

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7538249号
(P7538249)

(45)発行日 令和6年8月21日(2024.8.21)

(24)登録日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(51)国際特許分類

F I

G 1 6 H 80/00 (2018.01)

G 1 6 H 80/00

G 1 6 H 20/30 (2018.01)

G 1 6 H 20/30

請求項の数 13 (全72頁)

(21)出願番号	特願2022-566175(P2022-566175)	(73)特許権者	522154607
(86)(22)出願日	令和3年4月29日(2021.4.29)		エスアルファセラピューティクス, イン
(65)公表番号	特表2023-523634(P2023-523634		コーポレーテッド
	A)		大韓民国, 0 6 6 2 8 ソウル ソチョー
(43)公表日	令和5年6月6日(2023.6.6)		グ カンナムーデロ 3 1 1 2 階
(86)国際出願番号	PCT/KR2021/005448	(74)代理人	100079108
(87)国際公開番号	WO2021/221479		弁理士 稲葉 良幸
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)	(74)代理人	100109346
審査請求日	令和4年11月14日(2022.11.14)		弁理士 大貫 敏史
(31)優先権主張番号	63/017,413	(74)代理人	100117189
(32)優先日	令和2年4月29日(2020.4.29)		弁理士 江口 昭彦
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100134120
	米国(US)		弁理士 内藤 和彦
(31)優先権主張番号	63/051,358	(72)発明者	チェ・スンウン
(32)優先日	令和2年7月13日(2020.7.13)		大韓民国 0 6 6 2 8 ソウル ソチョーグ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗ウイルス性デジタルデバイス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験者の免疫系 (i m m u n e s y s t e m o f a s u b j e c t) を維持、最適化または強化する方法であって、
被験者の電子デバイスに、第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュール (v a g a l n e r v e s t i m u l a t i o n m o d u l e) が生成する画面を表示するステップを含み、

前記第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールそれぞれは、前記被験者が従うべき一つ以上の第1課題を生成し、
前記第1課題は、前記被験者の前記免疫系における、T細胞ブースティング、B細胞成熟およびI g A 分泌、ナチュラルキラー (N K) 細胞動員、並びに、抗体生成の刺激のうちの少なくとも1つを引き起こす、

被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

【請求項2】

前記被験者の前記電子デバイスに、第2運動モジュールおよび第2迷走神経刺激モジュールの生成する画面を表示するステップをさらに含み、前記第2運動モジュールおよび第2迷走神経刺激モジュールそれぞれは、一つ以上の第2課題を生成し、

前記電子デバイスは、(i) 前記第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールの第1課題に対する前記被験者の遵守度 (a d h e r e n c e) を感知するセンサを含み、(i i) 前記遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信し、また、(i i i) 前

記遵守度情報に基づいて、前記サーバから前記一つ以上の第2課題を受信する、請求項1に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

【請求項3】

前記第1迷走神経刺激モジュールは、視覚（s i g h t）、聴覚（s o u n d）、触覚（t o u c h）、味覚（t a s t e）および嗅覚（s m e l l）に関する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を生成する、請求項1に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

【請求項4】

前記第2迷走神経刺激モジュールは、視覚（s i g h t）、聴覚（s o u n d）、触覚（t o u c h）、味覚（t a s t e）および嗅覚（s m e l l）に関する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を生成する、請求項2に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

10

【請求項5】

前記第1迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を生成し、また、前記視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系（a u t o n o m i c n e r v o u s s y s t e m）を刺激するために、一つ以上の絵（f i g u r e）を見るための一つ以上の課題を含む、請求項3に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

【請求項6】

前記第2迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を生成し、また、前記視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系（a u t o n o m i c n e r v o u s s y s t e m）を刺激するために、一つ以上の絵（f i g u r e）を見るための一つ以上の課題を含む、請求項4に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

20

【請求項7】

前記第1迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を生成し、また、前記触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、呼吸速度（r a t e o f b r e a t h i n g）を制御するための一つ以上の課題を含む、請求項1、3および5のいずれか一項に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

【請求項8】

前記第2迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を生成し、また、前記触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、呼吸速度（r a t e o f b r e a t h i n g）を制御するための一つ以上の課題を含む、請求項2、4および6のいずれか一項に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

30

【請求項9】

前記センサは、タッチセンサを含み、また、前記被験者は、前記タッチセンサを使用して、前記電子デバイスに前記遵守度情報を提供する、請求項2に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

【請求項10】

前記センサは、モーションセンサ（m o t i o n s e n s o r）または加速度計（a c c e l e r o m e t e r）を含み、また、前記電子デバイスは、前記モーションセンサまたは前記加速度計を使用して、前記遵守度情報を検出する、請求項2に記載の被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法。

40

【請求項11】

被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのシステムであって、

前記被験者の免疫系を維持、最適化または強化するための、第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールを含むデジタルアプリケーションを実行させるように構成された電子デバイスと、

前記デジタルアプリケーションから受信した情報に基づいて、前記被験者の免疫系を維持、最適化または強化するための治療を処方するための一つ以上の業務を行うために一つ

50

以上のオプションをヘルスケア提供者に提供するように構成されたヘルスケア提供者ポータルと、

前記ヘルスケア提供者による前記システムに対するアクセスを管理するための一つ以上の業務を行うために、一つ以上のオプションを前記システムの管理者に提供するように構成された管理ポータル (administrative portal) とを含む、被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのシステム。

【請求項 1 2】

免疫系の維持、最適化または強化を要する被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのコンピューティングシステムであって、

前記被験者に、第 1 運動モジュールおよび第 1 迷走神経刺激モジュールの生成する画面を表示するように構成されたディスプレイであって、前記第 1 運動モジュールおよび第 1 迷走神経刺激モジュールそれぞれは、前記被験者が従うべき一つ以上の第 1 課題を生成する、ディスプレイと、

前記第 1 課題に対する前記被験者の遵守度を感知するセンサと、

前記遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信するように構成された送信機と、

前記サーバから、前記遵守度情報に基づく一つ以上の第 2 課題を受信するように構成された受信機と、を含み、

前記ディスプレイは、さらに、前記被験者に、第 2 運動モジュールおよび第 2 迷走神経刺激モジュールの生成する画面を表示するように構成され、前記第 2 運動モジュールおよび第 2 迷走神経刺激モジュールそれぞれは、一つ以上の第 2 課題を生成する、免疫系の維持、最適化または強化を要する被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのコンピューティングシステム。

【請求項 1 3】

免疫系の維持、最適化または強化を要する被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのソフトウェア命令が保存されている非一時的コンピュータ可読媒体であって、

前記ソフトウェア命令が、プロセッサによって実行される時に、前記プロセッサが、

電子デバイスによって前記被験者に、第 1 運動モジュールおよび第 1 迷走神経刺激モジュールの生成する画面をディスプレイすることであって、前記第 1 運動モジュールおよび第 1 迷走神経刺激モジュールそれぞれは、前記被験者が従うべき課題を生成する、ディスプレイすることと、

前記電子デバイスのセンサによって、前記第 1 運動モジュールおよび第 1 迷走神経刺激モジュールの生成した課題に対する前記被験者の遵守度を感知することと、

前記電子デバイスによって、前記遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信することと、

前記サーバから、前記遵守度情報に基づく一つ以上の第 2 課題を受信することと、

第 2 運動モジュールおよび第 2 迷走神経刺激モジュールの生成する画面を前記被験者にディスプレイすることであって、前記第 2 運動モジュールおよび第 2 迷走神経刺激モジュールは、前記一つ以上の第 2 課題を生成する、ディスプレイすることと、

を実行する、免疫系の維持、最適化または強化を要する被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのソフトウェア命令が保存されている非一時的コンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2020年4月29日付けの米国特許出願第63/017,413号および2020年7月13日付けの米国特許出願第63/051,358号に基づく優先権およびその利益を主張し、該当特許出願の文献に開示されている全ての内容は、参照として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ワクチン接種 (vaccination) は、疾病を引き起こす、死んでいるか弱化した

10

20

30

40

50

た抗原 (a n t i g e n) またはワクチンを人体に注入することで、特定の抗原に対する免疫 (i m m u n i t y) を先制的に得る過程である。ワクチン接種は、長い間ヒトを苦しめてきた疾病 (例えば、天然痘、小児麻痺、麻疹など) を乗り越えるのに成功的に活用されてきた。しかし、ワクチン接種を用いることができない場合が存在する。その良い例として、新種ウイルス性疾患 (n e w v i r a l d i s e a s e) がある。動物由来のウイルス性疾患は、ヒトに拡散して突然変異を経て新種ウイルス性疾患を引き起こし得る。致死率の高い新種ウイルス疾患は、迅速に拡散し、深刻な症状を示し、簡単に治らない。また、これは、現存するワクチンや現存する抗ウイルス性薬品で簡単に予防するかまたは治ることができない点で、疾病管理の面で、ヒトに新たな難題を提起し得る。現状で、手指衛生、マスク着用、ソーシャルディスタンス、自己隔離などの個人衛生に個人が格別の注意を払う以外には、他の実質的な予防法はない。しかし、感染集団 (i n f e c t e d p o p u l a t i o n) が特定の水準を超えてパンデミック (p a n d e m i c) が始まると、現在の方法は、その効能を失う。現在の個人衛生管理と受動的な予防措置以外は、新種ウイルス性疾患の発病を管理するための能動的な予防法がない。また、安全且つ効果的なワクチンを開発するには、普通5〜10年がかかり、15億ドル以上の費用がかかり、さらには、病原体が突然変異 (m u t a t i o n) を起こすと、ワクチンの免疫機能が作動しない可能性もある。したがって、ひたすらワクチンのみに依存し難い状況で、新種の変種ウイルスに備えるために、個人の免疫系を管理することが重要である。

【0003】

身体の運動と免疫反応に関する様々な研究結果として、先天性免疫系として、ウイルスなどに感染した細胞を殺すNK細胞が中強度 (m e d i u m - i n t e n s i t y) の運動によって調節されることが報告されている。適度な (m o d e r a t e) 運動は、U R T I のような感染の恐れを下げることができ、低強度 (l o w - i n t e n s i t y) の運動は、効果がなく、過剰な運動は、炎症可能性を高める可能性がある (下記グラフ参照)。規則的な運動は、インターロイキン-10 (I L - 10) および制御性T細胞のような抗炎症性サイトカイン (a n t i - i n f l a m m a t o r y c y t o k i n e s) を増加させ、長期 (l o n g - t e r m) および短期 (s h o r t - t e r m) 運動は、いずれもワクチン接種による先天性および後天性免疫反応を改善した。

【0004】

中強度の運動の他にも、迷走神経 (v a g u s n e r v e) を刺激して免疫系を強化する活動が存在する。迷走神経は、第10脳神経 (c r a n i a l n e r v e) であり、心臓、肺、副腎 (a d r e n a l g l a n d) および消化管 (d i g e s t i v e t r a c t) の無意識的な動きを制御する自律神経系の副交感神経分枝 (p a r a s y m p a t h e t i c b r a n c h) の重要な構成要素である。これは、脳神経のうち最も複雑に分布した神経であり、他の脳神経とは異なり、全身に伸びており、分布が広い。最近の研究では、迷走神経が迷走神経の「コリン性抗炎症経路 (C h o l i n e r g i c a n t i - i n f l a m m a t o r y p a t h w a y)」と称する神経免疫通信を使用する遠心性腕 (e f f e r e n t a r m) を介してサイトカインの生成を調節できることを示した。迷走神経のこのような機能が、慢性炎症性自己免疫疾患の一つであるリウマチ関節炎 (R A) に適用されてR Aを調節する役割をするという報告がある。迷走神経は、深呼吸 (d e e p b r e a t h i n g) のように電気信号を使用せずに行方によって刺激されることができる。深呼吸は、一般的に、多くの冥想法に含まれる活動である。深呼吸により、迷走神経が刺激され、副交感神経系が影響を受け、冥想を通じて身体的および精神的健康に肯定的な効果を得ることができる。

【0005】

したがって、本発明の目的は、免疫系強化を誘導することで、健康を維持および管理することに役立つことである。一様相として、本開示内容は、患者の免疫系を強化するために迷走神経を刺激する適切な運動および活動を提供するに際し、モバイルアプリケーション形態で患者と医者との通信を可能にするシステムおよび方法を提供する。患者は、ウェブポータルサイトを通じて、医者がアクセスし検討することができる活動を非侵襲的且つ

10

20

30

40

50

非接触方式で記録することができる。他の様相として、システムは、医師が特定の要件に対して患者に処方する時のみにアプリケーションが使用されるようにする。

【図面の簡単な説明】

【0006】

本開示内容の上記および他の目的、特徴および利点は、その例示的な実施形態について添付の図面を参照して詳細に説明することで当業者にとってより明白になる。

【0007】

【図1】運動と上気道感染（URTI；upper respiratory tract infection）の関係を例示するグラフを図示する。

【図2】幾何級数的成長、ウイルスの伝染、抗ウイルス防御のゴールデンアワーの例を例示する。

10

【図3】ヘルスケアシステム力量内でウイルス疾病を制御するために例示的な遅延した発病ピークおよび発病ピークの減少を例示する。

【図4】ウイルス性疾病伝染において発病ピークの減少に対する能動抗ウイルス性デジタル免疫（ADI；antiviral digital immunity）効果の例を例示する。

【図5】パーソナル相互作用（personnel interaction）に対する抗ウイルス性デジタルデバイス（ADD；antiviral digital device）アプリケーションの例を図示する。

【図6】免疫学的時間ドメインによるウイルス性感染に対する免疫反応の例を例示する。

20

【図7】抗ウイルス性デジタル免疫（ADI）のメカニズムの例を例示する。

【図8】新種ウイルス感染に対するADI予防効果の例を例示する。

【図9】ADDアプリケーションの例を例示する。

【図10】ナチュラルキラー（NK；natural killer）細胞に適する例示的な運動を例示する。

【図11】迷走神経の神経分布（Vagal nerve innervation）に対する例示的な刺激を例示する。

【図12】T細胞に適する例示的な運動を例示する。

【図13】例示的な運動分類子を例示する。

【図14】ADDアプリケーションの例示的な課題入力および実践モニタリングを例示する。

30

【図15】抗ウイルス性デジタルデバイス（ADD）に使用可能な例示的なデバイスを例示する。

【図16】被験者の免疫系を維持、最適化または強化するための例示的システムのフローチャートを例示し、システムは、被験者（subject）の免疫系を維持、最適化または強化するためのデジタルアプリケーション（例えば、アプリケーションまたは「アプリ（app）」）を実行するように構成されたデジタル装置、ヘルスケア提供者ポータル（healthcare provider portal）（例えば、医師のウェブ）および管理ポータル（例えば、管理者のウェブ）を含む。

【図17】本開示内容のデジタルアプリケーションのためのサービスのフローチャートを例示する。

40

【図18】被験者に対する目標心拍数（target heart rate）を決定するための例示的な方法のフローチャートを例示する。

【図19】本開示内容のデジタルアプリケーションに対する例示的な実行流れのフローチャートを例示する。

【図20】本開示内容のデジタルアプリケーションのためのサービスのフローチャートを例示する。

【図21a】本開示内容のデジタルアプリケーションの開始時にスプラッシュ（splash）プロセスの間にログイン検証のための例示的な実行流れを例示する。

【図21b】本開示内容のデジタルアプリケーションの開始時にスプラッシュプロセスの

50

間の処方検証のための例示的な実行流れを例示する。

【図 2 2】本開示内容のデジタルアプリケーションのための例示的なフローチャートを例示する。

【図 2 3】被験者により行われる日常モジュール (daily module) の例示的なディスプレイを例示する。

【図 2 4】運動準備、運動、運動一時停止および運動終了に対するディスプレイをはじめ、適度な運動モジュール内の例示的な一連のディスプレイを例示する。

【図 2 5】ベンチマーク運動 (benchmark exercise) 準備、ベンチマーク運動、ベンチマーク運動一時停止およびベンチマーク運動終了に対するディスプレイをはじめ、運動モジュール内の例示的な一連のディスプレイを例示する。

【図 2 6】運動モジュール内の例示的なベンチマーク運動ディスプレイを例示する。

【図 2 7】例示的な VNS ワークフローのフローチャートを例示する。

【図 2 8】ホワイトノイズ聴取、被験者の息止め、アロマ瞑想 (aroma meditation)、恐怖体験、冷水に被験者の顔をつけることをはじめ、被験者が行うことができる相違するタイプの VNS モジュールを示す例示的なディスプレイを例示する。

【図 2 9】被験者の息止めをはじめ、VNS モジュールに対する例示的なディスプレイを例示する。

【図 3 0】例えば、時間および／または日付調整、プッシュアラームのオン／オフ、利用規約 (terms and conditions) 表示のオプションをはじめ、デジタルアプリケーション内の設定パネルを表示する例示的なディスプレイを図示する。

【図 3 1】本開示内容のシステムにおいてヘルスケア提供者ポータルに対する例示的な実行流れを例示する。

【図 3 2】提示されている患者に関する詳細な処方情報をディスプレイするヘルスケア提供者ポータルでの例示的な患者タブを例示する。

【図 3 3】本開示内容のシステムにおいて管理ポータルに対する例示的な実行流れのフローチャートを例示する。

【図 3 4】臨床試験テストのための例示的なタイムラインガイドを例示する。

【図 3 5】例示的な臨床試験テストのための実験群の遵守度率 (adherence rate) を例示する例示的なグラフである。

【図 3 6】新規患者を付加するためのヘルスケア提供者ポータルでの例示的な患者タブ (tab) を例示する。

【図 3 7】例示的な製品運営システムのダイアグラムを例示する。

【図 3 8】例示的な臨床試験テストのための動作方法の例示的なフローチャートを例示する。

【図 3 9】例示的な心拍数センサを例示する。

【図 4 0】光学的血流測定 (optical blood flow measurement) の原理に基づく例示的な心拍数センサを例示する。

【図 4 1】例示的な臨床試験テストの結果を例示するグラフを図示する。

【図 4 2】例示的な臨床試験テストの結果を例示するグラフを図示する。

【図 4 3】例示的な臨床試験テストの結果を例示するグラフを図示する。

【図 4 4】例示的な臨床試験テストの結果を例示するグラフを図示する。

【図 4 5】例示的な臨床試験テストの結果を例示するグラフを図示する。

【図 4 6】例示的な臨床試験テストの結果を例示するグラフを図示する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

上記で識別された図面が現在開示されている実施形態について説明するが、論議で言及されているように、他の実施形態も考慮される。本開示内容は、制限ではなく表現の方式であって、例示的な実施形態を提示する。多数の他の修正および実施形態が現在開示されている実施形態の原理の範囲および思想内に属する当業者により考案されることができる。

【0009】

10

20

30

40

50

発明を実行するための最良の態様

以下、本開示内容の例示的实施形態について詳細に説明する。しかし、本開示内容は、下記で開示されている実施形態に制限されるものではなく、様々な形態に実現されることができる。以下の実施形態は、当業者が本開示内容の実施形態を実現し実施するために説明される。

【0010】

定義

第1、第2などの用語は、様々な構成要素を説明するために使用されることができるが、構成要素は、このような用語に制限されない。このような用語は、一つの構成要素を他の構成要素から区別するためにのみ使用される。例えば、例示的な実施形態の範囲から逸脱せずに、第1構成要素が第2構成要素と称されることができ、同様に、第2構成要素が第1構成要素と称されることができる。「および／または (and/or)」という用語は、関連する述べられているアイテムのうち一つ以上のアイテムの任意のまたはすべての組み合わせを含む。

【0011】

本明細書で使用されている用語は、単に特定の实施形態で説明することを目的とし、この例示的な実施形態を制限することを意図しない。単数型の形態は、文脈上、明確に異なるように表示されない限り、複数型の形態を含むことを意図する。本明細書で 사용되는場合、「含む (comprises)」、「含み (comprising)」、「含む (includes)」および／または「含み (including)」という用語は、言及された特徴、定数、ステップ、動作、構成要素、コンポーネントおよび／またはこれらのグループの存在を特定するが、一つ以上の他の特徴、定数、ステップ、動作、構成要素、コンポーネントおよび／またはこれらのグループの存在または追加を排除しないことをさらに理解することができる。

【0012】

本明細書で使用されているように、「約 (about)」という用語は、一般的に、数値がどのように測定または決定されるかに、すなわち、測定システムの制限に部分的に依存する、当業者によって決定される許容可能なエラー範囲内にある特定の数値を指す。例えば、「約 (about)」は、与えられた数値の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ または $\pm 5\%$ の範囲を意味し得る。

【0013】

本明細書で使用されているように、「抗ウイルス性デジタルデバイスアプリケーション (antiviral digital device application)」という用語は、適切な運動と迷走神経または迷走神経刺激 (VNS) を勧奨し提案することで、被験者または被験者グループが、その身体的状態を最上に維持、最適化および／または強化することに役立つことができる一般的にヘルスサービス (health service) を指す。一部の実施形態において、運動は、適度な運動、有酸素運動 (aerobic exercise)、および／または急性運動 (acute exercise) を含むことができる。特定の实施形態において、抗ウイルス性デジタルデバイスアプリケーションは、患者の日常状態を記録し、適度な、またベンチマーク運動スケジュール (例えば、週2〜3回) を提供し、患者が運動 (例えば、適度な運動) を行う間にウェアラブルデバイスを介して心拍数 (HR) を把握し、運動 (例えば、適度な運動) に対する目標HRを提供し、迷走神経を刺激するために深呼吸をするか、ホワイトノイズを聴取することのような活動ガイダンス (guidance) を提供し、患者が継続してアプリケーションを使用するようにプッシュアラームを提供することができる。

【0014】

本明細書で使用されているように、「免疫系を維持、最適化または強化する (maintaining, optimizing, or strengthening an immune system)」という用語は、本明細書に説明されている方法、デバイスまたはシステムに露出していない対照被験者 (control subject) と比較し

10

20

30

40

50

た被験者の免疫系の改善を意味する。一部の実施形態において、免疫系を「維持する (maintaining)」ことは、例えば、免疫疾病とともに減少する免疫系を有すると予想される被験者に関するものであり得る。改善は、NK細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞、B細胞、前炎症性サイトカイン (pro-inflammatory cytokine) IL-6、TNF- α およびIL-1b)、抗炎症性サイトカイン (anti-inflammatory cytokine) (IL-10) および／またはIFN- γ の量、抗体がインフルエンザに対するワクチン接種後に生成されるか否か、および／または本明細書に説明されている例で示すような上気道感染症状の発現および重症度に基づいて確認されることができる。

【0015】

本明細書で使用されているように、「適度な運動 (moderate exercise)」という用語は、一般的に、目標心拍数が維持されるように適度な水準 (例えば、パワーウォーキング) に運動 (例えば、有酸素運動) を行うことを指す。

【0016】

本明細書で使用されているように、「ベンチマーク運動 (benchmark exercise)」という用語は、一般的に、(例えば、適度な運動に対応するように) 目標心拍数を調整するためのベースライン水準の適合度 (fitness) を決定するために所定の時間の間に同タイプの運動を行うことを指す。一部の実施形態において、ベンチマーク運動は、被験者によって規則的な間隔で (例えば、1週～2週ごとに) 行われることができる。

【0017】

本明細書で使用されているように、被験者が予め定められた時間の期間 (例えば、5分) を超えて運動を行う場合、運動は、「完了した (completed)」ものと見なされる。被験者が予め定められた時間期間未満で運動を行った場合、データが保存されないこともあり、運動を終了したと見なされない。

【0018】

本明細書で使用されているように、「目標心拍数 (target heart rate)」という用語は、一般的に、被験者の年齢を考慮して、特定の水準の運動 (例えば、適度な運動) に対応する心拍数または心拍数範囲を指す。下記の表1は、低い、適度なまたは激しい運動を達成するために、年齢と目標心拍数との初期の対応関係を示す。適度な心拍数範囲をチェックし、処方をする時に、患者の年齢を考慮して、下記の表1を参照する。それぞれの年齢グループは、相違する最小および最大値を有する適度な心拍数範囲を有する。年齢グループ#は、定められた年齢グループのうち最高齢を指す。例えば、15歳以上20歳以下の被験者は、20歳グループに属する。二つの値の平均が第1目標心拍数として使用されることができる。例えば、25歳グループに属する21歳の被験者の場合、被験者の適度な心拍数範囲は122～145である。二つの値の平均は133.5であり、第1目標心拍数は、四捨五入の後、134であることができる。最大HRの64%未満が低強度として決定される。最大HRの64～76%が適度な強度として決定される。最大HRの76%超が激しい強度として決定される。

【0019】

表1. 年齢および運動強度による目標心拍数の範囲

10

20

30

40

50

【表 1】

年齢	低い	適度	激しい	最大HR
15	<126	126-150	>150	197
20	<124	124-147	>147	194
25	<122	122-145	>145	190
30	<120	120-142	>142	187
35	<117	117-139	>139	183
40	<115	115-137	>137	180
45	<113	113-134	>134	177
50	<111	111-132	>132	173
55	<109	109-129	>129	170
60	<107	107-127	>127	167
65	<105	105-124	>124	163
70	<102	102-122	>122	160
75	<100	100-119	>119	157
80	<98	98-117	>117	153
85	<96	96-114	>114	150
95	<92	92-109	>109	143

【0020】

本明細書で使用されているように、「迷走神経刺激 (vagal nerve stimulation)」という用語は、一般的に、例えば、深呼吸、被験者の息止め、ホワイトノイズ聴取、アロマ冥想、冷水に被験者の顔をつけること、および／または恐怖体験をはじめ、迷走神経を刺激し得る一つ以上の活動を指す。特定の実施形態において、単一VNSモジュールは、5分間続くことができる。特定の実施形態において、被験者は、10分超のVNS実践を行う必要がある。したがって、被験者は、二つの相違するVNSモジュール（例えば、それぞれ5分間続く二つのセッション (session) 遂行）を有することができる。特定の実施形態において、当該日の第1VNSモジュールが深呼吸に固定される。特定の実施形態において、二つのセットのVNS実践は、連続した順番で行われなければならない。患者が二番目のセットの活動を行う間に中断すると、二番目のセットと最初のセット両方の活動に関する記録は削除され得る。特定の実施形態において、同じセットのVNS活動を行うことが可能ではない（例えば、被験者は、第2セットの活動のために深呼吸を選択することができない）。

【0021】

概要

添付の図面を参照して、本開示内容の例示的な実施形態について下記で詳細に説明する。本開示内容の理解を容易にするために、図面の説明の全般にわたって同じ符号は同じ構成要素を指し、同じ構成要素については繰り返して説明しない。

【0022】

本開示内容は、被験者の免疫系を維持、最適化または強化するように意図されたデジタル治療剤 (digital therapeutics) (以下、Dtxと称する) に関する。本開示内容はまた、デジタル治療剤をヘルスケア提供者ポータルおよび管理ポータルのうち一つまたは両方と統合して被験者の免疫系を維持、最適化または強化するシステ

ムに関する。本開示内容の一部の実施形態は、免疫健康（例えば、抗原または病原体に対する免疫）での発病機序（mechanism of action）（以下、MOAと称する）を推論すること、および被験者の免疫系を維持、最適化または強化するための治療仮説およびデジタル治療仮説を立てることを含む。

【0023】

また、ウイルス発病および抗ウイルス性デジタル免疫（ADI）の能動的な予防のための方法および装置について本明細書で説明する。例えば、一つ以上のデジタル課題を含むデジタル治療モジュールが生成されることができる。一つ以上のデジタル課題は、適度な運動、T細胞ブースティング（cell boosting）、およびB細胞成熟およびIgA分泌によるナチュラルキラー（NK；natural killer）細胞動員（recruitment）のうち少なくとも一つをユーザの免疫系に誘発することができる。運動を激しい運動、適度な運動および軽い運動に分類すると、NK細胞動員に関するデジタル課題は、適度な運動を含むことができる。T細胞ブースティングに関する課題は、有酸素運動および／または急性運動（acute exercise）を含むことができる。B細胞成熟およびIgA分泌に関する課題は、sIgA分泌を増加させる視覚的、聴覚的、触覚的、味覚的および嗅覚的刺激のうち少なくとも一つを含むVNSに関する課題を含むことができる。一つ以上のデジタル課題は、ユーザデバイスを介してユーザに提供されることができる。

10

【0024】

本明細書で開示されている一部の実施形態は、抗ウイルス性デジタルデバイス（ADD）による、抗ウイルス性デジタル免疫およびウイルス発病の能動的な予防のためのADDに関する。例えば、ホスト（host）の免疫系の抗ウイルスの発病機序（MOA）は、抗ウイルス性免疫に関する基礎科学論文および関連臨床試験論文に対する文献検索および専門家レビューを通じて推論することができる。デジタル装置および／またはアプリケーションは、MOAに基づくデジタルアプリケーションでホスト（同時にアプリケーションのユーザ）の免疫系を増大させる課題を伝達し、現在課題に関するユーザの実践データを収集し、また、課題－実践セットの結果をフィードバックすることができる。

20

【0025】

以下、ADIは、抗体生成を刺激し、また、一つまたはいくつかのウイルスに対する先天性および適応免疫を提供するのに使用される一つ以上のデジタル課題による抗ウイルス性デジタル免疫を指すことができる。デジタル課題は、疾病を引き起こさず抗原活動の付属（adjunct）として作用するように処理される、先天性および適応免疫系変化に基づく行為モードを有する行動／環境コードから準備されることができる。

30

【0026】

従来のワクチン接種は、疾病を引き起こす、死んでいるか弱化した抗原またはワクチンを人体に注入することで、特定の抗原に対する免疫を先制的に得る過程であった。ワクチン接種は、長期間ヒトを苦しめてきた疾病（例えば、天然痘、小児麻痺、麻疹など）を乗り越えるのに成功的に活用されてきた。

【0027】

しかし、疾病に対するヒトの抵抗に関する重要な軸であるワクチン接種を用いることができない場合が存在する。その良い例として、新たなウイルス性疾病がある。動物から由来したウイルス性疾病は、ヒトに拡散して突然変異を経て新種ウイルス性疾病を引き起こすことができる。致命率が高い新種ウイルス疾病は、迅速に拡散し、深刻な症状を示し、簡単に治らない。また、これは、現存するワクチンや現存する抗ウイルス性薬品で容易に予防するかまたは治ることができない点で、疾病管理の面でヒトに新たな難題を提起する。

40

【0028】

特に、人口増加とともに動物生息地の破壊によって、ヒト感染に対する動物の危険が増加していることから、気候変化による永久凍土層の融解（permafrost's melting）の結果として、解凍されたウイルスの活性化、および世界的パンデミックを促進する世界化の増大、新種ウイルス性疾病は未来にも同様に人類を苦しめ続けると予測

50

される。実際、新種突然変異ウイルスであるコロナウイルス (c o r o n a v i r u s) からの伝染病 (例えば、S A R S、M E R S、C O V I D - 1 9) の発病は、特定の地域での問題であるだけでなく、地球全体の問題であり、莫大な医療的、社会的および財政的損失を引き起こす。

【0029】

しかし、どうしても、現在のワクチン技術では、速い速度で拡散する新種ウイルス疾病に対するワクチンを大量生産することができない。

【0030】

現状で、手指衛生、マスク着用、ソーシャルディスタンスなどの個人衛生に個人が格別の注意を払う以外に他の実質的な予防法はない。

【0031】

新種ウイルス性疾病の発病に関する対応として、感染者を隔離することおよび接触者に自己隔離を勧告することは、疫学調査 (e p i d e m i o l o g i c a l s u r v e y) に基づいて、まだ地域社会感染が始まっていない初期感染時期に行われる。しかし、現在の方法は、特定の水準を超えてパンデミックが始まると、その効能を失う。

【0032】

現在の個人衛生管理と受動的な予防措置以外は、新種ウイルス性疾病の発病を管理するための能動的な予防法がない。特に、感染源に露出され続ける医療関係者 (H C P ; h e a l t h c a r e p r o f e s s i o n a l) や患者の面倒を見る人には、効果的な予防および管理手段が至急である。

【0033】

時代と場所を問わず、疾病を予防するために免疫をブースティングさせるか免疫を提供することに関する概念が普遍的に存在してきた。特に、特定の食べ物 (例えば、紅参) を摂取するか、特定の運動 (例えば、ヨガ (y o g a)) を行うような民間療法の長年の歴史がある。しかし、現代科学の観点で、前述の食べ物や運動の医学的効能を裏付ける十分な臨床根拠がない。

【0034】

デジタル治療剤は、アプリケーションでの医者の方針を通じて患者にデジタル課題を提供し、課題によって患者の実践を定期的にモニタリングし、また、患者の課題-実践データを収集することで、患者の疾病を改善するか治療することを目標とする。現状で、デジタル治療剤に関する活発な研究および開発が行われている。

【0035】

図2はウイルスの例示的な幾何級数的成長および伝染、また、抗ウイルス防御のゴールデンアワーを例示する図である。図2のグラフは、米国の総C O V I D - 1 9の場合の数の増加を例示する。従来、ワクチンが開発されていない新種ウイルス性疾病の管理は、受動的な予防、すなわち、新種ウイルスと宿主との物理的接触を防止することに基づいて行われている。受動的な予防の例は、マスク着用および個人水準での手指衛生の実践、ソーシャルディスタンスの実践がある。

【0036】

図2から分かるように、新種ウイルスの危険性が社会に知られ始めた時期 (▼) と確認された場合の数が急激に増加した時期 (▽) との間にはある程度の時間ギャップが存在する。特に、この時期の間に、身体の反応免疫を向上させる能動的な予防が実践される場合、新種ウイルス性疾病の拡散がより効果的に制御されることができる。

【0037】

図3はヘルスケアシステム力量内でウイルス疾病を制御するための例示的な発病ピークの遅延および発病ピークの減少を例示する図である。図3において、ウイルス発病の場合での巨視的 disease management strategy が図示される。「発病ピークの遅延 (d e l a y o u t b r e a k p e a k)」戦略は、伝染が拡散する速度を減少させ、これにより、深刻な伝染に備えるために、ヘルスケアシステムの対応力量を強化するための時間を提供する。また、「発病ピークの減少 (r e d u c t i o n i n p e a k s o f o u t b r e a k)」

10

20

30

40

50

」戦略は、確認された場合の増加を緩和して、ヘルスケアシステムの対応力量内で伝染を管理するのに役立つ。新種ウイルス性疾病の管理のためには、立てられた「発病ピークの遅延 (delay outbreak peak)」戦略に基づく受動的な予防とともに、「発病ピークの減少 (reduction in peaks of outbreak)」戦略に基づく能動的な予防が必要である。しかし、ワクチンが開発されていない新種ウイルス性疾病の場合、効果的な能動的な予防のための個人の免疫提供に関する論議は基礎的な水準である。

【0038】

本明細書に開示されている実施形態は、デジタルデバイスアプリケーション (ADD) でのウイルス発病状況 (ADI) で時空間的制限および財政的負担なしにウイルスの有病率 (prevalence) を減少させるための措置を含むことができる。

10

【0039】

ウイルス性感染は、ホスト依存性を示す。このようなホスト依存性は、まず、ホストの遺伝的要因に起因する先天性免疫および疑似ウイルスに対するホストの前の経験から得られる後天性免疫の観点で説明することができる。後天性免疫を有する感染した被験者は、ある特定の症状を示さないかまたは単に軽微な症状のみを示し、ウイルス性感染を乗り越える傾向がある。

【0040】

現実的にアプローチすると、新種ウイルス疾病発病状況で現在の新種ウイルス性疾病に対するワクチンが開発されていないため、後天性免疫を伴うワクチン接種戦略は有効ではない。

20

【0041】

ウイルスに対するホスト依存性は、前述の先天性および後天性免疫に対する要因だけでは説明することができない。実際、上気道粘膜 (upper respiratory tract mucosa) を通じて感染する伝染性が高いコロナウイルスの場合、高齢者が特に脆弱である。疫学的事実は、前述の先天性および後天性免疫のような特定の機序とともに、特定の臓器 (脾臓、骨髄および胸腺)、リンパ球 (B-細胞、T-細胞およびナチュラルキラー細胞) および抗体を伴うホストの全般的免疫系が新種ウイルス性疾病の発病を理解するのに重要であることを暗示することができる。

【0042】

コロナウイルスが最初に接触する咽喉と上気道の免疫系は、粘膜免疫と称する。粘膜単核球、多核白血球 (PMN)、大食細胞およびナチュラルキラー (NK) 細胞は、ウイルスに対する一次防御を実践する。しかし、ホストの免疫系が防御 (ホスト要因) を実践できないか、ウイルスが粘膜免疫系を避ける場合、ウイルスの感染が肺胞 (pulmonary alveoli) のような他の部位に拡張する可能性がある。

30

【0043】

ホストの免疫系が崩壊すると、新種コロナウイルスの感染で肺炎のような深刻な症状が引き起こされ得る。しかし、ホストの免疫系が強いと、ホストは、症状をほとんどまたは全く経験しないことができる。

【0044】

抗ウイルス性免疫に関する基礎科学論文および関連臨床試験論文に対する文献検索および専門家レビューから推論されるホストの免疫系の抗ウイルスMOAは、これに制限されるものではないが、NK細胞の活性化、T細胞ブースティングおよび／または粘膜B細胞活性化による分泌性免疫グロブリンA (sIgA) 分泌の増加を含むことができる。活性化したNK細胞は、感染した細胞を非特異的に殺すことができ、ブースティングされたT細胞は、感染した細胞を特異的に殺すことができる。また、粘膜免疫に重要な役割をする抗体であるsIgAは、音楽的免疫を増加させることができる。結果、ホストの免疫系は、感染の場合、深刻な症状を経験することなくウイルスと戦うように増大することができる。

40

【0045】

50

抗ウイルス性デジタルデバイスに関する実施形態が本明細書で説明されている。例えば、実施形態は、以下のものを含むことができるが、これに制限されない。1) 前述の抗ウイルス性MOAに基づいてホストの免疫系を増大させるのに役に立つ課題を推論し、また、2) ホスト（同時に、アプリケーションのユーザ）に課題を伝達し、フィードバックを受信することができるUI/UXを含むデジタル装置およびアプリケーションを開発する。
【0046】

ホストの免疫系を増大させるのに役に立つ課題は、前述の抗ウイルス性MOAを実現するにあたって、ホストの特定の実践または介入を表示することができる。本発明のADIMOAを実現するための課題は、これに制限されるものではないが、NK細胞動員のための運動、T細胞ブースティングのための運動、および／またはsIgA分泌の増加のための迷走神経の神経分布(VNI)を含むことができる。

10

【0047】

一様相において、本開示内容は、被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法を提供し、方法は、電子デバイスによって被験者に、運動モジュールおよび／または迷走神経刺激モジュール(VNS)を提供するステップを含み、モジュールのそれぞれは、被験者が従うべき一つ以上の課題を含む。

【0048】

本明細書に説明されている被験者は、ヒトであることができる。被験者は、任意の年齢のヒトであることができる。補助を受けることができる特定のグループの被験者は、約45歳以下のヒトを含むが、これは、これらの被験者が本明細書に説明されているVNSに対してより効果的な反応を有することができるためである。被験者が本明細書に説明されている課題を効果的に従うように、被験者は、約3、4、5、6、7、8、9または10歳以上であることができる。一部の実施形態において、被験者は、免疫系を維持、最適化または強化する必要がある被験者であることができる。追加の実施形態において、被験者は、免疫疾病として診断されているか、化学療法を受けているか、癌患者であるか、または健康な被験者であることができる。

20

【0049】

運動モジュールは、交感神経系を刺激することができるのに対し、VNSモジュールは、副交感神経系を刺激することができる。したがって、2個のモジュールの間に遅延(lag)時間を置くことで、このような2個のモジュールそれぞれの効果が増加することができる。特定の実施形態において、運動モジュールおよび迷走神経刺激モジュールには、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15時間以上および約16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3時間以下の遅延時間が提供される。特定の実施形態において、運動モジュールおよび迷走神経刺激モジュールは、好ましくは約3時間～約10時間、好ましくは約4時間～約8時間、好ましくは約4時間～約6時間、好ましくは約3時間～約6時間、好ましくは約2時間～5時間、好ましくは約3時間～5時間、好ましくは約8時間～10時間、好ましくは約4時間、好ましくは約5時間、好ましくは約6時間または約7時間の遅延時間が提供される。

30

【0050】

特定の実施形態において、運動モジュールが提供される時に、運動モジュールは、被験者の副交感神経系を刺激するための一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、運動モジュールが提供される時に、運動モジュールは、適切な、有酸素運動および急性運動指針のうち少なくとも一つを含む。特定の実施形態において、適度な運動課題を含む運動モジュールが提供される時に、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、NK細胞を刺激することを含む。特定の実施形態において、適度な運動課題を含む運動モジュールが提供される時に、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、胸腺細胞、肝細胞、骨髄細胞、扁桃腺細胞、リンパ節細胞、脾臓細胞、血液細胞、赤血球、白血球、幹細胞、B細胞、細胞毒性T細胞、ヘルパー(Helper)T細胞、形質細胞、免疫グロブリン、ナチュラルキラー(NK)細胞、好中球(neutrophil)、単核球、血小板および樹状細胞のうち一つ以上を刺激することを含む。特定の実施形態におい

40

50

て、有酸素運動および／または急性運動課題を含む運動モジュールが提供される時に、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、T細胞ブースティングを含む。特定の実施形態において、有酸素運動課題を含む運動モジュールが提供される時に、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、免疫系を活性化するために、CD4+T細胞を発現させることを含む。特定の実施形態において、急性運動課題を含む運動モジュールが提供される時に、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、新たなT細胞に対するT細胞区域を確保するために、既存のT細胞を除去することを含む。特定の実施形態において、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、B細胞の成熟および／またはB細胞の形質細胞への分化を加速化することを含む。特定の実施形態において、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することは、被験者の免疫系の反応性細胞の数を増加させることを含む。

10

【0051】

本明細書で説明されている課題は、コンピュータプログラミングを通じてアプリケーションで実現される下記の課題に具体化し分類することができる。

【0052】

適度な運動：適度な運動は、NK細胞を回復（recruit）させることができる。しかし、集中運動は、ホストをウイルスの感染に脆弱にさせることができる。したがって、運動は、以降、心拍数を維持するのに役に立つ適度な運動を意味する。一般的に、適度な運動は、毎日約10分または1週間当たり3～4回20分間行われる。特定の実施形態において、本開示内容の方法は、方法を1週間当たり2回、1週間当たり3回、または1週間当たり3回以上繰り返すことを含むことができる。運動の例は、これに制限されるものではないが、ウォーキング、サイクリング、ヨガおよびピラティスを含むことができる。個人の運動成果と能力に応じて、集中／適度な運動範囲（exercise window）が異なる。したがって、個人の身体能力を反映した運動処方が必要である（個人の運動成果および身体能力を診断するために、アンケート調査または簡単な身体テストが行われ得るか、または個人の運動成果および身体能力を診断するために、前回の運動成果に対するデータ分析が活用され得る。）。

20

【0053】

特定の実施形態において、適度な運動は、年齢および目標心拍数のうち一つまたは両方に基づいて決定される。特定の実施形態において、適度な運動は、能力または障害に基づいて決定される。特定の実施形態において、適度な運動は、体重に基づいて決定される。他の実施形態において、適度な運動は、心拍数（HR）、最大反復回数（RM）、代謝当量（METs）、最大酸素摂取量（ VO_{2max} ）／予備酸素摂取量（ VO_{2R} ）または自覚的運動強度（RPE）のうち少なくとも一つに基づいて決定される。特定の実施形態において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む運動モジュールが提供され、有酸素運動および／または急性運動の水準は、その提供前に決定される。特定の実施形態において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む運動モジュールが提供され、有酸素運動および／または急性運動の水準は、HR、RM、MET、 VO_{2max} ／ VO_{2R} 、またはRPEのうち少なくとも一つに基づいて決定される。

30

【0054】

特定の実施形態において、約15歳の被験者に対する適度な運動は、約126～約150分当たりビット（bpm）の目標心拍数を含み、約20歳の被験者に対する適度な運動は、約124～約147bpmの目標心拍数を含み、約25歳の被験者に対する適度な運動は、約122～約145bpmの目標心拍数を含み、約30歳の被験者に対する適度な運動は、約120～約142bpmの目標心拍数を含み、約35歳の被験者に対する適度な運動は、約117～約139bpmの目標心拍数を含み、約40歳の被験者に対する適度な運動は、約115～約137bpmの目標心拍数を含み、約45歳の被験者に対する適度な運動は、約113～約134bpmの目標心拍数を含み、約50歳の被験者に対する適度な運動は、約111～約132bpmの目標心拍数を含み、約55歳の被験者に対する適度な運動は、約109～約129bpmの目標心拍数を含み、約60歳の被験者に

40

50

対する適度な運動は、約107～約127bpmの目標心拍数を含み、約65歳の被験者に対する適度な運動は、約105～約124bpmの目標心拍数を含み、約70歳の被験者に対する適度な運動は、約102～約122bpmの目標心拍数を含み、約75歳の被験者に対する適度な運動は、約100～約119bpmの目標心拍数を含み、約80歳の被験者に対する適度な運動は、約98～約117bpmの目標心拍数を含み、約85歳の被験者に対する適度な運動は、約96～約114bpmの目標心拍数を含み、また、約95歳の被験者に対する適度な運動は、約92～約109bpmの目標心拍数を含む。

【0055】

特定の実施形態において、目標心拍数は、提供前に行われた運動からのフィードバックに少なくとも部分的に基づいて決定される。運動をする（例えば、日常的に運動を行う）被験者は、規則的に運動しない被験者よりも適度な運動を経験するために、より高い目標心拍数を有することができることが考慮される。同様に、健康な（例えば、身体障害がない）被験者は、身体障害がある被験者よりも適度な運動を経験するためには、より高い目標心拍数を有することができることが考慮される。特定の実施形態において、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に比べて、被験者の心拍数が約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20bpm以上および約21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2bpm以下だけ増加すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の減少が引き起こされる。特定の実施形態において、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に比べて、被験者の心拍数が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20bpm超および約21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2bpm以下だけ減少すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の増加が引き起こされる。

【0056】

有酸素および／または急性運動：有酸素および／または急性運動は、T細胞をブースティングさせることができる。有酸素運動による刺激は、若いT細胞に好ましい免疫環境を生成することができ、急性運動は、若いT細胞のためのT細胞区域の確保に役に立つことができる。

【0057】

一部の実施形態において、同一の運動課題は、適度な、急性および／または有酸素運動課題として同時に提供されることができる。特定の実施形態において、本明細書に説明されている運動モジュールは、同時有酸素運動と急性運動のための少なくとも一つの運動課題を含む。特定の実施形態において、一つ以上の課題は、抵抗運動、同時運動および／またはベンチマーク運動に関する課題を含む。特定の実施形態において、ベンチマーク運動は、ジャンピングジャック、スクワット、およびプッシュアップからなる群から選択される一つ以上を含む。特定の実施形態において、方法は、連続して少なくとも1回、連続して少なくとも2回、連続して少なくとも3回、連続して少なくとも4回、連続して少なくとも5回、連続して少なくとも6回、連続して少なくとも7回、連続して少なくとも8回、連続して少なくとも9回、連続して少なくとも10回ベンチマーク運動を繰り返すステップをさらに含む。

【0058】

特定の実施形態において、一つ以上の課題は、ウォーキング、サイクリング、エアロビクスダンスおよび／またはスイミングに対する一つ以上の課題を含む。（例えば、被験者が運動を行う強度に応じて）低い、適度なまたは激しい運動に特定の運動が適し得ることが考慮される。例えば、スローランニング（例えば、時速2マイル）は、低強度の運動に適し得るのに対し、より速いランニング（例えば、時速3～5マイル）は、適度なまたは激しい運動に適し得る。

【0059】

迷走神経刺激（VNS）：VNSは、sIgA分泌を増加させることができる。胃腸粘

10

20

30

40

50

膜の近所には、免疫細胞が多い。VNS粘膜リンパ濾胞 (m u c o s a l l y m p h o i d f o l l i c l e) を通じてB細胞が成熟し、B細胞が粘膜作用点に移動した後、これは、形質細胞として発現し、s I g Aの分泌を増加させる。VNSは、例えば、10分間の集中冷電法や深呼吸をはじめ、五感に対する刺激で構成されることができる。

【0060】

特定の実施形態において、本明細書に説明されているように、迷走神経刺激モジュールが提供される時に、迷走神経刺激モジュールは、被験者の交感神経系を刺激するための一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、迷走神経刺激モジュールが提供され、また、迷走神経刺激モジュールは、視覚 (s i g h t)、聴覚 (s o u n d)、触覚 (t o u c h)、味覚 (t a s t e) および嗅覚 (s m e l l) に関する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を含む。

10

【0061】

一部の実施形態において、アプリケーションの介入なしに免疫をブースティングさせるための様々な運動およびVNSを実践するための措置が含まれることができる (例えば、訓練、運動マニュアルおよびY o u T u b eビデオ)。他の実施形態において、MOAに基づく証拠またはMOAに基づく臨床試験の結果 (例えば、健康アプリケーション) なしに簡単なアプリケーションを通じて運動およびVNS課題を伝達するための措置が提供されることができる。

【0062】

特定の実施形態において、本明細書に説明されている迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系を刺激するために一つ以上の絵 (f i g u r e) を見るための一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、電子デバイスは、絵を受信し、ディスプレイする。特定の実施形態において、絵は、被験者に恐怖を引き起こすための一つ以上のイメージを含む。特定の実施形態において、迷走神経刺激モジュールは、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、恐怖または弛緩を引き起こすために、一つ以上のサウンドを聞くための一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、弛緩を引き起こす一つ以上のサウンドは、ホワイトノイズを含む。特定の実施形態において、電子デバイスは、サウンドを受信し再生する。特定の実施形態において、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、腹式呼吸、呼吸速度制御、息止め、冷電法、冷水に顔をつけること、咳、および肌マッサージに対する一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、呼吸速度を制御するための一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、呼吸速度は、1分当たり3回の呼吸、1分当たり4回の呼吸、1分当たり5回の呼吸、1分当たり6回の呼吸、1分当たり7回の呼吸、1分当たり8回の呼吸、1分当たり9回の呼吸、1分当たり10回の呼吸、1分当たり15回の呼吸、1分当たり20回超の呼吸であることができる。特定の実施形態において、迷走神経刺激モジュールは、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、緊張をほぐすための一つ以上の課題を含む。特定の実施形態において、電子デバイスは、アロマセラピーのための香りを放出するように構成される。

20

30

40

【0063】

特定の実施形態において、運動モジュールは、迷走神経刺激モジュールの前に提供される。運動モジュールは、迷走神経刺激モジュールの後に提供されることができる。

【0064】

本明細書で説明されている実施形態は、免疫系をブースティングする効果をウイルス性疾病だけでなく、他の伝染病にまで確張ることができる。例えば、UR (u p p e r r e s p i r a t o r y t r a c t) だけでなく、GI (G a s t r o i n t e s t i n a l i n f e c t i o n s) 感染が含まれる。

【0065】

50

図4はウイルス性疾病伝染において発病ピークの減少に対する例示的活性抗ウイルス性デジタル免疫(ADI)効果を例示する図である。図4において、ADD(antiviral digital device)によるADI(antiviral digital immunity)の活性化をウイルス発病の進行とともに示している。病院と保健当局は、動物からの突然変異ウイルスがヒトを感染させた後、感染した患者の症状と感染経路の分析を行う。担当保健当局は、分析された結果を判断し、疾病の危険性、性質、症状などを社会に知らせ、疾病の受動的な予防に突入することができる。シナリオ1のIIは、伝染の拡散に対する先制的措置が取られていない場合、患者数の増加を示すグラフである。図2で言及しているように、警報後、所定の時間量が経過すると、患者数が急激に増加する。シナリオ2のIIは、マスク着用、手指衛生実践、ソーシャルディスタンスなどの受動的な予防法を用いた時に、患者数の増加を示すグラフである。ウイルス発病ピークが特定の時間遅延することが観察される。

【0066】

シナリオ3のIIIは、ADDによるADI活性化のような能動的な予防法と受動的な予防法をともに用いた時に、患者数の増加を示すグラフである。ウイルス発病ピークの遅延だけでなく、発病ピークの減少も予想される。ADDによるADIの活性化は、疾病管理のゴールデンアワーの間に、すなわち、警報が発令された時点と集団感染(mass infection)の場合が急激に増加する時点との間に、アプリケーションを使用して特定の課題を行うことで、個人の免疫提供を向上させる。窮極的に、これは、無症状者の割合を高め、重症の症状者の割合を下げることで、ヘルスケアシステム力量内で新種ウイルス性疾病を管理するようにする役割をする。

【0067】

図5はパーソナル相互作用に対する例示的な抗ウイルス性デジタルデバイス(ADD)アプリケーションを例示する図である。図5はADDが個人のADIを活性化するプロセスを示す。ADDは、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、タブレットまたはスマートフォンといったデジタルデバイスのアプリケーションで実現されることができる。ユーザは、アプリ(app)をダウンロードし、ADD UIを通じて課題を受信し、これらを実践することができる。ユーザの実践は、様々な手段、例えば、ログイン/ログアウト情報、ユーザの評価およびレビュー/記録、センサによる受動的なデータ収集によりアプリケーションにフィードバックを提供することができる。この課題-実践フィードバックループは、ユーザの免疫提供を向上させて、感染に対するユーザの抵抗を向上させることができる。ADDに対する免疫系のより具体的な反応を見ると、課題-実践フィードバックのプロセスは、ユーザのNK細胞活性化を改善し、slgAの分泌を増加させ、T細胞をブースティングさせることができる。ADDは、前述の免疫系の反応を誘導するMOAに基づいて設計されることができる。結果、ユーザの実践する課題は、個人に免疫提供を算出することができ、能動的な予防目的が達成される。

【0068】

図6は免疫学的時間ドメインによるウイルス性感染に対する例示的免疫反応を例示する図である。図6では、一般的なウイルス感染において、ホストの免疫系の順次反応を示す。ウイルスによって誘発されるURT(upper respiratory tract)/GI(gastrointestinal)感染は、先天性免疫系の食細胞(phagocytes)とNK細胞の食作用(phagocytosis)をすぐ引き起こすことができる。このステップを回避したまたはこれを無力化したウイルスは、APC(antigen processing cell)-CD4+T細胞およびCD8+Tキラー細胞と連結されたウイルス性抗原特異的後天性免疫系(viral antigen specific acquired immune system)によって攻撃を受けることができる。このプロセスは、感染後、3~4日以内に発生することができ、このプロセスで圧倒的なサイトカイン反応は、サイトカインストーム(cytokine storm)を算出する。CD4+T細胞の一部は、B細胞を活性化して、ウイルス抗原特異的抗体を生成する抗体分泌細胞を誘導することができる。その後、一部のB細胞は、特定の

10

20

30

40

50

抗原に対する抗体生成能力を有する記憶B細胞 (memory B cell) として発現し、以降、同感染に対する後天性免疫を得ることができる。このプロセスは、前述の2個のプロセスよりも長い時間がかかり得る。先天性免疫系と後天性免疫系の免疫がウイルス活動を乗り越えた後、ホストは、軽微な症状 (mild symptomatic) または無症状になり得る。逆に、ウイルスの活動が先天性免疫系と後天性免疫系の免疫を圧倒すると、ホストは、重症の症状になり得る。

【0069】

図7はADI (antiviral digital immunity) の例示的なメカニズムを例示する図である。図7には、ADDがユーザのADIを生成するメカニズムが例示される。青色ボックスは、ADDに関する課題を通じてユーザが実践する一連の行動を表現し、緑色ボックスは、図6の免疫系およびユーザの行動によるその結果を提供する。NK細胞に適する運動は、NK細胞を活性化し、先天性免疫系を通じて、感染した細胞を非特異的に殺すことができる。有酸素および急性運動は、幼いT細胞のためのT細胞区域を確保し、感染の場合に、T細胞をブースティングさせるのに役に立つことができる。最後に、迷走神経の神経分布は、粘膜でB細胞を活性化し、また、粘膜免疫に重要な役割をするslgAの分泌を増加させることで、非特異的抗原免疫排除が効果的に行われることができる環境を生成することができる。

【0070】

したがって、ADDに対するユーザの課題を通じてウイルスに対するホストの免疫を強化するADIが定義されることができる。

【0071】

図8は新種ウイルス感染に対する例示的ADI予防効果の例を例示する図である。新種ウイルス性疾患の危険性が社会に警報されると、ADDは、ウイルス性感染が急激に増加するまで、個人の免疫系を刺激し活性化することで、個人の免疫提供を向上させることができる。このような個人の提供免疫の強化は、患者の免疫を増大させて、患者が感染した時に軽微な症状だけ経験し、感染から容易に回復するようにすることができる。

【0072】

図9は例示的なADDアプリケーションを例示する図である。図9には、図7で導入したNK細胞課題、迷走神経の神経分布課題、T細胞課題が明示され、これらは、さらに、アプリケーション計画に反映される。アプリケーションプログラミングおよび計画に基づくアプリケーション設計は、ADDアプリケーションを成功的に実現することができる。

【0073】

図10はナチュラルキラー細胞 (NK cell) に適する例示的運動を例示する図である。NK細胞に適する運動は、心拍数の維持に役に立つ1日10分の長さの適度な運動 (20分、1週間3~4回) を表示することができる。例えば、これに制限されるものではないが、ウォーキング、サイクリング、ヨガおよび／またはピラティスを含むことができる。個人の体力を彼らの身体適性 (physical fitness) に基づいて、3種のカテゴリーに分類し、その分類を用いて運動を処方することが好ましい。

【0074】

NK細胞に適する運動をするためには、適度な運動を実践することが重要であることができる。図10に示されているように、如何なる運動または集中運動も免疫系を弱体化することができない。

【0075】

図11は迷走神経の神経分布に対する例示的刺激を例示する図である。図11では、迷走神経を刺激するための様々な手段をまとめた表が説明される。迷走神経刺激は、例えば、視覚的、聴覚的、触覚的、味覚的および嗅覚的感覚、分子などを伴うことで実践されることができる。迷走神経の神経分布課題は、これに制限されるものではないが、冷電法、深呼吸、腹式呼吸、音楽聴取、映画感想などを含むことができる。

【0076】

図12はT細胞に適する例示的運動を例示する図である。「急性運動 (acute e

10

20

30

40

50

xercise)」は、1回の運動として定義され得る。急性運動は、循環に影響を及ぼすことができ、血液が組織に移動するようにすることができ、この組織は、感染した細胞に接する可能性がより高い。また、運動の急性効果は、老化免疫細胞の流動を刺激し、若いT細胞のためのT細胞区域を確保することができる。図12に例示されているように、T細胞に適する運動は、これに制限されるものではないが、有酸素運動と無酸素運動をいずれも含むことができる。しかし、慢性運動は、有害な副作用なしに高齢者人口においてインフルエンザのワクチン接種（flu vaccination）の効果を改善させるための安全な仲裁モードであり得ることが注目される。

【0077】

図13は例示的な運動分類子を例示する図である。様々な運動分類子があり得、その例は、これに制限されるものではないが、心拍数（HR）、最大反復回数（RM）、代謝当量（METs）、最大酸素摂取量（VO_{2max}）／予備酸素摂取量（VO_{2R}）または自覚的運動強度（RPE）などを含むことができる。

【0078】

運動成果は、年齢、性別、運動能力、運動履歴および基底疾病（例えば、心血管疾病、高血圧、糖尿病）といった様々な要因によってユーザごとに異なり得る。

【0079】

ADIを誘導することができるADD課題は、個人化した運動強度と繰り返しを提案する「運動分類子（Exercise Classifier）」をカバーすることができる。

【0080】

「運動分類子（Exercise Classifier）」は、個人化した運動処方を提供するために、以下のように運用されることができる。例えば、1）物理的に病院を訪問する場合：HCP（healthcare professionals）は、ADDを処方／推薦する前に、事前訪問または身体テストのデータに基づいてユーザの運動成果を判断し、2）活動追跡装置（例えば、HR感知器）を使用する場合：アルゴリズムは、ユーザの活動データに基づいてユーザの運動成果を判断し、3）AIは、長期間のトレーニング（tracking）データ（ビッグデータ）の分析に基づいてユーザの運動成果を判断し、4）自己管理をしている場合：HCPや補助デバイスがないため、RPEフォーマットのアンケート調査が活用されることができる。

【0081】

図14は例示的な課題入力およびADDアプリケーションの実践モニタリングを例示する図である。図14では、ADDアプリの入力とモニタリングとの様々な組み合わせが説明される。課題入力は、視覚的ディスプレイ、聴覚的ナレーション、タッチ／振動などによってユーザに提供されることができる。実践は、3種のカテゴリーに分類されることができる：1）アプリケーションログイン／アウト情報；2）ユーザのタイピングまたは記録によって生成された活性データ；および3）センサによって収集される受動的データ。受動的データ収集のためのセンサは、活動追跡装置、自動記録装置、バイオフィードバック機器などを含むことができる。

【0082】

図15は本明細書で説明されている任意の他の実施形態と組み合わせて使用可能な抗ウイルス性デジタル免疫（ADI）を提供するために使用され得る例示的デバイス1400を例示するシステムダイアグラムである。図15に図示されているように、装置1400は、他のものなどの中でも、プロセッサ1418、トランシーバ1420、送信／受信エレメント1422、スピーカ／マイク1424、キーパッド1426、ディスプレイ／タッチパッド1428、非移動式メモリ1430、移動式メモリ1432、電源1434、GPS（Global Positioning System）チップセット1436、および／または他の周辺機器1438を含むことができる。デバイス1400は、実施形態と一貫性を維持しながら上述の構成要素の任意の下位結合を含み得ることが理解される。例として、デバイス1400は、モバイルデバイス、ユーザ装備（UE）、移動局、

10

20

30

40

50

固定またはモバイル加入者ユニット、サブスクリプションー基盤ユニット、フェーザ、携帯電話、個人情報端末（PDA）、スマートフォン、ラップトップ、ネットブック、パソコン、無線センサ、ホットスポットまたはM i e r F i デバイス、モノのインターネット（I o T）デバイス、時計または他のウェアラブル、ヘッドマウントディスプレイ（HMD）、自動車、ドローン、医療デバイスおよびアプリケーション（例えば、遠隔手術）、産業用デバイスおよびアプリケーション（例えば、産業用および／または自動化したプロセッシングチェーンコンテキストで動作するロボットおよび／または他の無線デバイス）、消費者電子デバイス、商業用および／または産業用無線ネットワークで動作するデバイスなどを含むことができる。

【0083】

プロセッサ1418は、汎用プロセッサ、特殊目的プロセッサ、既存プロセッサ、デジタル信号プロセッサ（DSP）、複数のマイクロプロセッサ、DSPコアと関連した一つ以上のマイクロプロセッサ、制御器、マイクロ制御器、注文型集積回路（ASIC）、現場でプログラム可能なゲートアレイ（FPGA）、任意の他のタイプの集積回路（IC）、状態マシンなどであることができる。プロセッサ1418は、データプロセッシング、電力制御、入力／出力プロセッシング、センサ日付プロセッシング、および／またはデバイス1400が抗ウイルス性デジタルデバイスを提供するようにする任意の他の機能を行うことができる。プロセッサ1418は、送信／受信エレメント1422にカップリングされ得るトランシーバ1420にカップリングされることができる。図15はプロセッサ1418およびトランシーバ1420を別のコンポーネントとして図示しているが、プロセッサ1418およびトランシーバ1420は、電子パッケージまたはチップとともに統合され得ることが理解可能である。

【0084】

送信／受信エレメント1422は、医療機関に位置したサーバにデータを送信するかまたはサーバからデータを受信するように構成されることができる。例えば、医者からの医療課題／ユーザから感知した医療情報は、無線インターフェース1416を通じて基地局を通じて、サーバから／サーバに受信／送信することができる。一実施形態において、送信／受信エレメント1422は、RF信号を送信および／または受信するように構成されたアンテナであることができる。実施形態において、送信／受信エレメント1422は、例えば、IR、UVまたは可視光信号を送信および／または受信するように構成された放出器／検出器であることができる。さらに他の実施形態において、送信／受信エレメント1422は、RFおよび光信号の両方とも送信および／または受信するように構成されることができる。送信／受信エレメント1422は、無線信号の任意の結合を送信および／または受信するように構成され得ることが理解可能である。トランシーバ1420は、送信／受信エレメント1422によって送信される信号を変調し、また、送信／受信エレメント1422によって受信する信号を復調するように構成されることができる。

【0085】

デバイス1400のプロセッサ1418は、スピーカ／マイクロフォン1424、キーパッド1426、ディスプレイ／タッチパッド1428（例えば、液晶ディスプレイ（LCD）ディスプレイ部または有機発光ダイオード（OLED）ディスプレイ部）および／または周辺機器1438（例えば、センサまたはデジタルカメラ）にカップリングされることができる。また、これよりユーザ入力データを受信することができる。プロセッサ1418はまた、ユーザデータまたはデジタル課題をスピーカ／マイク1424、キーパッド1426、ディスプレイ／タッチパッド1428および／または周辺機器1438に出力することができる。また、プロセッサ1418は、任意のタイプの適切なメモリ、例えば、非移動式メモリ1430および／または移動式メモリ1432から情報にアクセスし、これにデータを保存することができる。非移動式メモリ1430は、RAM（random access memory）、ROM（read-only memory）、ハードディスク、または任意の他のタイプのメモリ保存デバイスを含むことができる。移動式メモリ1432は、SIM（Subscriber Identity Module）カ

10

20

30

40

50

ード、メモリスティック、SD (secure digital) メモリカードなどを含むことができる。他の実施形態において、プロセッサ 218 は、サーバまたはホームコンピュータ (図示せず) のように、デバイス 1400 上に物理的に位置しないメモリから情報にアクセスし、メモリにデータを保存することができる。

【0086】

プロセッサ 1418 は、電源 1434 から電力を受信することができ、デバイス 1400 の他のコンポーネントに電力を分配および／または制御するように構成されることができる。電源 1434 は、デバイス 1400 に電力を供給するための任意の適切なデバイスであることができる。例えば、電源 1434 は、一つ以上の乾電池 (dry cell batteries) (例えば、ニッケルカドミウム (NiCd)、ニッケル亜鉛 (NiZn)、ニッケル金属水素化物 (NiMH)、リチウムイオン (Li-ion) など)、太陽電池、燃料電池などを含むことができる。

【0087】

プロセッサ 1418 はまた、デバイス 1400 の現在の位置に関する位置情報 (例えば、経度および緯度) を提供するように構成されることができる GPS チップセット 1436 にカップリングされることができる。GPS チップセット 1436 の情報に、さらにまたはその代わりに、デバイス 1400 は、基地局から無線インターフェース 1416 を通じて位置情報を受信することができ、および／または 2 個以上の近所の基地局から受信する信号のタイミングに基づいてその位置を決定することができる。デバイス 1400 が実施形態と一貫性を維持しながら任意の適切な位置決め方法によって位置情報を取得することができることが理解可能である。

【0088】

プロセッサ 1418 は、追加の特徴、機能および／または有線または無線連結を提供する一つ以上のソフトウェアおよび／またはハードウェアモジュールを含むことができる他の周辺機器 238 にさらにカップリングされることができる。例えば、周辺機器 238 は、加速度計 (accelerometer)、e-羅針盤、衛星トランシーバ、デジタルカメラ (写真および／またはビデオ用)、ユニバーサルシリアルバス (USB) ポート、振動デバイス、テレビトランシーバ、ハンズフリーヘッドセット、Bluetooth (R) モジュール、周波数変調 (FM) ラジオユニット、デジタル音楽プレイヤー、メディアプレイヤー、ビデオゲームプレイヤーモジュール、インターネットブラウザ、仮想現実および／または拡張現実 (VR/AR) デバイス、活動追跡装置などを含むことができる。周辺機器 1438 は、一つ以上のセンサを含むことができる。センサは、ジャイロスコープ、加速度計、ホール効果センサ、磁力計、配向センサ、近接センサ、温度センサ、時間センサ；地理位置センサ、高度計、光センサ、タッチセンサ、磁力計、気圧計、ジェスチャーセンサ、生体センサ、湿度センサなどのうち一つ以上であることができる。

【0089】

一様相において、本開示内容は、被験者の免疫系を維持、最適化または強化する方法を提供し、方法は、電子デバイスによって被験者に、第 1 運動モジュールおよび／または第 1 迷走神経刺激 (VNS) モジュールを提供するステップを含み、第 1 モジュールそれぞれは、被験者が従うべき一つ以上の第 1 課題を含む。特定の実施形態において、方法は、電子デバイスによって被験者に、第 2 運動モジュールおよび／または第 2 迷走神経刺激モジュールを提供するステップをさらに含み、第 2 モジュールそれぞれは、一つ以上の第 2 課題を含み、電子デバイスは、(i) 第 1 モジュールの第 1 課題に対する前記被験者の遵守度を感知するセンサを含み、(ii) 遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信し、また、(iii) 遵守度情報に基づいてサーバから一つ以上の第 2 課題を受信する。

【0090】

他の様相において、サーバは、外部検討者から一つ以上の第 2 課題を受信する。一部の実施形態において、外部検討者は、医療従事者 (例えば、ヘルスケア提供者または医者) を含む。一部の実施形態において、外部検討者は、人工知能 (AI) を含む。「人工知能 (artificial intelligence)」という用語は、機械が示す知能

10

20

30

40

50

を指すことができる。コンピュータ科学において、理想的な「知能型 (i n t e l l i g e n t) 」機械は、環境を認識し、特定の目標 (例えば、被験者の免疫系維持、最適化または強化) で成功の機会を最大化する行為を取る柔軟で合理的なエージェントである。口語体で、「人工知能 (a r t i f i c i a l i n t e l l i g e n c e) 」という用語は、「学習 (l e a r n i n g) 」および「問題解決 (p r o b l e m s o l v i n g) 」のように、人間が他の人間の心と関連させる「認知 (c o g n i t i v e) 」機能を機械が模倣する時に適用される。人工知能という用語は、多数のタイプの情報 (例えば、生理情報、追加情報および個人の病歴) に学習技術を適用することができるアルゴリズムを指すことができる。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態において、デジタルデバイスは、センサを含み、センサは、次のうち一つ以上を含む：カメラ、加速度計、磁力計、光センサ、マイクロフォン、近接センサ、タッチセンサ、ジャイロスコープ、GPS (G l o b a l P o s i t i o n i n g S y s t e m) センサ、周辺光センサ、指紋センサ、歩数計、心拍数センサおよび温度計。一部の実施形態において、センサは、タッチセンサを含み、被験者は、タッチセンサを使用して、電子デバイスに遵守度情報を提供する。特定の実施形態において、デジタルデバイスは、スマートフォン、スマートウォッチ、スマートジュエリー、およびヘッドマウントディスプレイからなる群から選択される。

【 0 0 9 2 】

被験者の免疫系を維持、最適化、強化するための発病機序および治療仮説およびデジタル治療仮説に基づいて、医者 (第 2 ユーザ) は、被験者の免疫系を維持、最適化、強化することを処理するためのアプリケーションおよびデジタル装置で実現されるデジタル治療剤を当該患者に対して処方することができる。この場合、デジタル課題生成部は、被験者の免疫系を維持、最適化、強化するための生化学的要因と患者の行動との相互作用に基づいて患者が行うことができる特定の行動課題として、デジタル治療剤の処方を患者に提供するように構成されたデバイスである。例えば、被験者の免疫系を維持、最適化、強化するように引き起こすことができるすべてのタイプの生化学的要因が考慮されることができる。

【 0 0 9 3 】

デジタル課題生成部は、医者からの入力に基づいてデジタル課題を生成することができる。この場合、デジタル課題生成部は、医者が患者を診断する時に収集される情報に基づいてデジタル課題を生成することができる。また、デジタル課題生成部は、患者から受信した情報に基づいてデジタル課題を生成することができる。例えば、患者から受信する情報は、患者の基底要因、医療情報およびデジタル治療剤理解能力 (d i g i t a l t h e r a p e u t i c s l i t e r a c y) を含むことができる。この場合、基底要因は、患者の活動量、心拍数、睡眠、食事 (栄養およびカロリー) などを含むことができる。医療情報は、患者の電子医療記録 (E M R) 、家族歴、遺伝的脆弱性、遺伝的感受性などを含むことができる。デジタル治療剤理解能力は、デジタル治療剤課題および装置などに対する患者の接近性および収容姿勢を含むことができる。

【 0 0 9 4 】

デジタル課題生成部は、患者が治療効果を得るようにするために特別に設計されたデジタル課題を生成し、また、この課題を患者に提供する。例えば、デジタル課題生成部は、本明細書に説明されている運動および V N S モジュールといったデジタル治療モジュールそれぞれで特定のデジタル課題を生成することができる。

【 0 0 9 5 】

結果分析部は、患者の行動遵守度または予め定められた期間での参加を収集し、また、患者の行動遵守度または参加を外部システムに報告することができる。したがって、医者は、患者が直接病院を訪問しなくても、アプリケーションを通じてデジタル課題の実行過程をモニタリングし続けることができる。

【 0 0 9 6 】

データベースは、被験者の免疫系を維持、最適化、強化することに関する情報、例えば、被験者の免疫系を維持、最適化、強化するための治療仮説、ユーザに提供されるデジタル情報、ユーザの実行結果データなどを保存することができる。データベースは、被験者の免疫系を維持、最適化、強化すること処理するためのデジタル装置に含まれる。しかし、データベースは、外部サーバに提供されることができる。

【0097】

セッションは、任意の数のデジタル治療モジュール（例えば、VNSモジュールおよび／または運動モジュール）を含むことができる。一部の実施形態において、セッションは、2個以上のデジタル治療モジュールを含むことができる。一部の実施形態においてセッションは、3個以上、4個以上、5個以上、6個以上、7個以上、8個以上、9個以上、10個以上、11個以上、12個以上、13個以上、14個以上、15個またはそれ以上、20個以上、または25個以上のデジタル治療モジュールを含むことができる。セッションは、任意の数のデジタル治療モジュールを含むことができ、デジタル治療モジュールは、迷走神経刺激モジュールおよび運動モジュールから独立して選択されることができる。セッションは、必要なだけ、頻繁にまたはまれに繰り返すことができる。一部の実施形態において、セッションは、1日5回、1日4回、1日3回、1日2回、毎日、2日ごとに、3日ごとに、4日ごとに、5日ごとに、6日ごとに、7日ごとに、2週ごとに、3週ごとにまたは4週ごとに繰り返すことができる。

【0098】

図16は被験者の免疫系を維持、最適化、強化すること処理するためのシステムを例示するフローチャートを図示し、システムは、被験者において、被験者の免疫系を維持、最適化、強化すること処理するためにデジタルアプリケーション（例えば、アプリケーションまたは「アプリ（app）」）を行うように構成されたデジタル装置およびヘルスケア提供者ポータル（例えば、医者のウェブ）、管理ポータル（例えば、管理者のウェブ）を含む。もっとも、管理者のポータルは、管理者が、医者アカウントを発行し、医者情報を検討し、また、非識別の（de-identified）患者情報を検討することができるようにする。もっとも、ヘルスケア提供者のポータルは、ヘルスケア提供者（例えば、医者）が患者アカウントを発行し、患者情報（例えば、年齢、処方情報および一つ以上のデジタル治療モジュールまたはセッションを完了した状態）を検討することができるようにする。もっとも、デジタルアプリケーションは、患者アクセスが一つ以上のデジタル治療モジュールまたはセッションを完了するようにする。

【0099】

図21aはデジタルアプリケーションの開始時にスプラッシュプロセスの間にログイン検証のための実行の流れを例示するフローチャートを図示する。同様に、図21bは、また、デジタルアプリケーションの開始時にスプラッシュプロセスの間に処方検証のための実行の流れを例示するフローチャートを図示する。処方検証プロセスは、例えば、治療期間が満了したかを決定すること、被験者が最近（例えば、去る1時間以内に）VNSモジュールを行ったか否かを決定すること、処方に基づいて、当該日付に対して被験者のセッションが完了したか（例えば、被験者が処方を遵守しか）を決定することを含むことができる。このような例示において、デジタル装置は、完了できるセッションがないことを被験者に通知することができる。

【0100】

一部の実施形態において、ヘルスケア提供者ポータルは、ヘルスケア提供者に一つ以上のオプションを提供し、また、ヘルスケア提供者に提供される一つ以上のオプションは、被験者の追加または除去、被験者に関する個人情報の表示または編集、被験者に対する遵守度情報の表示、少なくとも部分的に完了した一つ以上のデジタル治療モジュールに対する被験者の結果レビュー、被験者に一つ以上のデジタル治療モジュールを処方、一つ以上のデジタル治療モジュールに対する処方を変更、被験者との通信からなる群から選択される。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、被験者に関する個人情報の表示または編集を含み、個人情報は、被験者の識別番号、被験者の名前、被験者の生年月日、

10

20

30

40

50

被験者の E メール、被験者の保護者 E メール、被験者の連絡電話番号、被験者の処方せん、および被験者に対してヘルスケア提供者が作成した一つ以上のメモからなる群から選択される一つ以上を含む。一部の実施形態において、個人情報、被験者に対する処方せんを含み、被験者に対する処方、処方識別番号、処方タイプ、開始日、持続期間、完了日、被験者によって行われる予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールの数、一日に被験者によって行われる予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールの数からなる群から選択される一つ以上を含む。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、遵守度情報を見ることを含み、被験者の遵守度情報は、被験者によって完了する多数の予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールのうち一つ以上、および被験者が一つ以上の予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールを完了した、部分的に完了したまたは完了していない一つ以上の日付を識別するカレンダーを含む。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、被験者の結果表示を含み、少なくとも部分的に完了した一つ以上のデジタル治療モジュールに対する被験者の結果は、被験者が予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールを開始した時間、被験者が予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールを終了した時間、および予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールが完全にまたは部分的に完了したか否かの表示子からなる群から選択される一つ以上を含む。

【0101】

ヘルスケア提供者ポータルダッシュボードには、現在医者アカウントとかかわるすべての患者の数をディスプレイする。最近 90 日の間、1 日に患者に対するデジタルアプリケーションを開いた患者の数を示すためにグラフが使用されることができる。進行中の患者の数も見られる。最近 90 日間、一日セッションを完了した患者の数を示すためにグラフが使用されることができる。ヘルスケア提供者ポータルの患者タブは、(1) 患者 ID (それぞれの患者をリストに追加する時に、それらに仮に与えられる固有識別番号)、(2) 患者氏名、(3) ID、名前、E メール、メモなどで検索するための検索バー、および (4) 新規患者を追加するための新規患者追加ボタンを含む。ヘルスケア提供者ポータルの患者タブは、(1) 詳細な患者情報、(2) 患者情報を編集するためのボタン、(3) 処方情報、(4) 新たな処方を追加するためのボタン、(5) 相違するそれぞれの処方に対する進行状態、および (6) 患者に E メールを転送するためのボタンまたはリンクをディスプレイする。新規患者を追加するためのヘルスケア提供者ポータル患者タブは、(1) 新規患者を追加するためのボタン、および (3) 求められる患者情報が提供されなかった時にディスプレイされるエラーメッセージをディスプレイする。既存の患者の情報を編集するためのヘルスケア提供者ポータルの患者タブは、(1) パスワードを再設定するためのボタンまたはリンク、(2) 提示されている患者を削除するためのボタン、および (3) 変更を保存するためのボタンを含む。図 32 は提示されている患者に関する詳細な処方情報をディスプレイするヘルスケア提供者ポータルの患者タブを図示する。図示されているように、(1) は、処方情報を編集するためのボタンであり、(2) は、患者または被験者が参加したセッションの持続期間をディスプレイし、また、(3) は、治療進行に対する概要を示す。7 日は、7 個の正方形からなる線または行 (row) で表現される。12 週間、各 6 週が別に提供されることができる。セッション状態を分別するために相違するカラーが使用されることができる (例えば、セッションが始まっていない場合には灰色、参加していないセッションの場合には赤色、部分的に参加したセッションの場合には黄色、また、完全に参加したセッションの場合には緑色)。一部の実施形態において、管理ポータルは、管理者に一つ以上のオプションを提供し、また、システム管理者に提供される一つ以上のオプションは、ヘルスケア提供者の追加または除去、ヘルスケア提供者の個人情報の表示または編集、被験者の非識別の情報の表示または編集、被験者に関する遵守度情報の表示、少なくとも部分的に完了した一つ以上のデジタル治療モジュールに対する被験者の結果を表示、およびヘルスケア提供者との通信からなる群から選択される。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、個人情報の表示または編集を含み、また、ヘルスケア提供者の個人情報は、ヘルスケア提供者に対する識別番号、ヘルスケア

10

20

30

40

50

提供者の名前、ヘルスケア提供者のEメールおよびヘルスケア提供者の連絡先電話番号からなる群から選択される一つ以上を含む。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、被験者の非識別の情報の表示または編集を含み、また、被験者の非識別の情報は、被験者に対する識別番号および被験者に対するヘルスケア提供者からなる群から選択される一つ以上を含む。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、被験者に関する遵守度情報の表示または編集を含み、被験者の遵守度情報は、被験者によって完了する多数の予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールのうち一つ以上、および被験者が一つ以上の予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールを完了した、部分的に完了したまたは完了していない一つ以上の日付を識別するカレンダーを含む。一部の実施形態において、一つ以上のオプションは、被験者の結果表示を含み、少なくとも部分的に完了した一つ以上のデジタル治療モジュールに対する被験者の結果は、被験者が予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールを開始した時間、被験者が予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールを終了した時間、および予定されたまたは処方されたデジタル治療モジュールが完全にまたは部分的に完了したか否かの表示子からなる群から選択される一つ以上を含む。

【0102】

管理ポータルダッシュボードは、(1) 医者の数を示す。最近90日間、1日にデジタルアプリケーションを訪問した医者の数、(2) 任意の医者のアカウントとかがわかるすべての患者の数を示すためにグラフが使用されることができる。最近90日間、1日に患者に対するデジタルアプリケーションを開いた患者の数を示すためにグラフが使用されることができる。進行中の患者の数も見られる。最近90日間、一日セッションを完了した患者の数を示すためにグラフが使用されることができる。管理ポータルの医者タブは、医者のリストがディスプレイされる。医者タブは、(1) 名前、Eメールなどで様々な医者を検索するための検索バー、(2) 新規医者を追加するためのボタン、(3) 医者のID、(4) 詳細な医者情報を見るためのボタン、および(5) 非活性化の医者アカウントをさらにディスプレイする。管理ポータルの医者タブは、提示されている医者がケア中の患者のリストをディスプレイし、患者識別情報は削除される(retracted)(*)。医者タブは、医者のアカウント情報、(2) 医者のアカウント情報を編集するためのボタン、(3) 医者がケア中の患者のリスト、(4) 患者ID番号のリスト、(5) 医者登録Eメールを転送するためのリンクまたはボタン、(6) 非活性化のアカウントのみに表示される医者のアカウントが非活性化したという通知、および(7) および(8) 削除されたまたは非識別の患者情報をさらにディスプレイする。

【0103】

本開示内容の特定の実施形態に関して、ヘルスケア提供者によって処方された患者のみがデジタルアプリケーションを使用することができる。患者は、処方を受けるために医者を訪問することができる。キャン(can) 医者は、n-週単位で処方せんを提供し、ここで、「n」は、任意の数字であることができる。患者のアプリケーションのデータは、ヘルスケア提供者または管理ポータルを通じてアクセスすることができる。特定の実施形態において、患者は、毎週2~3回運動を行い、毎日10分間VNSを行うことができる。特定の実施形態において、運動とVNSとの間に5~6時間の時間ギャップが必要である。一般的に、運動は、適度な水準の有酸素運動を意味し得る。運動に対するスケジュールは、ウェアラブルデバイス(スマートウォッチ)を通じて前回の運動中に測定された心拍数データに基づいて提案されることができる。特定の実施形態において、提示されているプラットフォーム(iOS、Android)の健康キット(health kit)と自動で連結されるスマートウォッチが使用されることができる。患者に運動およびVNSを行うためのそのスケジュールを思い出させるためにプッシュアラームが使用されることができる。

【0104】

特徴および構成要素が特定の結合として上述されているが、当業者は、それぞれの特徴または構成要素が単独でまたは他の特徴および構成要素との任意の結合で使用され得るこ

とが理解可能である。また、本明細書で説明されている方法は、コンピュータまたはプロセッサによる実行のためにコンピュータ可読媒体に統合したコンピュータプログラム、ソフトウェアまたはファームウェアで実現されることができる。コンピュータ可読媒体の例は、電子信号（有線または無線連結を通じて送信）およびコンピュータ可読貯蔵媒体を含む。コンピュータ可読貯蔵媒体の例は、これに制限されるものではないが、読み出し専用メモリ（ROM）、ランダムアクセスメモリ（RAM）、レジスタ、キャッシュメモリ、半導体メモリデバイス、磁気媒体、例えば、内部ハードディスクおよび移動式ディスク、光磁気（magnetooptical）媒体、および光学媒体、例えば、CD-ROMディスク、およびデジタル多目的ディスク（DVD）を含む。ソフトウェアとかかわるプロセッサは、WTRU、UE、端末、基地局、RNCまたは任意のホストコンピュータで使用するための無線周波数トランシーバを実現するのに使用されることができる。

10

【0105】

一様相において、本開示内容はまた、これを必要とする被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのソフトウェア命令が格納されている非一時的コンピュータ可読媒体に関し、このソフトウェア命令は、プロセッサによって実行される時に、プロセッサにとって、電子デバイスによって被験者に、第1運動モジュールおよび／または第1迷走神経刺激モジュールをディスプレイするようにし—第1モジュールそれぞれは被験者が従うべき課題を含む—；電子デバイスのセンサによって、被験者が第1モジュールの課題を守るのか感知するようにし；電子デバイスによって、遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信するようにし；サーバから、遵守度情報に基づく一つ以上の第2課題を受信するようにし；また、第2運動モジュールおよび／または第2迷走神経刺激モジュールを被験者にディスプレイするようにし、第2モジュールは一つ以上の第2課題を含む。一部の実施形態において、免疫系を維持、最適化または強化するためのデジタルアプリケーションは、デジタル装置のプロセッサに、年齢および／または目標心拍数に基づいて、免疫系を維持、最適化または強化するためのデジタル治療モジュールを生成することを含む動作を実行するように命令する。

20

【0106】

一様相において、本開示内容は、以下の実施形態に関する。

【0107】

本開示内容は、抗ウイルス性デジタル免疫（ADI）を提供するための装置で使用するための方法に関し、方法は、ナチュラルキラー（NK）細胞動員、T細胞ブースティングまたは迷走神経刺激（VNS）のうち少なくとも一つをユーザの免疫システムに引き起こす一つ以上のデジタル課題を含む抗ウイルス性デジタルワクチン（ADV）を生成するステップと、装置を通じて一つ以上のデジタル課題を提供するステップとを含む。

30

【0108】

NK細胞動員に関する一つ以上のデジタル課題は、激しい運動、適度な運動および軽い運動を含むことができる。方法は、激しい運動の水準を決定するステップをさらに含むことができ、適度な運動または軽い運動は、心拍数（HR）、最大反復回数（RM）、代謝当量（METs）、最大酸素摂取量（ VO_{2max} ）／予備酸素摂取量（ VO_{2R} ）または自覚的運動強度（RPE）のうち少なくとも一つに基づく。

40

【0109】

一部の実施形態において、T細胞ブースティングに関する一つ以上のデジタル課題は、有酸素運動および急性運動を含む。方法は、HR、RM、MET、 VO_{2max} ）／ VO_{2R} 、またはRPEのうち少なくとも一つに基づいて有酸素運動または急性運動の水準を決定するステップをさらに含むことができる。

【0110】

一部の実施形態において、VNSに関する一つ以上のデジタル課題は、sIgA分泌を増加させる視覚的、聴覚的、触覚的、味覚的または嗅覚的刺激のうち少なくとも一つを含む。

【0111】

50

一部の実施形態において、方法は、一つ以上のデジタル課題に対するユーザの成果の結果を受信するステップと、結果に基づいて、NK細胞動員、T細胞ブースティング、またはVNSのうち少なくとも一つをユーザの免疫系に引き起こす一つ以上のデジタル課題を含む第2ADVを生成するステップとをさらに含むことができる。追加の実施形態において、一つ以上のデジタル課題に対するユーザの成果は、予め定められた回数で複数回繰り返される。

【0112】

本開示内容は、抗ウイルス性デジタル免疫(ADI)を提供するための装置に関し、装置は、ナチュラルキラー(NK)細胞動員、T細胞ブースティングまたは迷走神経刺激(VNS)のうち少なくとも一つをユーザの免疫システムに引き起こす一つ以上のデジタル課題を含む抗ウイルス性デジタルワクチン(ADV)を生成し；また、装置を通じて一つ以上のデジタル課題を提供するように構成されたプロセッサを含む。一部の実施形態において、NK細胞動員に関する一つ以上のデジタル課題は、激しい運動、適度な運動および軽い運動を含む。追加実施形態において、プロセッサは、心拍数(HR)、最大反復回数(RM)、代謝当量(METS)、最大酸素摂取量(VO_{2max})／予備酸素摂取量(VO_{2R})または自覚的運動強度(RPE)のうち少なくとも一つに基づいて、激しい運動、適度な運動または軽い運動の水準を決定するようにさらに構成される。追加の実施形態において、T細胞ブースティングに関する一つ以上のデジタル課題は、有酸素運動および急性運動を含む。さらに追加の実施形態において、プロセッサは、HR、RM、MET、 VO_{2max} ／ VO_{2R} 、またはRPEのうち少なくとも一つに基づいて、有酸素運動または急性運動の水準を決定するようにさらに構成される。さらに追加の実施形態において、VNSに関する一つ以上のデジタル課題は、sIgA分泌を増加させる視覚的、聴覚的、触覚的、味覚的または嗅覚的刺激のうち少なくとも一つを含む。一部の実施形態において、プロセッサは、一つ以上のデジタル課題に対するユーザの成果の結果を受信し、また、結果に基づいて、NK細胞動員、T細胞ブースティング、またはVNSのうち少なくとも一つをユーザの免疫系に引き起こす一つ以上のデジタル課題を含む第2ADVを生成するようにさらに構成される。一部の実施形態において、一つ以上のデジタル課題に対するユーザの成果は、予め定められた回数で複数回繰り返される。

【0113】

本開示内容は、抗ウイルス性デジタルワクチン(ADV)を使用して被験者に抗ウイルス性デジタル免疫(ADI)を提供する方法に関し、方法は、被験者によって、ナチュラルキラー(NK)細胞動員、T細胞ブースティングまたは迷走神経刺激(VNS)のうち少なくとも一つを被験者の免疫系を引き起こす一つ以上のデジタル課題を含むADVを投与するステップを含む。一部の実施形態において、NK細胞動員に関する一つ以上のデジタル課題は、激しい運動、適度な運動および軽い運動を含む。追加の実施形態において、T細胞ブースティングに関する一つ以上のデジタル課題は、有酸素運動および急性運動を含む。追加の実施形態において、VNSに関する一つ以上のデジタル課題は、sIgA分泌を増加させる視覚的、聴覚的、触覚的、味覚的または嗅覚的刺激のうち少なくとも一つを含む。

【0114】

例

例1：健康な成人に対する本開示内容の方法およびデバイスの効能、安全性および実現可能性を評価するための臨床試験

19歳～45歳未満の健康な成人に対して、効能、安定性および実現可能性を評価するために、シングルセンター、ランダム、オープンラベル、無処置(no-treatment)制御、医療デバイス臨床試験が行われた。

【0115】

選択基準は、：1) 19歳～45歳の健康な成人男性および女性；2) 去年にインフルエンザワクチン接種を受けたヒト；3) インフルエンザワクチン接種を受ける予定のヒト；4) スクリーニングテスト(臨床所見、病歴、バイタルサイン、体質量指数、身体検査

10

20

30

40

50

、実験室テスト)を通じて調査官の判断に基づいて被験者として適当であると判断されるヒト; 5) 規則的に運動をしないヒト: IPAQ (International Physical Activity Questionnaires) を用いた身体活動評価の結果として、低強度活動下にある (IPAQ 2 または 3、または 600 MET-分/週未満の身体活動に対応しない) ヒト; 6) 妊娠適齢期の女性の場合、臨床試験期間の間に妊娠を回避するか適切な避妊方法を使用することに同意したヒト; 男性の場合、臨床試験期間の間に適切な避妊方法を使用することに同意したヒト; 7) このような臨床試験を理解し、善意で参加することができ、制約を守ることに同意したヒト; 8) 研究期間の間に後続措置および採血のために訪問することに同意したヒト; 9) この臨床試験に参加することに自発的に同意したヒトおよび被験者が書面同意書に自発的に署名したヒト; および 10) スマートフォンを有しており、スマートフォンを用いて独立してアプリケーションを使用できるヒト。

10

【0116】

排除基準は、伝染病 (HIV、HBV、HCV) のテスト結果が陽性であるヒト、調節不可能な糖尿病 (HbA1c 6.5%以上または空腹 (8時間以上) 血漿ブドウ糖 126 mg/dL 以上) があるヒト、腫瘍の病歴があるヒト、自己免疫疾病の病歴があるヒト。排除基準は、さらに: 神経、循環器、呼吸器、肝臓または腎臓疾患 (調節された高血圧 (140/90 mmHg 未満の収縮期/拡張期血圧) 除外) があるヒト、調査官によって判断する時に、臨床試験プロトコルの理解および順応度 (compliance) に影響を及ぼす行動、認知または精神疾患があるヒト、急性伝染病の病歴があるヒト、スクリーニング前の1ヶ月以内に体温が37.5℃を超える熱を有するヒト、スクリーニング前に、調査官によって以下のように決定されるように、免疫抑制剤、免疫調節剤、免疫グロブリン、血液-由来製剤、または免疫に影響を及ぼし得る他の薬物を使用するヒト: 例えば、スクリーニング前の2ヶ月以内に免疫抑制剤を受けたヒト、または臨床試験期間中にこれを投与しようとするヒト、スクリーニング前の6ヶ月以内に免疫調節剤を受けたヒト、また、スクリーニング前の3ヶ月以内に免疫グロブリンまたは血液-由来製品を受けたヒトを含む。さらに、排除基準は、スクリーニング前の28日以内に生ワクチンを受けたヒト、スクリーニング前の14日以内に不活化ワクチンを受けたヒト、調査官によって承認されていない薬物を服用しているヒト、臨床試験の参加に影響を及ぼすアルコールまたは薬物乱用の病歴があるヒト、現在喫煙するヒト、妊婦および授乳中の女性、スクリーニングまたは計画前の6ヶ月以内に他の臨床試験のために医療デバイス/薬を適用/投与し、試験期間中に医療デバイス/薬を適用/投与したヒト、調査官が臨床試験の参加に不適切であると判断したヒトを含む。

20

30

【0117】

全体の臨床試験期間は、それぞれの機関 IRB の臨床試験プロトコルの承認後、12ヶ月であった (しかし、臨床試験期間は、登録状態によって変更された)。それぞれの被験者に対する臨床試験期間は、約29週間であった。試験のための2つのグループがあった: 試験群は、4週間スクリーニングされ、医療デバイスは、医療デバイスの終了に基づいて13週間 (ワクチン接種を含む) 治療され、12週内に後続措置され; また、対照群は、4週間スクリーニングされ、(医療デバイス終了に基づいて) 13週間 (ワクチン接種を含む) 医療デバイスが治療されず (臨床参加前と同じ日常生活が維持される)、12週間後続措置された。

40

【0118】

運動に対するフィードバックが与えられると、第1設定された目標心拍数の変化は、次を含む: 易しい > +3 bpm; 普通 > 0 bpm; 難しい > -3 bpm。次のように目標心拍数を計算およびアップデートするのに使用される週間ベンチマーク運動の記録 (目標心拍数は、最小値と最大値との間の心拍数範囲内にある)

【0119】

記録が10秒以上減少 > +3 bpm

記録が0~10秒減少/増加 > 0 bpm

50

記録が10秒以上増加 $> -3 \text{ bpm}$

【0120】

患者に対するスケジュールは、1週間当たり2回または3回運動（適度な運動およびベンチマーク運動の両方とも含む）を行うように提供された。奇数週（例えば、1週、3週、5週）に対する処方箋の総持続期間（例えば、5週）を考慮すると、偶数週（例えば、2週、4週）に2日および4日に適度な運動がスケジュールリングされ（週2回）、適度な運動は、1日および3日にスケジュールリングされ、また、ベンチマーク運動は、6日にスケジュールリングされた（週3回）。患者は、設計された運動スケジュールを変更することができる。患者が運動を行った日のみが可能である（毎週設計された総運動回数は、変更不可）。処方箋の開始日は、週の初日（first day）としてカウントされる。

10

【0121】

ここで、ベンチマーク運動は、患者が2週間当たり1回に同じセットの運動を繰り返し可能に行うようにすることで、患者のスタミナの変化を識別することを目標とする。この時間中に行われる全種類の運動は、ベンチマーク運動を指す。ベンチマーク運動は、毎週最後の日に予定されていたが、患者の意思によって変更された。週間ベンチマーク運動時間記録に基づいて、新たな目標心拍数が以下の方式で計算された。

【0122】

記録が10秒以上に減少 $> +3 \text{ bpm}$

記録が0-10秒に減少/増加 $> 0 \text{ bpm}$

記録が10秒以上に増加 $> 3 \text{ bpm}$

*10秒および3BPMは、任意に使用された。

20

【0123】

臨床試験は、健康に対する例示的デジタルアプリケーションの効能、安全性および実現可能性を評価するために単一機関、開放、制御および調査官主導医療デバイス臨床試験として設計された。その後、試験群は、12週間の臨床試験のために、医療デバイスを使用し続け、対照群は、日常活動を維持した。二つのグループは、実験室テスト（免疫表示子テストを含む）および生活の質質問票および安全性の評価（インフルエンザ症状識別を含む）のためのベースライン時点から5週（訪問4）、13週（訪問5）および25週（訪問6）に機関を訪問した。

【0124】

臨床試験中に、免疫系に臨床的に重大な影響を及ぼし得る薬物は禁止された。免疫抑制剤、免疫調節剤、免疫グロブリン、血液-由来製剤または免疫に影響を及ぼし得るその他の薬物、インフルエンザワクチン以外のすべてのワクチン、および調査官が承認していない他の薬物。

30

【0125】

5週次の先天性免疫評価のためのNK細胞変化量をベースライン（一次効能終点）と比較した。1週、13週、25週に先天性免疫評価のためのNK細胞変化量をベースライン（二次効能終点）と比較した。

【0126】

二次効能終点でベースラインから1、5、13および25週に以下の表示子の変化：

CD4+T細胞、CD8+T細胞

B細胞

前炎症性サイトカイン（IL-6、TNF- α およびIL-1 β ）、抗炎症性サイトカイン（IL-10）、IFN- γ

40

【0127】

1次効能終点：臨床試験を適用した後、5週でのNK細胞に対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値）およびベースラインと比較した変化量がそれぞれのグループによって提示され、また、対応標本t-テストまたはウィルコクソンの符号順位検定が、それぞれの治療グループでの変化を識別した。グループ間の差をテストするために、修正されたベースライン値を使用して共分散分析を行った。

50

【0128】

2次効能終点：1週、13週および25週での先天性免疫評価のためのNK細胞変化量がベースラインと比較された：臨床試験のための医療デバイスを適用した後、それぞれのNK細胞に対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）および1週、13週および25週でのベースラインと比較したそれぞれの時点での変化量がグループ別に提示された。グループ間の差をテストするために、補正された基本値を使用して共分散分析が行われた。1週、5週、13週および25週での免疫表示子*による変化量がベースラインと比較された：それぞれの表示子に対して、臨床試験のための医療デバイスを適用した後、1週、5週、13週、および25週での結果に対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）およびベースラインと比較し、それぞれの時点での変化量がグループ別に提示された。グループ間の差に対してテストするために、補正されたベースライン値を使用して共分散分析が行われた。*CD4+T細胞、CD8+T細胞、B細胞、前炎症性サイトカイン（IL-6、TGF- α およびIL-1 β ）、抗炎症性サイトカイン（IL-10）、IFN- γ 。インフルエンザワクチン接種後、抗体生成可否：5週、13週、25週でのインフルエンザワクチン接種後、抗体が生成された被験者の百分率と頻度が提示され、また、臨床試験期間中に生成された抗体の百分率がグループ別に提示された。グループ間の差に対してテストするために、カイニ乗検定またはフィッシャー（Fisher）の正確確率検定が使用された。上気道炎症状の発現および深刻性：1週、5週、13週および25週での上気道炎の症状の頻度およびレートが提示され、症状の発現および深刻性がグループ別に提示された。グループ間の差をテストするために、カイニ乗検定またはフィッシャー（Fisher）の正確確率検定を行った。順応度：試験群の順応度に対する技術統計（平均、標準偏差、中央値、最小値および最大値）が提示された。ベースライン（SF-36）と比較した1、5、13および25週での生活の質質問票：臨床試験医療デバイス適用後、1週、5週、13週、25週に生活の質（SF-36）点数とベースライン（平均、標準偏差、中央値）に対して各時点の変化に対する技術統計、最小値、最大値）が各グループに対して提示された。グループ間の差をテストするために、修正されたベースライン値を使用して共分散分析を行った。

【0129】

臨床試験中に、免疫系に臨床的に重大な影響を及ぼし得る薬物は禁止された。免疫抑制剤、免疫調節剤、免疫グロブリン、血液由来製剤または免疫に影響を及ぼし得る他の薬物、インフルエンザワクチン以外のすべてのワクチン、および調査官が承認していない他の薬物。

【0130】

遵守度率をテストするために、以下の場面要求事項が使用された。

【0131】

ウォーミングアップ：「スキップ（skip）」ボタン挿入

ウォーミングアップ：基本持続期間5分を3分に変更する。

適切な外部運動：持続期間の表示子追加（20分）

ベンチマーク演習：より多い運動オプション追加（遵守度率増加）

内部活動：内部活動中の心拍数ディスプレイ

活動測定：アプリが急に終了する場合、活動記録を維持するための時間範囲（5分）を設定

今日の体調：「実行取り消し（undo）」ボタン追加

フィードバック機能：72時間アプリを使用しなかった場合、自動アラーム転送

フィードバック機能：成果率ディスプレイ

フィードバック機能：自動スケジュールアラーム挿入：D-7、D-1、D-dayポップアップメッセージが求められる。

フィードバック機能：最後の活動が完了すると、別れのあいさつ場面やポップアップウィンドウを挿入。

フィードバック機能：スケジュール進行ディスプレイ

【0132】

図35は遵守度率を例示する。対照群21個のうち2個、実験群21個のうち1個ドロップアウト。ここで、95%超の患者(21名のうち20名)が3ヶ月間アプリのすべてのスケジュールを行い、95%超の患者が3ヶ月間プログラムの75.8%のプログラムを行った。

【0133】

例2：モバイルアプリケーションの細部事項

運営システムは、患者モバイルアプリケーション(以下、「アプリ(app)」)、医者のウェブポータル、およびこの2つのチャンネルを連結するサーバを含む。

【0134】

アプリケーションを使用するために、内科医は、まず、医者ウェブポータルにログインし、医者ウェブポータルを通じて処方される患者に対するアカウントを生成し、患者情報を入力し、また、アプリの使用を処方する。アプリは、モバイルアプリの形態で患者に提供され、ソフトウェアは、医者によって処方および送信されるためにダウンロードされる必要があり、また、患者は、実行のために提供された患者アカウントおよびパスワードでアプリにログインすることができ、アプリを通じて少なくとも10分および最大30分間活動を受信する(患者によって行われたすべての活動の記録は、医者ウェブポータルに送信され、サーバに伝達されるデータは、損失防止および復元機能のために、1日に1回バックアップされる)。患者アプリは、2つのセッションに分割され：ウェアラブルデバイスを着用した後、運動および免疫強化活動が行われる。深呼吸の後、5つの活動のうち2つの活動を選択することで、計5分間計10分間毎日免疫強化活動が行われた。それぞれのスケジュールは、患者によって調整され、すべての活動は、一時中止されるか中間に中止された。

【0135】

詳細には、患者は、まず自分のログインアカウント情報でアプリにアクセスし、第1連結の後に、アカウント情報をまた入力する必要なくアプリが実行された。次に、患者は、セッションを行うためにスクリーン上のスタートボタンを押した。運動の終了時に特定の量の時間が満たされない場合、行っていないものと記録された。迷走神経刺激活動は、2つの相違する活動として実行され、それぞれの活動は、完了したものと記録されるように連続して実行されなければならない。患者は、任意の時間にまたは不便を感じる時に、セッション途中に、またはセッションの間にアプリの使用を中止することができ、また、それぞれのセッション進行に対するプッシュ通知を設定することで、自らセッション進行を励ますことができる。まとめると、患者がログインして、第1スクリーン上でその日のヘルス状態をチェックし、運動と免疫強化活動との間で一つのセッションを選択し、それぞれのセッションに対して適切な活動を行い、それぞれのセッションの活動が記録された。特定の時間(例えば、運動のために20分間および迷走神経刺激のために10分間)が満たされなかった場合、活動は完了されていないと記録され、日常記録が別に収集されチェックされた。第1活動は、運動であり、第2活動は、迷走神経刺激活動であった。運動は、週2回〜3回であり、スケジュールは、自由に設定されることができ、また、一つの運動は、20分がかかった。迷走神経刺激活動は、一日に一回行われ、10分がかかった。

【0136】

10

20

30

40

50

【表 2】

患者アプリ のホームペ ージスクリ ーン	健康状態チ ェックスク リーン	セッション 選択スクリ ーン	セッション 準備スクリ ーン	セッション 終了スクリ ーン	セッション 記録スクリ ーン
患者が I D および P W を入力する ことでログ イン	今日のあな たの健康状 態について 教えてください。	運動と迷走 神経強化活 動から選択 してください。	セッション 準備（上 端：運動、 下端：迷走 神経強化活 動）	セッション の最後に、 活動チェッ ク（上端： 運動、下 端：迷走神 経強化活 動）	患者の活動 履歴をチェ ックするこ とができま す。

【 0 1 3 7 】

テスト試験において、運動セッションは、週 2 回～3 回、開始前の 5 分のウォーミングアップ、20 分間の運動および 5 分間の整理を含んで計 30 分間行われた（運動前に、目標心拍数が提案される）。運動中に、ウェアラブルデバイス M i S m a r t B a n d（中国、シャオミ）が心拍数を測定して患者アプリに送信するために手首に着用された。「運動中止（S t o p E x e r c i s e）」ボタンが押されて中止されることができる。運動の後に、次の運動の目標強度を調整するために、運動強度の主観的な評価が行われた。運動スケジュールは、患者の体力がどのように変わるかを見るために、2 週ごとに 1 回ずつベンチマーク運動が代わりに行われた。これは、計 9 個の運動で構成され、それぞれの運動が行われ活動時間が記録されて前回の記録と比較された。次の運動に対する目標心拍数は、ベンチマーク運動成果に応じて調整された（± 3 b p m）。迷走神経刺激活動は毎日行われ、2 個の活動が行われた。第 1 活動は、深呼吸として 5 分間行われ、次の活動が 5 個の活動のうち一つを選択することで行われる。迷走神経刺激活動の例は、以下を含む。

【 0 1 3 8 】

深呼吸→画面上の案内に従って息を吸い込み吐き出す。
ホワイトノイズ聴取→楽なポジションで、アプリによって提供される自然のサウンドを聴取する。
呼吸中止→画面上の案内に従って 30 秒ごとに呼吸を中止し、それから呼吸をする。
アロマ瞑想（A r o m a M e d i t a t i o n）→キャンドルおよびディフューザといったアロマを準備した後、アプリの音声案内に従って瞑想を行う。
恐怖体験→カラーによる恐怖感が提示されスクリーンを見つめる。
冷水に顔をつけること→アプリの案内に従って冷水を準備し、冷水に顔をつける。10 秒間つけた後、1 分 30 秒の休息を繰り返して 5 分間行う。

【 0 1 3 9 】

例 3：発病機序

身体活動は、代謝当量（m e t a b o l i c e q u i v a l e n t s ; M E T s）で測定され、ここで、1 M E T は、静かに座るために求められるエネルギーとして定義される。適度な活動は、3 ～ 6 M E T に対応し、高強度活動は、6 M E T 以上に対応する。こ

のような中強度活動を心拍数に変換することは、最大心拍数の64～76%に対応し、年齢による心拍数は、以下の数学式（単位：bpm）によって推定されることができる。

【0140】

（最大心拍数－安定心拍数）×目標運動強度（%）＋安定心拍数。

【0141】

最大心拍数は、220に計算された。年齢グループによって体系化した心拍数を参照して、アプリは、患者の年齢グループに応じて適度な運動に対応する心拍数を提示し、それに至るための「目標心拍数（target heart rate）」を提示する。心拍数は、ウェアラブルデバイスシャオミMi Smart Band 4を使用してリアルタイムで測定された。患者は、運動する前にこのデバイスを一方の手首に着用し、デバイスの光血流量（Photoplethysmogram；PPG）心拍数センサは、心拍数を測定し、これを患者アプリに伝達した。PPG心拍数センサは、PPGと称する光学的血流測定の原理に基づく。PPGは、毛細血管の血液量の変化を測定するために使用される。次に、これは、電気信号に変換され、測定された値からのピーク値が心拍数としてディスプレイされる。運動は、主観的評価によって同時に測定された。アプリにおいて、患者は、運動を終了した後の運動強度を3ステップで評価するように、また、結果に応じて次の目標心拍数を調整することを（±3bpm）要請された。

【0142】

これは、この運動の持続期間を20分に設定することで、免疫系強化効果を誘導するように設計される。

【0143】

例4：安全報告

研究被験者は、以下のとおりである。

【0144】

スクリーニングn=53

ランダム化n=42（実験群：21、対照群：21）

完了した研究被験者n=39（v4ポイント：40）

【0145】

実験群：20

対照群：19（完了したv4：20）

【0146】

実験群：R031（V3訪問後、ドロップアウト）：マスク着用による発疹およびピリピリ感によってステロイド服用；皮膚科専門医が処方したステロイドは、含量基準（10日間1日1粒当たりメチロン錠（Methylon Tab）4mg、エバステル錠（Ebastel Tab）10mg、ストガー錠（Stogar Tab）10mg）にマッチしない。対照群：R009（V2訪問後、ドロップアウト）：（第二度無月経の治療のための）ホルモンを服用；およびR010（V4訪問終了）：ホルモン投与（センスリベ錠（Sense Libe Tab）1T/d）V4訪問終了後、グループの両方ともにflu-類似症状なし：実験および対照

【0147】

10

20

30

40

50

【表 3】

(デバイスと関係のない) 副作用	実験群 (n = 21)	対照群 (n = 21)
生理痛	3	1
近視による手術	1	0
生理不順	0	1
無月経*	0	1
頭痛	1	0
腰痛	0	1
耳炎症	0	1
うつ病	1	0
痔疾	0	1

*無月経は、臨床試験に登録する前に発見されたが、過去の病歴では発見されなかった。
v 2 訪問後、産婦人科によってホルモン処方決定され、被験者は、臨床試験の途中でドロップされた。

【0148】

【表 4】

(デバイスと関係のある) 副作用	実験群 (n = 21)	対照群 (n = 21)
膝痛**	1	0

**膝痛は、A E 関連デバイスである。

【0149】

実験群は、以下を含む：1. 生理痛 (3) : V 4 ~ V 5 3 名、(痛み緩和 : E Z N 6 で 2 名、タイレノール (Tyrenol) で 1 名)、2. 子宮筋腫の手術 (1) : V 4 ~ V 5、手術後、フェロバ (Feroba) 服用、3. 頭痛 (1) : V 4 ~ V 5 : (キャロルエフ錠 (Carol-eff Tab.) ナプロキセン (Naproxen) / E Z N 6、4. うつ病 (1) : コロナブルー (corona-blue) と診断される、レキサプロ (Lexapro)、5. 膝痛 (1) : V 3 訪問 2 日前、アプリケーション活性化の誤動作による 2 回の外部活動 (運動)。痛みが発現して V 3 の訪問まで継続した。薬物治療はない。

【0150】

対照群は、以下を含む：1. 生理痛 (1) : V 4 ~ V 5、2 回、タイレノール、2. 生理不順 (1) : ホルモン処方され臨床試験の途中でドロップされる。3. 無月経 (1) : 臨床試験に登録する前に発見されたが、過去の病歴では発見されない。v 2 訪問後、産婦人科によってホルモン処方決定され、被験者は、臨床試験の途中でドロップされる。4. 痔疾 (1) : V 4 ~ V 5、痔疾のための薬物、5. 腰痛 (lumbar pain) (1) : 薬物治療なし、6. 耳炎症 : アドビル (Advil) 一回性薬物治療。

【0151】

例 5：リサーチ概要

19歳～50歳未満の健康な成人に対して、アプリの有能、安全性および実現可能性を評価するために、シン글ルーセンター、ランダム、オープンラベル、無一処置制御、デジタルデバイス研究が行われた。この臨床試験の目的は、健康な成人に対して、アプリの効能、安全性および実現可能性を評価することである。この研究は、2つのグループ、すなわち、対照群と試験群で構成された。ベースラインから13週間、試験群は、モバイルアプリケーションデバイスを使用し、対照群は、アプリを使用せず、ベースラインと同じ日常を維持した。ベースラインの後、1週にインフルエンザワクチン接種が提供され、ベースライン、1週、5週および13週に血液サンプルが収集され、それぞれのグループで、また、グループの間でベースラインと比較して免疫細胞の変化を観察し、グループの間でワクチン接種日（1週）と比較して、インフルエンザ抗体生成率および力価（t i t e r）の変化をチェックした。リサーチは、IRB承認日から12ヶ月であった。

10

【0152】

調査官（担当医）は、医者ウェブサイトを通じて研究被験者の情報を入力し、モバイルアプリケーションの使用のために処方し、処方を受けた被験者またはエージェントには、アプリにアクセスするためのログイン情報が発行された。リサーチ被験者は、自分のスマートフォン（またはリサーチのために支払われたスマートフォン）にアプリをインストールし、ログインし、実行した。

【0153】

アプリは、運動活動および免疫強化活動で構成され、運動活動は、週2回～3回行われ、免疫強化活動は、毎日行われた。被験者は、アプリケーションスクリーン上で、運動および免疫強化活動を選択することで開始した。活動の両方を開始する前に、アプリは、被験者の身体状態を要請した。被験者が熱または身体の痛みによって自分が健康ではないと回答すると、アプリケーションの活動選択ボタンは非活性化し、それによってその日は活動を行うことができない。

20

【0154】

運動活動は、週2回～3回30分間（準備運動および整理運動を含む）実行された。運動中に、研究被験者は、被験者の運動状態情報をアプリケーションに伝達するためにウェアラブルデバイス（スマートウォッチ：Mi Smart Band 5.0）を着用した。被験者が運動中に困難を感じると、運動を中止し、いつでも再開した。被験者が運動終了ボタンを押した後に測定された運動時間が短いと、運動活動は記録されなかった。

30

【0155】

研究被験者の体力の変化をチェックするために、2週ごとに1回ずつベンチマーク運動が行われた。ベンチマーク運動では、3つの運動からなる3つのセットが行われ、運動時間および回数が測定された。これを隔週で行って時間と頻度の変化をチェックした。

【0156】

免疫強化活動は、5つの静的活動からなり、このうち2つの活動は、毎日10分間行われた。1活動当たり5分かかり、活動が完了したと記録されるように2つの活動が連続して行われた。

【0157】

任意の活動は、進行中であってもいつでも中止されることができ、また、単に同じ日のみに中断地点から再スタートされることができる。被験者がスケジュールによって一貫してアプリを通じて活動を行うことが重要であり、アプリケーションでプッシュアラーム機能を設定することで、活動スケジュールが継続して激励されることができる。

40

【0158】

活動データは、リアルタイムで調査官に伝達され、調査官は、ドクターウェブにアクセスすることで、リサーチ被験者の活動細部事項をチェックした。

【0159】

この研究は、インフルエンザワクチン接種を受ける健康な成人を対象に、モバイルアプリケーション形態のリサーチ用デジタルデバイスの効能、安全性および実行可能性を評価

50

するためのシン글ーセンター、オープンラベル、対照群および調査官主導研究で設計された。スクリーニング訪問（訪問1）時に、被験者は、この研究に参加することを書面で自発的に同意し、次に、スクリーニング手続きを行った。選択基準を満たし、排除基準を満たさなかった場合、研究被験者が試験群（リサーチのためのデジタルデバイスを使用）および対照群（日常活動を維持）に1：1でランダムに割り当てられた（訪問2）。試験群の場合、リサーチのためのデジタルデバイスが週7回使用された。対照群の場合、日常活動は、研究に参加する前と同様に維持され、如何なる介入も行われなかった。

【0160】

期間に関係なく次の病歴が収集された：調節不可能な糖尿病（uncontrolled diabetes）（HbA1c 6.5%以上、または空腹（8時間以上）血漿ブドウ糖126mg/dL以上）；腫瘍；自己免疫疾患；神経疾患；循環器疾患；呼吸器疾患；肝臓または腎臓疾患；急性伝染病。関連期間に応じて次の病歴が調査された：38℃の体温を超える熱（スクリーニング前4週以内）。試験群および対照群の両方は、1週間後に遂行機関を訪問して（訪問3）、インフルエンザワクチン接種を受けた。その後、試験群は、12週間リサーチデジタルデバイスを使用し続け、対照群は、自分の日常活動を維持した。二つのグループともにベースラインの時間から5週（訪問4）および13週（訪問5）に実現現場を訪問し、実験室テストおよび免疫学的表示子、生活の質質問票、および安全性（インフルエンザ症状の識別を含む）について評価された。

【0161】

主要選択基準は、19歳～45歳の健康な成人男性および女性、去年にインフルエンザワクチン接種を受けたヒト、インフルエンザワクチンを受ける予定のヒト、スクリーニングテスト（臨床所見、病歴、バイタルサイン、体質量指数、身体検査、実験室テスト）を通じて調査官の判断に基づいて被験者として適当であると判断されるヒト、定期的に運動しないヒト：国際身体活動質問票（International Physical Activity Questionnaires；IPAQ）を用いた身体活動評価の結果として、低強度活動の下にある（IPAQ 2または3、または600 MET-分/週未満の身体活動に対応しない）ヒト。妊娠適齢期女性の場合、臨床試験期間中に妊娠を回避するか適切な避妊方法を使用することに同意したヒト；男性の場合、臨床試験期間中に適切な避妊方法を使用することに同意したヒト。このような臨床試験を理解し、善意で参加することができ、制約を守るのに同意するヒト。研究期間中に後続措置および採血のために訪問することに同意したヒト。本リサーチに参加することに自発的に同意し、書面同意書に署名したヒト。スマートフォンを用いてアプリケーションを使用することができるヒト。

【0162】

主要選択排除基準は、以下を含む：若干の病歴がある、例えば、現在の伝染病（HIV、HBV、HCV）テスト結果が陽性であるヒト、調節不可能な糖尿病（HbA1c 6.5%以上または空腹（8時間以上）血漿ブドウ糖126mg/dL以上のヒト、腫瘍の病歴があるヒト、自己免疫疾患の病歴があるヒト。

【0163】

主要選択排除基準は、さらに以下を含む：神経、循環器、呼吸器、肝臓または腎臓疾患（調節された高血圧（140/90mmHg未満の収縮期/拡張期血圧）除外）があるヒト、調査官が判断する時に、臨床試験プロトコルの理解および順応度に影響を及ぼす行動、認知または精神疾患があるヒト、急性伝染病の病歴があるヒト、スクリーニング前の4週以内に体温が37.5℃を超える熱を有するヒト、スクリーニングの前に、調査官によって次のように決定されるように、免疫抑制剤、免疫調節剤、免疫グロブリン、血液由来製剤、または免疫に影響を及ぼし得る他の薬物のような他の薬物を使用するヒト：

【0164】

スクリーニング前の60日以内に免疫抑制剤を受けたヒト、または臨床試験期間中にこれを投与しようとするヒト、

スクリーニング前の6ヶ月内に免疫調節剤を受けたヒト、

10

20

30

40

50

スクリーニング前の3ヶ月以内に免疫グロブリンまたは血液由来製品を受けたヒト
【0165】

さらに、主要選択排除基準は、調査者の判断で、スクリーニング前の28日以内に生ワクチンを受けたヒト、スクリーニング前の14日以内に死ワクチンを受けたヒト、調査官が承認しない薬物を服用しているヒト、臨床試験の参加に影響を及ぼすアルコールまたは薬物乱用の病歴があるヒト、現在喫煙するヒト、妊婦および授乳中の女性、スクリーニングまたは計画前の6ヶ月内に他の臨床試験のために医療デバイス／薬を適用／投与して、試験期間中に医療デバイス／薬を適用／投与したヒト、調査官が臨床試験に参加するのに不適合であると判断したヒト。

【0166】

一次効能終点は、ベースラインと比較して、5週での先天性免疫評価に対するNK細胞変化量を含み、二次効能終点は、以下のように含まれた：

ベースラインと比較して、1週および13週での先天性免疫評価に対するNK細胞の数および活性の変化。

【0167】

ベースラインCD4＋T細胞、CD8＋T細胞と比較して、1週、5週および13週で次の表示子の変化：

B細胞

前炎症性サイトカイン（IL-6、TGF- α およびIL-1 β ）、抗炎症性サイトカイン（IL-10）、IFN- γ 。

ワクチン接種日と比較して、5週、13週に収集された血液サンプルのインフルエンザワクチン接種後抗体生成率および抗体力価の変化。

ワクチン接種日、訪問4、訪問5でのインフルエンザ類似症状（37.8℃超の熱および咳または咽喉痛）または確認されたインフルエンザ。

順応度。

ベースラインと比較した1週、5週、13週、および25週での生活の質に対する質問票（SF-36）。

検査／訪問スケジュール。

【0168】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

訪問No.	スクリーニ ング	ベースライ ン	ワクチン接 種日	臨時訪問	終了／中断
	1	2	3	4	5
訪問週	～W 2	D 0	W 1	W 5	W 1 3
訪 問 範 囲 (日)			+ 2 日	± 3 日	± 5 日
書面同意書 のスクリー ニングナン バリング取 得	○				
人口統計学 的情報アン ケート	○				
病歴／薬物 投与履歴調 査	○	○			
背／体重	○	○	◇	○	○
バイタルサ イン	○	○	◇	○	○
身体検査	○	○	◇	○	○
身体活動評 価	○	○	◇	○	○
実験室テス ト	○				○
免疫血清テ スト	○				

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

妊娠テスト	○				
免疫表示子 テスト		○	◇	○	○
選択／排除 基準チェッ ク	○	○			
ランダムナ ンバリング		○			
生活の質ア ンケート		○	◇	○	○
リサーチの ためのデジ タルデバイ ス使用法教 育（実験群 専用）		○			
リサーチデ ジタルデバ イス使用 （実験群専 用）		○	○	○	○
インフルエ ンザワクチ ン接種			○		
インフルエ ンザ抗体テ スト（訪問 3～5）			◇	○	○

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

インフルエンザ類似症状チェックおよび確認			◇	○	○
有害事例チェック			○	○	○
併用薬物チェック			○	○	○
順応度チェック			○	○	○

10

【 0 1 6 9 】

スクリーニング訪問（訪問 1）およびベースライン訪問（訪問 2）は、同じ日に発生することができる。同じ日に実行された場合、重複検査は 1 回だけ行われる。ベースラインテストは、リサーチデジタルデバイスの使用前に行われる。以降、実現機関を訪問する日付は、ベースライン訪問（訪問 2）に基づく。ドロップアウトまたは早期終結の場合、終結訪問と同じ検査および評価が行われなければならない。研究に関するすべての手続きは、書面同意を得た後に行われた。人口統計学的情報アンケート調査：人口統計学的情報（年齢、性別など）をアンケート調査する。バイタルサイン（血圧、呼吸率、脈拍、体温）がそれぞれの訪問時に測定された。身体活動は、短縮した韓国バージョンの国際身体活動質問票を使用して評価された。スクリーニング前の 4 週以内に測定されたテスト結果があれば、このテスト結果が使用された。しかし、調査者の判断下で臨床的に重大な異常結果（*significant abnormal result*）が存在する場合、スクリーニング時に追加テストが行われた。血液学的検査（*Hematological tests*）：Hb、Hct、RBC、WBC、鑑別 WBC カウント、血小板カウント；血液生化学的検査：Na、K、Cl、P、Ca、クレアチニン、BUN、尿酸、ALT、AST、ALP、CPK、総ビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ、アルブミン、総タンパク質、HbA1c、FBG（FPG）；尿検査：pH、比重、亜硝酸塩、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、WBC など。免疫テストは、HBsAg、HCV Ab および HIV Ab を含んでいる。妊娠適齢の女性の場合、訪問 1 で妊娠テストが行われ、尿（*urine*）HCG または血清（*serum*）HCG テストが行われた。免疫マーカーテストは、NK 細胞、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、前炎症性サイトカイン（IL-6、TFT- α および IL-1b）、抗炎症性サイトカイン（IL-10）、および IFN- γ を含んでいた。SF-36 質問票を使用して生活の質が評価された。試験群に割り当てられたリサーチ被験者は、ベースライン訪問から 13 週間リサーチデジタルデバイスを使用し続け、最後に自動で非活性化された。機関訪問と運動日が重なる場合、機関訪問が完了した後、運動を行った。症状またはリサーチデジタルデバイス／薬（インフルエンザワクチン）の適用前に存在していた症状がリサーチデジタルデバイス／製薬の適用後に悪化した場合、非正常な場合として報告された。インフルエンザワクチンに関する異常事例を局所および全身に区分して識別され、インフルエンザ類似症状有無がチェックされた。インフルエンザワクチン接種 30 分後に、過敏症（*anaphylaxis*）のような急性異常（*acute abnormalitie*）がチェックされた。

20

30

40

50

【0170】

リサーチのためのデジタルデバイスの適用5週後のベースラインと比較して、NK細胞結果および変化量に対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）がグループによって提示され、それぞれのグループ内での変化は対応標本t-テスト（paired t-test）またはウィルコクソンの符号順位検定（Wilcoxon signed-rank test）でチェックされた。グループ間の差に対してテストするために、共分散分析が行われた。

【0171】

2次効能終点は、以下を含む：1）ベースラインと比較して、1週および13週に先天性免疫評価のためのNK細胞の数および活動の変化、2）リサーチデジタルデバイスを適用した後、1週および13週でのNK細胞に対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）およびベースラインと比較したそれぞれの時点での変化量がそれぞれのグループに対して提示された。グループ間の差をテストするために、補正された基本値を使用して共分散分析が行われ、3）ベースラインと比較して、1週、5週、13週での免疫指数*による変化量、4）それぞれの表示子に対して、リサーチのためのデジタルデバイスを適用した後、1週、5週、および13週での結果に対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）およびベースラインと比較して、それぞれの時点での変化量がグループによって提示された。グループ間の差をテストするために修正されたベースライン値を使用して共分散分析を行った。*CD4+T細胞、CD8+T細胞、B細胞、前炎症性サイトカイン（IL-6、TFT- α およびIL-1b）、抗炎症性サイトカイン（IL-10）、IFN- γ 。5）インフルエンザワクチン接種後、抗体生成率および抗体力価の変化、6）1週（ワクチン接種当日ワクチン接種前）、5週、13週インフルエンザ抗体の割合がそれぞれのグループに対して提示され、グループ内での変化は、対応標本t-テストまたはウィルコクソンの符号順位検定によって確認された。グループ間の差に対してテストするために共分散分析が行われ、7）インフルエンザ類似症状および確認、8）1週、5週、13週にインフルエンザ類似症状の頻度と割合またはインフルエンザ類似症状の確認が提示され、それぞれの症状の発生率と重症度がグループによって提示され、グループ間の差をテストするためにカイニ乗検定（chi-square test）またはフィッシャーの正確確率検定（Fisher's exact test）が行われ、9）順応度、10）1週、5週および13週で試験群の完了、中断および非遂行の数に対するそれぞれのセクション（運動および免疫化活動）および総セッションに対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）が提示され、11）1週、5週および13週での生活の質に関する質問票がベースライン（SF-36）と比較され、12）リサーチのためにデジタルデバイスを適用した後、1週、5週および13週での生活の質の質問票（SF-36）のそれぞれのアイテムのスコアに対する技術統計（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）およびベースラインと比較して、それぞれの時点での変化量がそれぞれのグループに対して提示され、グループ間の生活の質の質問票で項目別差をテストするために分散の分析が行われた。

【0172】

TEAE（Treatment-Emergent Adverse event）、ADE（Adverse Device Effect）、SAE（Serious Adverse event）およびSADE（Serious Adverse Device Effect）に対する発現、発現率（expression rate）（%）、および発現数を有する被験者の数（リサーチデジタルデバイスの適用後に発生すること）が提示されている。また、発現率（%）に対する両側95%信頼区間が提示された。グループ間の有害事例の発生での差があったか否かをテストするために、カイニ乗検定または、フィッシャーの正確確率検定が行われた。

【0173】

それぞれの時点に対する技術統計（研究被験者の数、平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）、およびバイタルサイン結果に対するベースライン値と比較したそれぞれの時

10

20

30

40

50

点での変化量が提示された。グループ内の変化は、対応標本t-テストまたはウィルコクソンの符号順位検定で確認された。また、リサーチデジタルデバイスの適用前後の変化に対するグループ間の差をテストするために、2-サンプルt-テスト (two-sample t-test) またはウィルコクソンの符号順位検定が行われた。身体検査のそれぞれのアイテムに対して、リサーチデジタルデバイスのアプリケーションの後、少なくとも一度、臨床的に重大な異常 (abnormalities) (アブノーマル/CS) を示す結果が並べられた。

【0174】

実験室テスト結果の場合、連続変数は、それぞれの時点に対する技術統計 (被験者の数、平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値) およびベースライン値と比較したそれぞれの時点での変化量を提供する。グループ内の変化は、対応標本t-テストまたはウィルコクソンの符号順位検定で確認された。また、リサーチデジタルデバイスの適用前後の変化に対するグループ間の差をテストするために、2-サンプルt-テストまたはウィルコクソンの符号順位検定が行われた。さらに、実験室テストそれぞれに対するリサーチデジタルデバイスの適用後に、少なくとも一度、臨床的に重大な異常 (アブノーマル/CS) を示す被験者の頻度および百分率が提示された。必要に応じて、正常または臨床的に無意味な異常 (正常またはアブノーマル/NC S) および臨床的に重大な異常 (アブノーマル/CS) に分けられ、また、シフトテーブル (shift table) の形態で提示された。グループ内の変化に対するメマクネマー検定 (McNemar's test) が訪問間の差をチェックするために行われた。

【0175】

図41～図46は上記の臨床研究からの結果を図示する。

【0176】

試験群の場合、リサーチのためにデジタルデバイスを使用した後、免疫細胞の数および活性がベースラインと比較して増加し、また、試験群が、さらには、対照群と比較する場合にも改善するということが観察される。さらに、試験群において、インフルエンザ抗体生成率および力価変化は、対照群に比べて増加した。これらの結果は、アプリが免疫機能を改善するのに効果的であると評価するための基礎としての役割をする。

【0177】

【表 6】

略語	意味
A b	抗体
A D E	デバイス異常反応
A D R	薬物有害反応
A E	有害事例
A I	人工知能
D C F	問い合わせ
F A S	全ての分析対象群
I F N - γ	インターフェロン- γ
I L - 1 0	インターロイキン-1 0
I L - 1 β	インターロイキン- β
I L - 6	インターロイキン-6
I P A Q	国際身体活動質問票
I R B	映像試験審査委員会
L O C F	前回観察値適用分析法
M E T	代謝当量
M F D S	食品医薬品安全処
M L	機械学習
N K c e l l s	ナチュラルキラー細胞
P P S	プロトコル遵守順応集団
P T	優先語
S A D E	深刻なデバイス異常反応
S A E	深刻な有害事例
S a M D	ソフトウェア医療デバイス
S O C	器官系大分類
T E A E	治療に対する異常事例
T N F - α	腫瘍壊死因子- α

10

20

30

40

【0178】

上述の臨床試験に関する追加細部事項は付録を参照する。結果は、本明細書で説明されている例示的なアプリケーションを使用して、被験者の免疫系を維持、最適化または強化することを示す。

【0179】

本開示内容がその特定の例示的な実施形態を参照して図示され説明されているが、添付の特許請求の範囲によって定義されている本開示内容の思想および範囲を逸脱することなく、形態および細部事項の様々な変更が行われ得ることが当業者にとって理解可能である。

【0180】

50

特定の実施形態

被験者の免疫系を維持、最適化、または強化する方法として、この方法は、電子デバイスによって被験者に、第1運動モジュールおよび／または第1迷走神経刺激モジュールを提供するステップを含み、第1モジュールそれぞれは、被験者が従うべき一つ以上の第1課題を含む。

【0181】

実施形態1による方法において、この方法は、電子デバイスによって被験者に、第2運動モジュールおよび／または第2迷走神経刺激モジュールをさらに提供するステップを含み、第2モジュールそれぞれは、一つ以上の第2課題を含み、電子デバイスは、(i)第1モジュールの第1課題に対する被験者の遵守度(adherence)を感知するセンサを含み、(ii)遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信し、また、(iii)遵守度情報に基づいてサーバから一つ以上の第2課題を受信する。

10

【0182】

実施形態1または実施形態2による方法において、第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールには、少なくとも3時間の遅延時間が提供される。

【0183】

実施形態1～実施形態3のいずれか一つによる方法において、第1運動モジュールが提供され、第1運動モジュールは、被験者の副交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

【0184】

実施形態1～実施形態4のいずれか一つによる方法において、第1運動モジュールが提供され、第1運動モジュールは、適度な、有酸素および急性運動課題のうち少なくとも一つを含む。

20

【0185】

実施形態5による方法において、適度な運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、NK細胞を刺激することを含む。

【0186】

実施形態1～実施形態6のいずれか一つによる方法において、適度な運動は、少なくとも年齢および／または目標心拍数に基づいて決定される。

30

【0187】

実施形態7による方法において、約15歳の被験者に対する適度な運動は、約126～約150bpm(beat per minute)の目標心拍数を含み、約20歳の被験者に対する適度な運動は、約124～約147bpmの目標心拍数を含み、約25歳の被験者に対する適度な運動は、約122～約145bpmの目標心拍数を含み、約30歳の被験者に対する適度な運動は、約120～約142bpmの目標心拍数を含み、約35歳の被験者に対する適度な運動は、約117～約139bpmの目標心拍数を含み、約40歳の被験者に対する適度な運動は、約115～約137bpmの目標心拍数を含み、約45歳の被験者に対する適度な運動は、約113～約134bpmの目標心拍数を含み、約50歳の被験者に対する適度な運動は、約111～約132bpmの目標心拍数を含み、約55歳の被験者に対する適度な運動は、約109～約129bpmの目標心拍数を含み、約60歳の被験者に対する適度な運動は、約107～約127bpmの目標心拍数を含み、約65歳の被験者に対する適度な運動は、約105～約124bpmの目標心拍数を含み、約70歳の被験者に対する適度な運動は、約102～約122bpmの目標心拍数を含み、約75歳の被験者に対する適度な運動は、約100～約119bpmの目標心拍数を含み、約80歳の被験者に対する適度な運動は、約98～約117bpmの目標心拍数を含み、約85歳の被験者に対する適度な運動は、約96～約114bpmの目標心拍数を含み、約95歳の被験者に対する適度な運動は、約92～約109bpmの目標心拍数を含む。

40

【0188】

50

実施形態7または実施形態8による方法において、目標心拍数は、少なくとも部分的に、提供前に行われた運動からのフィードバックに基づいて決定される。

【0189】

実施形態9による方法において、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が1 bpm超、2 bpm超、3 bpm超、4 bpm超、5 bpm超、6 bpm超、7 bpm、8 bpm超、9 bpm超、10 bpm超、15 bpm超または20 bpm超だけ増加すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の減少が引き起こされる。

【0190】

実施形態9による方法において、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が1 bpm超、2 bpm超、3 bpm超、4 bpm超、5 bpm超、6 bpm超、7 bpm、8 bpm超、9 bpm超、10 bpm超、15 bpm超または20 bpm超だけ減少すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の増加が引き起こされる。

【0191】

実施形態1～実施形態6のいずれか一つによる方法において、適度な運動は、心拍数（HR）、最大反復回数（RM）、代謝当量（MET）、最大酸素摂取量（ VO_{2max} ）／予備酸素摂取量（ VO_{2R} ）、または自覚的運動強度（RPE）のうち少なくとも一つに基づいて決定される。

【0192】

実施形態5による方法において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、T細胞ブースティングを含む。

【0193】

実施形態1～実施形態13のいずれか一つによる方法において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、提供する前に有酸素運動および／または急性運動の水準が決定される。

【0194】

実施形態1～実施形態14のいずれか一つによる方法において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、有酸素運動および／または急性運動の水準は、HR、RM、MET、 VO_{2max} ／ VO_{2R} 、またはRPEのうち少なくとも一つに基づいて決定される。

【0195】

実施形態1～実施形態15による方法において、有酸素運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、免疫系を活性化するためにCD4+T細胞を発現させることを含む。

【0196】

実施形態1～実施形態16による方法において、急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、新たなT細胞に対するT細胞区域を確保するために、既存のT細胞を除去することを含む。

【0197】

実施形態1～実施形態17による方法において、第1運動モジュールは、同時の有酸素および急性運動のための少なくとも一つの第1運動課題を含む。

【0198】

実施形態1～第18実施形態のいずれか一つによる方法において、前記一つ以上の第1課題は、抵抗運動（resistance exercise）、同時運動（concurrent exercise）、および／またはベンチマーク運動のための課題を含む。

【0199】

実施形態19による方法において、ベンチマーク運動は、ジャンピングジャック、スクワット、およびプッシュアップからなる群から選択される一つ以上を含む。

【0200】

実施形態19または実施形態20による方法において、この方法は、ベンチマーク運動を連続して少なくとも1回繰り返すステップをさらに含む。

【0201】

実施形態1～実施形態21のいずれか一つによる方法において、前記一つ以上の第1課題は、ウォーキング、サイクリング、エアロビクスダンス、および／またはスイミングに対する一つ以上の課題を含む。

【0202】

実施形態1～実施形態22のいずれか一つによる方法において、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、迷走神経刺激モジュールは、被験者の交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

10

【0203】

実施形態23による方法において、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、B細胞の成熟および／またはB細胞の形質細胞への分化を加速することを含む。

【0204】

実施形態23または実施形態24による方法において、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、被験者の免疫系の反応性細胞数を増加させることを含む。

【0205】

実施形態1～実施形態25のいずれか一つによる方法において、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、迷走神経刺激モジュールは、視覚、聴覚、触覚、味覚および嗅覚に対する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を含む。

20

【0206】

実施形態26による方法において、迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系 (autonomic nervous system) を刺激するために一つ以上の絵を見るための一つ以上の課題を含む。

【0207】

実施形態27による方法において、電子デバイスは、絵を受信し、ディスプレイする。

【0208】

実施形態27または実施形態28による方法において、絵は、被験者に恐怖を引き起こすための一つ以上イメージを含む。

30

【0209】

実施形態1～実施形態29のいずれか一つによる方法において、迷走神経刺激モジュールは、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、恐怖または弛緩を引き起こすために一つ以上のサウンドを聞くための一つ以上の課題を含む。

【0210】

実施形態30による方法において、弛緩を引き起こすための一つ以上のサウンドは、ホワイトノイズを含む。

【0211】

実施形態30または実施形態31による方法において、電子デバイスは、サウンドを受信し、プレイする。

40

【0212】

実施形態1～実施形態32のいずれか一つによる方法において、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、腹式呼吸、呼吸速度を制御すること、息止め、冷電法、冷水に顔をつけること、咳、および肌マッサージのための一つ以上の課題を含む。

【0213】

実施形態1～実施形態33のいずれか一つによる方法において、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題

50

題は、呼吸速度を制御するための一つ以上の課題を含む。

【0214】

実施形態1～実施形態34のいずれか一つによる方法において、迷走神経刺激モジュールは、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、緊張を緩和するための一つ以上の感覚刺激課題を含む。

【0215】

実施形態1～実施形態35のいずれか一つによる方法において、電子デバイスは、アロマセラピー (aroma therapy) のために香りを放出するように構成される。

【0216】

実施形態1～実施形態36のいずれか一つによる方法において、被験者は、約45歳以下である。

10

【0217】

実施形態37による方法において、第1運動モジュールは、第1迷走神経刺激モジュールの前に提供される。

【0218】

実施形態2～実施形態38のいずれか一つによる方法において、サーバは、外部検討者から一つ以上の第2課題を受信する。

【0219】

実施形態39による方法において、外部検討者は、医療従事者を含む。

【0220】

実施形態39による方法において、外部検討者は、人工知能 (AI) を含む。

20

【0221】

実施形態2～実施形態41のいずれか一つによる方法において、センサは、カメラ、加速度計、磁力計、光センサ、マイクロフォン、近接センサ、タッチセンサ、ジャイロ스코ープ、GPS (Global Positioning System) センサ、周辺光センサ、指紋センサ、歩数計 (pedometer)、心拍数センサ、モーションセンサ (motion sensor) および温度計のうち一つ以上を含む。

【0222】

実施形態2～実施形態42のいずれか一つによる方法において、センサは、タッチセンサを含み、また、被験者は、タッチセンサを使用して電子デバイスに遵守度情報を提供する。

30

【0223】

実施形態2～実施形態43のいずれか一つによる方法において、センサは、モーションセンサまたは加速度計を含み、また、デバイスは、モーションセンサまたは加速度計を使用して遵守度情報を検出する。

【0224】

実施形態1～実施形態44のいずれか一つによる方法において、電子デバイスは、スマートフォン、スマートウォッチ、スマートジュエリー、およびヘッドマウントディスプレイからなる群から選択される。

【0225】

実施形態1～実施形態45のいずれか一つによる方法において、この方法は、方法を1週間当たり2回、1週間当たり3回または1週間当たり3回超で繰り返すことをさらに含む。

40

【0226】

被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのシステムとして、このシステムは、被験者の免疫系を維持、最適化または強化するための、第1運動モジュールおよび／または第1迷走神経刺激モジュールを含むデジタルアプリケーションを実行させるように構成された電子デバイスと、デジタルアプリケーションから受信した情報に基づいて、被験者の免疫系を維持、最適化または強化するための治療を処方するための一つ以上の業務を行うためにヘルスケア提供者に一つ以上のオプションを提供するように構成されたヘルスケア提供者ポータルと、ヘルスケア提供者によるシステムに対するアクセスを管理するた

50

めの一つ以上の作業を行うために、システムの管理者に一つ以上のオプションを提供するように構成された管理ポータルとを含む。

【0227】

実施形態47のシステムにおいて、デジタルアプリケーションは、年齢および／または目標心拍数に基づいて、免疫系を維持、最適化、または強化するための、第1運動モジュールおよび／または第1迷走神経刺激モジュールを含むデジタル治療モジュールを生成することを含む動作を行うように電子デバイスのプロセッサに命令する。

【0228】

実施形態47または実施形態48によるシステムにおいて、電子デバイスまたは他の電子デバイスは、さらに、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化するための、第2運動モジュールおよび／または第2迷走神経刺激モジュールを含むデジタルアプリケーションを行うように構成され、第2モジュールそれぞれは、一つ以上の第2課題を含み、電子デバイスは、(i)第1モジュールの第1課題に対する被験者の遵守度を感知するセンサを含み、(ii)遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信し、また、(iii)遵守度情報に基づいてサーバから一つ以上の第2課題を受信する。

10

【0229】

実施形態47～実施形態49のいずれか一つによるシステムにおいて、第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールには、少なくとも3時間の遅延時間が提供される。

【0230】

実施形態47～実施形態50のいずれか一つによるシステムにおいて、第1運動モジュールが提供され、運動モジュールは、被験者の副交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

20

【0231】

実施形態47～実施形態51のいずれか一つによるシステムにおいて、第1運動モジュールが提供され、第1運動モジュールは、適度な、有酸素および急性運動課題のうち少なくとも一つを含む。

【0232】

実施形態52によるシステムにおいて、適度な運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、NK細胞を刺激することを含む。

30

【0233】

実施形態53のいずれか一つによるシステムにおいて、適度な運動は、少なくとも年齢および／または目標心拍数に基づいて決定される。

【0234】

実施形態54によるシステムにおいて、約15歳の被験者に対する適度な運動は、約126～約150bpm(beat per minute)の目標心拍数を含み、約20歳の被験者に対する適度な運動は、約124～約147bpmの目標心拍数を含み、約25歳の被験者に対する適度な運動は、約122～約145bpmの目標心拍数を含み、約30歳の被験者に対する適度な運動は、約120～約142bpmの目標心拍数を含み、約35歳の被験者に対する適度な運動は、約117～約139bpmの目標心拍数を含み、約40歳の被験者に対する適度な運動は、約115～約137bpmの目標心拍数を含み、約45歳の被験者に対する適度な運動は、約113～約134bpmの目標心拍数を含み、約50歳の被験者に対する適度な運動は、約111～約132bpmの目標心拍数を含み、約55歳の被験者に対する適度な運動は、約109～約129bpmの目標心拍数を含み、約60歳の被験者に対する適度な運動は、約107～約127bpmの目標心拍数を含み、約65歳の被験者に対する適度な運動は、約105～約124bpmの目標心拍数を含み、約70歳の被験者に対する適度な運動は、約102～約122bpmの目標心拍数を含み、約75歳の被験者に対する適度な運動は、約100～約119bpmの目標心拍数を含み、約80歳の被験者に対する適度な運動は、約98～約117bpmの目標心拍数を含み、約85歳の被験者に対する適度な運動は、約96～約114bpmの

40

50

目標心拍数を含み、約 95 歳の被験者に対する適度な運動は、約 92 ～ 約 109 bpm の目標心拍数を含む。

【0235】

実施形態 54 または実施形態 55 によるシステムにおいて、目標心拍数は、提供する前に行われた運動からのフィードバックに少なくとも部分的に基づいて決定される。

【0236】

実施形態 56 によるシステムにおいて、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が 1 bpm 超、2 bpm 超、3 bpm 超、4 bpm 超、5 bpm 超、6 bpm 超、7 bpm、8 bpm 超、9 bpm 超、10 bpm 超、15 bpm 超または 20 bpm 超だけ増加すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の減少が引き起こされる。

10

【0237】

実施形態 56 によるシステムにおいて、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が 1 bpm 超、2 bpm 超、3 bpm 超、4 bpm 超、5 bpm 超、6 bpm 超、7 bpm、8 bpm 超、9 bpm 超、10 bpm 超、15 bpm 超または 20 bpm 超だけ減少すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の増加が引き起こされる。

【0238】

実施形態 53 によるシステムにおいて、適度な運動は、心拍数 (HR)、最大反復回数 (RM)、代謝当量 (MET)、最大酸素摂取量 (VO_{2max}) / 予備酸素摂取量 (VO_{2R})、または自覚的運動強度 (RPE) のうち少なくとも一つに基づいて決定される。

20

【0239】

実施形態 52 によるシステムにおいて、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第 1 運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、T 細胞ブースティングを含む。

【0240】

実施形態 47 ～ 実施形態 60 のいずれか一つによるシステムにおいて、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第 1 運動モジュールが提供され、また、提供する前に、有酸素運動および／または急性運動の水準が決定される。

【0241】

実施形態 47 ～ 実施形態 61 のいずれか一つによるシステムにおいて、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第 1 運動モジュールが提供され、有酸素運動および／または急性運動の水準は、HR、RM、MET、 VO_{2max} / VO_{2R} 、または RPE のうち少なくとも一つに基づいて決定される。

30

【0242】

実施形態 47 ～ 実施形態 62 によるシステムにおいて、有酸素運動課題を含む第 1 運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、免疫系を活性化するために CD4 + T 細胞を発現させることを含む。

【0243】

実施形態 47 ～ 実施形態 63 によるシステムにおいて、急性運動課題を含む第 1 運動モジュールが提供され、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、新たな T 細胞に対する T 細胞区域を確保するために既存の T 細胞を除去することを含む。

40

【0244】

実施形態 47 ～ 実施形態 64 によるシステムにおいて、第 1 運動モジュールは、同時の有酸素および急性運動のための少なくとも一つの第 1 運動課題を含む。

【0245】

実施形態 47 ～ 実施形態 65 のいずれか一つによるシステムにおいて、前記一つ以上の第 1 課題は、抵抗運動、同時運動および／またはベンチマーク運動のための課題を含む。

【0246】

実施形態 66 によるシステムにおいて、ベンチマーク運動は、ジャンピングジャック、

50

スクワット、およびプッシュアップからなる群から選択される一つ以上を含む。

【0247】

実施形態66または実施形態67によるシステムにおいて、このシステムは、ベンチマーク運動を連続して少なくとも1回繰り返すステップをさらに含む。

【0248】

実施形態47～実施形態68のいずれか一つによるシステムにおいて、前記一つ以上の第1課題は、ウォーキング、サイクリング、エアロビクスダンス、および／またはスイミングのための一つ以上の課題を含む。

【0249】

実施形態47～実施形態69のいずれか一つによるシステムにおいて、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、また、迷走神経刺激モジュールは、被験者の交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

10

【0250】

実施形態70によるシステムにおいて、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、B細胞の成熟および／またはB細胞の形質細胞への分化を加速化することを含む。

【0251】

実施形態70または実施形態71によるシステムにおいて、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、被験者の免疫系の反応性細胞数を増加させることを含む。

【0252】

20

実施形態47～実施形態72のいずれか一つによるシステムにおいて、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、迷走神経刺激モジュールは視覚、聴覚、触覚、味覚および嗅覚に対する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を含む。

【0253】

実施形態73によるシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系を刺激するために一つ以上の数値を見るための一つ以上の課題を含む。

【0254】

実施形態74によるシステムにおいて、電子デバイスは、数値を受信し、ディスプレイする。

30

【0255】

実施形態74または実施形態75によるシステムで、数値は、被験者に恐怖を引き起こすための一つ以上イメージを含む。

【0256】

実施形態47～実施形態76のいずれか一つによるシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、恐怖または弛緩を引き起こすために一つ以上のサウンドを聞くための一つ以上の課題を含む。

【0257】

実施形態77によるシステムにおいて、弛緩を引き起こすための一つ以上のサウンドは、ホワイトノイズを含む。

40

【0258】

実施形態77または実施形態78によるシステムにおいて、電子デバイスは、サウンドを受信し、再生する。

【0259】

実施形態47～実施形態79のいずれか一つによるシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、腹式呼吸、呼吸速度を制御すること、息止め、冷電法、冷水に顔を付けること、咳、および肌マッサージのための一つ以上の課題を含む。

【0260】

50

実施形態 47～実施形態 80 のいずれか一つによるシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、呼吸速度を制御するための一つ以上の課題を含む。

【0261】

実施形態 47～実施形態 81 のいずれか一つによるシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、緊張を緩和するための一つ以上の課題を含む。

【0262】

実施形態 47～実施形態 82 のいずれか一つによるシステムにおいて、電子デバイスは、アロマセラピーのために香りを放出するように構成される。

【0263】

実施形態 47～実施形態 83 のいずれか一つによるシステムにおいて、被験者は、約 45 歳以下である。

【0264】

実施形態 84 によるシステムにおいて、第 1 運動モジュールは、第 1 迷走神経刺激モジュールの前に提供される。

【0265】

実施形態 49～実施形態 85 のいずれか一つによるシステムにおいて、サーバは、外部検討者から一つ以上の第 2 課題を受信する。

【0266】

実施形態 86 によるシステムにおいて、外部検討者は、医療従事者を含む。

【0267】

実施形態 86 によるシステムにおいて、外部検討者は、人工知能（AI）を含む。

【0268】

実施形態 49～実施形態 88 のいずれか一つによるシステムにおいて、センサは、カメラ、加速度計、磁力計、光センサ、マイクロフォン、近接センサ、タッチセンサ、ジャイロスコープ、GPS（Global Positioning System）センサ、周辺光センサ、指紋センサ、歩数計（pedometer）、心拍数センサ、モーションセンサおよび温度計のうち一つ以上を含む。

【0269】

実施形態 49～実施形態 89 のいずれか一つによるシステムにおいて、センサは、タッチセンサを含み、また、被験者は、タッチセンサを使用して電子デバイスに遵守度情報を提供する。

【0270】

実施形態 49～実施形態 90 のいずれか一つによるシステムにおいて、センサは、モーションセンサまたは加速度計を含み、また、デバイスは、モーションセンサまたは加速度計を使用して遵守度情報を検出する。

【0271】

実施形態 47～実施形態 91 のいずれか一つによるシステムにおいて、電子デバイスは、スマートフォン、スマートウォッチ、スマートジュエリー、およびヘッドマウントディスプレイからなる群から選択される。

【0272】

実施形態 47～実施形態 92 のいずれか一つによるシステムにおいて、このシステムは、システムを使用して、方法を 1 週間当たり 2 回、1 週間当たり 3 回または 1 週間当たり 3 回超で繰り返すことをさらに含む。

【0273】

必要に応じて、被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのコンピューティングシステムとして、システムは、被験者に、第 1 運動モジュールおよび／または第 1 迷走神経刺激モジュールを提供するように構成されたディスプレイ第 1 モジュールそれぞれは、被験者が従うべき一つ以上の第 1 課題を含む一と、遵守度情報をサーバに送信するよ

10

20

30

40

50

うに構成された送信機と、サーバから、遵守度情報に基づいて一つ以上の第2課題を受信するように構成された受信機とを含み、ディスプレイは、さらに、被験者に、第2運動モジュールおよび／または第2迷走神経刺激モジュールを提供するように構成され、第2モジュールそれぞれは、一つ以上の第2課題を含む。

【0274】

実施形態94によるコンピューティングシステムにおいて、このコンピューティングシステムは、被験者による第1モジュールの課題に対する遵守度を感知し、遵守度情報を生成するように構成されたセンサをさらに含む。

【0275】

実施形態94または実施形態95によるコンピューティングシステムにおいて、第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールには、少なくとも3時間の遅延時間が提供される。

【0276】

実施形態94～実施形態96のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、第1運動モジュールが提供され、運動モジュールは、被験者の副交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

【0277】

実施形態94～実施形態97のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、第1運動モジュールが提供され、また、第1運動モジュールは、適度な、有酸素および急性運動課題のうち少なくとも一つを含む。

【0278】

実施形態98によるコンピューティングシステムにおいて、適度な運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、NK細胞を刺激することを含む。

【0279】

実施形態94～実施形態99のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、適度な運動は、少なくとも年齢および／または目標心拍数に基づいて決定される。

【0280】

実施形態100によるコンピューティングシステムにおいて、約15歳の被験者に対する適度な運動は、約126～約150bpm (beats per minute) の目標心拍数を含み、約20歳の被験者に対する適度な運動は、約124～約147bpmの目標心拍数を含み、約25歳の被験者に対する適度な運動は、約122～約145bpmの目標心拍数を含み、約30歳の被験者に対する適度な運動は、約120～約142bpmの目標心拍数を含み、約35歳の被験者に対する適度な運動は、約117～約139bpmの目標心拍数を含み、約40歳の被験者に対する適度な運動は、約115～約137bpmの目標心拍数を含み、約45歳の被験者に対する適度な運動は、約113～約134bpmの目標心拍数を含み、約50歳の被験者に対する適度な運動は、約111～約132bpmの目標心拍数を含み、約55歳の被験者に対する適度な運動は、約109～約129bpmの目標心拍数を含み、約60歳の被験者に対する適度な運動は、約107～約127bpmの目標心拍数を含み、約65歳の被験者に対する適度な運動は、約105～約124bpmの目標心拍数を含み、約70歳の被験者に対する適度な運動は、約102～約122bpmの目標心拍数を含み、約75歳の被験者に対する適度な運動は、約100～約119bpmの目標心拍数を含み、約80歳の被験者に対する適度な運動は、約98～約117bpmの目標心拍数を含み、約85歳の被験者に対する適度な運動は、約96～約114bpmの目標心拍数を含み、約95歳の被験者に対する適度な運動は、約92～約109bpmの目標心拍数を含む。

【0281】

実施形態100または実施形態101によるコンピューティングシステムにおいて、目標心拍数は、提供する前に行われた運動からのフィードバックに少なくとも部分的に基づいて決定される。

10

20

30

40

50

【0282】

実施形態102によるコンピューティングシステムにおいて、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が1bpm超、2bpm超、3bpm超、4bpm超、5bpm超、6bpm超、7bpm、8bpm超、9bpm超、10bpm超、15bpm超または20bpm超だけ増加すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の減少が引き起こされる。

【0283】

実施形態103によるコンピューティングシステムにおいて、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が1bpm超、2bpm超、3bpm超、4bpm超、5bpm超、6bpm超、7bpm、8bpm超、9bpm超、10bpm超、15bpm超または20bpm超だけ減少すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の増加が引き起こされる。

10

【0284】

実施形態94～実施形態99のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、適度な運動は、心拍数（HR）、最大反復回数（RM）、代謝当量（MET）、最大酸素摂取量（ VO_{2max} ）／予備酸素摂取量（ VO_{2R} ）、または自覚的運動強度（RPE）のうち少なくとも一つに基づいて決定される。

【0285】

実施形態105によるコンピューティングシステムにおいて、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、T細胞ブースティングを含む。

20

【0286】

実施形態94～実施形態106のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、提供する前に、有酸素運動および／または急性運動の水準が決定される。

【0287】

実施形態94～実施形態107のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、有酸素運動および／または急性運動の水準は、HR、RM、MET、 VO_{2max} ／ VO_{2R} 、またはRPEのうち少なくとも一つに基づいて決定される。

30

【0288】

実施形態94～実施形態108によるコンピューティングシステムにおいて、有酸素運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、免疫系を活性化するためにCD4+T細胞を発現させることを含む。

【0289】

実施形態94～実施形態109によるコンピューティングシステムにおいて、急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、新たなT細胞に対するT細胞区域を確保するために既存のT細胞を除去することを含む。

【0290】

実施形態94～実施形態110によるコンピューティングシステムにおいて、第1運動モジュールは、同時の有酸素および急性運動のための少なくとも一つの第1運動課題を含む。

40

【0291】

実施形態94～実施形態111のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、前記一つ以上の第1課題は、抵抗運動、同時運動および／またはベンチマーク運動のための課題を含む。

【0292】

実施形態112によるコンピューティングシステムにおいて、ベンチマーク運動は、ジャンピングジャック、スクワット、およびプッシュアップからなる群から選択される一つ

50

以上を含む。

【0293】

実施形態112または実施形態113によるコンピューティングシステムにおいて、このコンピューティングシステムは、ベンチマーク運動を連続して少なくとも1回繰り返すことをさらに含む。

【0294】

実施形態94～実施形態114のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、一つ以上の第1課題は、ウォーキング、サイクリング、エアロビクスダンス、および／またはスイミングのための一つ以上の課題を含む。

【0295】

実施形態94～実施形態115のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、また、迷走神経刺激モジュールは、被験者の交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

【0296】

実施形態116によるコンピューティングシステムにおいて、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、B細胞の成熟および／またはB細胞の形質細胞への分化を加速化することを含む。

【0297】

実施形態116または実施形態117によるコンピューティングシステムにおいて、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、被験者の免疫系の反応性細胞数を増加させることを含む。

【0298】

実施形態94～実施形態118のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、迷走神経刺激モジュールは、視覚、聴覚、触覚、味覚および嗅覚に対する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を含む。

【0299】

実施形態119によるコンピューティングシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系を刺激するために一つ以上の数値を見るための一つ以上の課題を含む。

【0300】

実施形態120によるコンピューティングシステムにおいて、電子デバイスは、数値を受信し、ディスプレイする。

【0301】

実施形態120または実施形態121によるコンピューティングシステムにおいて、数値は、被験者に恐怖を引き起こすための一つ以上イメージを含む。

【0302】

実施形態94～実施形態122のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、恐怖または弛緩を引き起こすために一つ以上のサウンドを聞くための一つ以上の課題を含む。

【0303】

実施形態123によるコンピューティングシステムにおいて、弛緩を引き起こすための一つ以上のサウンドは、ホワイトノイズを含む。

【0304】

実施形態123または実施形態124によるコンピューティングシステムにおいて、電子デバイスは、サウンドを受信し、再生する。

【0305】

実施形態94～実施形態125のいずれか一つによるコンピューティングシステムにお

10

20

30

40

50

いて、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、腹式呼吸、呼吸速度を制御すること、息止め、冷電法、冷水に顔をつけること、咳、および肌マッサージのための一つ以上の課題を含む。

【0306】

実施形態94～実施形態126のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、呼吸速度を制御するための一つ以上の課題を含む。

【0307】

実施形態94～実施形態127のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、迷走神経刺激モジュールは、嗅覚に対する一つ以上の嗅覚刺激課題を含み、また、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、緊張を緩和するための一つ以上の課題を含む。

【0308】

実施形態94～実施形態128によるコンピューティングシステムにおいて、電子デバイスは、アロマセラピーのために香りを放出するように構成される。

【0309】

実施形態94～実施形態129のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、被験者は、約45歳以下である。

【0310】

実施形態130によるコンピューティングシステムにおいて、第1運動モジュールは、第1迷走神経刺激モジュールの前に提供される。

【0311】

実施形態95～実施形態131のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、センサは、カメラ、加速度計、磁力計、光センサ、マイクロフォン、近接センサ、タッチセンサ、ジャイロスコープ、GPS (Global Positioning System) センサ、周辺光センサ、指紋センサ、歩数計 (pedometer)、心拍数センサ、モーションセンサおよび温度計のうち一つ以上を含む。

【0312】

実施形態95～実施形態132のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、センサは、タッチセンサを含み、また、被験者は、タッチセンサを使用して、電子デバイスに遵守度情報を提供する。

【0313】

実施形態95～実施形態133のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、センサは、モーションセンサまたは加速度計を含み、また、デバイスは、モーションセンサまたは加速度計を使用して遵守度情報を検出する。

【0314】

実施形態94～実施形態134のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、電子デバイスは、スマートフォン、スマートウォッチ、スマートジュエリー、およびヘッドマウントディスプレイからなる群から選択される。

【0315】

実施形態94～実施形態135のいずれか一つによるコンピューティングシステムにおいて、このコンピューティングシステムは、システムを使用して、方法を1週間当たり2回、1週間当たり3回または1週間当たり3回超で繰り返すことをさらに含む。

【0316】

必要に応じて、被験者の免疫系を維持、最適化または強化するためのソフトウェア命令が保存されている非一時的コンピュータ可読媒体として、このソフトウェア命令は、プロセッサによって実行される時に、プロセッサにとって、電子デバイスによって被験者に、第1運動モジュールおよび／または第1迷走神経刺激モジュールをディスプレイするようにし、第1モジュールそれぞれは被験者が従うべき課題を含む、電子デバイスのセンサによって、被験者による第1モジュールの課題の遵守度を感知するようにし、電子デバイスによって、遵守度に基づいて、遵守度情報をサーバに送信するようにし、遵守度情報に

10

20

30

40

50

基づいてサーバから一つ以上の第2課題を受信するようにし、また、被験者に第2運動モジュールおよび／または第2迷走神経刺激モジュールをディスプレイするようにし、第2モジュールは、一つ以上の第2課題を含む。

【0317】

実施形態137による非一時的コンピュータ可読媒体において、プロセッサは、年齢および／または目標心拍数に基づいて免疫系を維持、最適化、または強化するための、第1運動モジュールおよび／または第1迷走神経刺激モジュールを含むデジタル治療モジュールをさらに生成する。

【0318】

実施形態137または実施形態138による非一時的コンピュータ可読媒体において、第1運動モジュールおよび第1迷走神経刺激モジュールには、少なくとも3時間の遅延時間が提供される。

10

【0319】

実施形態137～実施形態139のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、第1運動モジュールが提供され、また、運動モジュールは、被験者の副交感神経系を刺激するための一つ以上第1課題を含む。

【0320】

実施形態137～実施形態140のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、第1運動モジュールが提供され、また、第1運動モジュールは、適度な、有酸素および急性運動課題のうち少なくとも一つを含む。

20

【0321】

実施形態141による非一時的コンピュータ可読媒体において、適度な運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、NK細胞を刺激することを含む。

【0322】

実施形態137～実施形態142のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、適度な運動は、少なくとも年齢および／または目標心拍数に基づいて決定される。

【0323】

実施形態143による非一時的コンピュータ可読媒体において、約15歳の被験者に対する適度な運動は、約126～約150bpm (beats per minute) の目標心拍数を含み、約20歳の被験者に対する適度な運動は、約124～約147bpmの目標心拍数を含み、約25歳の被験者に対する適度な運動は、約122～約145bpmの目標心拍数を含み、約30歳の被験者に対する適度な運動は、約120～約142bpmの目標心拍数を含み、約35歳の被験者に対する適度な運動は、約117～約139bpmの目標心拍数を含み、約40歳の被験者に対する適度な運動は、約115～約137bpmの目標心拍数を含み、約45歳の被験者に対する適度な運動は、約113～約134bpmの目標心拍数を含み、約50歳の被験者に対する適度な運動は、約111～約132bpmの目標心拍数を含み、約55歳の被験者に対する適度な運動は、約109～約129bpmの目標心拍数を含み、約60歳の被験者に対する適度な運動は、約107～約127bpmの目標心拍数を含み、約65歳の被験者に対する適度な運動は、約105～約124bpmの目標心拍数を含み、約70歳の被験者に対する適度な運動は、約102～約122bpmの目標心拍数を含み、約75歳の被験者に対する適度な運動は、約100～約119bpmの目標心拍数を含み、約80歳の被験者に対する適度な運動は、約98～約117bpmの目標心拍数を含み、約85歳の被験者に対する適度な運動は、約96～約114bpmの目標心拍数を含み、約95歳の被験者に対する適度な運動は、約92～約109bpmの目標心拍数を含む。

30

40

【0324】

実施形態143または実施形態144による非一時的コンピュータ可読媒体において、目標心拍数は、提供する前に行われた運動からのフィードバックに少なくとも部分的に基

50

づいて決定される。

【0325】

実施形態145による非一時的コンピュータ可読媒体において、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が1bpm超、2bpm超、3bpm超、4bpm超、5bpm超、6bpm超、7bpm、8bpm超、9bpm超、10bpm超、15bpm超または20bpm超だけ増加すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の減少が引き起こされる。

【0326】

実施形態145による非一時的コンピュータ可読媒体において、適度な運動モジュールに対する目標心拍数に対する被験者の心拍数が1bpm超、2bpm超、3bpm超、4bpm超、5bpm超、6bpm超、7bpm、8bpm超、9bpm超、10bpm超、15bpm超または20bpm超だけ減少すると、後続する適度な運動モジュールに対する目標心拍数の増加が引き起こされる。

10

【0327】

実施形態137～実施形態142のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、適度な運動は、心拍数(HR)、最大反復回数(RM)、代謝当量(MET)、最大酸素摂取量(VO_{2max})／予備酸素摂取量(VO_{2R})、または自覚的運動強度(RPE)のうち少なくとも一つに基づいて決定される。

【0328】

実施形態141による非一時的コンピュータ可読媒体において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、T細胞ブースティングを含む。

20

【0329】

実施形態137～実施形態149のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、提供する前に、有酸素運動および／または急性運動の水準が決定される。

【0330】

実施形態137～実施形態150のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、有酸素運動および／または急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、有酸素運動および／または急性運動の水準は、HR、RM、MET、 VO_{2max} ／ VO_{2R} 、またはRPEのうち少なくとも一つに基づいて決定される。

30

【0331】

実施形態141による非一時的コンピュータ可読媒体において、有酸素運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、また、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、免疫系を活性化するためにCD4+T細胞を発現させることを含む。

【0332】

実施形態137～実施形態152のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、急性運動課題を含む第1運動モジュールが提供され、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、新たなT細胞に対するT細胞区域を確保するために既存のT細胞を除去することを含む。

40

【0333】

実施形態137～実施形態153のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、第1運動モジュールは、同時の有酸素および急性運動のための少なくとも一つの第1運動課題を含む。

【0334】

実施形態137～実施形態154のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、前記一つ以上の第1課題は、抵抗運動、同時運動および／またはベンチマーク運動のための課題を含む。

【0335】

実施形態155による非一時的コンピュータ可読媒体において、ベンチマーク運動は、

50

ジャンピングジャック、スクワット、およびプッシュアップからなる群から選択される一つ以上を含む。

【0336】

実施形態155または実施形態156による非一時的コンピュータ可読媒体において、非一時的コンピュータ可読媒体は、ベンチマーク運動を連続して少なくとも1回繰り返すことをさらに含む。

【0337】

実施形態137～実施形態157のいずれか一つの実施形態による非一時的コンピュータ可読媒体において、前記一つ以上の第1課題は、ウォーキング、サイクリング、エアロビクスダンス、および／またはスイミングのための一つ以上の課題を含む。

10

【0338】

実施形態137～実施形態158のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、また、迷走神経刺激モジュールは、被験者の交感神経系を刺激するための一つ以上の第1課題を含む。

【0339】

実施形態159による非一時的コンピュータ可読媒体において、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、B細胞の成熟および／またはB細胞の形質細胞への分化を加速化することを含む。

【0340】

実施形態158または実施形態159による非一時的コンピュータ可読媒体において、被験者の免疫系を維持、最適化、または強化することは、被験者の免疫系の反応性細胞数を増加させることを含む。

20

【0341】

実施形態137～実施形態161のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、第1迷走神経刺激モジュールが提供され、迷走神経刺激モジュールは、視覚、聴覚、触覚、味覚および嗅覚に対する感覚刺激課題からなる群から選択される少なくとも一つの課題を含む。

【0342】

実施形態162による非一時的コンピュータ可読媒体において、迷走神経刺激モジュールは、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、視覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、自律神経系を刺激するために一つ以上の数値を見るための一つ以上の課題を含む。

30

【0343】

実施形態163による非一時的なコンピュータ可読媒体において、電子デバイスは、数値を受信し、ディスプレイする。

【0344】

実施形態163または実施形態164による非一時的コンピュータ可読媒体において、数値は、被験者に恐怖を引き起こすための一つ以上のイメージを含む。

【0345】

実施形態137～実施形態165のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、迷走神経刺激モジュールは、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、聴覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、恐怖または弛緩を引き起こすために一つ以上のサウンドを聞くための一つ以上の課題を含む。

40

【0346】

実施形態166による非一時的コンピュータ可読媒体において、弛緩を引き起こすための一つ以上のサウンドは、ホワイトノイズを含む。

【0347】

実施形態166または実施形態167による非一時的なコンピュータ可読媒体において、電子デバイスは、サウンドを受信し、再生する。

【0348】

50

実施形態 137～実施形態 168 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、腹式呼吸、呼吸速度を制御すること、息止め、冷電法、冷水に顔をつけること、咳、および肌マッサージのための一つ以上の課題を含む。

【0349】

実施形態 137～実施形態 169 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、迷走神経刺激モジュールは、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、触覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、呼吸速度を制御するための一つ以上の課題を含む。

【0350】

実施形態 137～実施形態 170 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、迷走神経刺激モジュールは、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題を含み、また、嗅覚に対する一つ以上の感覚刺激課題は、緊張を緩和するための一つ以上の課題を含む。

【0351】

実施形態 137～実施形態 171 による非一時的コンピュータ可読媒体において、電子デバイスは、アロマセラピーのために香りを放出するように構成される。

【0352】

実施形態 137～実施形態 172 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、被験者は、約 45 歳以下である。

【0353】

実施形態 173 による非一時的コンピュータ可読媒体において、第 1 運動モジュールは、第 1 迷走神経刺激モジュールの前に提供される。

【0354】

実施形態 137～実施形態 174 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、サーバは、外部検討者から一つ以上の第 2 課題を受信する。

【0355】

実施形態 175 による非一時的コンピュータ可読媒体において、外部検討者は、医療従事者を含む。

【0356】

実施形態 176 による非一時的コンピュータ可読媒体において、外部検討者は、人工知能 (AI) を含む。

【0357】

実施形態 137～実施形態 177 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、センサは、カメラ、加速度計、磁力計、光センサ、マイクロフォン、近接センサ、タッチセンサ、ジャイロスコープ、GPS (Global Positioning System) センサ、周辺光センサ、指紋センサ、歩数計、心拍数センサ、モーションセンサおよび温度計のうち一つ以上を含む。

【0358】

実施形態 137～実施形態 178 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、センサはタッチセンサを含み、また、被験者は、タッチセンサを使用して、電子デバイスに遵守度情報を提供する。

【0359】

実施形態 137～実施形態 179 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、センサは、モーションセンサまたは加速度計を含み、また、デバイスは、モーションセンサまたは加速度計を使用して、遵守度情報を検出する。

【0360】

実施形態 137～実施形態 180 のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、電子デバイスは、スマートフォン、スマートウォッチ、スマートジュエリー、およびヘッドマウントディスプレイからなる群から選択される。

10

20

30

40

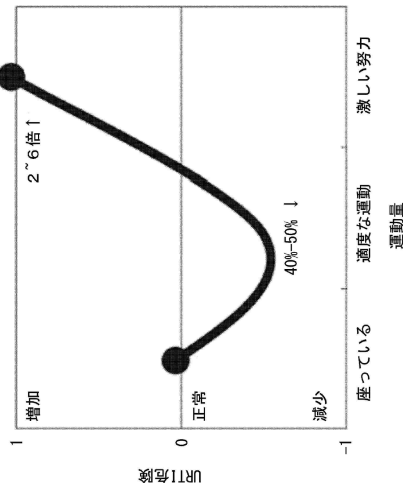
50

【0361】

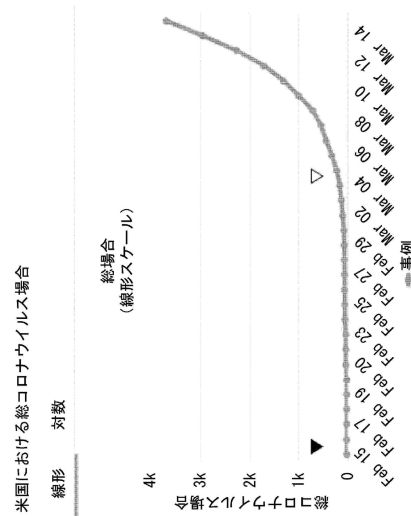
実施形態137～実施形態181のいずれか一つによる非一時的コンピュータ可読媒体において、非一時的コンピュータ可読媒体は、方法を1週間当たり2回、1週間当たり3回または1週間当たり3回超で繰り返すことをさらに含む。

【図面】

【図1】



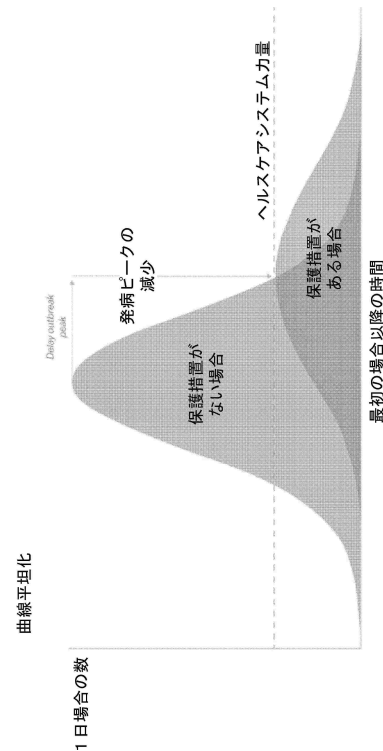
【図2】



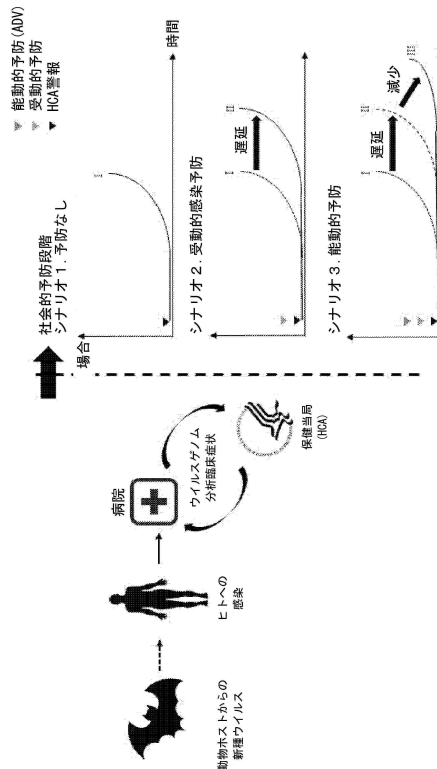
10

20

【図3】



【図4】

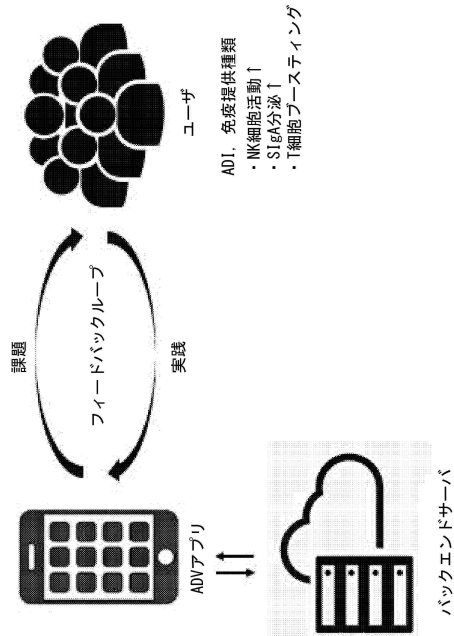


30

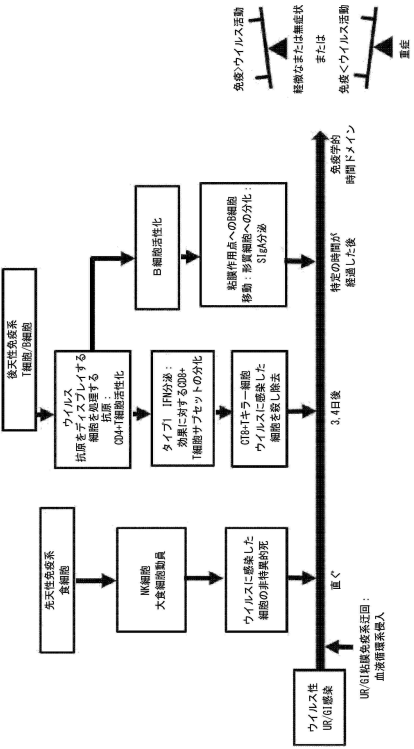
40

50

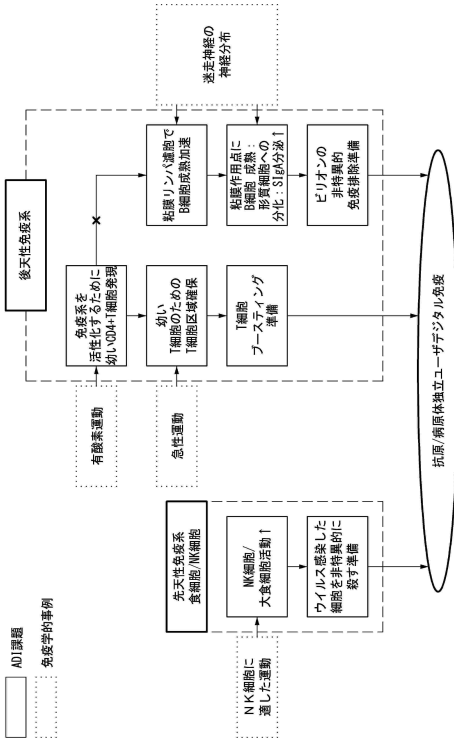
【図 5】



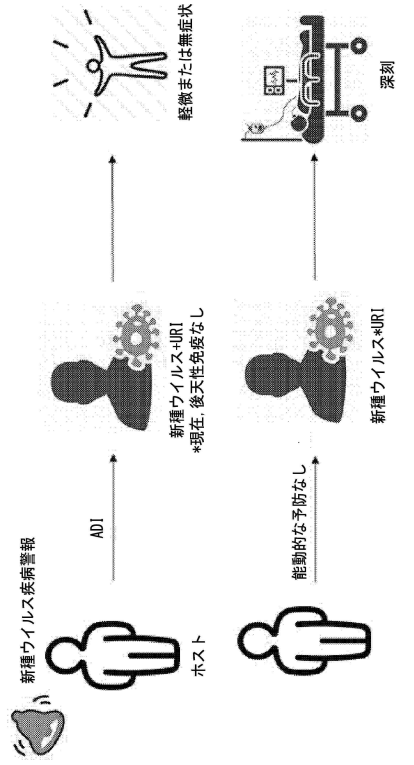
【図 6】



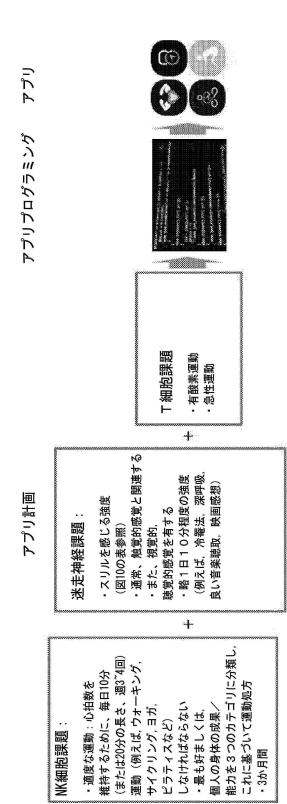
【図 7】



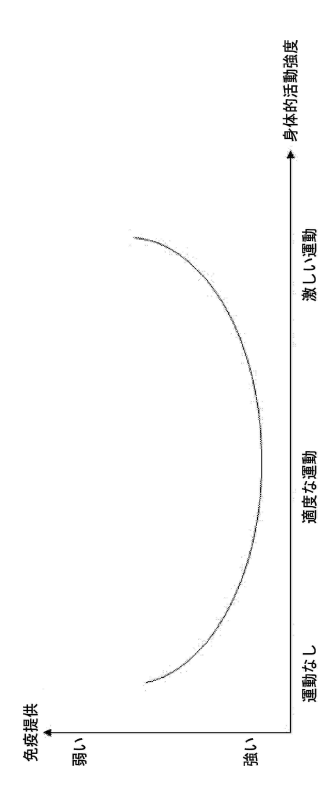
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【図 11】

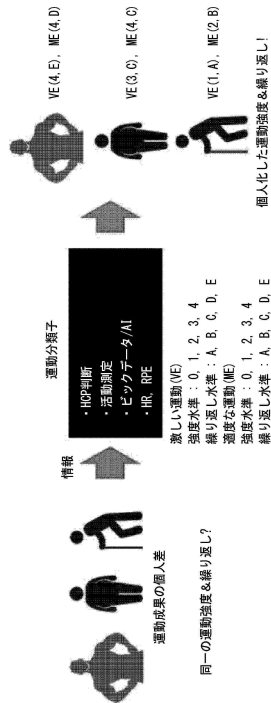
視覚的	聴覚的	触覚的 (圧迫感)	味覚的	嗅覚的	その他
・エロチック写真 ・暑い写真 (汗腺縮小) ・暑い写真 (汗腺縮小) ・非常に臭い写真 ・臭い写真 (開いた汗腺) ・暑い写真	・暑いサウンド (外気、皮膚変化) ・雨のサウンド (緊張緩和、眠る) ・心拍音増加 ・ (T細胞まで) 呼吸器運動 ・20-60秒間呼吸停止 ・急に冷水に顔をつける* ・喉* ・マフサージ、柔らかい皮膚接触	・深呼吸、横隔膜刺激 ・呼吸器、呼吸困難 ・心拍音増加 ・ (T細胞まで) 呼吸器運動 ・20-60秒間呼吸停止 ・急に冷水に顔をつける* ・喉*	・美味い食べ物 (腸内菌の消化器刺激) ・美味い食べ物 (消化器刺激) ・臭い食べ物 (消化器刺激)	・60の圧迫感が αシナクレインを有する 場合、これは 内をトリガーする ために逆走神経を介して 小腸に行く (緊張緩和、心拍音増加)	

*逆走神経刺激

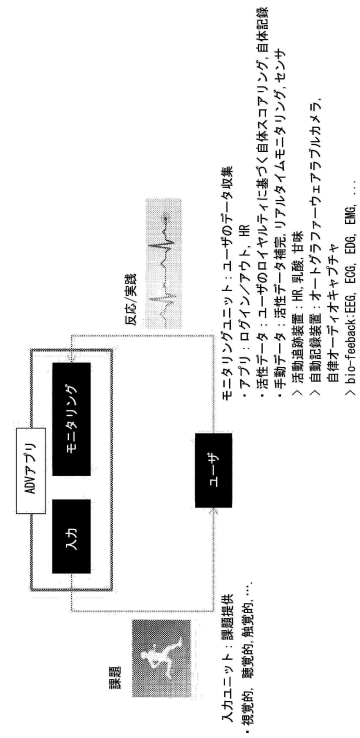
【図 12】

急性運動	有酸素運動	無酸素運動
1回の運動毎週1-2回	・有酸素身体トレーニング(ATP) ・室内：階段トレナー、室内ポート清きする人、固定式自転車、トレッドミル ・室外：ウォーキング、サイクリング、ランニング、クロスカントリースキー、クロスカントリースキー、ノルディックウォーキング、インラインスケート、スケートボード乗り、ポート滑ぎ ・室内または室外：水泳、キックボクシング、または縄跳び、サーキットトレーニング、ジャンピングジャック、水中有酸素、ジョギング	・短い持続時間 (60秒内)、酸素負担なし ・重量挙げ ・100メートル競走 ・階段上り

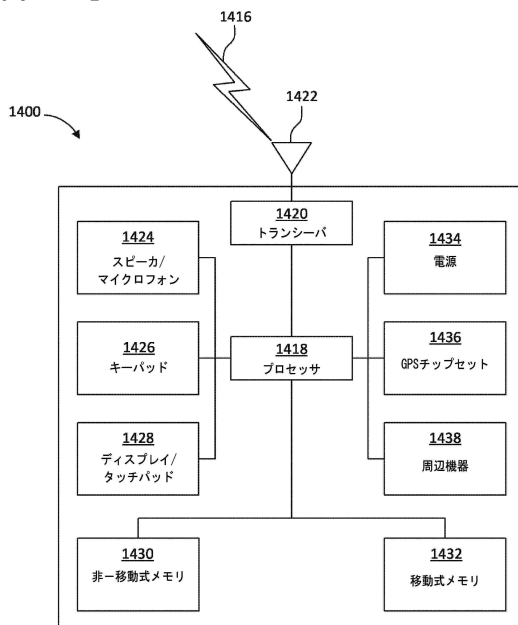
【図 13】



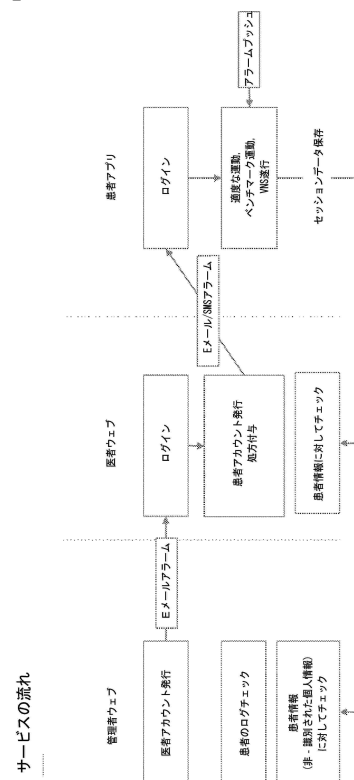
【図 14】



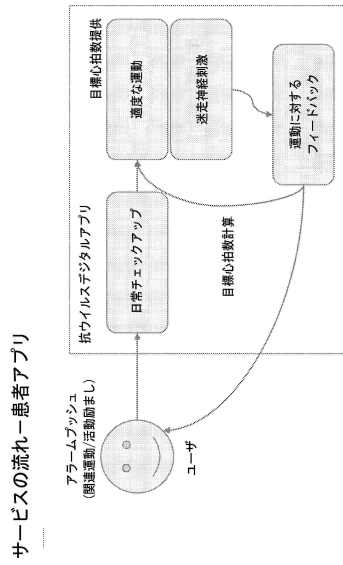
【図 15】



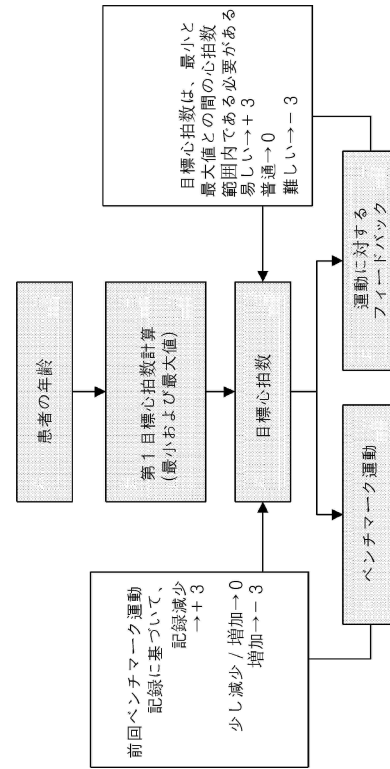
【図 16】



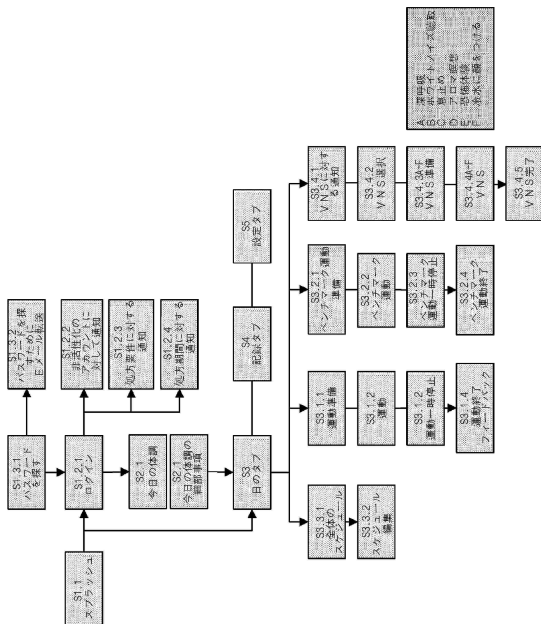
【図 17】



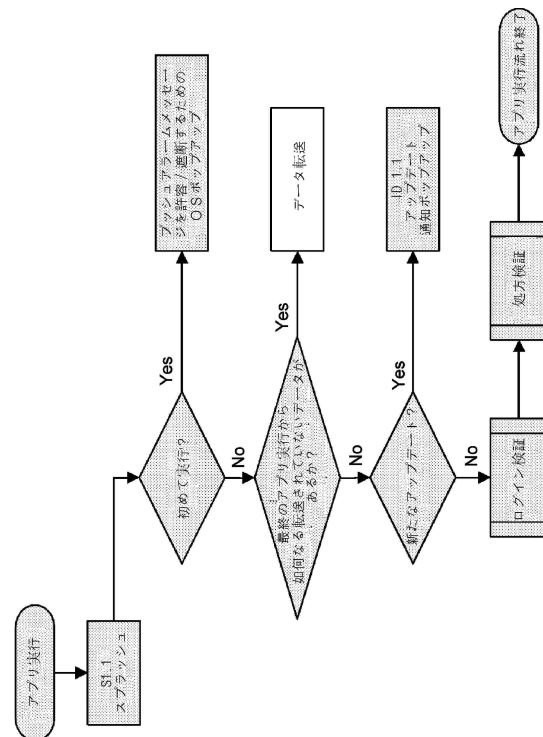
【図 18】



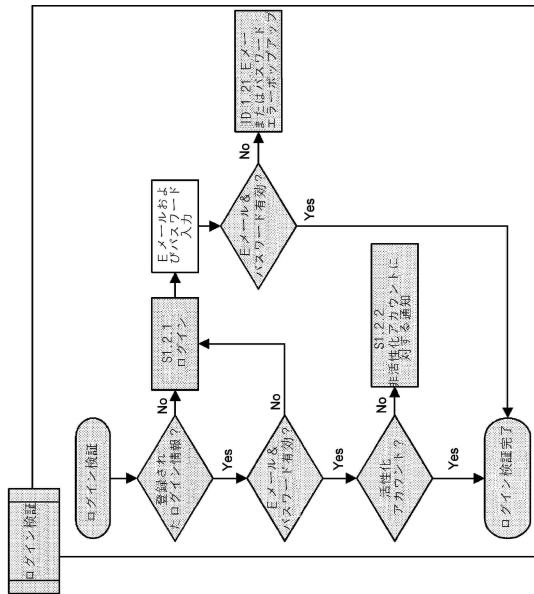
【図 19】



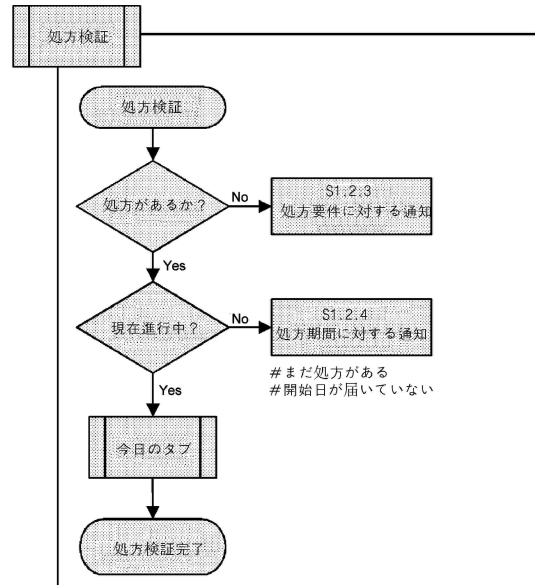
【図 20】



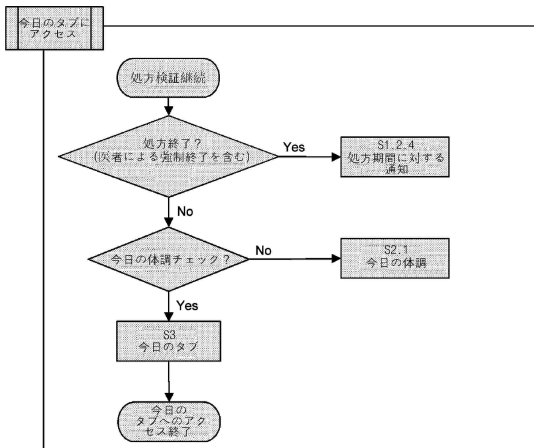
【図 2 1 a】



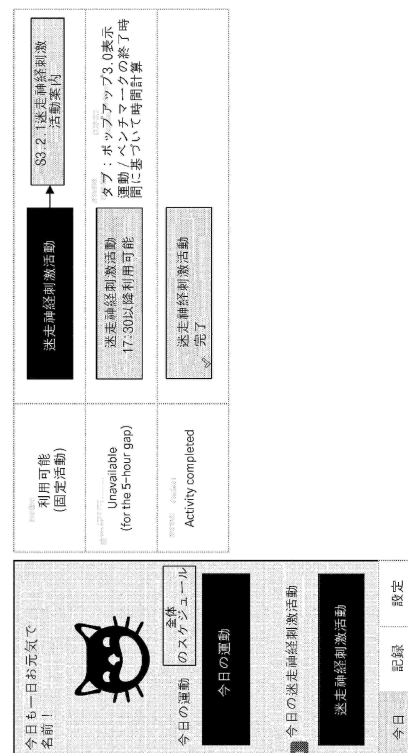
【図 2 1 b】



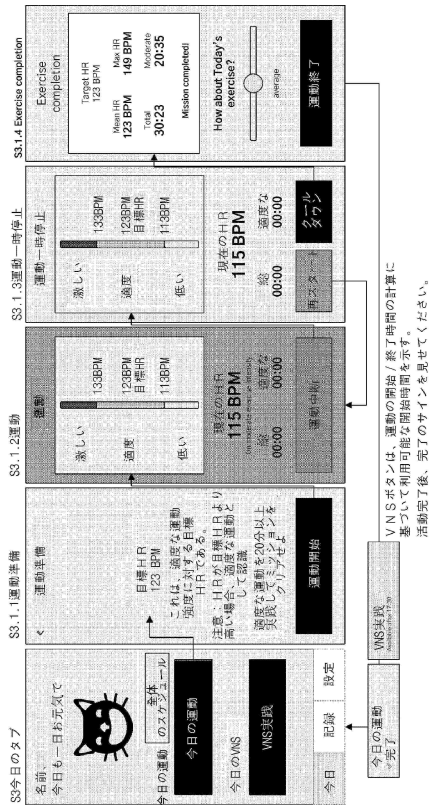
【図 22】



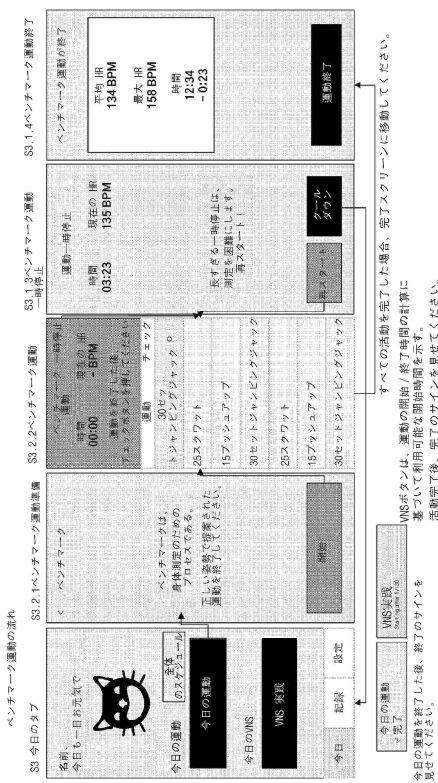
【図 23】



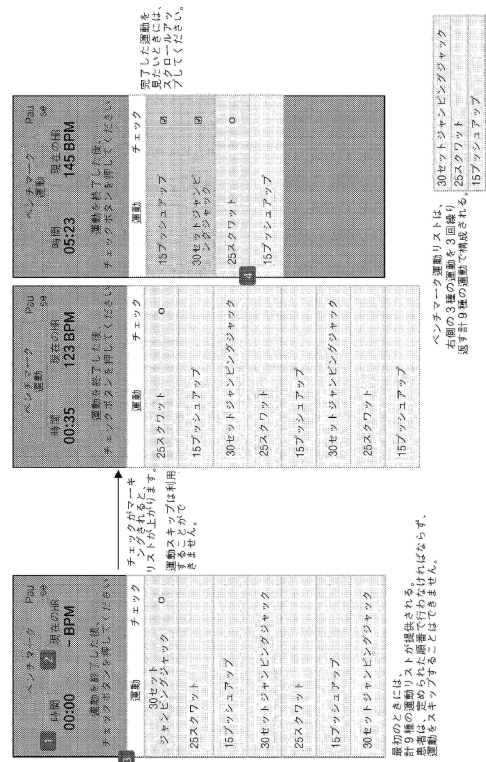
【図 2 4】



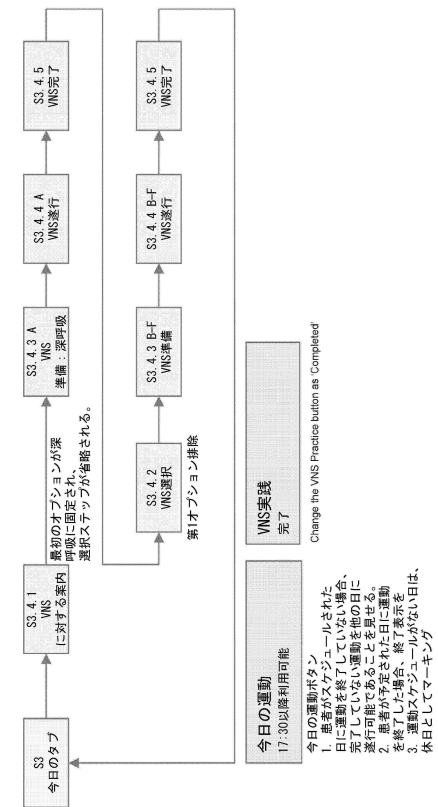
【図 2 5】



【図 2 6】



【図 2 7】



10

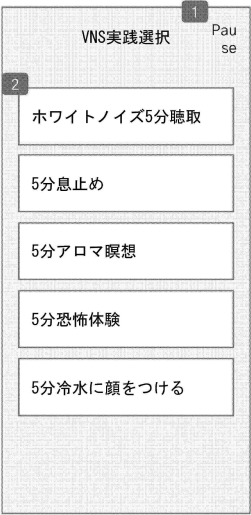
20

30

40

50

【図 2 8】

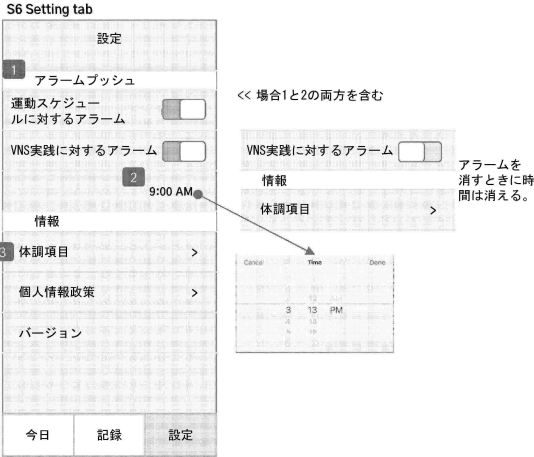


【図 2 9】

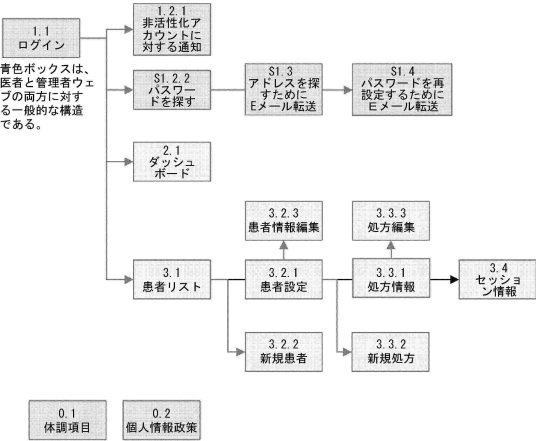


10

【図 3 0】



【図 3 1】



20

30

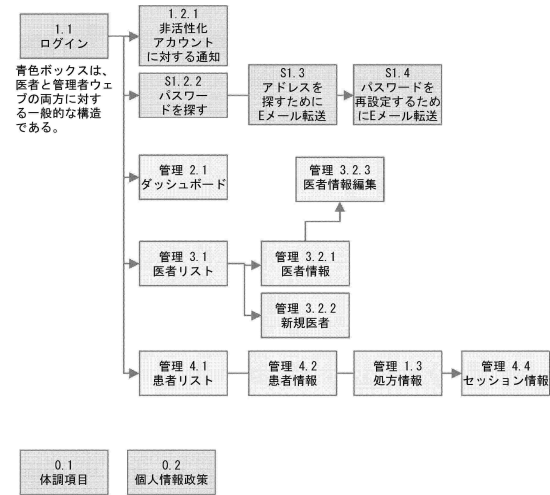
40

50

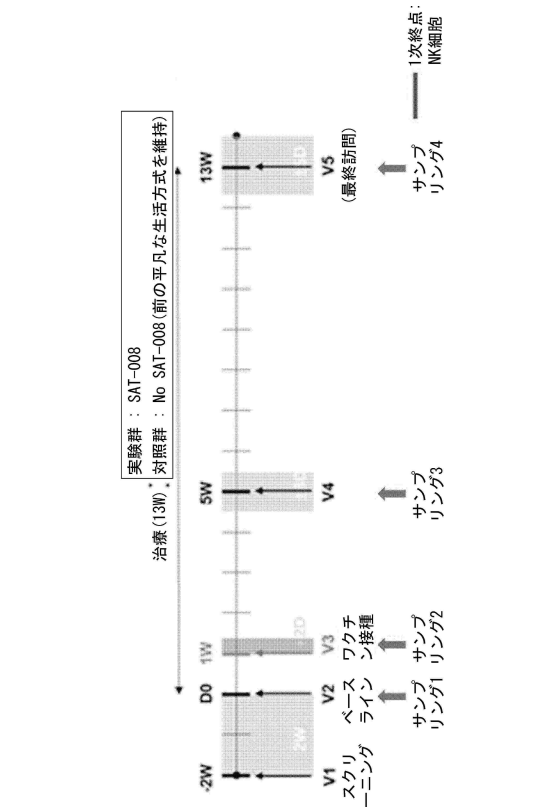
【図 3 2】



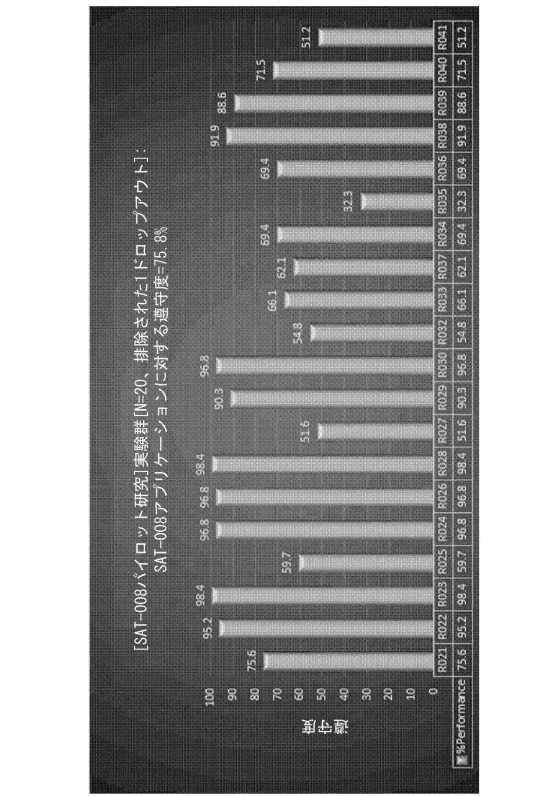
【図 3 3】



【図 3 4】



【図 3 5】



【図 3 6】

ID	Title	Doctor's portal3.2.2
List of patients>Add patient		

Sアルファ治療剤

Dr. Choi ▼

+

Patients / Add patient

×

Quarantine's email is required.

×

Successes
Added patient

患者情報

患者氏名

生年月日

メモ

保護者

Eメール

電話番号

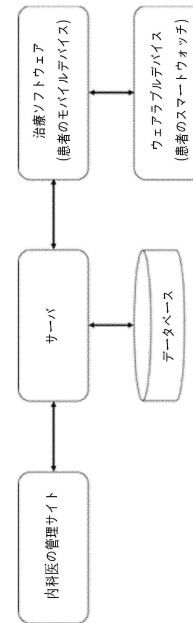
▼ Select

☐ When adding a patient, a patient ID will be created and a patient registration email and text message will be sent.
 Patients can be treated by logging in with the patient ID and password in email and text message.

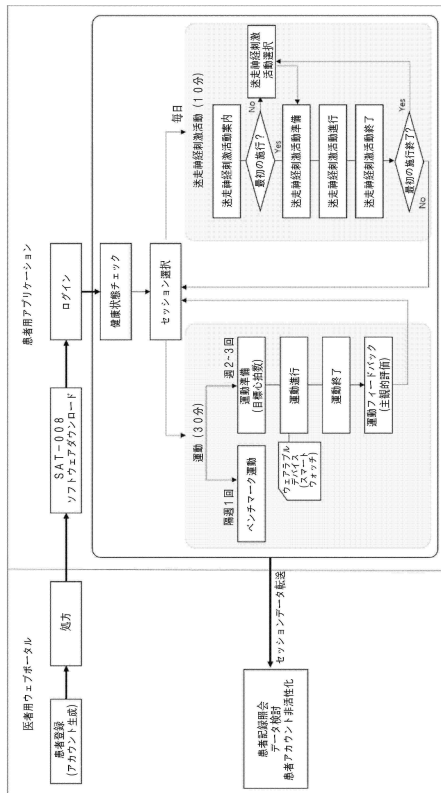
Cancel

Add patient

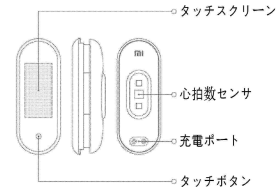
【図 3 7】



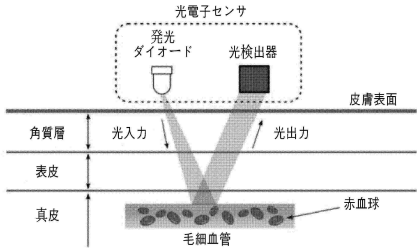
【図 3 8】



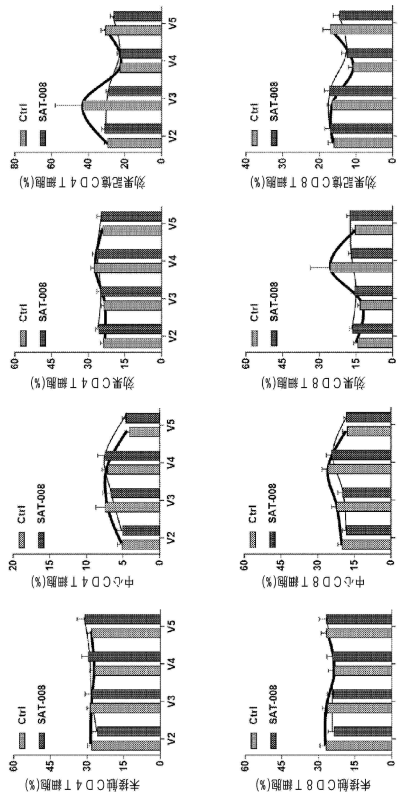
【図 39】



【図 40】



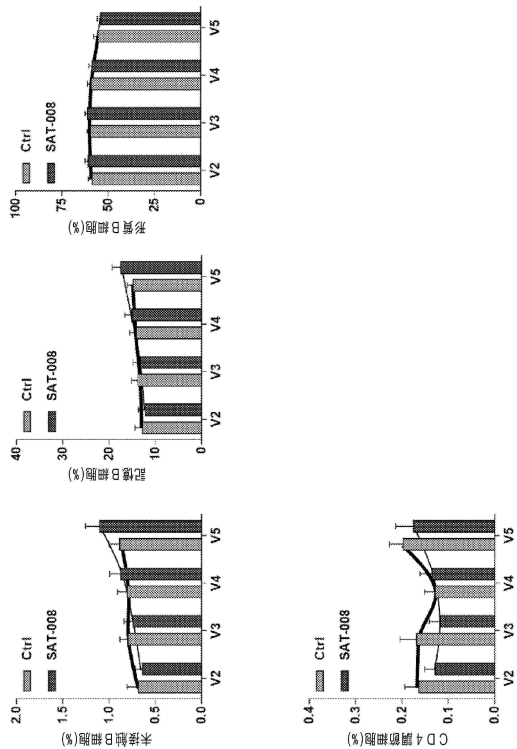
【図 41】



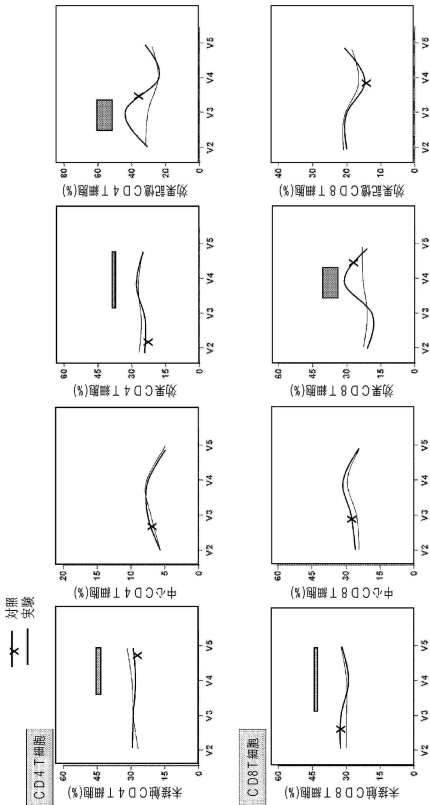
10

20

【図 42】



【図 43】

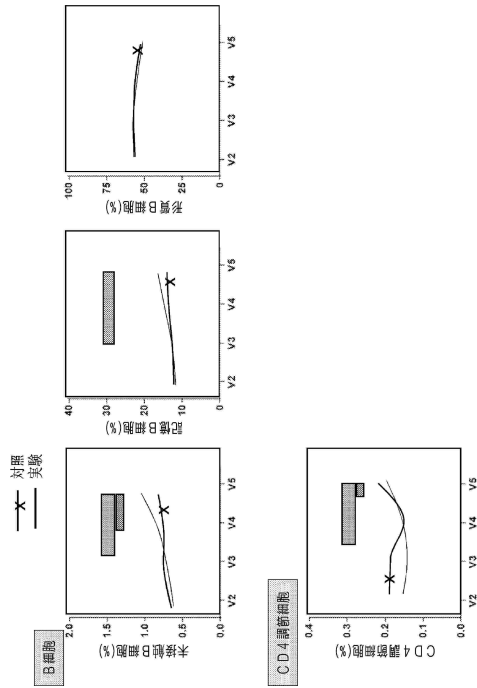


30

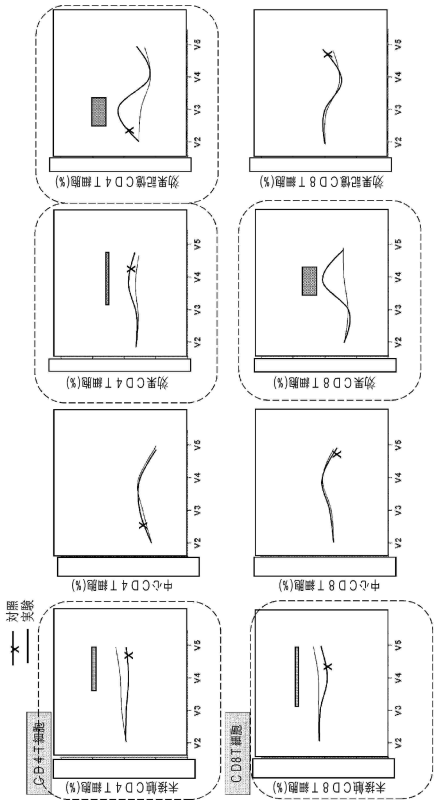
40

50

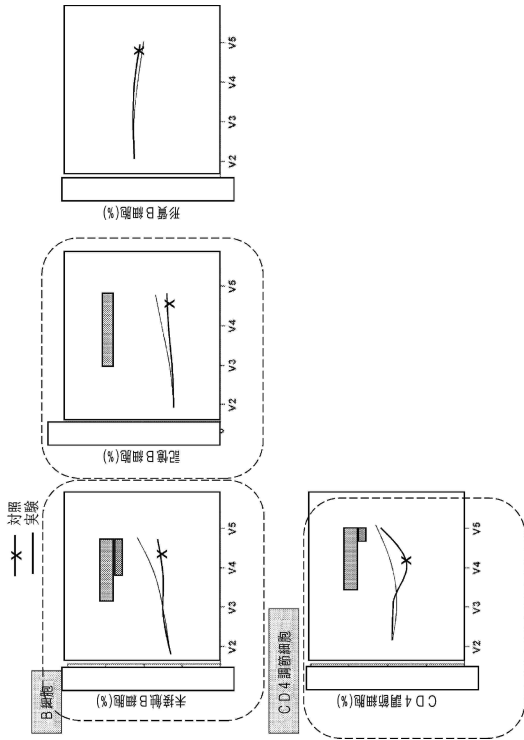
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
カンナムーデロ 309、1915号
- (72)発明者 リ・ヨンソン
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08540 プリンストン バン ドライブ 300 アパー
トメント エー305
- (72)発明者 ハム・ジャラン
大韓民国 06628 ソウル ソチョーグ カンナムーデロ 309、1915号
- 審査官 甲斐 哲雄
- (56)参考文献 特開2013-031665 (JP, A)
特開2017-205542 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G16H 10/00-80/00