

本文書には法的拘束力を持たない勧告が含まれている。

目 次

I. 序文

II. 背景

III. IRB 審査の質の確保のための役割

- A. 施設
- B. 施設 IRB
- C. スポンサー
- D. 研究者
- E. セントラル IRB

IV. IRB 審査における施設特有の問題の検討

V. IRB の記録—合意文書と手順書

- A. 合意文書の作成
- B. 手順書

VI. IRB を持たない施設におけるセントラル IRB の利用

VII. 共同 IRB 審査モデルの例

- A. 多施設が一つのセントラル IRB に委託する臨床試験
- B. 一つの治療カテゴリーに属する多施設臨床試験を審査するために設置されたセントラル IRB
- C. 施設どうしの協力および施設によらない協力

VIII. 結論

製薬業界向けガイダンス¹

多施設共同臨床試験におけるセントラル IRB 審査プロセスの利用

本ガイダンスはこの問題に関する米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の現在の考え方を示すものである。これにより何らかの権利を創出したり何者かに対して新たに権利を与えたりするものではなく、また、これはFDAや米国民を拘束するものでもない。適用法令の規定する要件を満たすアプローチであれば、他のアプローチを用いても差し支えない。他のアプローチを使おうとする場合は、本ガイダンスの施行に責任を有するFDAのスタッフにご連絡いただきたい。どのスタッフに連絡を取ればよいのかが不明な場合は、本ガイダンスの表紙に書かれている部署にご一報いただきたい。

I. 序文

このガイダンスは、特にセントラル IRB による審査を行うことにより IRB 審査の効率の向上が期待されるような諸施設において、セントラル IRB 審査プロセスの利用 (単一のセントラル IRB を用いること) を促進することにより、21CFR パート 56 に定める要件を満たすよう、多施設共同臨床研究を行うスポンサー、施設、研究審査委員会 (institutional review board : IRB)、臨床研究実施者を支援することを企図している。

このガイダンスでは、以下についての勧告を行っている。

- (1) セントラル IRB 審査プロセスに参加する者の役割
- (2) セントラル IRB 審査プロセスにおいては、多施設共同臨床研究に参加するさまざまな共同体の関心事や行動様式をどのように検討すべきか
- (3) セントラル IRB 審査プロセスに参加する各施設が、セントラル IRB との間で、セントラル IRB および個々の施設 IRB それぞれの責任についての合意事項を記録すべきこと

(4) セントラル IRB 審査プロセス遂行のための手順書を各 IRB において保有すべきこと

(5) セントラル IRB が IRB を持たない施設における臨床試験を審査する際のセントラル IRB による審査記録

このガイダンスは、21CFR パート 32 に基づいて行われる臨床試験 (研究用製造物許可申請 (investigational new drug application)、すなわち IND 規則) にも適用される。

このガイダンスを含み、FDA のガイダンスは法的拘束力を有するものではない。特定の規制要件または法的要件が文中に引用されている部分を除き、ガイダンスにおける記載は当該のトピックに関する FDA の現在の考え方を示したものであり、単に勧告に過ぎないと思料すべきである。FDA のガイダンスでは、should (～すべきである) という単語は、いずれかの事項を推奨するという意味であり、そこに示された事項を義務付けるものではない。

II. 背景

IND 規則に定める要件に従って行われる臨床試験は、21CFR パート 56 に定める要件に準拠して、

¹ 本文書は食品医薬品局 (FDA) の医薬品評価研究センター (CDER)、生物製剤評価研究センター (CBER)、長官局 GCP プログラム、規制局が共同で作成したものである。

IRBによる審査および承認を受けなければならない。IRBの要件は、ほとんどの臨床試験が単一の施設または少数の施設で実施されていた時代に作られたものである。その後、実施される臨床研究の量、多施設共同試験の数、後期臨床試験の規模と複雑さが著しく増加した。こうした変化により、IRB、多施設共同臨床試験についてのIRB審査を受けようとするスポンサーや研究者には、著しい負担がかかるようになった^{2,3}。例えば、多施設共同臨床試験を実施しようとする各施設のIRBは、しばしばプロトコルやインフォームド・コンセントについての完全な審査を行わねばならなくなったが、多数のIRBによって多数の審査が行われるため、多施設共同臨床試験の実施に際して、不必要に労力が重複し、遅延し、費用が増加することとなった⁴⁻⁶。適切な状況の下でセントラルIRB審査プロセスを行うようにすれば、多施設共同臨床試験の実施の際の各IRBへの負担や審査の遅延は軽減されるであろう。

セントラルIRB審査プロセスの利用は、既存のIRB規則に基づくものである。第56章114条(21CFR56.116、共同研究)では、「多施設共同研究に参加する施設は、共同審査、他の質の保証されたIRBへの審査委託、その他の方法によって労力の重複を削減することができる。」としている。この規則が提案されたときには、規則案の序文に、「本章の目的は、多施設共同研究の審査における労力の重複を十分に削減することである。」⁷とさ

れていた。最終版では、「本章の目的は、FDAが適切な方法によって行われた共同審査を容認するというをIRBに対して保証することである。」としている⁸。研究実施施設から離れた場所にあるIRBであっても、研究実施施設に関わる背景事情を理解する能力がある場合には、離れた場所で行われる研究の審査を行うことができる。すなわち、21CFR56.107(a)にあるように、施設の方針や規則、適用される法律、医療専門職の臨床実践の標準などの観点から、申請された研究の施設での実施可能性を保証できるほどに、その共同体の行動様式や能力を十分把握していることが要件となる(第IV項を参照)。

セントラルIRB審査プロセスでは、多施設共同試験に参加する多数の実施施設が、その施設に設置されたIRB以外の一つのIRBに、審査の全てまたは一部を委託するという契約を行う。セントラルIRBプロセスの目標は、効率を高め、対象者の保護に関して意味のない労力の重複を削減することであるため、セントラルIRB審査プロセスに参加する個々の施設IRBの審査の全ての側面について、セントラルIRBが責任を持つことが多くの場合、望ましいといえる。これ以外の方法が適切な場合もある。施設によっては、初回審査と継続審査のすべての責任をセントラルIRBに担わせるところもあれば、セントラルIRBと施設IRBの間で責任範囲を分担するところもあるだろう。

² Department of Health and Human Services (DHHS), Office of the Inspector General Report, *Institutional Review Boards: A Time for Reform*, June 1998.

³ Burman WE, RR Randall, DL Cohn, RT Schooley, Breaking the Camel's Back: Multicenter clinical trials and the local institutional review boards, *Ann Intern Med*, 134 (2): 152-157, 2001.

⁴ Burman W, P Breese, S Weis, N Bock, J Bernardo, A Vernon, The Effects of local review on informed consent documents from a multicenter clinical trials consortium, *Controlled Clin Trials*, 24 (2003) 245-255.

⁵ Silverman H, S Chandros Hull, J Sugarman, Variability among institutional review boards' decisions within the context of a multicenter trial, *Crit Care Med* 29 (2), 235-241, 2001.

⁶ McWilliams R, J Hoover-Fong, A Hamosh, S Beck, T Beatty, G Cutting, Problematic Variation in Local Institutional Review of a Multicenter Genetic Epidemiology Study, *JAMA*, 290 (3), 360-361, 2003.

⁷ *Federal Register*, Vol. 40, pp. 47688, 47700, August 14, 1979.

⁸ *Federal Register*, Vol. 46, pp. 8958, 8970, January 27, 1981. 2.

Ⅲ. IRB 審査の質の確保のための役割

以下の節ではセントラルIRB審査プロセスに係る主な組織の役割と責任について述べる。

A. 施設

21CFR56.114に基づき、多施設共同研究に参加する施設は、共同審査、他の質の保証されたIRBへの審査委託、その他の方法によって労力の重複を削減することができる。例えば、多施設共同臨床試験において、主たる審査における決定をセントラルIRBに委託し、個々の施設IRBでは、同意説明文書に関する施設特有の問題を審査する、などの方法が考えられる。各施設は、その施設で行われるいかなる試験について、いかなる場合に、セントラルIRBに委ねることが適切なのか、また、それらの研究についてセントラルIRBの審査はいかに行われるべきか、などの方針を定めておくべきである。

B. 施設IRB

施設IRBは、その施設内で行われる研究または施設が支援する研究を審査する目的で設置されるものである。多施設共同研究において施設IRBは、セントラルIRBの役割を果たすことも、自らのIRBで審査を行う代わりにセントラルIRBに（一部または全ての）審査を委託することも、あるいは自らのIRBで審査を行うことも可能である。いかなる状況において施設IRBがセントラルIRB審査プロセスに参加するのか、その場合に施設IRBはいかなる役割を担うのか、については、各施設の方針次第である。

C. スポンサー

21CFR312に基づきIND規則に従って研究を実施する場合には、スポンサーは、個々の研究者か

ら、その研究者が実施する研究はIRB審査と承認に関する21CFR56の要件を満たしているという誓約を得る責任がある(21CFR312.53(c)(1)(vi)d)。スポンサーが、セントラルIRB審査プロセスを利用する計画を提案したり、合意形成その他関係者の間で必要とされるコミュニケーションを促進するのもよい。

D. 研究者

21CFR312では、研究者は、自らの実施する研究について質の保証されたIRBによる初回審査および継続審査を必ず受けなければならないとされている(21CFR312.53(c)(1)(vi)(d);312.66)。もし、研究者が多施設共同研究を実施しようとする場合、その所属する施設が自らIRBを持ち、かつその研究者がその施設の方針に従わなければならないときには、どのようにしてIRBの審査を受けるべきなのかはその施設の方針次第である。各施設の方針の中で、研究者の責任はセントラルIRB審査を受けることによって果たされるとしている場合もあれば、その施設のIRB審査を受けるべきとしている場合もあり、また、セントラルと施設のIRBのそれぞれの責任範囲とされた分の審査を受けるべきとしている場合もある。

E. セントラルIRB

多施設共同試験におけるセントラルIRBとは、セントラルIRB審査プロセスに参加することに合意したすべての施設の審査を代行して行うIRBである。自施設でIRBを持ち、自施設で通常実施される研究について審査を行っている施設が、セントラルIRB審査に参加しようとする場合、セントラルIRBはそれら各施設およびその保有する施設IRBとの間で、施設IRBとセントラルIRBの審査の責任範囲について合意しておくべきである(21CFR56.114)。

Ⅳ. IRB 審査における施設特有の問題の検討

セントラルIRB審査プロセスでは、研究が実施される共同体に関連した数多くの問題を検討する。21CFR56.107(a)では、IRB委員は、研究対象者の権利と福利の保護についての助言・勧告を行うに足る、十分な経験、専門知識、多様性を備えていなければならないと定めている。この要件は、生物医学・行動科学研究における研究対象者保護のための国家諮問委員会による、次の勧告を実行するためのものである。すなわち、IRB委員は、「多様な背景を持つ男女両性で構成され、委員会としての責任を果たし、その決定が各施設に属する研究者および共同体、もしくはその施設が位置する地域によって確実に尊重されるだけの、十分な成熟度、経験、能力を有して」いなければならない⁹。

さらに、IRB委員は、「施設の方針や規則、適用される法律、医療専門職の臨床実践の標準などの観点から、申請された研究の施設での実施可能性を保証できなければならない」(21 CFR 56.107(a))。このため、IRB審査委員会は、研究活動の重要性を見極める際に、様々な施設特有の事情、すなわち、研究対象者集団の文化的背景(民族性、教育レベル、信仰する宗教など)、申請された研究の特性と関連した共同体の行動様式¹⁰、申請された研究を実施し、あるいは支援する施設の能力、などについて、意義のある検討を行えるよう構成される。共同体による差異は、特に、対象者の選

択が公平かどうか、弱者集団にとってのリスクを最小化する適切な規定があるか、インフォームド・コンセントのプロセスの適切性、などの評価に影響を与えることがある。

規則の最終版の前文では、セントラルIRBプロセスを用いる場合には(21 CFR 56.114)、審査は地域共同体における倫理的基準を考慮すべきであるとしている¹¹。したがって、セントラルIRB審査プロセスは、研究に関係する地域特有の要因に対して確実に意義のある検討を加えるために、以下のようなメカニズムを持っていなければならない。

- ・地域共同体、施設、および／または臨床研究に精通している個人または組織によって、書面により、適切な地域特有の情報がセントラルIRBに提供されること。
- ・適切な専門能力を持つコンサルタントまたは参加施設IRBの委員がセントラルIRBの審議に参加すること。
- ・施設IRBでは地域共同体に関する問題に焦点をあてて審査範囲を限定し、セントラルIRBによって審査された研究申請についての審査は最小限にとどめること。

これ以外のメカニズムであってもよい¹²。IRB審議の議事録その他の記録には、研究に関係する共同体の問題がいかに審査されたかが記録されていなければならない(21CFR56.115(a))(V項を参照)。

⁹ *Federal Register*, Vol. 44, p. 47699, August 14, 1979, and *Federal Register*, Vol. 43, p. 56174, November 30, 1978.

¹⁰ 共同体の行動様式は、通常、研究が実施される地域共同体に関連すると解釈されている。しかし、同じ疾患を持つ個々人によって構成される共同体である場合もある。多施設共同研究におけるセントラルIRBに特有の問題を検討する場合には、共同体の行動様式といった場合には、研究対象者となる可能性のある母集団に特有の問題を検討することになる。

¹¹ *Federal Register*, Vol. 46, p. 8966, January 27, 1981.

¹² 保健福祉省被験者保護局 Office of Human Research Protections (OHRP) のガイダンス〔IRBが研究が行われる地域の事情を知ること (Knowledge of Local Research Context)〕では、保健福祉省の公的資金による臨床研究をIRBが審査する際に、地域特有の要因を検討することを確実にするためのメカニズムについて述べている。ガイダンスは保健福祉省の資金による研究のみに適用されるものであるが、これ以外の臨床研究においても、施設外のIRBが施設の置かれている地域特有の要因について意味ある検討を行う場合の参考になる。

V. IRB の記録—合意文書と手順書

IRB および施設は、必ず IRB 活動の適切な記録を作成し保管しなければならない (21CFR56.115 (a)). IRB は、必ず手順書に従って臨床研究の初回審査と継続審査を行い、手順書に従って審査の結果とそれに対する対応を研究者および施設に報告しなければならない (21CFR section 56.108 (a), 56.115 (a)(6)). 以下の勧告は、IRB がこれらの要件を満たすのに役立つものである。

A. 合意文書の作成

各施設、その IRB、およびセントラル IRB が、セントラル IRB 審査プロセスへの参加に合意 (21CFR56.114 に基づき) した場合、各組織すべてが署名した合意文書を作成しなければならない。各 IRB は、合意文書の写しを研究者や施設に提供するなどして、研究者および施設にこのことについて報告しなければならない¹³。その合意文書においてセントラル IRB と施設 IRB との IRB 審査の責任を分担する場合には、初回審査と継続審査におけるそれぞれの IRB の責任範囲を文書中に明確に記載しなければならない。

B. 手順書

施設および施設 IRB がセントラル IRB に審査を委託する場合には、双方の IRB は、セントラル IRB 審査プロセスの実施手順書を保持していなければならない (21CFR56.108, 56.114)。例えば、手順書には以下が記載されていなければならない。

- ・セントラル IRB が各施設における研究の実施について質の保証された審査を行えるということを、施設 IRB が判断するための方法。
- ・セントラル IRB が、施設、施設 IRB、研究者と、その審査に関する情報交換を行うための方法。
- ・セントラル IRB が、研究対象者の母集団となる共同体特有の要因について、確実に意義ある検討を行うための方法。
- ・セントラル IRB が、地理的に遠い場所にある施設について、研究に参加する能力があるか否かを評価する方法 (例えば、施設には、複雑な研究を実施できるだけの適切な医療提供体制があるか)。

個々の施設、施設 IRB、セントラル IRB が二つの IRB の間の審査の責任範囲の割り当てについて合意したときには、その合意を守る方法を記した手順書をそれぞれの IRB が保持していなければならない (21CFR56.108, 56.115 (a)(6))。

VI. IRB を持たない施設における セントラル IRB の利用

まだ IRB を持っていない医療機関においては、研究者とスポンサーは、セントラル IRB に審査や監視を委託するのが通例である。このような状況では、セントラル IRB は、研究対象者の母集団となる様々な共同体固有の要因についてどのような検討を行ったかについて議事録その他の記録を残しておくべきである (IV 項を参照)。セントラル IRB は、各施設に代理して IRB 審査を行うという合意について文書化しておかなければならない (21CFR56.115)。そして、遠隔地にある

¹³ 研究が、被験者保護局によって承認された連邦保証 (Federal wide assurance : FWA) の範囲内である研究がセントラル IRB 審査を受ける際には、FWA により指示されたセントラル IRB で審査を受けなければならない (45CFR46.103 (b)(2))。個々の IRB の審査活動における責任についての手順は、文書化されていなければならない。被験者保護局では、ウェブサイトで、IRB 認定のサンプルを示している (www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/assurance/iprotsup.rtf)。これは、IRB の間の責任範囲の分担を検討したり、施設が契約を結んだりする際の参考となるものである。

施設に対する審査責任について、初回審査と継続審査を実施する方法を記述した手順書を整備しなければならない(21CFR56.108, 56.115(a)(6))(V項参照)。

Ⅶ. 共同 IRB 審査モデルの例

施設IRBとセントラルIRBの間で審査の責任範囲を分担するためのメカニズムにはさまざまなものがある。本ガイダンスは特定のメカニズムを推奨することを意図していない。以下に考えるメカニズムの範例を示す。

A. 多施設が一つのセントラル IRB に委託する臨床試験

このガイダンスが意図した主要なモデルは、商業的または公的資金によって実施する、一つの多施設臨床試験に用いるセントラルIRB審査プロセスである。21CFR56.114に基づき、各施設のIRBは、セントラルIRBによる審査にその審査の全てまたは一部を委託するという契約を行うことも、逆にセントラルIRBによる審査への参加を拒否することもできる(その場合には自分の施設の審査は自らすべてを行う)。IRBをまだ持っていない施設は、すべてのIRB審査の責任をセントラルIRBに委ねることになる。

B. 一つの治療カテゴリーに属する多施設臨床試験を審査するために設置されたセントラルIRB

セントラルIRBは、ある治療カテゴリーの多施設

共同試験を審査するために作られることがある。例えば、米国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)は、NCIが実施する数多くの多施設共同試験に対してセントラルIRBによる審査という選択肢を提供するために、独立のセントラルIRB(NCIセントラルIRB)を設立した。このNCIセントラルIRBは、NCIがスポンサーとなって行われる成人がん第Ⅲ相試験すべての審査を行う、研究課題についての専門知識を有する常設組織である。参加施設のIRBには、NCIセントラルIRBの審査を受け容れるという選択肢もあれば、計画書と同意説明文書の全てを自らのIRBで審査するという選択肢もある¹⁴。

C. 施設どうしの協力および施設によらない協力

学術研究機関の中には、二つの施設が共通の多施設共同研究に参加する場合、いずれかの施設のIRBがもう一方の施設のIRBの審査を受け容れるという選択肢があることを確認した協力契約を結んでいるところもある。

Ⅷ. 結論

FDAは、特にセントラルIRBの利用がIRB審査の効率を高める可能性がある場合に、多施設共同臨床研究に参加するスポンサー、施設、IRBおよび研究者が一つのセントラルIRB(セントラルIRB審査プロセス)の利用を検討することを期待する。

¹⁴ http://www.ncicirb.org/Div_Responsibilities1.pdf