

日本医療研究開発機構
予防・健康づくりの社会実装に向けた研究開発基盤整備事業
健康・医療情報活用技術開発課題 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 週次グリコアルブミン検査データの医師-患者間共有による糖尿病患者の行動変容誘発・重症化予防システムの開発

(英語) Development of a System for Inducing Behavior Change and Preventing Progression in Diabetic Patients by the Physician-Patient Data Sharing of Weekly Glycated Albumin Tests.

研究開発実施期間: 令和3年9月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 関水 康伸

(英語) Koshin Sekimizu

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 株式会社 PROVIGATE 代表取締役

(英語) Provigate, Inc. President and CEO

II 研究開発の概要

和文

糖尿病治療において、患者自身による食事療法、運動療法、服薬などの管理は非常に重要である。これらの自己管理のためには、取り組んでいる行動や指導が効果的なのか、効果的でないのか、患者自身がタイムリーに確認する術が必要である。しかしながら、数日単位や週単位などの短期間の平均血糖の変化を安価、低侵襲に評価できる方法がなかった。

現在最も広く利用されている血糖管理指標は受診時の静脈採血による HbA1c である。特にインスリンを使用しない 2 型糖尿病患者は血糖自己測定 (SMBG) や持続血糖測定 (CGM) などが保険適用ではなく、HbA1c のみが血糖管理の状況を知る唯一の指標である。受診時には血糖値も測定されるが、空腹時血糖ではなく、随時血糖であるため、よほど大きく正常値から外れている場合以外診療的意義は乏しい。HbA1c は約 1~2 ヶ月の平均血糖を反映する指標であるが、ヘモグロビンが含まれる赤血球の寿命が 120 日前後と長期であるため、1 週間などの短期の血糖の変化を反映しにくい。HbA1c による行動変容の誘発効果も認められる報告があるが、より強い効果を求めて 1 週間~1 ヶ月毎に HbA1c を測ってもほとんど変動がないためより強い効果は得られない。本事業では、数日から約 1 週間の平均血糖に応じてよく変動する GA (グリコアルブミン) を在宅で毎週測定することにより短期的な平均血糖の変化を可視化し、アプリによるコーチングと併せて行動変容を誘発するシステムを開発した。

まず、既存の医療機器の活用のみではなく、独自採血機器の開発と使用方法の工夫を重ね、安定した GA 測定に適した指先血自己採血キット、郵送キットを開発した。また、利用者の負担を減らすため、クール宅急便から常温郵送への変更を実現した。郵送工程においてサンプルがどの程度高温になるのかを確認するため気温が高くなる町からサンプルとデータロガーを当社に郵送する実験を繰り返した。さらに独自技術を開発することにより夏季の郵送検査も可能となった。測定については、郵送で溶血している微量血液検体でも HPLC で高い精度で GA 値を測定可能な技術を開発した。これらの開発の結果、世界で初めて GA の在宅測定が可能になった。在宅での GA 測定が可能となったことで、これまで HbA1c の代替として測定されることがほとんどであった GA が、日々の平均血糖をモニターすることを可能とする指標へと生まれ変わったと言える。

さらに、GA モニタリング利用者が在宅で GA 測定の結果を確認する手段として本事業以前から開発していたアプリの改修を重ねた。初年度、2020 年実施した隔週唾液 GA 臨床研究 (本事業以前) のために開発した GA 測定結果通知アプリを 2021 年 (3)-②パイロット臨床研究 (東大病院で実施した、在宅指先血採取、郵送 GA 測定による介入研究) 実施にむけて改修した。この段階の改修では、アプリの機能は GA の推移グラフ表示や指先血の採血方法の説明動画、GA 値についての説明画面 (テキスト) など、ごくシンプルなものに限定している。

2 年度は (3)-⑥民間病院臨床研究 (陣内病院で実施した、在宅指先血採取、郵送 GA 測定による介入研究) の実施に向け上記 2021 年 (3)-②パイロット臨床研究で用いたアプリを大幅に改修。GA モニタリングの介入効果を強調できるよう、自動化された励ましメッセージ、行動や GA、体重などの目標設定、日々の振り返りなどができる機能を搭載した。さらに、本事業の目的である、医師による健康医療情報の活用の具現化と言える医師アプリを開発した。医師から研究対象者に GA モニタリングの医師の見解をフィードバックしてもらい、さらに介入効果を得ることを期待した。(3)-⑥民間病院臨床研究では想定を上回る介入効果を認める結果となり、GA モニタリング単体の効果に加え、アプリによる適切なガイダンスとサポートを組み合わせることでより大きな効果が出ることを実証した。

3 年度は SaMD として薬事承認と保険適用を目指し、Pivotal 臨床試験を実施するためのアプリへの改修を実施した。SaMD として GA モニタリングを医療施設で処方してもらうためには、アプリの品質やデザインを医療機器レベルに改修する必要があった。基本的な機能 (GA グラフ、目標設定、日次評価、週次レビュー、

トークなど)は2年度の(3)-⑥民間病院臨床研究(陣内臨床研究)用アプリを踏襲しているが、ユーザーインターフェイス(UI)・ユーザーエクスペリエンス(UX)の専門家の参画によりアプリのデザインが一新された。GAモニタリングを事業化する上で課題になるのは、GAモニタリングの利用者のサポートの人的費であるが、今回の事業では調整費を用いて、利用者のサポートのAIによる自動化を進めた。

本事業では初年度の(3)-②パイロット臨床研究と2年度の(3)-⑥民間病院臨床研究の2回の臨床研究を実施し、在宅指先採血郵送GAモニタリングが患者にとって持続的に実用可能な方法であること、アプリと併せることにより内服薬並の血糖改善効果をもたらすことが可能であることを実証した。

初年度の(3)-②パイロット臨床研究では東大病院でリクルーティングを行った。介入群は毎週在宅指先採血を行い、検体を郵送し、GA測定結果をアプリで受け取る介入を実施。介入期間12週間。介入群100名、対照群20名。初めて患者自身で在宅指先採血を行い、検体を郵送するという介入であり、操作の煩雑さや侵襲のため、多くの脱落を予想していた。そのため対照群20名に対して介入群を100名と大幅に増やし、脱落のグラデーションでサブ解析を実施することを想定していた。しかし実施してみると脱落率は数%と非常に低かった。この結果から、在宅指先採血郵送GA測定が、多くの利用者に受け入れられる実用的な技術であることが判明した。このことから2年度の臨床研究では、低い脱落率を想定した研究デザインで実施することができた。

2年度の(3)-⑥民間病院臨床研究は熊本の陣内病院で実施した。特定臨床研究としてCRCによるプロトコル管理の厳格化、アプリの介入機能の導入などを行い、より信頼性の高い統計解析結果が得られるよう努めた。陣内病院に通院する2型糖尿病患者98名を登録。介入期間は8週間。介入群48名、対照群50名。介入群は毎週自宅で指先血を採取し検体を郵送。測定結果をアプリで確認した。介入群はその他日々自己行動を簡易的に記録したり、毎週振り返りを行ったりした。結果は内服薬に匹敵する想定以上の効果であった。介入群は、8週間でHbA1cが0.32%改善(ベースライン7.4%)。GA、体重、BMI、腹囲などの項目でも介入群が有意に改善した。また有用性評価では97.7%の介入群の参加者がGAモニタリングとアプリの組み合わせが、自身の血糖管理に役立ったと回答している。また、介入群の参加者の意見から、行動が速やかにGAの変化として現れることが自覚され、行動改善へのモチベーションや自己効力感が強化されている様子がうかがえた。これらの結果からSaMDとして薬事申請することや、米国におけるパイロット臨床試験の実施を検討することへの展望が開けた。

3年度はSaMDとしての薬事承認と保険適用取得を目指し、PMDAの一元窓口(PMDA審査マネジメント部)での相談を実施した。これまでも糖尿病関連の学会の中心メンバーと共に研究開発を進めてきたが、薬事承認後、本研究チームを中心メンバーに設立したGAの臨床開発グループであるOMEGA研究会を中心にさらに学会との関係を深め、保険適用、ガイドライン収載に向けて開発してゆくことを予定している。

今後の世界展開に向けて3段階のビジネス展開を考えている。1段目がすでに開始している健保組合の被保険者に対する保健事業としての郵送検査事業。現在はパイロット事業としてオペレーションの改善、ユーザーエクスペリエンスの改善に努めている。今後GA測定の大規模化を実施するとともに大手企業と連携して自治体などでの実証事業を行うことなどを協議しており段階的に事業を拡大していく予定である。2段目が国内での郵送検査でのSaMDとしての医療事業。上記の通りPMDA、厚労省と相談を進め薬事承認、保険適用取得に向けて進展している。3段目は日本ほど郵送環境が整っていない地域が多い海外でPOCT(Point of Care Testing)医療機器+SaMDの事業を展開する。文化背景が異なる海外でもGAモニタリングとアプリの組み合わせで糖尿病患者の行動変容が誘発されるかどうか、POC(Proof of Concept)パイロット臨床試験が必要である。

グローバルでは糖尿病治療の最も大きな市場は米国である。米国は糖尿病領域の新しい技術や新しいサービスが実用化されており、多彩なニッチ市場に多様なプレーヤーが活躍している。糖尿病領域の新技术に対する資金供給も豊富であり、Provigateは戦略的に早期に米国での実績を積む必要があると考える。本事業

で米国における糖尿病の行動変容とテクノロジーの中心人物とミーティングを重ねている。彼らの意見を踏まえた米国でのパイロット臨床試験の実施に向け、大まかな実施方針を固め、プロトコル概要のドラフトを作成した。FDA 承認プロセスについて米国の FDA 対応コンサルタントと相談を開始している。

英文

In the treatment of diabetes, self-management of diet, exercise, and medication is important. There has been no inexpensive, minimally invasive method to evaluate changes in average blood glucose over a short period, such as a few days or a week.

HbA1c is an indicator that reflects average blood glucose over about one to two months and is unlikely to reflect short-term changes in blood glucose, such as over a week. In this project, we developed a system to visualize short-term changes in average blood glucose by measuring weekly GA (glycated albumin) at home, which dynamically fluctuates according to average blood glucose for several days to about a week, and to induce behavioral change in conjunction with coaching by an application.

First, we developed a fingertip blood self-collection kit and a mailing kit suitable for stable GA measurement. In addition, to reduce the burden on users, we changed the mailing method from cool courier service to room temperature mailing. Furthermore, we developed a proprietary technology that made it possible to conduct mailing tests during the summer season. For measurement, we have developed a technology that enables the measurement of GA values with high accuracy by HPLC even for small amounts of blood samples hemolyzed by mail. The ability to measure GA at home has transformed GA into an indicator to monitor weekly fluctuations in average blood glucose.

Next, we made several modifications to the application. In the first year, we modified the application in preparation for the pilot clinical study. The functions of the application were limited to very simple ones, such as displaying a graph of GA trends.

In the second year, the application was substantially modified for a private hospital clinical study. Goal settings, simple daily records, etc. were added. In addition, we developed a physician application.

In the third year, we modified the application to obtain regulatory approval and insurance coverage as SaMD. We redesigned the app with the participation of user interface (UI) and user experience (UX) specialists. In this project, we used the adjustment cost to automate user support with AI.

We conducted two clinical studies, a pilot clinical study in the first year and a clinical study in a private hospital in the second year, and demonstrated that GA monitoring by fingertip blood collection at home is a continuously practical method for most patients and that it can improve blood sugar as much as oral medication when combined with the application.

These results opened up the prospect of submitting a regulatory application for SaMD and conducting a pilot clinical trial in the United States.

In the third year, we consulted at the PMDA's central contact point (PMDA Review Management Division) to obtain regulatory approval and insurance coverage as a SaMD.

We are meeting with the key opinion leaders in diabetes behavior change and technology in the US in this project. We have established a rough implementation plan and drafted a protocol synopsis for a pilot clinical trial in the U.S. based on the KOL's input, and have begun consultation with a U.S. FDA consultant regarding the FDA approval process.