

201434018A

厚生労働科学研究委託費
医療機器開発推進研究事業

非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の
実用化を加速するための研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岸本 一郎

平成27 (2015) 年 3月

本報告書は、厚生労働省の医療機器開発推進研究事業による委託業務として、橋本 信夫が実施した平成26年度「非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括） 非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究 -----	1
岸本一郎、楨野久士、長谷川周平、大橋昭王	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. プロジェクト管理 -----	4
岸本一郎、大橋昭王 （資料）PMDA面談議事録	
2. 臨床研究予備試験 -----	8
岸本一郎、楨野久士 （資料）倫理審査依頼書ほか	
3. 非侵襲グルコースモニタリング装置の開発 -----	72
大橋昭王	
4. マーケット及び動向調査 -----	75
長谷川周平、大橋昭王 （資料）糖尿病学会第52回東北地方会参加報告ほか	
III. 学会等発表実績 -----	102
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	102

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）

I. 委託業務成果報告（総括）

非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究

業務主任者 岸本 一郎 独立行政法人国立循環器病研究センター医長

研究要旨

糖尿病は自覚症状に乏しいことが多く、従来の採血を用いた侵襲的な手法では、測定時間や回数および場所が制限されるため、血糖値異常を早期発見して是正することが容易ではない。このため、在宅で持続的に血糖管理をするための非侵襲的生体モニタリング手法が希求されている。近赤外線グルコースセンサーを用いて非侵襲的に血糖測定する取り組みは従来から行われているが、いまだ臨床応用には至っていない。そこで本研究はその開発を促進するための手段として、現状の測定機器の可能性と限界を明らかにし、その開発上のような点がボトルネックになっているのか、また、それを乗り越えるとどのような可能性が開けるのか、を検討する。今年度は初年度であり、「開発する非侵襲グルコースモニタリング装置の測定限界」および「医学的価値と装置の性能を踏まえた上で装置の使用目的」の検討に着手した。また、事業化に関する課題および国内外の市場性についてもあらためて検討を加えた。

岸本 一郎・独立行政法人国立循環器病研究センター 医長
榎野 久士・独立行政法人国立循環器病研究センター 医長
長谷川 周平・独立行政法人国立循環器病研究センター 室員
大橋 昭王・日本電気株式会社 事業イノベーション戦略本部 マネージャー

ティングを行い、プロジェクトの目的、成果、経費などが実施計画と乖離の防止、成果の整合、臨床的意義の検証および医療機器承認の早期実現に向けて打ち合わせた。

臨床研究は、血糖変動の大きい2型糖尿病患者を対象に第1世代試作機の安定性を評価した。また、評価に用いる本測定装置以外の血糖測定方法として、現在臨床的に血糖測定に用いられている測定方法を用いて、被験者病態や環境条件等の研究機器以外の要因抽出を開始し、どのような条件で臨床研究を進めることが最適かを検討した。また試作機を用いた検討を開始した。

測定装置の開発は下記の検討を行った。

- ・測定に最適な波長の検討
 - ・補正に最適な波長の検討
 - ・高輝度 LED の開発
 - ・高感度 PD（フォトダイオード）の開発
- 市場調査としては、在宅における医療機器、へ

A. 研究目的

本研究では、非侵襲グルコースモニタリング装置研究を推進し、現在の技術的有用性限界とその範囲における臨床応用可能性および具体的な使用目的を明らかにし、さらに医療・健康機器としての開発における課題を抽出することを目的とする。

B. 研究方法

本年度は、初年度でありまず研究体制整備を行った。また、独立行政法人国立循環器病研究センターと日本電気株式会社（NEC）とで定期的にミー

ルスケア機器等を開発している企業へのヒアリング及び学会等からの情報収集を行い、本研究との連携の可能性及び方法を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床研究においては、国立循環器病研究センター倫理審査委員会承認を受けた研究計画に基づきこれを行った、

また、近赤外測定に関しては、次のような検討を行い、必要に応じ対策をとることとした。

非侵襲グルコースモニタリング装置は近赤外線センサーを使った分光分析技術を用いており、試作段階における健常人対象の数百回以上の試験では全く問題を生じておらず、測定における安全性に問題はないと考えられる。また、実際現在のところ健康危険情報の報告はないが、以下の様に考察し、注意して研究を進めている。

本機器に用いられる照射光である近赤外光は、可視光(400nm~700nm)と同様に目を通過することができるため、一般的にレーザー光における特性として網膜や視神経と目の中心部に回復不能な損傷を引き起こすことがある。本機器では外部に漏れないように照射を行うが、直接のぞき込むことなどがないように注意する。さらに、一般に高出力のレーザーによっては皮膚の熱傷がおきる可能性があるが、本機器の用いる出力は低く、波長は自然光に近いものであり照射時間も短いためその可能性はなく安全である。

一方、測定前にアルコール綿で清拭するため、アルコール過敏症の既往がある場合は他の清拭方法に変更する。また、採血に伴い、皮下出血、神経損傷、血管迷走神経反射が生じる可能性がある。持続血糖モニタリング装置グルコースセンサーの穿刺部位に発赤、出血、疼痛、圧痛、刺激反応若しくは炎症・感染が発生する場合は考えられる。さらに、テープに対する刺激反応又は過敏反応が発生する可能性があると考えられる。このような場合は直ちにセンサーを抜去し、カテーテル被覆・保護

材をはがすなど必要な対応をとる。

C. 研究結果

プロジェクトの総合推進体制として、

- ・医療スタッフに研究開始説明
 - ・NEC 担当者(分担研究者)の国立循環器病研究センターでの活動準備
 - ・NEC 社内研究体制の確立
- を行った。

また、単独あるいは、臨床試験実施と並行し、2月28日現在で、13回の検討会を実施し、研究の進捗、方向性の確認などを随時行った。

さらに、医療機器承認取得のために実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との面談により、引き続き相談を進めていく上で、まず機器の用途・目的、適用範囲を明確化することが必要であることが分かった。また、機器の目指す目標(絶対的指標または既存の機器)を定めて評価・検証を進めること(機器認証申請時の確認となる)が必要であることも分かった。

倫理委員会で承認された研究計画の下で被験者に対する説明と同意を得て下記の研究を開始した。

- ・単回測定(静脈血採血との比較)
- ・3日間測定(持続血糖モニタリング装置、自己血糖測定装置との比較)
- ・同時再現性

機器の開発・改良として下記の検討を行った。

- ・測定に最適な波長としてこれまでに蓄積している研究成果からグルコース測定用の波長1580nmを選択した。
- ・補正に最適な波長検討の前に、無補正でグルコース測定の基本性能を患者測定において確認を開始した。
- ・高輝度LEDおよび高感度PDとして蓄積している成果を基に選択した。

D. 考察

今年度は、プロジェクト推進体制の整備、医療

機器としての開発の要件確認、臨床試験の準備、試作機の改良、についてそれぞれ基盤的検討を行った。当初より、臨床医と医療機器メーカー開発担当者との密接な連携が必要と考えられたため、意見交換会を頻回に行うことで、専門性の隔たりを超えて議論することを目標にした。その中で、臨床医でも当該機器に関する最低限の知識を、また、医療機器メーカーにおいても最低限の関連する医療知識を、習得することが出来た。この基盤構築を継続することにより、具体的なアイデアにつながるものと期待される。また、承認取得のため、PMDA への相談を進めていく上で、まず機器の用途・目的、適用範囲を明確化すること、さらに機器の目指す目標（絶対的指標または既存の機器）を定めて評価・検証を進めること、が重要との考えを関係者が共有できた。

臨床研究においては、倫理委員会に修正を諮り、研究計画と研究体制の承認を得た。また、既存の24時間血糖測定結果を用いて血糖変動に及ぼす因子解析を始めた。試作機器に関しては、最適な波長の決定やフォトディテクターの改良を行った。

E. 結論

現在の測定技術から得られる最大限の情報を臨床に活用する目的のために、臨床医と技術者が連携しつつ、薬事承認を目指して早めから規制当局に相談して進めることが重要であると考えている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. プロジェクト管理

非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究

業務主任者 岸本 一郎 独立行政法人国立循環器病研究センター医長

要旨

NEC の研究者を早期に研修生として登録する、定期的に Face to Face の討議を行うなどの整備、活動により円滑な協業の体制を確立できた。

また、PMDA との医療機器承認に関する面談を行うことができたのは、今後の事業化にとって有意義であった。

岸本 一郎・独立行政法人国立循環器病研究センター 医長
大橋 昭王・日本電気株式会社 事業イノベーション戦略本部 マネージャー

b. プロジェクト検討会の実施

臨床研究と装置開発の進捗確認と整合性、調整のための検討会を概ね月 1 回開催した。

c. 医療機器承認の準備

医療機器承認のための臨床的意義の検証と、測定器の基本仕様と考え方に関し、PMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）との面談を行い、助言を受けた。

A. 目的

日本人健康寿命のさらなる延伸のため、動脈硬化を主体とした循環器病の予防は喫緊の課題である。糖尿病患者に代表される循環器病ハイリスク群の合併症予防には早期介入が必須であるが、病初期は全く自覚症状がないことが多く、侵襲性を伴う検査法を継続的に行うことは困難である。そこで本業務では、非侵襲グルコースモニタリング技術の開発を実施し、見過ごされている高血糖に対するスクリーニング方法として確立し、その循環器代謝病予防における臨床的有効性検証に関わる研究開発を実施する。

本業務項目では、プロジェクトの目的、成果、経費などと実施計画との乖離の防止、成果の整合、臨床的意義の検証および医療機器承認の早期実現を目標とする。

B. 方法

a. プロジェクトの総合推進

業務の進捗状況を随時確認し、コントロールする。また適宜総合的な評価を行った。

C. 研究結果

a. プロジェクトの総合推進

- 現在までに下記の研究体制を構築している。
- ・医療スタッフに研究開始説明（病棟医長、病棟師長、糖尿病・代謝内科スタッフ、病棟看護師に対して）（達成度 100%）
 - ・NEC 担当者（分担研究者）の国立循環器病研究センターでの活動準備（糖尿病・代謝内科 研修生登録、入退室カード・カルテ閲覧権・院内 PHS 貸与）（達成度 100%）
 - ・NEC 社内研究体制の確立（達成度 100%）

b. プロジェクト検討会の実施

単独あるいは、臨床試験実施と並行し、2/28 現在で、13 回の検討会を実施し、進捗確認、研究の方向性の確認などを随時行った。

年度末までにさらに数回の検討会を実施する予定である。

c. 医療機器承認の準備

PMDA との面談により、承認取得のために相談を進めていく上で、まず機器の用途・目的、適用範囲を明確化することが必要であることが分かった。また、機器の目指す目標（絶対的指標または既存の機器）を定めて評価・検証を進めること（機器認証申請時の確認となる）が必要であることも分かった。（添付資料参照）

D. 考察

通常、民間企業が医療施設内で臨床試験などの評価を行うことは困難な場合があるが、(独) 国立循環器病研究センター、日本電気株式会社 (NEC)、双方の努力と十分な準備により、今回の研究では可能となった。

また、定期的な打ち合わせ（プロジェクト検討会）を行うことにより進捗、課題の確認を行うことが可能であった。

さらに、研究開発の早期に PMDA との医療機器承認に関する面談を行うことができたのは、今後の事業化にとっては有意義であった。

E. 結論

官民、医工連携が新しい医療機器、診断、検査などの開発に不可欠であることは周知であるが、効率的な開発のために必要な情報交換、進捗、方向性確認など漏れのない情報交換などを実施することは容易ではない。今回は、この点について、NEC の研究者を早期循環器病研究センターの研修生として登録、定期的に Face to Face の討議を行う環境などの整備を行うことにより円滑な共同研究の体制を確立できた。

また、PMDA との医療機器承認に関する面談を行うことができたのは、今後の事業化にとっては有意義であった。

円滑なプロジェクト進行のため、引き続きこのような体制、打ち合わせを維持できるよう努力する。

概要

承認取得のため、PMDA への相談を進めていく上で、まず機器の用途・目的、適用範囲を明確化することが必要。機器の目指す目標（絶対的指標または既存の機器）を定めて評価・検証を進めること（機器認証申請時の確認となる）。

議事録

【日時・場所】

日程：2014年12月12日（金）13:30-15:00

場所：国立循環器病研究センター クラスタ棟

出席者：

PMDA—横山様（医療機器審査第一部審査専門員）

国循 —岸本先生（糖尿病・代謝内科医長）、稲垣先生（研究開発基盤センター特任部長）、
長谷川様（知財戦略室）

NEC —深井、大橋

【議事内容】

- 最初に、本 NP について岸本先生、大橋より説明（厚労省プレゼン資料）
- PMDA からのコメント
 - 本機器の Point は、無痛、継時的な測定（頻回測定）と感じた。
 - まず、何のために使うかの目的を明確にすることが必要であり、それによって、何に対してどうやって承認するかが決まる。
 - NEC の機器特性と国循での臨床的な要求範囲を合致させること必要。これは何のためにというところ（使用の目的）につながる。言い換えると機器の測定できる範囲と临床上要求される範囲が合致していなければならない。
 - ゴールデンスタンダード＝絶対的な指標に対してどのような性能を示すか、あるいはすでにある認証機器に対してどうかということの確認が必要。
*すでにある機器との比較性能の確認であれば、すでにある機器以上の性能および使用以外の目的があるとはみなせない。どちらもない場合は、文献などを用いることもできる。
 - 目的を明確にした上で、その目的に対し妥当な性能を有することを証明するためのデータを取得し、確認として明示する必要がある。
 - 現状では、今の血糖値診断基準がゴールデンスタンダード＝比較測定するものは、静脈血採血のデータと考えられる（SMBG の代替という位置づけでも同じ）。
→既承認品では、SMBG ではなく、CGM の代替・簡易型の方が近いと考える（岸本先生、大橋）。
→CGM を対象とするなら、CGM との比較となるが、現行 CGM 以上の性能があるということ
は
できない。また、従来とは原理が異なるので、原理および臨床試験などによりどういう範囲で、
使用可能かを明確にして、証明する必要がある。
 - 測定性能を示すための相関は、縦軸は装置の測定結果、横軸には HbA1c、1,5AG、静脈血血糖値などが考えられるが、どういう機器を目指すかで、横軸（基準）は変わるはず。グラフ化し

た場合、どの範囲が臨床的に必要であるか、また切片、傾きなどについても納得できる考察が必要である。

- 相関を考察する場合、偽陽性が少ないことが重要である。機器の開発においては、偽陽性の低減→偽陰性の低減の順序を心がけてほしい。
- 臨床的価値を説明（証明）するのは、容易ではない。まず、測定器として承認を得て（販売）、その後、追加承認（一変）をするのが良いのではないか。
- スクリーニング用であれば、装置として、どこまでを責任範囲とするか（現在の確定診断との関係）を明示する必要がある。

以上

II. 委託業務成果報告（業務項目）

2. 臨床研究予備試験

非侵襲性生体グルコースモニタリング機器の実用化を加速するための研究

業務主任者 岸本 一郎 独立行政法人国立循環器病研究センター医長

研究要旨

糖尿病発症・進展やその血管合併症予防における在宅スクリーニング方法としての非侵襲グルコースモニタリング機器開発を目標に、現在の試作機を用いて臨床研究の予備試験を開始した。今年度は、試験に必要な準備体制や倫理的観点からの検討を整備し、現在の試作機を用いて臨床研究を開始した。具体的には、入院中の糖尿病患者を対象に持続血糖モニタリング装置を用いた血糖変動の動向を解析し、特に食後高血糖に及ぼす関連因子を解析するとともに、第1世代試作機を用いた測定データの安定性と再現性の検討を開始した。

岸本 一郎・独立行政法人国立循環器病研究センター 医長
榎野 久士・独立行政法人国立循環器病研究センター 医長

A. 研究目的

本研究では、高血糖に対する在宅スクリーニング方法としての開発を目標に、非侵襲グルコースモニタリング機器研究を推進し、糖尿病発症・進展およびその細小血管および大血管等合併症予防における臨床的可能性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

a. 血糖値変動を基にした病態管理の可能性検討

持続血糖モニタリング(CGM)装置を用いて糖尿病患者等における血糖変動パターンを解析した。

b. 新しい糖尿病早期発見のための検査法の確立

「測定対象」—本年度は、血糖変動の大きい2型糖尿病患者を対象に第1世代試作機の安定性を評価した。

「評価方法」—

- ・単回測定：血糖採血に併せて同意を得られた方に非侵襲測定した。
- ・3日間測定：(糖尿病患者) 持続血糖モニタリン

グ装置と指先採血を行った。

- ・同時再現性：連続測定をして変動係数を求めた。

「比較対照群の設定」—評価に用いる本測定装置以外の血糖測定方法として現在臨床的に血糖測定に用いられている以下の3種類の測定方法を用いて、試作機の正確性を確認しながら改良を加えた。

- ・静脈血採血：正中静脈などより採血した検体中よりグルコース値を求める。
- ・指先採血：穿刺器具を用いて指先などより血糖自己測定などの微量採血をする。
- ・持続血糖モニタリング：腹部などの皮下組織に専用のセンサーを装着し、連続的に皮下のグルコース濃度を記録する。

(倫理面への配慮)

「非侵襲型グルコースセンサーを用いた血糖値および血糖変動パターン推定に関する探索的臨床研究」について従来の計画の変更申請を2015年1月20日 国立循環器病研究センター倫理審査委員会(2014年度 第229回)に諮り、2015年01月30日に承認を受けた。(一連の流れは添付資料参照)

c. プロトタイプ機を用いた臨床試験

入院中、CGM あるいは SMBG による血糖測定を 1 日 7 回（朝食前後、昼食前後、夕食前後、就寝前）検査（7 検）行う患者に対し、試験前に試験の説明を行い、同意を得た後に、食後を中心にプロトタイプ機による測定を行う臨床試験を実施した。

C. 研究結果

a. 血糖値変動を基にした病態管理の可能性検討

過去に行った糖尿病患者 56 例における 3 日間の持続血糖モニタリング（CGM）結果を解析し、

1. 食後血糖上昇のパターンで、①毎食後高血糖、②朝食後高血糖、③昼食後高血糖、④夕食後高血糖
2. 日間変動の安定性で、①安定型、②不安定型
3. 食後血糖のピークで、①食直後型、②ピーク遅延型

に分類が可能であった。

また、ほぼ正常型にコントロールできている例や、いくつかのパターンが複合する例、どのパターンにも当てはまらない例なども見られた。

食後高血糖に関しては、すべての食事で高血糖となる毎食後高血糖パターンが最も多かったが、昼食後、夕食後に比べ、朝食後に高血糖となる朝食後高血糖パターンの例が最も多かった。（各パターンについては添付資料参照）

b. 新しい糖尿病早期発見のための検査法の確立

現在までの臨床研究計画の進捗状況は下記の通りである（研究期間全体（3 年間）の目標を 100% として達成度を示している）。

1. 一般臨床における血糖関連評価方法との比較：国立循環器病研究センター倫理委員会承認された研究計画の下で被験者に対する説明と同意を得て下記の研究を開始している。

- ・単回測定（静脈血採血との比較）：目標症例数 100 例中 7 例（達成度 7%）
- ・3 日間測定（持続血糖モニタリング装置、自己血糖測定装置との比較）：目標症例数 50 例中 2 例

（達成度 4%）

- ・同時再現性：目標症例数 10 例中 2 例（達成度 20%）
- 2. 比較対照群の設定：目標症例数 10 例中 2 例（達成度 20%）
- 3. 解析方法の検討：今後測定結果が得られ次第、解析方法を検討開始する。

c. プロトタイプ機を用いた臨床試験

試験前に試験の説明と同意を得た糖尿病患者 5 例（男性 4 名、女性 1 名）を被験者とし、プロトタイプ機を用いた非侵襲体内グルコース測定試験を行った。5 例の中で、2 例に関しては CGM の実施、3 例は 7 検の実施に合わせ試験を行った。（2/28 現在）

D. 考察

非侵襲血糖測定技術は多くの技術者が長年にわたり研究してきたものであるが、いまだ臨床応用されるには至っていない。その理由の一つとして signal/noise (S/N) 比が非常に小さいことが上げられ、現在の測定技術でどこまで S/N 比を改善できるかが焦点である。本研究では、より大きな signal のもとで装置改良をするために血糖変動の大きな糖尿病患者をまず対象として検討を進める。また noise に及ぼす関連パラメータについても情報を収集する。さらに、開発の段階から機器の用途・目的、適用範囲を明確化すること、また、機器の目指す目標（絶対的指標または既存の機器）を定めて評価・検証を進めること（機器認証申請時の確証となる）の必要性が示唆されている。前者に関しては、対象者として、糖尿病患者、糖尿病予備群、一般住民が考えられる。現在我が国では、注射薬（インスリン等）で管理された糖尿病患者のみが持続的な在宅自己血糖測定（SMBG：self-monitoring of blood glucose）が保険適応となっており、それ以外の患者または一般者は全額自己負担で自己購入する必要がある。しかしな

がら、内服薬治療中の糖尿病患者における夜間低血糖や血糖変動、糖尿病予備群やメタボリック症候群における食後高血糖は、心血管イベントのリスクであることが明らかとなっており、また、その後の糖尿病病態の進展防止を考慮すると、より早期より持続的に自己血糖をモニタリングすることの意義は明白である。したがって、本研究において、①内服加療中の糖尿病患者、②糖尿病予備群または高血糖を指摘されたことがあるが治療を受けていない患者、③糖尿病と言われていない一般者、の3群を対象と設定することが妥当と考えられるが、まず①群を対象に研究を開始した。また、後者に関しては、現在臨床的に用いられている、通常の採血による血糖測定、酵素電極法を用いた簡易血糖計による測定、皮下に挿入した採血針からの間質液中グルコース濃度の持続測定、を標準的測定方法とし、これらと試作装置で得られた値を比較対照して行くこととした。

CGMの結果から、血糖変動のパターンは様々であり、在宅で血糖管理する場合、単回の血糖値測定ではなく、複数の測定が望ましいことが示唆された。非侵襲的測定が可能となれば、複数の測定が容易となり、個別化した血糖変動パターンを知ることができる。血糖変動パターンを知ることができれば、最も確認したい時間帯を知ることができるなど、これまでのSMBGをより有効に活用することが期待される。

グルコースモニタリング機器のプロトタイプ機を用いた臨床試験は、入院中の糖尿病患者の食後を中心に測定を行った。患者の一部で、食後測定試験における、食後のSMBGあるいはGGMによる食前及び食後2時間前後の測定において血糖値の変動が小さい場合もあったが、概ね50~150 mg/dLの変動が観測された。

これに対し、プロトタイプ機によるグルコース濃度の指標となる受光量の変動は、必ずしも一致しなかった。また、同時時間帯の測定においてもばらつきがみられる（同時再現性が低い）場合があ

った。これは、表皮で反射した光が測定部に到達しノイズとなったり、光源の光量の変動などが影響したと考える。さらに測定部位の違いによる影響も考えられる。

グルコースモニタリング機器のプロトタイプ機の測定に関する患者の身体的、精神的負荷・負担は特に認められなかった。

E. 結論

在宅血糖管理機器として酵素電極法を用いた簡易測定(SMBG)は、装置の改良・小型化により使いやすくまた測定に必要な血液量も最小限となってきた。しかしながら、針を刺して採血を行う侵襲的措置であることにはかわりなく、測定者にとっては身体的・心理的負担となっている。また、消耗品のコスト負担も小さくない。そこで非侵襲で血糖測定できる装置は以前より求められてきた。光学的にグルコース測定する分光分析はその有力な手法であり、その中でヘモグロビンや水に吸収されにくい近赤外光を用いた測定法は以前から多くの研究がなされてきた。測定誤差等においていまだ課題が山積している状況ではあるが、現在の測定技術から得られる最大限の情報を臨床に活用する目的のために、その基本性能を把握した後、それに基づいて機器の目指す具体的臨床目標を設定し、その後既存の診療方法と比較対照しながら、臨床試験を進めて行くという方向性が重要であると考えられた。

グルコースモニタリング機器については、更なる改良が必要であると考えられる。

(資料) 倫理審査依頼書

倫理審査依頼書

提出日 平成 26 年 12 月 02 日

国立循環器病研究センター
倫理審査委員会委員長 殿

国立循環器病研究センター総長

以下の審査事項について倫理委員会の審査をお願いする。

研究課題番号	M24-089-2
研究課題名	非侵襲型グルコースセンサーを用いた血糖値および血糖変動パターン推定に関する探索的臨床研究
申請者 (研究責任者)	所属 糖尿病・代謝内科 職名 医長 氏名 岸本 一郎
審査事項	<input checked="" type="checkbox"/> 研究計画 <input type="checkbox"/> 新規研究計画の内容および実施の適否 <input checked="" type="checkbox"/> 研究計画の変更内容および研究継続の適否 <input type="checkbox"/> 各種報告 <input type="checkbox"/> 実施状況報告の内容および研究継続の適否 <input type="checkbox"/> 安全性情報に関する報告の内容および研究継続の適否 <input type="checkbox"/> 倫理指針に関する重大な不適合の報告の内容および研究継続の適否 <input type="checkbox"/> その他
備考	

(資料) 指示・決定通知書

研究許可申請に関する指示・決定通知書

平成 27 年 01 月 30 日

岸本 一郎 殿

国立循環器病研究センター総長

貴殿から申請のあった研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

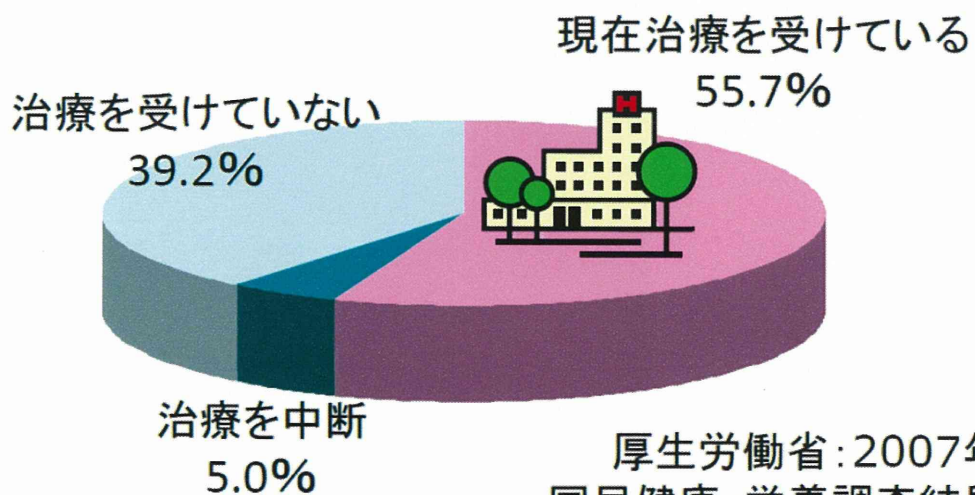
研究課題番号	M24-089-3
研究課題名	非侵襲型グルコースセンサーを用いた血糖値および血糖変動パターン推定に関する探索的臨床研究
判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
条件・勧告 或いは理由	・変更事項に問題はない。

非侵襲型グルコースセンサーを用いた血糖値および血糖変動パターン推定に関する探索的臨床研究

申請者: 糖尿病・代謝内科医長
岸本 一郎

中高年の4人に1人が糖尿病、
約半数の人は治療を受けていない。

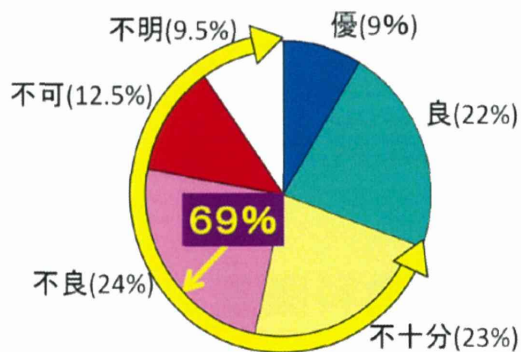
糖尿病を強く疑われる人のうち



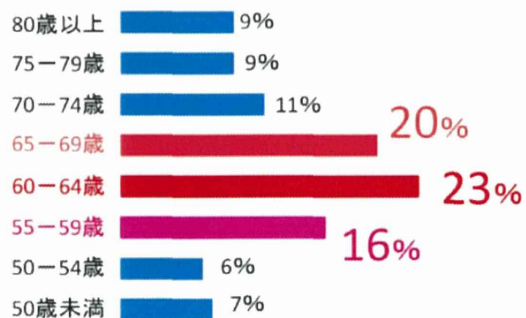
厚生労働省: 2007年
国民健康・栄養調査結果

大阪府豊能2次医療圏における 糖尿病実態調査

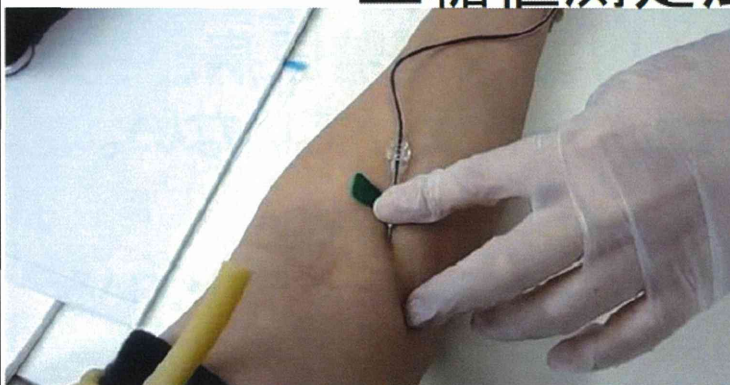
糖尿病通院患者の約7割が管理不十分



血糖コントロール**不可**は、
50代後半から60代に多い



血糖値測定法



医療機関
でのみ可能

1日数回が限度



血をチップに吸い込ませます

自己血糖測定をめぐるニーズ

- 血糖測定センサーが高い。測定回数を増やすと確実にA1Cは5.3から5.8内に3年間1型でも保持している。
- 血糖測定の備品類を安くすればインスリン治療していない人も使えるようになると思う。境界型から治療が必要ですので予防と言う観点から、SMBGの普及は大事です。
- 食事療法、運動療法のみでも1日1回程度の自己血糖測定(SMBG)の費用を健保適用できるようにしてもらいたい。
- インシュリン自己注射を導入していない患者でも、自己血糖測定器購入や検尿試験紙など消耗品(針やチップ)に掛かる費用について保険が効けばいいと思う。インシュリン自己注射に至るより前に、普段から自己の血糖測定を実施することで、自制に繋がり、自己管理にも気を配ると思います。正直いいまして、医療費の負担がきつく、受診をせず、放置していたこともあります。でも、結局良くなるわけでもなく、結果ますます医療費がかさむという悪循環に至っております。

非侵襲血糖測定のメリット

- 糖尿病のより良い治療をガイド
食後高血糖・夜間低血糖の是正
- 糖尿病・耐糖能異常早期診断
特に小児・若年者、健診未受診者
- 糖尿病発症予防
発症前耐糖能悪化診断から早期介入へ

光による血糖値モニターの開発

吸収変化

透過光測定、PAS(Photo-Acoustic Spectroscopy)

屈折率変化

旋光角、伝搬速度変化

OCT(Optical Coherence Tomography)

散乱係数

その他

ラマン散乱



世界中の代表的医療メーカー、分光器メーカー、
50以上の研究機関、30以上のベンチャー企業が取り組む

精度(±10mg/dl、境界値、126mg/dlに対して)を考えると実現不可能。
(1.6ミクロンの吸収帯でも、透過光強度の変化率は0.4%)

測定機器概要①

・概要

本機器は血糖値の異常を推測するセンサーである。

・仕様

本機器は、近赤外線光を放射するセンサー発光部、発光部より放射された光を患者の指を通して受光するセンサー受光部、光量・波長と電圧変換部、操作部及び結果表示部から構成される。

・原理

近赤外線照射部位から発生する二次放出光として、水からのラマン散乱による成分と、血糖からのラマン散乱光を計測し、両者のデータから濃度の変化を得る。センサーは、発光部に組み込まれたLEDに所定の電圧がかかることによって近赤外光を放射する。受光部は反射光を受光量に応じた電圧に変換する。さらに、得られた電圧を検量線を用いて血糖推定値に変換する。

・使用目的、効能又は効果

本品は、血糖値を推定するために使用するセンサーである。

測定機器概要②

・安全性

非侵襲型血糖値センサーは近赤外線センサーを使った分光分析技術を用いており、試作段階における健常人対象の数百回以上の試験では全く問題を生じておらず、測定における安全性に問題はないと考えられるが、以下の点に注意する。

本機器に用いられる照射光である近赤外光 (IR-A, 700nm～1400nm) は、可視光 (400nm～700nm) と同様に目を通過することができるため、一般的にレーザーの特性として網膜や視神経と目の中心部に回復不能な損傷を引き起こすことがある。本機器では外部に漏れないようにレーザー照射を行うが、直接のぞき込むなどがないように注意する。一般に高出力のレーザーによっては皮膚の熱傷がおきる可能性があるが、本機器の用いる出力や波長は自然光に近いものであり照射時間も短いためその可能性はなく安全である。測定前にアルコール綿で清拭するため、アルコール過敏症の既往がある場合は他の清拭方法に変更する。

研究のアウトライン

- ・ 従来機器で測定した血糖値と非侵襲型グルコースセンサーで得られた血糖推定値の相関解析をする。
- ・ ブドウ糖または食事負荷前後または3日間連続測定において非侵襲型グルコースセンサーで得られた血糖推定値とその変動を、従来機器で測定したものと比較検討する。
- ・ 同時再現性・機種間差を調べる。