

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名: 2型糖尿病患者に対する自己管理支援 ICT システムを用いた療養指導

平成 28 年 6 月 1 日
東京大学医学部附属病院
糖尿病・代謝内科
門脇孝

1. 保険収載までのロードマップの臨床研究として、インスリン治療中（10名、文献4）の臨床研究のみが記載されていますが、試験実施計画書の1.2には3つの臨床試験が記載され、文献情報には4つの臨床試験が存在します。これらの試験と本試験との関係及び本試験を行う意義が分かりにくいので、試験実施計画書及びロードマップの記載を整備願います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。これまで実施した臨床研究は3つです。1つ目はインスリン未使用の2型糖尿病患者11名を対象とした安全性試験、2つ目はインスリン未使用の2型糖尿病患者54名を対象としたランダム化比較試験、3つ目はインスリン使用中の2型糖尿病患者10名を対象とした安全性試験となっております。以上が分かるようロードマップを修正致しました。また、本試験を行う意義を明確にするため、以前のランダム化比較試験ではシステム使用群とシステム非使用群を直接比較しておらず其々の群内での評価に留まっており、本試験では直接2群を比較する試験を実施する旨を実施計画書に記載致しました。また、これまで実施した臨床研究によって本 ICT システムの安全性と実施可能性が確認され、2型糖尿病患者（特にHbA1c7%以上）では食事内容など生活習慣の改善が認められ、医学的効果も期待できるという結果を得ました。

2. 試験実施計画書「6.11.1 症例登録」において、④同意撤回、中止、脱落などが生じた時には速やかに研究事務局及び症例登録センターに報告する、「15.2 データマネジメントについて」において、データマネジャーがデータマネジメント業務を行うという記載があります。症例登録センターとデータマネジャー（データマネジメント担当者）の関係及び連携が不明確だと思いますので、記載を整備願います。また、「6.11.1 症例登録」中の症例報告書の各様式（登録）が何を指しているのか（登録票のことか？）、症例登録が完了した

時点で解析を行うという記載は正しいのかを確認願います。

【回答】

申し訳ございません。本研究では、EDC を使用しますが、一部、紙の症例報告書の運用が混在した記載であったため混乱を招きました。お詫び申し上げます。実際は全面的に EDC を用いた中央登録方式を採用致しますので、該当箇所について全て加筆・修正を行いました。

3. 試験実施計画書「6.13 研究に用いられる情報の保存」に記載されているのが、研究期間中のことなのか、研究終了後のことなのかが不明確だと思います。すなわち、研究期間中のデータ管理はデータマネジメント担当者の責任なのではないかと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究期間中の情報の取り扱いと、研究終了後の情報の取り扱いを分けて記載致しました。研究期間中はデータ管理担当者が情報を管理する旨を追記致しました。

4. 試験実施計画書「8.12 スケジュール表」は両群共通のものと思われませんが、一部システム使用群のみの項目が含まれていると思いますので、分かりやすく整理した方がよいと思います。また、定期受診は4～12週間に1回とする、という規定は、介入終了時が12週後であることから臨床試験としては緩すぎると思います。また、システム使用群と従来療法群で受診頻度が変わらないという保証はあるのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。DialBetics で収集するデータと EDC で収集するデータについては、スケジュール表での記載を追加致しました。本研究に参加する被験者は6週±2週に一度来院すると記載致しました。また、定期受診は介入期間中に2回であることも記載し、システム群と従来治療群での受診頻度が変わらないことを明記致しました。

5. 試験実施計画書「14.1 目標症例数および設定根拠」に検定手法の記載が必要です。また、不適格例および脱落例等を考慮した症例数が計算された症例数と同一です。

【回答】

検定手法は二標本 t 検定です。不適格例および脱落例等を考慮した場合、各群 35 例で計 70 例になります。修正致しました。確認不足で申し訳ございませんでした。

6. 試験実施計画書「14.3.2.2 安全性の評価項目の解析」中の「データモニタリング担当者」、「独立データモニタリング委員会」が研究組織に存在していません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。被験者への侵襲性やデザインを踏まえて、かならずしも必要ではないと判断致しました（「データモニタリング委員会に関するガイドライン」を参照）。なお、起こりうる事象のうち低血糖には注意が必要であるものの、これまでの臨床研究の結果を踏まえても予測及び対応可能な範囲内であるため、十分な注意のもと、試験の運用することで患者の安全性についても確保できるものと考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答 2

先進医療技術名 : 2 型糖尿病患者に対する自己管理支援 ICT システムを用いた療
養指導

2016年6月6日

所属・氏名 : 東京大学医学部附属病院
糖尿病・代謝内科
門脇孝

1. 今回の臨床試験を含め、観察期間が 3 ヶ月程度で終わっています。糖尿病は慢性疾患ですので、医療技術としては長期の持続効果を示す必要があると思います。今回の臨床試験の後に、長期の持続効果を検討する計画を立てていらっしゃるかどうかをご説明ください。

【回答】

ご指摘有り難うございます。今回の臨床試験の後には、長期の持続効果を検討する計画を立てております。まだ論文化には至っておりませんが、これまでに実施したランダム化比較試験の後の追跡調査では、試験終了後 3 ヶ月でもシステム使用群では HbA1c 改善効果が継続する (HbA1c は開始時の 7.1% が 3 ヶ月後は 6.7%、6 ヶ月後は 6.8% であった) という結果が得られております。薬物の内服とは違って、本システムでは生活習慣の改善という行動変容に基づく血糖コントロールの改善であったため、本システムの使用を中止した後も、生活習慣の改善が維持され、良好な HbA1c を維持できることが出来たと考えております。この効果を次の臨床試験で検証する予定でおります。

2. 中央モニタリングのタイミングが年 1 回と規定されていますが、この実施頻度で適切なデータ品質管理がなされる見込みについて説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。品質管理の体制が十分か、という試験の信頼性の担保に関する非常に重要なご指摘です。

さて、本試験では、中央モニタリングの手法を使い、以下の項目についてモニタリングする方針としています。

1) 登録状況 : 登録数-累積/期間別、群

- 2) 仮登録／本登録例数：
- 3) 治療前背景因子：群
- 4) 重篤な有害事象：群
- 5) 有害反応/有害事象：群
- 6) その他、試験の進捗やプロトコル逸脱に関する問題点

本試験では、登録・割付に EDC を使用することから、仮登録時に EDC システムの機能で、被験者情報のデータ入力にエディットチェックをかけることが可能です。1) から 3) については、このようなエディットチェックにより責任医師・分担医師が入力するデータに不整合がある場合にアラートをかけ、その場でデータの不整合に確認を促すことが可能です。4)、5) については、本試験では、起こりうる事象のうち低血糖には注意が必要ですが、予測及び対応可能な範囲であり、また、被験者の試験参加期間も本試験では短く、十分注意することで、被験者の安全性についても確保できると判断しており、有害事象の頻回のモニタリングは不要ではないかと考えます。

最後に、6) のプロトコル逸脱についてですが、最も注意すべき、主要・副次評価に関するデータについては、そのほとんどが、日常の糖尿病診療に付随するものであり、また、事前に電子カルテシステムで検査項目と検査スケジュールについて、オーダーセットを作成しておくことで、責任医師・分担医師の失念による欠損は非常に起こりづらい準備をしておきます。また Dialbetics 使用群では、そもそも、システムに被験者が直接データを入力し、その入力についての進捗を事務局で把握しているのでその部分の品質管理に労力を注がなくても良い体制を構築しています。

以上のように、そもそもの中央モニタリングで共有すべき内容について事前にリスクを考慮して、対応についても上記のように検討しておりますが、頻度について見直しが必要ということであれば、登録症例数や時期について見直しをいたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答3

先進医療技術名:2型糖尿病患者に対する自己管理支援 ICT システムを用いた療
養指導

2016年6月6日

所属・氏名:東京大学医学部附属病院
糖尿病・代謝内科
門脇孝

1. 説明同意文書に、3.5ヶ月や3.0ヶ月という表記がありますが、患者さんにとって一般的とは思いませんので、3ヶ月と2週間、3ヶ月と書き換えることをご検討ください。

【回答】

ご指摘有り難うございます。同意説明文書の該当部分を全面的に修正致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(渥美技術専門委員)に対する回答 4

先進医療技術名 : 2 型糖尿病患者に対する自己管理支援 ICT システムを用いた療
養指導

2016 年 6 月 9 日

所属・氏名 : 東京大学医学部附属病院
糖尿病・代謝内科
門脇孝

1. 測定と入力の手間など負担が大きいと考えられ、将来的なリアルワールドでの継続実施に向け、心理負担の測定があればより望ましいと考えますが、どの様に考えるのかご説明ください。

【回答】

ご指摘有り難うございます。ご指摘のように、私達も当初は測定と入力の手間など負担が大きいと懸念しておりましたが、実際の運用経験を踏まえますと、患者さんにとっては自己管理における有用性・有効性の方が大きく、システムの利用による負担を超えたメリットを感じるようです。また、こういったアプリケーションの心理負担を測定する質問は標準化されたものがないため、試験終了時（もしくは中止時）に健康空間情報学講座で開発した質問票を用いて対面式のインタビュー調査を実施し、利便性や負担感等を検証する予定であります。計画書の p. 19 のスケジュール表にある「アンケート調査」とは ICT の利用状況、システムの利便性、利用に伴う負担等を全般的に質問し検証致します。

ご参考までに、これまでシステムを利用した 34 名（インスリン未使用の 2 型糖尿病患者でランダム化比較試験に参加した 54 名のうち、システム使用群に振り分けられた 27 名でスタディを完了した 24 名と、インスリン注射中の 2 型糖尿病患者で安全性のパイロット試験に参加した 10 名）に実施したインタビュー調査の結果では、「システムを利用するために取られた時間は 1 日平均 25.6 分」であり、15 名（44%）が「このシステムを利用することで時間が取られすぎた」と回答していました。一方で、32 名（94%）が「取られた時間だけの価値があった」と回答していました。更に 33 名（97%）が「測定し生活習慣を確認することで安心感があった」と、24 名（71%）が「システムから送られてくるアドバイスは参考になった」、32 名（94%）が「このスタディに参加したことは生活習慣の改善と糖尿病の自己管理に役立った」と回答しており、負担はあるものの、それを上回る安心感や満足

感があったという結果でした。

また、私達は、DialBetics の姉妹システムである GlucoNote (DialBetics のようなフィードバック機能を持たず測定データの記録を行う) を作成し、糖尿病患者もしくは予備群を対象に一般公開しております。一般公開して 3 ヶ月経ちますが、既に 500 名を超える利用者がシステムを使っております。フィードバック機能を持たないにもかかわらず、これだけのユーザー数を得られているのは、少なくともこういったシステムを使う意思を持った糖尿病患者は、システムの利用による負担よりも、自己管理を行い、良好な血糖コントロールを維持したい、というモチベーションが高くのではないかと拝察します。

以上