

アカデミアから見た 治験環境改善の課題

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 佐藤暁洋

「国内外の治験をとりまく環境に係る最新の動向調査研究」

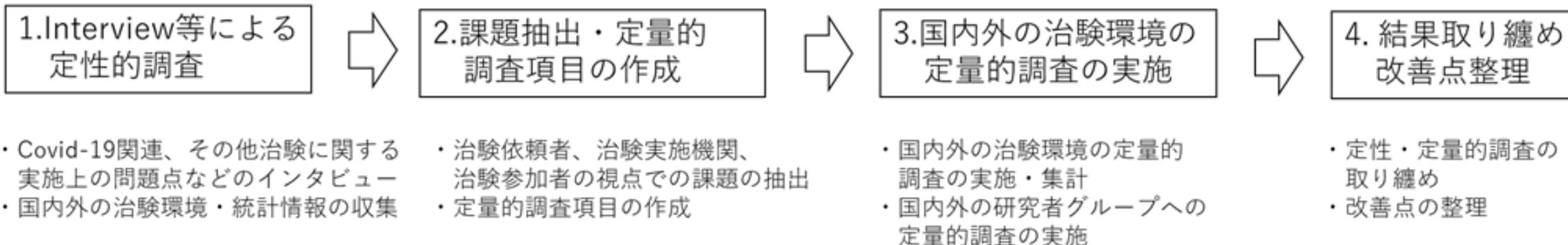
【目的】 医薬品等開発プロセスのうち治験環境に焦点をあて、治験依頼者、参加医療機関、治験参加者等の視点から日本と諸外国との差異を比較検討し、日本の治験を滞らせた要因を明らかにする

研究代表者：佐藤暁洋（国がん東）

研究分担者：近藤直樹（国病本部） 齋藤翔（国際医療） 中谷大作（大阪大学） 中村健一（国がん中央）
井上悠輔（東大医科研） 布施望（国がん東）

研究協力者：製薬協 臨床評価部会

事務局： 佐藤暁洋 布施望、桑木多佳子



医薬品開発に係る課題

市場規模・保険制度などに関連

薬事行政・制度設計などに関連

アカデミアの研究開発能力
スタートアップエコシステム
などに関連

製薬企業の研究開発能力・規模
グローバル化に関連

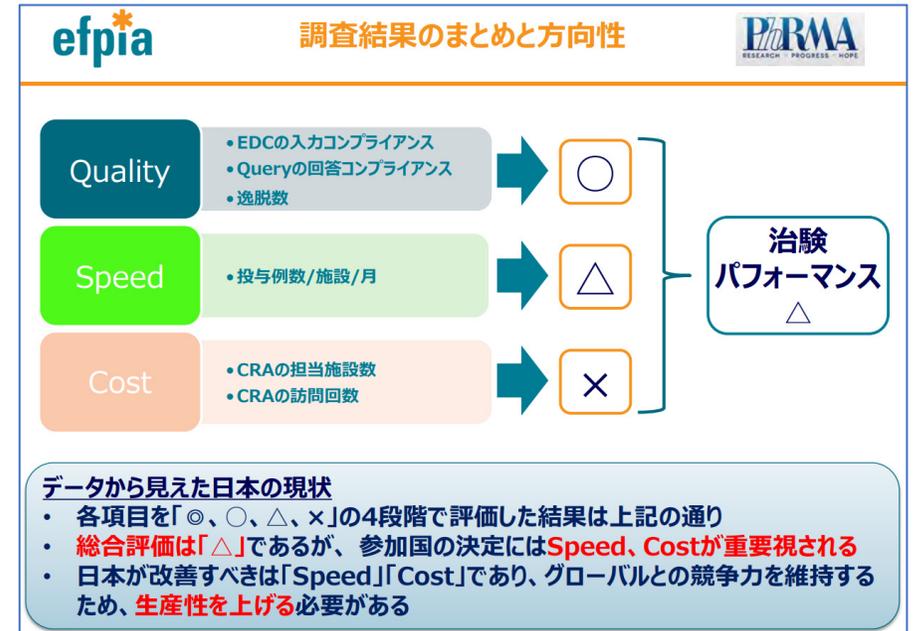
治験の環境に関連

本研究班の範囲

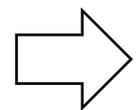
治験環境を測る要因とは？

治験のパフォーマンスを測る指標

- Quality： データ入力・逸脱など
- Speed： 施設/期間当たりの登録数
- Cost： Overall cost + Site cost



日本がグローバル試験から排除される日～最悪のシナリオを回避するための意識・行動改革～. 第18回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議2018 in 富山 より引用



以前より、Qualityについては問題なく、Speed、Costについて問題があると指摘がされている。研究班でのインタビューでも同様の指摘がなされた。

研究班での調査項目

C-1. 治験のCost：CRA費用等

- C-1-1. Central IRB
- C-1-2. IRBの書類数
- C-1-3. 治験の電子化
- C-1-4. 施設版ICF作成
- C-1-5. 施設側とCRAの役割分担

C-2. 治験のCost：医療機関費用

- C-2-1. FMV/BMCの現状
- C-2-2. FMV/BMC導入の課題

C-3. 治験のSpeed

治験のQualityについては文献調査のみ

厚生労働科学研究成果データベース

「国内外の治験をとりまく環境に係る最新の動向調査研究」

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/161614>

より全文閲覧可能ですので是非ご覧ください。

C-4. COVID-19下の治験の問題点（→概略のみ）

- C-4-1. 医療機関側で発生した課題
- C-4-2. 依頼者側で発生した課題
- C-4-3. 感染症領域での治験/臨床研究の課題

C-5. プラットフォーム型治験/治験ネットワーク

C-6. 治験参加者の治験へのアクセス

C-7. 治験の将来像

- C-7-1. DCT
- C-7-2. 治験DX

* グレー部分は今回の発表では省略

↳ 治験のパフォーマンスに関する国内外比較

↳ Covid-19等の外部要因および将来に向けての課題等

方法

【インタビューによる定性調査】

Web インタビュー実施（各1H程度）

- ・ 事前 (6回)
- ・ 治験依頼者 (4回)
- ・ 医療機関 (4回)
- ・ 治験参加者 (1回)

依頼者インタビュー対象

企業	内外資	領域	試験種別
A社	外資系	がん領域	国際共同 FMV/BMC*
B社	外資系	循環器領域	国際共同
C社	内資系	感染症領域 (COVID-19)	国内+ 国際共同

+ D社 (SMOでのFMV/BMC)

*Fair Market Valueに基づく Bench Mark Cost
型費用算定のパイロット試験

【アンケートによる定性調査】

Web アンケート依頼先

- ・ 医療機関
→大規模治験ネットワーク
(1,300施設)
→治験中核病院・拠点医療機関等協議会
(64施設)
- ・ SMO (クリニック治験)
→SMO協会会員 (21社)
- ・ 治験依頼者
→臨床評価部会 (67社)

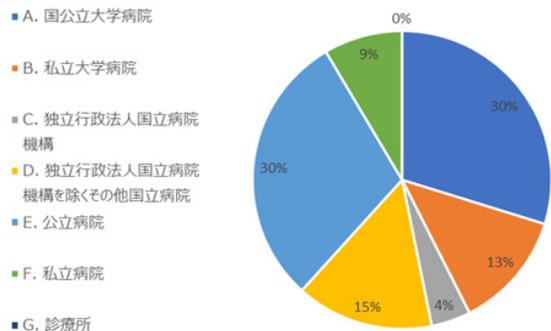
Web アンケート内容

	A	B	C	D
医療機関	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
SMO		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
製薬企業			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- A. 治験業務の電子化の状況
- B. Central IRBの利用状況
- C. FMV/BMCの導入状況
- D. COVID-19の治験業務への影響

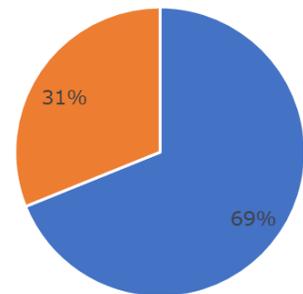
回答数

- ・ 医療機関: 47施設
(協議会施設31/64)



- ・ SMO: 10社 (10/21)

- ・ 製薬企業: 45社 (45/67)



■ 内資系企業 ■ 外資系企業

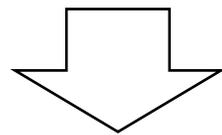
C-1. 治験のCost：CRA費用等

Site Monitoring (15-22%)+Administrative site cost(11-29%)=26-51%を占める

以前より日本の治験費用については以下のような指摘が行われてきた、

- CRA1名あたりの担当施設数は他国と比べて少ない
- USと比較して1/3程度である
→日本 3.9施設 US 9.4施設
- 1施設当たりのモニタリング頻度（訪問回数）が他国と比べて多い

日本がグローバル試験から排除される日～最悪のシナリオを回避するための意識・行動改革～. 第18回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議2018 in 富山 より



では、なぜ日本ではCRAは少ない施設しか担当できないのか？

TABLE 1

Cost Category	Percentage Range	Relative Variance
 Patient recruitment & retention	20% - 25%	++++
 Clinical Procedure cost	15% - 22%	+++
 Administrative site cost	11% - 29%	+++
 Site Monitoring	15% - 20%	++++
 Physician	6% - 8%	+++
 Data Services	1% - 5%	++

Key Cost Categories

なぜ日本ではCRAは少ない施設しか担当できないのか？

- 製薬企業担当者へのインタビューから

C-1-1. Central IRBの導入の遅れ

C-1-2. IRBの書類数が多い

C-1-3. 治験（関連文書の）電子化の遅れ

C-1-4. 施設版ICF作成の負担

C-1-5. 施設側とCRAの役割分担

→ 上記により、海外に比べて事務作業コストが多くなっている

例えば、IRB数が5倍、IRB書類数が5倍になると

① × ② = 25倍の事務作業量が必要となる

また、治験の電子化の遅れ（紙資料）についても、事務作業量を増大させる。

C-1-1. Central IRBについて (海外)

• 海外の状況

海外拠点を持つ日本CRO協会加盟2社の協力を得て調査 (分担研究者 井上先生)

USの現状

経緯

- 日本と同様に医療機関毎にIRBが設置 (2,303 IRB)
- FDA「Guidance for Industry: Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials. March 2006」により Central IRB利用が推進された。

現状

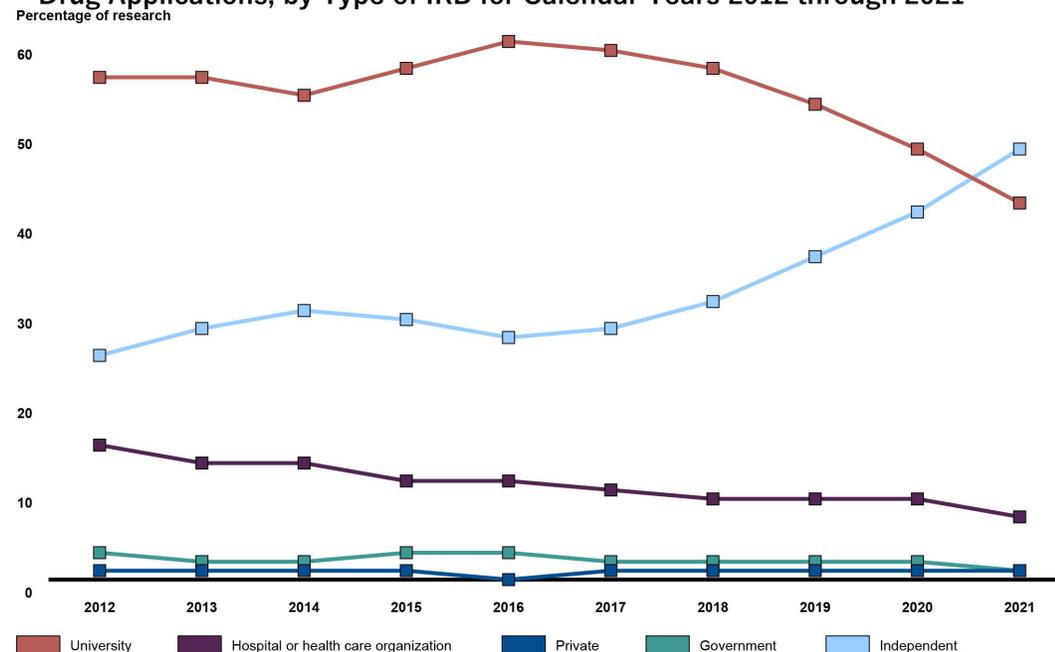
- オンコロジー領域では2~3割、それ以外は8割位はコマーシャルIRBを利用 (製薬企業の担当者の所感)
- 2021年NDAに用いられた試験の48%はCommercial IRB
- その92%を2社 (WCG, ADVARRA社) が占有
2社は「毎日開催」「委員数は150名超」「粗利2億\$」
- Central review (protocol等文書関係) + local review (州・施設毎の個人情報保護) の2段構え。

EUの現状

- 元々、公的委員会として設置 (仏 39 CRB, 英87CRB)
- 「1加盟国 1意見」が原則
- 臨床試験指令 (2001)、臨床試験規則 (2022) などでCRBについて規定され各国間の調整が図られている。

分担研究報告書: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202206017A-buntan1.pdf

Figure 4: Institutional Review Board (IRB) Review of Clinical Research Conducted under Food and Drug Administration (FDA) Investigational New Drug Applications, by Type of IRB for Calendar Years 2012 through 2021



Source: GAO analysis of FDA Bioresearch Monitoring Information System (BMIS) data. | GAO-23-104721

Accessible Data for Figure 4: Institutional Review Board (IRB) Review of Clinical Research Conducted under Food and Drug Administration (FDA) Investigational New Drug Applications, by Type of IRB for Calendar Years 2012 through 2021

IRB Type	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
University	56%	56%	54%	57%	60%	59%	57%	53%	48%	42%	54%
Hospital	15%	13%	13%	11%	11%	10%	9%	9%	9%	7%	11%
Private	1%	1%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Government	3%	2%	2%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	1%	2%
Independent	25%	28%	30%	29%	27%	28%	31%	36%	41%	48%	33%

GAO Report: Institutional Review Boards Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness. Jan 2023

2%のIndependent IRB (47/2303) が全体の48%を審査
その92%は2社 (WCG, ADVARRA社) が審査

C-1-1. Central IRBについて (国内)

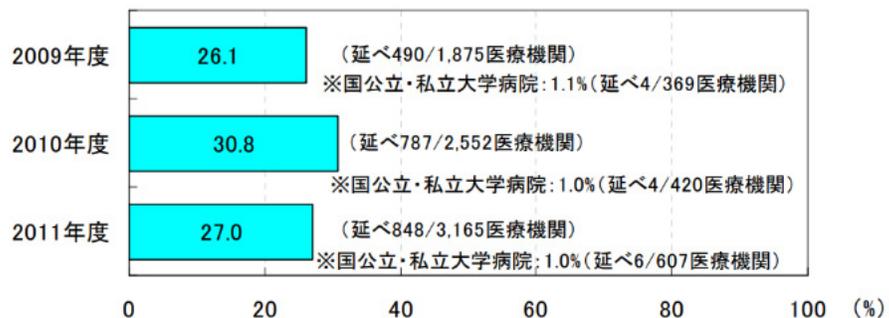
文献調査① 経営母体別 Central IRB利用割合

	2011-13	2014-16	2017-20
国公立大学	1.0%	4.2%	2.9%
私立大学	3.3%	8.7%	18.1%
国立病院機構	39.7%	40.5%	54.1%
その他国立病院	6.4%	11.3%	6.4%
公立病院	10.8%	15.0%	13.3%
私立病院	33.1%	37.2%	34.7%
クリニック	76.0%	76.7%	82.2%
全体	36.7%	42.1%	43.6%

(R&D Head Club Clinical Trial Performance Survey 2021 表 III-1-7-3.を改変)

文献調査② Central IRB利用割合

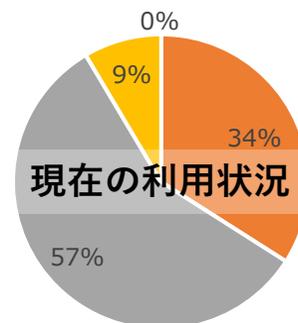
共同IRB等を利用している医療機関の割合



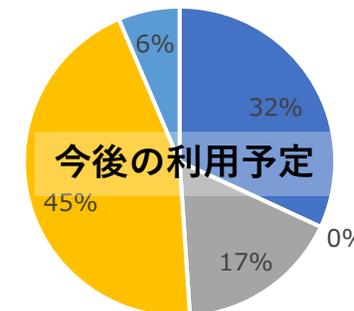
製薬協臨床評価部会の2011年度タスクフォース5の医療機関別の調査

アンケート調査 Central IRB利用割合

①医療機関アンケート



- A. 全試験で利用している
- B. 一部試験で利用している
- C. 利用していない
- D. 自施設IRBがCRBでありそれを利用している。



- A. 利用中
- B. 利用を開始する
- C. 検討中
- D. 利用の予定はない
- E. その他 (詳細)

②SMOアンケート (クリニックを代表)



- A. 全試験で利用している
- B. 一部試験で利用している
- C. 利用していない

調査結果

- ・ **クリニック・国病機構では普及**
- ・ **その他では利用は少なく低下傾向**
- ・ Central IRBを利用しない理由(12施設)
 - 自施設IRBを利用するから (5)
 - Central IRBのメリットが無い(3)
 - 手続きが煩雑 (2)
 - SOPが対応していない(1)
- ・ その他
 - 審査手数料が減る
 - 審査経過が見えない
 - 適切に実施されてるかわからない

C-1-1. 調査結果のまとめ

海外

- USでは、Commercial IRBへの高度な集約化が進行
- EUでは、公的IRBへの集約化が以前より行われている

国内

- クリニック（SMO）、国病機構ではCentral IRBが普及
 - * クリニック治験では1試験1CRBではなく、複数CRB（SMO毎）が多い。
- 中堅以上の施設での普及は遅れむしろ利用率は低下傾向
- 普及しない理由は、「自施設のIRBで十分」「メリットを感じない」「審査の質的な不安」などが挙げられた

Central IRBのメリット

- 事務作業量の軽減・コスト削減

→ 割り算として削減可能

- 治験のスピードアップ

→ 施設追加は圧倒的に早い

→ 初回IRBは遅い可能性あり

* R&D Head Club Clinical Trial Performance Survey in 2021
CRBの有無による Site qualification-IRB-Agreement-Site activation(p39/40)

c-IRB利用：Total 88日 c-IRB未使用：Total 103日

- 審査の一貫性・質

→ 客観的な評価が難しい

→ 米国ではAAHRPPなどで評価

	個別IRB	C-IRB
施設数 (全施設数:31)	21件(21施設)	1件(10施設)
初回IRBファイル 作成費用	67.2万円 1冊2千円×16冊 (平均)	9.3万円 (⇩ 57.9)
施設との協議時間	252時間 8~16時間 (平均12時間)	10時間 (⇩ 242)
ICF作成	315時間 10~20時間 (平均15時間)	14時間 (⇩ 301)

試験	全施設数	C-IRB施設数 ()内はIRB件数	依頼~SIVの期間 (日)		SIV~Site Close の期間 (month)		IRB費用 (千円/site)	
			個別IRB	C-IRB	個別IRB	C-IRB	個別IRB	C-IRB
A	12	3 (1)	125.4	40.0 (⇩85.4)	17.6	7.9 (⇩ 9.7)	182.0	NA
B	38	3(1)	121.3	126.0 (⇩ 4.7)	19.5	18.7 (⇩ 0.8)	74.0	30.9 (⇩ 43.1)
C	63	7(3)	415.4	307.4 (⇩108.0)	38.6	42.3 (⇩ 3.7)	64.4	65.3 (⇩ 0.9)

Central IRBを普及させるためには

- 医療機関側にもメリットが必要・・・
 - 施設によってはIRB審査料収入が減少する？
 - CRBに外注してもコストメリットがない？
 - 実施医療機関の長と治験責任医師が分かれており、治験事務局は無くせない？
 - 施設版ICFが必要
 - Central IRBの審査の質への不安
- Central / Commercial IRB導入の問題点を明らかにする
 - 米国の事例より、普及したときに起こる課題も事前検討可能
 - 審査の質と保証体制、COI管理、専門分化など

日本で米国流Commercial IRBは可能か？

• IRB設置母体（J GCP 第27条1項）

- 第二十七条** 実施医療機関の長は、治験を行うことの適否その他の治験に関する調査審議を次に掲げるいずれかの治験審査委員会に行わせなければならない。
- 一 実施医療機関の長が設置した治験審査委員会
 - 二 一般社団法人又は一般財団法人が設置した治験審査委員会
 - 三 特定非営利活動促進法（平成十年法律第七号）第二条第二項に規定する特定非営利活動法人が設置した治験審査委員会
 - 四 医療関係者により構成された学術団体が設置した治験審査委員会
 - 五 私立学校法（昭和二十四年法律第二百七十号）第三条に規定する学校法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した治験審査委員会
 - 六 独立行政法人通則法（平成十一年法律第百三号）第二条第一項に規定する独立行政法人（医療の提供等を主な業務とするものに限る。）が設置した治験審査委員会
 - 七 国立大学法人法（平成十五年法律第百十二号）第二条第一項に規定する国立大学法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した治験審査委員会
 - 八 地方独立行政法人法（平成十五年法律第百十八号）第二条第一項に規定する地方独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）が設置した治験審査委員会

米国WCG, Advarra共に、投資ファンドによって所有される非上場企業だが、日本では営利企業がIRBを設置することは現状できないと考えられる。

• IRBの質の担保

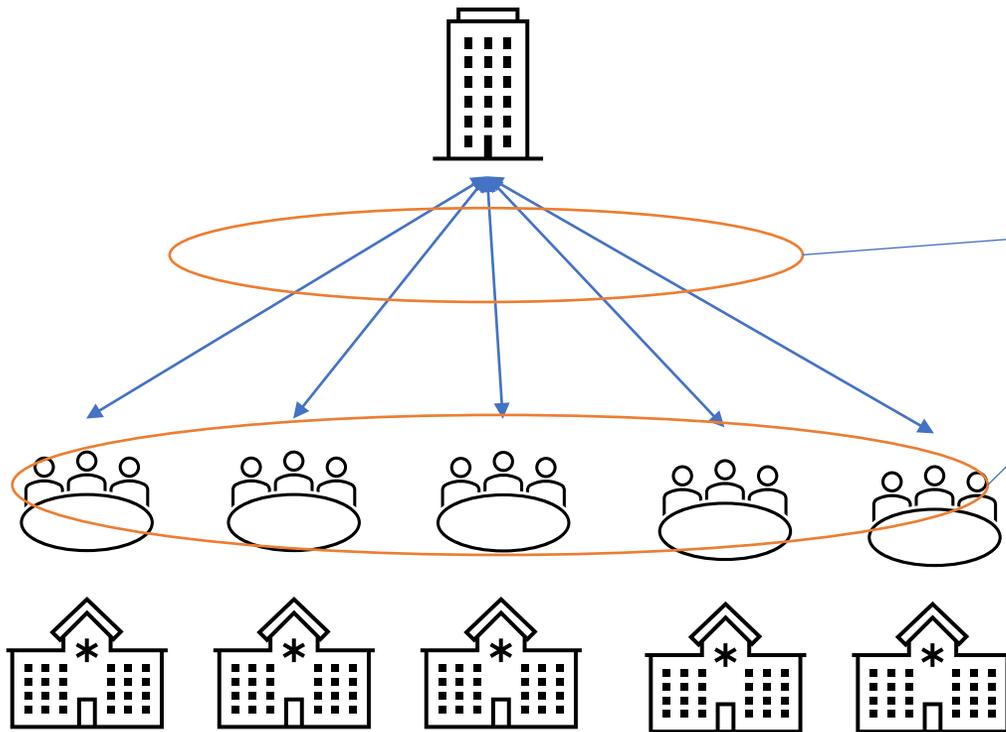
- OHRP(Office of Human Research Protection)がFWA(Federal Wide Assurance)取得を義務付け
- 米国で設立されたAAHRPP(The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.®)が、質の高い人権保護プログラム（Human Research Protection Program：HRPP）を持つ実践組織を認定（全世界で255委員会が認定 日本は2委員会が取得）

日本では（治験の）IRBの質保証を行う機関が設置されていない（上記を国内IRBが利用することは可能）

Central IRBの導入

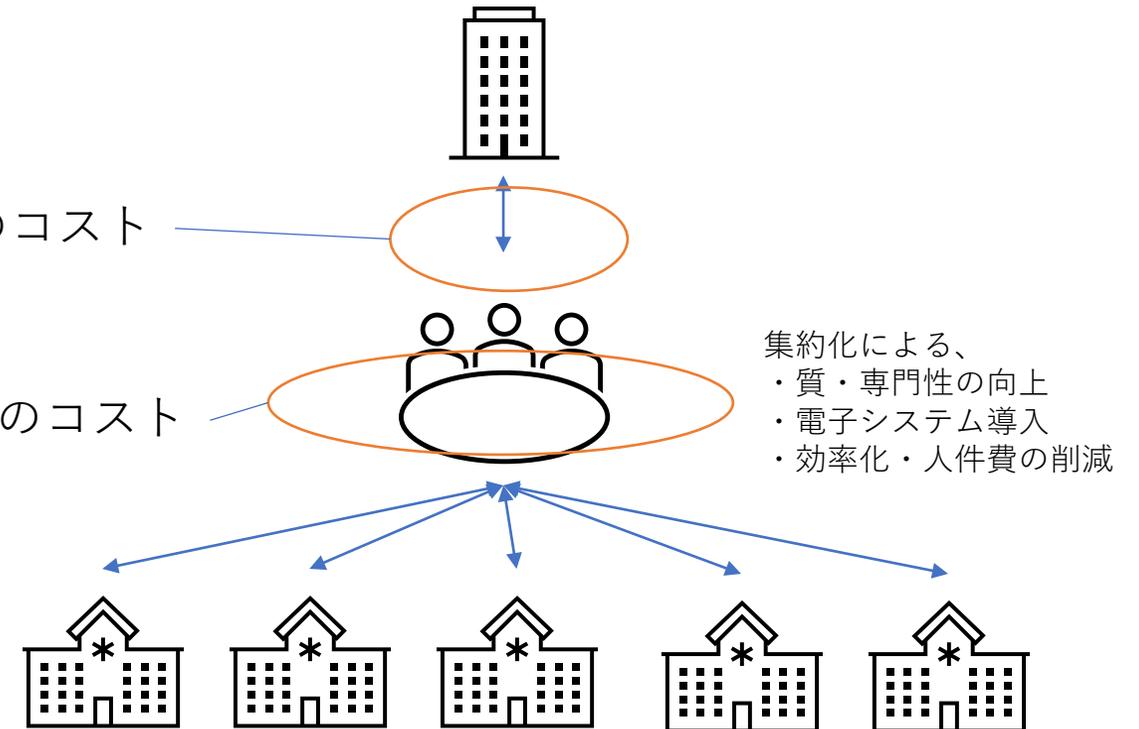
課題

- 米国型Commercial IRB? EU型公的IRB?
→ただし、JGCPでは営利団体はCRBを設置出来ない
- 医療機関の長と責任医師の役割
- Central IRBと実施施設の役割分担
(治験事務局・調整機能までCentral化するか?)
- 審査の質の担保、COI管理



依頼者のコスト

医療機関のコスト



集約化による、
・質・専門性の向上
・電子システム導入
・効率化・人件費の削減

C-1-2. IRBの書類数

インタビューにて、USに比較して10倍以上のIRB関連の書類があり電子化されていないとの指摘があった。治験依頼者・医療機関の文書数のデータ提供および分析を行い、要因を検討した。

調査① 何の書類が多いのか？

調査①1)国際共同治験でのIRB開催数（同一治験）

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
日本（総数）	12.4	22.8	18.6	13.5	10.0	9.1
プロトコール	1.0	2.1	0.1	1.0	0.0	1.0
治験薬概要書	2.5	1.2	1.0	1.8	1.7	1.0
安全性情報	11.5	18.8	13.6	8.3	5.4	2.7
	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
米国（総数）	6.4	9.9	5.1	7.0	3.6	4.1
プロトコール	2.1	0.1	0.1	0.1	0	0
治験薬概要書	1.3	1.6	0.2	0.1	0	0
安全性情報	3.1	0.5	0.5	0.2	0	0.1

調査①2)IRB申請件数（医療機関側：がん専門病院）

IRB申請種別	件数	割合(%)
新規申請	110	1.0%
継続申請	410	3.6%
変更申請	2,816	24.9%
自施設SAE報告	731	6.5%
安全性情報	7,180	63.4%
終了報告	82	0.7%
計	11,329	

**安全性情報
関連文書が
日本では多い**

調査② なんで多いのか？

調査② 安全性情報の規制上のIRB審議の違い

	日本 J-GCP	米国 ICH-GCP
安全性情報の提供先	依頼者→医療機関の長 PIに報告	依頼者→PI
IRBへの審議	医療機関の長→IRB依頼 (提出したものがそのままIRB審議)	PIが必要と判断した場合 (治験実施に影響を及ぼす 可能性がある場合)

- ・ J-GCP(GCP 省令)では医療機関の長の役割が設定
- ・ 治験責任医師に加えて医療機関の長に安全性情報が報告される
- ・ 医療機関の長がすべての安全性情報をIRB審議に付する必要はないが実情としてはそれがそのままIRB審議に付される。

上記により、IRB審査の頻度・文書量が大きく増加
ただし、医療機関構造や安全性情報への考え方の違いにより、日本では医療機関の長の役割が定められており、単純に無くせば良いというものでもない

治験/臨床研究のDX？



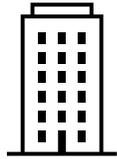
患者



病院



依頼者/研究者



当局

非個人情報

患者個人情報

○文書管理システム

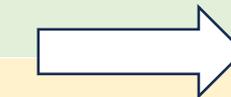
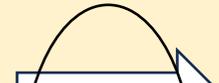


治験関連情報

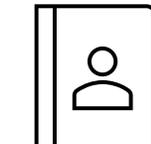
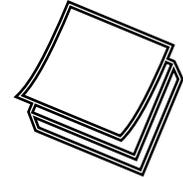


○治験関連文書

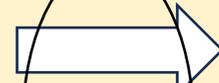
- DDworksNX / Trial Site
- Agathaなど



○電子申請
• CDISC

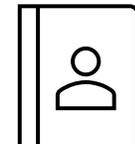


身体所見

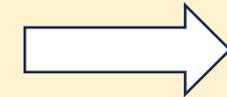


○リモートSDV

- HER-EDC連携
- 6NC-EHRs
- 臨中ネットなど



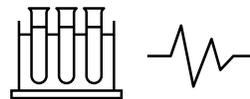
○Trans Chelate;
Digital Data Flow



○PROなど

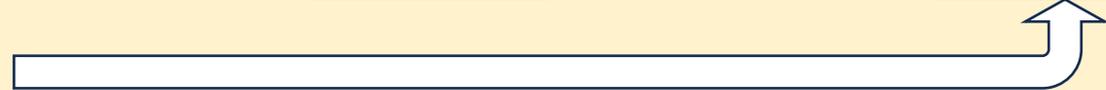


○ウェアラブル
デバイスなど

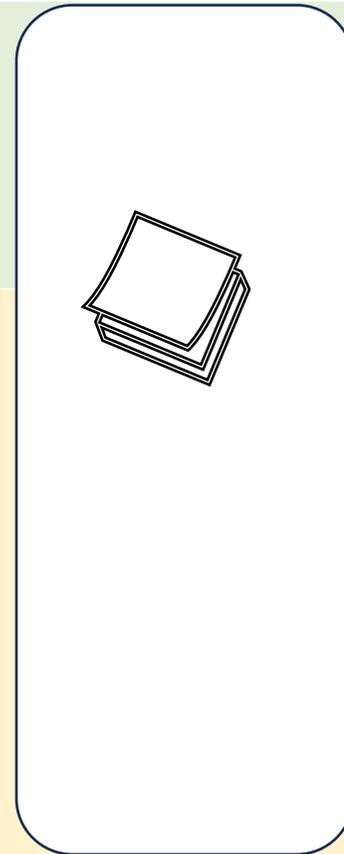
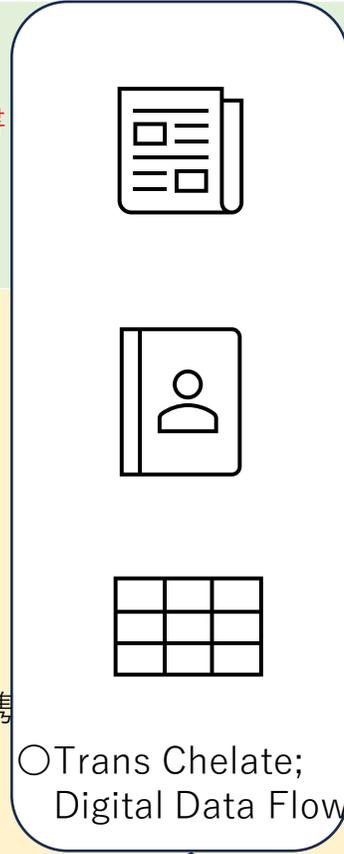
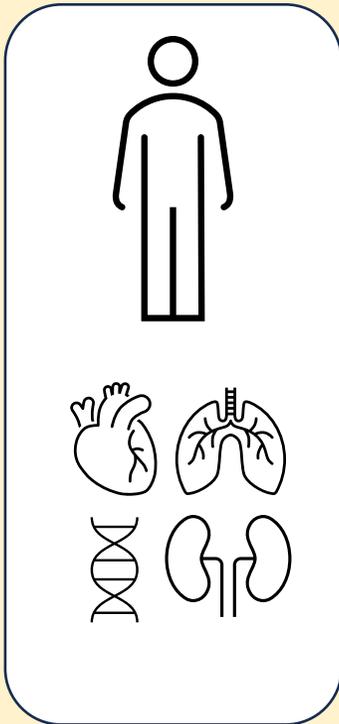


検査値等

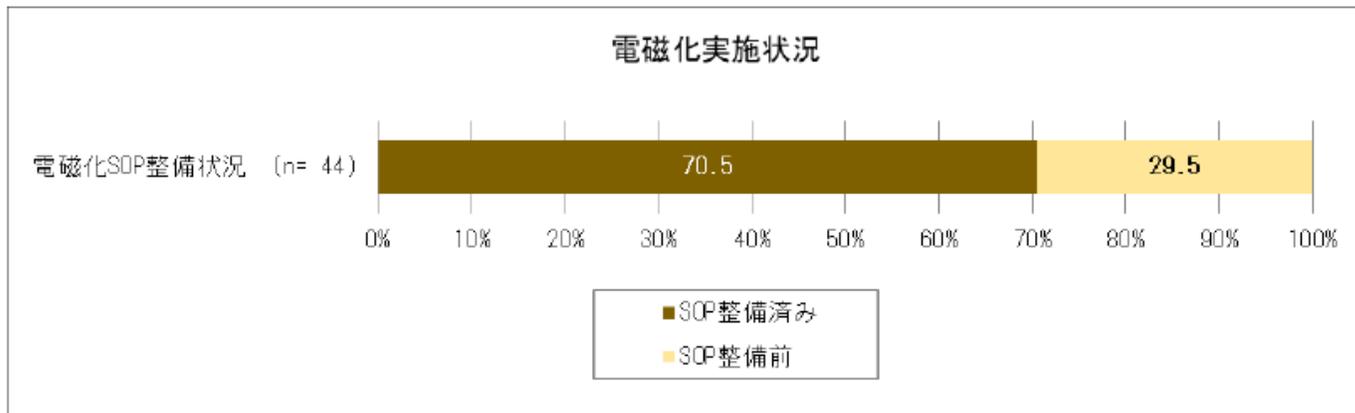
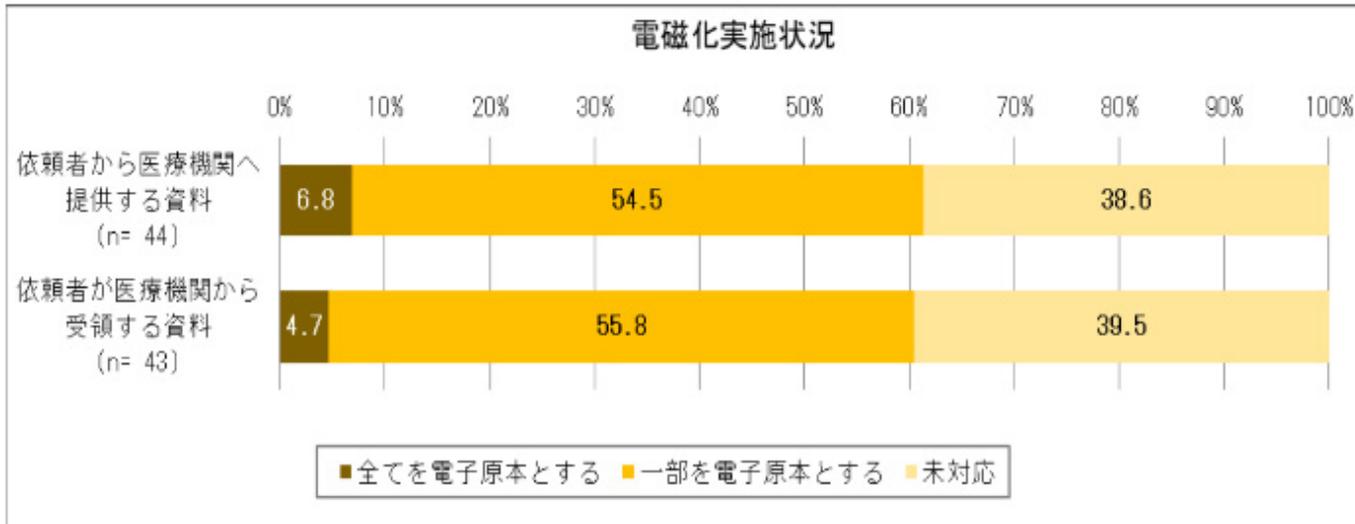
○電子カルテ



○Real World Evidence / eSource Solutions / DCT (一部) など



C-1-3. 治験の電子化 : 治験依頼者



製薬協臨床研究部会が実施したアンケート調査

- ・「依頼者→医療機関」の資料授受では全て電磁化が6.8%
一部電磁化が54.5%、未対応が38.8%
- ・電磁化を実施するためのSOP整備は70.5%が整備済み

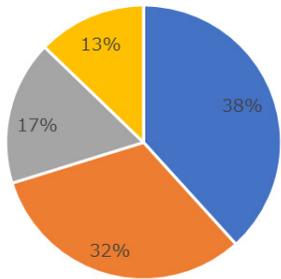
→電磁化に対応する体制を整えてはいるものの、医療機関側の受け入れ態勢が整っていないなどの理由により、完全な電磁化は一部に止まっていると考えられた

C-1-3 治験の電子化 医療機関アンケート①

1). 治験文書・手続きの電子化状況

①申請前ヒアリング

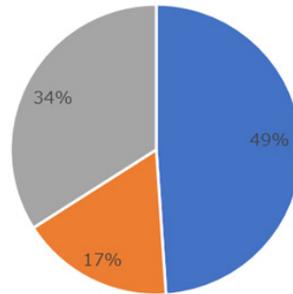
A. 電子的な資料提出が可能か？



■ A. 全ての文書で可能 ■ B. 一部文書のみ可能
■ C. 全て不可 ■ D. 申請前ヒアリングは実施していない

②IRBへの新規資料提出

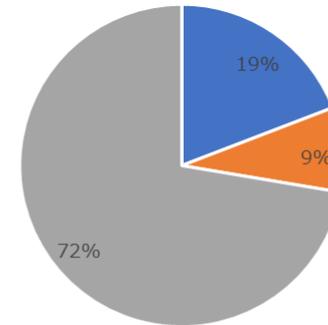
A. 電子的な資料提出



■ A. 全ての文書で可能 ■ B. 一部文書のみ可能 ■ C. 全て不可

③治験契約

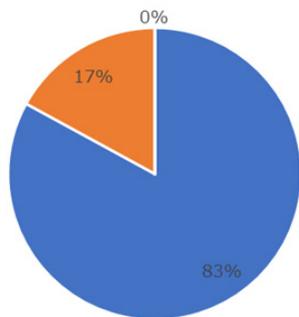
A. 電子的な資料提出



■ A. 全ての文書で可能 ■ B. 一部文書のみ可能 ■ C. 全て不可

④開始前の院内部署との調整

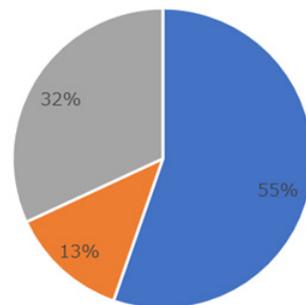
A. リモート実施が可能か？



■ A. 全てで可能 ■ B. 一部のみ可能 ■ C. 全て不可

⑤IRBでの継続・有害事象審査

A. 電子的な資料提出



■ A. 全ての文書で可能 ■ B. 一部文書のみ可能 ■ C. 全て不可

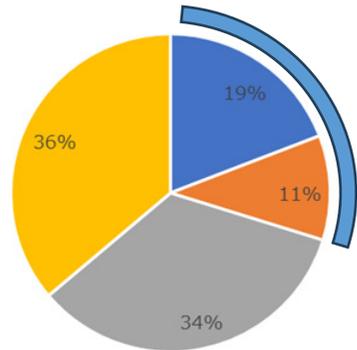
- ・ アンケート回答施設の 31/47は治験活性化協議会参加施設
- ・ ②IRBへの新規資料提出、③治験契約、⑤IRBでの継続・有害事象審査などの書類のやり取りが主な業務でも、完全に電子的なやり取りで可能な施設は半数にとどまる。
- ・ ③の治験契約については電子的に可能な施設は20%程度

C-1-3 治験の電子化 医療機関アンケート 医療機関アンケート②

2). 治験業務の電子化

① リモートSDVシステム

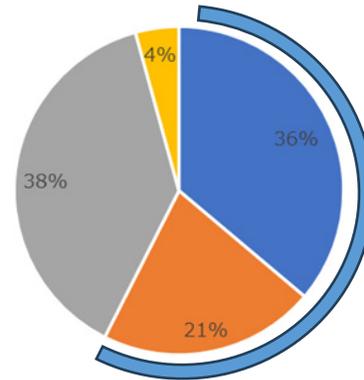
A. 導入状況



■ A. 導入済み ■ B. 導入予定 ■ C. 検討中 ■ D. 導入しない

② 必須文書の電子的保管

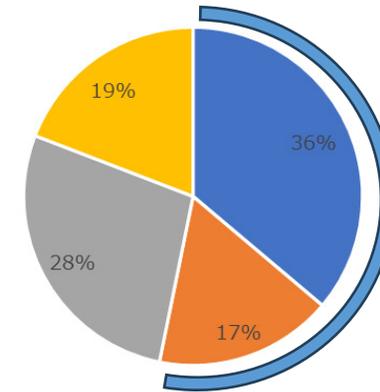
A. 導入状況



■ A. 導入済み ■ B. 導入予定 ■ C. 検討中 ■ D. 導入しない

③ 必須文書のリモート閲覧システム

A. 導入状況



■ A. 導入済み ■ B. 導入予定 ■ C. 検討中 ■ D. 導入しない

- ・ ① リモートSDVが可能な施設は19%に止まり、導入の予定が無い施設も36%あった。
- ・ 理由としては診療情報に対するセキュリティの懸念が多く挙げられており、一部費用などの問題が指摘された。
- ・ 導入予定・検討中の45%の内 57%が導入時期未定と回答、5年以内で大きく普及が進む状況にはない。
- ・ ② 必須文書は36%が電子化されており、ほぼ同数で③ リモート閲覧が可能である。
- ・ リモートSDVに比べて高い理由はこれらには基本的に診療情報が含まれないことが影響している可能性がある。

C-1-3 治験の電子化 医療機関アンケート まとめ

1) 治験文書・手続きの電子化状況

- 資料の電子的な授受に関しては、70%（母数をグローバル企業に限ればほぼ100%と想定される）の治験依頼者が電子的な提供が可能な体制を整えている
- 医療機関側では電子的に可能と回答した割合は19%（契約）～55%（継続・安全性）と、治験を多く実施している医療機関であっても低く、**医療機関と依頼者側でギャップがある**

2) 治験業務の電子化

- ①リモートSDVが可能な施設は19%に止まり、導入予定が無い施設も36%あった。理由としては**診療情報に対するセキュリティの懸念**が多く挙げられており、一部費用などの問題が指摘された。導入予定・検討中の45%の内57%が導入時期未定と回答しており、**5年以内で大きく普及が進む状況にはない**ことが示唆された。
- ②必須文書は36%が電子化されており、ほぼ同数で③リモート閲覧が可能であり、**電子的な保管や必須文書の閲覧は今後普及していく**ことが示唆された。

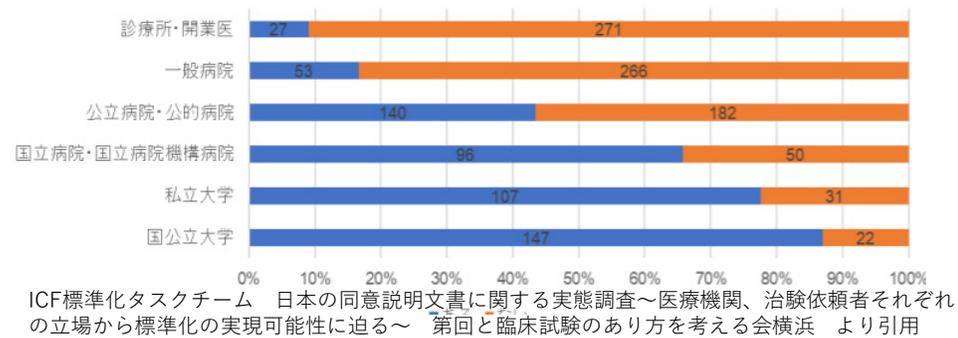
その他（インタビューなどより）

- SMO施設ではCRBと併せて電子化が進んでいるが**施設（クリニック）内では紙カルテが残っているところが1/3程度ある**と考えられた。
- 健康・医療・介護情報利活用検討会医療情報ネットワークの基盤に関するWGによると、電子カルテの一般診療所での普及率は2020年で49.9%、一般病院で57.2%であった。
 - 電子化（IRB申請・文書保管）はかなり遅れていると思われる
 - システム導入コストが高く、Central IRBとのセットでない**と導入は進まない可能性がある。

C-1-4.施設版ICF作成の負担

- 施設毎ICFを作成する機会が多い
 - J-GCP 第9条「治験の依頼をしようとする者は、治験責任医師となるべき者に対して、第50条第1項の規定により説明を行うために用いられる文書の作成を依頼しなければならない。」→ICH GCPには規定なし

2.1 同意説明文書の施設版雛形がありますか



- 標準→施設版への載せ替え作業に多くの時間を要している（1割の医療機関で10時間以上かかっている）
- R&DHCよりICF共通テンプレートが公開
- 医療機関側、製薬企業側（グローバルSOP）両方に導入に関する壁がまだ存在している。
- 2023年度から製薬協にてタスクフォースを設置し検討を開始

C-1-5.施設側とCRAの役割分担

- R&D HCにて「～CRC/CRAが考える臨床試験業務別Role & Responsibility～」として発表

CRC/CRAが考える臨床試験業務別 Role & Responsibility

Task	R&R	Task	R&R
① 治験実施状況報告書の作成	PI	⑭ Visit毎の検査キットのセット	依頼者
② ワークシートのテンプレート作成	整理後廃止*	⑮ ヘルプデスクやベンダーサポートへの問い合わせ（アクセス権取得、使用方法の問い合わせ等）	PI
③ ワークシートの施設版作成	整理後廃止*	⑯ 院内関連部署に対する説明および調整	PI
④ Delegation Logの作成	PI	⑰ 新規依頼申請時のIRBでの説明	PI/SI
⑤ 原資料(データ)を特定する文書の作成	PI	⑱ スタートアップミーティングの開催調整	PI
⑥ 併用禁止薬一覧(一般名のリスト)の作成	整理後廃止*	⑲ スタートアップミーティングでの試験概要の説明	CRA
⑦ 併用禁止薬一覧(施設版)のカスタマイズ	整理後廃止*	⑳ スタートアップミーティングでの院内手順の説明	PI/CRC
⑧ 症例ファイル(見本)の作成	整理後廃止*	㉑ PI/SIへのGCPトレーニングのサポート	整理後廃止*
⑨ 施設版ICFの作成	PI	㉒ PI/SIへの試験特有(EDC等)のトレーニングのサポート	整理後廃止*
⑩ 英語版履歴書の作成	PI/SI	㉓ 院内スタッフに対するALCOA実践の働きかけ	PI
⑪ PIの署名(又は捺印)	PI	㉔ 逸脱に対する再発防止策の検討	PI/SI
⑫ ICF(製本版)の作成・提供	整理後廃止*	㉕ 逸脱再発防止策の働きかけ	PI
⑬ 検査キットの数量と有効期限の管理	医療機関		

PI: Principal Investigator
SI: Sub Investigator

※整理したうえで廃止していく項目

Task ①～⑭については「第16回CRCと臨床試験のあり方を考える会2016 in 大宮 共催セミナー2:医療機関と治験依頼者の分業と連携」のTaskを参考とした。

Task (番外編)	R&R
⑯ CRF記載内容の確認(ダブルチェック)	CRC/CRA
⑰ 治験終了後のCRFデータの入手	PI
⑱ 原資料へのリアルタイムな記載	PI/SI
⑲ 試験進捗状況や逸脱事例などの情報共有	依頼者/CRA
⑳ 試験開始時の役割分担の協議	PI/CRC/CRA
㉑ 緊急連絡先の確認	依頼者
㉒ CRAによるクエリー回答へのサポート	整理後廃止*
㉓ PIファイルの管理	PI

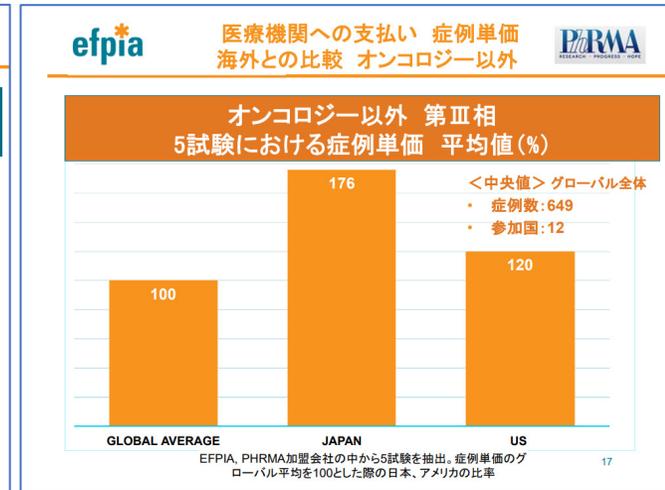
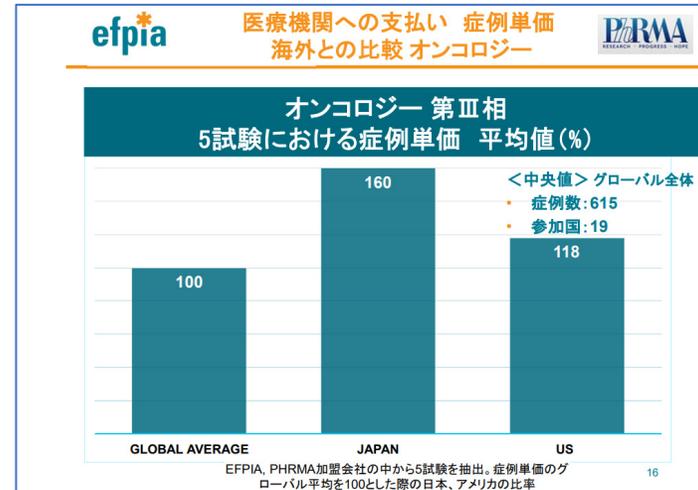
PI: Principal investigator
SI: Sub Investigator
※整理したうえで廃止していく項目

C-2. 治験のCost：医療機関費用

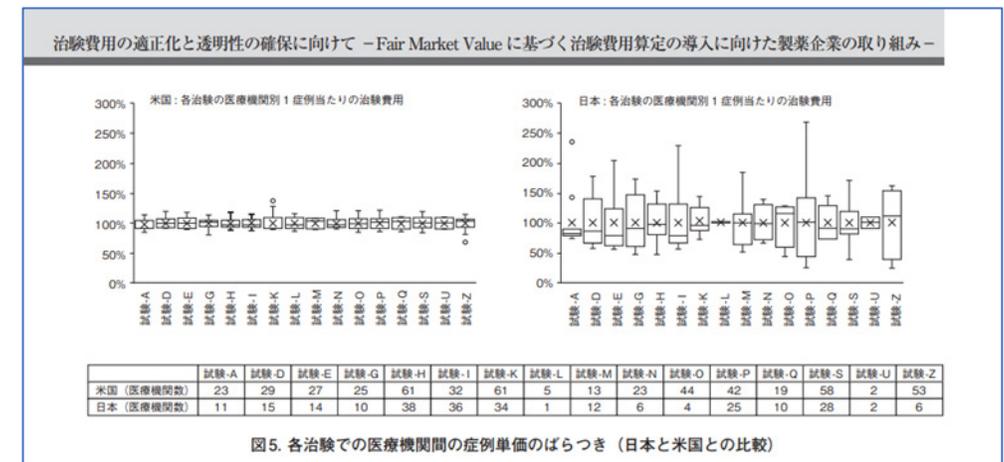
日本の治験コストの問題点

- 症例単価が高い
 - インタビューでも
 - 世界標準に比べて高い
 - ただし・・・質は良いので適正化で競争力につながるとのコメントもあり
- バラつきが大きく・不透明
 - ポイント表は日本独自のシステム
 - 施設毎に、SMO費用、係数などが異なり大きくばらつく
 - グローバルに対して、費用算定の説明が困難な場合がある

⇒ Fair Market Valueに基づくベンチマーク型コスト算定の導入が課題となっている。

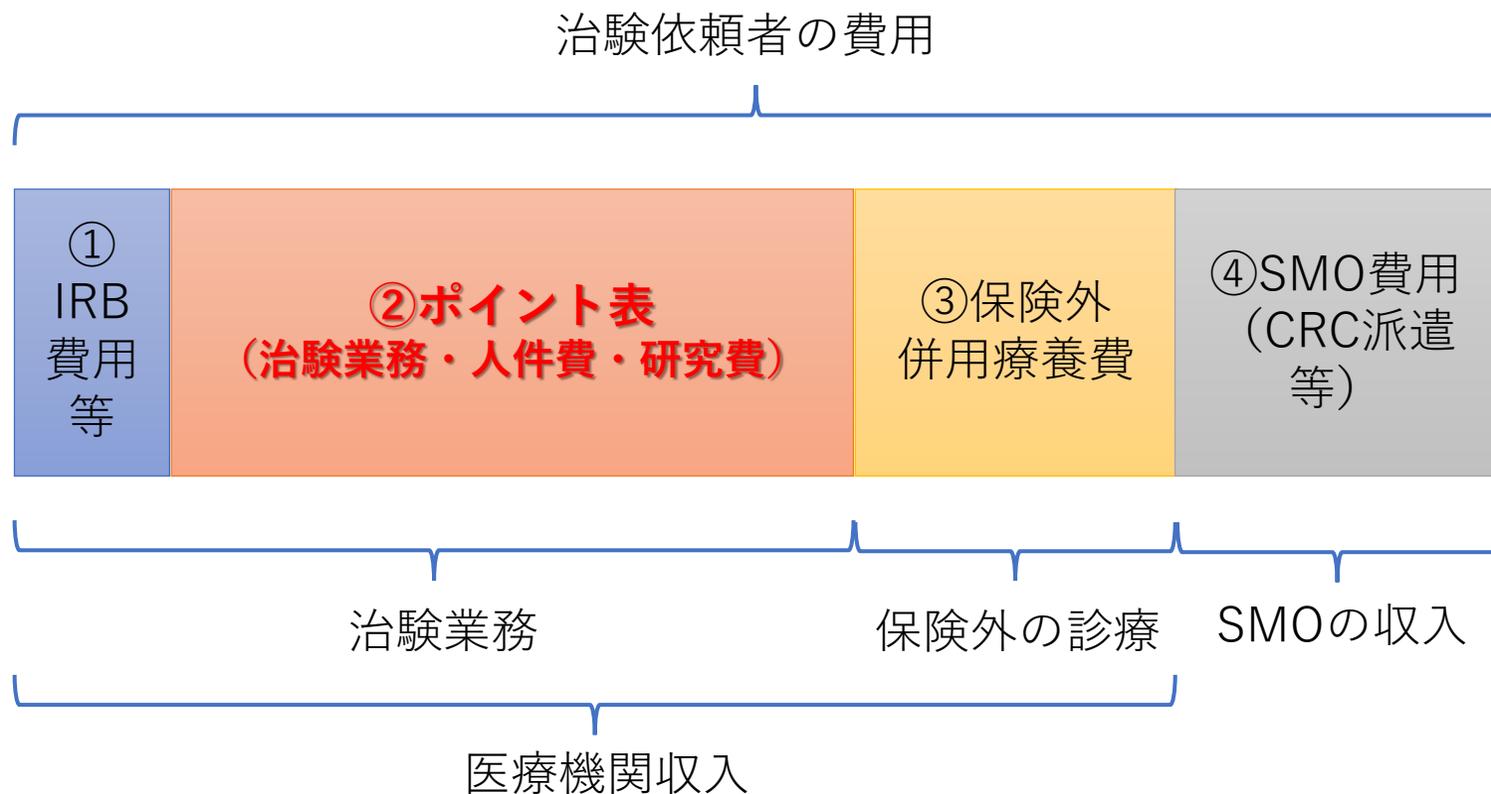


第20回 CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2020 in NAGASAKI グローバル試験から排除されないために～コスト意識が日本の治験を活性化する～ より引用



治験費用の適正化と透明性の確保に向けてー日本でのベンチマーク型コスト算定の実施経験と今後の展望ー Clinical Research Professionals No.86・87 2021年より引用

日本の治験費用の構成と指摘されている問題点



指摘されている問題点

①②：施設毎にポイント表・係数などが異なっており、設定根拠が統一されていない。

③：施設毎に保険外併用療法として請求範囲が異なり統一基準が無い。

全体：支払いが実績ベースになっていない（治験中止などで実施していない業務に支払われる場合や、逆に延長した場合に支払われない場合がある）

Fair Market Valueに基づくベンチマーク型コスト算定とは？

Fair Market Value (CFR定義) 「適切に情報が開示され、当事者間で独立性や競争性が十分に確保された条件の下、買い手と売り手との間で誠実な交渉の結果としてもたらされた、市場価格に基づく価格」

• ベンチマーク

- 当該地域のベンチマーク（実勢価格）をサービスプロバイダーが作成
 - ベンチマークに基づき施設との費用算定・交渉を行う
- **価格水準（値付け）に対する納得感**

• タスクベース

- プロトコルで規定される、業務に対して単価を設定
 - 業務量が直接的に費用に反映され、複雑なデザインでも対応可能
- **費用見積もりに対する納得感**

• Visit単価

- 症例ごとではなく、Visit毎に単価算定し、費用請求・支払い
 - EDCと連動することによって自動化が可能
- **支払いに対する納得感**

⇒ 本来、医療機関・治験依頼者の双方がsite costに対して納得感が得られる方法

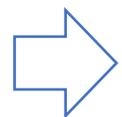
ポイント表との比較

ポイント表

- **価格水準**
 - ポイント表（施設毎カスタマイズ）
 - 係数などで施設間でばらつく
- **費用見積もり**
 - 予測される治験期間での症例単位
 - 保外費等の適応範囲が異なる
- **支払い**
 - 症例単位概算払い（施設で異なる）
- **運用**
 - 日本独自のシステム
 - 国内で広く普及
 - 簡便

FMVに戻づくベンチマークコスト

- **価格水準**
 - ベンチマーク（地域の基準価格）
 - 施設間でのばらつきは少ない
- **費用見積もり**
 - visit単位
 - 保外費等の適応範囲は同様？
- **支払い**
 - visit単位での実績払い
- **運用**
 - 海外では広く普及
 - 国内ではテストケースのみ
 - 複雑でありシステム導入が必要



良いことづくめのように見えるが、実際には日本では現時点であまり普及していない

C-2-1.FMV/BMCの現状：調査結果① 文献調査・アンケート調査

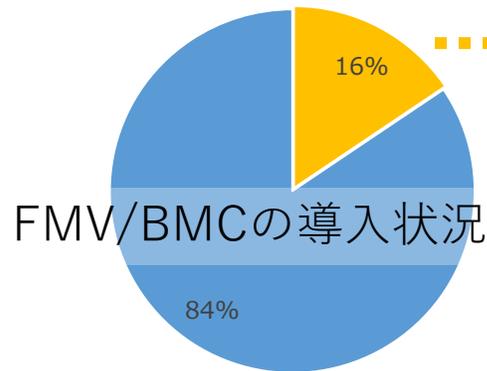
文献調査：FMV/BMCの海外導入状況

海外に拠点を持つ15社中13社が海外ではFMVに基づくベンチマーク型コスト算定（FMV/BMC）を用いている（残り2社はCRO外注のため把握せずと回答）

→ほぼ100%と考えられる

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会タスクフォース4（TF4）：「我が国における適正な治験費用の実現に向けて～Fair Market Value に基づいた治験費用算定プロセス～（治験依頼者向け説明資料）」に関するQ&A 2020年4月 臨床評価部会内資料, 2020.

アンケート調査①：FMV/BMCの国内導入状況



- A. 全治験で導入、すべての参加施設
- B. 全治験で導入、一部施設のみ（ベンチマークとポイント表が混在）
- C. 一部治験で導入、すべての参加施設（ベンチマーク施設のみ）
- D. 一部治験で導入、一部の施設のみ（ベンチマークとポイント表が混在）
- E. 実施していない。

	D.一部治験で導入・一部施設のみ
外資系	36% (5/14社)
内資系	6% (2/31社)

FMV/BMCの国内実施状況（アンケート結果）

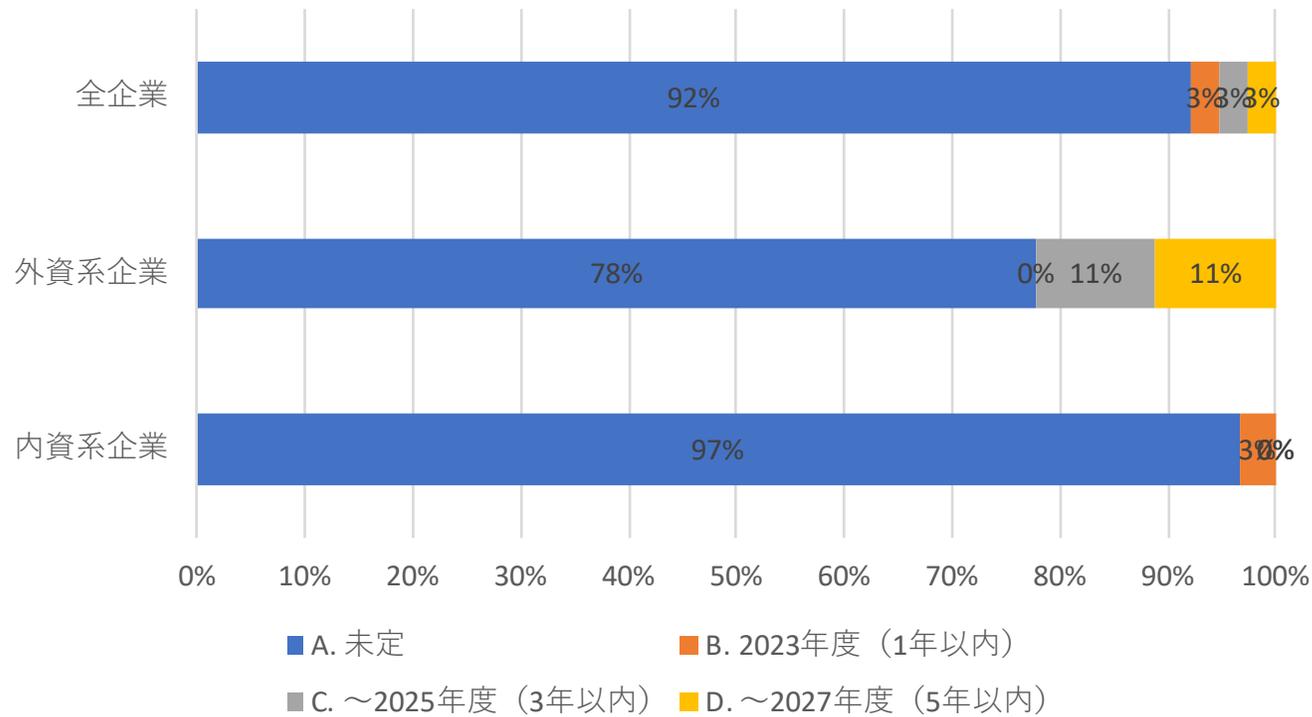
	2019	2020	2021	2022
企業数	0	1	3	7
試験数	0	2	5	11
施設数	0	4	17	45

FMV/BMCは2020年から国内導入が開始されているが外資系を中心に7社に止まっている。

C-2-1.FMV/BMCの現状：調査結果②

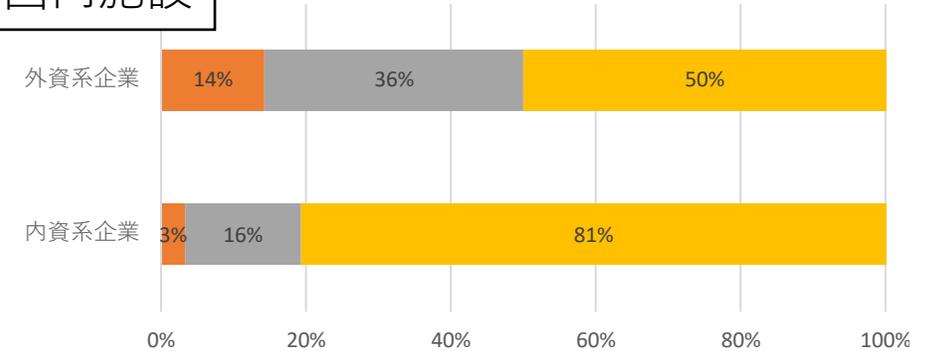
文献調査・アンケート調査

アンケート調査②今後の導入予定

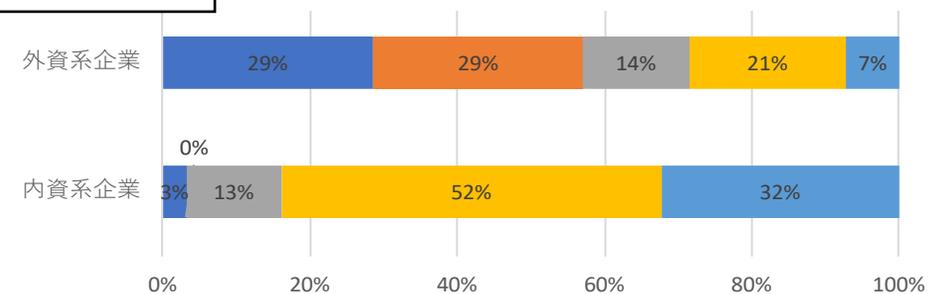


アンケート調査③施設選定基準に用いるか？

国内施設



海外施設



- ・内資系を中心に検討が進んでいない企業が多い
- ・海外と国内施設に対してはFMV/BMCの取り扱いが異なる
- ・全体として外資系企業の方が導入が進み、必須条件とする割合が高い
- EBP (emerging biopharma companies) はどう考えるか？

- A. ベンチマークコスト導入は選定の必須条件とする
- B. 選定基準の一部とする
- C. 選定基準としては用いない
- D. 未検討
- E. 該当なし (海外では治験を実施していない)

C-2-2.FMV/BMC導入の課題 調査結果③ 医療機関インタビュー

• 価格水準

- 日本におけるベンチマークとは？（結局はポイント表と同じでは？）
- 適正価格の判断が付かない（依頼者側の言い値？）
- 高難度・高品質の治験を提供する医療機関は評価されるのか？

• 見積もり

- 複雑なため医療機関側の導入コストが高い
- 保外費の取り扱いによっては、治験用検査の手間が評価されない

• 支払い

- 算定や運用・確認が煩雑であり、事務方が対応できない。
- 依頼者側の導入状況がばらつくポイント表と混在→さらに煩雑化するのでは？

• 適応範囲

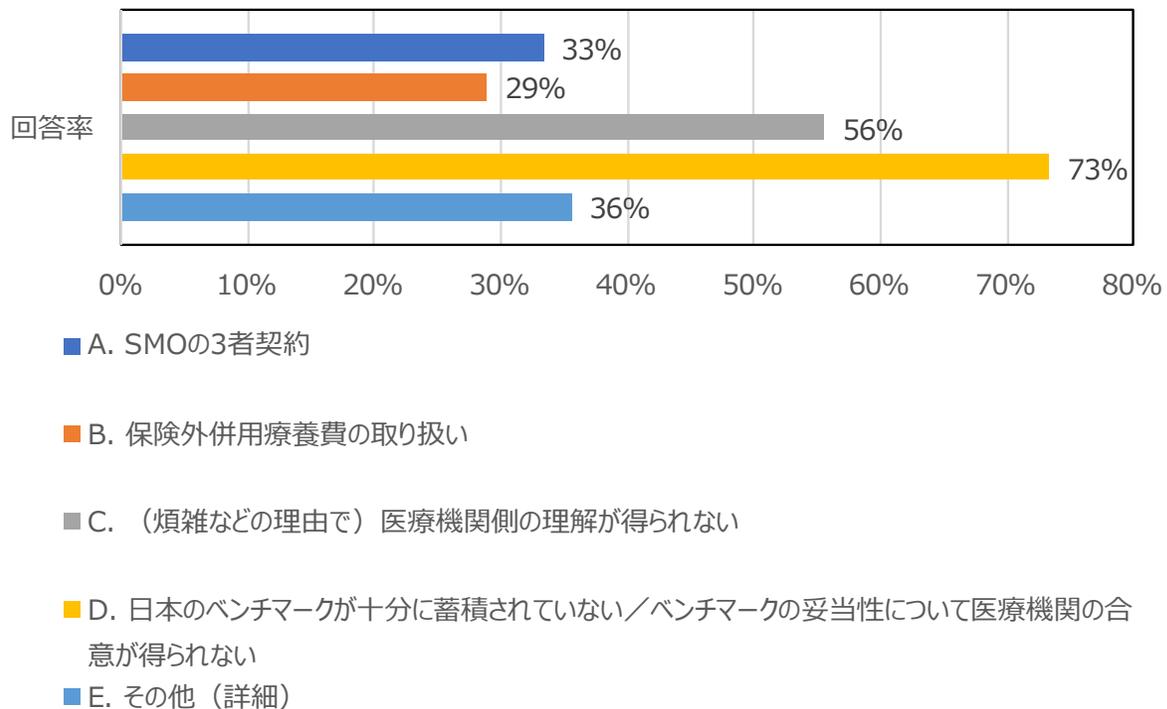
- SMO/IRB/管理費用などポイント表の外にある費用の反映をどうするのか？



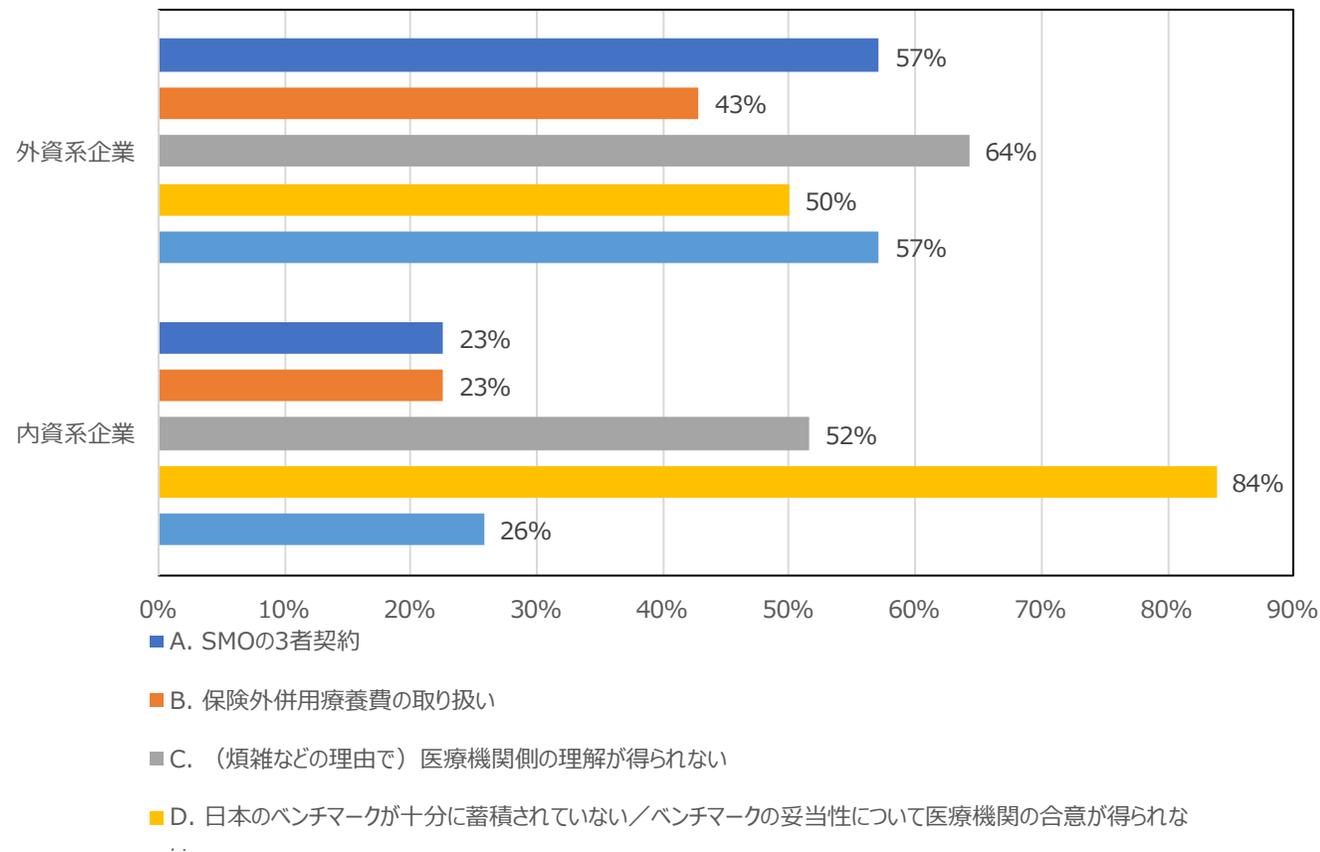
上記の懸念に対応して、特に病院管理者の理解を得ることが大事だと思われる。

C-2-2.FMV/BMC導入の課題 調査結果④ 文献調査・アンケート調査

アンケート調査④FMV/BMCの導入障壁



アンケート調査⑤FMV/BMCの導入障壁 (内外資比較)



全体としては、FMV/BMCに関して「データの蓄積/医療機関の合意」が障壁と考えられている。
外資系では、医療機関側の合意、SMOとの3者契約などが指摘されている。

C-2.自由コメントから

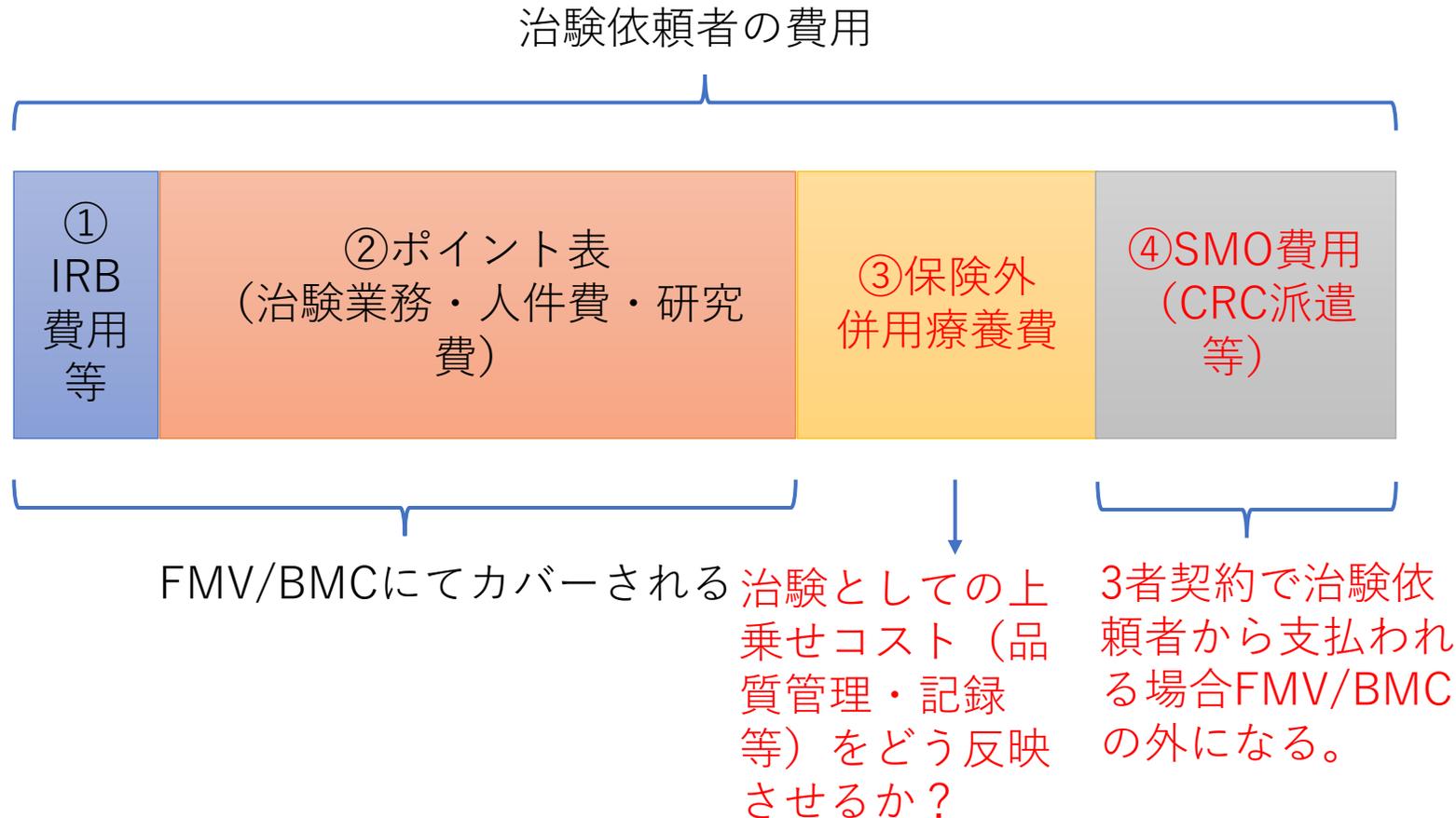
- 海外拠点からの指摘事項

- -海外ではFMV/BMCが標準になっており「なぜ導入していないか？説明を求められた」「いつGlobalから拒絶されても不思議ではない」とのコメントがあり海外からは理解されにくい現状がありそう。
- 一方で、ポイント表を理由に日本での試験を実施しない判断がされたとのコメントはなかった。
- 費用全体については、グローバル平均よりは高いとの指摘が散見された。

- FMV/BMC導入障壁（その他）

- 導入に関してリソース確保や費用対効果について難しいとの意見があった。
- 一部に産官学連携での検討や、通知などを期待するコメントがあり。
- 全体的には未検討とのコメントが多く、検討が進んでいない状況が見て取れた。

FMV/BMCの導入



保険外併用療法、SMO費用は日本独自ルールであり、FMV/BMCでどう取り扱うかは今後の課題

C-2.治験のCost:医療機関費用 まとめ

- FMV/BMCの導入は外資系企業の方がすすんでいるが、テストケースが2020年度から始まっている段階であり、92%の企業が具体的な導入検討段階に入っていない。
- 施設選定基準にするかについては、国内では必須とするところはなく、一部でも考慮する企業も少なかった。内資系企業を中心に取り扱いが未定の回答が多く、現時点では国内においては、FMV/BMCの導入が施設選定の際に重要視はされていないと考えられた。
- FMV/BMC導入障壁については、医療機関側の理解がもっとも大きな理由であり、外資系企業では日本独自のシステムである、SMOの3者契約、保険外併用療法の取り扱いを障壁と考えている割合が高かった。

C-3. 治験のSpeed

1施設当たりの症例登録数の違い・・・

- ・インタビューでは、企業/疾患領域によってかなり印象が異なる。
- ・既存資料を提供いただき一部再集計を行ったうえで比較検討した

文献調査①：国別 施設登録数中央値（人/施設）

	全期間（2011-2020）	2017-2020
日本	3.5	4.3
米国	3.3	3.9
欧州	3.5	4.2
韓国	5.0	5.3
中国	6.2	4.5

（R&D Head Club調査資料を改変）（人/施設）

* 期間は治験の開始年度

* 疾患は全領域・全Phaseが含まれOncologyは年度ごとに19.6%～25.3%と最も多かった。

文献調査②国別 施設登録数 平均値(中央値)

	Oncology	Non oncology
日本	3.6 (3.0)	3.6 (2.5)
米国	3.1 (2.3)	4.6 (3.0)
欧州(1)	4.0 (3.0)	5.5 (3.4)
欧州(2)	4.2 (3.0)	9.3 (4.2)
韓国	7.6 (5.5)	7.3 (4.7)
中国	4.3 (4.3)	16.9 (17.0)

（EFPIA/PhRMAの元データを再集計）（人/施設）

*2012-18年にfirst site activationされた試験

*欧州(1)：G7加盟の独・仏・伊

*欧州(2)：2023年時点EU加盟27か国

- ・日米欧について、施設当たりの登録症例数には顕著な違いは認められなかった。
 - *ただし、最近の海外CROレポートではCovid19下で米国施設の登録数の増加が示唆されている。
- ・時系列データでは、日本の登録数は2017-20では増加傾向にあった。
- ・韓国は施設当たり登録数が多く、患者の集約化などが影響していると示唆された。
- ・製薬協などが継続的にサーベイを実施しており、その結果をモニタリングして行くことが重要と考えられる。

治験のQuality

EFPIA/PhRMAの調査では治験のQualityの指標として、期間内に入力されたデータ割合（上位20か国で日本が最も良い）、期間内に回答されたQuery割合（同 中位）、1例当たりのMajor逸脱数（同 上位3位）/Minor逸脱数（同 最も少ない）と2018年度時点でよいQualityと考えられると指摘がされている

「新たな治験活性化5か年計画の中間見直しに関する検討会」の報告（2010年）においても、「治験実施計画書遵守という指標から見るとわが国の治験の質には大きな問題は見られずしたがって、“質”については現在のレベルを維持することで十分である。」とされている。

- 治験依頼者側へのインタビューにおいても、治験のQualityについては問題があるとの指摘はなく、むしろ文献などと同様に、治験のQualityは諸外国に比して高いとの意見が多かった。
- 上記から、日本の治験Qualityについては大きな問題は現時点ではないと考えられたため、本研究では、Qualityに関しては上記文献の参照に止めて、これ以上の調査は実施しないこととした。

日本の治験のパフォーマンス

限定的な調査結果からですが…

- Quality ○→○：以前から質は高い、悪化を示唆するデータも無し
- Speed △→○？：疾患領域によるが回復傾向を示唆するデータあり
ただし、アドバンテージにはなっていない
- Cost ×→×：世界標準からは高め、かつ不透明との評価

第23回CRCあり方会議で示された、PhRMA/EFPIAのフォローアップ調査でも同様に、Qualityは維持、Speedは改善傾向であることが報告された。

CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2023年9月／PhRMA/EFPIA Japan共催セミナー
https://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2023/10/phrma_efpiajapan_seminar2023-01.pdf

efpia 調査結果のまとめ (2017年 vs 2022年) PhRMA RESEARCH PROGRESS HOPE

カテゴリー	評価指標	日本の数字の変化	日本の立ち位置の変化	2022年 相対評価 (対他国)	総合評価
Quality	EDCの入力コンプライアンス	↑	→	○	△
	Queryの回答コンプライアンス	→	→	△	
	重大な逸脱数	↓	→	○	
Speed	症例数/施設/月	↑	↑	△	
	症例数/施設	↑	↑	△	
	各国の選定～施設Open/同意取得の期間	-	-	◎	
Cost	モニタリング報告書数/施設	↑	→	×	
	IRB数/施設数	-	-	△	
	CRAの担当施設数	→	→	×	
	各国で100例の登録に必要な施設数及びCRA数	↑	↑	△	

データから見た日本の現状

- 各項目を「◎、○、△、×」の4段階で評価した結果は上記の通りであり、総合評価は「△」である
- 2017年と比較して、全体的に改善傾向は見られたが、まだ競争優位性が高い状態ではない
- 参加国の決定にはSpeed、Costが重要視されるが、日本で治験を実施したいと思わせる状態にするには、更に生産性を上げ、グローバルとの競争力を向上させる必要がある

全体のまとめ

- 治験のCost, Speed, Qualityについては、Qualityは従前から問題なく、Speedは改善傾向にあるが、Costについてはいくつかの課題がある。
- Costの問題としては、Central IRB・医療機関側の治験DXの遅れ、一部規制要件の違いに起因する治験依頼者側の事務作業量の増加がcostを海外に比べて押し上げている。
- 医療機関費用に関しては、海外では一般的に用いられているFMV/BMCが日本ではまだテスト導入段階にある。
- Costを改善するKey Factorとしては、Central IRBの導入によって、集約化と治験の電子化を同時に進めることが、事務作業量の低減と電子化システムの導入コストの低減には有効である可能性がある

個人的な感想

ドラックラグ→ 日本の施設が国際共同治験に参加できるまでに試験の質のレベルアップにて解消
ドラックロス→ レベルを維持したままより効率性を高め、事務作業・手続もGlobal Standardに準拠

日本が今後取るべき施策（私見）

- 「Central IRBの普及」
 - 「治験DXの推進、事務作業の集約化・効率化」
 - 「医療機関・依頼者両方のコストの削減」
が問題解決に資する可能性？
- FMVに基づくベンチマーク型コスト算定の導入
 - Global Standardであり、今後は国内施設の選定にも影響が出始める懸念がある？

日本に支社の無い、Emerging Bio Pharma(EBP)が開発の中心となる中で、Global Standardから外れる日本が治験実施地域に選ばれなくなる（ドラックロス）懸念



本研究班では、各医療機関、臨床評価部会、R&D Headclubおよび関連団体に多大なる協力を頂き感謝します。

パイが小さくなっていく中で、ステークホルダーが協力してパイを大きくする一助になればと考え実施しましたので、本研究班の成果を是非ご参照・ご活用いただければ幸いです。