

治験におけるCROの役割と費用について

(植松 尚 参考委員 説明資料)

# CROについてのご説明 (治験のあり方検討会)

2005年12月15日 日本CRO協会



- ❖ 1. CROの歴史、定義、業務
- ❖ 2. CROの必要性
- ❖ 3. CRA(モニター)の業務
- ❖ 4. モニター費用について
- ❖ 5. 治験の問題点、課題、今後の予測

## ❖1. CROの歴史、定義、業務

CRO

### 欧米におけるCROの歴史

1970年代から現れる  
1980年代に入り

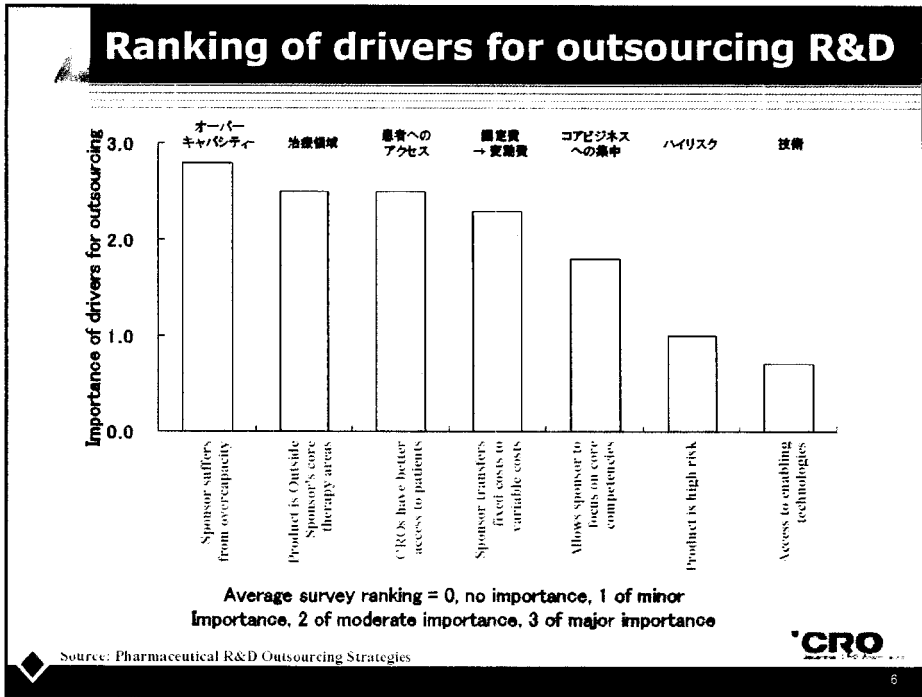
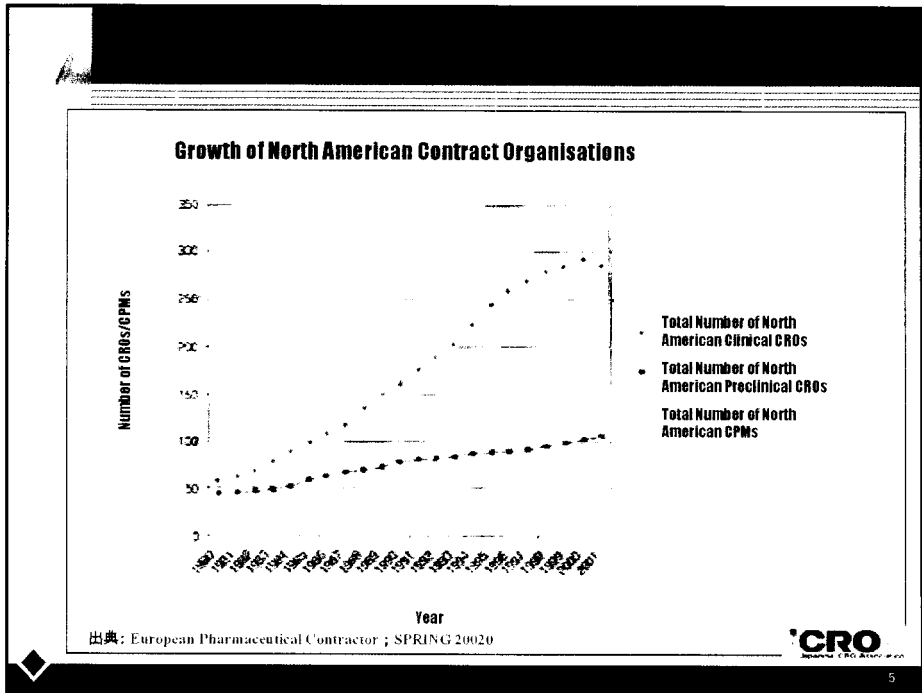
- ① バイオ技術による医薬品候補化合物の誕生
- ② 海外における日本企業の医薬品開発の志向性増大



医薬品開発受託組織体の需要増大



CRO

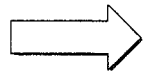


# Contract Research Organization

## CROの定義

開発業務受託機関

医薬品開発段階での臨床試験(治験)、医薬品の市販後臨床試験などに関わる業務の一部を代行、支援する企業。



いわゆる医薬品開発業務の  
アウトソーシング企業

CRO

7

1964年

ヘルシンキ宣言

1990年4月

日本・アメリカ・欧州医薬品規制調和国際会議 (ICH) 開始 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

1990年10月

GCP (旧GCP) 実施 Good Clinical Practice指針

医薬品の臨床試験の実施に関する基準

1994年日本CRO協会設立

1996年5月

ICH-GCP合意 (Step 4)

1997年3月

GCPの改訂 (答申GCP, 省令GCP) (薬事法改正、厚生省令)

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する法律が制定された。

1997年4月

医薬品機構誕生

1997年7月

医薬品・医療機器審査センター誕生

1998年4月

GCP完全実施

1998年8月

ICH-E5ガイドライン通知

海外臨床データ受け入れにおける人種要因差

2003年6月

「医師主導治験の実施基準」通知

2004年4月

「医薬品医療機器総合機構」設立

日本でのCRO  
が誕生する



CRO

8

## 業務委託に関して

A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. (ICH GCP 5.2)

A sponsor may transfer responsibility for any or all of the obligations set forth in this part to a contract research organization. (21 CFR 312.52)

治験の依頼をしようとする者は、治験の依頼及び管理に係る業務の一部を委託する場合には、次に掲げる事項を記載した文章により当該受託者との契約を締結しなければならない。(省令GCP第12条)

自ら治験を実施しようとする者又は実施医療機関は、治験の実施の準備及び管理に係る業務の一部を委託する場合には、次に掲げる事項を記載した文章により当該受託者との契約を締結しなければならない。(省令GCP第15条の8)

CRO

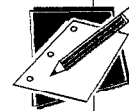
9

## CROの業務

CROの業務範囲は各CROにより異なり、その範囲は極めて広い。

### ※<基本業務>

- 1) 医薬品開発の戦略立案支援
- 2) 治験(第I相からIII相)、臨床試験に関わる支援業務
  - ・ 試験計画立案
  - ・ 医薬品機構相談の支援
  - ・ 臨床試験実施医療機関の選定と調査
  - ・ 臨床試験実施計画書作成
  - ・ 症例報告書(CRF)作成
  - ・ 臨床試験の依頼/治験審査委員会(IRB)申請業務
  - ・ 契約手続き
  - ・ モニタリング業務
  - ・ 原資料の直接閲覧(SDV)
  - ・ 医療機関へのGCP監査
  - ・ データマネジメント
  - ・ 統計解析(立案、解析の実施、解析報告書の作成)
  - ・ 総括報告書の作成



CRO

10

## CROの業務

- 3) 承認申請書、資料概要、添付資料、CTD (Common Technical Document) の作成及び申請に関わる支援業務
- 4) 市販後調査の実施に係わる支援業務
- 5) 治験国内管理人

### ※ <その他>

- \* 非臨床試験の実施
- \* 医師／医療機関情報の提供
- \* モニターの派遣
- \* 被験者募集に関する業務(広告作成、コールセンター業務)
- \* 医療機関関係者／CRCに対するGCP、臨床試験教育
- \* MR (Medical Representative、医薬情報担当者) の業務委託や派遣



CRO

11

## CROの主たる業務

### (1) モニタリング業務

新GCPと治験実施計画書を守り、治験の「質」と成績の「信頼性」を確保するための業務。

この業務を遂行する人を「CRA (臨床開発モニター)」と呼ぶ。

(必須文書の作成など細かな作業も多く、緻密な性格も求められます。)



CRO

12

## モニタリングの目的

以下のことを確認する

- ❖ 被験者の人権、安全及び福祉が保護されていること  
(GCPの目的:被験者の人権、安全及び福祉の保護)
  - ❖ 治験が最新の治験実施計画書、GCPに規程する基準を遵守して実施されていること  
(GCPの目的:治験の科学的な質の確保)
  - ❖ 治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データ等が正確かつ完全で、原資料等の治験関連記録に照らして検証できること  
(GCPの目的:治験成績の信頼性の確保)
- (省令第21条解説第1項の1)

CRO

13

## (2) データマネジメント業務

データの入力、チェック、修正、管理を通じて回収された症例報告書(CRF)のデータをデータベース化する業務です。

略してDM(データマネジメント)と言います。



## (3) 統計解析業務

生物統計学的手法を用いて、治験の結果を解析し、治験薬の有効性及び安全性を、統計学的に説明(検証)する業務。

CRO

14



## ❖ 2. CROの必要性

CRO

15

### CROへのニーズが高まる背景(国内)

医薬品開発競争の激化

新GCPにおける治験実施要件の厳格化・複雑化

治験の大型化

日本への外資系企業本格化

多種多様な臨床試験

バイオベンチャー活性化

医師主導治験(モニタリング、QA)

医療機関への人的支援(DM/統計、疫学調査)

CRO

16

## 製薬企業にとっての CRO 委託のメリット

医薬品開発のスピードアップ

エビデンス作成補助

開発コストの削減

※ マンパワーの充実  
Cost/Effectiveness

専門性(臨床領域、薬事、...)の補完

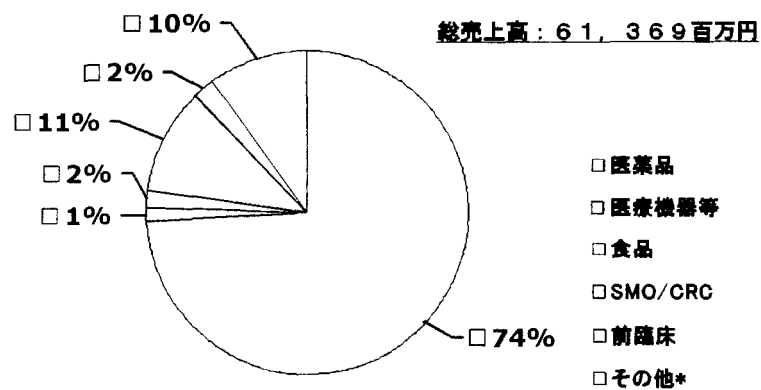
コンサルタント

中立性

CRO

17

## JCROA 日本CRO協会 2004年 会員総売上高の領域別割合



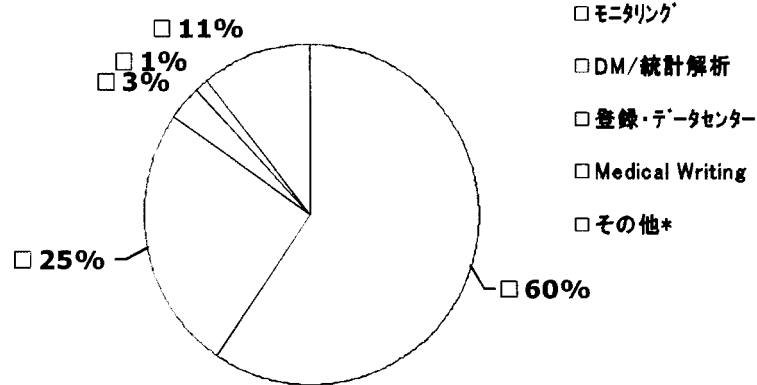
\* その他：臨床開発に関する臨床検査業務、治験国内管理人業務、教育・研修業務など

CRO

18

JCROA 日本CRO協会  
2004年 医薬品/医療機器等/食品関連合計売上高の業務別割合

売上高計：47,378百万円

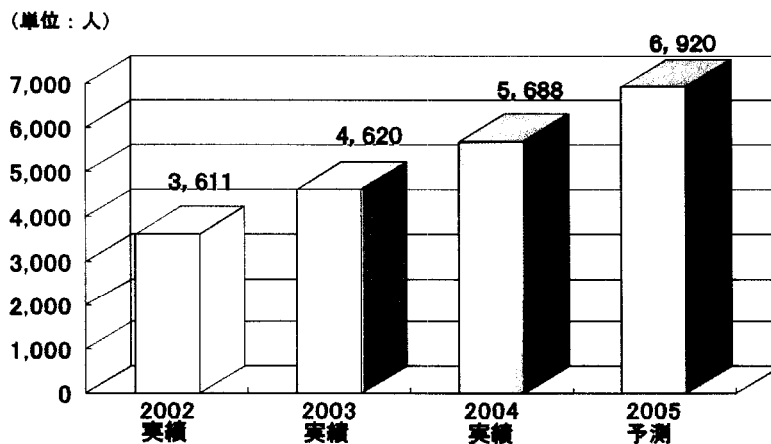


\* その他：システム開発、安全性情報開通、コンサルティング、監査、教育・研修、事務局業務など

CRO  
Contract Research Organization

19

JCROA 日本CRO協会  
会員の総従業員数の推移 注1)、2)



注1) 2005年及び2004年は会員31社、2003年は会員26社、2002年は会員25社の集計値です。  
注2) 2002年及び2003年は医薬品、医療機器等、食品、SMO/CRO及びその他の業務に係る従業員数の集計で、調剤床業務に係る従業員数は含まれておりません。

CRO  
Contract Research Organization

20

### ❖3. CRA(モニター)とは

CRO

21

#### CRAの業務内容 ①

##### 治験の準備

- 治験実施計画書の内容について理解
- 治験実施医療機関及び治験責任医師の選定

##### 各部門との協議・合意

- 治験責任医師による治験実施計画書の合意
- 治験責任医師に同意説明文書作成を依頼
- 治験審査委員会申請資料の準備

##### 治験の契約

- 治験実施医療機関との契約手続き
- 治験関係者全員に治験内容を説明
- 治験薬の交付

CRO

22

## CRAの業務内容 ②

### 治験実施状況 の調査・確認

- 被験者の登録及び治験進行状況の把握
- 被験者の選択に関する適格性の確認
- 治験実施計画書からの逸脱の確認

### 医師及び 協力者への 資料・情報提供

- GCP遵守支援
- 治験依頼者並びに医療機関からの情報交換窓口

### 有害事象への 対応

- 有害事象及び副作用について医師に確認
- 治験依頼者への報告
- 被験者の状況を把握

CRO

23

## CRAの業務内容 ③

### CRFの 回収・点検

- CRFの作成依頼及び早期回収
- CRFの点検作業を実施
- CRFの変更・修正を依頼

### 原資料などの 直接閲覧の実施

- 直接閲覧の実施日時・場所についての確認
- CRFと原資料の照合
- 直接閲覧の結果について医師に報告

### 治験の終了

- 治験薬の回収
- 必須文書の点検と確認
- 終了手続きの確認・対応

CRO

24

## モニターの要件

- ❖ 治験に関する倫理的原則を理解している
- ❖ 治験にかかわる一般的知識を有している  
(臨床試験とは何か、臨床試験の流れと手順など)
- ❖ GCP、その他の規制要件を理解し、遵守できる
- ❖ 被験者のプライバシーに関する機密を保全できる
- ❖ 治験依頼者の定めたモニタリングの手順を遵守し、モニタリングした内容を正確に記録し、報告することができる
- ❖ 原資料等の治験関連記録と症例報告書とを照合・点検することができる
- ❖ 治験依頼者と治験責任医師などとの間の円滑なコミュニケーションをとり、被験者の品質、安全性、有効性に関する正確な情報交換ができる
- ❖ 担当する治験に関する情報の内容を熟知し、治験責任医師などに説明することができる。  
治験薬の管理・取扱に関する手順書、治験薬概要書、治験実施計画書、症例報告書の様式、およびその他必要な資料・情報
- ❖ 医学、薬学、看護学、臨床検査学等を中心とする自然科学系の基礎的知識を有する。

出展：医薬品の臨床試験とCRC～これからの創薬と育薬のために；薬事日報社

CRO

25

## CRO と SMO

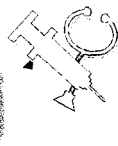
### ❖ [CRO] Contract Research Organization (開発業務受託機関)

⇒ 医薬品企業



### ❖ [SMO] Site Management Organization (治験施設支援機関)

⇒ 医療機関において臨床試験(治験)実施に関する業務の一部を受託又は代行する企業



CRC(治験コーディネータ)業務、治験事務局業務

CRO

26

## CROとSMOの関係

- ※ 絶えず両者が折衝しながら治験進行
- ※ 但し、異なる立場
  - ◆ 治験依頼者／CROは「治験の依頼・管理」
  - ◆ 実施医療機関／SMOは「治験実施」
- ※ それぞれ立場の異なるSOPを遵守して治験実施、独立性を担保



治験の両論、お互いの健全な発展が被験者の安全性確保及びデータの信頼性確保につながる。

CRO

27

## ※4. モニター費用について

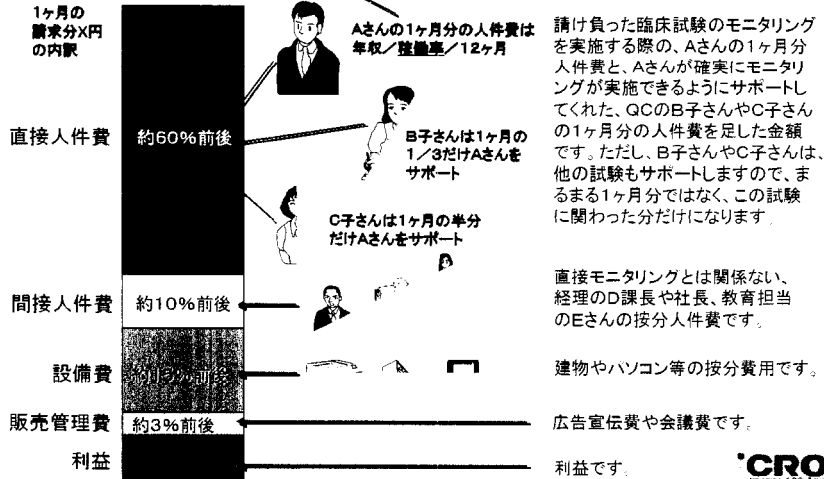
CRO

28

## モニター費用の内訳

**稼働率**  
 年収600万円のAさんの月額人件費は600/12ヶ月=50万円/月ですが、もしAさんが1ヶ月は仕事が無かったとすると、月額人件費は600/11ヶ月=54.5万円と見かけ上人件費は上がります。これは1年間の年収分を11ヶ月で稼がなければならないという考え方で、この11/12=91.7%が稼働率です。

モニターAさんの1ヶ月のモニタリング費用として請求される金額X円の内訳です。実際には金額Xは、下記のように積み上げて算出するのではなく、事業計画に基づいて算出されますので、たとえば、稼働率が計画より低下したり設備費が計画より増えたりすると、結果的に利益が圧迫されます。



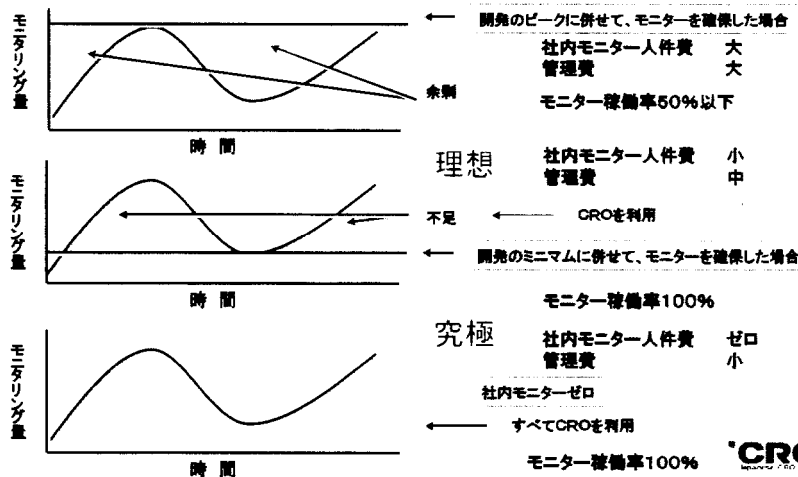
上記の比率は一般的なCROでの標準的な比率です

29

## CROと製薬会社のモニター費用の比較

CROと製薬会社では事業構造や組織構造が異なるので、単純にモニタリングにかかる費用を比較することは出来ません。

### 製薬会社がCROを使うことのメリット 固定費の変動費化



30



## 日米間のモニタリングコストの比較

### I. 試験の条件

	US	日本
相	後期第Ⅱ相	
施設	15施設	
症例	350例	
施設調査期間	0.7ヶ月	1.5ヶ月
FPI~LPO	4ヶ月	
1例の試験期間	1週間	
終了作業	1ヶ月	2ヶ月

### II. 費用の比較

	US	日本
施設調査	1	2.1
依頼契約	1	4.5
定期モニタリング	1	2.4
終了作業	1	2.3
QA	1	1.5
会議	1	1
合計	1	2.2

CRO

31

## 日米間のモニタリングコストの比較

### III. 費用に影響を及ぼす一要因

#### 訪問回数

	US	日本
施設調査	15回(1回/施設)	22回(1.5回/施設)
依頼・契約	15回(1回/施設)	90回(6回/施設)
定期モニタリング	90回(1.5回/施設/月)	150回(2.5回/施設/月)
終了手続	15回(1回/施設)	45回(3回/施設)

米国と日本に於ける臨床試験のコストの差はトータルで見ると約2.2倍であった。今回の1事例だけでは結論は出ないが、日本の臨床試験が高いと感じるのは、試験そのものにかかる手間が米国に比べて多いことが原因と考えられる。

CRO

32

## 日米治験費用の比較

	日本	海外
1症例あたり費用	314万円	219万円
医療機関	179	76
CRO	25	131
SMO	43	0
その他	67	12

社内モニター人件費含まず

製薬協ニュースレター 2005年9月 109号

CRO

33

## ❖5. 治験の問題点、課題、今後の予測

CRO

34

## モニタリングに関する日本の治験の問題点

### 治験業務

- ◆ 手続き作業が多い
- ◆ 訪問回数が多い(オーバークオリティ)
- ◆ 担当施設を多くもてない  
(日本 3~4施設/モニター、米 10~15施設/モニター)
- ◆ 医療機関の役割を負担
- ◆ 1施設当たりの実施症例数が少ない  
    ➡ 多数のモニターが必要

CRO

35

## 今後のCROの課題

GCP改訂の要請(CROの一部受託⇒全部受託へ)

治験の促進及び治験環境整備等に関する行政、関係諸団体へのサポート

グローバルスタディ/大型臨床試験への対応

バイオテック、ゲノム、再生医療など新しい分野の臨床試験への対応

IT・EDC化への対応

臨床試験費用における妥当なCROコストの検証

CRAとCRCの協調によるモニタリングの効率化の促進

CROモニターやその他のスタッフの教育研修の更なる充実

医療機器等及び食品に関わる臨床試験サポート等の拡充

CRO

36

# 日本のCROの動向と今後の予測

【現在】		→	【将来】
モニタリング	人手不足	⇒	戦略的委受託(パートナーシップ) 経験モニター集団 疾病特化型CRO
創業ベンチャー 外資企業 (日本に拠点をなし)	活用小	⇒ (治験届可能) ⇒	全面受託(ノウハウ) 積極的活用
国際展開	未展開	⇒ (アジアデータ利用) ⇒	アジアスタディの取り組み大
開発戦略	国内マネジメント	⇒ (ブリッジ ⇒ 多国籍共同開発) ⇒	国際的マネジメントの要求
CROビジネス		⇒	Evidence作りの受け手 PhaseIV 活発化 サービスメニュー増加 (特保、医療機器 etc) 創業ベンチャー型CRO CRO/SMO の提携 経営の安定性要求

**CRO**