

200838050A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	
	治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究-----	1
	渡邊 裕司	
II.	分担研究報告	
1.	EU における二段階審査の実態把握-----	15
	景山 茂	
2.	わが国の治験審査委員会の現状に関する研究-----	18
	楠岡 英雄	
3.	治験審査委員の教育に関する研究 -----	32
	小林 真一	
4.	治験審査委員会への査察システム調査 -----	36
	大橋 京一	
5.	治験審査委員会の透明性向上に関する研究-----	43
	熊谷 雄治	
6.	米国における治験審査委員会のあり方の研究-----	59
	小野 俊介	
7.	治験審査委員の適格基準に関する研究-----	79
	藤原 康弘	
8.	二段階審査の役割分担と効率化に関する研究-----	83
	斉藤 和幸	
III.	資料	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究

- 研究代表者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
研究分担者：景山 茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授)
楠岡 英雄 ((独)国立病院機構大阪医療センター 院長)
小林 真一 (聖マリアンナ医科大学薬理学 教授)
大橋 京一 (大分大学医学部臨床薬理学 教授)
熊谷 雄治 (北里大学医学部薬理学 准教授)
小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授)
藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 部長)
斉藤 和幸 ((独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部審査役)
研究協力者：伊藤 澄信 ((独) 国立病院機構本部 医療部研究課長)
小林 史明 ((社) 日本医師会治験推進センター研究事業部 部長)
栗原千絵子 ((株) 放射線医学総合研究所)
作広 卓哉 (日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長)
青木 寛 (日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長)
加藤 裕一 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部部長)
佐藤 啓 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部調査役)
笹栗 俊之 (九州大学大学院医学研究院臨床薬理学分野 教授)
石崎 純子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授)
児玉 庸夫 (城西国際大学薬学部 教授)
花岡 英紀 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長)

研究要旨

本研究の目的は、治験における被験者の保護と信頼性を保証する基盤となる治験審査委員会(以下 IRB)における審査の質を維持し、さらに向上させるための方策を提案する事である。GCP 省令第 27 条に基づき設置される IRB の、設置、任務、運営及び調査審議に関わる事項を対象とした。改正 GCP 省令により実施医療機関の長の判断のもと、実施医療機関の内外問わずに IRB を選択することが可能となった。外部 IRB に調査審議を依頼する場合には、治験に係る事故が生じた際の対応すべき IRB の明確化やその責任の範囲などを実施医療機関あるいは実施医療機関 IRB と事前に協議しておかなければならない。さらに IRB の設置者の対象が拡大したが、安易な調査審議により被験者の安全性が侵害されることのないように、IRB の登録制度の義務化、IRB への監査システム構築などについても検討する必要がある。IRB の審査の質とは、それを構成する審査委員の質にほかならず、調査審議の均質化をはかるため IRB 委員への継続的な教育機会を提供する社会的システム構築が求められる。さらに改正 GCP では、IRB の審議の透明性を向上させるため、IRB の手順書、委員名簿や審議記録の概要を公開する事となった。本研究班では IRB 調査審議の透明性向上という目

的と、審査委員のプライバシー確保と委員会での自由活発な審議の尊重、および依頼者の知的財産権の確保、それぞれの要素を考慮し、審議記録の概要公表のモデル案を作成し、公表した。

A. 研究目的

平成 20 年 2 月 29 日に改正 GCP 省令公布された。今回の改正では、GCP 省令の趣旨に「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため」という前文が追加され、GCP 省令が制定された目的が改めて明確化されるとともに、適切な治験実施の重要性が再確認された。特に、主な改正点として、治験審査委員会（以下 IRB）の設置に関する事、IRB の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要の公表に関する事、という IRB に関する改正がなされたことは特記される。IRB の最重要の任務は、審査対象となる治験が実施される医療機関における被験者の人権を保護し、安全性を確保する事である。このため IRB 委員は、科学的な観点、倫理的な観点を備え、個々の専門性や経験に基づく視点から、調査審議を行う事が重要であり、IRB の審査の質とは、それを構成する審査委員の質にほかならない。IRB の設置者の対象が拡大したが、安易な調査審議により被験者の安全性が侵害されることのないように、治験審査委員の適格基準や任免の根拠、教育の方法や IRB への監査などについて十分検討する必要がある。また、IRB の審議の透明性を向上させるため、IRB の手順書、委員名簿や審議記録の概要を公開する事が望ましいが、どこまでの内容をどのような手段で公開するかについても明らかにしなければならない。さらに、現行の GCP 省令に規定される専門 IRB を活用し、実施医療機関 IRB と専門 IRB の両者で二段階審査を実施する場合の役割分担や審議結果に由来する責任の所在、二段階審査を行っても治験進行の

遅延を招かぬような効率的な審議プロセスの構築なども急がねばならない。

本研究の目的は、諸外国における IRB のあり方を参考にしつつ、わが国の治験環境を考慮して、被験者の保護と信頼性を保証する基盤となる IRB の審査の質を維持し、さらに向上させるための方策を提案する事である。本研究では GCP 省令第 27 条に基づき設置される IRB の、設置、任務、運営及び調査審議に関わる事項を対象とする。

B. 研究方法

本研究では、平成 20 年度 1 年間の研究期間で、わが国の IRB のあり方に関して、下記 8 課題の検討を進めた。

- 1) わが国の IRB の現状に関する研究、
- 2) 治験審査委員の教育に関する研究
- 3) 治験審査委員の適格基準に関する研究
- 4) IRB への査察システム調査
- 5) IRB の透明性向上に関する研究
- 6) 二段階審査の役割分担と効率化に関する研究
- 7) EU における二段階審査の実態把握
- 8) 米国における IRB のあり方の研究

【海外視察調査】

米国の IRB の状況を下記日程にて現地視察調査するとともに、欧州の状況については文献、出版物を収集し、分析した。
米国視察調査：平成 21 年 1 月 25 日－30 日
・平成 21 年 1 月 26 日（月）：Washington DC
George Washington 大学臨床研究センター
訪問、IRB 責任者と意見交換
・平成 21 年 1 月 27 日（火）：Washington DC
米国 Office of Human Research Protection

(OHRP) 訪問、OHRP 及び 米国医薬品食品局 (US Food and Drug Administration) の IRB 関連規制担当者と意見交換

・平成 21 年 1 月 28 日 (水) : Washington DC Pfizer Inc. Quality Assurance 担当者と意見交換

【治験実施医療機関 Web 調査】

IRB に関する事項について、Web を用いたアンケート調査を行った。対象は IRB を設置していると思われる医療機関等であり、郵送その他で協力を依頼した。前回の調査でアンケート用紙を送付した医療機関 (約 800 施設) と独立行政法人国立病院機構内で治験管理室を設置している病院 (約 100 施設) に、アンケート依頼した後、アンケート調査を行っている URL を通知し、Web 上のアンケート用紙への直接入力してもらい回答を得た。

【研究班会議開催実績】

研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記のごとく合計 5 回の研究班会議を開催し、1 回の海外視察調査を実施した。なお各課題に対しては、最終的に Consensus method (コンセンサス形成手法) による意志決定を行った。

・班会議

第 1 回会議 平成 20 年 5 月 16 日 東京
第 2 回会議 平成 20 年 8 月 22 日 東京
第 3 回会議 平成 20 年 11 月 21 日 東京
第 4 回会議 平成 21 年 1 月 16 日 東京
第 5 回会議 平成 21 年 2 月 6 日 東京

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象としたり、あるいはヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。

C. 研究結果

1. わが国の IRB の現状に関する研究

わが国における IRB の設置状況、その構成、活動状況等を調査し、現状を明らかにすると共に、平成 16 年度に行われた同様の調査の結果と比較検討した。Web を用いたアンケート調査では、期間内に 583 施設からの入力があり、その内の 521 件を解析の対象とした。今回の調査は、前回調査から 4 年が経過しているが、IRB の状況としては、大きく変わったところと、さほど変化していないところの二極化の傾向が認められた。調査に協力した IRB の設立母体に、前は現れなかった 19 床以下の病床を持つ医療機関 (診療所) と医療機関以外の団体が今回の調査で認められた。医療機関以外の団体は僅かであったが、診療所は全体の 11% を占めており、診療所での治験実施が広がっていることがうかがえた。その他、以下の傾向が認められた。① IRB の委員数は前回より減少の傾向にあり、下部組織を設けている委員会も減少していた。② 不定期開催の委員会は激減した。開催に必要な定足数も半数以上の委員会が増加した。委員会に依頼者の出席を求める委員会の割合は増加した。③ IRB における説明時間を含む審査時間は減少の傾向にあったが、説明時間については変わりなく、審査の効率化が図られていると思われた。また、委員会での説明を依頼者が行うとする委員会の割合が増加していた。④ 迅速審査については、規程はないが実施しているという委員会の割合は減少した。⑤ 中央倫理審査委員会に関しては、既にその業務実施を行っている委員会が約 1 割存在し、中央倫理審査委員会で審査された治験に参加した施設も約 1 割あった。⑥ 自主臨床研究の審査も行っている委員会は全体の 3 割であった。以上のような傾向は、診療所で実施される治験の審査を主に担当している IRB の状況が反映されているのではないかと考えられた。今回のアンケート調査からは、前回と同様、ほとんどの IRB

は適切に運用されていると考えられたが、審査時間が極めて短い等、前回において問題とされた点がまだ改善されていないと思われる委員会も一部にあった。今後、委員会の情報公開が義務づけられるので、これらの点は改善されると思われる。一方、委員の選任や研修等、新たな問題も発生しており、今後も、定期的な調査が必要と考えられた。

2. 治験審査委員の教育に関する研究

2-1. 段階的教育と教育方法

IRB とは本来、治験の被験者個々の福利と新医薬品開発の社会的メリット等とのバランスを審査し、治験実施の可否について結論を出すことが役割である。治験審査委員には科学的な知識を有する医学・歯学・薬学の専門家とともに、倫理的な側面の審査には専門家以外の一般人の委員の参加が必須である。一般人を含めた委員による審査によって、治験の多様な・多面的な審査が可能になる。さらに GCP により治験実施医療機関以外の外部委員の参加も必須となっており、より開かれた IRB 審査が可能になった。IRB 委員は多様なバックグラウンドの人々(専門家、非専門家、外部委員等々)によって構成されていることから、IRB 審査に重要と思われる必須事項を決定し、教育を開始する必要がある。そのための教材もまずは必須事項を分かりやすく解説したものが必須である。そこで IRB 委員の教育に必要な必須事項を検討した。また、教育方法であるが、教育を行う主体は行政、団体、大学、医療機関等々があつて良いと思われる。その方法は多くの人々に知識を伝えるためには「講演会」が適当であり、少人数学習を取り入れたワークショップ形式の教育は模擬 IRB などを体験することが可能であり、大きな教育効果がある。さらに他の医療機関の IRB 実地見学や、各自の IRB における On-the-job Training (OJT) も、その時に起こった問題の現実的な解決・対応法

の教育として高度であるが極めて有効な教育方法である。これらの教育を現実に実施するためには、例えば IRB 連絡協議会(仮称)のような全国横断型の組織と公的助成が必須であり、そのシステム整備には今後の検討が必要である。

2-2. 教育内容

教育すべき必須事項として以下のような項目が考えられる。

- ① 治験・臨床試験の歴史
- ② 用語の説明(保険外併用療法、利益相反、EBM、医師主導・企業主導治験等々)
- ③ 臨床研究の種類(国際共同治験、大規模臨床試験を含む)
- ④ 新医薬品の承認システム(非臨床試験から製造販売後試験、第 IV 相試験まで)
- ⑤ 治験チーム(CRC)
- ⑥ 治験・臨床研究に関わる法律・指針
ヘルシンキ宣言、GCP(薬事法)、臨床研究に関わる倫理指針等
- ⑦ IRB の設立意義、委員構成、運営、その他審査に必要な事項
- ⑧ 治験実施計画書の意義と読み方(目的、方法、評価、研究組織等々)
- ⑨ 説明文書・同意書の意義と読み方
- ⑩ 健康被害に対する補償および有害事象報告
- ⑪ 個人情報・プライバシーの保護(個人情報管理者、匿名化等々)
- ⑫ 費用の負担(負担軽減費、研究費)
- ⑬ 利益相反に管理、情報開示
- ⑭ 医薬品添付文書の活用
- ⑮ モニタリング(品質管理)、監査(品質保証)
- ⑯ その他

3. 治験審査委員の適格基準に関する研究

3-1. 海外における IRB 委員の選択基準

海外の IRB 担当者より、IRB 委員の選択基準について以下の個人的回答を得た。

- ・ 審査委員の選択基準について明確な基

準は存在せず IRB に属する審査委員の推薦や人脈により新たな委員が選択されることが多い。

- ・自然科学分野外の審査委員(いわゆる lay person などの)の選択についても同様であるが、時間的余裕のある定年退職した医療従事者などが IRB 委員に選択されることが多い。
 - ・ IRB 審査委員への業務に対する報酬は、IRB 会議に出席した場合、審査委員の所属部署に報酬が支払われるが、個人に直接支払われることはない。
 - ・ IRB 審査委員に対する教育は、被験者保護局(OHRP)による web-training、大学の教育コースへの出席、および実地研修により実施されているとの回答を得た。
- ### 3-2. わが国での IRB 委員の具体的な選択基準

GCP 省令第 28 条における「IRB は、治験について倫理的、科学的および医学的・薬学的観点から審議および評価するのに必要な資格および経験を、委員会全体として保持できる適切な数の委員により構成するもの」という条件を担保するため、1) 専門領域に関する学位や専門医制度などの学会による認定資格を有していること、2) 治験実施に関与した経験を有すること、3) 臨床研究の倫理に関する教育を受けていること、などの基準が挙げられる。

一方、「少なくとも委員の 1 人は、医学・歯学・薬学等の自然科学以外の領域に属していること」についての選択基準を設定することは困難であり、実際には、IRB の審査委員の推薦や人脈により選択されることが多いと予想される。被験者の視点に立ち審査を行う必要があり、審査委員に対する臨床研究の倫理、および審査に関する教育を繰り返し実施することが必要と考える。

なお「少なくとも委員の 1 人は、実施医療機関および治験の実施に係わるその他の施設と関係を有していないこと、少なくと

も委員の 1 人は、IRB の設置者と関係を有していないこと。」を適切に満たすためには、審査委員の利益相半(COI)の開示を実施することが適切と考える。

審査委員は、膨大な資料を閲覧し、科学的・倫理的審査を行う。大きな負担を求め、かつ、審査の質を担保するためには、審査委員の意欲を保持することが必要である。その一つの方策として、審査業務に関する審査委員への報酬の支払い制度を検討する余地があると思われる。

IRB による倫理審査が円滑に実施され、審査の質を担保するためには、治験事務局が主体となり、審査委員への教育業務、IRB の資料準備、審査形式の調整(迅速や簡易審査など)、治験審査の標準業務手順書の遵守状況の確認や各審査委員の審査内容の確認・調整などに取り組む必要がある。

審査の質を向上させるためには、審査委員選択の具体的な適格基準を設定するよりも、現状の IRB において、審査委員の COI の開示、審査委員への教育システムの構築、および IRB 事務局の機能強化をはかることが重要と考えられる。

4. IRB への査察システム調査

「IRB 査察システム調査」が研究課題であるが、「査察」とは通常法的根拠に基づく行政行為として行われるものであるため、本研究班においては、法令上の根拠を必要としない、IRB 査察に匹敵する IRB の信頼性保証のシステムのあり方を検討した。

省令改正により外部機関に IRB 審査を依頼することが可能となったが、審査委託することを是とするための IRB 質保証システムが実現化されていない。そこで IRB 質保証システムのあり方を、ヨーロッパにおいて提案されている倫理委員会(EC)に対する自主的な「監査」のあり方を参考に検討した。

4-1. ヨーロッパ GCP フォーラムによる「独

立倫理委員会の監査に関する欧州ガイドライン」

4-1-1. ガイドラインの趣旨

本ガイドラインを作成したヨーロッパGCPフォーラム（EFGCP）は、ヨーロッパにおけるGCPの遵守、被験者保護と研究の信頼性確保のためのヨーロッパにおけるさまざまな合意形成や自主規範の作成、そのための調査や意見交換を行うヨーロッパ製薬企業・アカデミア・行政当局からなる団体である。DIA（Drug Information Association）やICHなど似た側面のある活動組織であるが、これらと比して、倫理や被験者保護の観点からの検討が際立ち、その分野の専門家が重要な役割を担っている。

本ガイドラインは、EUで臨床試験指令が施行される中、指令を各国で国内法化した法令へのコンプライアンスという側面だけではなく、倫理委員会の審査の「質と効率」に対する要望の高まりを踏まえ、また、臨床試験に対する健全な倫理監督体制が整っていることを、患者、研究者、治験依頼者、一般市民に改めて保証することが必要との認識に基づき作成された。

4-1-2. 監査の主体・対象と位置づけ

ここで想定される監査は、臨床試験のスポンサー（日本の治験でいう「治験依頼者」又は「自ら治験を実施する者」）が行う場合もあれば、CROなどの事業者が行う場合もある、とされている。監査対象は倫理委員会であるが、「独立倫理委員会」(Independent Ethics Committee: IEC) と記載されている。日本では、個別の治験計画におけるモニタリング・監査業務の一環としてのIRBに対する調査、個別の申請品目に対して行われるGCP調査が行われているわけであるが、これとは異なり、独立した事業者としての倫理委員会が、研究審査という事業を行っていくにふさわしい機能を備えているかどうか、について検証する意味合いの監査であることが本ガイドラインから読み取れる。

4-1-3. 同ガイドラインは、倫理委員会における法令遵守や文書管理の体制を評価する意味合いが強く、GCP省令のモニタリング・監査と似た方式であるがそれに加えて、事業者として倫理委員会の独立性が重視されている様子が伺われた。これは欧州において倫理委員会は施設設置ではなく自治体や行政当局の設置や認可による公的な事業者としての性格を持つことを強く反映している。

5. IRBの透明性向上に関する研究

改正GCP省令によって「IRBの設置者は、IRBと協議の上、通常の手続きに関する手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成すること」が規定された。これらの「会議の記録の概要」は公開することが求められているが、安易な議事録全体の公開は治験依頼者又は自ら治験を行おうとするものの知的財産権を侵害するおそれがある。また、通常の議事録以外に公表を目的とした詳細な「会議の記録の概要」を作成する作業は治験事務局に新たな負担を生じさせかねない。本分担研究では、GCP省令による要求を満たすとともに知的財産権の侵害を最小とする「会議の記録の概要」のモデル案を作成した。この案はいわば最小限度のものであり、考え方を示したものである。

本モデル案は平成21年2月5日に厚生労働省医薬食品局審査管理課からの事務連絡、「治験副作用等の定期報告及びIRBの会議の記録の概要の作成等に関するQ&Aについて」の別紙として公表された（熊谷氏分担研究報告書添付資料1）。また、同事務連絡、別添1の資料中、Q17, A17, Q18, A18に本研究班から提案した内容が反映されている。

6. 二段階審査の役割分担と効率化に関する研究

6-1. 二段階審査の概念について

これまでGCP省令で規定されていた、原則として治験実施資料機関毎にIRBを設置しなければならないという条文と、これから議論する二段階審査の位置付けについて整理した。

二段階審査には、①治験の全体を審議するIRBが存在するが、そのIRBでは審議しきれない、あるいは他の専門的なIRBで審議したほうがよいと考えられる場合に、当該医療機関のIRB以外の専門IRBに審議を依頼する場合（どちらのIRBも基本的に治験実施医療機関に存在する必要はない）と、②治験実施医療機関のIRB以外のIRB（いわゆるCentral IRB）において、当該治験の基本的事項について審議し、当該治験実施医療機関のIRB（いわゆるLocal IRB）では、その施設固有の項目のみ（治験実施計画書のうち個別の医療機関で対応する部分、あるいは個別の医療機関で発生した有害事象の安全性評価等）を審議することとする場合（Local IRBは治験実施医療機関に存在することが望ましい）の、二種類の考え方が存在すると考えられるので、これらを区別して考える必要がある。

①の場合、専門IRBの意見は治験実施医療機関の長が「参考にするもの」であり、決定事項ではない。また、②の場合、Central IRBの意見は「決定事項」であり、たとえ各医療機関のLocal IRBで審議していたとしても、各医療機関の長はCentral IRBの意見を基本的に取入れなければならない。

従って、全体を審議するIRBと専門IRBは横の関係であると考えられるが、Central IRBとLocal IRBは縦の関係と考えるのが適当と考える。

そもそも平成20年3月のGCP省令改正において、IRB設置者の対象を拡大した際には、“大規模な医療機関においてもIRBを設置する必要はない”という考えではなく、そのような大規模の医療機関においても当

該医療機関IRBの審議品目過多などの理由でIRBが十分に機能しない場合を想定して、他に設置されているIRBをいわゆるCentral IRBと位置付けて利用することも可能であると整理していると考ええる。

一方、米国のJohns Hopkins UniversityやDuke Universityでは、一つの医療機関に複数のIRBを設置しているが、審議品目が多いことから自らの医療機関で実施する治験以外の治験に対するIRB業務は実施していない（できない）ということである。

有害事象の安全性評価は、当該有害事象が発生した医療機関のIRBで審査すべきであると考え一方で、専門IRBの委員は特定治療域の有害事象には相当の知見を持っていると考えられる。このように考えると、専門IRBは各種学会が設置することが最もリーズナブルではあるが、この場合にはConflict of Interestが問題となることが予想される。

6-2. IRBの責務（業務）

IRBが実施すべき責務（業務）はGCP省令において詳細に規定されている。（GCP省令第30条、第31条、第32条、第33条）

IRBの委員は治験届の手続き等、臨床試験に関する法律や厚生労働省あるいは医薬品医療機器総合機構の具体的業務内容を把握しておらず、各IRBの間あるいはまた、IRB委員の間でも責務（業務）に対する認識に差が生じている。このため、規制当局によるIRBへのGCP適合性実地調査を実施し、IRB及びIRB委員を啓発し、IRBの責務（業務）レベルを均一にする必要がある。

また、IRBが厳しい審査を行うと、治験依頼者（製薬企業）は当該医療機関における治験を回避する場合（いわゆるIRB shopping）が多々認められる。これは是正には英国におけるMRECとLRECの考え方が参考になると考える。すなわち、各IRBと規制当局が常に情報交換していることをあらかじめ世間に示すことで、治験依頼者の

このような行動は必ず規制当局の知るところとなることを認識させる必要がある。さらに、治験責任医師の適格性の判断も IRB の重要な業務の一つである。

6-3. 迅速審査と二段階審査

迅速審査という考え方と、二段階審査の考え方を混同しないように整理が必要である。また、複数段階の審査を実施することによる審議開始から治験実施までの期間延長が必ず発生することから、これらの時間的問題も考慮して治験計画を策定する必要がある。

7. EUにおける二段階審査の実態把握

EU では 2001 年 5 月に公布された「臨床試験指令」によって多施設共同臨床試験は 1 加盟国につき 1 つの倫理委員会意見で承認を得ること、当局の許可を得ることによって、試験を開始できるように各国での法整備が求められたため、多施設共同臨床試験は 1 つの倫理審査委員会で審査されるのが EU の基本的な制度基盤となった。

英国では、Local Research Ethics Committee (LREC) および Multi-centre Research Ethics Committee (MREC) が存在し、1 つの MREC で審査・承認された研究は、英国全土で有効となる。LREC は MREC で承認された研究を locality issues (当該施設での実施可能性等) を理由に却下することは可能だが、ethical reason での却下は出来ないとされていた。このような二段階審査のシステムは EU 臨床試験指令の国内法化後、制度上は解消されたが、2004 年夏調査時にも残っていた様子があり、その後完全に解消されたかどうかは明らかではない。

ドイツでは、連邦法と州法がそれぞれの管轄範囲をもって研究を規制しているが、医薬品臨床試験は連邦法である薬事法の規制を受け、薬事法において、臨床試験の実施にあたっては州法で規定された倫理委員会 (州医師会、大学医学部の倫理委員会)

の文書による「承認」(Genehmigung) が必要と規定されている。この場合に、主任研究者の所属施設の管轄地域である州の倫理委員会が「承認」を与えることになるが、他の研究者が所属する施設の管轄地域である州の委員会は「助言」を述べることとされている。

8. 米国における IRB のあり方の研究

8-1. 治験実施医療機関における IRB の現状について

ジョージワシントン大学 (GWU) IRB 担当者から聴取した米国の臨床試験 (含治験) の実施状況、IRB の運営状況、現時点での問題点等は次のとおりである。

8-1-1. 情報公開 public disclosure について

- ・ 州ごとに、また、大学ごとに異なるのが現状。
- ・ 州によってインフォームドコンセントの規定が異なるように、情報公開の規定も異なる。
- ・ 公開といっても制約はあり、例えば個人情報情報は除く、企業秘密に係る情報も除く等。IRB 委員名は公開していない。
- ・ また公開することで IRB メンバーに世間からの圧力がかからないように、議事録への記載には特に注意している。「xx 委員がこう発言した」とは議事録には決して書かない。IRB 委員としての総意を載せるようにしている。
- ・ IRB の標準業務手順書 (SOP) はすべて最新版が公開されている。企業の人々にもすべて見せている。
- ・ AAHRPP の認定 accreditation システムが、common rule と FDA rule のねじれ (違い。例えば有害事象報告に関するもの) を含め、様々な規制やルールをハーモナイズする役割を果たしている。

8-1-2. OHRP と FDA

- ・ 簡単に言うと OHRP は IRB 関連の規制、FDA は治験実施医師と依頼者の規制を

担当している。

- FDA はだいたい3年に1回程度査察 inspection にやってくる。ルーチンの査察である。査察要項にもとづく具体的な項目を一つ一つ確認していく査察を行う。
- 一方 OHRP (その前身の OPRR) は for-cause inspection が多い。Duke 大で OHRP の inspection の結果すべての研究が停止させられた前例はよく知られている。

8-1-3. Central IRB としての役割

- 中央 IRB (CIRB) の審査で各施設固有の状況をどう把握し、審査でどう決定するかは重要な問題である。
- CIRB はそもそも IRB 審議のダブリ・繰り返し非効率の問題に端を発しており、法律的な根拠もあるが、しかし他の IRB の判断に頼り切るのはやはり難しいと思う。現在まだ議論の最中である。
- 外部の基準 (例えば AAHRPP の認定やルールに従っているか) を判断基準にするのは、複数の IRB の様々な食い違いを解決する一つの方策である。
- 困ったことが起きた場合 (何か wrongdoing があったとき) には、どの IRB が責任を有すると考えるのかという問題がある。例えば他の大学が CIRB として審査を行っている試験で、参加機関の一つの GWU で不祥事が起きたようなときに、GWU の IRB はやはり黙っているわけにはいかないだろう (IRB がある以上、問題を放置するわけにはいかない)。倫理面を含めた全体的な承認を CIRB が行い、各施設の IRB が各施設で実行していることの承認をするというのは一つの方向である。
- IRB ショッピングの問題は表面にはなかなか出てこない、潜在的に危険な問題と認識している。

8-2. 米国規制当局担当者の視点から見た

IRB 関連諸規制の現状と課題

IRB 関連諸規制を管轄する OHRP 及び FDA 担当者から関連規制の現状と課題を聴取した。

8-2-1. IRB の登録制度に関して

- OHRP が IRB 登録制度を運用しているが、Federalwide Assurance (FWA) の制度とは別立てである。IRB の登録制度が先にあつて、それに基づいて (その適切な活用を前提にして) FWA の認定がおきる。
- かねての懸案事項 (2004年7月にパブリックコメントを求めて以来) であつた IRB の正式な登録制度については、OHRP 側、FDA 側双方に登録の規定が設けられることになった (2009年1月15日の Federal Register)。調整に長い時間を要した。実施は2009年7月14日からである。
- ただし OHRP ルールと FDA ルールには登録すべき事項等において若干の差異がある。FDA への登録には IRB の委員名を提出する必要がない (委員長、コンタクトパーソンがあれば良い) が、OHRP への登録は IRB の委員名が必要、等。
- 具体的には FDA に登録する事項は、IRB 名、所在地、コンタクト先、IRB 委員長、過去12ヶ月で何本アクティブな試験があるか、どんなタイプのモノか (医薬品、機器、色素、食品添加物、程度のレベル) 等である。
- OHRP 管轄の試験、FDA 管轄の試験といった縦割りは変わっていない。OHRP の管轄の試験を審査する IRB は OHRP に登録、FDA の管轄の試験を審査する IRB は FDA に登録、両者の試験を審査する IRB は両者に IRB を登録することになる。
- IRB データベースは OHRP (HHS) に集約するらしい。OHRP のデータベースを

FDA が利用することになる。これで米国の IRB 全体の状況を誰も把握していないという批判(米国議会での答弁でそのことが露呈して問題になった)に初めて公的な対応ができたことになる。

- ・ 登録方法として、FDA は書類ベースでの申請を受け付けるが、OHRP は電子申請のみとするといった違いがある。
- ・ なお 2009 年現在、米国に存在する IRB は約 4500 である。OHRP に登録されている IRB の総数は約 6000 (海外の IRB を含む)。

8-2-2. 商業的第 1 相試験施設について

- ・ 基本的には FDA が把握している。大学などでは NIH fund 試験をやっているのが普通だから、OHRP も把握しているはず。
- ・ このような施設で特段、被験者保護に問題が生じているとは認識していない。

8-2-3. IRB の情報公開について (規制当局からの情報公開と各 IRB の情報公開の両方)

- ・ OHRP に登録された内容を web に載せることはしていない。ただし FOIA で要求があったら、その都度応じるというスタンスをとっている。
- ・ 情報公開の程度・方法は州によって完全に異なる。インフォームドコンセントの要件が各州で異なっているのと同様である。一部の Sunshine state と呼ばれる州 (eg. Georgia) では委員長、委員リストを含めすべて公開されており、また、審議自体に誰でも (一般市民が) 参加可能というやり方をとっている。
- ・ また各 IRB も、自分たちがどこまで情報を公開するのかを決めうる。一律のルールは存在しない。

8-2-4. 査察結果、disqualification の公開に関して

- ・ なお、FDA が disqualification list として公開しているいわゆるブラックリスト (IRB も含む) は、これまで話してきた

情報公開とは話が別。Web に載せる対応と、FOIA に基づく対応がある。

- ・ OHRP にはブラックリストは存在しないが、それぞれの違反等の案件ごとに、対応をすべて公開するという方針である。
- ・ なお OHRP は FWA (施設の認定) を通じて違反等に対応するので、処分等は施設単位で行われる。
- ・ FDA の処分対象は基本的には個人 (IRB は別だが) である点が OHRP の処分とは異なる。
- ・ OIG が行っているのは OHRP/FDA と同様の意味での査察と呼ぶべきではない。OIG が IRB を調査するのはあくまで IRB 制度やシステムの評価 evaluation を行い、その改革案等を提言するのが目的。なお政府機関での機密の漏洩に対する捜査的な意味合いでの調査を行うこともあるが、これも査察と呼ぶにはなじまない。

8-2-5. IRB の設置に関して

- ・ 要件を満たす IRB を設立できるのであれば、「誰でも (個人でも、製薬企業でも)」IRB を設立可能。日本とは大きく異なる。

8-2-6. IRB shopping について

- ・ proposed guidance を出して comment を求めているところである。

8-2-7. 民間の認定機関について

- ・ AAHRPP の認定等の活用はあくまで自発的なものであり、OHRP/FDA の規制との直接の関係はない。製薬企業等がその質を判断する根拠あるいは prestige として活用されるべきものである。
- ・ AAHRPP, PRIM&R (CIP) といった認証機関の側は OHRP のお墨付きがほしいと思っているかもしれないが、それは無理である。海外の当局や治験責任医師から、例えば CIP だから採用・活用しても良いか? といった問い合わせが来るが、

OHRP としては回答することはできない。

- ただし、これらの専門家集団の活動を通じて、各種ガイドラインが策定され、レビューされることの意義は高い。
- OHRP/FDA はこれらの団体のシンポジウム、講演会等には協力している。(例えば Drug Information Association に対する協力と同様。)
- なお、NCQA はもう活動していない。ARENA もそれ自体としてはもう活動していない。

8-2-8. 有害事象等の報告について

- IRB 等への有害事象等の報告については 2009 年 1 月に FDA がガイダンスを出している (Adverse Event Reporting to IRBs – Improving Human Subject Protection Jan 2009)。OHRP も 2007 年 10 月に予測できない有害事象等にかかるガイダンスを出している。
- 従来から問題視されている FDA の定義と OHRP の定義が乖離していることについては、運用を両者が近づけることで解決を目指している (CFR の規定そのものを変えるのではない模様)。これで食い違いは小さくなりつつあると思う。
- 有害事象報告を web 化する等の活動は Medwatch、clinicaltrial.gov 等の活動となる。
- NCI は各施設をファイバーでつなぐプロジェクトを実施している。

8-3. 製薬企業の視点から見た米国の治験・IRB の状況

8-3-1. 情報公開、IRB の議事録公開について

- 米国では IRB の議事録を企業担当者には見せてくれないのが普通である。
- 一般論として製薬企業は IRB 議事録を公開することについては否定的な見解を持っているのではないか。理由は個人情報情報の観点(法務が特に気にする)と企

業の競争の観点からである。企業の競争の観点からは、他社の臨床開発に関する情報収集の目的で使われることになると推察される。

8-3-2. IRB 全般

- Central IRB (independent IRB) に関しては企業側も活用のメリットがあると考えている。特に大規模でよく知られた IRB が好まれる。理由は、煩雑さの回避、専門性の蓄積、開催頻度(の多さ)等である。
- IRB 審議では研究者代表が説明を行うこともある。また IRB 委員の一人がプロトコルごとに事前にレビューを割り当てられて、審議時に他の委員にブリーフィングをするという審議の効率化もある。

8-3-3. FDA の査察に関して

- FDA は Form 1572 から IRB に関する情報を集めているが、情報が最新のものと異なることがあった。それが今般の IRB 情報登録と随時更新へとつながっている。
- FDA の査察で問題あり(OAI等)と判断されることはもちろんあり(年間 100 件程度の IRB への査察を実施しているはず)、結果 IRB の閉鎖等にまで至ることもあるかもしれないが、普通は指摘に対する適切な対応で済む。
- IRB 査察の結果に基づいて申請データを削除するという発想は米国ではあまりない。IRB の活動・存在意義と申請におけるデータの integrity とをリンクさせるのは不自然である。

8-3-4. 認定について

- AAHRPP 等の認定については、一つの目安にはなるが、質の完全な保証にはならないという印象。認定されていても問題がある施設を経験している。
- 企業としては、(1) FDA と OHRP は共同して GCP や HSP (Human Subject

Protection) トレーニング に関する、統一された標準的な内容を確立してほしい、(2) これらのトレーニングには信頼のできる第三者的な団体の利用を推奨すべき、(3) これらトレーニングの Certificate や Accreditation system を FDA や OHRP はサポートすべき、と要望している。

- ・ NCQA の認定は止めたようだが、AAHRPP 等によるこうした認定には一定の需要は存在し続けている。

D. 考察

改正GCPでは、実施医療機関ごとのIRBの設置義務が除かれ、実施医療機関の長の判断により、実施医療機関の内外問わずにIRBを選択することが可能となった。これまでは実施医療機関ごとのIRBが独自に調査審議を行ってきたため、同じ治験でありながら倫理性の判断が各実施医療機関の倫理審査委員会により異なる事態も生じており、被験者を保護する為に、高質かつ均質な審査が求められてきた。さらに、依頼者である製薬企業や研究者の知的財産や利益を擁護するために迅速な対応も望まれてきた。今回の改正はこのような要求に応えるものであり、より適切な科学的、倫理的判断がもたらされ、被験者保護に結びつく事が期待される。一方、いわゆるCentral IRBに調査審議を依頼する場合には、治験に係る事故が生じた際の対応すべきIRBの明確化やその責任の範囲などを実施医療機関あるいは実施医療機関IRBと事前に協議しておかなければならない。米国においても、中央IRB審査の法的な根拠は明確であり、かつ、中央審査に係るガイダンスが存在するものの、実際に中央IRB審査を行うと、各施設のIRBと中央IRBの間の役割及び責任分担に不明確な部分が残っていることが判明している。倫理面を含めた全体的な承認をCentral IRBが行い、各施設のIRBが各施設で

実行していることの承認をするというのは一つの方向性と考えられる。

また、これまで各医療機関が自施設にIRBを設置してきた事が、各医療機関の医療や臨床研究の質の向上に大きく貢献してきた事は重要な事実である。IRBの存在が、医師の治験に対する理解を深め、各医療機関における臨床研究体制の整備につながってきた。Central IRBへの依存度が増加し、各医療機関の自施設IRBの存在意義が薄れる場合には、各医療機関において医師やCRCを対象とした治験や臨床試験に関する教育機会を拡充し、治験以外の臨床研究に対する倫理審査でもGCPに準拠するなど、これまでIRBが果たしてきた役割や意義が失われないような取り組みが必要となる。

さらにIRBの設置者の対象が拡大したが、安易な調査審議により被験者の安全性が侵害されることのないように、IRBの登録制度の義務化、教育を目的としたIRBのネットワーク化、IRBへの監査システム構築などについても検討する必要がある。

米国では、これまでOHRPがFWAにあわせて実施していたIRB登録にFDAも参加し、IRB登録制度と呼べるものがようやく動き始めることとなった。従来はIRB登録制度の直接的法的根拠がなく、2004年に新たな制度の提案(パブリックコメント募集)を行っていたが、その後の進展ははっきりしない状況が長く続いていた。日本でも医薬品医療機器総合機構にIRB情報を登録する試みが開始されるが、これを公的制度としてどのように発展させていくかについては、こうした米国の状況を参考とすることができよう。

改正GCPでは、IRBの審議の透明性を向上させるため、IRBの手順書、委員名簿や審議記録の概要を公開する事となった。しかし、どこまでの内容をどのような手段で公開するかについては多くの議論があったところであり、本研究班では議論を集約化

し、最終的に研究班として審議記録の概要公表のモデル案を作成し公表した。米国では、議事録を公開することで IRB 委員に外部からの無用な圧力がかからないように、議事録への記載には特に注意を払い「xx 委員がこう発言した」といった個別意見を議事録には決して記載せず、IRB の総意としての意見を記載している。また IRB 委員の氏名等の公開は、むしろ審議に好ましくない影響を与える可能性が米国の多くの関係者から指摘されていた点も明記したい。審議の透明性向上を目的とした議事録の公開が、個人の意見を率直に表明することを妨げるような方向に作用するのは望ましくない。また、開発初期の探索的段階にある治験などの場合に、議事録公開によって依頼者の保有する知的財産権が侵害される事がないような配慮も求められる。議事録公開のモデル案は、IRB 調査審議の透明性向上という目的と、審査委員のプライバシー確保と委員会での自由活発な審議の尊重、および依頼者の知的財産権の確保、それぞれの要素を考慮したものである。

今回の米国調査から、米国では IRB の設置者に関して何ら制約が存在しないこと（要件を満たす IRB が運営できるのであればだれでも IRB を設立可能なこと）が再確認された。ICH-GCP 導入時、日本では IRB を誰がどのように設置するかという根本的なところから検討が行われ、策定された GCP 省令において IRB 設立可能者に係る厳密な規定が設けられているが、それとは好対照である。各国間での IRB の運営様態の違いを考える上で、設立母体に係る制約の有無・違いはきわめて重要である。例えば、欧州における公的な倫理委員会のあり方と、米国型あるいは日本型 IRB のあり方を比較する上での根幹となりうる背景情報と考えられる。

日本ではこれまで、海外、特に米国の制度や慣習を参照しながら、自国での制度構

築の議論が行われてきている。しかし、米国では、おなじ国内であっても州法が優先し、IRB に係る情報公開を例としても、米国では統一された規定はなく、各州によってその情報公開の程度はかなり異なることが明らかになった。今回の米国調査では従来の日本の議論ではあまり表面に出てこない事実をあわせて確認し、また、それらの点に関しての日米関係者の興味深い見解の相違が明らかにされた。

E. 結論

臨床試験の倫理的原則である被験者の人格の尊重、善行、正義という三つの要素に照らし、対象となる治験を調査審議する IRB の役割は大きい。治験審査委員には、治験に期待される意義、試験デザインの科学的妥当性、治験に伴うリスク/ベネフィット、説明・同意文書の内容や補償などについて、科学的、倫理的な観点から調査し審議することが求められる。

本研究では、諸外国における IRB のあり方を参考にしつつ、わが国の治験環境を考慮して、被験者の保護と信頼性を保証する基盤となる IRB の審査の質を維持し、さらに向上させるための方策を検討した。また、平成 20 年 2 月 29 日に公布された改正 GCP 省令で公開することが求められた「IRB の会議の記録の概要」について、研究班として概要のモデル案を作成し、公表した。

今回の改正 GCP 省令では、IRB の自施設設置原則が廃止され、実施医療機関が外部 IRB に調査審議を依頼することが可能となり Central IRB 活用の整備がなされた。迅速な対応が可能であり、専門家を委員とする質の確保された IRB が治験を審査する方がより適切な科学的、倫理的判断をもたらすことを期待したものである。それゆえに Central IRB の責務はさらに重大となる。IRB の質を担保し、もって「被験者の人権の保

護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため」に、登録制による IRB の把握、IRB 委員の教育システムの構築、IRB のネットワーク化、Central IRB と実施医療機関における役割と責任の明確化などが今後の課題と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 斎尾武郎, 高石勝, 伊藤勝彦: 医薬品医療製品規制庁 (MHRA) 第 I 相臨床試験認証スキーム, 臨床評価, 35 (3), 501-528, 2008.

2) 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 斎尾武郎, 高石勝, 伊藤勝彦: 欧州医薬品庁 (EMA) 第 I 相臨床試験査察手順, 臨床評価, 35 (3), 529-533, 2008.

3) 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 斎尾武郎, 高石勝, 伊藤勝彦: 英国製薬工業協会 (ABPI) 第 I 相臨床試験ガイドライン, 臨床評価, 35 (3), 535-592, 2008.

4) 渡邊裕司, 景山茂, 栗原千絵子: GCP 調査の実情と今後の課題—「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて: 日米欧制度比較を中心に—, 臨床評価, 35 (3), 667-681, 2008.

5) 景山茂, 渡邊裕司: シンポジウム 1: 国際競争力を持つ治験推進のためのシステム作り, 臨床薬理, 39(3), 15S, 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし

II. 分担研究報告

治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究

分担研究報告書

EUにおける二段階審査の実態把握

研究分担者：景山 茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授）
研究協力者：栗原千絵子（（独）放射線医学総合研究所）

研究要旨

EUでは2001年5月に公布された「臨床試験指令」によって多施設共同臨床試験は1加盟国につき1つの倫理委員会意見で承認を得ること、当局の許可を得ることによって、試験を開始できるように各国での法整備が求められたため、多施設共同臨床試験は1つの倫理審査委員会で審査されるのがEUの基本的な制度基盤となった。

英国では、Local Research Ethics Committee (LREC)および Multi-centre Research Ethics Committee (MREC)が存在し、1つのMRECで審査・承認された研究は、英国全土で有効となる。LRECはMRECで承認された研究をlocality issues（当該施設での実施可能性等）を理由に却下することは可能だが、ethical reasonでの却下は出来ないとされていた。このような二段階審査のシステムはEU臨床試験指令の国内法化後は制度上は解消されたが、筆者らの2004年夏の訪問時にも残っていた様子があり、その後完全に解消されたかどうかは明らかではない。

ドイツでは、連邦法と州法がそれぞれの管轄範囲をもって研究を規制しているが、医薬品臨床試験は連邦法である薬事法の規制を受け、薬事法において、臨床試験の実施にあたっては州法で規定された倫理委員会（州医師会、大学医学部の倫理委員会）の文書による「承認」（Genehmigung）が必要と規定されている。この場合に、主任研究者の所属施設の管轄地域である州の倫理委員会が「承認」を与えることになるが、他の研究者が所属する施設の管轄地域である州の委員会は「助言」を述べることでとされている。

A. 研究目的

我が国においてはGCP改正により、治験実施医療機関毎の治験審査委員会設置義務が廃止され、いわゆる中央治験審査委員会を導入しやすくなった。この場合、中央治験審査委員会による一段審査と中央治験審査委員会および施設設置の治験審査委員会の二段審査が予想される。

そこで、EU臨床試験指令が施行されているEUの状況を調査することが本研究の目的である。

B. 研究方法

EUの状況を文献等により調査した。

C. 研究結果