

令和 7 年 2 月 6 日
医 薬 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] アルコール依存症治療補助プログラム
[販 売 名] C u r e A p p A U D 飲酒量低減治療補助アプリ
[申 請 者] 株式会社C u r e A p p
[申 請 日] 令和 6 年 3 月 21 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 2 月 6 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、この内容で薬事審議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7年1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]: プ02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: アルコール依存症治療補助プログラム
- [販 売 名]: CureApp AUD 飲酒量低減治療補助アプリ
- [申 請 者]: 株式会社CureApp
- [申 請 年 月 日]: 令和6年3月21日
- [特 記 事 項]:
- [審 査 担 当 部]: プログラム医療機器審査部

審査結果

令和 7 年 1 月 28 日

[類 別]: プ 02 疾病治療用プログラム

[一 般 的 名 称]: アルコール依存症治療補助プログラム

[販 売 名]: C u r e A p p A U D 飲酒量低減治療補助アプリ

[申 請 者]: 株式会社C u r e A p p

[申 請 年 月 日]: 令和 6 年 3 月 21 日

審査結果

「C u r e A p p A U D 飲酒量低減治療補助アプリ」(以下「本品」という。)は、アルコール依存症の飲酒量低減治療が適応となる患者に対して使用されるプログラムである。本品は、スマートフォン等の汎用モバイル端末にインストールして使用される患者用アプリケーション及び医師用アプリケーションから構成される。本品は、既存の飲酒量低減治療と併せて使用されるものであり、患者－医師間で目標を共有し、また患者ごとに個別化された心理社会的治療を提供することを目的とする。

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、飲酒量低減が目標となるアルコール依存症患者を対象に国内で実施された前向き多施設共同並行群間比較試験(以下「本試験」という。)の試験成績が提出された。

主要評価項目である「Heavy Drinking Day 数のベースラインから 12 週時点への変化量」の成績は、介入群で -12.237 ± 0.698 日/4 週、対照群で -9.453 ± 0.678 日/4 週、群間の調整済み平均値の差(95%信頼区間下限～上限)は -2.785 日/4 週(-4.666 日/4 週～ -0.904 日/4 週)であり、介入群は対照群に対して有意な減少を示した($p=0.0038$)。副次評価項目として設定された「Total Alcohol Consumption のベースラインから 12 週時点、24 週時点への変化量」、「Response Low Drinking Risk Level (12 週時点、24 週時点)」、「血液検査各項目のベースラインから 12 週時点、24 週時点への変化量」等についても、対照群より介入群の方が高い改善傾向が示された。

安全性評価項目「有害事象及び不具合」のうち有害事象に関しては、介入群では 46 例 73 件(32.9%)、対照群では 48 例 75 件(33.6%)であり、介入群に確認された全ての有害事象において、本品との因果関係は否定された。また、不具合に関しては、介入群で 24 例 26 件(17.1%)発現したが、全て予測不可能な不具合であり、健康被害発生のおそれがある不具

合の発現はなかった。安全性評価項目の結果から、本品の安全性の特段の懸念はないと判断した。

本品が提供するセルフモニタリング機能と実践目標管理機能は、心理社会的治療の継続を支援するものであり、飲酒量低減治療を継続する上で必要な機能である。本治験において、これらの機能を長期使用することに対する安全性に特段の懸念は認められなかったことから、本品を用いた治療期間を制限する必要はないと判断した。

本治験により、アルコール依存症の飲酒量低減治療が適応となる患者に対して、「飲酒量低減治療マニュアル ポケット版【第1版】」に記載された手順に従った心理社会的治療を支援することで、一定の有効性と安全性が示されたことから、本品は心理社会的治療を支援する医療機器と位置づけ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、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＞

アルコール依存症患者の飲酒量低減治療補助

以上

審査報告

令和 7 年 1 月 28 日

審議品目

- [類 別] : プ 02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称] : アルコール依存症治療補助プログラム
- [販 売 名] : C u r e A p p A U D 飲酒量低減治療補助アプリ
- [申 請 者] : 株式会社C u r e A p p
- [申 請 年 月 日] : 令和 6 年 3 月 21 日
- [申請時の使用目的] : アルコール依存症患者の治療補助

[目次]

1. 申請品目の概要	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	12
ホ. 製造方法に関する資料	13
ヘ. 臨床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	32
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	32
4. 総合評価	32

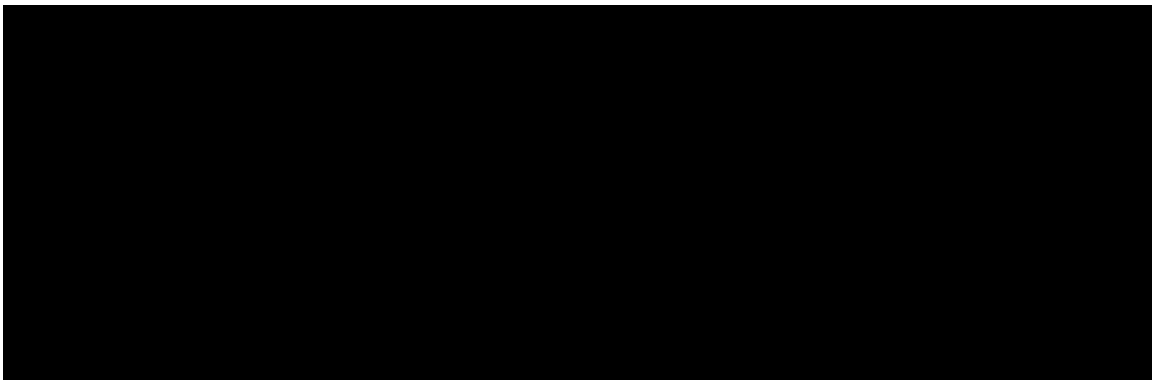
[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
AUD	Alcohol Use Disorders	アルコール使用障害
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CIWA-Ar	The revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale	アルコール離脱症状重症度判定表
DRL	Drinking Risk Level	高飲酒リスクレベル
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDD	Heavy Drinking Day	多量飲酒日
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	国際疾病分類 第 10 回改訂
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
MCID	Minimally Clinically Important Difference	臨床における最小重要差
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
MMRM	mixed-effects models for repeated measures	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
RSDRL	Response Shift Drinking Risk Level	DRL のレスポンスシフト
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
TAC	Total Alcohol Consumption	総アルコール摂取量
TLFB	Timeline Follow Back	タイムラインフォローバック
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 申請品目の概要

「CureApp AUD 飲酒量低減治療補助アプリ」(以下「本品」という。)は、アルコール依存症の飲酒量低減治療が適応となる患者に対して使用されるプログラムである。本品は、患者が有するスマートフォン等の汎用モバイル端末にインストールして使用される患者用アプリケーション(以下「患者アプリ」という。)及び汎用端末上のウェブブラウザを通じて、医療従事者が患者アプリで取得したデータから患者の日常の状況把握を行うための医師用アプリケーション(以下「医師アプリ」という。)から構成される。医師アプリは、患者アプリで取得した患者データを表示する機能や飲酒行動に関する目標設定を支援する機能を有している。本品を使用することで、患者－医師間で目標を共有し、また患者が本品を通じて心理社会的治療の学習や実践に取り組むことで、日常生活における患者の行動変容を促し、飲酒量低減治療における心理社会的治療を支援する。なお、本品は医師の指導の下で使用されるものであり、本品を用いた治療を行っていたとしても長期にわたり医師の診察を受けず医師の管理外となった患者に対しては、医療従事者が[]を通じ患者アプリの使用を中断でき利用できない仕組みになっている。

「新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに基づいたアルコール依存症の診断治療の手引き【第1版】」¹(以下「診断治療の手引き」という。)では、アルコール依存症の治療の主体は心理社会的治療であるとされている。患者の来院時に医療従事者による心理社会的治療が実施されるが、日常生活の中での指導等は困難である。本品は、外来受診時のみならず、日常的に患者アプリを通じて心理社会的治療の学習や実践に取り組み、また患者アプリにより取得された患者に関する日常の情報を集約し、診察時に医師や医療従事者が把握することで、効果的な飲酒量低減治療の実施を意図している。本品の治療アルゴリズム概要を図1に示す。



項目	説明
角丸長方形(灰色)	次項で示す機能
矢印(実線)	機能間の連携
矢印(破線)	患者の入力情報の連携

図 1 治療アルゴリズム概要

患者アプリと医師アプリの機能について、以下に概説する。患者アプリは、アルコール依存症に対する心理社会的治療のうち[]の要素を踏まえてコンテンツが開発されている。患者が入力した情報及び収集した行動の実践結果を基に、習慣化に必要な取組みを個別化し、アプリから提示する。患者アプリの主な機能を表1に示す。

表 1 患者アプリの主な機能

機能	説明
治療プログラム機能	
実践目標管理機能	
セルフモニタリング機能	
離脱症状検知機能	
診察手帳	
マイデータ機能	
患者ユーザー情報管理機能	

医師アプリは、患者アプリで取得した患者の情報を提供することで患者指導を支援する。医師は、医師アプリで患者情報、[]を確認し、[]をすることができる。医師アプリの機能を表2に示す。

表 2 医師アプリの機能

機能	説明
心理教育機能	
Personalized Normative Feedback機能	
実践目標管理機能	

[]

機能	説明
患者データ詳細機能	

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要は以下のようなものであった。なお、本申請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。

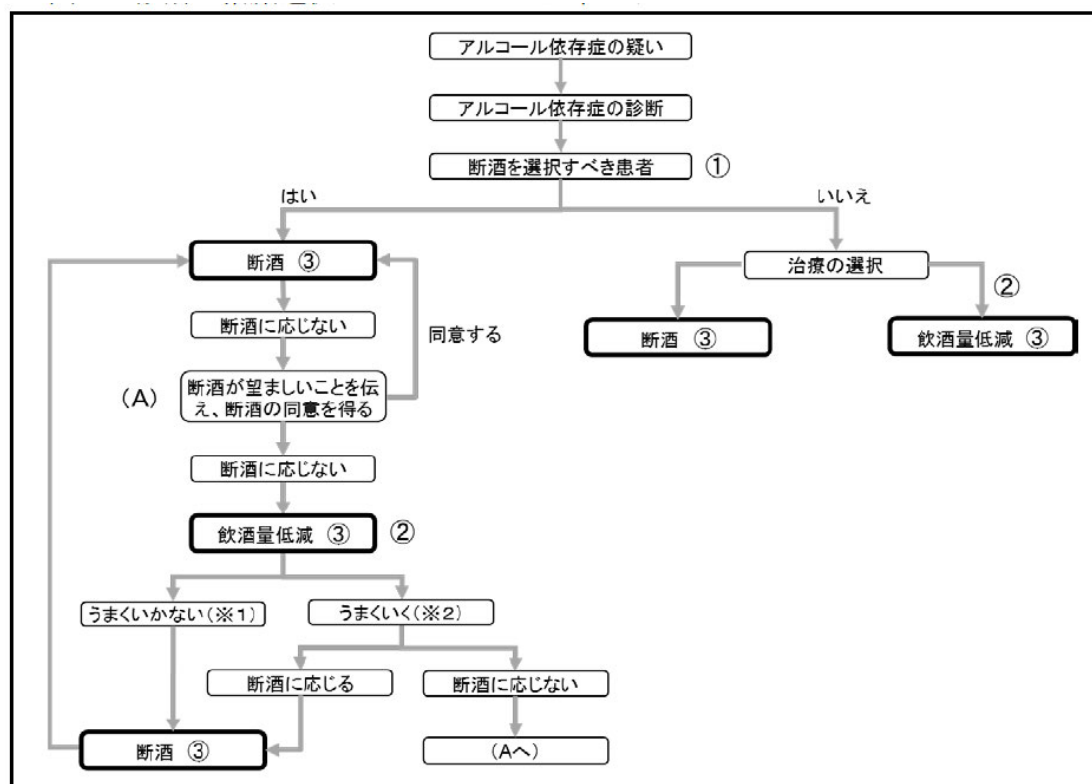
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

＜提出された資料の概略＞

本邦におけるアルコール依存症患者数は約 107 万人と推定²されており、2013 年にアルコール健康障害対策基本法が制定され、2024 年には「健康に配慮した飲酒に関するガイドライン」が厚生労働省から公開されるなど、飲酒による健康障害対策への機運が高まっている。一方、治療を受けている患者は約 5 万人に過ぎず³、100 万人以上の未治療患者がいると推定される。診断治療の手引きでは、アルコール依存症に対しては心理社会的治療が治療の主体であり、薬物療法は補助的な役割を担うとされている。しかしながら、専門医療機関の数が少ないといった医療資源の課題や、専門医療機関への紹介の同意が得られない患者、遠方のために通院ができない患者が一定数存在するといった患者要因等の課題が示されており、プライマリ・ケア医や内科医等による早期介入の必要性が示されている。

また、「新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン」³（以下「診断治療ガイドライン」という。）や診断治療の手引きでは、アルコール依存症の治療においては、継続した断酒が最も安定かつ完全な目標ではあるものの、治療の継続が重要であり、断酒以外にも飲酒量低減も治療目標となり得ることが示されている（図 2）。



※1 一時的に飲酒量を減らすことができるが時間の経過とともにうまくいかなくなるケースも含む。
 ※2 飲酒量低減がうまくいったとしても、本来は断酒をしなければいけないケースであるため、断酒が望ましいことを伝え、断酒の同意を得る。

① 断酒をすべき患者	- 入院による治療が必要な患者 - 飲酒に伴って生じる問題が重篤で社会・家庭生活が困難な患者 - 臓器障害が重篤で飲酒により生命に危機があるような患者 - 現在、緊急の治療を要するアルコール離脱症状（幻覚、けいれん、振戦など）のある患者
② 飲酒量低減を治療目標とする患者	- 軽症の依存症で明確な合併症を有しないケースで、患者が断酒を望む場合や断酒を必要とするその他の事情がある場合を除き、飲酒量低減が治療目標になる。 - 断酒を目標とした治療を選択すべき患者であっても、断酒の同意が得られない場合は、治療からドロップアウトすることを避けるために、一時的に飲酒量低減も選択できる。飲酒量低減がうまくいかない場合には断酒に切り替える。

図 2 診断・治療選択のためのフローチャート（診断治療の手引きより引用）

近年、技術習得の難しさや実施費用の問題から普及に課題のある心理社会的治療に関して、患者自身のスマートフォンを用いて心理社会的治療等を支援するプログラム医療機器に関する研究開発が各国で盛んに行われており、本邦においても複数の製品が承認されている。こうした背景に加えて、アルコール依存症を対象に実施されたランダム化比較試験⁴において、コンピュータを用いた介入により、心理士による対面の介入を超える効果を示されたことが報告されていることから、申請者は、診療時間以外の日常における患者状況を医師アプリで簡便に確認しつつ、患者アプリにより飲酒量低減治療における心理社会的治療

を補助する本品の開発に至った。

(2) 国内外における使用状況

本品は国内開発品であり、海外での使用実績はない。

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略>

本品の性能に関する規格として、患者アプリ及び医師アプリの各機能（患者アプリにおいては知識の習得、行動の実践及び動機付けに関するもの、並びに医師アプリにおいては患者指導の補助に供する情報の提示等一連の動作が適切にできること。）に関する規格が設定された。

<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) 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の安全性については、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。）への適合を確認しており、規格として設定された項目はない。なお、基本要件への適合性においては、後述の 2. ハ. に示す適合を宣言する文書とは別に、ソフトウェア開発ライフサイクルプロセスについて、それぞれ JIS T 2304: 2017 への適合性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、ソフトウェア開発ライフサイクルプロセス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。

(3) 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

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。

＜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。

後述するヘ項の＜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、本品を適切な臨床的位置づけにおいて使用されるよう情報提供をしていくことが重要である。このため、本品の使用目的を検討するとともに、注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）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。

- (2) 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、後述するヘ項の＜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飲酒量低減効果が得られる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。
- (3) プログラムを用いた医療機器に対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）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。なお、第 12 条の第 3 項については経過措置期間の対応を適用しているが、後述するニ項「リスクマネジメントに関する資料」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。以上の結果から第 12 条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 注意事項等情報等による使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

ては、後述するへ項の＜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、本品が適切な臨床的位置づけにおいて使用されるよう情報提供をしていくことが重要である。このため、本品の使用目的を検討するとともに注意事項等情報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「医療機器—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、患者アプリは患者自身が所有する汎用モバイル端末上で動作すること、及び医師用アプリ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て、「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）等を参考に評価を実施した。[REDACTED]

[REDACTED] が、サイバーセキュリティに関するリスクとして特定された。これらのリスクに対して、[REDACTED] により、リスクコントロールが実施された。

以上よりサイバーリスクは可能な限り低減され、受容可能と考える。なお、本品は汎用モバイル端末及び汎用端末上で動作することから、「マルウェア感染及び情報の漏洩には注意して使用すること」、「医療機関は医療情報システムの安全管理に関するガイドラインに準拠すること」を注意事項等情報にて注意喚起を行う。

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、及び前述したハ項「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、前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>

本申請における臨床評価に関する資料として、本品の有効性及び安全性を検証することを目的に本邦で実施された臨床試験「ALM-003」（実施期間：2023 年 2 月 6 日～2023 年 9 月 15 日。以下「本治験」という。）の試験成績書が提出された。

(1) 試験デザイン

本治験は、飲酒量低減が目標となるアルコール依存症患者に対する本品の有効性及び安全性を評価する目的で、国内 17 施設で実施された前向き多施設共同並行群間比較試験である。本治験の概略を表 3 に示す。

表 3 本治験の概要

項目	概略
目的	アルコール依存症患者を対象に、飲酒量低減治療マニュアルに記載された手順に従った心理社会的治療に加えて本品を使用する群と、飲酒量低減指導に加えて本品から有効と考える機能を取り除き飲酒記録機能のみを使用する群の二群において、登録 [*] 後 12 週時点での有効性の優越性の検証及び安全性を比較検討する。
試験の種類	無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験
施設数	国内 17 施設
症例数	介入群 140 例、対照群 143 例、合計 283 例
主な選択基準	以下の基準を全て満たすアルコール依存症患者を対象とした。 1. 同意取得時において年齢が 20 歳以上の人 2. ICD-10 の診断基準を用いてアルコール依存症と診断 ^{**} された人 3. -4 週から 0 週前日までの期間の Drinking Risk Level（以下「DRL」という。）が High、又は Very High の人（1 日平均のアルコール摂取量が男性の場合 60g、女性の場合 40g を超える人。） 4. 外来での治療が可能な人 5. 飲酒によって社会・家庭生活に重篤な困難が生じていない人 6. 飲酒によって生命に危機があるような重篤な臓器障害(例えば、悪性腫瘍、肝不全、中等度以上（NYHA III 度以上）の心不全、eGFR<30mL/分/1.73m ² の慢性腎臓病）が生じていない人 7. -4 週、0 週ともに CIWA-Ar スコアが 10 点未満の人

	8. 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた人 9. iOS14.0 以上がインストールされた iPhone 又は Android バージョン 10 以上がインストールされたスマートフォンを日常的に使用している人
主な除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験に組み入れないこととした。 1. -4 週から 0 週前日までの期間の Heavy Drinking Day（以下「HDD」という。）が 6 日未満の人 2. -4 週から 0 週前日までの期間に 5 日間連続して飲酒しない日がある人 3. 認知症又は知的障害を合併する人 4. -4 週の前 4 週間に構造化されたアルコール依存症の治療、又は構造化された飲酒量低減支援プログラム、又は自助グループに参加した人 5. -4 週の前 4 週間に併用禁止薬を使用した人 6. -4 週の前 4 週間に臨床試験（介入試験）に参加した人 7. 本品の前バージョンのアプリの予備的臨床試験に参加したことがある人 8. 治験責任医師、又は治験分担医師によって重大な自殺リスクがあると判断された人、又は-4 週に Patient Health Questionnaire9 の項目 9（希死念慮に関する項目）のスコアが 1 以上の人 9. 妊婦、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性、本治験参加期間中に妊娠を希望する女性 10. 定まった住所、電話番号を持たない人 11. その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した人
主要評価項目	HDD 数のベースラインから 12 週時点への変化量 HDD 数は 1 日の純アルコール摂取量が男性 60g、女性 40g を超える日の 4 週間あたりの日数（日/28 日）とした。各日の純アルコール摂取量は、被験者のアプリによる記録を基に来院ごとに Timeline Follow Back 法****を実施して測定した。 HDD 数は以下の式で算出： $\{ \text{前回来院日から当該来院日前日までの期間における HDD 数の総和} \div (\text{前回来院日から当該来院日前日までの日数}-\text{欠測日数}) \} \times 28$
主な副次評価項目	1. HDD 数のベースラインから 24 週時点への変化量 2. Total Alcohol Consumption（以下「TAC」という。）のベースラインから 12 週時点、24 週時点への変化量 TAC は前回来院日から当該来院日前日までの期間における 1 日あたりの純アルコール摂取量の平均値（g/日）とした。 TAC は以下の式で算出： $\text{前回来院日から当該来院日前日までの期間における純アルコール摂取量の総和} \div (\text{前回来院日から当該来院日前日までの日数}-\text{欠測日数})$ 3. HDD 数の有効率（12 週時点、24 週時点） HDD 数の有効率は当該時点における HDD 数が 4 日/4 週以下となった被験者の割合とした。 4. Response Low Drinking Risk Level（以下「RLDRL」という。）（12 週時点、24 週時点） RLDRL は当該時点における DRL が Low 以下となることと定義した。 5. アプリの利用状況（介入群のみ） 6. 血液検査各項目のベースラインから 12 週時点、24 週時点への変化量
安全性評価項目	有害事象及び不具合

※ 本治験における「登録」は、図 3 における「V2（0 週）時点」とされている。

※※ 次の 6 項目のうち 3 項目以上が過去 1 年間に同時に 1 か月以上続く、または繰り返し出現した場合にアルコール依存症と診断される。1. 渴望：飲酒したいという強い欲望あるいは切迫感。2. 飲酒行動のコントロール障害：飲酒行動（開始、終了、量の調節）を制御することが困難。3. 離脱症状：断酒や節酒による離脱症状の出現、離脱症状の回復、軽減のために飲酒する。4. 耐性の増大：当初得られた酩酊効果を得るために、飲酒量が増加する。5. 飲酒中心の生活：飲酒のために、本来の生活を犠牲にする、飲酒に関係した行為や、アルコールの影響からの回復に費やす時間が増加する。6. 有害な使用に対する抑制の喪失：心身に問題が生じているにもかかわらず、飲酒を続ける。

※※※ 来院時に患者と検査者とでカレンダーを見ながら、曜日、祝祭日、個人的な休日・イベントを基に、過去を振り返り飲酒量を測定する手法。

本治験では、「飲酒量低減治療マニュアル ポケット版【第1版】」⁵（以下「飲酒量低減治療マニュアル」という。）に記載された手順に従った心理社会的治療に加えて本品を使用する群（以下「介入群」という。）と、飲酒量低減治療マニュアルに記載された手順に従った心理社会的治療に加えて飲酒記録機能のみのアプリを使用した群（以下「対照群」という。）の2群において、登録後12週時点での有効性の優越性の検証及び安全性の比較検討が実施された。飲酒記録機能に記録された飲酒量等に基づく適格性評価のために、スクリーニング期間（28±7日間）の後、適格と判定された被験者が、1対1の割合で介入群又は対照群に割り付けられて登録された。登録後12週時点で、WHOによる健康リスクに基づく飲酒量のリスク分類であるDRLⁱⁱが、High又はVery Highの被験者に対しては、以降の断酒薬及び減酒薬の併用が可能とされた（図3）。

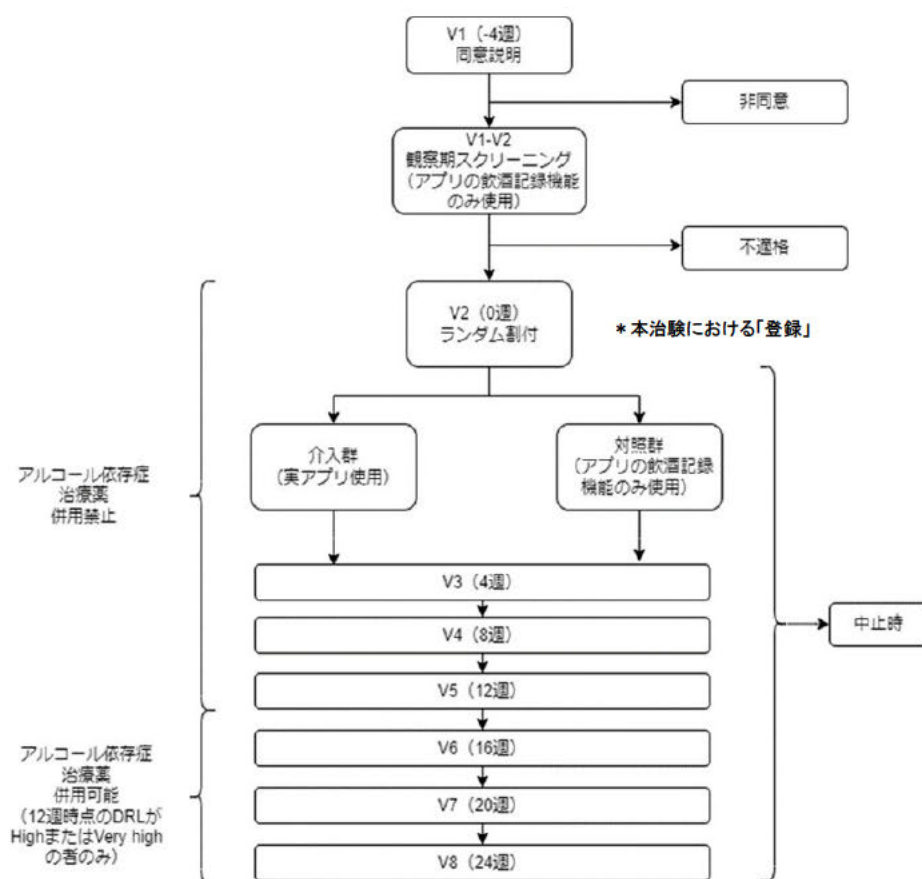


図3 治験デザインの概要

ⁱⁱ Drinking Risk Level : WHOによる健康リスクに基づく飲酒量のリスク分類

	飲酒量（酒の量[mL] × 度数 % / 100 × 0.8（比重））	
	男性	女性
Very High	100g超	60g超
High	60g超～100g以下	40g超～60g以下
Medium	40g超～60g以下	20g超～40g以下
Low	1g以上～40g以下	1g以上～20g以下

本治験においては、登録後 12 週時点までの HDD 数のベースラインからの変化量が主要評価項目として設定された。HDD が死亡率と線形に関連することが知られており、4 週あたりの HDD 数が 2 日減少すると死亡率のハザード比は 0.05 減少するとの報告⁶、及び既承認の医薬品における HDD 数変化量に関する文献^{7,8}を参考に、主要評価項目である HDD 数に関する介入群と対照群の群間差を 2 日/4 週、標準偏差を 5.7 日/4 週と仮定し、両側有意水準を 5%、検出力を 80%、割付比を 1 : 1 とした際の必要症例数は、介入群及び対照群それぞれで 130 例であることから合計 260 例と設定された。本治験の症例の内訳は図 4 のとおりである。

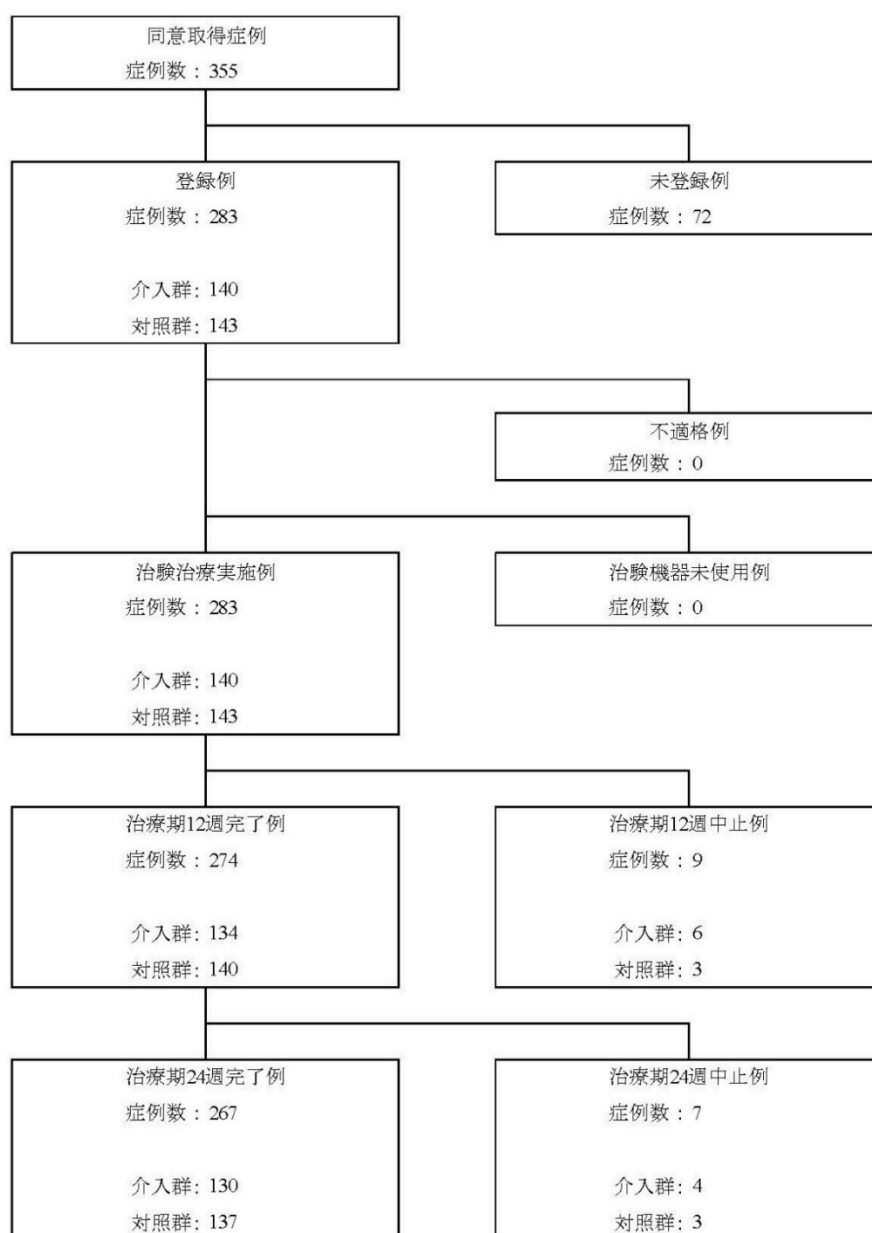


図 4 症例数の内訳

本治験の有効性解析対象集団は、全ての登録症例から、適格基準違反症例、割付後の有効性に関するデータがない症例を除いた Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団とした。FAS 解析対象集団から、有効性評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書逸脱例を除いた集団を Per Protocol Set (PPS) 解析対象集団とした。また、安全性解析対象集団である Safety Analysis Set (SAF 解析対象集団) は、本治験に登録され、治験治療を少なくとも 1 度以上実施した全ての症例とした。

本治験の SAF 解析対象集団は、登録された 283 例（介入群 140 例、対照群 143 例）であり、FAS 解析対象集団は 278 例（介入群 136 例（97.1%）、対照群 142 例（99.3%））、PPS 解析対象集団は FAS 解析対象集団と同一であった。なお、登録された症例で FAS 解析対象集団から除外された症例は、全て割付後に有効性に関するデータがない症例であった。解析対象集団の内訳は図 5 に示すとおりである。

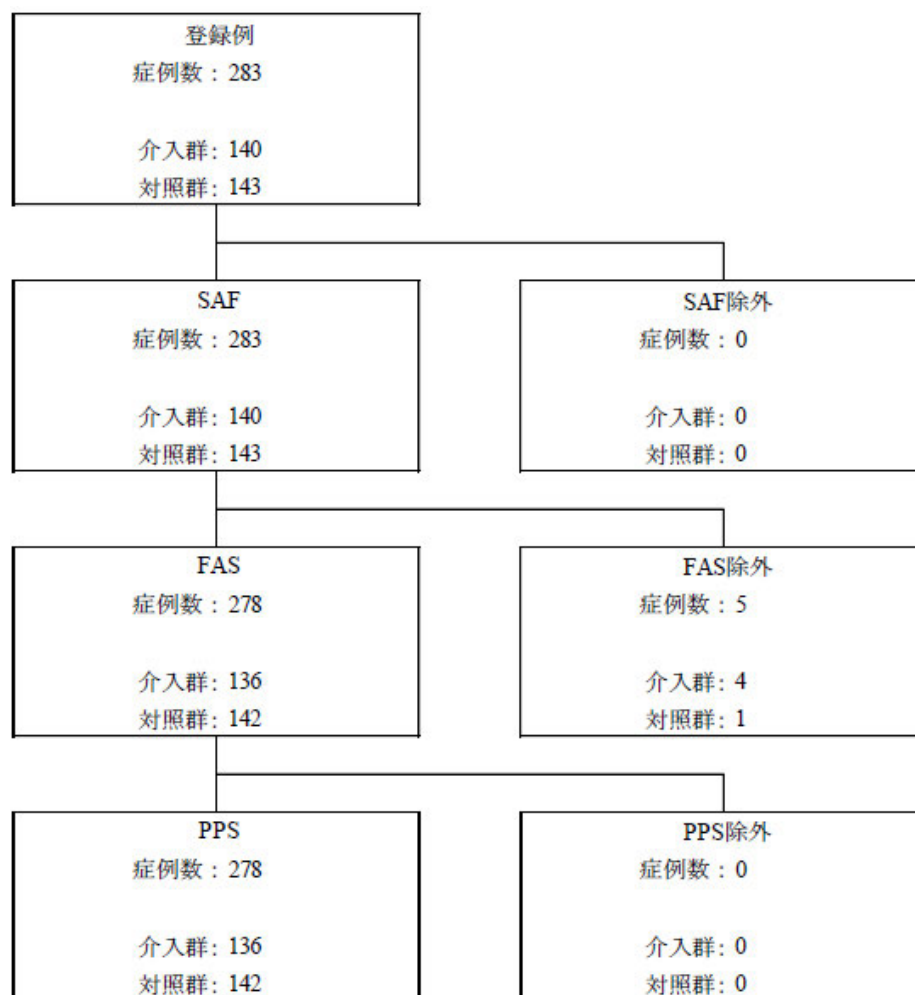


図 5 解析対象集団の内訳

(2) 患者背景

本治験における FAS 解析集団の患者背景は表 4 に示すとおりである。

表 4 FAS 解析集団の患者背景

項目	カテゴリ	介入群	対象群
症例数	-	136	142
年齢（歳）	平均値	50.0	49.2
	標準偏差	10.1	9.5
	最小値	20	20
	中央値	51.0	50.0
	最大値	70	73
性別	男性	90(66.2)	88(62.0)
	女性	46(33.8)	54(38.0)
喫煙歴	あり	82(60.3)	82(57.7)
	なし	54(39.7)	60(42.3)
現在の喫煙状況	あり	30(22.1)	31(21.8)
	なし	52(38.2)	51(35.9)
婚姻状況	既婚	94(69.1)	101(71.1)
	未婚	42(30.9)	41(28.9)
就労状況	就労している	119(87.5)	120(84.5)
	就労していない	17(12.5)	22(15.5)
初飲年齢（歳）	平均値	19.7	19.3
	標準偏差	2.5	2.0
	最小値	15	10
	中央値	20.0	20.0
	最大値	36	27
飲酒問題を自覚した年齢（歳）	<40	62(45.6)	63(44.4)
	40 ≤ <60	68(50.0)	72(50.7)
	≥ 60	6(4.4)	7(4.9)
飲酒問題を他者に指摘された年齢（歳）	<40	52(38.2)	51(35.9)
	40 ≤ <60	72(52.9)	80(56.3)
	≥ 60	12(8.8)	11(7.7)
アルコール依存症治療歴	あり	1(0.7)	2(1.4)
	なし	135(99.3)	140(98.6)
アルコール問題の家族歴	あり	17(12.5)	20(14.1)
	なし	119(87.5)	122(85.9)
アルコール依存症と診断した日から 本治験参加までの期間（日）	平均値	25.3	40.1
	標準偏差	4.0	178.4
	最小値	21	21
	中央値	26.0	27.5
	最大値	43	2151
Drinking Risk Level（DRL）	Very high	62(45.6)	64(45.1)
	High	74(54.4)	78(54.9)

(3) 試験結果

1) 主要評価項目

本治験は、対照群に対する介入群の HDD 数の減少に関する優越性を検証することを目的に実施された。主要評価項目は、登録から 12 週時点における HDD 数のベースラインから

の変化量が設定された。ベースライン及び治療期の HDD 数の要約統計量を表 5、HDD 数のベースラインから治療期 12 週までの変化量のモデル解析の結果を表 6 に示す。

HDD 数のベースラインから 12 週時点での変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、介入群で-12.237±0.698 日/4 週、対照群で-9.453±0.678 日/4 週、群間の調整済み平均値の差（95%信頼区間下限～上限）は-2.785 日/4 週（-4.666 日/4 週～-0.904 日/4 週）であり、介入群は対照群に対して有意な減少を示した（ $p=0.0038$ ）。

表 5 ベースライン及び治療期の HDD 数の要約統計量（日）

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン時	介入群	136	23.151	4.928	8.00	24.091	28.00
	対照群	142	23.133	4.713	10.00	24.367	28.00
治療期 4 週	介入群	134	15.509	8.915	0.00	15.691	28.00
	対照群	140	18.206	7.892	0.00	18.667	28.00
治療期 8 週	介入群	135	12.490	9.882	0.00	10.667	28.00
	対照群	139	15.674	8.844	0.00	16.000	28.00
治療期 12 週	介入群	133	10.478	9.424	0.00	8.615	28.00
	対照群	138	13.457	8.646	0.00	12.800	28.00
治療期 16 週	介入群	130	9.867	9.368	0.00	7.252	28.00
	対照群	135	12.293	8.744	0.00	10.000	28.00
治療期 20 週	介入群	132	9.207	9.051	0.00	6.500	28.00
	対照群	134	11.339	8.852	0.00	10.250	28.00
治療期 24 週	介入群	128	8.638	9.112	0.00	5.125	28.00
	対照群	136	10.360	8.694	0.00	9.000	28.00

表 6 HDD 数のベースラインから治療期 12 週時点での変化量に関するモデル解析結果

		ベースライン時 (n)	治療期 12 週 (n)	調整済み平均の 変化量	群間差
HDD 数 (日/4 週)	介入群	23.151 ± 4.928 (136)	10.478 ± 9.424 (133)	-12.237 ± 0.698	-2.785 (-4.666 ~ -0.904) $p=0.0038$
	対照群	23.133 ± 4.713 (142)	13.457 ± 8.646 (138)	-9.453 ± 0.678	

※固定効果として、時点、群、時点と群の交互作用、変量効果として、被験者個人、共変量として、性別、年齢、ベースライン時の HDD 数を指定した MMRM による解析を実施。

2) 副次評価項目

主な副次評価項目の結果の概要を以下に示す。

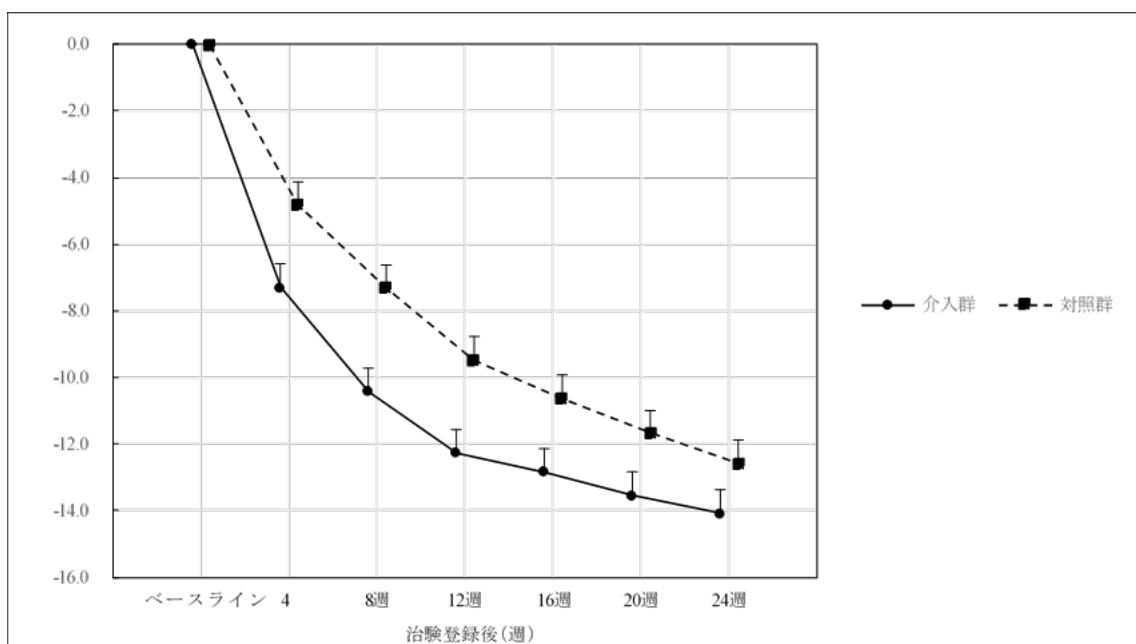
① HDD 数のベースラインから 24 週時点への変化量

表 7 HDD 数のベースラインから 24 週時点への変化量（日/4 週）

時点	介入群/対照群	被験者数	ベースラインからの変化量					
			調整済み 平均値	標準誤 差	群間の調整済み平 均値の差	95%信頼区間		p値
						下限	上限	
治療期4週	介入群	134	-7.296	0.711	-2.486	-4.401	-0.570	0.0111
	対照群	140	-4.811	0.690				

時点	介入群/対照群	被験者数	ベースラインからの変化量					
			調整済み 平均値	標準誤 差	群間の調整済み平 均値の差	95%信頼区間		p値
						下限	上限	
治療期8週	介入群	135	-10.422	0.710	-3.125	-5.039	-1.211	0.0014
	対照群	139	-7.297	0.690				
治療期12週	介入群	133	-12.271	0.711	-2.806	-4.723	-0.888	0.0042
	対照群	138	-9.465	0.691				
治療期16週	介入群	130	-12.853	0.714	-2.221	-4.146	-0.296	0.0238
	対照群	135	-10.632	0.693				
治療期20週	介入群	132	-13.550	0.714	-1.872	-3.800	0.057	0.0571
	対照群	134	-11.678	0.695				
治療期24週	介入群	128	-14.097	0.718	-1.506	-3.441	0.429	0.1269
	対照群	136	-12.591	0.696				

※固定効果として、時点、群、時点と群の交互作用、変量効果として、被験者個人、共変量として、性別、年齢、ベースライン時の HDD 数を指定した MMRM による解析を実施。



※固定効果として、時点、群、時点と群の交互作用、変量効果として、被験者個人、共変量として、性別、年齢、ベースライン時の HDD 数を指定した MMRM による解析を実施。

図 6 HDD 数のベースラインからの変化量の推移 (調整済み平均値 + 標準誤差)

② Total Alcohol Consumption (TAC) のベースラインから 12 週時点、24 週時点への変化量

表 8 ベースライン及び治療期の TAC (g/日)

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン時	介入群	136	88.250	30.285	40.69	82.475	222.25
	対照群	142	87.908	33.684	41.05	81.555	298.79
治療期4週	介入群	134	60.150	28.092	0.50	54.720	184.31
	対照群	140	69.751	29.066	28.48	65.105	199.70

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期8週	介入群	135	53.537	26.977	0.00	47.160	160.59
	対照群	139	62.281	27.981	16.80	56.070	198.23
治療期12週	介入群	133	48.422	28.471	0.00	42.530	158.56
	対照群	138	54.262	25.604	12.74	51.135	164.42
治療期16週	介入群	130	45.735	27.964	0.00	40.475	163.57
	対照群	135	50.051	23.291	0.00	46.080	144.37
治療期20週	介入群	132	43.164	27.101	0.00	38.850	147.89
	対照群	134	47.974	24.871	8.97	43.290	149.26
治療期24週	介入群	128	41.892	28.423	0.00	37.760	164.96
	対照群	136	44.799	23.890	4.35	41.805	145.60

表 9 TAC のベースラインからの 12 週時点への変化量 (g/日)

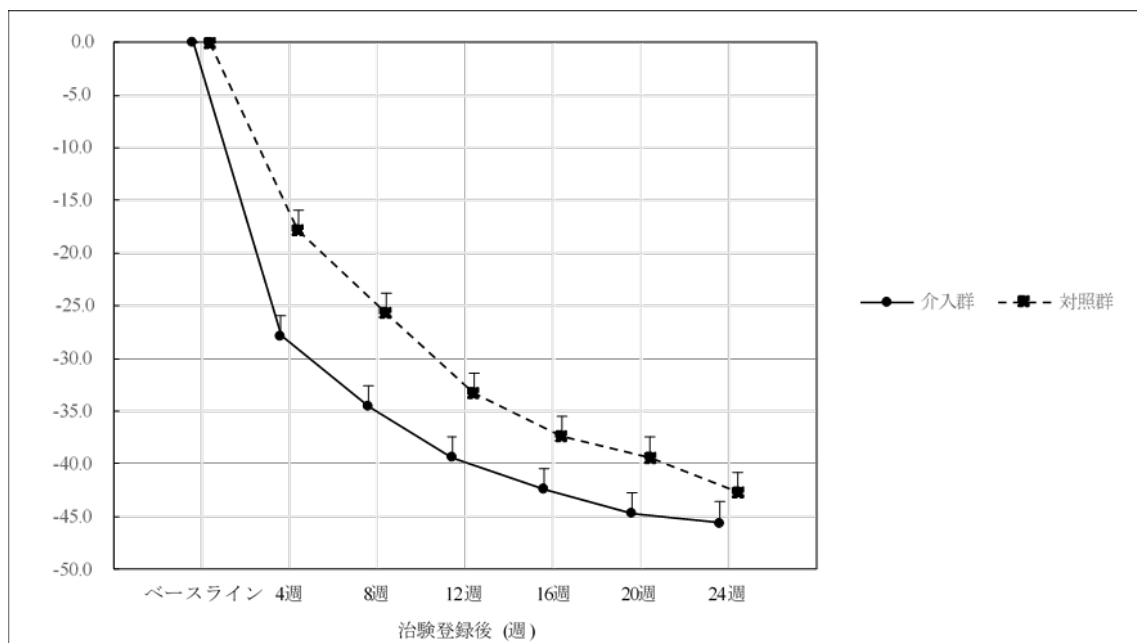
時点	介入群/ 対照群	被験者数	ベースラインからの変化量					
			調整済み平均 値	標準誤差	群間の調整済 み平均値の差	95%信頼区間		p 値
						下限	上限	
治療期 4 週	介入群	134	-27.860	1.902	-10.033	-15.138	-4.928	0.0001
	対照群	140	-17.827	1.845				
治療期 8 週	介入群	135	-34.555	1.899	-8.872	-13.972	-3.773	0.0007
	対照群	139	-25.683	1.844				
治療期 12 週	介入群	133	-39.399	1.904	-6.095	-11.209	-0.982	0.0196
	対照群	138	-33.304	1.848				

※固定効果として、時点、群、時点と群の交互作用、変量効果として、被験者個人、共変量として、性別、年齢、ベースライン時の TAC を指定した MMRM による解析を実施。

表 10 TAC のベースラインからの 24 週時点への変化量 (g/日)

時点	介入群/ 対照群	被験者 数	ベースラインからの変化量					
			調整済み平均 値	標準誤差	群間の調整済 み平均値の差	95%信頼区間		p 値
						下限	上限	
治療期 4 週	介入群	134	-27.867	1.959	-10.046	-15.312	-4.780	0.0002
	対照群	140	-17.821	1.902				
治療期 8 週	介入群	135	-34.565	1.956	-8.872	-14.134	-3.610	0.0010
	対照群	139	-25.693	1.901				
治療期 12 週	介入群	133	-39.400	1.960	-6.119	-11.389	-0.849	0.0230
	対照群	138	-33.281	1.903				
治療期 16 週	介入群	130	-42.369	1.966	-5.040	-10.327	0.247	0.0617
	対照群	135	-37.329	1.909				
治療期 20 週	介入群	132	-44.658	1.968	-5.287	-10.583	0.009	0.0504
	対照群	134	-39.371	1.913				
治療期 24 週	介入群	128	-45.596	1.978	-2.918	-8.232	2.396	0.2811
	対照群	136	-42.678	1.916				

※固定効果として、時点、群、時点と群の交互作用、変量効果として、被験者個人、共変量として、性別、年齢、ベースライン時の TAC を指定した MMRM による解析を実施。



※固定効果として、時点、群、時点と群の交互作用、変量効果として、被験者個人、共変量として、性別、年齢、ベースライン時の TAC を指定した MMRM による解析を実施。

図 7 Total Alcohol Consumption (TAC) の推移（調整済み平均値＋標準誤差）

③ HDD 数の有効率（12 週時点、24 週時点）

HDD 数が 4 日/4 週以下となった症例を有効例とした場合の HDD 数の有効率について、12 週時点及び 24 週時点の集計を表 11 及び表 12 に示す。

表 11 12 週時点における HDD 数の有効率

< 欠測値を補完していない FAS >

介入群/対照群	症例数	有効例数	有効率 (%)	Cochran-Mantel-Haenszel 検定			
				オッズ比	95%信頼区間		p 値
					下限	上限	
介入群	133	53	39.8	3.14	1.77	5.60	0.0001
対照群	138	25	18.1				

※性別、ベースラインの DRL を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施。

表 12 24 週時点における HDD 数の有効率

< 欠測値を補完していない FAS >

介入群/対照群	症例数	有効例数	有効率 (%)	Cochran-Mantel-Haenszel 検定			
				オッズ比	95%信頼区間		p 値
					下限	上限	
介入群	128	61	47.7	2.02	1.20	3.37	0.0069
対照群	136	43	31.6				

※性別、ベースラインの DRL を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施。

④ Response Low Drinking Risk Level (RLDRL) (12 週時点、24 週時点)

DRL が Low 以下となった RLDRL の例数とその割合について、12 週時点及び 24 週時点の集計を表 13 に示す。

表 13 12 週時点及び 24 週時点における Response Low Drinking Risk Level

	介入群/対照群	症例数	RLDRL 例数	割合 (%)	Cochran-Mantel-Haenszel 検定			
					オッズ比	95%信頼区間		p 値
						下限	上限	
12 週時点	介入群	133	39	29.3	2.23	1.20	4.13	0.0099
	対照群	138	22	15.9				
24 週時点	介入群	128	51	39.8	1.39	0.82	2.36	0.2197
	対照群	136	44	32.4				

※性別、ベースラインの DRL を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施。

⑤ アプリ利用状況

介入群における治療期のアプリ利用状況の要約統計量を表 14 に示す。アプリの起動日数（平均値±標準偏差）（起動割合）は治療期 12 週で 21.677±6.983 日/4 週（77.4%）、治療期 24 週で 19.841±7.776 日/4 週（70.9%）であった。

表 14 アプリの利用状況（介入群のみ）

	項目※	要約統計量					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期 4 週	アプリ起動回数（回）	134	155.836	93.500	17.00	142.667	455.00
	アプリ起動日数（日）	134	24.462	4.985	5.00	27.000	28.00
	当日中の飲酒記録入力割合（%）	134	69.7	30.4	3	82.0	100
	翌日までの飲酒記録入力割合（%）	134	91.2	17.0	17	100.0	100
	の の入力回数（回）	134	39.988	16.742	0.00	47.000	56.00
	の をチェックした回数（回）	134	28.209	31.376	0.00	19.500	161.00
	の の実施回数（回）	134	10.886	13.964	0.00	5.000	85.00
	の の実施回数（回）	134	1.954	4.428	0.00	0.000	35.00
治療期 8 週	アプリ起動回数（回）	135	125.180	92.183	13.00	107.000	635.00
	アプリ起動日数（日）	135	22.760	6.505	1.08	26.000	28.00
	当日中の飲酒記録入力割合（%）	135	63.1	33.3	0	72.0	100
	翌日までの飲酒記録入力割合（%）	135	84.9	22.8	7	96.0	100
	の の入力回数（回）	135	37.844	19.064	0.00	48.125	56.00
	の をチェックした回数（回）	135	28.276	39.495	0.00	16.000	193.00
	の の実施回数（回）	135	9.125	12.158	0.00	4.667	66.00
	の の実施回数（回）	135	2.324	5.318	0.00	0.000	37.00
治療期 12 週	アプリ起動回数（回）	133	114.405	107.299	4.00	88.000	971.00
	アプリ起動日数（日）	133	21.677	6.983	1.33	24.267	28.00
	当日中の飲酒記録入力割合（%）	133	59.8	34.5	0	67.0	100
	翌日までの飲酒記録入力割合（%）	133	82.7	23.8	4	96.0	100
	の の入力回数（回）	133	36.588	20.415	0.00	46.308	56.00
	の をチェックした回数（回）	133	29.258	42.085	0.00	11.200	221.33
	の の実施回数（回）	133	8.353	11.466	0.00	4.000	60.15
	の の実施回数（回）	133	2.363	5.065	0.00	0.000	30.07

	項目※	要約統計量					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期 16 週	アプリ起動回数（回）	130	102.678	103.208	8.56	81.880	987.00
	アプリ起動日数（日）	130	21.538	7.065	1.33	24.000	28.00
	当日中の飲酒記録入力割合（％）	130	59.6	34.9	0	71.0	100
	翌日までの飲酒記録入力割合（％）	130	82.0	24.7	4	96.0	100
	の の入力回数（回）	130	36.230	21.155	0.00	46.684	56.00
	の をチェックした回数（回）	130	33.545	50.576	0.00	16.061	315.00
	の の実施回数（回）	130	1.329	2.898	0.00	0.000	20.00
	の の実施回数（回）	130	0.425	1.811	0.00	0.000	18.00
治療期 20 週	アプリ起動回数（回）	132	95.700	95.570	6.40	77.300	953.00
	アプリ起動日数（日）	132	21.017	7.005	3.00	23.346	28.00
	当日中の飲酒記録入力割合（％）	132	57.8	34.4	0	63.0	100
	翌日までの飲酒記録入力割合（％）	132	81.2	25.8	7	95.0	100
	の の入力回数（回）	132	35.965	21.053	0.00	46.000	56.00
	の をチェックした回数（回）	132	34.072	51.960	0.00	15.500	316.00
	の の実施回数（回）	132	1.085	3.174	0.00	0.000	15.00
	の の実施回数（回）	132	0.412	1.812	0.00	0.000	13.00
治療期 24 週	アプリ起動回数（回）	128	82.431	58.474	4.00	70.350	295.00
	アプリ起動日数（日）	128	19.841	7.776	0.93	21.373	28.00
	当日中の飲酒記録入力割合（％）	128	51.7	35.5	0	53.0	100
	翌日までの飲酒記録入力割合（％）	128	76.8	29.0	3	92.5	100
	の の入力回数（回）	128	33.423	21.972	0.00	43.038	56.00
	の をチェックした回数（回）	128	28.821	42.522	0.00	12.067	209.00
	の の実施回数（回）	128	0.712	2.580	0.00	0.000	16.00
	の の実施回数（回）	128	0.383	1.894	0.00	0.000	14.40

※ 当日中の飲酒記録入力割合、翌日までの飲酒記録入力割合を除き、28 日あたりの日数や回数を出力。

3) 有害事象

SAF 解析対象集団は介入群 140 例、対照群 143 例であった。登録から治験完了又は中止までに本治験で発生した有害事象の概要を表 15 に示す。

全ての有害事象について、介入群では 140 例中 46 例（32.9%）で発現し、発現件数は 73 件であった。対照群では 143 例中 48 例（33.6%）で発現し、発現件数は 75 件であった。重篤な有害事象について、介入群では 140 例中 2 例（1.4%）で発現し、肺炎及び腱断裂が介入群で各 1 例（0.7%）であったが、対照群で発現はなかった。本品の中止に至った有害事象について、介入群では 140 例中 1 例（0.7%）で既往症（双極性障害）の悪化が発現し、治験中止時においても未回復であったが、対照群で発現はなかった。なお、全ての有害事象において本品との因果関係は否定された。

表 15 有害事象の概要

	介入群（症例数=140）		対照群（症例数=143）	
	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)
有害事象	73	46 (32.9)	75	48 (33.6)
重篤な有害事象	2	2 (1.4)	0	0 (0.0)
被験機器の中止に至った有害事象	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)

4) 不具合

本治験で発現した不具合の概要を表 16 に示す。介入群では 140 例中 24 例（17.1%）で発現し、発現件数は 26 件であり、対照群では 143 例中 4 例（2.8%）で発現し、発現件数は 4 件であった。発現した不具合は全て予測不可能な不具合であった。また、健康被害発生のおそれがある不具合の発現はなかった。内訳は表 17 のとおりである。

表 16 本治験で発現した不具合の概要

	介入群（症例数=140）		対照群（症例数=143）	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
不具合	26	24（17.1）	4	4（2.8）
重篤な健康被害発生のおそれのある不具合	0	0（0.0）	0	0（0.0）
予測不可能な不具合	26	24（17.1）	4	4（2.8）
健康被害発生のおそれのある不具合	0	0（0.0）	0	0（0.0）

表 17 発現した不具合の内訳

不具合名	介入群（症例数=140）		対照群（症例数=143）	
	発現件数	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）
アプリケーションプログラムの問題※1	9	9（6.4）	4	4（2.8）
アプリケーションプログラムがフリーズし、機能しなくなる※2	9	9（6.4）	0	0（0.0）
プログラム又はアルゴリズム実行の問題※3	2	2（1.4）	0	0（0.0）
コンピュータオペレーティングシステムの問題	2	2（1.4）	0	0（0.0）
不適切又は間違った手順又は方法	4	4（2.9）	0	0（0.0）
合計	26	24（17.1）	4	4（2.8）

※1 患者アプリ画面遷移の不具合や、患者アプリと医師アプリとのデータの連携ができない、など。アプリの修正（バージョンアップ）やデータの再入力などで対応。

※2 医師アプリでの不具合。画面の再読み込み等で対応。

※3 医師アプリでデータ入力時にエラーが出る不具合。

<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審査を行った。

- (1) 本治験の試験計画について
- (2) 本品の有効性及び安全性
- (3) 臨床的位置づけについて

(1) 本治験の試験計画について

1) 対象患者について

総合機構は、本治験における対象患者について、以下のよう考える。

診断治療手引きや治療マニュアルにおけるアルコール依存症の診断には、WHO が作成した ICD-10 の診断基準が用いられている。ICD-10 の診断基準では、各診断項目のうち、過去

1 年間に 3 項目以上が同時に 1 か月以上継続するか、又は繰り返し出現した場合にアルコール依存症と診断するとされている。また、飲酒量低減治療が選択可能な患者は、以下の基準に該当しない場合であることが示されている。

- 入院による治療が必要な患者
- 飲酒に伴って生じる問題が重篤で社会・家庭生活が困難な患者
- 臓器障害が重篤で飲酒により生命に危機があるような患者
- 現在、緊急の治療を要するアルコール離脱症状（幻覚、けいれん、振戦せん妄等）のある患者
- 断酒を希望する患者

本治験の選択基準には、ICD-10 の診断基準を用いてアルコール依存症と診断された患者であり、かつ上述の基準に該当しない患者、すなわち飲酒量低減治療が選択可能な患者が設定された。本品は、飲酒量低減治療を行う患者に対して補助的に使用される製品であることから、本治験における評価対象と本品の適応対象は一致している。したがって、本治験における対象患者への評価により本品の適応対象に対する評価を行うことについて特段の懸念はないと総合機構は判断した。

2) 主要評価項目及び評価期間について

申請者は、本品の主要評価項目及び評価期間について、以下のように説明している。

HDD 数は、短期的な害（脳卒中、事故、外傷等）、及び長期的な害（死亡等）の双方との相関が認められており、4 週あたりの HDD 数が 2 日減少することで、死亡率のハザード比は 0.05 減少することが報告されている⁶。また、主要評価項目である HDD 数のベースラインから 12 週時点への変化量は、European Medicines Agency（EMA）においても、アルコール依存症に対する治療法の有効性を評価する指標として認められている^{7,8}。これらの理由に加えて、本品は[REDACTED]ことで、多量飲酒の減少を促すよう設計されており、HDD 数の変化量は本品の効果を評価する上で、適切な指標と考える。

また、治療マニュアルでは、一般医療機関における飲酒量低減治療薬の効果判定を 3 か月ごとに行い、治療成功の場合には同様の治療を継続し、治療不成功の場合には専門医療機関に紹介を検討することとしている。これを踏まえて、本治験では主要評価項目である HDD 数のベースラインからの変化量の評価時点を 12 週と設定した。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性

1) 有効性について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明している。

HDD 数のベースラインから 12 週時点への変化量（調整済み平均値±標準誤差）は介入群で -12.237 ± 0.698 日/4 週、対照群で -9.453 ± 0.678 日/4 週、群間の調整済み平均値の差は -2.785 日/4 週（95%信頼区間 -4.666 日/4 週～ -0.904 日/4 週）であり、介入群は対照群に対して有意な減少を示し（ $p=0.0038$ ）、本品の優越性が確認された。TAC に関しても、ベースラインから 12 週時点への変化量（調整済み平均値±標準誤差）は介入群で -39.399 ± 1.904 g/日、対照群で -33.304 ± 1.848 g/日、群間の調整済み平均値の差は -6.095 g/日（95%信頼区間 -11.209 g/日 ～ -0.982 g/日）であり（ $p=0.0196$ ）、本品の有効性を支持する結果であった。また、24 週時点への変化量も、HDD 数については -14.097 ± 0.718 日/4 週、TAC については -45.596 ± 1.978 g/日であり、HDD 数及び TAC の低下持続が確認されている。

また、治療マニュアルでは、治療効果の判定における成功の目安の一つとして、DRL（本治験における RLDRL）が Low（男性では 1 日平均 40g 以下、女性では 1 日平均 20g 以下）となることとされている。12 週時点での RLDRL についても、介入群で 29.3%、対照群で 15.9%、オッズ比 2.23（95%信頼区間 1.20～4.13）であり、対照群に対して介入群は有意に RLDRL が高かった（ $p=0.0099$ ）。RLDRL に関しては 12 週時点で 29.3%、24 週時点では 39.8% であり、達成者の割合が増加していた。

総合機構は、本治験における各日の純アルコール摂取量は、被験者のアプリによる記録を基にしていることから、本品の有効性を適切に判断することを前提に、被験者の申告に基づく評価の適切性及びその他の客観的指標に基づく評価との整合性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

主要評価項目である HDD 数の算出に使用した飲酒量は、被験者が患者アプリに入力した飲酒記録のみではなく、被験者が来院した際に検査者とカレンダーを確認しながら、曜日、祝祭日、個人的な休日・イベントを基に、過去を振り返り飲酒量を測定する手法（Timeline Follow Back。以下「TLFB」という。）を用いて修正された飲酒量を用いた。当該手法は、EMA のアルコール依存症治療薬開発ガイドラインでも推奨されている。また、本邦でのアルコール飲酒量低減治療薬の治験の主要評価項目や通常診療においても用いられており、一定の信頼性がある手法である。なお、TLFB を実施する前に、マニュアルを含めた教育資料を用いて、治験実施医療機関に対して教育を行い、測定されたデータの信頼性の確保に努めた。

また、副次評価項目で収集した肝機能に関する臨床検査値である AST、ALT 及び γ -GTP の結果を確認すると、治療期 12 週及び治療期 24 週において介入群の方が低い傾向がみられた（表 18～表 23）。ベースラインからの変化量についても対照群に比較して介入群でより悪化が抑えられ、肝機能が改善している傾向が確認されており、飲酒量低減治療を支援する本品の有効性を支持するものと考えられる。

表 18 ベースライン及び治療期の AST (U/L)

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン	介入群	136	26.9	12.6	13	24.0	103
	対照群	142	28.6	19.4	13	24.0	177
治療期12週	介入群	133	25.3	9.8	14	23.0	73
	対照群	138	28.9	21.0	15	23.0	158
治療期24週	介入群	128	26.7	13.7	12	24.0	112
	対照群	136	32.2	25.7	14	23.5	147

表 19 AST のベースラインから 12 週時点及びベースラインから 24 週時点への変化量

	介入群/ 対照群	被験者 数	一般化線形モデル						
			最小二乗 平均	標準誤差	群間差の 推定値	標準誤差	95%信頼区間		p値
							下限	上限	
ベースラ インから 12 週	介入群	133	-1.1	0.8	-1.9	1.2	-4.2	0.4	0.0971
	対照群	138	0.8	0.8					
ベースラ インから 24 週	介入群	128	0.2	1.4	-3.9	1.9	-7.6	-0.1	0.0441
	対照群	136	4.0	1.3					

※因子として、介入群/対照群別、共変量として、性別、年齢、ベースラインの血液検査各項目の値を指定。

表 20 ベースライン及び治療期の ALT (U/L)

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン	介入群	136	23.6	13.1	8	20.0	82
	対照群	142	25.1	18.5	6	20.0	153
治療期12週	介入群	133	22.9	14.0	8	19.0	97
	対照群	138	25.0	18.3	6	18.0	92
治療期24週	介入群	128	23.7	15.8	7	20.0	148
	対照群	136	28.0	26.3	7	19.0	178

表 21 ALT のベースラインから 12 週時点及びベースラインから 24 週時点への変化量

	介入群/ 対照群	被験者 数	一般化線形モデル						
			最小二乗 平均	標準誤差	群間差の 推定値	標準誤差	95%信頼区間		p値
							下限	上限	
ベースラ インから 12週	介入群	133	-0.3	0.9	-0.9	1.3	-3.5	1.7	0.5037
	対照群	138	0.5	0.9					
ベースラ インから 24週	介入群	128	0.4	1.4	-2.8	2.0	6.7	1.1	0.1646
	対照群	136	3.2	1.4					

※因子として、介入群/対照群別、共変量として、性別、年齢、ベースラインの血液検査各項目の値を指定。

表 22 ベースライン及び治療期の γ -GTP (U/L)

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン	介入群	136	73.6	85.1	12	44.0	464
	対照群	142	75.3	88.7	12	42.0	499

時点	介入群/対照群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期12週	介入群	133	63.5	97.7	11	40.0	792
	対照群	138	74.1	109.1	10	38.0	717
治療期24週	介入群	128	65.5	86.5	11	44.5	662
	対照群	136	76.8	113.8	11	40.0	799

表 23 γ -GTP のベースラインから 12 週時点及びベースラインから 24 週時点への変化量

	介入群/ 対照群	被験者 数	一般化線形モデル						p値
			最小二乗 平均	標準誤差	群間差の 推定値	標準誤差	95%信頼区間		
							下限	上限	
ベースラ インから 12週	介入群	133	-4.7	4.6	-4.5	6.5	-17.3	8.4	0.4934
	対照群	138	-0.2	4.6					
ベースラ インから 24週	介入群	128	-4.0	5.1	-5.4	7.2	-19.5	8.7	0.4546
	対照群	136	1.4	5.0					

※因子として、介入群/対照群別、共変量として、性別、年齢、ベースラインの血液検査各項目の値を指定。

総合機構は、以下のように考える。

本治験は、非盲検下で実施されているため、治験において確認された有効性には、患者が医師等から注目されることで相手への期待に応えようと行動を変化させ、結果的に症状が改善する現象であるホーソン効果等が含まれる可能性は否定できない。ただし、実践目標管理、セルフモニタリングや結果の表示といった機能は、患者の ██████████ ██████████ に貢献するため、本品が有効性を発揮する機序の一部と考えられる。なお、HDD 数は ██████████ から算出されていることを踏まえると、原則としてホーソン効果やプラセボ効果の影響も考慮し、治験を計画すべきである。一方、対照群では飲酒記録機能のみのアプリが使用され、セルフモニタリングが実施されており、一定の改善効果が期待される保守的な対照群に対する優越性が示されたことを踏まえると、介入群において一定の意義のある改善が生じていると考えられる。以上を踏まえて、専門協議での議論も踏まえ、非盲検下で実施された本治験結果から本品の有効性を評価することは受入れ可能と判断した。

また、本治験では、介入群において HDD 数のベースラインから 12 週時点への変化量が対照群に対して有意に減少している。また、副次評価項目における TAC のベースラインから 12 週時点での変化量や RLDRL、肝機能検査の結果についても、主要評価項目と同様に、対照群と比べ介入群において改善等が認められ、本治験において一貫した結果が示されている。

専門協議での議論も踏まえ、飲酒量低減治療において実施される心理社会的治療を支援する位置づけで使用する本品の有効性は示されたと判断した。

2) 安全性について

総合機構は、SAF 解析対象集団 283 例（介入群 140 例、対照群 143 例）における有害事象発現割合が、介入群で 32.9%、対照群で 33.6%であり、全ての有害事象について本品との因果関係が否定されていること、及び不具合発現割合は介入群で 17.1%であったが、健康被害の発生のおそれがある不具合の発現はなかったことから、本品の安全性に問題はないと判断した。

3) 長期使用における有効性及び安全性について

本品は、アルコール依存症に関する心理社会的治療の内容等に関する学習を■■■まで実施した後は、セルフモニタリングや実践目標管理を繰り返すことで有効性を発揮するように設計されているため、製造販売後には長期にわたり継続的に使用されることが想定される。総合機構は、長期使用された場合の本品の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

患者アプリのコンテンツは、[] []までにひととおりの学習を終えた後は、セルフモニタリングと個別化された実践目標提案に基づいた取組みを繰り返すこととしている。加えて、本品が補助する心理社会的治療は、目標を立て、[] []を促すことを通じて飲酒量低減効果を発揮するものである。なお、本品の使用対象者は、飲酒量低減が目標になり得るアルコール依存症患者であり、定期的な来院時に医師がその範囲にあることの確認を徹底すること、及び長期間医師の診療を受けていない場合、患者アプリは使用がロックされる運用となっていることから、長期間の使用継続は可能である。

総合機構は、以下のように考える。

12 週から 24 週時点の HDD 数と TAC の変化量に関する介入群と対照群の群間差は、12 週までの群間差よりも小さい。本結果からは一定の有効性を発揮する可能性は示唆されているものの、本品を長期間使用した場合、本品を使用した心理社会的治療と比較して、心理社会的治療を単独で実施した場合よりも、高い効果を維持し続けると考えることには懸念が残る。一方で、本品を用いたことで早期に減酒が達成され、その効果が維持されたととらえることもできる。診療治療の手引きでは、心理社会的治療について「患者が依存症という病気を学び、治療の意義を理解し、患者個々のペースでお酒に対する考え方や飲み方を見直していく過程を医療従事者がサポートします。心理社会的治療はアルコール依存症の治療を継続するためにとっても重要な役割を果たします。」とあり、治療の継続性が重要とされている。本品はアルコール依存症に関する心理社会的治療の内容等に関する学習を 12 週までに終了することから、治療期 12 週以降はそれまでに得た知識や考え方にに基づき、治療期 12 週までに達成した飲酒量低減を維持し、更に改善することが重要である。12 週以降も本品

が提供するセルフモニタリング機能と実践目標管理機能は、医療従事者による心理社会的治療の継続を支援するための機能であり、これらの機能は治療期 24 週以降も継続的に使用が必要な機能と考える。治療期 24 週までに安全性に問題がないことから、専門協議での議論も踏まえ、本品を用いた治療期間について制限する必要はないと判断した。

(3) 臨床的位置づけについて

1) 使用目的又は効果について

総合機構は、以下のように考える。

本治験における介入群は、飲酒量低減治療マニュアルに記載された手順に従った心理社会的治療に加えて、本品を使用する群とされ、当該患者における有効性及び安全性が示されたことから、専門協議の議論を踏まえ、本品は心理社会的治療を支援する医療機器と位置づけることが適切であり、以下の使用目的又は効果で承認することが妥当と判断した。

【使用目的又は効果】

アルコール依存症患者の飲酒量低減治療補助

2) 使用施設及び使用者について

申請者は、本品の使用施設及び使用者について、以下のように説明している。

本品は、アルコール依存症患者への治療を専門医療機関に限らず提供できるようにすることもコンセプトとして開発された。当該コンセプトを踏まえ、本治験では治験責任医師、治験分担医師の診療科や認定医資格、専門医資格の制限は設けず、定めた研修のみ受講することを条件とした。受講を定めた研修は、以下の 2 つであり、両研修の受講を必須とした。

- ・ 「アルコール依存症の診断と治療に関する e-ラーニング研修」ⁱⁱⁱ 又は久里浜医療センターが主催する「アルコール依存症臨床医等研修」
- ・ アルコール依存症の診療を専門とする内科、精神科の医師と株式会社 CureApp が共同で開発した本品を適正使用するための研修

市販後もこれらと同等のアルコール依存症治療に関する研修及び治療補助アプリを用いた診療に関する研修を受講することで、専門医療機関や専門医でなくとも本品の使用は可能と考える。

総合機構は、以下のように考える。

治験において、専門医療機関や専門医によらず、本品が想定する環境下で本品の有効性及び安全性が示されていることから、専門協議の議論を踏まえ、申請者の対応に異論はない。なお、診断治療ガイドライン、診断治療の手引き及び治療マニュアルでは、専門医療機関以

ⁱⁱⁱ 一般社団法人日本アルコール・アディクション医学会及び一般社団法人日本肝臓学会が主催するもの。

外での飲酒量低減治療が想定され、治療に伴う問題への対処方法や専門医療機関に紹介すべき状況等についても示されており、専門医療機関との連携することが重要とされている。本品を使用した飲酒量低減治療においても、専門医療機関への受診機会の逸失等がないように本品使用施設に対して、必要に応じて専門医療機関との連携を図るように併せて注意事項等情報上で注意喚起をする必要があると考える。

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＞

本品の安全性について、製造販売後に想定される本品の使用方法に近い状況で実施された治験において、本品に起因する安全性を疑う事象は生じておらず、特段の懸念は存在しない。以上より、使用成績評価の対象とならないとして、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、本品が想定する患者及び医師が参加する治験が実施され、本品との因果関係が否定できない有害事象は認められなかったこと、長期間医師の診療を受けていない場合患者アプリは使用がロックされる運用となっていること、及び医師の指導下での使用が徹底されることから、製造販売後において、本品に起因する安全性上の懸念は大きくないと考える。新たに評価すべき事項は想定されないことから、専門協議の論点も踏まえ、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、アルコール依存症の飲酒量低減治療が適応となる患者に対して使用されるプログラムである。本品の審査における主な論点は、(1)本品の有効性及び安全性について、及び(2)本品の臨床的位置づけについてであり、専門協議の議論も踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

本治験により、アルコール依存症の飲酒量低減治療が適応となる患者に対して、本品を補助的に使用することで、飲酒量低減効果が示された。安全性については、本品との因果関係が否定できない有害事象は認められず、また健康被害の発生のおそれがある不具合の発現はなかったことから、特段の懸念はないと判断した。

また、本品が提供するセルフモニタリング機能と実践目標管理機能は、心理社会的治療の継続を支援するための機能であり、これらの機能は飲酒量低減治療を継続する上で必要な機能であり、本治験において安全性に特段の懸念がないことから、本品を用いた治療期間を制限する必要はないと判断した。

(2) 臨床的位置づけについて

本治験により、アルコール依存症の飲酒量低減治療が適応となる患者に対して、飲酒量低減治療マニュアルに記載された手順に従った心理社会的治療を支援することで、一定の有効性と安全性が示されたことから、本品は心理社会的治療を支援する医療機器と位置づけることが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

アルコール依存症患者の飲酒量低減治療補助

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、使用成績評価の指定は、不要と判断する。

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 一般社団法人 日本アルコール・アディクション医学会, 日本アルコール関連問題学会. 新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに基づいたアルコール依存症の診断治療の手引き【第1版】.2018
- ² Osaki Y、 Kinjo A、 Higuchi S, Matsumoto H、 Yuzuriha T、 Horie Y、 et al.Prevalence and Trends in Alcohol Dependence and Alcohol Use Disorders in Japanese Adults; Results from Periodical Nationwide Surveys. *Alcohol Alcohol*. 2016 Jul;51(4):465-73.
- ³ 樋口進, 齋藤利和, & 湯本陽介. 新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン.2018
- ⁴ Kiluk BDC, Buck MB, Devore KA, Frankforter TL, LaPaglia DM, Muvvala SB, Carroll KM.Nich. Randomized clinical trial of computerized and clinician-delivered CBT in comparison with standard outpatient treatment for substance use disorders: primary within-treatment and follow-up outcomes. *American Journal of Psychiatry*. 2018 Sep 1;175(9): 853-63.
- ⁵ 一般社団法人 日本アルコール・アディクション医学会, 日本アルコール関連問題学会, 一般社団法人, 一般社団法人 日本肝臓学会, 一般財団法人 日本消化器病学会, 一般社団法人 日本プライマリ・ケア連合学会. 飲酒量低減治療マニュアル ポケット版【第1版】.2019
- ⁶ Plunk AD, Syed-Mohammed H, Cavazos-Rehg P, Bierut LJ, Grucza RA. Alcohol consumption, heavy drinking, and mortality: rethinking the j-shaped curve. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Feb;38(2):471-8.
- ⁷ European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMEA/CHMP/EWP/20097/2008. 2010;.
- ⁸ Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, et al. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Nov;73(11):697-706.