

せ、治験医師が自分自身（彼/彼女）の見解として最も妥当と思うものを選択できるようにすることを提言している。具体例は以下のとおり；病歴、薬効欠如/治療中の病態の悪化、治験薬投与、その他の処置、合併症あるいは既往症；治験薬投与の中止（中止につながった有害事象は因果関係ありと考えるべき）；治験薬の誤った投与；プロトコルに関連した手続き；その他（具体的に記載）。

- 報告書は、非重篤の有害事象に関しては、治験医師にルーチンで因果関係の判定をしてもらうことを止めるよう提言している。しかしながら、特別に注目している非重篤な有害事象では、ルーチンの因果関係判定が有用かつ重要になる場合がある。

有害事象の因果関係は、臨床的判断および全報告症例の集積データ解析を元に複合的に判断して決定すべきである。治験医師の因果関係判断が考慮されるべきであり、集計解析法を用いることができない稀な事象もしくは特有の事象を評価する場合は、このことが特に重要になる場合がある。

さらに、CIOMSVI報告書は、特に DCSI にどの副作用を含めるべきかを考える場合に、以下の因果関係の判定法を推奨している。通常、CIOMSVI報告書では“堅牢な薬剤-事象因果関係判断および安全性プロファイルの変更”には、個別症例報告よりも集積安全性データを用いることを重要視している。

個別症例報告の因果関係評価では、以下を考慮すべきである。；

- 再投与時の再発
- “確定的” (Definitive) であること（例；明瞭で詳細な症例経過の詳述）
- 発現時期が妥当
- 投与中止後の消失
- 交絡リスク因子がない。
- 曝露量と曝露期間が原因・結果から見て矛盾がない(相応)／説得力がある(妥当)。
- 症例経過の正確さの確証がある。
- 症例が明確で、評価し易い。
- 併用薬が影響を及ぼしそうではない。
- 治験医師の因果関係評価
- 他の要因がない。

集積安全性データ評価では、因果関係評価において以下の点が重要である。

- 当該治験薬を対象とする安全性試験において因果関係が認められた。
- プラセボあるいは陽性対照薬と比較して一貫して高い発現率がある（統計学的有意の有無によらず）。
- 用量反応性がある（固定用量もしくは漸増用量試験）。
- 有害事象に起因した治験中止率が対照群に比較して高い
- 対照群に比較して、実薬群で早期に発現および/または重症度が高い
- 症状の発現パターンに一貫性がある。

- 発現までの時間に一貫性がある。
- 臨床試験間に一貫した傾向がある。
- 臨床症状および持続時間に一貫したパターンがある。

さらに、有害事象、薬剤（代謝物を含む）あるいは共通薬効群について、以下のような既存の情報を考慮すべきである。

- 知られている過量投与の結果
- 対照となる非投与群あるいは適応疾患における事象の稀さ
- 通常、薬剤性とされる事象（例；好中球減少症、スティーブンス・ジョンソン症候群）
- 薬物動態学的証拠（例；薬物相互作用）
- 知られている作用機序
- 知られている共通薬効群の作用（クラスエフェクト）
- 動物試験もしくは *in vitro* での類似所見
- その有害事象を引き起こすことで知られている他剤に薬剤の特徴が似ている。

キーコード開鍵

副作用を規制当局へ報告することを目的として、処置群の割付を開鍵することに関しては以前から問題となっている。割付の開鍵情報が被験者の迅速治療に必要な場合については誰も異論を唱えない。しかしながら、規制当局への報告のために開鍵することに関しては、たとえ重篤かつ“予測できない”副作用について開鍵されるだけであっても、臨床試験の統計学的検出力を減じる可能性があり、もしくは重篤な転帰（例；心筋梗塞や脳卒中）そのものが臨床試験の薬効評価のエンドポイントである場合や多くの重篤な有害事象を含む一般的な転帰（例；あらゆる原因による死亡）の場合は、その臨床試験の有効性に関する結果に進展する試験全体の“盲検“状況に悪影響を与える可能性がある。

日本では臨床開発中の副作用を迅速報告する場合、通常、開鍵は必要ではないし、米国でも開鍵せずに副作用を報告することが大概是許容される。しかしながら、欧州各国では迅速報告時に開鍵が要求される。

CIOMSVI報告書は、重篤かつ“予測できない”薬剤性副作用を迅速報告する場合に、通常は開鍵すべきであるとして、ICHE2A ガイドラインに由来する提言を繰り返しているが、開鍵に関して例外を認めることが必要となる状況があることを記している。いずれにせよ、CIOMSVI報告書の提言によれば、開鍵に関するこのような例外的処置については、臨床試験に先立ち、規制当局と協議し合意を得ておく必要があるとしている。例外的処置を適用するかどうかははっきりしない場合もあるから（例えば“心筋梗塞”症例に関して開鍵しないことが合意されているが、入手した有害事象報告に確定診

断が得られていない場合)、CIOMSVI報告書では報告義務のありそうな症例をレビューし、例外規定を適用する場合に審議する“委員会”を設置することを提言している。あるいは、これらの報告のレビューを担う独立した“データ及び安全性モニタリング委員会”(Data Safety Monitoring Board)を設立することももう一つの解決方法となるであろう。しかしながら、この場合も規制当局の合意を得ておかなければならない。

もし開鍵した場合は、プラセボおよび対照群の症例に関してどう扱ったら良いか、疑問が生じる。

CIOMSVI報告書は、開鍵に関して以下を提言している。

- 重篤で予測できない副作用を迅速報告する場合は、通常は開鍵すべきである。しかしながら、有効性のエンドポイントが重篤な有害事象(SAE)になっているような場合等、特別な状況ではこの法則の例外として扱う必要がある場合もある。この場合、条件や手続きを明確に試験計画書に記載すべきであり、企業は管轄規制当局から合意を得るようにすべきである。このような例外は試験計画書および治験薬概要書にはっきりと記載しておくべきである。
- 通常、開鍵でプラセボ群と判明した症例は規制当局へ迅速報告すべきではない。一方、開鍵で対照群と判明した症例は“予測性”に関係なく、規制当局へ迅速報告および/または対照薬の提供企業に迅速に報告すべきである。同様に、オープンラベル試験の対照薬に対して重篤な副作用が生じた場合は、“予測性”に関係なく、適切な規制当局および/また企業に迅速報告すべきである。

臨床開発中の有害事象の自発報告に関する取り扱い

医薬品の開発はグローバルな活動であり、一つの活性物質は一つの適応症で承認を得た後にも、しばしば新しい多様な適応疾患に対して開発され、臨床試験が行われている。そのような臨床試験中に得られた有害事象の自発報告をどのように取り扱うべきであろうか？多くの製薬企業にとって、自発報告の量は臨床試験から生じる報告よりずっと多いが、これらは多様な国々からまた多様な報告者(医療従事者あるいは非医療従事者)から送付されたものであるため、詳細がほとんど記載されていない場合や、実施中の臨床試験においての解釈が難しい場合がある。米国では上市後は、当該臨床試験で発現した有害事象を除き、IND報告書(迅速報告書)を作成する必要はない。このような自発報告は、医薬品販売承認下の報告対象ではあるが、IND報告書には必要ないことから、臨床試験参加の治験医師あるいは施設IRBには提供されていない。同様にEUでも、いずれか一つのEU加盟国で承認されている医薬品に関して、副作用の自発報告は“臨床試験承認”(the Clinical Trial Authorization)下では報告されないし、従って治験医師および倫理委員会にも迅速報告は実施されない。現時点では、ICH加盟地域において唯一日本

において、製造販売承認後も自発報告を治験医師へ迅速報告することが要求されている。CIOMSVI報告書によれば、開発早期には重篤な有害事象に関して注意喚起を高める必要があるが、販売承認後は状況が変わるとしている。上記に記載したように、DSURのラインリストに自発報告は含まれないであろう。

さらに、これまで規制に関して述べたように、報告書は以下を提言している。:

CIOMSVIワーキンググループは、通常のルールとして、7日報告は臨床試験からの報告に限定すべきであり、自発報告からの情報を含まないことを提案している。このルールは、通常、医薬品がすでに承認されている国々だけでなく、その医薬品が未承認の国々にも適用すべきである。

《用語》

- Suspected adverse drug reactions 副作用
- Expedited reporting 迅速報告
- Expectedness 予測性
- Reportability 報告義務
- Assessment of accumulating, aggregate information 集積情報評価
- Aggregate data 集積データ
- the Package Insert 添付文書
- "cannot be ruled-out" 否定できない
- "reasonable possibility" 合理的な可能性がある
- Data Safety Monitoring Board データ安全性モニタリング委員会
- Clinical Trial Authorization 臨床試験承認
- Threshold 閾値
- DCSI (Development Core Safety Information) 開発時中核安全性情報

解 説

米国FDA セントラルIRB ガイダンスについて

栗原千絵子¹⁾

1. 日米欧「セントラルIRB」の動向

米国FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品庁) による製薬業界向けガイダンス「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」は、2006年3月15日に最終版が発行された¹⁾。折しも、日本では厚生労働省に設置された「治験のあり方に関する検討会」において、「外部IRB」を容認する方針を定める「中間まとめ(2)」が1月26日に取りまとめられ、3月15日締切でパブリックコメントが募集されたのと機を一にしている。EU (European Union: 欧州連合) では、2001年に「臨床試験指令」が発行され(2004年加盟国国内法化期限)、多施設臨床試験を一加盟国につき一つの倫理審査で実施できるように国内法を整備すべきとされた²⁾。これらにより、「セントラルIRB」というキーワードによって議論されてきた³⁾、多施設研究を一つの研究審査委員会で審査する体制についての、日米欧三極の方針が出揃ったことになる。このことは、20世紀において、研究実施施設ごとに、施設長の諮問機関として設置される米国型IRB、あるいは、一定範囲の地域・共同体ごとに外部独立機関として設置される欧州型倫理委員会として定着してきた形態が、21世紀における「多施設研究を一つの委員会で審査するセントラルIRB」という形態へと、移行しつつあることを示しているのかもしれない。

しかしながら、注意すべきことは、三極のいづ

れにおいても、概ねは「セントラルIRB」での審査に加えて、施設ごと、あるいは地域ごとの審査を、いわゆる「二段構え」で行う、すなわち中央と施設(地域)による審査の役割分担をする、という方式となっていることである。すなわち、審査の効率化・迅速化と、審査の質の向上を求めて整備された「セントラルIRB」体制は、「二重審査」の体制へと落ち着つつある。この体制が、審査の質の向上に寄与するのか、煩雑な業務をより複雑化させることになるのかは、制度の基本設計を、いかに現場に定着させていくかによるだろう。

2. セントラルIRB 問題の背景

欧米諸国におけるセントラルIRBをめぐる議論は、一方では米国における第Ⅰ相試験の被験者死亡事故も契機となり、審査委員会の業務の増大や利益相反関係による審査の形骸化が指摘され、被験者の保護を強化すべきとする要請によるものであった⁴⁾。また一方では、増大する多施設臨床試験の審査の合理化・迅速化として研究者共同体・産業界から要望されてきたものでもあった⁵⁾。いずれも、日本でいう「治験」(承認申請目的の臨床試験)に限らず、研究者主導の多施設臨床研究をも包括する体制として検討されてきた。

これに対し日本では、いわゆる「治験の空洞化」の危機感からの治験活性化政策の中で、GCP第27条に規定される治験審査委員会を施設内に設置できない施設に限らず、外部に審査を委託すること

1) 科学技術文明研究所

を容認することの是非として、検討されてきた⁶⁾。治験以外の臨床研究でも多施設研究の審査の一本化を求める動きはあるが、政策的な対応は未着手である⁷⁾。

3. 米国 FDA ガイダンスの特徴

米国FDAガイダンスの特徴は、抜本的な制度改革を行ったEU、一つの条文の例外規定の拡大を行った日本と比べて、何ら制度的な改正すなわち既存の規則の変更を行ったものではない、ということである。米国においては臨床試験を規制する規則が制定された当時より、「共同審査」(joint review)は、参加各施設または地域共同体特有の事情を踏まえて審査することを条件に認められていた。また、今回最終版となったガイダンス以前にも、共同審査の適切な実施のあり方についての複数のガイダンスが出されてきた⁶⁾。今回のガイダンスは、研究グループが共同審査をより合理的に行えるように、FDAが既にある行政規則や、今回以前に発行されてきたガイダンス等行政指導の内容をまとめて、FDAがセントラルIRBによる審査を促進する目的で、勧告として出したものである。様々な側面から書かれているが、中心となる考え方は以下2点に尽きるだろう。

- ・セントラルIRB審査に参加する各関係者は合意文書により責任範囲を明確にする。
- ・セントラルIRBが各施設・地域共同体の事情を把握しうるシステムを確実にする。

日本は、欧州型の法規制による審査体制の再整備を行わず、施設ごとの判断に基づく審査の外部委託や共同審査を容認した。この実状に照らして、FDAガイダンスの考え方は参考となる。

4. 米国 IRB に関する法体系

米国の臨床試験規制は、食品医薬品法に基づきFDAが管轄する連邦行政規則 (Code of Federal Regulations: CFR) と、国家研究法に基づきOHRP (Office of Human Research Protection: 被験者保

護局)が管轄する行政規則とがある。FDA, OHRPともに保健福祉省の中の部局である。FDAの規則は、FDAが管轄する医療製品についての臨床試験に適用され、21CFR56がIRBに関する規定である。OHRPの規則は、公的資金助成を受ける施設において実施される「人を対象とする研究」(医薬系に限定されない)に適用され、45CFR46という規則の中に、IRBについての規定が含まれている。FDA, OHRPともに、「IRBの形骸化」をめぐる国家委員会による検討や学術誌における論争を受けて、研究審査体制の抜本改革を行っている⁴⁾。OHRPでは、Federal Wide Assurance (FWA)と称する、基準を満たすIRBの認証制度も新たに導入した⁶⁾。FDA, OHRPともにIRBの査察(調査)を行っており、査察結果の通知書はホームページで公開され、登録をしておけばe-mailで配信されてくるニュース・リリースによって一般にも通知される。セントラルIRBガイダンスも、こうした一連の動きの中のごく一部であることを忘れてはならない。

5. IRB 査察結果通知書の公開性

FDAおよびOHRPの、最新の査察(調査)結果通知書も翻訳の後に転載したので、参照されたい(資料1, 資料2)。FDAは、“Warning Letters”としてこの種の報告をwebに掲載しており、その課題(subject)は被験者保護に限定されず医薬品規制上の諸問題であるが、これらのうち“institutional review board”または“IRB”が課題となるものは、2000年から2006年までの間に計31件の報告を閲覧できる(00年:3件, 01年:4件, 02年:6件, 03年:8件, 04年:6件, 05年:3件, 06年:1件, 2006年3月末)。査察結果通知を受けた者は、FDAに対しレスポンスすることが可能で、それによって規制上の処置が変更される、ということだが、レスポンスがweb上に掲載されているのは、これら31件のうち2件のみである。

OHRPでは、FDAの“inspection”に対し

“compliance oversight”という語を使っているが、その結果を“Determination Letters”としてweb上に掲載している。課題ごとに検索することは出来ないが、すべて被験者保護に関するもので、1つの報告の中に、インフォームド・コンセント、IRBなど様々な課題が含まれている。2005年については、39件の報告がweb上に掲載されている。2005年末には、過去数年間の調査結果をまとめる文書を出しており、具体的な件数等は記載されていないが、項目一覧のみ転載した(資料3)。

日本のGCP調査の結果は、調査担当の行政官による論文⁸⁾や市販の書籍⁹⁾に、集計結果や部分的な実例が掲載されることがあるが、自由に閲覧できるweb上での全文公表は行われない。今後、IRBの質の確保について検討する際に、こうした調査結果の公開も検討すべきであろう。特に、「セントラルIRB」についての信頼性調査は、各機関や研究プロトコルごとに異なる手順書が採用されることになるため、調査自体の信頼性確保も検討課題となる。

参考文献・注

- 1) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Office of Regulatory Affairs (ORA). Guidance for Industry: Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials. March 2006.
- 2) 栗原千絵子. EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価. 2004; 31(2): 351-422.
- 3) 欧州においては、もともと研究審査委員会は施設の外部に置かれ、地域単位で複数施設による多施設研究を審査してきたため、特に「セントラルIRB」という呼称で議論されてきた傾向はないが、本稿では、「多施設研究を一つの委員会で審査するセントラルIRB」をめぐる議論について、この語を用いることとする。
- 4) 櫛島次郎, 井上悠輔, 深菅恵一, 米本昌平. 被験者保護法制のあり方(1) —アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える—, 科学技術文明研究所 Studies 生命・人間・社会. 2002; (6).
- 5) 光石忠敬, 櫛島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱試案—生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として—, 臨床評価. 2003; 30(2・3): 369-95.
- 6) 景山 茂, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 上田慶二. GCP研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題—中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に—, 臨床評価. 2005; 33(1): 153-76.
- 7) 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」には、主たる研究機関で承認を得ている場合の、共同研究機関における迅速審査に関する規定があるが、これは審査の役割分担を前提としておらず、「セントラルIRB」の方式とは異なるものである。「臨床研究に関する倫理指針」には、迅速審査に関する規定は無い。
- 8) 西村(鈴木)多美子. GCPの観点からみた新医薬品国内臨床試験の質の向上のために: 機構信頼性保証部によるGCP実地調査の動向. 医薬品研究. 2005; 36: 249-57.
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部. 監修. GCPと新しい治験: 薬事法改正を受けて[改訂版]. 薬事日報社; 2006.

* * *

製薬業界向けガイダンス
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*

Guidance for industry
Using a centralized IRB review process in multicenter clinical trials

訳 栗原千絵子¹⁾ 斉尾 武郎²⁾

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

2006 年 3 月
Procedural

1) 科学技術文明研究所 2) フジ虎ノ門健康増進センター

* 訳注：本翻訳は、FDAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてFDAの許諾を必要としない資料である。

製薬業界向けガイダンス

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

本文書は以下で入手可能である。

*Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

および／または

*Office of Communication, Training and
Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800*

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center of Regulatory Affairs (ORA)

2006 年 3 月
Procedural

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ことであることを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審査プロセスに関係す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、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、ウェブサイト上で、IRB 認定のサンプルを示している (www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/assurance/iprotosup.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