

治験の更なる効率化（エコシステム）について

第9回 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会

令和6年3月21日

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

背景（治験エコシステム）

- 日本の治験環境については、これまで、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」（平成24年3月30日 文部科学省・厚生労働省）、「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について（2019年版）とりまとめ」（令和元年12月6日 厚生労働省）等に基づき、その改善に向けた取り組みが行われてきたが、現在でも海外と比べると実施しにくい側面があると言われている。
- また、近年、分散型治験やプラットフォーム型治験など、新たな形態の治験が行われるようになっており、被験者の保護及び治験の科学的な質の確保を前提としつつ、また、現在、改定作業中のICH-E6（R3）の動向にも留意しつつ環境変化に対応した規制のあり方を検討する必要がある。
- 令和4年度厚生労働科学特別研究事業「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」（研究代表者：国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門長 佐藤暁洋）において、日本の治験環境については、海外と比較して、データ入力や逸脱等のクオリティや、被験者登録数のスピードにおいては海外と大きな違いはないが、コスト面での違いが大きいことが指摘されており、これを解決するために、
 - ① 中央IRBの普及
 - ② 治験実施の更なる合理化
 - ③ 治験費用の算定方法の合理化が必要である提言されている。
- また、厚労省が製薬企業やCRO等に対して行ったヒアリングにおいても、同様の点が指摘されており、これらの課題について対応策を検討したい。

治験エコシステム導入のイメージ

- ① 中央IRBの普及
- ② 治験実施の更なる合理化
- ③ 治験費用の算定方法の合理化 等



治験エコシステムの導入

治験エコシステムとは、国民にいち早く治療薬を届けるため、製薬企業、医療機関、規制当局、被験者等あらゆるステイクホルダーが協力して効率的に治験を行うシステムである。

臨床試験の倫理審査に係る日米欧の状況

- EUでは法令に基づいて中央IRBのみにより運用。
- 米国は、過去には施設IRBを基本としてきたが、実際の運用では、中央IRBが普及している。

	日本	米国	EU
倫理審査の形式	施設IRB又は中央IRB	施設IRB又は中央IRB	中央IRB等
ガイダンス等	<ul style="list-style-type: none"> 特になし（平成20年のGCP省令改正により医療機関毎のIRB設置原則が廃止） 	<ul style="list-style-type: none"> 中央IRBの利用を促進するため、2006年にFDAガイダンスが策定された（法的拘束力はなく、推奨事項をとりまとめたもの）。 NIHが資金提供する臨床試験については単一IRBによる審査を求めるNIHガイダンスが2016年に公表された。 	<ul style="list-style-type: none"> EU指令による規定（Directive 2001/20/EC）において加盟国毎に1つの意見となる手続きとするよう定められている。
運用実態	<ul style="list-style-type: none"> 国立病院機構やクリニックを中心に利用が進んでいるが、大病院等では十分に普及していない。 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> EU加盟国ごとに一つの倫理委員会の承認と当局の許可があれば、試験開始可能 少数の倫理委員会（例えば、フランスは39委員会、英国は87委員会） 申請者は倫理委員会を自由に選ぶことはできない（例えば、フランスは審査を受ける委員会はくじ引きで決まる）

日本で中央IRBが普及しない要因

- 日本で中央IRBが普及しない要因としては、医療機関にとっては、中央IRBによるメリットを受けにくくデメリットが多いことが指摘されている。
- 具体的には次のような点がある。
 - 中央IRBの審査の質への不安
 - 自施設の治験事務局は継続することから、コストメリットがない
 - IRB審査料収入が減少する
 - 中央IRBごとに申請手続きが異なるため、かえって手間が増える
 - 施設追加のたびにIRB審査が必要として運用されている場合がある（メリットにつながらない）
 - 施設ごとにICFを作成するが多い
 - 自施設の治験継続可否の判断が中央IRBではできないのではないかという懸念

治験費用のポイント制について

別表 1

臨床試験研究経費ポイント算出表

個々の治験について、要素毎に該当するポイントを求め、そのポイントを合計したものをその試験のポイント数とする。

- 治験費用の算出方法については、日本では、国立病院機構が受託研究費算定要領（右図抜粋。いわゆるポイント表。）を策定しており、国立病院機構以外の病院においても多くが同様のポイント表を準備している。
- 一方、ポイント表に基づく治験費用の算出方法については、日本独自のシステムであり、施設ごとにポイントのつけ方、項目、係数、SMO費用などが異なり、大きくばらつきが生じ透明性に欠けるといった意見があり、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と指摘されている。
- また、ポイント表の概念が導入された時代と比べて、治験の複雑性が大きく変化し、新しいモダリティ等の治験や複雑な治験ではポイント表の換算が困難である。さらに、訪問診療、オンライン診療、サテライト施設の活用などDCTを実装していくに際して、本ポイント算出表では治験費用の適正な算出ができないと指摘されている。

		ウ エ イ ト	ポイント			ポ イ ン ト 数
			I (ウエイト×1)	II (ウエイト×3)	III (ウエイト×5)	
A	対象疾患の重症度	2	軽症	中等度	重症・重篤	
B	入院・外来の別	1	外来	入院		
C	治験薬製造承認の状況	1	他の適応に国内で承認	同一適応に欧米で承認	未承認	
D	デザイン	2	オープン	単盲検	二重盲検	
E	プラセボの使用	3	使用			
F	併用薬の使用	1	同効薬でも不変使用可	同効薬のみ禁止	全面禁止	
G	治験薬の投与経路	1	内用・外用	皮下・筋注	静注・特殊	
H	治験薬の投与期間	3	4週間以内	5～24週	25～52週	
I	被験者層	1	成人	小児、成人（高齢者、肝、腎障害等合併有）	乳児、新生児	
J	被験者の選出（適格+除外基準数）	1	19以下	20～29	30以上	
K	チェックポイントの経過観察回数	2	4以下	5～9	10以上	
L	臨床症状観察項目数	1	4以下	5～9	10以上	
M	一般的検査+非侵襲的機能検査及び画像診断項目数	1	49以下	50～99	100以上	
N	侵襲的機能検査及び画像診断回数	3	×回数			

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

- プロトコールで規定される、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

治験実施の煩雑さ

欧米と比較して、日本の治験実施は以下のような点で煩雑であると指摘されている。

- **科学的・倫理的な影響がない軽微な変更についても審議が必要として運用している場合がある**：プロトコール等の変更のない、単なる実施医療機関の追加など、科学的・倫理的な影響がないものであっても、現状、IRB（治験審査委員会）での審議が必要と考えられている。
- **安全性情報に関する審議が膨大となる領域・製品がある**：治験依頼者が知り得た治験薬に係る未知の有害事象等（治験外で発生したものを含む）について、随時、実施医療機関に通知されることから、有害事象の発生件数の多い領域・製品（抗がん剤等）では、審議に要する手間が膨大となる。欧米では、責任医師が審議の要否を判断できる。また、日本では外国の同一有効成分の市販後の安全性情報も含まれるが、欧米では、治験依頼者が治験実施施設に通知する安全性情報は基本的に治験を情報源とするものであり、市販後の個別副作用情報については対象とならない。有害事象報告の審議を多くの委員に分担して行うことにより効率的に審議できる可能性があるが、IRBの成立要件が過半数の委員出席とされていることから、効率化に限りがある。
- **同意説明文書（ICF）の様式が医療機関ごと・依頼者ごとに異なる**：基本的にはICFは依頼者が原案を作成するため、依頼者によって様式が異なる。また、実際にICFを使用するのは医療機関であることから、医療機関様式での再作成、治験責任医師、CRC、IRB委員の指摘で医療機関が使用する上で必要な修正を求める場合がある。ICF完成までに時間を要し、また、ICFはIRBの審議対象であることから、修正のたびに審議が必要となる。
- **全体的にオーバークオリティとなっている**：逸脱を起こさないことへの意識が高く、モニタリングの頻度を含め、必要以上に慎重かつ丁寧に業務が行われる結果、CRAが担当できる医療機関の数が欧米と比べて少ない。リスクに基づく体系的なモニタリングの導入が部分的であり、出口管理センターのモニタリングとなる傾向がある。また、厳しくなりすぎないように運用しようとしても、どの程度の水準であれば規制上許容されるかについて、相談する機会がないことが原因の一端でもある（実施医療機関が治験依頼者に相談すると、最も高水準な対応を求められる場合が多い）。治験申請前の事務局ヒアリング、医局ヒアリング、その他院内各部門の個別訪問等のために発生するCRAの訪問頻度の改善と医療機関とのやり取りの効率化の検討が必要である。

対応の方向性（案）

■ 中央IRBの活用促進

- 原則として中央IRBによる審査が望ましい点を文書化する方向性を含め、中央IRBの活用の促進に向けた検討を進めてはどうか。具体的には、医療関係者の意見も聴きつつ、厚生労働省・PMDA・製薬業界において検討を進めることとしてはどうか。

■ 治験費用の算定方法の合理化

- 治験費用の算定方法について、業務量や市場価格に基づいた算定（欧米ではFair Market Valueと呼ばれ、広く浸透している概念）の国内への導入の実現性を含め、医療機関・治験依頼者双方が納得感を得られる方法について必要な検討を進めることとしてはどうか。

■ 治験運用の更なる合理化

- 例えば以下のような点について、医療機関を含む関係者の意見も聴きつつ、厚生労働省・PMDA・製薬業界において検討し、要すればGCP省令の改正を含め、更なる合理化に向けた取り組みを進めてはどうか。併せてPMDAの体制強化を進めるものとする。
 - IRB審議事項の整理（通知・審議が必要な安全性情報の範囲の特定、医療機関追加の際の審議の要否、審査区分（迅速、簡易、報告）の整理等）、IRB成立要件の検討
 - ICF様式の共通化とその普及
 - 治験管理（治験計画・変更届出）の効率化
 - 治験実施において厳格に実施する必要のあること、非効率となっていることの具体的事例の洗い出しと周知（モニタリングの頻度、逸脱発生時の対応・管理の基本的な考え方の例示、電子化の推進等）
 - 分散型治験等の新たな形態の治験に対応したGCPのあり方についての検討