

施設臨床試験については1審査とすることを要件とした。

③いくつかの私立機関では共同でセントラル IRB を設置している。

### III. ヨーロッパ

#### 1. EU 臨床試験指令の改正提案

Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 COM(2012)369 final 2012/0192 (COD)  
[http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

EU 臨床試験指令によって EU における臨床試験実施コストが上がり、実施数が減ってしまった、魅力のある実施場所ではなくなった、アカデミアにとっての負担が特に増大した、などの異論が示され、EU レベルでの協議が繰り返された結果、EU 臨床試験指令の改正案が示され、2012年7月17日採択され、2016年に施行予定である。

臨床試験の科学的・倫理的質を高めると同時に合理化し、リスク水準の低い研究の規制を緩和する種々の措置がとられているが、そのうち、臨床試験実施適否の審査に関する EU 内での一本化を可能にする措置がとられている。

一本化の仕方は、当局による審査と倫理委員会による審査について、それぞれの関係者の自主判断によって各関係者が一本化に合意すれば EU としてそれを認める、という基本的な考え方に基づくものであり、一本化を強制するものではない。具体的に

は以下のような手順がとられる。

①sponsor は臨床試験実施国となる複数の加盟国の中から1か国を”assessment report”を提出する国として指定する。指定された国は自らはそれに適さないと判断する場合には他国にそれを委ねることができる。

②この種の手続きを経て指定された1か国は、assessment report を EU portal と称する EU 内のポータルサイトに提出する。

③assessment report は Part I : 製造物を用いる場合はその特質を含む科学的観点； Part II : インフォーム・ドコンセント、補償、個人情報保護、実施施設や医師の適切性などを含む倫理的観点、に分かれている。従来の臨床試験指令に記載される当局審査・倫理委員会審査の意見として記載すべきかどうかの明示的な記載はないが、これらを含むものとして運用されると推測される。

④その他の臨床試験実施国は、上記の assessment report に同意しない場合にはその旨を記載した意見を提出する。

⑤sponsor はこれら審査意見に限られた日数以内に対応する返答を提出する。期限内の提出がなければ試験実施は却下されたものとみなされる。

・上記提案プロセスにおいて、倫理に関する各国の見解は各国の地域性によって異なる場合が多く、科学的観点と倫理的観点は分離できるものではないが、地域性を反映した倫理の見解が損なわれることがあってはならないという EU としての見解も示されてきている。

### IV. アジア

## 1. 韓国

### 背景

韓国では、1995年に保健福祉家族省がGCPガイドラインを採択、2000年にICH-GCP適合するよう改正、2001年から02年にICH-E5を導入しいわゆる「INDとNDAの分離」が成立した（分離前は欧米諸国で承認された医薬品の国内臨床試験が求められなかった）。2007年から08年にかけて共同IRBを可能にするGCP改正が行われたが、日本と同様で共同IRBを利用するかどうかは各施設の自主判断によるものとされた。

2010年、保健福祉家族省のパイロット・プロジェクトとして公的な共同IRBが設置された。これは現在は既承認医薬品の第IV相試験のみを審査対象としている。韓国のGCPは薬事法に基づく省令であるが、これとは別に、ヒト胚や遺伝子研究を規制するとして2005年に制定された生命倫理安全法が2012年改正され（2013年施行）、薬事法に基づくGCPで規制される医薬品臨床試験以外の人対象研究を包括的に規制するようになった。この改正法の中で「共同機関生命倫理審査委員会」が制度化され、同法の施行令・施行規則の案で、詳細な手順が定められている。

### 倫理審査運用状況

韓国の先進的医療機関は1,500～3,000床クラスの大型病院であるため、多国籍試験の場合に1国で求められる症例数は1国内のみでエビデンスを確立する場合よりも少ないため、共同審査の必要性は日本ほど高くないが、今後、生命倫理安全法の改正も受けて共同審査体制が拡充されていくと予想される。

韓国では、26のIRBがFERCAP（アジア西

太平洋地域倫理委員会フォーラム）の認証を取得、4機関が米国のAAHRPP（被験者保護プログラム認証機構）の認証を取得している（2013年1月現在）。以下に、2012年12月にAAHRPPの認証を取得したソウル国立大学の被験者保護システムとIRBの実施状況を述べる。

ソウル国立大学では、米国方式をアレンジしたプライマリ・レビューア方式が取り入れられており、1回のIRB審査で10数件～30件の新規案件が審査される。

被験者保護センター（Center for Human Research Protection: CHRP）が設置されており、被験者保護プログラム（Human Research Protection Program: HRPP）を運用する。同センターにはIRB事務局の他に、品質保証部門、教育部門、規制部門（方針・手順作成）、被験者擁護（subject advocate）の各チームがある。

医学研究共同センター（30名の生物統計家・看護師で構成）がCHRPとは別にあり、1プロトコルにつき生物統計家・看護師各1名が担当し、IRBのエキスパート・セクレタリとプライマリ・レビューア（課題の審査に適した臨床医／研究者）と、同時進行で吟味する。医学の非専門家（弁護士、一般人、宗教家）は説明文書・同意書を審査する。これらの結果がサマリーとして委員会に提出され審議、全員の挙手による採決が行われる。

2011年中には1,501件の新規計画のフル審査（企業主導275、研究者主導1,226）、12,187件の迅速審査があった。

## 2. 台湾

### 背景

台湾では、1996年にGCP導入、1997年

衛生署の支援の下、主要な医学センターの専門家が合同で作った「連合人体試験委員会」(Joint Institutional Review Board: JIRB)が発足した。また、2011年末に「人体研究法」が成立し、IRB /倫理委員会の要件が厳しくなった。同法は少数民族の起源を同定しようとして同意なく試料を集めたことが問題になり立法され、ヒト試料研究を新たに規制するようになったものだが、IRB /倫理委員会の運用に影響しており、これにより活動できなくなった委員会もある。

#### 台湾での倫理審査運用状況

台湾では、23の委員会がFERCAPの認証を取得、米国AAHRPPの認証は、台湾国立大学のみが2012年12月に取得している

(2013年1月初旬)。台湾国立大学および、台北市立総合病院精神医療センター、私立の台北長庚紀念醫院からの聞き取り時

(2012年8月)には、3機関ともFERCAPの認証は既に取得しており、AAHRPPについては台湾国立大は申請中、台北長庚紀念醫院は2014年の取得を計画中、台北市立総合病院精神医療センターは検討中であった。聞き取りによる審査状況は以下のようである。

JIRBは政府の助成により設立され現在は独立採算で運用される。その利用は任意であり、グローバル企業の多施設臨床試験や、小規模でIRBを持たない機関の臨床試験などに利用されている。台湾では政府主導で病院の合併・集約化が進められ、公立・私立の病院とも、グループ病院で数千床の病床数を持っており、グループ病院内で1つのIRBで審査するのは当然のこととされており、JIRBの利用ニーズはそれほど高くは

ない。グループ病院内で、1つのIRBの審査結果を他が迅速審査で受け入れることもある。台湾のIRBは1回の審査委員会で5～20件の新規案件の正式審査を行う。医学教育自体が英語の教科書で行われているため、英語のプロトコルで審査可能である。韓国同様、プライマリ・レビュー方式も普及している。医学専門家1名と非専門家1名のプライマリ・レビューがプレゼンテーションをした後に十分な審議を行い、採決は無記名で紙に書いて投票式で行われる。

#### V. 日本

##### 背景

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」などでの議論を受けた2008年のGCP省令改正で、小規模でIRBを設置できない施設に限らず審査を外部委託することが可能になったが、その後、共同IRBやセントラルIRBの活用が著しく進んではいない。一方、IRBの審査の質の向上については、2008年に医薬品医療機器総合機構(PMDA)への登録と情報公開のシステムが設けられたこと以外には、厚生労働科学研究その他の様々な任意の取り組みはあるものの、政府レベルでの義務づけとなるような取り組みは存在しない。一方、「臨床研究に関する倫理指針」の2007年改正では、倫理審査委員会委員の教育研修が努力義務として規定されたが、教育研修の実施方法は各施設に委ねられている。同指針は2013年にさらに改正されるため、審査の質の向上については現在様々に議論されている。このような状況の中、共同IRBの活用状況に関する情報は、日本製薬工業協会、国立病院機構において取りまとめられ

ており、日本医師会治験促進センターから聴き取りにより情報が得られたので、これらについて以下にまとめる。

#### 1. 日本製薬工業協会調査結果

日本製薬工業協会（製薬協）の調査結果によれば、2011年12月31日時点でPMDAに届出があったIRB登録件数は1,132件、内訳は以下のようである。

IRBの登録状況

GCP 第27条第1項のIRB区分	登録件数 (%)
1号（実施医療機関の長／複数の医療機関の長が共同設置）、 2号（一般社団法人又は一般財団法人が設置）	883 (78.0)
3号（特定非営利活動法人が設置）	7 (0.6)
4号（学術団体が設置）	該当なし
5号（私立大学が設置）、7号（国立大学が設置）	110 (9.7)
6号（独立行政法人が設置）、8号（地方独立行政法人が設置）	132 (11.7)
合計	1132 (100)

製薬協が2009年、2010年、2011年に加盟会社を対象に行ったアンケート調査では、各年につき調査対象となった治験実施計画書に参加した医療機関のうち共同IRBを利用した割合・数は以下のようであった。

2009年度（調査対象となった治験実施計画書71件）全体で26.1%（述べ490/1,875医療機関）、国公立・私立大学病院では1.1%（述べ4/369医療機関）

2010年度（調査対象となった治験実施計画書96件）全体で30.8%（述べ787/2,552医療機関）、国公立・私立大学病院では1.0%（述べ4/420医療機関）

2011年度（調査対象となった治験実施計画書118件）

全体で27.0%（述べ848/3,165医療機関）、国公立・私立大学病院では1.0%（述べ6/607医療機関）すなわち、共同IRBの利用率は医療機関全体で30%程度、国公立・私立大学病院では1%程度とほとんど利用が進んでいないとして、同報告書では、利用促進するため、共同IRBに求められる機能・要件、留意点、対応方法など、以下のような論点についてまとめている。

- 共同IRB等による医療機関固有情報の審査
- 開催頻度の増加
- プライマリ・レビュー方式の採用
- 条件付き承認対応の迅速化
- 審査資料・審査記録の電子化
- すべての案件を同一の委員が審査するのではなく案件ごとに適した委員が審査することにより審査の一貫性を保持する委員会の運用
- 各委員の役割に応じたトレーニング
- 審査記録の情報共有
- 経営の安定、充実した事務局機能、COI対応・自主監査などによる品質保証

#### 2. 国立病院機構での実施状況

国立病院機構（National Hospital Organization：NHO）では144病院を運営しネットワークを活用して比較的難易度の高い治験の円滑な実施に取り組んでいる。機構全体としての治験審査委員会の開催回数、治験等審査件数は以下のようである。

- 平成22（2010）年度  
治験審査委員会開催回数：1,045回  
治験等審査件数：13,924件
- 平成23（2011）年度

治験審査委員会開催回数：1,063 回

治験等審査件数：13,830 件

国立病院機構では、中央治験審査委員会 (NHOCRB) を平成20 (2008) 年11 月より導入、毎月1回定期的に開催している。平成23 (2011) 年度は、新規課題46, 継続課題 34 について審議を行っている。平成23 年度の国立病院機構での新規課題件数は186 なので、新規課題についてのNHO-CRB 受託率は25% (個別病院での受託件数は186 - 46=140) である (22 年度新規課題数は、19 課題)。国立病院機構では比較的難易度の高い、入院を要する疾患の治験を主に実施しており、NHOCRBでは、そのような治験を実施する際に審査を各施設に委託する依頼者の負担等を軽減することに注力してきた。NHO-CRB の効率性等からもその活用は増加傾向にあると言える。国立病院機構は2012 年度より、医療機関の支援体制の強化を図る目的で、本部が各病院と依頼者との契約を一括でとりまとめる「ワンストップサービス」を開始するとともに、Performance Based Payment の導入を行っている。また、2010年11 月には、各施設の治験の進捗状況を把握するシステム (CRC-Log Book) を導入している。本システムは、各病院の進捗管理を行うとともに、病院間での情報共有等を図ることが可能となり、治験期間の短縮や症例集積性の向上が期待できる実施体制が整っている。また、国立病院機構本部は、IWRS (Interactive Web Response System: 割付システム)、Web 安全性報告承認システムを構築し、CRO・SMO に依存しない医師主導治験の実施体制を構築し、現在、ドネペジル塩酸塩、シロスタゾールに係る医師主導治験等を実施している。

### 3. 日本医師会

日本医師会治験促進センターの支援事業への聞き取り調査によると、平成16 (2004) 年から開始され平成23 年度採択まで公表されている研究支援事業で治験計画届を提出された22 件のうち、共同IRB (セントラルIRB を含む) を利用した治験は以下の3 件のみであった。

1. 自家培養表皮 (治験機器), 平成 23 年度から研究開始 対象疾患：先天性巨大色素性母斑 5 施設の多施設共同治験で、いくつかの医療機関が中心的な医療機関の小児治験 NW 中央 IRB を利用。
2. サリドマイド (治験薬), 平成 21 年度から研究開始 対象疾患：Crow-Fukase 症候群 12 施設の多施設共同治験。このうち 2 施設が他の 1 施設の IRB を利用。アライアンス関連で進行しているもの。
3. リツキシマブ (遺伝子組換え) (治験薬), 平成 22 年度から研究開始 対象疾患：特発性血小板減少性紫斑病 10 施設の多施設共同治験で、2 施設が関連または同一法人の別 IRB (共同 IRB) を利用 (A 大学附属病院が A 大学医学部附属病院群 IRB を、B 医大 b 病院が B 医大附属病院 IRB を利用)。

### D. 考察

以上、「共同IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況について、得られた情報をまとめた。本調査では、2008 年以降の共同IRB 活用促進に関する政府レベルの文書、また実

際の運用状況についての情報を収集したが、地域により得られた情報の性質が異なり、特に、共同IRB の実際の利用率といった数量的な情報は十分に得られず、参考になる関連情報をまとめたに過ぎず、系統的な調査分析としては不十分な点がある。しかしながら、ここで得られた情報のみからでも明らかなことは、共同IRB についてはその利用促進について数多くの政府文書、規制改正、学術論文等が支持しているものの、実際の利用は増大しつつあるものの著しくは進んでいない、ということである。とはいえ、米国では多施設研究の審査を一本化することの制度化の議論、EU では1国1 審査からEU 域内1 審査も可能とする方向への制度改正が議論されていることは注目に値する。さらに、アジア諸国では、研究倫理に関する法整備が進む中、単施設またはグループ病院で多数症例数を組み入れる体制の中で単施設またはグループ病院における1審査方式が既に進んでおり、加えて、米国内の被験者保護プログラムの構築やプライマリ・レビュー方式の採用が進んでいる、などの点も見逃すことができない。日本国内では、2008 年GCP 省令改正に至るまでは、「治験のあり方に関する検討会」などでIRB の実情や質の向上などについて多くの議論がなされたが、IRB を設置できる医療機関でも他機関IRB に審査を委ねることが可能となった後、共同IRB の利用促進は多くの関係者が推奨し、その活用は、いくつかの積極的な取り組みもあり、全体としては少しずつ進んでいるところである。しかしながら、欧米の状況を見ても、医療機関特有の情報を他機関のIRB がいかに評価できるか、という課題は一通りの方法で

解決できるものではない。

我が国のGCPは治験実施医療機関毎に一の治験審査委員会を設置することを義務付けたために、実施医療機関とほぼ同数の治験審査委員会において同一プロトコールの審議が繰り返されるという、無意味であまりに多くの資源の無駄は2008年のGCP改正により大幅に改善した。

IRB審議の集約化はIRBを適切に選定すれば審議レベルの向上につながる。一方、各治験実施施設の固有の事柄（locality issues）についての審議は難しいことが予想される。治験に関しては、その殆どが承認されているという状況の下では意見の多様性について配慮すべきことは比較的稀と予想され、更なる集約化が望まれる。しかしながら、稀ではあっても異なる意見を述べる機会は保証されて然るべきではないだろうか。米国においてなされているように、一国一意見とした場合のメリットとデメリットについては十分な議論が必要である。

一方、治験以外の臨床試験や観察研究については、実施計画書の完成度が必ずしも高いとは限らないという現状の下では、これらについては慎重な取り扱いが求められるのではないだろうか。

## E. 結論

「共同IRB」は、日米欧アジアにおいてその活用促進が議論され、制度化も進んでいるが、利用率は増大しつつも現状では著しく増大してはいない。一方、いずれの地域においても研究の推進と被験者保護システムの充実のための様々な方策が図られている。これら情報を参考にしつつ、日本においても共同IRB の利用を適切に進めつつ、

研究推進と被験者保護のためのシステムの  
拡充を進めることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 栗原千絵子, 景山 茂:「共同 IRB」を  
めぐる日米欧州アジアの状況. 臨床評  
価, 2013 ; 40(2) ; 419-431.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)

医師主導治験等の運用に関する研究

分担研究報告書

共同IRBに関する研究

研究分担者：伊藤 達也（京都大学医学部附属病院探索医療センター）

研究要旨

目的：米国における大学病院を訪問し、共同 IRB の活動の実態調査を行うこととした。

方法：今回の調査方法は、米国での臨床研究の推進で著名な 2 大学の医療施設を直接訪問し、関係者へ IRB の実態に関しての直接インタビューを行った。またインターネットなどを用いた IRB 情報も収集した。

結果：1. Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) における IRB の実態調査の結果、IRB (The Committee on Clinical Investigations : CCI) は、East Campus 小委員会、West Campus 小委員会、Continuing 小委員会の 3 つのセクションから成り、IRB メンバーは約 35 名で、約半分が外部委員である。BIDMC の IRB は月に 2 回開催されている。プロトコルの評価は別途 Scientific Review Office にて行っている。共同 IRB 機能 (他の医療機関の審査機能など) はもっていない。しかし、BIDMC の IRB で承認が得られれば、Harvard 大学附属の 8 つの病院では、実施が可能である。FIH については、消極的とのことであった。Safety Management Board も設置されており、FIH は効果やリスクの情報が特に少ないため、新薬や細胞治療などは特に難しい。2. Duke University における IRB の実態調査の結果、IRB (The Duke University Health System Institutional Review Board : DUHS IRB) は、学内では 9 つあり、どの IRB にも申請可能である。開催頻度は月 8 回である。IRB 事務局は、合計 24 名で構成され、11 名の委員長がいる。DUHS IRB では、医学部、看護学部、ダーハム関連病院、Duke Raleigh 病院、Duke Primary Care 病院などの臨床研究の審査している。審査は e-IRB にて申請を受け付けている。研究者主導の FIH 試験も積極的に実施している。

結論：今回の共同 IRB の実態調査から、2 つの大学における共同 IRB の運用システムを理解できた。日本に比較し審査を効率化させるための Scientific Review Office の設置や電子的な申請システムなど見習うべき点は多くあった。

A. 研究目的

日本発の革新的な医薬品・医療機器を創

出するためには、世界に先駆けてヒトに初めて投与・使用する臨床試験の実施体制を国内に整備する必要がある。平成 23 年度よ



り、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業が開始され、平成 24 年からは臨床研究中核病院整備事業も開始され、我が国の優れた基礎研究成果（シーズ）をヒトへと応用していく環境は整備しつつある。

厚生労働省・文部科学省の両省が平成 24 年 10 月 15 日付けで提示した「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」には、我国の臨床研究や治験の進むべき方向を示した提言が記載されており、いくつかの提言の中に、「質の高い審査を行える共同 IRB 等の設置及びその活用」という記載がある。これは整備事業の拠点病院が、関連病院や地域の医療機関とネットワークを形成し、治験ネットワーク事務局での積極的なマネジメントや質の高い審査を行える共同 IRB 等の設置及びその活用を行うことを意味している。今後 5 年間で治験ネットワークや共同 IRB などの強化が求められている。

我が国ではこれまでも企業治験でクリニックなどが共同 IRB を使用してきている。しかし、大きな医療機関ではそれぞれに IRB が設置されており、その IRB において審査・承認が必要であり、それぞれの機関で IRB 事務局などの審査準備が非常に煩雑であった。我国で治験を促進するためにも、拠点医療機関が中心となり、共同 IRB 機能も有し、被験者リクルートも体系化するなどの地域における治験ネットワークを形成していくワンストップ機能を強化していく必要がある。

一方、米国においては、臨床試験に際して、既に共同 IRB に関する指針 (Guidance for Industry (using a centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials, 2006)) などが通知され、我国に比べ共同 IRB を積極的に活用する環境がある。

今後、我国で臨床研究や治験が推進され

る環境整備がより進むことになる。臨床研究などの先進国家である米国において、共同 IRB が審査の機能性および試験の効率性などにどのような影響を及ぼしているのか、日本の大学病院や医療機関における共同 IRB の模範となっているのか、など実態を調査する必要がある。

そこで本研究では、米国における大学病院を訪問し、共同 IRB の活動の実態把握することを目的に調査を行った。

## B. 研究方法

今回の調査方法は、米国での臨床研究の推進で著名な 2 大学の医療施設を訪問し、関係者へ IRB の実態に関する直接インタビューを行った。また共同 IRB の組織図や役割などの情報に関しては、インターネットなど介して両大学における IRB 情報を収集した。

### (倫理面への配慮)

本研究では、医療機関における臨床研究や治験を管理する部署などへの調査であることから、倫理的問題はほとんど発生しない。研究班における施設訪問調査の実施にあたっては、患者個人を特定するような内容は含めないよう、プライバシー保護に十分配慮した。

## C. 研究結果

### 1. Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) における IRB の実態調査

IRB の名称は The Committee on Clinical Investigations (CCI) である。CCI は East Campus 小委員会、West Campus 小委員会、Continuing 小委員会 の 3 つのセクションか

ら成っており、IRB メンバーは約 35 名であり、約半分が外部委員である。BIDMC の IRB は月に 2 回開催されている。第 1 と第 3 月曜日が新規プロトコル、第 2 と第 4 月曜日が継続プロトコルの審査である。プロトコルの評価は別途 Scientific Review Office にて行っている。企業治験と医師主導治験の割合は、ちょうど半分である。共同 IRB 機能（他の医療機関の審査機能など）はもっていない。しかし、BIDMC の IRB で承認が得られれば、Harvard 大学附属の 8 つの病院では、実施が可能である。企業治験の場合に病院との契約交渉と IRB 審査は並行して進めることができるが、最終的には IRB の承認後に契約となる。FIH については、消極的とのことであった。Safety Management Board も設置されており、FIH は効果やリスクの情報が特に少ないため、新薬や細胞治療などは特に難しい。

## 2. Duke University における IRB の実態調査

IRB 名称は The Duke University Health System Institutional Review Board (DUHS IRB) である。Duke University では IRB は 9 つあるものの IRB にも申請可能である。開催頻度は月 8 回（毎週水・木開催）。IRB 事務局は、13 人の定員と 11 人のパートタイムで成り立っており、11 名の委員長がいる。DUHS IRB では、医学部、看護学部、ダーハム関連病院、Duke Raleigh 病院、Duke Primary Care 病院などの臨床研究の審査している。現在は国際共同の企業治験が多くを占めるが、研究者主導の治験も多い。新規で年約 1,600 件、継続で年 3,700 件を審査している。具体的に共同 IRB が何件ぐらい行われているのかまでは不明であった。審査は e-IRB にて申請を受け付けている。審

査料は、初回\$2,000、継続\$750、改訂\$500。ただし、研究者主導や Non-profit であれば免除の基準あり。研究者主導の FIH 試験も積極的に実施している。

以上、2 つの大学病院における共同 IRB を調査した結果、大学病院が臨床研究や治験を実施することに関わり理解があり、委員会の位置づけや委員の意識や知識のレベルなどがとても高く、また非常に機能的で充実しているものであった。我国の共同 IRB もこの 2 つの大学病院のレベルを目標に到達するための努力が必要である。

## D. 考察

BIDMC における IRB では、審査の効率性を上げるため、予備審査である Scientific Board が設置されており、IRB 審査自体は承認の可否のみの審査であった。大学附属病院で 1 つの IRB にて承認が得られたときには、その施設のみでなく、同附属の他の病院においても承認されたという位置づけ、臨床試験が実施できるという画期的な制度があった。共同 IRB の機能を有していると言える。我国においても関連病院とのネットワークを形成し、1 つの IRB にて周辺病院で臨床研究や治験が実施できれば、IRB 委員も集約でき、非常に有用と考える。今後の共同 IRB のあり方として非常に参考になる。

一方、Duke University における IRB の実態調査では、Duke University 及びその周辺病院との共同 IRB はしっかりと形成されていた。また、e-IRB などの電子的申請を可能としており、事務局機能もかなりシステム化されていると考えられた。更に一か月あたりの審査数や開催頻度も日本のそれと比べかなり多く、本共同 IRB のシステムや方

式などは今後の共同 IRB の整備にとって非常に参考になると考える。

BIDMC 及び Duke University の共同 IRB ともに有用なモデルとして有用であると確認できた。具体的な運用などについては今後詳細に調査が必要と考える。

#### E. 結論

今回の共同 IRB の実態調査から、2つの大学における共同 IRB の運用システムを理解できた。日本に比較し審査を効率化させるための Scientific Review Office の設置や電子的な申請システムなど見習うべき点は多くあった。今後の共同 IRB の整備に参考となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)

医師主導治験等の運用に関する研究

分担研究報告書

ヒト初回投与試験の説明、同意取得に関する研究

研究分担者：伊藤 達也（京都大学医学部附属病院探索医療センター）  
研究協力者：山本 晴子（国立循環器病研究センター）  
米盛 勲（国立がん研究センター中央病院）  
小林 典子（国立がん研究センター中央病院）

研究要旨

目的：臨床研究・医師主導治験の説明文書・同意文書の作成のための実施体制、作成過程などの実態調査を行い、ファースト・イン・ヒューマン試験（FIH 試験）における説明や同意の今後の在り方や留意点を検討する。

方法：臨床研究や医師主導治験での説明文書作成の支援体制、作成準備、審査段階、再説明などにつきアンケート調査票を作成し、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点（5 施設）、臨床研究中核病院（5 施設）、国立成育研究センターにおける臨床研究を支援するセンターを対象に調査を実施した。更に、海外の医療施設における FIH 試験の実態調査を行った。

結果：1. 調査対象の 11 施設では医師主導治験の実施件数は延べ 99 件であった。また過去 2 年間の FIH 試験は、調査した 11 施設中 7 施設にて実施経験があり、疾患領域はがん領域が最も多かった。説明文書の作成過程における調査の結果、全ての施設で作成要領やテンプレートを用いていた。説明文書のページ数は全施設を平均すると約 20 ページ、説明時間は 1~1.5 時間程度であった。説明時間が長いと同意取得率が低い傾向であった。そして FIH 試験の説明の際の注意点としては「医薬品、医療機器の作用機序などの情報」や「予想される副作用・不具合の情報」に関しては、比較的優先順位が高い傾向であった。更に、審査段階における実態調査を行った結果、審査を迅速に実施するための予備審査委員会の設置は、半数の施設で「有」であった。再同意の基準に関する調査の結果、多くの施設で再同意のための基準はなく、また今後の基準の作成にも消極的であった。2. 米国の FIH 試験の実情に関する調査の結果、調査した 2 施設いずれも Phase I Unit を設置し、必要なスタッフを常駐させており、システムとして確立されていた。

結論：FIH 試験の説明および同意取得に関しては、施設間で対応が様々であった。FIH 試験は開発品目に関する情報の少ない中での対応が必要であり、施設内のルール作り、ノウハウの蓄積、施設間の情報共有、審査の強化などが、FIH 試験の実施に関するシステムの構築が必要と考えられた。

## A. 研究目的

日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、世界に先駆けてヒトに初めて投与・使用する臨床試験の実施体制を国内に整備する必要がある。平成23年度より、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業が開始され、平成24年からは臨床研究中核病院整備事業も開始され、我が国の優れた基礎研究成果（シーズ）をヒトへと応用していく環境は整備されつつある。一方、ヒトに初めて投与・使用する臨床試験へのガイダンスとして、平成24年4月には「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」が通知された。今後、ヒトを対象とした最初の臨床試験（ファースト・イン・ヒューマン試験：FIH試験）は増加していくことになると考えられる。特に、FIH試験では、情報の少ない中での被験者への説明が必要となり、説明内容や文言は施設ごとで様々な苦勞や悩みがあるものと考えられる。

そこで本研究では、臨床研究・医師主導治験の説明文書・同意文書の作成のための実施体制、作成過程などに関して、状況を調査し、今後の作成の在り方や留意点を検討することとした。

## B. 研究方法

今回の調査は、臨床研究や医師主導治験での説明文書作成の支援体制、作成準備、審査段階、再説明などにつきアンケート調査票を用いて実施した。厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点（5施設）、臨床研究中核病院（5施設）、国立成育研究センターにおける臨床研究を支援するセンター（合計11施設）を調査対象として、2013

年1月～2月にかけて行った。

更に、海外におけるFIH試験の実情を調査するため、米国 Harvard University, Beth Israel Deaconess Medical Center と Duke University, Duke Translational Medicine Institute を平成24年10月にそれぞれ訪問調査した。

### （倫理面への配慮）

本研究では、医療機関における臨床研究や治験を管理する部署などへの調査であることから、倫理的問題はほとんど発生しない。研究班におけるアンケート調査の実施にあたっては、患者個人を特定するような内容は含めないよう、プライバシー保護に十分配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 説明文書の作成支援実態などに関する調査

調査を始める前に、3施設（国立がん研究センター中央病院、国立循環器病研究センター、京都大学医学部附属病院）にて予備的な調査を行った。その結果、主に2点の問題点が浮かび上がった。1つ目は説明文書・同意文書の記載内容の問題で、テンプレートの使用の限界、被験者側の理解度（無意識～過度の期待）などが挙げられ、更に説明の工夫は、試験内容&個人の力量に依存していることが分かった。また、2つ目として、説明文書の変更に関する問題で、依頼者との説明文書のやり取りに関する自由度の低さ、あるいは変更後の同意の再取得などが挙げられた。これらの結果、説明文書の作成支援や同意取得に関しては、それぞれの機関によって手法が異なることが予想された。そこで、新たに調査票を作

成し、実施体制、準備段階、実施段階などに分けて実態調査を行った。

アンケート調査の回収率は11施設より全て回収でき、100%であった。1施設のみ治験と臨床研究の場合に分けて回答されたため、回答としては全部で12件であった。

まず初めに、医師主導治験やFIH試験の実施状況などにつき調査を行った。医師主導治験の実施件数は11施設にて実施経験は合計99件であった。更に、件数別に1~5件、6~10件、11~15件、16~20件に区分けし、医療機関がどこに入るかを検討した結果、約半数の医療機関で、6~10件の区分けに入っていた。中には16~20件にいる医療機関もあった。

過去2年間の拠点別支援件数に関しては、説明文書・同意文書の作成支援を行っている施設では、平均すると1施設当たり20~30件程度であった。一方、支援センターなどが倫理委員会などの運営にも従事している施設もあり、200件近く支援している施設があった。この施設では、説明文書・同意文書の作成支援をしているよりは、レビューという観点での支援であった。

過去2年間におけるFIH試験に関しては、調査した11施設中7施設にて実施経験があった。がん領域での実施が最も多く、11件であった(図1)。

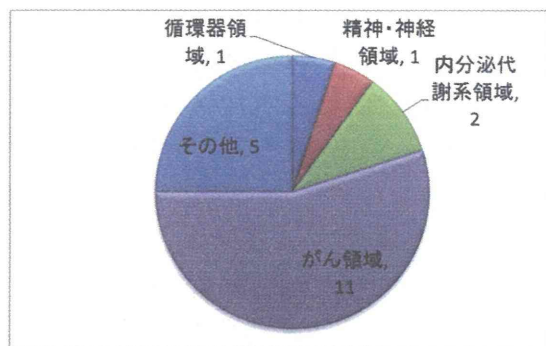


図1. 過去2年間におけるFIH試験実施件数

次に、説明文書の作成過程における調査を行った。説明文書・同意文書を作成する段階でテンプレートの有無を確認したところ、全ての医療機関にて「有」との回答であった。さらに、テンプレートの改訂頻度について確認したところ、11施設中10施設にて、「必要時」に改訂するとのことであった。医療機関にて所有のテンプレートに関しては、医薬品を対象としたものが一番多く、そして、医療機器、遺伝子診断、遺伝子治療を目的としたテンプレートと続く。中にはFIH試験用のテンプレートも作成している施設もあった。その他、回答コメントとして、治験用と臨床研究用のテンプレートで代用する施設、医薬品、医療機器と区別せずテンプレートにて対応している施設や、特に種別を問わず1つのテンプレートにて対応している施設なども見られた。なお、テンプレートの提供の可否に関しては、11施設中8施設にて提供可能、あるいはHPなどで公開とのことであったが、提供不可の施設もあった。

説明文書のページ数に関しては、施設ごとあるいは試験内容によっても変わるものであり、今回の調査では5~35ページまで幅があった。全体を平均すると20ページ前後であった。作成の際の注意点としては、被験者へ説明のボリュームが多くなり過ぎないように心掛けた、できる限り平易な表現にするように心がけた、補足説明として、図表や写真などを用いた、などの説明者側の配慮が挙げられた。

説明文書の作成の際に、どのような点に注意するかを確認するため、「動物実験の結果」、「医薬品、医療機器の作用機序などの情報」、「使用期間や投与期間など使用方法に関する情報」、「類似薬、類似機器などの情報」、「予想される副作用・不具合の情報」、

「施設内での有害事象発生時の対応に関する情報」、「国内外の論文情報」、以上の7項目に関して、順位付けを施設に依頼した。その結果、施設間で注意項目は様々であったが、「医薬品、医療機器の作用機序などの情報」や「予想される副作用・不具合の情報」に関しては、比較的優先順位が高い傾向であった。一方、「国内外の論文情報」や「類似薬、類似機器などの情報」の優先順位は低い傾向であった。

次に、審査段階における実態調査を行った。審査を迅速に実施するための予備審査を行う委員会の有無に関しては、半数の施設で「有」であった。更に、遺伝子情報に関する審査は同時審査あるいは別機会のいずれかの質問に関しては、約半数が同時審査であり、残りの半数のうち、半分が別機会での審査であり、半分がケースバイケースであった。IRB 審査に関しては、医療機関ごとで審査を迅速に行うための予備審査の有無や遺伝子情報に関する審査の開催時期など審査体制が施設間で大きな差が見られた。

更に、説明に要した時間並びに疾患領域別の同意取得率につき調査した。説明に要した時間は、0.5 時間～2.5 時間と幅があるものの、施設間でみると1時間～1.5時間ぐらいの時間帯が最も多い傾向であった。疾患別同意取得率に関しては、多くは80%以上であった。しかし、精神・神経領域や免疫領域は60%前後であった。また、説明時間と疾患別同意取得率の関係を解析したところ、説明時間が長いと同意取得率が低い傾向が見られた。なお、被験者の理解度に関しては、施設に質問をするも具体的な統計データを取っていないとのことで、解析できなかった。

最後に、臨床研究や治験（企業治験を含

む）の実施の際、再説明や再同意取得のための基準の有無につき調査した。3分の2の施設が基準は「無」であった。「無」と回答した施設に今後の基準の作成希望を確認したところ、4分の3が希望しないとのことであった。その理由は、「一定基準を作って運用することが難しいため」（6件）、「情報が提供される度に再説明と再同意を行っているため」（3件）などであった。また、基準の作成希望を示した施設は、その理由として、「患者へ提供する情報を特定するため」、「治験・研究責任医師により判断が異なるため」、「説明者間でルールを決めた方がよいため」などであった。一方、再同意の基準は「有」と回答した施設は、SOPに記載している、あるいは説明文書の改訂毎に同意を取る、などSOPなどで決められたルールに則っており、特に再同意のための基準ではなかった。

## 2. 米国の FIH 試験の実情に関する調査

Duke University では、臨床開発は Duke Translational Medicine Institute (DTMI) の大きな傘下にて行われ、そのうち5 Unit からなる。Phase I はそのうちの1 Unit である Duke Translational Research Unit (DTRU) が所掌している。DTRU では、Phase の浅い段階での試験を実施し、特に FIH 試験を多く手掛けている。この DTRU には Phase I Unit が設置され、ベッド数は36床であり、8～9の専属の看護師が常駐している。最近の臨床試験では、免疫細胞療法の試験が行われた。対象はメラノーマや乳癌の外来患者を対象とした試験を実施していた。また DTRU には、FDA などの規制当局への対応も行っており、担当者が数名おり、臨床試験の IND 申請書類作成などの薬事を担当している。

Harvard University の関連病院の一つである Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) には、病院の一つのフロア全体が Phase I Unit として整備されている。Harvard Catalyst の 1 つのプロジェクトにて、5 年間で 24M\$ の研究費で賄われている。ベッド数は 20、スタッフ数は看護師が 12 名、技術員が 4 名で合計 16 名の構成である。In-patient と out-patient の両方の対応が可能である。また、検査機器なども同じフロアに設置されている。主にこの Phase I Unit では医師主導の臨床試験が実施されているが、FDA 未承認の FIH 試験などの実施はあまり行われなない。IRB においても FIH 試験の安全性への対応を問われている。Safety Management Board も設置されており、FIH は効果やリスクの情報が特に少ないため、新薬や細胞治療などは特に難しい。しかし、一度 FDA の承認が得られ、適応追加のための臨床試験であれば、ハードルは低くなり、実施しやすい。なお、研究者主導であっても FDA の申請には多くの書類を作成する必要があるが、BIDMC では数年前に IND 申請のための支援室が閉鎖となり、FIH 試験の状況はより厳しい。

#### D. 考察

臨床研究・医師主導治験の説明文書・同意文書の作成のための実施体制に関する調査では、医師主導治験の実施数が 11 施設でこれまで合計 99 件となっており、またそのうち 90%以上が医薬品であり、多くの施設にて医師主導治験を経験していることから、医師主導治験の実施環境は整備されているものと考えられた。また、FIH 試験（臨床研究と医師主導治験を含む）は、11 施設中 7 施設で実施しており、全ての施設で実施

経験はなかったが、今後、残りの施設も早々に FIH 試験を実施すると考えられる。疾患領域に関しては、先端的な研究を行っている施設を対象としたため、がん領域が多く、今後もこの領域での開発頻度は多いと考えられる。

説明文書・同意文書の作成過程に関する調査では、全施設で作成のためのテンプレートを持っており、文書のページ数は 20 ページ前後、また説明時間は 1 時間程度が妥当であると考えられた。一方、改訂頻度に関しては、「必要時」に改訂するところがほとんどであり、一旦作成してしまうと、定期的あるいは全面的な見直しはなく、最初に作成した内容がそのまま引き継がれ、改訂がされにくい環境になっているということが推察された。その場合に施設で 1 あるいは 2 つのテンプレートでの運用では限界が現れる。解決する方法の一つとして、各施設が自施設で使用しているテンプレートを持ち寄り、施設が他のテンプレートを比較し選択できることができれば、記載内容の幅が広がり、様々な疾患への対応が可能になると考える。

また、説明の際の注意ポイントとしては、各施設で様々な意見であったが、医薬品などの作用機序や副作用に関する情報などの優先順位が高い傾向であり、説明者の被験者に対する安全性の配慮があるものと推察された。

また、IRB 審査体制に関する調査では、審査を迅速に行うための予備審査の有無や遺伝子情報に関する審査の開催時期など審査体制が施設間で大きな差が見られ、臨床研究の倫理指針や GCP といったガイドラインや指針などは国内で統一した基準であるにもかかわらず、それぞれの施設ではそれに則った試験計画の審査の方法などは統



一性がなく、興味深い結果であった。今後、それぞれの施設にて IRB 審査体制を向上するためには、専門家をより多く配置することが最も近道と考えるが、特に臨床研究に精通する非臨床などの専門家は圧倒的に不足していることから、施設間で共通専門家などの位置づけで意見を述べてもらうなど対応が審査の迅速化などに繋がると考えられる。

再同意の基準に関する調査では、多くの施設で再同意のための基準を設けておらず、今後の基準の作成には消極的で、その理由の多くは一定した基準の作成は困難とのことであった。正に、再同意に関しては、説明者の考えに依存しており、被験者に対する情報提供の判断が難しいことを表していた。一定の基準がないのであれば、再同意や再説明の経験数を積み上げ、個人ではなく組織の中で判断を蓄積していく必要があると考えられる。

海外における FIH 試験の実情に関する調査では、DTRU や BIDMC では非常に素晴らしい Phase I 施設が設置されているが、2つの大学にて、FIH 試験の位置づけには大きな違いがあった。国内で今後 FIH 試験が必ず推進されていくが、FIH 試験実施を優先するあまり、被験者の安全性に大きな問題がおきてしまうと、FIH 試験自体が成立しなくなる可能性がある。試験の実施には慎重にあたる必要があり、我国の FIH 試験推進のためには DTRU などのシステムを学びつつ、被験者への安全性を考慮した支援体制の整備が急務である。FIH 試験を安全に行うための施設ガイドラインなどの策定も検討する必要がある。

## E. 結論

FIH 試験の説明および同意取得に関しては、施設間で対応が様々であった。FIH 試験は情報の少ない中での対応が必要であり、施設内のルール作りやノウハウの蓄積、あるいは施設間の情報共有など行い、支援システムとしての基盤構築が重要と考えられた。更に FIH 試験の施設側の審査機能の強化も重要と考えられた。そして、支援システムの構築には、海外の事例などを大いに参考する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## **Recommendations**

The Problem

Purpose

Background of the Issues

Recommendations

Conclusion

Endnotes

These "Recommendations for the Development of Informed Consent Documents for Cancer Clinical Trials" were prepared by the Comprehensive Working Group on Informed Consent in Cancer Clinical Trials for the National Cancer Institute in October 1998.

### **The Problem**

Many informed consent documents have become too long and complex, and do not provide a sound basis for informed decision-making. <sup>1,2,3</sup>

### **Purpose**

These recommendations are intended to provide a clear template for informed consent documents and supplemental materials used in clinical research. The goals of the recommendations and accompanying template are to increase potential research participants'\* understanding of proposed studies and better enable them to make decisions about participation.

The recommendations are intended to assist: (1) sponsors and/or investigators who write consent forms and (2) local Institutional Review Boards (IRB) which oversee research projects and consent documents at their institutions (45 CFR 46.109 and 21 CFR 56.1096).

Although the recommendations are focused on treatment studies, they may also apply to prevention, early detection, diagnosis, and other types of trials. The recommendations are relevant to all phases of clinical research; however, each phase may generate additional specific considerations to be addressed in the informed consent document. (The template highlights some of these considerations and the sample consents serve as examples of specific study considerations.)

The recommendations are not intended to address issues for genetic testing and tissue banking. These are being addressed in other forums.

---

\* This document uses the term "research participant" to mean "research subject," the term used in the Federal regulations. Please see Appendix 1 for additional definitions of terms.

## Background of the Issues

The goal of the informed consent *process* is to provide people with sufficient information so they can make informed choices about whether to begin or continue participation in clinical research. The process involves a dynamic and continuing exchange of information between the research team and the participant throughout the research experience. It includes discussion of the study's purpose, research procedures, risks and potential benefits, and the voluntary nature of participation.

The informed consent *document* provides a summary of the clinical study and the individual's rights as a research participant. The document acts as a starting point for the necessary exchange of information between the investigator and potential research participant. Also, research participants and their families may use the consent document as an information resource and reference throughout participation in the trial.

The informed consent *document* is often considered the foundation of the informed consent process; it does not, however, represent the entirety of the process. Nor is the informed consent document a risk-management tool for the investigator and/or institution.

Development of a consent document that provides useful and understandable information has become more challenging due to the increased complexity of medical research and care. Such challenges require careful consideration of what information is useful to participants and how to provide it in clear and simple language.

## Recommendations

The Comprehensive Working Group on Informed Consent in Cancer Clinical Trials\* has developed: (1) recommendations related to specific Federally-required elements in the consent form,\*\* and (2) general recommendations to enhance the research participant's understanding of the consent form.

In addition, the Working Group recommends that relevant agencies such as the National Institutes of Health and the Food and Drug Administration facilitate the development of methods to enhance the informed consent document and process in clinical research.

---

\*Appendix 6 lists the participants in the Comprehensive Working Group on Informed Consent in Cancer Clinical Trials.

\*\* Federal regulations require that the informed consent document include certain basic elements and provide for inclusion of additional elements when appropriate (45 CFR 46.116, 21 CFR 50.20, and 21 CFR 50.25). Please refer to the Code of Federal Regulations and Appendix 2 for the list of Federally-required elements of informed consent.

### **Recommendations for Specific Federally-Required Consent Elements**

The following recommendations provide guidance in the interpretation of the Federal regulations related to specific elements of the informed consent document and are outlined in the accompanying template. Although the Comprehensive Working Group considered all of the Federally-required consent elements, it chose only to develop recommendations for the following elements. The template, however, does address all of the Federally-required elements for informed consent. See Appendix 2 for the complete list of Federally-required elements.

#### ***Purpose of the Study***

The consent form should clearly and simply explain the purpose of the research study and state why the potential research participant is eligible to enroll. The main objective of the proposed study should be placed in the context of standard care. For example:

The purpose of this research study is to find out whether adding the drug Taxol to a commonly-used chemotherapy is better at preventing your cancer from coming back than the commonly-used chemotherapy by itself. The study will also see what side effects there are from adding Taxol to the commonly-used chemotherapy. Taxol has been found to be effective in treating patients with advanced breast cancer. In this study, we want to see whether Taxol will be a useful addition to the