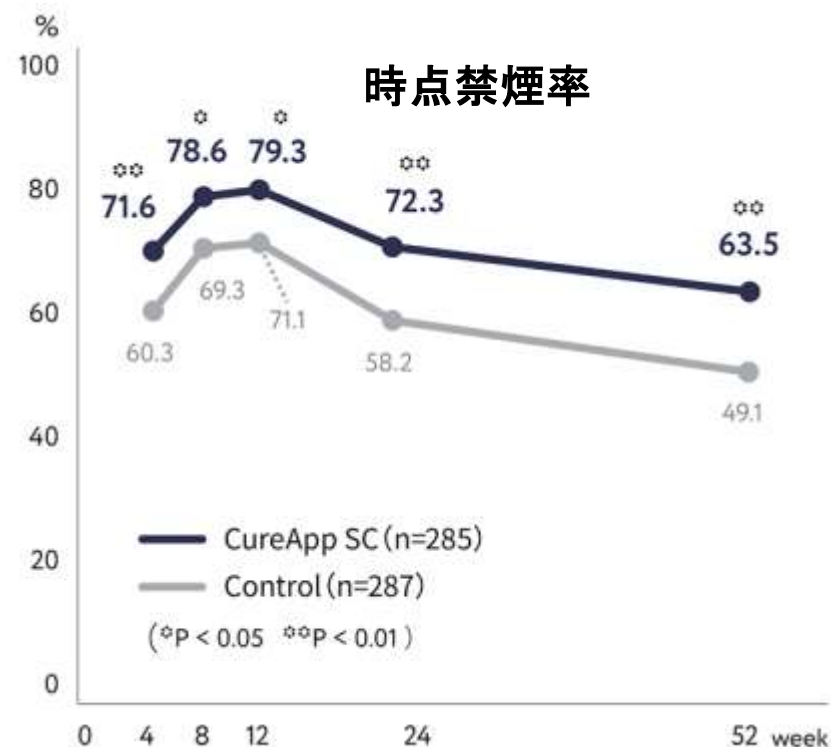
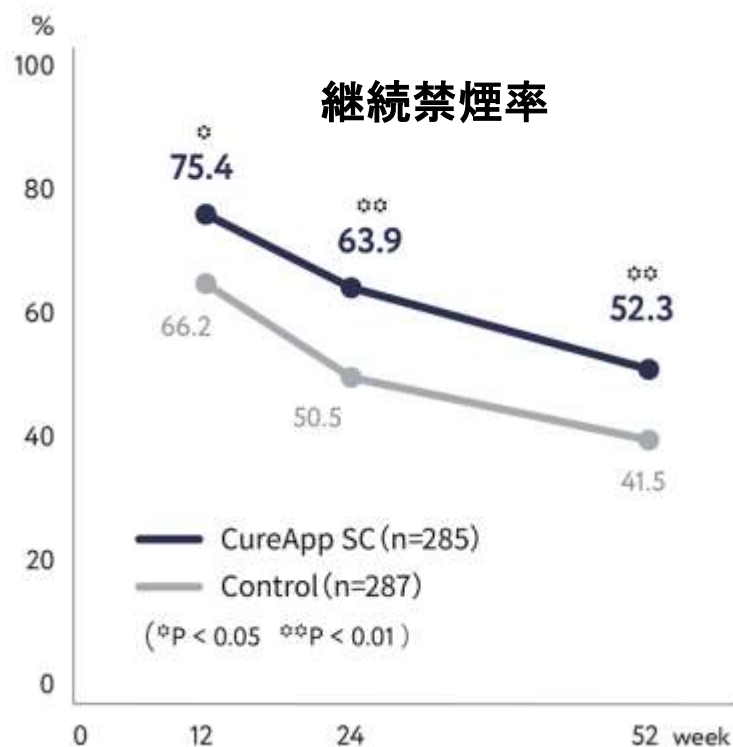
- ・ 患者アプリのデータ表示
- ・ 診療サポートの表示



目的	ニコチン依存症患者を対象とした標準禁煙治療プログラムにおける本品の併用効果を、シャムアプリを比較対照とし検証する。
デザイン	多施設共同、無作為化、2群比較対照介入試験
施設数、症例数	全国医療機関31施設、584症例登録
選択基準	以下の1)~5)を全て満たす患者 1) ニコチン依存症に係るスクリーニングテスト (TDS: Tobacco Dependence Screening Test) でニコチン依存症と診断(TDS 5点以上)された患者 1) ブリンクマン指数(1日の喫煙本数×喫煙年数)が200以上の患者 2) 直ちに禁煙することを希望している患者 3) 禁煙治療を受けることについて文書により同意が得られた患者 4) スマートフォン(OSはAndoroid5.0以上、iPhone8.0以上)を使用している患者
主要評価項目	9-24週における継続禁煙率

Masaki K, Tateno H, Nomura A, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. NPJ Digit Med. 2020;3:35. Published 2020 Mar 12. doi:10.1038/s41746-020-0243-5

- 主要評価項目（9-24週継続禁煙率）において、統計学的な有意差を示した
- アプリ使用期間(24週間)を終えた後の、治療開始後52週後も治療効果の持続が確認された
- 本品の使用に関連性がある有害事象は認められなかった



令和3年「禁煙治療のための標準手順書」改訂

CONFIDENTIAL

令和3年4月「禁煙治療のための標準手順書 第8版」が公開



ニコチンパッチ*	ニコチンガム	バレニクリン	禁煙治療用アプリ及びCO チェッカー
			
- 健康保険が使えます。 - ニコチンを皮膚から吸収させる貼り薬です。 - 毎日1枚皮膚に貼り、離脱症状を抑制します。 - 禁煙開始日から使用、8週間の使用期間を目安に貼り薬のサイズが大きいものから小さいものに切り替えて使用します。 - 高用量の剤形は医療用のみです。	- 薬局薬店で購入します。 - 口の中の粘膜からニコチンを吸収させるガム製剤です。 - タバコを吸いたくなった時に、1回1個をゆっくり間をおきながら噛み、離脱症状を抑制します。 - 禁煙開始日から使用し、12週間の使用期間を目安に使用個数を減らしていきます。	- 健康保険が使えます。 - ニコチンを含まない飲み薬です。 - 禁煙時の離脱症状だけでなく、喫煙による満足感も抑制します。 - 禁煙を開始する1週間前から飲み始め、12週間服用します。	- 健康保険が使えます。 - ご自身のスマートフォンにインストールして使用するアプリです。 - 日常生活における禁煙を支援します。 - 自宅で呼気一酸化炭素濃度を測定し、動機づけになります。 24週間、使用します。

* 一般用医薬品にもニコチンパッチがありますが、ここでは医療用のニコチンパッチについて説明しています。

● 標準禁煙治療プログラムの変更点

初回診察

- ① 喫煙状況、禁煙の準備性、TDSによる評価結果の確認
- ② 喫煙状況とニコチン摂取量の客観的評価と結果説明
(呼気一酸化炭素濃度測定等)
- ③ 禁煙開始日の決定
- ④ 禁煙にあたっての問題点の把握とアドバイス
- ⑤ 禁煙補助薬(ニコチン製剤またはバレニクリン)の選択と説明
- ⑥ 禁煙治療用アプリ及びCO チェッカー
使用の選択と説明

再診 (2,4,8,12週間後)

- ① 喫煙(禁煙)状況や離脱症状に関する問診
- ② 喫煙状況とニコチン摂取量の客観的なモニタリングと結果説明(呼気一酸化炭素濃度測定等)
- ③ 禁煙継続にあたっての問題点の把握とアドバイス
- ④ 禁煙補助薬(ニコチン製剤またはバレニクリン)の選択と説明
- ⑤ 禁煙治療用アプリ及びCO チェッカー使用の
状況把握とアドバイス

治療用アプリを併用することで、オンライン診療と対面診療を変わらない質の治療を提供

- ① 対面診療と同等の治療効果
- ② 全ての診察時に、呼気CO濃度測定が可能

【方法】 RCT研究

Telemedicine群 58人
初回は対面で実施し、2回目～6回目の診療を
ビデオ通話可能な情報通信機器を用いて実施

Standard care群 57人
6回の診療全てを対面で実施
※両群とも禁煙治療アプリを利用



(図の出典：令和元年11月22日 中医協総会(第435回)外
来医療（その2）
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000569129.pdf>
f (2020年10月1日アクセス))

CureApp SC併用下で、対面診療と比較し、禁煙オンライン診療は治療成績として
臨床的に劣らない成績（9-12週の継続禁煙率 オンライン診療群:81% 対面診療
群:78.9%）

Nomura, A., Tanigawa, T., Muto, T., Oga, T., Fukushima, Y., Kiyosue, A., ... & Satake, K. (2019). Clinical efficacy of telemedicine compared to face-to-face clinic visits for smoking cessation: multicenter open-label randomized controlled noninferiority trial. *Journal of medical Internet research*, 21(4), e13520.



株式会社CureAppが提供する法人向け禁煙プログラム

健保組合の被保険者向け禁煙支援プログラムとして採用

自身のスマートフォンで
専用アプリを利用



指導経験豊富な看護師・薬剤
師による計6-8回のオンライン
禁煙指導



一般用医薬品ニコチンパッ
チを参加者の自宅まで郵送

アプリ・指導員・OTC
の3つの組み合わせで
遠隔で完結

医療機関以外でも、「医療従事者の指導・ニコチン製剤・禁煙支援アプリ」
を組み合わせた本格的な禁煙プログラムを完全にオンラインで提供



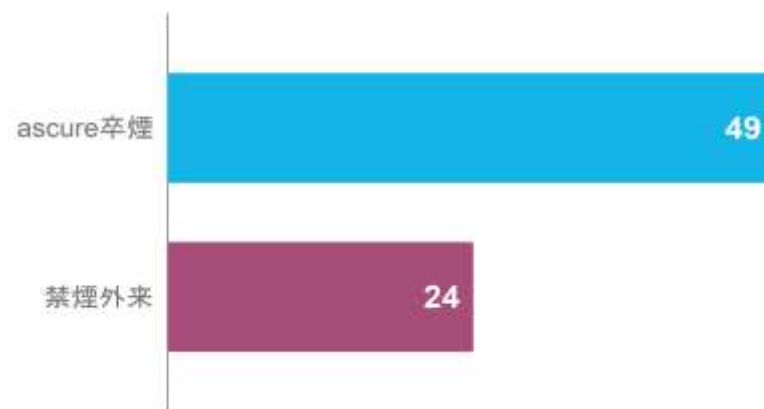
高いプログラム継続率 12週 72%（禁煙外来30%）
プログラム継続者の継続禁煙率 75%（禁煙外来
82%）

CureApp社データ

健診を禁煙開始のきっかけに

- 健康保険組合を通じた紹介や補助・健診時のパンフレット配布等により、これまで禁煙外来を訪れていなかった層にアプローチ
- 現在大手健康保険組合や自治体など、約200団体に導入
- 特定保健指導にも対応させ、禁煙と体重管理の両方を一度に実施できる「特定保健指導対応型ascure卒煙プログラム」も展開

12週禁煙成功率の禁煙外来との比較



Kato, A., Tanigawa, T., Satake, K., & Nomura, A. (2020). Efficacy of the Ascure Smoking Cessation Program: Retrospective Study. *JMIR mHealth and uHealth*, 8(5), e17270.

高血圧：患者数が非常に多い一方で、治療介入が不十分な疾患

CONFIDENTIAL

高血圧は患者数が国内で約4,300万人と非常に多い疾患であり、脳卒中や心疾患に繋がる可能性のある危険因子であるが、その一方で、軽症段階での治療介入は十分ではなく70%の患者が降圧目標未達成もしくは未治療である。

日本の高血圧有病者、薬物治療者、
管理不良者などの推計数（2017年）



出典: 高血圧治療ガイドライン2019

高血圧治療の現状の課題

① 社会課題となっている生活習慣病

- ✓ 治療を受けている患者数約1千万人
- ✓ 潜在患者数は4千万人超と推測されるが介入が不十分
- ✓ 関連死亡者数は年間10万人にも及ぶ
- ✓ 関連医療費は1.8兆円規模と多額

② 降圧剤の使用開始への懸念

- ✓ 降圧剤は使用の継続が必要な場合が多く、特に軽度の患者にとって心理的に高いハードルが存在

③ 実効性の高い生活習慣改善の手法確立が必要

- ✓ 院外患者数が多い（治療介入が難しい）
- ✓ 治療効果の享受には院外・在宅での早期かつ持続的な生活習慣修正（治療介入）が重要
- ✓ 診察・治療として現在は来院時の生活指導のみである
- ✓ 限られた外来時間で個別化した生活習慣の修正を医師が直接行うのは難しい



患者アプリ

日々の血圧値管理・生活習慣の修正

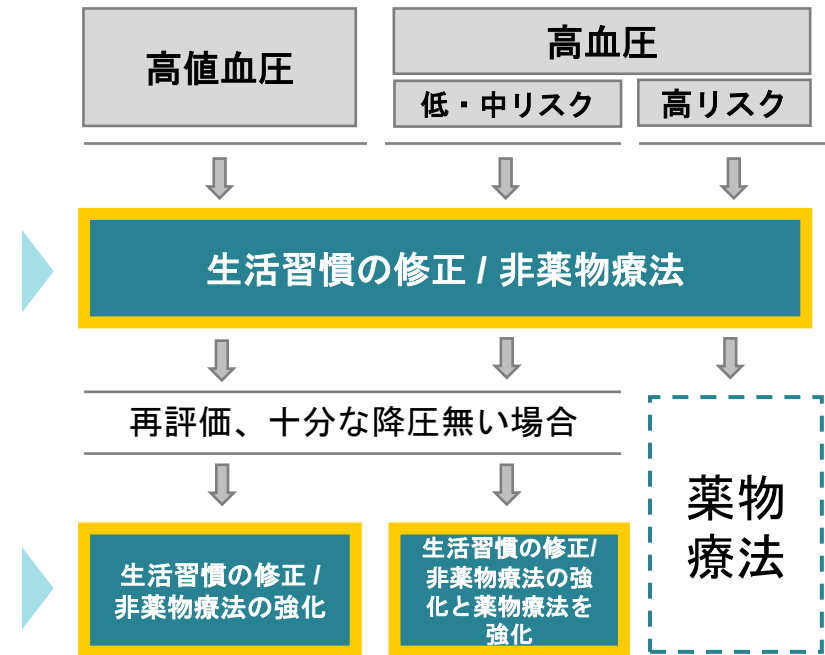
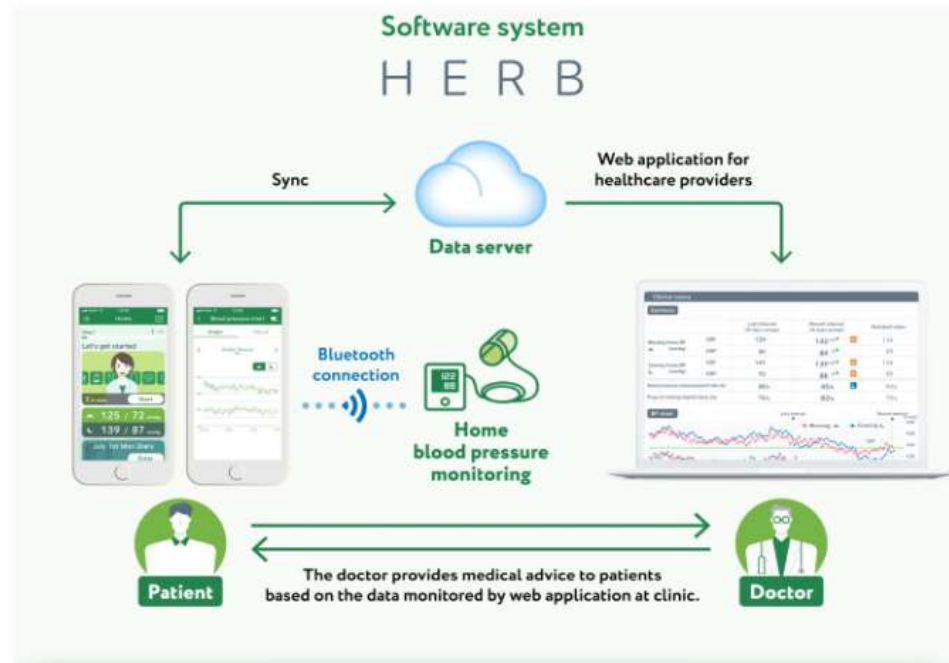
血圧計

家庭用血圧計とBluetooth連携

医師アプリ

Webアプリケーション

テクノロジーを活用し日常生活において習慣化をサポート
本人のみで管理・継続が難しい日々の生活習慣の改善にアプローチ



European Heart Journals (EHJ)に高血圧治療アプリRCT結果が掲載

介入群：高血圧の標準治療に加えて、高血圧治療アプリを使用
対照群：高血圧の標準治療に加えて、毎日在宅での血圧測定の実施

介入群と対照群の群間差(12週時点)

ABPM ^{*1}	-2.4mmHg
家庭血圧 (起床時)	-4.3mmHg
診察時血圧	-3.6mmHg

将来的に脳心血管病
発症リスク10.7%の
心血管イベント低下推計^{*2}

- 登録後24週まで効果が持続
- 起床時家庭血圧の約10 mmHgの低下は、心血管疾患を減少させる臨床的意義^{*3}

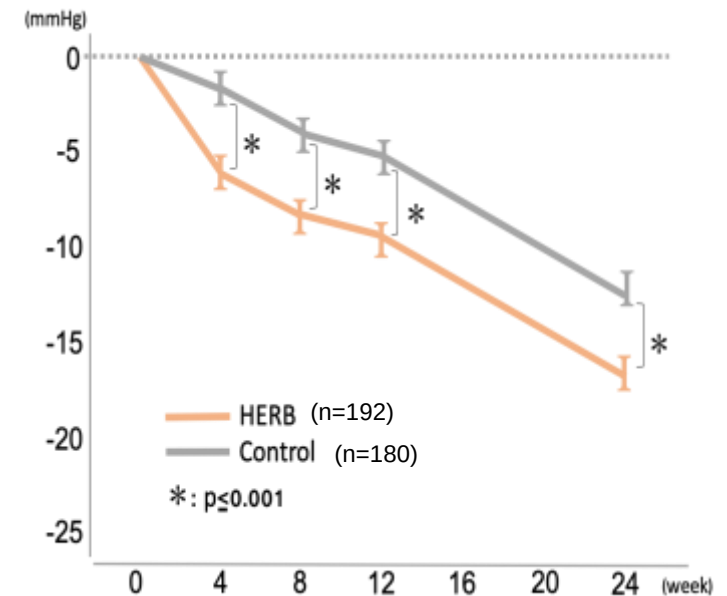
^{*1}自由行動下血圧測定 Ambulatory Blood Pressure Monitoring

^{*2}Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis)の計算式をもとに算出 Satoh M, Maeda T, Hoshide S, Ohkubo T. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). Hypertens Res.2019;42:807-816.

^{*3}Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, et al. Morning and Evening Home Blood Pressure and Risks of Incident Stroke and Coronary Artery Disease in the Japanese General Practice Population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. J-HOP Study Group. Hypertension. 2016;68:54-61.

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07201?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

朝の家庭収縮期血圧における ベースラインからの24週までの変化量



Kazuomi Kario, Akihiro Nomura, Noriko Harada, et al: Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. European Heart Journal (2021) 00, 1–12

重篤な疾病に繋がる生活習慣病であるNASHに対して、当社は治療アプリの認知行動療法による作用機序を通じて、世界初の治療法確立を目指しています。

NASH治療における課題

① 「認知されていない生活習慣病」の一種



✓ 肝がんや心血管疾患等の重篤な疾病に繋がる

② 糖尿病より多い推定患者数



✓ NASH有病率は3~5%と言われている

③ 医薬品等による明確な治療法が無い



✓ 来院時の生活習慣の改善指導が治療の中心

NASH治療アプリの概要



NASH治療ガイドラインにて推奨される
食事運動療法による体重減少をアプリで実現

アルコール依存症は重大な社会課題の要因となっている疾患ですが、潜在患者への治療介入が十分ではありません。当社は認知行動療法を行うアプリによる飲酒治療の確立を目指しています。

飲酒治療における課題

① 飲酒治療の必要性はすそ野が広い



✓ 専門治療を受けていない潜在患者数は
100万人超と言われる

② 既存の治療手段は限定的



✓ 既存治療は重症患者に対する特定の医療機関における専門治療プログラムが中心

③ 潜在患者へ治療が届いていない



✓ 専門医への受診には心理的ハードル

アルコール依存症治療アプリの概要



安全性の懸念が少ないアプリによる治療で
非専門医による潜在患者への治療を実現

世界における規制当局の承認を受けたDTxのEvidence構築事例

CONFIDENTIAL



米

Pear Therapeutics社 “reSET”

- 薬物使用障害に対する認知行動療法
- 2RCTs
- FDA



Akili Interactive社 “EndeavorRX”

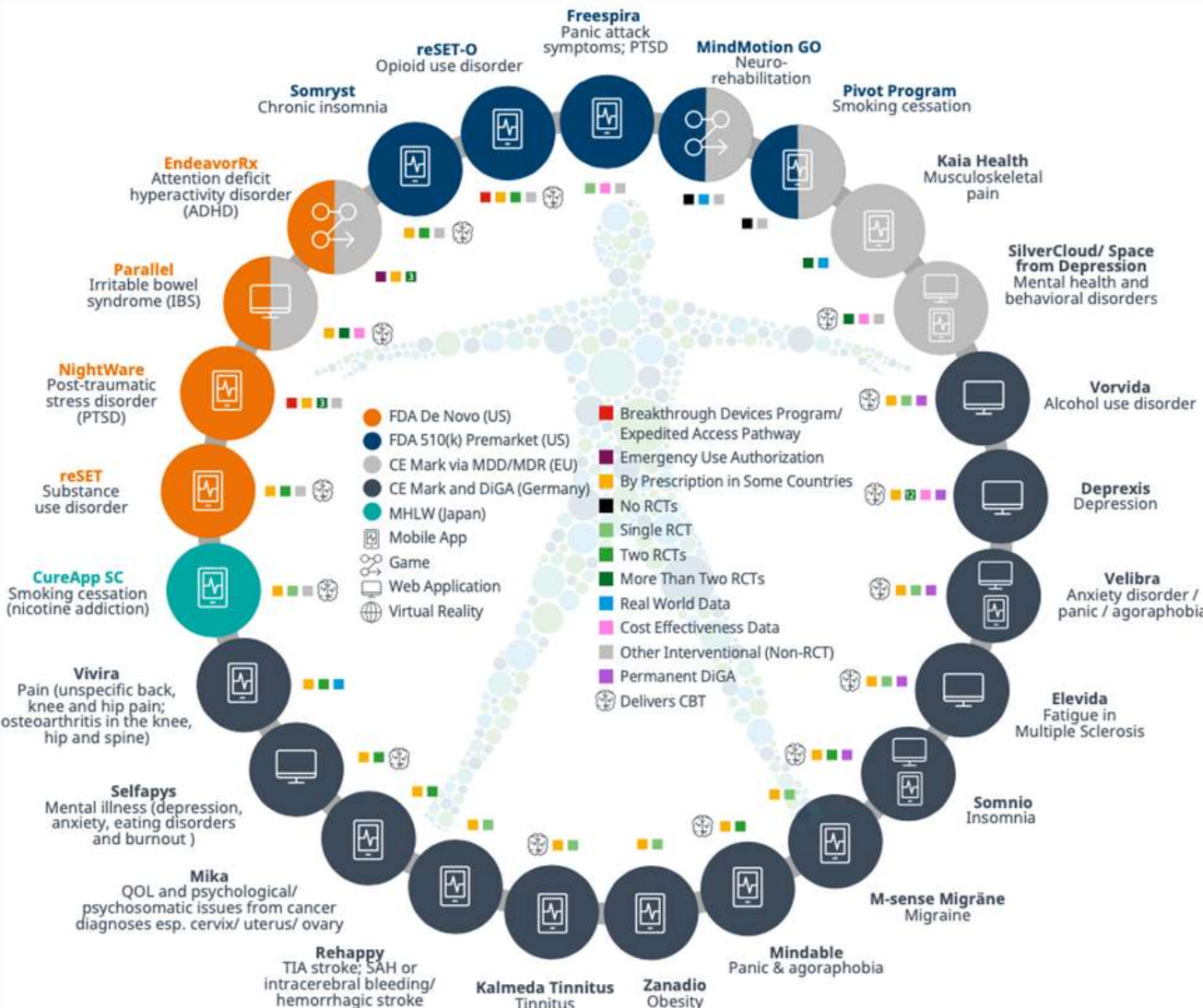
- 注意欠陥多動性障害（ADHD）
- 3RCTs
- FDA



独

mementor DE GmbH 社 “somnia”

- 不眠症
- 2RCTs
- CE Mark and Permanent DiGA



- 治療用アプリとは
- 治療用アプリ開発事例とエビデンス
(CureApp SC/ascure卒煙/HERB/NASH App/Almight)
- 今後の治療用アプリのエビデンス構築について

現状の課題, 事例

行動変容の作用機序
評価の困難さ



多様な集団における
エビデンス不足



リアルワールドデー
タの信頼性確保



独

デジタルヘルスケア法に加え 治療用アプリ用, DiGA Fast Track制度導入 (2019.12~)

- 治療用アプリの登録申請において、レトロスペクティブ研究を活用可能
- 一定の要件を満たせば、保険適用を得てエビデンス収集・再申請が可能
- 治験の比較対象群の臨床評価が必要となるが、リアルワールドデータを活用することができる

日本総研 医療のデジタル化における
デジタルセラピューティクス(DTx)導入の推進に関する提言(2021 年 9
月)https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/detail/20210910_kawasaki1.pdf

～今後の治療用アプリのエビデンス構築について～

日本におけるリアルワールドデータに関する動向

リアルワールドデータ活用推進に向けた取組

医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発から再審査、使用成績評価まで



医薬品関連データを筆頭に、リアルワールドデータの活用に向け、相談窓口やガイドラインの制定が進められている

国際的な動向 ～規制判断へのリアルワールドデータ活用の方向性～

- リアルワールドエビデンスプログラム (米国FDA)
- 患者疾患レジストリ利用に関するディスカッションペーパー (欧州EMA)
- ICH GCP Renovation: 臨床試験の一般指針 (E8) の近代化、ICH GCP (E6) の包括的見直し
- 患者レジストリから生成されたデータの利用に関する医療機器規制当局向けガイダンス (IMDRF)

平成31年4月 レジストリの品質・信頼性にかかる相談枠を設置

令和 2年4月 医薬品データベース活用相談を設置

・医薬品データベース信頼性調査相談の年内設置に向け準備中

・レジストリデータを承認申請等に活用するためのガイドラインの素案について、外部ステークホルダー(専門家等)との協議・意見交換を実施中

20

日本におけるリアルワールドデータ活用事例



AI を用いたビッグデータ簡易解析ソリューションを提供開始
[2020.1]

- データクレンジング
- AI自動分析システム
- 解析期間の短縮



医薬品・医療機器の臨床開発及び臨床研究領域において、電子カルテ記載情報を含む臨床現場を中心とした日常診療の情報（リアルワールドデータ：RWD）を利活用する事業開始[2021.2]

- ePRO : electronic Patient-Reported Outcome
(電子的患者報告アウトカム)
- 2022年サービス提供開始予定

製造販売後の情報収集や、アンメットニーズへの対応に
RWDを活用するため、質の高いRWDの収集や解析のシステム、
規制の確立が求められる

～今後の治療用アプリのエビデンス構築について～

CONFIDENTIAL

FDAによるRWD/RWEを用いた医薬品適応拡大承認事例

RWD:リアルワールドデータ

RWE:リアルワールドエビデンス

FDA approves new use of transplant drug based on real-world evidence

FDA



SCIENTIFIC
REGISTRY OF
TRANSPLANT
RECIPIENTS

FDAによるRWDを用いた
適応拡大の承認事例が示され、
今後の活用が注目される。

◆ 概要 ◆

対象：タクロリムス

元来：肝移植を受ける患者さんの臓器拒絶反応の
予防を目的として承認

経緯：腎移植および心臓移植においても適応拡大

今回：使用RWD；

-the U.S. Scientific Registry of Transplant
Recipients (SRTR)

使用方法；

-RWDに基づき適切にデザインされた非介入
試験を、適切な対照群と比較

-結果；

タクロリムス投与群で、通常の免疫抑制
療法群と比較し、予後の劇的な改善を認めた。

承認：肺移植を受ける成人および小児患者における
内容 臓器拒絶反応を予防するために、他の免疫
抑制剤との併用で使用することを承認

	RCT	RWDを用いた研究
セッティング	管理された実験的環境	現実社会
評価している内容	有効性 (efficacy)	有用性 (effectiveness)
対象	限定的、均一で少数	多様で多数
交絡の影響	受けにくい	受けやすい
内的妥当性	優れる	RCTより劣る
外的妥当性	RWDより劣る	RCTより優れる
費用	莫大	RCTより低い
観察期間	比較的短期間	長期間の観察も可能
実施可能性	低い	RCTより高い

① 「目の前の患者の病気を治す」という目的を考えた時、RWDの方が優れている点がほとんど。

② 現状のRWDの使われ方、希少疾患・小児などRCTが困難事例のみ適用。

③ そもそも評価しているものが違う（有効性vs有用性）

⇒ 治験を経た申請して、「有効性」を示す効能効果

⇒ RWDを経て申請して、「有用性」を示す効能効果

という薬事的な整理が可能

- 治療用アプリは、未だ治療成績不良な疾患に対し「行動変容」アプローチを提供するものであり、社会的意義が大きい。
- 日本で初めて医療機器として承認された治療用アプリであるCureApp SCをはじめ、様々な治療用アプリの開発が、適切なエビデンスのもと進められている。
- 今後の治療用アプリの特性（行動変容・データ収集可能）を踏まえて、エビデンス構築にリアルワールドデータの活用もすすめるべきである。