

令和 2 年 6 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] 機械器具 21 内臓機能検査用器具
[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
[申 請 者] 株式会社 CureApp
[申 請 日] 令和元年 12 月 6 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 2 年 6 月 19 日の医療機器・体外診断薬部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せず、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。

審査報告書

令和2年5月28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かか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]: 機械器具 21 内臓機能検査用器具
- [一般的名称]: 禁煙治療補助システム (新設予定)
- [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
- [申 請 者]: 株式会社 CureApp
- [申請年月日]: 令和元年12月6日
- [特 記 事 項]: なし
- [審査担当部]: 医療機器審査第一部

審査結果

令和2年5月28日

- [類 別]: 機械器具 21 内臓機能検査用器具
- [一般的名称]: 禁煙治療補助システム (新設予定)
- [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
- [申 請 者]: 株式会社 CureApp
- [申 請 年 月 日]: 令和元年 12 月 6 日
- [特 記 事 項]: なし

審査結果

「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及び CO チェッカー」(以下「本品」という。)は、ニコチン依存症患者を対象とし、「禁煙治療のための標準手順書 第7版」(日本循環器学会、日本肺癌学会、日本癌学会、日本呼吸器学会 編)に記載されている標準禁煙治療プログラムを実施する際に上乗せして使用することで、禁煙治療の補助を行うシステムである。呼気一酸化炭素濃度測定器(以下「CO チェッカー」という。)、患者用アプリケーション(以下「患者アプリ」という。)及び医師用アプリケーション(以下「医師アプリ」という。)より構成される。

患者が CO チェッカーを用いて測定した呼気一酸化炭素(以下「呼気 CO」という。)濃度は、患者アプリ及び医師アプリに測定結果として表示される。患者アプリは、患者のスマートフォン等のモバイル端末にインストールして使用され、呼気 CO 濃度の測定結果、患者が入力した喫煙状況、患者アプリからの質問に対する応答内容等に基づき、ニコチン依存症の理解及び禁煙に関する行動変容の定着を促すメッセージ、動画等を提供する。医師アプリは、医師の用いるワークステーション等にインストールして使用され、患者アプリの使用状況、呼気 CO 濃度測定結果等を提供する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能、並びに機械的負荷を与えた場合も呼気 CO 濃度の測定精度が維持されることの評価に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床成績に関する資料として、国内 31 施設において 584 例を対象に実施された無作為化非盲検並行群間比較試験の試験成績が提出された。有効性評価として、本品群及び対照群(有効性に寄与する可能性がある機能を除き、XXXXXXXXXXを有するアプリを使用した群)の 9~24 週の継続禁煙率が比較され、本品群が 63.9%、対照群が 50.5%であった。また、禁煙治療薬の種類を共変量としたロジスティック回帰分析では、本品群の対照群に対する 24 週時点での継続禁煙率のオッズ比とその 95%信頼区間は、1.73 [1.239~2.424] であり、有意な群間差が示された ($p=0.001$)。

安全性としては、本治験において発生した有害事象が評価されたが、本品又は対照機器と関連を否定できない有害事象は認められなかった。以上のことから、安全性に関して臨床上許容可能であると考えられた。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び

安全性に特段の問題はないと判断した。

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、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の治療補助

以上

審査報告

令和2年5月28日

審議品目

- [類 別]: 機械器具 21 内臓機能検査用器具
- [一 般 的 名 称]: 禁煙治療補助システム (新設予定)
- [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
- [申 請 者]: 株式会社 CureApp
- [申 請 年 月 日]: 令和元年12月6日
- [申請時の使用目的]: ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の治療補助
- [特 記 事 項]: なし

[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.....	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	10
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.....	11
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	13
ホ. 製造方法に関する資料.....	13
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.....	13
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.....	25
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.....	26
4. 総合評価.....	26

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
BI	Brinkman Index	ブリンクマン指数
CO	Carbon Monoxide	一酸化炭素
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FTCQ-12	12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire	
FTND	Fagastrom Test for Nicotine Dependence	ファーガストロームのニコチン依存度テスト
ISO	International Organization for Standardization	日本標準化機構
JIS	Japanese Industrial Standard	日本産業規格
KTSND	Kano Test for Social Nicotine Dependence	加濃式社会的ニコチン依存度質問票
MPSS	Mood and physical Symptoms Scale	禁煙に伴う離脱症状及び喫煙衝動を評価する尺度
TDS	Tobacco Dependence Screening Test	ニコチン依存症スクリーニングテスト

1. 審議品目の概要

「CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー」(以下「本品」という。)は、ニコチン依存症患者を対象とし、「禁煙治療のための標準手順書 第7版」(日本循環器学会、日本肺癌学会、日本癌学会、日本呼吸器学会 編)(以下「標準手順書」という。)に記載されている標準禁煙治療プログラムを実施する際に上乗せして使用することで、禁煙治療の補助を行うシステムである。呼気一酸化炭素濃度測定器ⁱ(以下「COチェッカー」という。)、患者用アプリケーション(以下「患者アプリ」という。)及び医師用アプリケーション(以下「医師アプリ」という。)より構成される。

患者がCOチェッカー(図1)を用いて測定した呼気一酸化炭素(以下「呼気CO」という。)濃度は、患者アプリ及び医師アプリに測定結果として表示される。患者アプリは、患者のスマートフォン等のモバイル端末にインストールして使用され、呼気CO濃度の測定結果、患者が入力した喫煙状況、患者アプリからの質問に対する応答内容等により、ニコチン依存症の理解及び禁煙に関する行動変容の定着を促すメッセージ、動画等を提供する(図2及び表1)。医師アプリは、医師の用いるワークステーション等にインストールして使用され、患者アプリの使用状況、呼気CO濃度測定結果等を提供する。(図3及び表1)。

本品の使用期間は、標準禁煙治療プログラム期間である12週間及び当該プログラム期間終了後12週間の計24週間である。本品は、医師の処方により提供される。

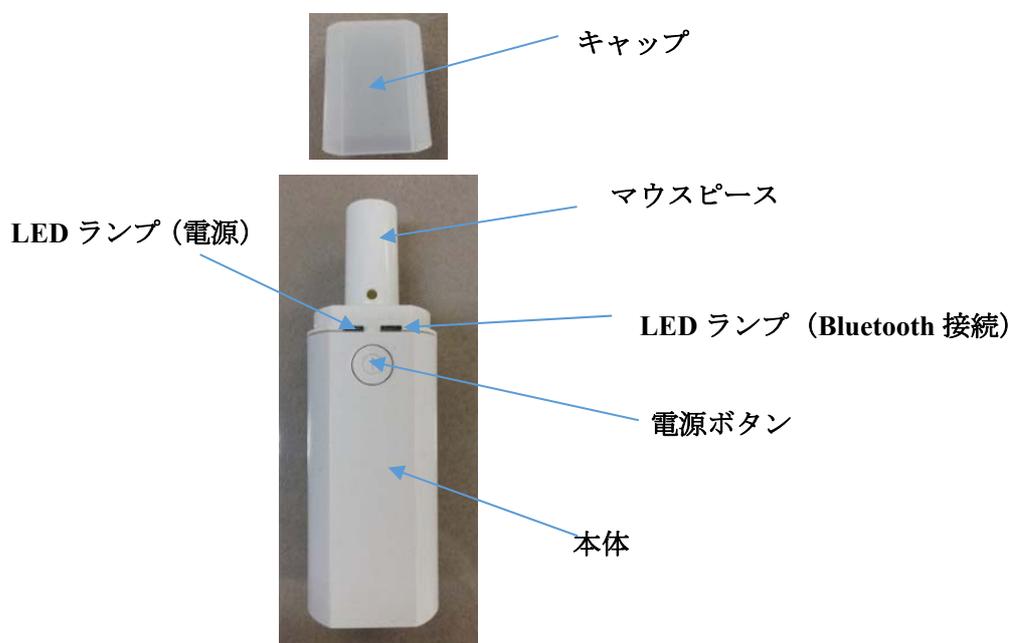


図1 COチェッカーの外観図

ⁱ 喫煙状態の客観的な指標として診断に用いる。



図 2 患者アプリの表示例

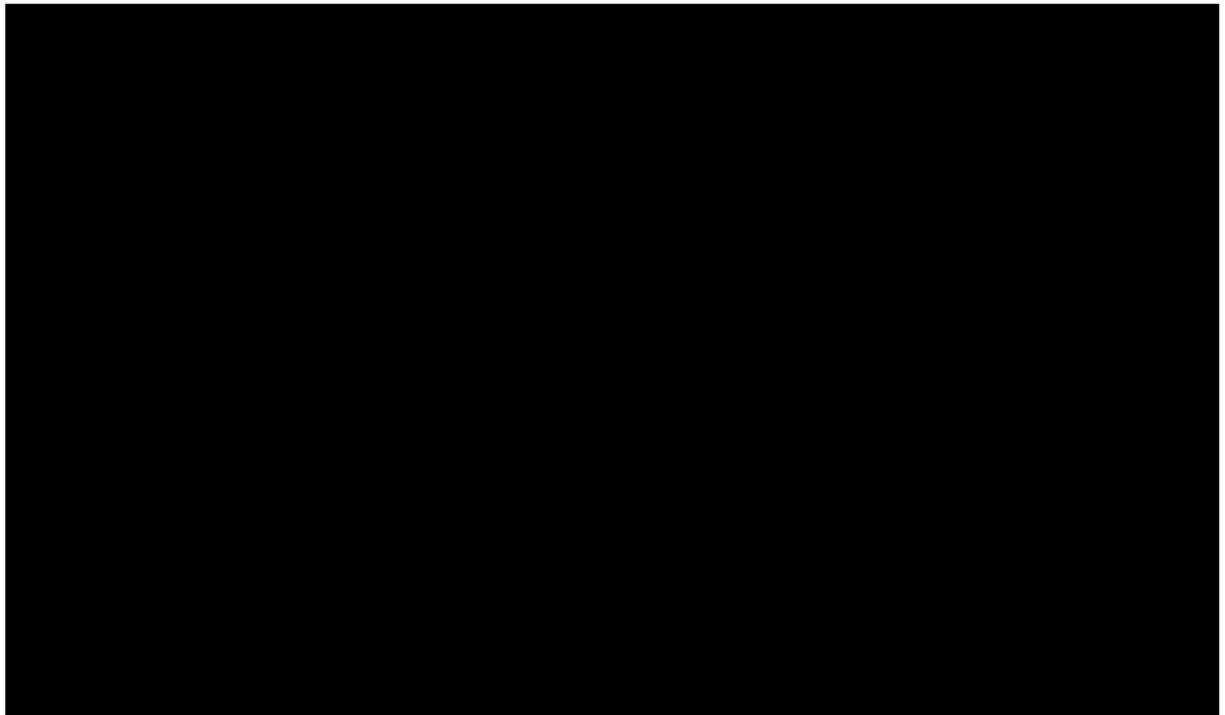


図 3 医師アプリの表示例

表 1 患者アプリ及び医師アプリの主な機能

	機能の項目	機能概要
患者アプリ	治療プログラム機能	ニコチン依存症の疾患理解や行動療法（代償行動法、環境改善法、行動パターン変更法、オペラント強化法、自己主張訓練等）の習得のため、メッセージ、動画等による治療プログラムを配信する機能
	実践管理機能	行動療法として、日々実践する行動リストを表示し、患者が選択した行動を表示、患者が実践した行動を記録する機能
	禁煙日記機能	患者が入力した体調、禁煙状況、服薬状況、実践した行動等を表示する機能
	チャット機能	患者が入力した情報に基づき、禁煙治療プログラム、実践機能及び禁煙日記の実施を促すためのメッセージを配信する機能
医師アプリ	患者情報表示機能	患者の禁煙状態、患者の呼気 CO 濃度の結果、患者アプリの使用状況等の情報を表示する機能
	医師禁煙診断補助機能	禁煙治療に関する診療ガイドランス等を表示し、医師の禁煙診療を補助する機能

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. 開発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>

ニコチン依存症とは薬物依存症の一種であり、自らの意思による禁煙が困難な状態をいう。ニコチン依存症には、ニコチンに対する「身体的依存」と「心理的依存」の 2 種類の依存がある¹。身体的依存は、離脱症状を伴いニコチンを摂取しないと不安症状や焦燥感等の不愉快な症状を生じる。身体的依存の治療には禁煙治療薬が有効である。一方で、心理的依存とは習慣や癖により喫煙を繰り返す状態であり、日常の喫煙と結びつく場面（起床後、食後、手持ち無沙汰な時等）、他人の喫煙、ストレス等が引き金となり喫煙欲求が高まる状態を指す。心理的依存では、喫煙で良いことがあったと感じる体験の積み重ねが心理的な条件反射を強める。心理的依存の治療には行動療法等の心理療法が有用である。

現在の禁煙治療では、初診時に問診、スコアリングテスト等を行い、ニコチン依存症と診断された場合には、標準手順書に基づく標準禁煙治療プログラムに従った禁煙指導が行われる。標準

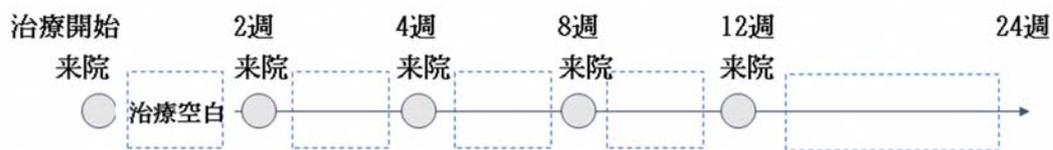
禁煙治療プログラムでは、通常、12週間の治療期間のうち、初回診療に加えて、初回診療から2週間後、4週間後、8週間後、及び12週間後の計5回の診療が行われ、多くの場合、医療用医薬品として承認されているバレニクリン又はニコチンパッチが、禁煙治療薬として処方される²。

当該治療においては、診療時以外には医師等は介入しないことから、診療間に日常生活のストレス、誘惑等により再び喫煙する可能性があり、患者自身やその家族だけで対処することに限界がある。これに対し、米国のVoxiva社は、携帯電話のショートメッセージ機能を利用し、診療間の適切な行動を促す「Text2Quit」を開発した。Text2QuitはU.S.Public Health Service Clinical Practice Guidelines等に基づき、ユーザーとプログラム双方でメッセージの交換が可能なプログラムである。Text2Quitは、非医療機器であり、通院での禁煙治療に上乘せ使用するものではない。Text2Quitを用いて2011年から2013年の期間、503人の喫煙者を対象に禁煙に関する教材とのランダム比較試験が行われた。その結果、主要評価項目である禁煙継続率は、症例登録6か月後で介入群11.1%、対照群5.0%であり、ショートメッセージを利用した禁煙サポートは、既存の禁煙に関する教材等より有効であることが評価されている³。また、禁煙治療におけるカウンセリング併用効果について、2008年に実施された臨床研究のメタアナリシスでは、薬物治療と併用しカウンセリングを行った場合、カウンセリング回数が多いほど、禁煙成功率が高まることが示された⁴。以上のことから申請者は、外来診療以外の期間における心理的依存に対する治療介入が禁煙成功率を高める効果があると考えた。

さらに、禁煙治療薬の臨床試験においては、禁煙開始13週時点から24週時点にかけての時点禁煙率が低下していた^{5,6}ことから、申請者はこの期間の禁煙を継続支援することに臨床的なニーズがあると考えた。

以上を踏まえ、標準禁煙治療プログラムで実施される外来診療以外の期間の介入に加え、標準禁煙治療プログラム後の治療開始後24週目まで本品による治療介入を行うことにより（図4）、標準禁煙治療プログラムと同様の概念の内容を重ねて正しい知識の定着と行動変容を促すことで、禁煙治療の補助をすることを目的に、本品は開発された。また、標準禁煙治療プログラムでは、喫煙状態の客観的な診断の指標として、呼気CO濃度測定が行われていることから、本品の構成成分であるCOチェッカーを用いて在宅で測定される呼気CO濃度を踏まえ、医師の診断実施及び診断に基づく治療計画策定がなされることを意図して開発された。

<標準禁煙治療プログラム>



<本品を併用した治療>



図4 標準禁煙治療プログラムと本品による治療介入の関係

(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. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概要>

患者アプリ及び医師アプリの性能に関する規格として、禁煙日記機能、治療プログラム機能、実践管理機能、チャット機能、患者自己管理表示機能、サポート機能、患者ユーザー情報管理機能、患者データ詳細機能、禁煙日記医師連携機能、治療プログラム医師連携機能及び医師診療治療補助機能に関する規格が設定された。CO チェッカーの性能に関する規格として、測定範囲及び測定精度が設定された。

患者アプリ及び医師アプリの安全性に関する規格として、ソフトウェアライフサイクルプロセスが設定された。CO チェッカーの安全性に関する規格として、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、生物学的安全性並びにソフトウェアライフサイクルプロセスが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が設定した性能及び安全性に関する規格に関する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。

(2) 安全性に関する試験

1) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概要>

CO チェッカーの電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、CO チェッカーを試験検体として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（JIS T0601 1:2012+追補:2014）及び医用電気機器の安全性及び基本性能に関する一般的要求事項（電磁両立性）を定めた規格（JIS T0601-1-2:2012）に基づいた試験成績が提出された。いずれも規格に適合しており、電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する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。

2) 生物学的安全性

<提出された資料の概要>

CO チェッカーのうち、マウスピースは唇の粘膜に接触するが、医療現場で広く一般に使用されている原材料を使用している。したがって、当該構成品の生物学的安全性は既知である旨を考察し、生物学的安全性に関する試験成績の添付は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

3) 機械的安全性

<提出された資料の概要>

CO チェッカーの機械的安全性に関しては、電気的安全性に関する規格（JIS T0601 1:2012+追補:2014）への適合を示す資料において機械的安全性に関する項目が併せて評価されている。また、CO チェッカーは患者が医師から提供され、家庭で使用するものであることから、日常生活で想定される機械的負荷（落下、振動、衝撃、高温、低温、高湿度及び低湿度）を与えた後においても、CO 濃度測定精度が維持されることを評価した試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する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。

4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概要>

本品の安定性及び耐久性については、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、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要>

患者アプリ及び医師アプリ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。また、CO チェッカーの性能に関する資料として、呼気 CO 濃度の測定精度に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、CO チェッカーの測定時には、アルコール、乳製品等の摂取後には、呼気 CO 濃度を正確に測定できない可能性があることから、添付文書上での情報提供等の必要な措置を講ずるよう申請者へ指示し、申請者は了承した。

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 項により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）（以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する旨が説明された。

<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への適合性について審査をした。

- 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>の「(3) 併用する禁煙治療薬について」及び「(4) 加熱式たばこ等のみを使用している患者について」で述べるように、本品の有効性を確保する上では、適切な患者の選定が重要である。このため、添付文書上での情報提供等の必要な措置を講ずるように、申請者へ指示した。

- ② 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、以下のとおり判断した。

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>の「(1) 主要評価項目の評価について」で述べるように、本品の臨床試験成績を踏まえ、本品を医療現場に提供することは有益であると判断した。

- ③ 測定機能に対する配慮を定めた第 10 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(3) 性能に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べるように、CO チェッカーの測定精度等の妥当性が示されたと判断した。

- ④ プログラムを用いた医療機器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。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）、「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び (3) 性能に関する資料の <総合機構における審査の概要>で述べるように、ソフトウェアライフサイクルプロセス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、妥当性が示されたと判断した。

- ⑤ 一般使用者が使用することを意図した医療機器に対する配慮を定めた第 16 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 安全性に関する資料」の 3) 機械的安全性の<総合機構における審査の概要>で述べるように、一般使用者が日常生活で想定される使用を行った場合の測定精度及び安全性が評価されており、妥当性が示されていると判断した。

⑥ 添付文書等による使用者への情報提供を定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(3) 性能に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、CO チェッカーの測定時には、アルコール、乳製品等の摂取後には、正確に呼気 CO 濃度が測定できない可能性があることから、添付文書上での情報提供等の必要な措置を講ずるよう、申請者へ指示した。

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評価した結果、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＞

ISO 14971 : 2012「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施し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審査を行い、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判断した結果、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＞

製造方法に関する資料として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、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＞

臨床試験に関する資料として、国内臨床試験として実施された臨床試験成績が提出された。

(1) 試験デザイン

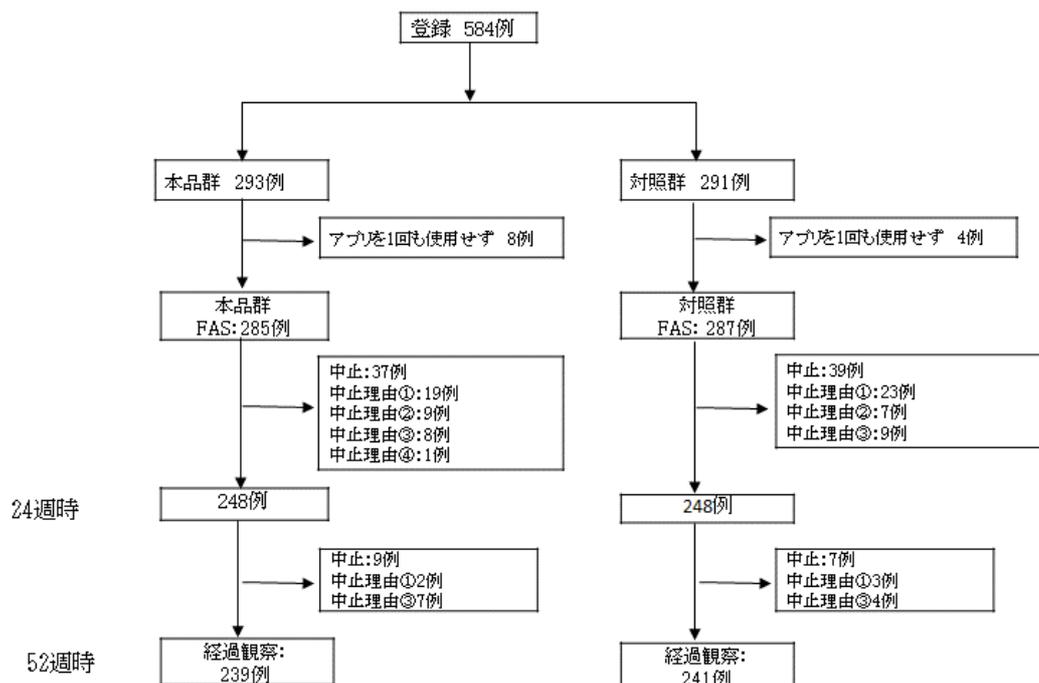
本試験は、本品のニコチン依存症患者に対する有効性及び安全性を評価することを目的として、国内 31 施設において、XXXXXXXXXX（最初の被験者を組み入れた日）～XXXXXXXXXX（最後の追跡終了日）に実施された、無作為化非盲検並行群間比較試験である。本試験の概略を表 2 に示す。各症例の内訳及び中止の理由は、図 5 のとおりである。

表 2 臨床試験の概略

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、対照アプリ*1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
症例数	登録 584 例（本品群：293 例、対照群：291 例） FAS 集団*2 572 例（本品群：285 例、対照群：287 例）
施設数	31 施設
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) でニコチン依存症と診断 (TDS 5 点以上) された患者 2) 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 3) 直ちに禁煙することを希望している患者 4) 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 5) 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
除外基準	以下の 1) ～4) のいずれかに該当する患者 1) 重度精神疾患等、治験参加が困難と判断される患者 2) 治療開始後 1 年間の経過観察が困難と判断される患者 3) 治験開始前に服用した禁煙治療薬の影響が想定される患者 4) 治験実施期間中に他の禁煙サポート資材の使用や禁煙活動 (禁煙治療に限らない) 等への参加予定のある患者
主要評価項目	9～24 週における継続禁煙率
副次評価項目	① 9～12 週における継続禁煙率 ② 9～52 週における継続禁煙率 ③ MPSS (MPSS total 及び Urge total) 点数の変化 ⁷ ④ FTCQ-12 点数の変化 ⁸ ⑤ 加濃式社会的ニコチン依存度質問票 (KTSND) 点数の変化 ⁹ ⑥ 4 週、8 週、12 週、24 週及び 52 週時点禁煙率 ⑦ 禁煙期間 ⑧ 治療アプリの使用状況 ⑨ 不具合及び有害事象 (合併症) の有無

*1 有効性に寄与する可能性がある機能を除き、XXXXXXXXXXを有するアプリ。CO チェッカーは併用されない。

*2 登録された被験者のうち、割り付けた治療を少なくとも 1 度でも受けた被験者の集団とする。



- 中止理由①：被験者がニコチン依存症治療の中止を申し出た場合
 中止理由②：治療開始 9 週以降に禁煙継続が認められず、治験担当医師が治験の継続を不相当と判断した場合
 中止理由③：その他、治験担当医師が治験治療の継続を不相当と判断した場合（患者と連絡がつかない、禁煙の意志がないと判断された、アプリをインストールできない等）
 中止理由④：治験機器の使用開始後に選択基準を満たさない、又は除外基準に抵触していることが判明した場合

図 5 症例の内訳及び中止の理由

有効性の主要評価項目は、優越性を検証するデザインとして、9～24 週の継続禁煙率とされ、以下の 2 つの項目を同時に満たす者の全評価対象者に対する割合とされた。

- ・ 自己記入式問診票申告で 4 回目の外来受診（治療開始 8 週時点）の翌日から 24 週時点までの喫煙がないこと
- ・ 12 週及び 24 週時点における規定外来時に計測した呼気 CO 濃度がいずれも 10 ppm 以下であること^{5,6}

また、副次評価項目について、① 9～12 週及び 9～52 週における継続禁煙率、② 4 週、8 週、12 週、24 週及び 52 週時点禁煙率の各評価方法を以下に示す。

① 9～12 週及び 9～52 週における継続禁煙率

9～12 週及び 9～52 週における継続禁煙率は、それぞれ以下の 2 つの項目を同時に満たす者の全評価対象者に対する割合とした。

<9～12 週継続禁煙率>

- ・ 自己記入式問診票申告で 4 回目の外来受診（治療開始 8 週時点）の翌日から 12 週の時点までの喫煙がないこと
- ・ 12 週時点における規定外来時に計測した呼気 CO 濃度が 10 ppm 以下であること

<9～52 週の継続禁煙率>

- ・ 自己記入式問診票申告で 4 回目の外来受診（治療開始 8 週時点）の翌日から 52 週の時点までの喫煙がないこと
- ・ 12 週、24 週、及び 52 週時点における規定外来時に計測した呼気 CO 濃度が 10 ppm 以下であること

② 4 週、8 週、12 週、24 週及び 52 週時点禁煙率

各評価時点の禁煙率は、以下 2 つの条件を満たす者の全評価対象者に対する割合とした。

- ・ 自己記入式問診票申告で、評価時点の外来受診日を含む、前 7 日間禁煙していること
- ・ 評価時点における外来受診時に計測した呼気 CO 濃度が 10ppm 以下であること

なお、有効性の評価においては、中止又は逸脱した評価については、禁煙不成功として取り扱った。また、各禁煙率の評価期間中に加熱式たばこを使用した患者は、禁煙不成功として取り扱った。ⁱⁱ

症例数設計として、主要評価項目について、本品群の優越性を検証するデザインとし、本品の成績を■%と見積もり、検出力 80%、有意水準（両側）5%と設定すると、1 群 287 例を必要とするため、1 群あたりの症例を 290 例と設定された。

(2) 患者背景

本治験に組み入れられた患者背景を表 3 に示す。両群間の患者背景に統計学的な有意差はなかった。

ⁱⁱ 加熱式たばこには、ニコチンが含まれる。

表 3 本治験の患者背景

	本品群	対照群
年齢（歳）（平均値±標準偏差）	46.5±10.65	45.4±11.54
性別	男性：75.8% 女性：24.2%	男性：73.2% 女性：26.8%
体重（kg）（平均値±標準偏差）	68.00±13.530	66.65±13.198
喫煙年数（年）（平均値±標準偏差）	25.6±10.12	25.1±11.23
1日の喫煙本数（平均値±標準偏差）	19.0±6.19	20.0±7.24
過去の禁煙治療歴の有無 （禁煙治療歴のない患者の割合）	83.5%（238/285例）	84.0%（241/287例）
TDS（平均値±標準偏差）	7.7±1.44	7.8±1.49
BI（平均値±標準偏差）	477±253.65	486±293.75
FTND（平均値±標準偏差）	5.2±2.04	5.3±2.12

(3) 試験結果

1) 主要評価項目

主要評価項目である第9～24週の16週間の継続禁煙率は、本品群が63.9%（182/285例）、対照群が50.5%（145/287例）であった。また、禁煙治療薬の種類を共変量としたロジスティック回帰分析では、本品群の対照群に対する継続禁煙率のオッズ比とその95%信頼区間は、1.73 [1.239～2.424] であり、本品群での継続禁煙率は対照群に対し有意に高かった（ $p=0.001$ ）。なお、各測定時点において、COチェッカーの測定値が10ppmを超えているにも関わらず、喫煙していないと申告した被験者はいなかった。

2) 有効性の副次評価項目

第9～12週の4週間の継続禁煙率は、本品群が75.4%（215/285例）、対照群が66.2%（190/287例）であった。また、禁煙治療薬の種類を共変量としたロジスティック回帰分析では、本品群の対照群に対する継続禁煙率のオッズ比とその95%信頼区間は、1.57 [1.089～2.267] であり、本品群での継続禁煙率は対照群に対して統計学的に有意に高かった（ $p=0.016$ ）。

第9～52週の4週間の継続禁煙率は、本品群が52.3%（149/285例）、対照群が41.5%（119/287例）であった。また、禁煙治療薬の種類を共変量としたロジスティック回帰分析では、本品群の対照群に対する継続禁煙率のオッズ比とその95%信頼区間は、1.55 [1.111～2.155] であり、本品群での継続禁煙率は対照群に対して統計学的に有意に高かった（ $p=0.010$ ）。

4週、8週、12週、24週及び52週時点の禁煙率は、本品群が71.6%、78.6%、79.3%、72.3%及び63.5%であり、対照群が60.3%、69.3%、71.1%、58.2%及び49.1%であった。禁煙治療薬の種類を共変量としたロジスティック回帰分析では、4週、8週、12週及び52週時点の本品群の対照群に対する各評価時点の禁煙率のオッズ比は、1.67（95%信頼区間：1.173～2.376、 $p=0.004$ ）、1.63（95%信頼区間：1.113～2.389、 $p=0.012$ ）、1.56（95%信頼区間：1.062～2.302、 $p=0.024$ ）、1.80（95%信頼区間：1.290～2.519、 $p<0.001$ ）であり、本品群の各評価時点での禁煙率は、対照群に対し統

計学的に有意に高かった。24 週時では、禁煙補助薬なしに分類された被験者 ■ 列全員が禁煙に成功したため、ロジスティック回帰分析モデルが収束しなかった。

MPSS の点数変化に関しては、12 及び 24 週時点の MPSS total 点数のベースラインからの変化量について、共変量で調整した最小二乗平均値を群間比較した結果、対照群と比べ本品群で統計学的に有意な点数の減少が認められた。Urge total の点数変化については、4、8、12、24 及び 52 週時点における点数のベースラインからの変化量の平均値を、共変量で調整した最小二乗平均値を群間比較した結果、本品群は対照群と比べて統計学的に有意に低かった。

KTSND の点数変化に関しては、8 週、12 週、24 週及び 52 週におけるベースラインからの変化量について、共変量で調整した最小二乗平均値を群間比較した結果、本品群は対照群と比べて統計学的に有意に低かった。

FTCQ-12 の点数変化に関しては、全評価項目を総合した General Craving Score について、共変量で調整した最小二乗平均値を群間比較した結果、2、4、8、12、24 及び 52 週の全ての時点において、本品群は対照群と比べ統計学的に有意に低かった。

禁煙期間に関しては、共変量で調整した最小二乗平均値を群間比較した結果、本品群は対照群と比べて統計学的に有意に長かった。

3) 本品の使用状況

9～24 週の継続禁煙率における禁煙成功者の群と禁煙失敗者の群で、本品の使用率に違いが見られた機能は、治療プログラム機能、実践管理機能、禁煙日記機能及びチャット機能であった。

4) 不具合

組み入れられた 584 例の被験者に関して、本品群 293 例のうち 71 例に 85 件、対照群 291 例のうち 43 例に 44 件の不具合が認められた。不具合で最も多く認められたものは、表示不良が 28 件、次いでデータ入力不良が 5 件、計算不良が 5 件、データ送信不良が 5 件であった。被験者の健康状態に影響を及ぼすと判断された不具合はなかった。

5) 有害事象

試験開始から治験終了時まで全有害事象の発生割合を表 4、いずれかの群で発生割合が 1%以上の有害事象を表 5 に示す。本品又は対照機器と関連が否定できない有害事象は認められなかった。

表 4 有害事象の発現頻度

有害事象を発現した被験者の割合	本品群	対照群
軽度	54.7% (156/285 例)	47.4% (136/287 例)
中等度	14.0% (40/285 例)	17.1% (49/287 例)
重度	0.7% (2/285 例)	2.1% (6/287 例)
重篤	2.8% (8/285 例)	3.5% (10/287 例)

表 5 いずれかの群で発生割合が1%以上の有害事象

System organ class Preferred term	本品群 (N=285)		対照群 (N=287)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Subjects with at least one TEAE*1	198 (69.5)	459	191 (66.6)	403
心臓障害	0 (0.0)	0	3 (1.0)	3
眼障害	3 (1.1)	3	2 (0.7)	2
胃腸障害	91 (31.9)	125	99 (34.5)	129
悪心	53 (18.6)	62	64 (22.3)	67
便秘	14 (4.9)	14	16 (5.6)	16
腹部不快感	9 (3.2)	10	6 (2.1)	6
上腹部痛	4 (1.4)	5	7 (2.4)	7
嘔吐	5 (1.8)	8	4 (1.4)	4
口内炎	3 (1.1)	3	3 (1.0)	3
腹部膨満	3 (1.1)	4	2 (0.7)	2
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1	4 (1.4)	4
消化不良	3 (1.1)	3	1 (0.3)	1
胃炎	0 (0.0)	0	4 (1.4)	4
一般・全身障害及び投与部位の状態	11 (3.9)	12	14 (4.9)	14
倦怠感	6 (2.1)	7	5 (1.7)	5
発熱	2 (0.7)	2	3 (1.0)	3
異常感	1 (0.4)	1	3 (1.0)	3
肝胆道系障害	3 (1.1)	3	2 (0.7)	2
感染症及び寄生虫症	97 (34.0)	125	72 (25.1)	96
ウイルス性上気道感染	61 (21.4)	68	45 (15.7)	57
インフルエンザ	18 (6.3)	18	10 (3.5)	10
気管支炎	5 (1.8)	5	4 (1.4)	4
上気道感染	3 (1.1)	3	6 (2.1)	7
胃腸炎	7 (2.5)	8	1 (0.3)	1
咽頭炎	1 (0.4)	1	3 (1.0)	3
副鼻腔炎	1 (0.4)	1	3 (1.0)	3
扁桃炎	3 (1.1)	3	0 (0.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症	12 (4.2)	13	3 (1.0)	3
挫傷	3 (1.1)	3	0 (0.0)	0
足骨折	3 (1.1)	3	0 (0.0)	0
臨床検査	15 (5.3)	16	9 (3.1)	9
体重増加	12 (4.2)	13	7 (2.4)	7
代謝及び栄養障害	10 (3.5)	11	7 (2.4)	7
糖尿病	6 (2.1)	6	1 (0.3)	1
筋骨格系及び結合組織障害	20 (7.0)	28	7 (2.4)	10
背部痛	5 (1.8)	6	4 (1.4)	4
筋骨格硬直	3 (1.1)	3	1 (0.3)	1
変形性関節症	3 (1.1)	3	0 (0.0)	0
神経系障害	33 (11.6)	41	44 (15.3)	47
頭痛	15 (5.3)	15	15 (5.2)	15
傾眠	10 (3.5)	10	17 (5.9)	18
浮動性めまい	2 (0.7)	3	6 (2.1)	6
精神障害	21 (7.4)	23	19 (6.6)	21
不眠症	14 (4.9)	14	9 (3.1)	9
異常な夢	2 (0.7)	2	3 (1.0)	3

悪夢	3 (1.1)	3	2 (0.7)	2
腎及び尿路障害	0 (0.0)	0	3 (1.0)	3
生殖系及び乳房障害	0 (0.0)	0	4 (1.4)	4
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18 (6.3)	20	16 (5.6)	17
喘息	3 (1.1)	3	5 (1.7)	5
上気道の炎症	6 (2.1)	6	0 (0.0)	0
咳嗽	3 (1.1)	3	2 (0.7)	2
皮膚及び皮下組織障害	25 (8.8)	26	23 (8.0)	26
接触皮膚炎	8 (2.8)	9	9 (3.1)	10
そう痒症	5 (1.8)	5	6 (2.1)	6
紅斑	3 (1.1)	3	2 (0.7)	2
発疹	3 (1.1)	3	1 (0.3)	1
血管障害	6 (2.1)	7	7 (2.4)	7
高血圧	5 (1.8)	6	6 (2.1)	6

*1 TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.

TEAEs were sorted by internationally agreed order of SOC alphabetically, and sorted by PT decreasing frequency of total

MedDRA Version 20.0 was used to code adverse events.

<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) 主要評価項目の評価について

申請者は、主要評価項目を 9～24 週の継続禁煙率を設定する理由について、以下のとおり説明した。

本品は、標準禁煙治療プログラムの治療開始後 24 週目まで治療介入を行うことにより、13～24 週間の禁煙治療の継続を期待して開発された製品である。また、ニコチン依存症の禁煙治療における禁煙成功の判断はできるだけ長期的な期間で評価することが望ましい。また、医療用の禁煙治療薬として承認されているバレニクリンの治験における主要評価項目は 9～12 週の継続禁煙率として設定されている。以上を踏まえ、バレニクリンの治験における主要評価項目を参考に、本治験においては、より長期的な 9～24 週における継続禁煙率を設定することが妥当だと考える。標準禁煙治療プログラムによる治療期間は 12 週間であるが、本品においては 24 週目時点の診察で、医師が患者の禁煙状況を確認することとした。

総合機構は、本品の有効性について、以下のとおり考える。

主要評価項目は、バレニクリンの治験と同じ継続禁煙率の指標で評価されており、継続禁煙率で評価することは妥当であると考え。また、継続禁煙率の評価期間については、当該指標を本品の使用 방법에合わせて 24 週までの継続禁煙率とした場合には、承認後の使用方法においても 24 週目まで医師が患者の喫煙状況を確認する使用方法でない場合には、医師の確認の有無により、本品が治験と同様の有効性を発揮できないことが懸念されるが、治験での使用方法と本品の承認の使用法の整合が取れていることから、評価期間は妥当であると考え。以上を踏まえ、主要評価項目は妥当であると判断した。

また、本治験では、本品群と対照群の継続禁煙率の 9～24 週の継続禁煙率の差を ■% と見積もって症例数設計がなされた。結果として本品群と対照群の 9～24 週の継続禁煙率の差は 13.4% で

あり、対照群と比べ統計学的に有意な差が示されたことから、本品の有効性は示されたと判断した。

(2) 対照群の成績を評価に用いることの妥当性について

標準禁煙治療プログラムにおいては、禁煙日記等を記録することが推奨されている。治験プロトコル上、本品群では本品の禁煙日記機能により禁煙日記の実施状況を記録していたが、対照群は、禁煙日記等の標準禁煙治療プログラムで実施した内容について記録をしていなかったことから、本品群と比較して対照群において禁煙日記等がどの程度記録されていたかは不明となった。また、本治験は非盲検で実施され、対照アプリは治療に寄与する機能を備えていないことは患者に明らかであることから、対照群に割り付けられたことによる患者の意欲低下等が懸念された。

総合機構は、本治験において、対照群の禁煙日記使用率が低いことや患者の意欲低下等により、対照群の結果が通常の標準禁煙プログラムによる禁煙継続率よりも低くなっていないかを確認するため、対照群の結果が、現在臨床で実施されている標準禁煙治療プログラムの継続禁煙率と同水準以上の結果を示していることについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

平成 19、21 及び 29 年度の中央社会保険医療協議会による「ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査報告書」におけるニコチン依存症管理料を算定した患者に対する継続禁煙率を表 6 に示す。当該結果と比較しても対照群の継続禁煙率は高い数値を示している。

総合機構は、通常の禁煙日記を毎日使用した場合の禁煙率との比較はできないものの、対照群の結果は、現在の臨床で実施されている標準禁煙治療プログラムを上回る結果を示していると判断できることから、対照群の成績を評価に用いることに特段の問題は生じないと判断した。

表 6 平成 19、21 及び 29 年度の「ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査報告書」に記載の継続禁煙率

	9～12週 継続禁煙率	9～24週 継続禁煙率	9～52週 継続禁煙率
本治験における対照群	66.2% (190/287 例)	50.5% (145/287 例)	41.5% (119/287 例)
平成 19 年度 中医協の 実態調査	54.1% ^{*1} (1377/2546 例)	40.8% ^{*2} (1040/2546 例)	32.6% ^{*3} (830/2546 例)
平成 21 年度 中医協の 実態調査	56.1% ^{*1} (1946/3471 例)	—	29.7% ^{*3} (1030/3471 例)
平成 29 年度 中医協の 実態調査	58.3% ^{*1} (763/1308 例)	—	27.3% ^{*3} (357/1308 例)

*1 禁煙外来 1～4 回目までで終了した対象患者は、終了時禁煙だった者を「禁煙継続」とみなす。禁煙外来を 5 回目まで終了した患者は、4 週間の禁煙継続した者を「禁煙継続」とみなす。

*2 指導終了後 3 か月時点で、4 週間の継続禁煙者を「禁煙継続」とみなす。

*3 指導終了後 9 か月時点で、4 週間の継続禁煙者を「禁煙継続」とみなす。

(3) 併用する禁煙治療薬について

1) [] を併用する患者について

本治験において、本品群と対照群の併用禁煙治療薬ごとの 9～24 週の継続禁煙率は表 7 のとおりである。[] 併用群においては、本品群と対照群の継続禁煙率の差は見られなかったため、当該理由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。

バレニクリンと [] を使用した際の本品のアルゴリズムの差は、体調が悪いと回答した場合や服用を忘れた際のアドバイス等であり、それらは標準手順書及び添付文書に沿ったものである。当該アルゴリズムの差は、心理学的な効果に影響を及ぼすものではないと考える。したがって、治験の結果は、治療効果を直接反映したものでない。

表 7 本品群と対照群の併用禁煙治療薬ごとの 9～24 週の継続禁煙率

	本品群	対照群
バレニクリン	67.0% (152/227 例)	50.7% (115/227 例)
[]	[]	[]
[]	[]	[]

また、施設ごとに禁煙治療薬に関する部分解析をした結果、[] 施設においては、[] 処方率が [] と [] 処方率の全国平均である 11.1%と比較して明らかに高く、[] の処方について、標準手順書に準拠していなかった可能性が考えられた。当該 [] 施設について調査した結果、[] 施設（以下「施設 A」という。）においては治験症例を除くと [] は [] と非常に低く、また、患者からの強い要望が無い限りは、[] は [] に統一していた。一般における禁煙成功率である 58.3%（厚生労働省 平成 28 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（平成 29 年度調査））と比較すると当該施設の禁煙成功率は低く、標準手順書に準拠していれば、本治験の試験成績ほど低い成績が出ることは考えにくく、施設 A は標準手順書に準拠していない可能性が考えられる。また、[] [] についても、それぞれの [] と [] を決めることを推奨する標準手順書に準拠していない可能性が考えられる。

他の [] 施設（以下「施設 B」という。）については、[] を実施していた。これにより、[]、本品の効果が修飾されたと考えられる。また、業務上、少しでも自動車の運転を行う可能性がある患者に対しては、[] を処方していることが確認された。以上より、施設 B についても、[] を実施していたこと及び [] から、標準手順書に従っていない可能性が考えられる。

また、全施設を対象としたアンケートで「[]」と回答があった施設が [] 施設あり（上述の [] 施設のうち [] 施設を含む。）、それらの施設についても「標準手順書に従っていない可能性」が考えられた。

上述の施設 A、B 及びアンケートで「[]」と回答した [] 施設（[] 施設は両

方に該当するため、合わせて ■施設)を除いた ■施設で解析した結果、 ■の併用者の 9~24 週の継続禁煙率は、本品群が ■、対照群が ■であった。

以上を踏まえ、治験において認められた差異は、主に施設因子によるところが大きく、バレニクリンと ■の併用に関する本品のアルゴリズム等が、治療有効性に影響を与える可能性はないと考える。施設因子を可能な限り除き、 ■においては、併用薬剤に関わらず本品の有効性は立証されたと考える。

総合機構は、申請者の回答について以下のように考える。

患者アプリのアルゴリズムが標準手順書や添付文書に従った内容であったとしても、バレニクリン及び ■に対するアルゴリズムの差が本品の有効性に影響を与えた可能性は否定できない。また、施設ごとの部分解析による考察についても、 ■の基準、施設での禁煙治療成績の基準、及び ■を行うことを禁止することが標準手順書に定められていないことから、 ■の処方が多いこと、 ■の過去の禁煙治療の成績が低いこと、及び ■で ■を実施していることのみを理由に、施設 A 及び B が標準手順書に従っていないとは言えず、治験のプロトコルを逸脱しているものではない。さらに施設 B については、 ■の併用患者の 9~24 週の継続禁煙率は、本品群が ■、対照群が ■であり、本品群の ■は対照群よりも ■、 ■による影響が当該結果を誘引したかどうかは不明と言わざるを得ない。また、 ■を多く処方する施設等の申請者の回答に示された施設においても本品群と対照群は同様の治療を行われていたことから、本来本品群と対照群で差が見られるはずであるが、結果として差がなかったことに関する理由について十分な科学的説明がなされているとは言い難い。

したがって、本治験の結果からは、 ■を併用している患者に本品を上乗せして使用した場合の有効性が確認されたとはいえないと考える。

2) ■患者について、

■患者については、表 7 のとおり症例数が本品群 ■例、対照群 ■例と少なく、本品の有効性は不明である。 ■患者に対しても有効であると考えられるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本品は、行動療法を中心に正しい知識・認知と行動変容を促すことを通じて、効果を得ることを意図して開発されている。したがって、身体的依存に対する介入としての禁煙治療薬とは介入の対象が異なる。 ■等により ■場合においても、心理的依存に対する介入を目的とする本品の効果が妨げられるものではないと考える。また、本治験においても、 ■患者を含むデザインで実施され、その有効性を示している。

総合機構は、申請者の回答に対して、以下のように考える。

本品が心理的依存に対する介入を目的とするものであったとしても、アルゴリズムの差が ■場合と ■場合の有効性に影響を与える可能性について否定できないと考える。また、本治験における症例数も少なくデータに基づく説明も困難である。したがって、

1) [] を併用する患者及び 2) [] 患者に対する有効性は不明であり、本品の対象患者に含めることは適切ではない。

この点について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

試験の結果を受けて、1) [] を併用する患者及び 2) [] 患者に関する患者アプリ及び医師アプリの [] を削除し、本品は禁煙治療薬としてバレニクリンを併用することを意図したアルゴリズムであることを規定した上で、添付文書で情報提供する。

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

(4) 加熱式たばこ等の呼気 CO 濃度が上昇しないたばこ（以下「加熱式たばこ等」という。）のみを使用している患者について

総合機構は、本品の対象患者に加熱式たばこ等のみを使用している患者を含むか否かを申請者に説明を求めた。

申請者は、実施した治験には加熱式たばこ等のみを使用している被験者は含まれていないものの、加熱式たばこ等を使用しているニコチン依存症患者に対しても同様の有効性が見込まれることから、加熱式たばこ等のみを使用している患者を本品の対象患者に含めることができると説明した。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考える。

本品は、CO チェッカーで測定した呼気 CO 濃度の結果を医師が確認できる仕様になっており、医師が測定結果を確認することによる継続禁煙に対する効果が一定程度あると考える。一方で、加熱式たばこ等を使用した場合には、たばこの葉等が燃焼する温度には到達せず呼気 CO は発生しないことから、呼気 CO 濃度を測定することは意味をなさず、当該測定結果を医師及び患者が確認することになるため、医師が測定結果を確認することによる継続禁煙に対する効果が除かれることが推察されるため、加熱式たばこ等を使用している患者に対しては治験と同等の有効性が発揮できないことも想定される。

総合機構は、加熱式たばこ等のみを使用している患者に対しても有効性があると考え理由の説明を申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CO チェッカーは、禁煙治療に関する医師の診断の補助のために使用されるものであり、患者の喫煙に関する申告に加えて、在宅において呼気 CO 濃度の測定を行うことで、医師の診断に基づく治療計画の策定の補助となることを意図している。また、以下のとおり、CO チェッカーは禁煙継続に寄与していないことから、加熱式たばこの使用者が本品を使用した場合においても、臨床的有用性が確保され则认为。

- ・ システムティックレビューの文献において、CO チェッカーは禁煙継続に寄与しないというエビデンスがあること¹⁰。
- ・ 本治験では、呼気 CO 濃度測定を変数とするロジスティック回帰分析を行った結果、CO チェッカーによる測定回数が 1SD ([] 回) 増えることによる 24 週での禁煙成功のオッズ比は

■■■ (95%信頼区間：■■■■■、 $p=$ ■■■■■) であり、呼気 CO 濃度測定単独では禁煙成功に寄与していないこと。

- 本治験では 9～24 週の継続禁煙成功者と禁煙失敗者での呼気 CO 濃度の測定率は、それぞれ ■■■%と ■■■%であり、禁煙成功者の方が呼気 CO 測定率はわずかに低いこと。
- 本治験では呼気 CO 濃度測定回数の増加による禁煙成功率の増加傾向を認められないこと。

また、本治験では、加熱式たばこ等のみを使用している患者は含まれなかったが、加熱式たばこ等と紙巻たばこを両方使用している患者は本品群 ■■■例、対照群 ■■■例が含まれており、これらの患者の 9～24 週間の継続禁煙率は、本品群が■■■■■ 対照群が■■■■■であった。当該症例数は少ないものの、治療効果の上乗せが認められ、加熱式たばこ等に対しても本品の有効性があるとするに、矛盾しない結果であると考えられる。

総合機構は、申請者の回答について、以下のように考える。

申請者が説明しているシステマティックレビューの文献においては、本品の CO チェッカーのように 1 日 1 回、在宅で呼気 CO 濃度測定を行った場合の継続禁煙については言及しておらず、CO チェッカーによる毎日の呼気 CO 濃度測定が継続禁煙に寄与していないとは言えない。

本治験の結果については、CO チェッカーを一度も使用しなかった症例は■■■例のみであった。申請者の説明は、呼気 CO 濃度を測定した患者において呼気 CO 濃度の測定回数の差及び呼気 CO 測定率の差を説明しており、呼気 CO 濃度の測定を全く行わなかった場合の呼気 CO 濃度測定の継続禁煙率への影響は依然として不明である。したがって、測定した呼気 CO 濃度の結果を医師が確認できる機能がなかった場合に同様の継続禁煙率が得られたかについて不明であり、結果として、加熱式たばこ等のみを使用する患者に対し本品が本治験と同等の効果を得られるかは不明と言わざるを得ない。

また、加熱式たばこ等と紙巻たばこを両方使用していた患者については、加熱式たばこ等と紙巻たばこの併用の割合が不明であり、呼気 CO 濃度の数値の影響が不明であること、及び症例数が少ないことから、加熱式たばこ等と紙巻たばこを両方使用している患者の結果からは、加熱式たばこ等のみを使用している患者に対する有効性は不明である。

以上を踏まえ、本品の対象患者として、呼気 CO 濃度が変化しない加熱式たばこ等のみを使用する患者を含めることは妥当ではないと考えられることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、呼気 CO 濃度が変化しない加熱式たばこ等は本品の対象外とするため、患者の喫煙状況を使用前に確認する旨を本品の使用方法欄に規定した上で、添付文書で情報提供すると回答した。

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

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>

本品の有効性については、実施した治験において、臨床的効果を立証することができたこと、

治験の実施施設の選定基準、症例の選択基準に関しても、通常の実地診療で参照されているニコチン依存症管理料の算定基準を踏まえて設定されており、治験の状況は日常の診療に近い状況であると判断できることから、使用成績評価は不要と考える。安全性については、有効性の考察と同様に、治験が日常の診療に近い状況で実施されたことに加え、本品は患者アプリ、医師アプリの安全性は十分検証されていると考えられることから、使用成績評価は不要と考えられる。

<総合機構における審査の概要>

本品の安全性については、「ロ. 設計及び開発に関する資料」(2) 安全性に関する試験において述べたとおりであること、「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」で述べたとおり、懸念される有害事象が確認されていないこと、本品の想定されるリスクは極めて低いことから、使用成績評価で得られる情報により新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低い。

有効性については、本治験では通常診療で参照されるニコチン依存症管理料の算定基準を踏まえて、治験の施設選定基準や選択基準を設定しており、治験の状況は加熱式たばこ等のみを使用する症例が含まれないことを除き日常の診療に近い状況であり、加熱式たばこ等のみを使用する患者を対象外とすることから、本品の対象患者に対する有効性について評価されたと考える。

総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、新たに評価すべき事項は想定されないことから、使用成績評価を行う必要は低いと考え、使用成績評価の指定は不要と判断した。

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関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(昭和35年法律第145号)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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

<GCP実地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(昭和35年法律第145号)の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、ニコチン依存症患者を対象とし、禁煙治療の補助を行うシステムである。本品の審査における主な論点は、(1) 主要評価項目の評価について、(2) 対照群の成績を評価に用いることの妥当性について、(3) 併用する禁煙治療薬について及び(4) 加熱式たばこ等のみを使用している患者についてであり、専門協議での論点を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 主要評価項目の評価について

本治験では、本品群と対照群の継続禁煙率の9～24週の継続禁煙率の差を■%と見積もり、症例数設計がされ、本治験の結果としては、本品群と対照群の9～24週の継続禁煙率の差は、13.4%であった。総合機構は、対照群と比べ統計学的に有意な差が示されたことから、本品の有効性は示されたと判断した。

(2) 対照群の成績を評価に用いることの妥当性について

標準禁煙治療プログラムにおいては、禁煙日記等を記録することが推奨されている。申請者は標準禁煙治療プログラムで実施した禁煙日記等の内容について記録していなかったことから、対照群において禁煙日記等がどの程度実施されたかは不明となった。しかしながら、平成19、21及び29年度の中央社会保険医療協議会による「ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査報告書」におけるニコチン依存症管理料を算定した患者に対する継続禁煙率の結果と比較しても対照群の継続禁煙率は高い数値を示していた。したがって、対照群の結果は、現在の臨床で実施されている標準禁煙治療プログラムを上回る結果を示していると判断できることから、当該群と比較することに意義はあると判断した。

(3) 併用する禁煙治療薬について

本治験において、■を併用する患者と■患者については、本品群と対照群の9～24週の継続禁煙率の差が見られず、当該患者への有効性は不明であった。したがって、対象と関連機能を適切に限定した上で、添付文書で情報提供することが適切と判断した。

(4) 加熱式たばこ等のみを使用している患者について

本治験の結果からは、測定した呼気CO濃度の結果を医師が確認できる機能がなかった場合に同様の継続禁煙率が得られたかについて不明と言わざるを得ず、加熱式たばこ等のみを使用する患者に対し本品が本治験と同等の効果を得られるかは不明である。したがって、本品の対象患者として、呼気CO濃度が変化しない加熱式たばこ等のみを使用する患者を含めることは妥当ではないと判断した。

以上を踏まえ、呼気CO濃度の上昇がみられないたばこは、本品の対象外となるため、喫煙状況を使用前に確認する旨を規定した上で、添付文書で情報提供することが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、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た。

[使用目的]

ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の治療補助

なお、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。
本件は医療機器・体外診断薬部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 「禁煙ガイドライン（2010年改訂版）」日本口腔衛生学会，日本口腔外科学会，日本公衆衛生学会，日本呼吸器学会，日本産科婦人科学会，日本循環器学会，日本小児科学会，日本心臓病学会，日本肺癌学会
- ² 「禁煙治療のための標準手順書第7版」日本循環器学会，日本肺癌学会，日本癌学会，日本呼吸器学会（令和2年4月）
- ³ Lorien C. Abrams, et al., A randomized trial of Text2Quit a text messaging program for smoking cessation, *American journal of preventive medicine* 2014;47(3):242-250
- ⁴ Treating tobacco use and dependence:2008 Update (Clinical practice guideline)
- ⁵ David Gonzales, et al., Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation a randomized controlled trial, *JAMA* 2006; 296(1): 47-55
- ⁶ Masakazu Nakamura, et al., Efficacy and tolerability of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-Week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers, *Clinical therapeutics* 2007;29(6): 1040-1056
- ⁷ West R, et al., Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal, *Psychopharmacology (Berl)* 2004 ; 177(1-2) : 195-9
- ⁸ Berlin I, et al., Validity of the 12-item French version of the tobacco craving questionnaire in treatment-seeking smokers nicotine, *Tob Res* 2010;12(5) : 500-7
- ⁹ Otani T, et al., Validity and reliability of Kano test for social nicotine dependence, *Ann epidemiol.* 2009;12(11) : 815-22
- ¹⁰ Clair C, et al., Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane database syst rev.* 2019 Mar 26;3: CD004705.