

脳卒中急性期臨床試験における QMS/RBA実装の試み

国立循環器病研究センター
データサイエンス部/脳血管内科
福田 真弓



国立循環器病研究センター（国循）とNeCST

国循のミッション：循環器疾患の究明と制圧

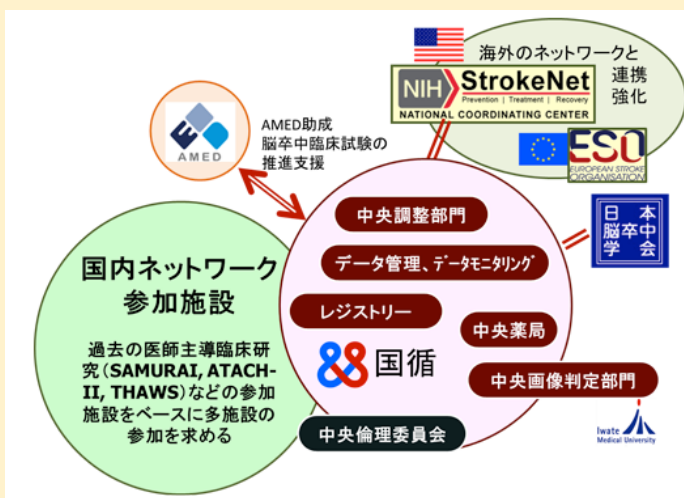
日本人の三大死因のうちの二つ（心臓病、脳卒中）を占める循環器病に特化し、その克服に向けた取組を推進。



病院、研究所、OIC（オープンイノベーションセンター）が団結して、循環器病対策を総合的に推進。



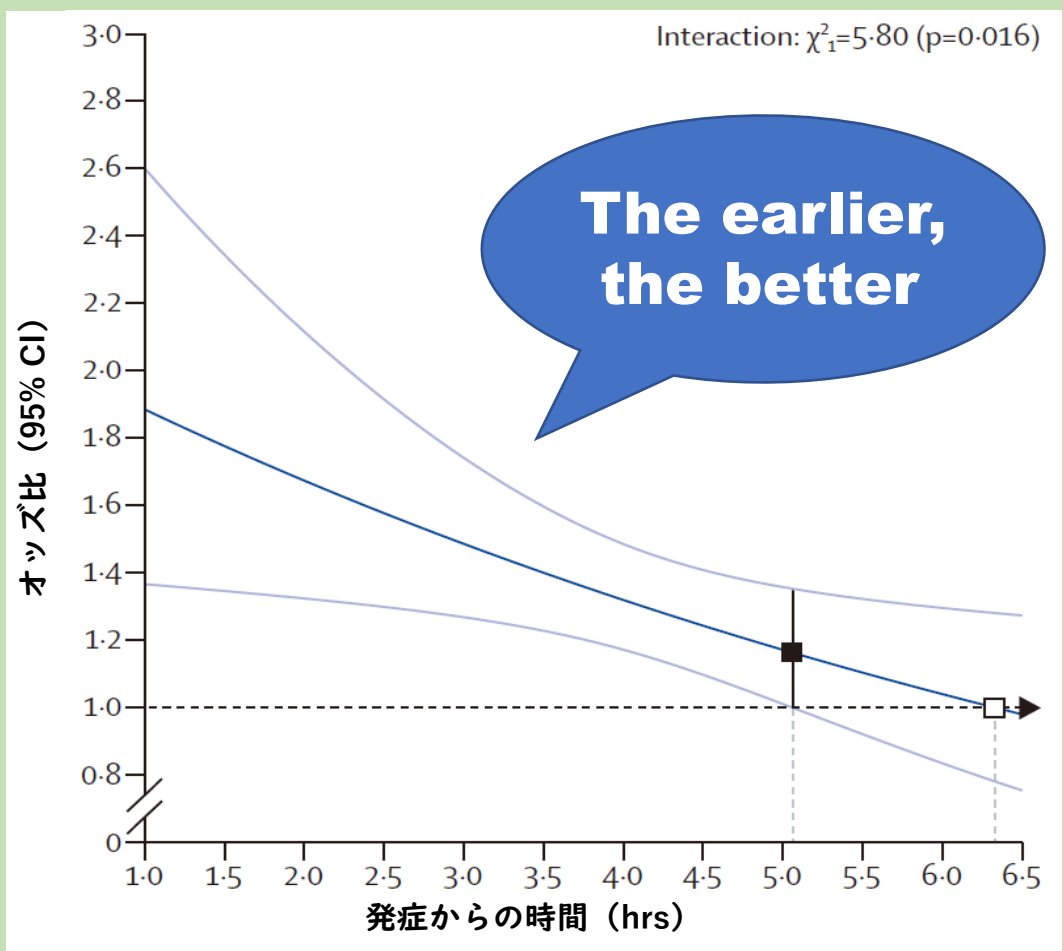
脳卒中臨床試験基盤整備ネットワーク構築に向けた取組み ～Network for Clinical Stroke Trials (NeCST：ネクスト)～



脳卒中医学、とくに急性期治療を行う国内多施設の
研究ネットワークを構築し、円滑な臨床試験を遂行を目指す。

(AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業研究費（15ek0210051）
（主任研究者：豊田一則）

脳卒中の臨床試験の特徴



発症からアルテプラゼ投与までの時間と転帰良好 (mRSO-1) との関係

(Lancet 2014; 384: 1929–35)

脳卒中：制圧が切望される国民病

- ✓ 脳卒中は本邦の死因の第4位、介護を要する疾患の第2位。
- ✓ 脳梗塞超急性期再灌流療法（静注血栓溶解療法と機械的血栓回収療法）の進歩により、転帰は改善傾向。
- ✓ 適切な再灌流療法後も、約半数に後遺症が残存し、日常生活に介助が必要。
- ✓ 脳出血には現在も有効な急性期治療がない。

近年の脳卒中の臨床開発

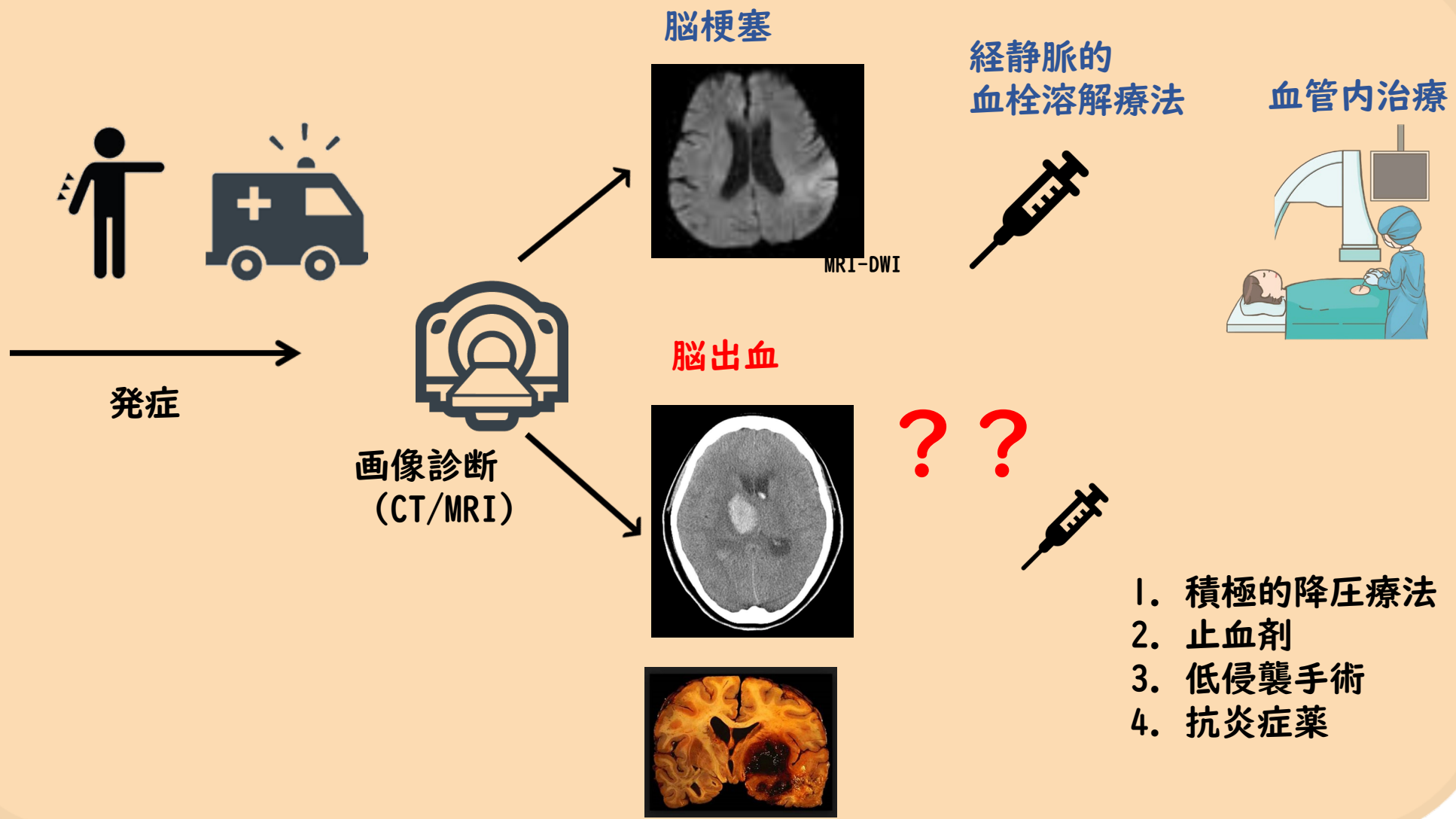
- ✓ 早期診断・治療により脳のダメージを軽減できるため、発症から数時間以内の超急性期診療に焦点。
超急性期医療は一分一秒を争うほどの時間の制約！

Time is Brain !



⇒超急性期試験の実施にも多くの困難！

夢の脳卒中緊急医療



現在実施中の2つの脳卒中急性期の特定臨床研究とその参加機関（全て非臨床研究中核病院）。



FASTEST試験
(jRCTs051200076)

- ・発症2時間以内の脳出血に対する活性型第7因子製剤の効果を検証する国際共同試験（日米加英独西）2重盲検下の検証試験
- ・研究者主導、第Ⅲ相。日本では**特定臨床研究、先進医療B**として実施
- ・**国内 | 4施設**が参加 全世界で**860例**予定
代表機関： 国循
大学病院4施設、国立病院2施設、
公立・公的病院6施設 一般病院：1施設



T-FLAVOR試験
(jRCTs051210055)

- ・急性期脳梗塞に対するテネクテプラゼについての国内試験（国内FIH）オープンラベル 対照薬：アルテプラゼ（標準治療）
- ・研究者主導、海外類似試験グループとの統合解析を予定
- ・日本では**特定臨床研究、先進医療B**として実施
- ・**国内 | 4施設**が参加 国内で**224例**予定
代表機関： 国循
大学病院6施設、国立病院1施設
公立/公的3施設、一般病院3施設

rFVIIa for Acute Hemorrhagic Stroke Administered at Earliest Time

【目的】急性期脳出血に対して、脳梗塞の急性期再開通治療に比肩し得る患者転帰改善効果の高い緊急薬物治療（止血治療）を確立

脳出血患者

- ✓ 非外傷性
- ✓ 20～80歳
- ✓ 男女とも
- ✓ 発症から120分以内
- ✓ 2～60 mL (CT)

説明と同意

登録・無作為化割付

rFVIIa (80 μg/kg) 群

偽薬群

24時間後：CTでの血腫拡大有無

4日後：血栓塞栓性合併症、死亡

180日後：modified Rankin Scale 患者自立度

当院の急性期脳出血年間入院200件超

【試験薬】 遺伝子組換え活性型第VII因子: rFVIIa

凝固第VII因子は外因性凝固経路の開始因子
血友病治療薬ノボセブンとして国内で臨床使用
日本を含む国際試験で脳出血への使用経験あり

日米加独西英6か国で860例登録、NIH助成
日本：15施設 300例目標、AMED助成

静注投与、2分間、二重盲検

有効性副次評価項目：
血腫量変化、血腫+脳室内出血量変化

安全性主要評価項目

有効性主要評価項目：mRS 0-2/3/4-6の分布

T-FLAVOR 試験の概略

組み入れ条件

脳主幹動脈閉塞のある
急性期脳梗塞

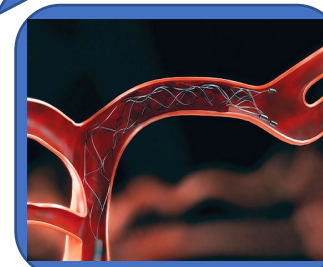
発症前mRS 3以下
年齢は20歳以上で上限なし、
発症4.5時間以内に試験薬投与可能かつ
発症6時間以内に血栓回収療法が開始可能

登録

無作為化
割付

A群：テネクテプラーゼ
0.25mg/kg (110例)

B群：アルテプラーゼ
0.6mg/kg (110例)



血管内治療

本試験の目的

発症4.5時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラーゼの有効性と安全性を、標準治療であるアルテプラーゼとランダム化比較において評価し、テネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する優越性を証明する。

主要評価項目：初回確認脳血管撮影時の有効再開通（mTICI 2b/2c/3）の割合

副次評価項目：90日後mRS、死亡率、早期（24-36時間後）の症候性頭蓋内出血の有無（CTもしくはMRI）

安全性検討相として3例に対しての安全性を独立効果安全性評価委員会に報告し承認を受けた後に、

先進医療技術審査部会において承認を受け上記の比較検証相へと進める。

予定登録数：223例（安全相：テネクテプラーゼ3例 → RCT相：テネクテプラーゼ110例、アルテプラーゼ110例）

登録期間：約2年（jRCT公表日から2023年9月まで）

追跡期間：登録終了後2024年3月まで

CQMS (Clinical Quality Management System) ; 臨床品質マネジメントシステム

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるQMS (Clinical Quality Management System (CQMS) ; 臨床品質マネジメントシステム) : 研究者主導臨床研究・医師主導治験において、品質に関する方針や目標を立て、それを達成しようとする仕組み。

品質マネジメントとは、品質保証するための活動

問題の発生を未然に防ぐ活動

1 臨床研究・医師主導治験などにおける要求水準にあった成果物を出す

- GCP、臨床研究法、倫理指針の規制で何が求められるのか
- 臨床研究の目的は何か (治療法、診断法、予防法の開発、etc…)
- 臨床研究の目指すところはどこか (PMDAの承認か、学術雑誌への論文掲載か、etc…)

これらを考慮して
科学的・倫理的に
妥当な計画を立てる

2 期待される品質を一定に保つための、標準化

- 個人差をなくし、誰がいつやっても安定的に品質を保ち、同じ成果物をだせるように

3 PDCA (Plan, Do, Check, Action) サイクル

- PDCAサイクルを回しながら、品質の向上を目指す ⇒ 次スライド

ステップ1：要求水準の確認

- 守るべきルールは何か？ 規制で何が求められるのか

臨床研究法、先進医療制度、
米国の臨床研究・臨床試験（FASTEST）

かなり高めの要求水準
しかも全てが微妙に異なっていて、
ルールの把握に一苦勞・・・

- 臨床研究の目的は何か

- 臨床研究の目指すところはどこか

急性期脳出血の有効な治療法の確立（FASTEST）
新しい血栓溶解薬の適時の国内導入（T-FLAVOR）
薬剤適応拡大/国内承認への道筋をつける
（公知申請）

治験ではないものの…将来的な
薬事利活用にも耐えうる
品質確保が必要と思われる。



CQMS (Clinical Quality Management System) ; 臨床品質マネジメントシステム

研究者主導臨床研究・医師主導治験におけるQMS (Clinical Quality Management System (CQMS) ; 臨床品質マネジメントシステム) : 研究者主導臨床研究・医師主導治験において、品質に関する方針や目標を立て、それを達成しようとする仕組み。

品質マネジメントとは、品質保証するための活動

問題の発生を未然に防ぐ活動

1 臨床研究・医師主導治験などにおける要求水準にあった成果物を出す

- GCP、臨床研究法、倫理指針の規制で何が求められるのか
- 臨床研究の目的は何か (治療法、診断法、予防法の開発、etc…)
- 臨床研究の目指すところはどこか (PMDAの承認か、学術雑誌への論文掲載か、etc…)

これらを考慮して
科学的・倫理的に
妥当な計画を立てる

2 期待される品質を一定に保つための、標準化

- 個人差をなくし、誰がいつやっても安定的に品質を保ち、同じ成果物をだせるように

3 PDCA (Plan, Do, Check, Action) サイクル

- PDCAサイクルを回しながら、品質の向上を目指す ⇒ 次スライド

ステップ2：品質を一定に保つための方策の検討

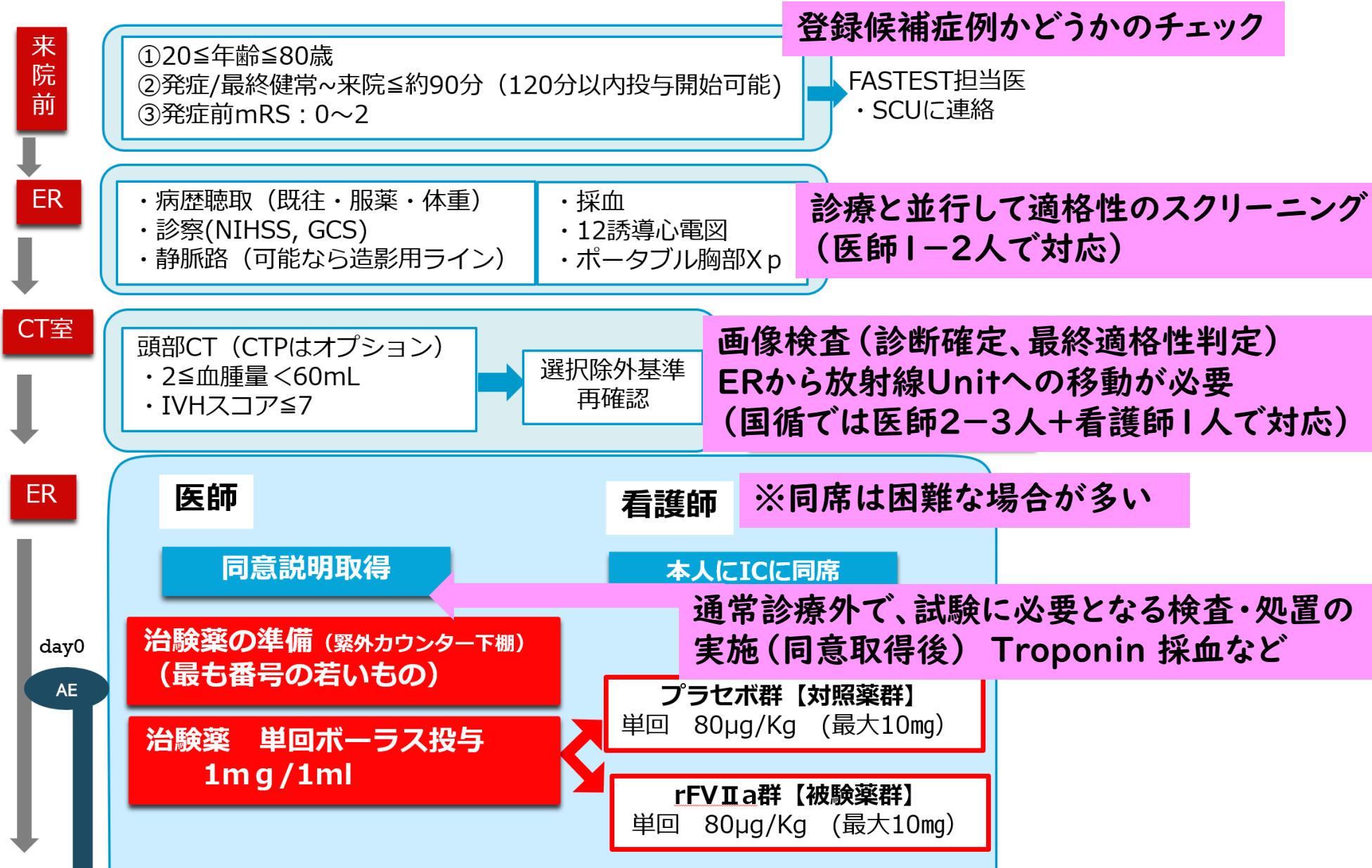
- 個人差をなくし、誰がいつやっても安定的に品質を保ち、同じ成果物をだせるように

⇒研究計画とチームの特性をよく見極めて、弱点を補い、自分たちの戦力を最大化させる！

そのための研究準備段階での我々の試みを例示します

脳卒中急性期臨床試験での被験者登録までの流れ (FASTEST試験の例)

一連の流れを概ね
30分以内に行わない
いと間に合わない!



戦力分析のために実施したこと①：試験開始前アンケート

試験参加施設の診療・試験の実施体制を確認し、潜在的なリスクを洗い出し

1) 診療体制

9割強の施設が2-3人のチームで診療・試験を実施。

多くの施設は救急ホットラインでの応需の段階で研究チームを招集
一部診断がついてから招集されるケースも

2) CRC支援体制

約半数の施設でCRC支援なし 同意時のCRC同席は2割程度（かつ平日日勤に限定）

3) 登録割付の手順

ER/救急での割付・薬剤投与。薬剤はER/病棟に在庫保管の場合

4) ワークシート、手順書等の整備状況

戦力分析のために実施したこと②：過去の類似試験の分析

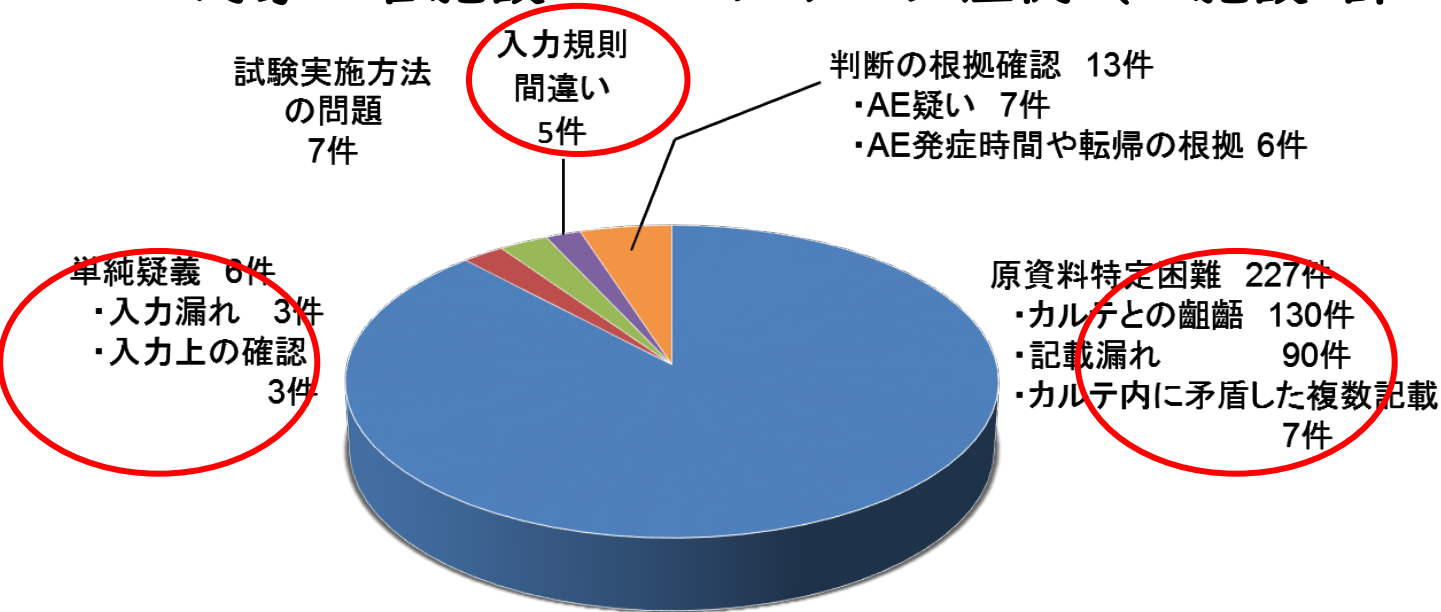


脳出血急性期（発症4.5hr以内）の患者を対象に積極的降圧療法の有効性・安全性を検証する研究者主導国際共同試験 (N Engl J Med 2016; 375:1033-1043)

試験デザイン：PROBE (prospective, randomized, open, blinded endpoints)
 多施設（日本を含む6か国110施設）研究者主導臨床試験（倫理指針下で実施）
 介入：発症後24時間の目標血圧 積極降圧（110-139mmHg）VS. 標準降圧（140~179mmHg）

<サイトモニタリング分析>

対象：各施設のモニタリング症例（13施設 計209症例）



CRC支援	施設数	WS使用	原資料との齟齬	原資料特定困難	AEの自発報告率
あり	6	6(100%)	116件 (19.3件/施設)	17件	60.7%
なし	7	1(14.3%)	89件 (12.7件/施設)	80件	25.8%

- ✓ CRC支援施設では、ワークシート使用率が高く、原資料の特定できないデータが少ない。
- ✓ CRC支援施設ではAEの報告率が高い。

(Hirase K, Fukuda-Doi M et al. Jpn Pharmacol Ther 2016;44:s150-4)

疑義照会事項の内訳

戦力分析に基づく、戦略立案、弱点補強

＜脳卒中臨床試験のリスクとその対応＞

- 研究実施体制・支援基盤が脆弱な可能性あり
- 急性疾患のため候補者同定から登録に至る時間的余裕が少ない。
- 土日祝/昼夜を問わない被験者候補の来院
 - 研究者の負担が非常に大きい
 - 特に登録までのプロセスで逸脱の発生リスク高
 - 施設によっては症例登録時間を限定せざるを得ない状況
- そもそも疾患自体が重篤で、短期間で病状変化も起こりやすい
 - 有害事象の発生頻度が高い
- 疑義照会事項の4割強は、単純疑義
 - CRFの作り込み、事前の原資料特定等の工夫で低減可能かも

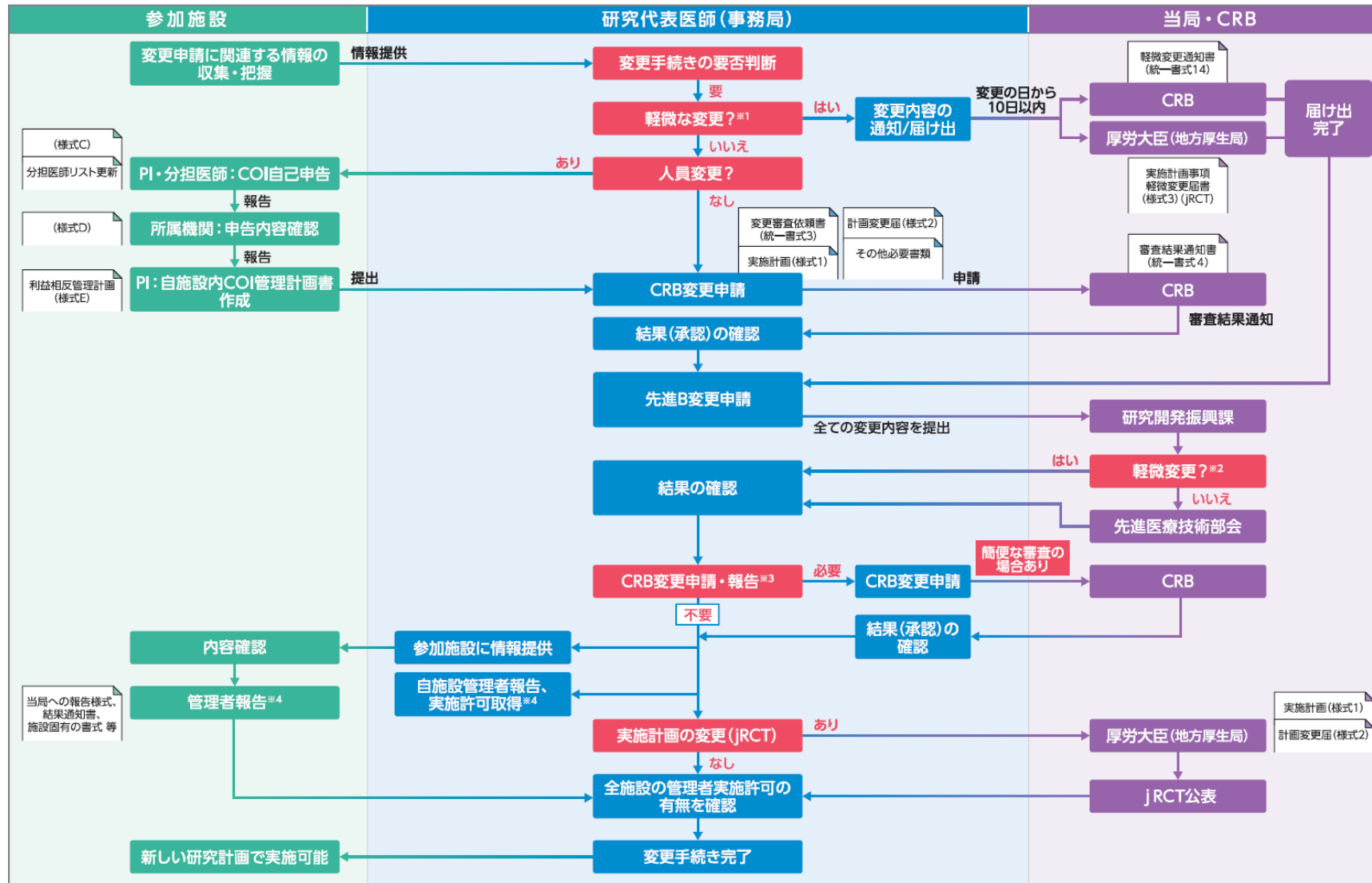
研究者自身が、試験実施に必要な手続きを理解し、主体的に品質管理に関わる必要がある一方で、短時間で規制の専門的な知識を習得するのには限界がある。

⇒誰もが一目でわかる、マニュアル・フローチャートの必要度が高い。

フローチャートの作成

※2022年3月末時点の内容です。

変更申請（臨床研究法＋先進医療B）



※1 実施計画(jRCT)における特定臨床研究に従事する者の氏名の変更(改姓など)または地域の名称変更または地番変更に伴う変更

※2 「様式第9号の要件に抵触しない人員の変更」

※3 CRBにおける審査意見業務の後、先進医療技術部会等で研究計画書等に変更があった場合:当該変更に係るCRBの審査意見業務については、簡便な審査、または事前確認不要事項に係る審査でも可。ただしその場合も、変更内容について、事後的にCRBに報告することが望ましい、とされることから審査担当のCRBに手続きについて要確認。(参考:臨床研究法Q&A(統合版)問8-5)

※4 自施設における臨床研究の実施に与える影響が乏しい場合は事後的でも可(各医療機関の定めに従う)

同意文書

臨床研究課題名：「FASTEST試験：脳出血超急性期患者への遺伝子組換え活性化型第VII因子投与の有効性と安全性を検証する研究者主導国際臨床試験」

病院長 殿

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.

【研究
私は
を得ま

同意日： 年 月 日 (※日付が登録日(以前)であることを確認)

研究参加者氏名： _____ (自署)

代諾者氏名： _____ (自署)

(本人との続柄： _____)

本人自署が難しい場合、代諾者の続柄・署名が記載されていることを確認

【担当医師・研究協力者の署名欄】

私は、上記の患者さんにこの臨床研究について十分に説明しました。

説明日： 年 月 日 (※日付が登録日(以前)であることを確認)

説明者氏名： _____ (自署)

説明者の氏名が研究者リストに載っていることを確認

同意取得時の留意点

- ✓ 同意を取得する先生は、必ず研究者リストに登録してください。
研究者リストに名前のない先生による同意取得は逸脱となります。
- ✓ 同意書のVersion管理に注意し、必ず最新Versionを使用してください。
- ✓ 本人または代諾者の**事前の文書同意**（署名）が必要です。

okでした。
ださい。

**適切な同意取得のためのガイダンスや
同意書記入時の注意事項をまとめた資料を作成
(ERでの利用を想定：短時間で要点が再確認できるように
ラミネート加工して保管する前提での資料)**

お願いします。



必須文書管理マニュアルの作成



治験関連情報



治験・臨床研究の実施に役立つお助けツール

研究責任医師 保管文書関連ツール

- 本資料は、臨床研究法で定める研究責任医師が保管しなければならない文書の他、臨床研究法に基づいて臨床研究を適正に実施するために必要な文書をまとめています。
- 保管文書一覧はExcel版とPDF版を準備しています。臨床研究毎にカスタマイズが必要な場合はExcel版を活用してください。
- 保管文書インデックスは、保管文書をファイリングする際に各文書のインデックスとしてご活用ください。
- 多施設共同臨床研究の「研究代表医師」および「各実施医療機関の研究責任医師」が保管する文書には対応していません。
- 本資料を用いて「多施設共同臨床研究」にあわせた保管文書一覧、インデックスを作成する場合には、それぞれの責任においてお使いいただきますようお願い致します。

ツール	単施設臨床研究 / 多施設共同臨床研究
保管文書一覧	
	
保管文書インデックス (ガイドンスを含む)	

<http://www.jmacct.med.or.jp/>

医師会治験促進センター 特定臨床研究の保管文書一覧

<課題>

- 多施設共同研究への対応
(現在は単施設版のみ提供)
- 先進医療Bで別途作成が必要な文書への対応

多施設共同研究への応用
先進Bへの対応の追加

代表施設・参加施設がそれぞれ準備すべき文書と提出元・提出先を明示

0 保管文書インデックスガイダンス（単施設研究：研究責任医師用）

※日本医師会治験促進センターHP>治験関連情報>臨床研究法下で実施する特定臨床研究のモニタリング手順書等、関連ツール>研究責任医師保管文書関連ツール より引用（原本は単施設版のみ）

1 新規申請時

チェック欄	書式No	保管する文書名	代表施設		参加施設		備考		
			提出元 ⇒	提出先	提出元 ⇒	提出先			
		利益相反管理の手続							
	様式A	利益相反管理基準	代表 ⇒	PI	PI ⇒	分担医等	⇒COI管理の手続き後、CRB提出	02共通、プロトコル>02.03利益相反管理>利益相反管理基準_代表医師(様式A)	02共通、プロトコル>02.03利益相反管理>利益相反管理基準_代表医師(様式A)link
	様式B	関係企業等報告書	代表 ⇒	PI	PI ⇒	分担医等		02共通、プロトコル >02.03利益相反管理> 関連企業等報告書_代表医師(様式B)	02共通、プロトコル 02.03利益相反管理 関連企業等報告書_代表医師(様式B)link
	様式C	研究者利益相反自己申告書	代表・分担医等 ⇒	代表施設管理者	PI・分担医等 ⇒	各施設管理者	*作成対象者：研究責任・分担医師、統計解析責任者。 【様式A】【様式B】を元に【様式C】を作成し、所属機関へ提出。	02共通、プロトコル >02.03利益相反管理> 関連企業等報告書_代表医師(様式C)	02共通、プロトコル >02.03利益相反管理> 関連企業等報告書_責任医師(様式C) ※任意（施設で別途保管でも可）
	様式D	利益相反状況確認報告書	施設管理者 ⇒	PI	各施設管理者 ⇒	PI	所属機関は、研究責任医師及び全研究分担医師等の【様式C】について事実確認して【様式D】を作成し、研究責任医師にまとめて送付する。	02共通、プロトコル >02.03利益相反管理 > 利益相反状況確認報告書_代表医師(様式D)	02共通、プロトコル 02.03利益相反管理 利益相反管理計画_責任医師(様式D) ※任意（施設で別途保管でも可）
	様式E	利益相反管理計画	代表 ⇒		PI ⇒	代表	研究責任医師は、自分自身及び所属する実施医療機関における全研究分担医師について、【様式D】から一つの【様式E】を作成する。⇒COI管理の手続き後、CRB提出	02共通、プロトコル >02.03利益相反管理 利益相反管理計画_代表医師(様式E)	02共通、プロトコル 02.03利益相反管理 利益相反管理計画_責任医師(様式E)

CRB手続文書（CRBに提出した文書）

	統一書式2	新規審査依頼書	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	様式第一	実施計画	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	-	研究計画書 第__版 20__年__月__日作成	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	-	同意説明文書_雛形 第__版 20__年__月__日作成	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	-	同意説明文書_施設版 第__版 20__年__月__日作成			PI ⇒	代表	多施設ではひな形の施設名など施設固有の記載あり ※CRBには提出不要		
	-	補償の概要（口説明文書に含む）	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	統一書式1	研究分担医師リスト	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	-	疾病等が発生した場合の対応に関する手順書（口研究計画書に含む）	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管 研究計画書に手順が記載されている場合は		
	-	モニタリングに関する手順書（口研究計画書に含む）	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管 研究計画書に手順が記載されている場合は		
	様式A	利益相反管理基準	代表 ⇒	CRB	代表 ⇒	PI	参加施設は複写を保管		
	-	...					多施設共同研究ではCRBへは全施設分を提出。参加施設は自		

FASTEST, T-FLAVORではeTMFシステムを用いてクラウドで書類管理することを想定
（リモートでのモニタリングが可能となる）
施設・中央毎に各文書を保管するフォルダを明示。

先進医療Bで必要な手続き・書類等の項目を新設

	管理者への報告・実施許可（メールでも可） （施設様式ない場合）	代表 ⇒	代表施設管理者	PI ⇒	各施設管理者	各施設の手順に従い、管理者に報告する。		05実施医療機関 > 05.01実施医療機関の長の許可に関する文書
	各参加医療機関において管理者へ報告・許可を受けたことが確認できる文書（メールでも可） （施設様式ない場合）	PI ⇒	代表	PI ⇒	代表	各施設での実施許可を受けたことが確認できる文書（様式がない場合はメール等でも可）を事務局に提出する。		05実施医療機関 > 05.01実施医療機関の長の許可に関する文書
	先進医療B							
	先進医療実施届出書（申請機関）	代表 ⇒	保険局医療課			臨床研究法が適用される試験の場合は、先進医療告示適用とjRCT公表が揃った時点で試験開始できる。jRCT公表日を先進医療告示適用日と同日にする（手続き上の注意点）。	04先進医療B > 当局（先進B） > 04.01先進B届書 > 先進医療実施届出書	
	先進医療告示適用（受理通知）	厚生局 ⇒	代表			告示適用月（当月1日）の月上旬に厚生局から受理通知が医療機関宛てに届く。		
	jRCT ID 確定の報告（メール等でも可）	代表 ⇒	医政局研究開発振興課			先進医療に該当する臨床研究については、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準」（平成20年厚生労働省告示第129号）に規定された日をもって実施計画を受理し、jRCTへの公表が行われる点に留意すること。		
	先進医療実施届出書（協力機関）	代表 ⇒	医政局研究開発振興課	PI ⇒	代表	申請医療機関経由で、先進医療実施届出書をメールで医政局研究開発振興課に提出。臨床研究法適用試験については、実施計画に協力医療機関が載っている必要がある。	閲覧権限で確認	04先進医療B > 当局（先進B） > 04.01先進B届書 > 先進医療実施届出書_各施設
	協力機関の施設追加受理通知	PI ⇒	代表	厚生局 ⇒	PI	先進医療技術審査部会で施設追加が承認された場合、翌月1日付の受理通知が厚生局から当月上旬に医療機関宛て届く。PIは自施設に届いた通知を保管し、複写を事務局に提出する。	閲覧権限で確認	04先進医療B > 当局（先進B） > 04.01先進B届書 > 先進医療実施届出書_各施設
	企業等との契約							
	企業（資金提供元）との特定臨床研究契約書	代表 ⇒	企業			資金提供を受ける場合には保管する	12契約書 > 12.08その他の契約書・合意書（共有となっているの？）	リンク不要と思われる

薬剤保管

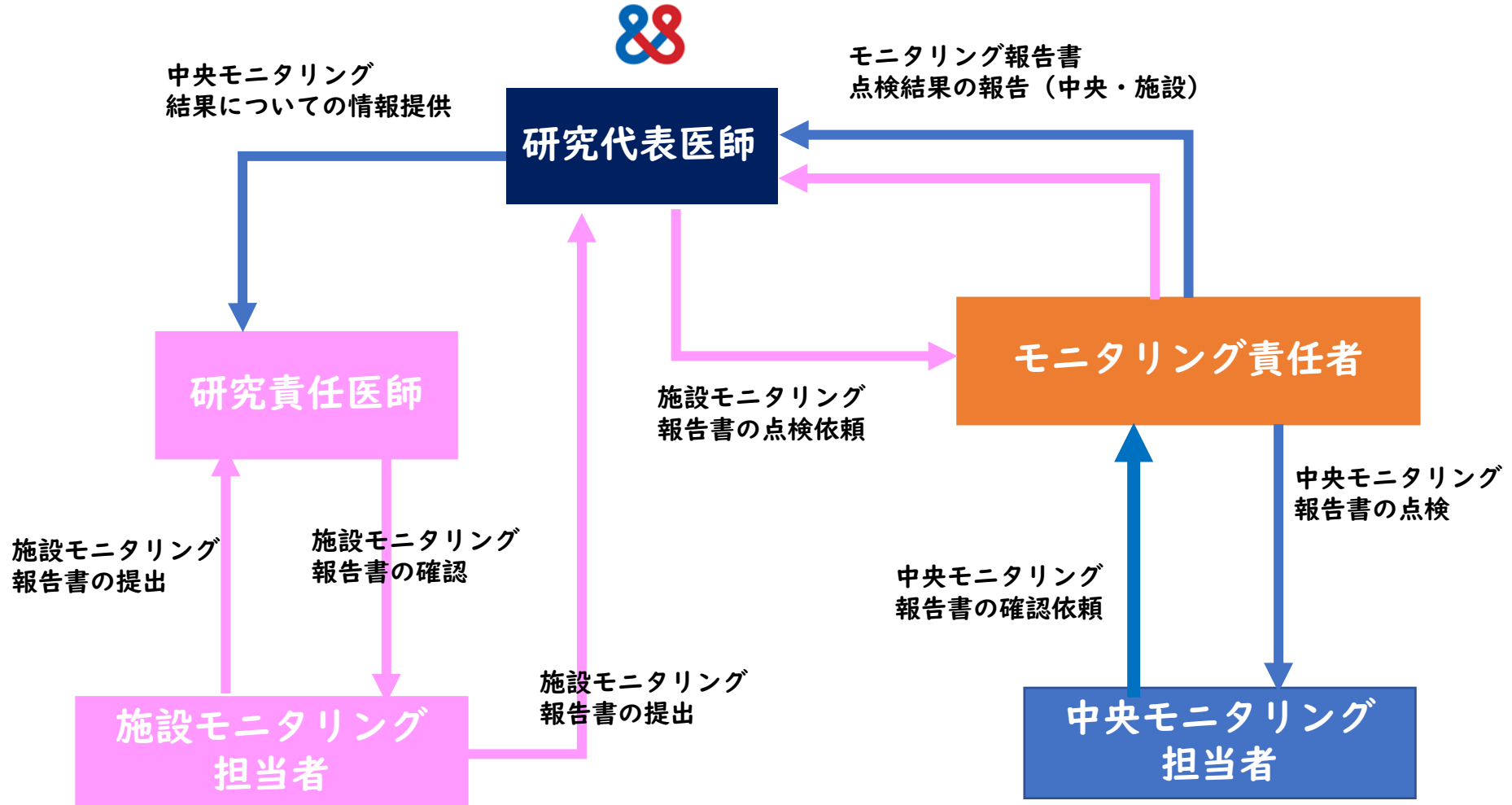
- 登録後すぐ投与の必要があることから、一部施設ではERやSCUに薬剤保管
- 薬剤部が関与せず、研究者のみでの薬剤管理が必要な場合も

⇒ 薬剤温度管理にリスクがありそう??



各施設の薬剤温度情報をクラウドで集約
中央薬局・事務局の人員が常時管理できる仕組みを確立
定期温度レポートに加え、異常検出時は即時アラート

モニタリング体制の構築：T-FLAVOR試験におけるRBMのスキーム



※年1回程度の必須文書確認ならびに
SAEの発生確認、同意書の原本確認を想定。
各施設にモニタリング担当者を設置し確認してもらう。

※データマネジャーによる
EDCからのデータ抽出

今後の課題

- ① 準備したフロー図・マニュアル等のブラッシュアップ
妥当性、有用性の評価を行いブラッシュアップする。
有用性の評価尺度についても検討が必要。
- ② 試験実施前に想定できなかった問題への対応
- ③ 想定したリスクへの実際の対応の有無・要否や
リスク評価の適切性評価

→知見の集積により、品質管理体制の向上を目指す。

QMS/RBA実装について、脳卒中急性期の臨床試験の試験準備段階での我々の試みについてお話ししました。

One size does not fit all!

それぞれの臨床試験によって、QMS/RBA実装へのアプローチの仕方は少しずつ異なるかもしれませんが、何かのご参考になれば幸いです。

我々もまだまだQMSの高みを目指して精進しているところですが、よりよい臨床試験の実施に向けて、一緒に頑張りましょう！