

Template Date: August 12, 2011

You may call the National Cancer Institute's Cancer Information Service at:

1-800-4-CANCER (1-800-422-6237)

You may also visit the NCI Web site at <http://www.cancer.gov/>

- For NCI's clinical trials information, go to: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/>
- For NCI's general information about cancer, go to <http://www.cancer.gov/cancertopics/>

You will get a copy of this form. If you want more information about this study, ask your study doctor.

Signature

I have been given a copy of all _____ [*insert total of number of pages*] pages of this form. I have read it or it has been read to me. I understand the information and have had my questions answered. I agree to take part in this study.

Participant _____

Date _____

Appendix 3: Checklist for Easy-to-Read Informed Consent Documents^{6,7,8,9}

Text

- Words are familiar to the reader. Any scientific, medical, or legal words are defined clearly.
- Words and terminology are consistent throughout the document.
- Sentences are short, simple, and direct.
- Line length is limited to 30–50 characters and spaces.
- Paragraphs are short. Convey one idea per paragraph.
- Verbs are in active voice (i.e., the subject is the doer of the act).
- Personal pronouns are used to increase personal identification.
- Each idea is clear and logically sequenced (according to audience logic).
- Important points are highlighted.
- Study purpose is presented early in the text.
- Titles, subtitles, and other headers help to clarify organization of text.
- Headers are simple and close to text.
- Underline, bold, or boxes (rather than all caps or italics) give emphasis.
- Layout balances white space with words and graphics.
- Left margins are justified. Right margins are ragged.
- Upper and lower case letters are used.
- Style of print is easy to read.
- Type size is at least 12 point.
- Readability analysis is done to determine reading level (should be eighth grade or lower).
- Avoid:
 - Abbreviations and acronyms.
 - Large blocks of print.
 - Words containing more than three syllables (where possible).

Graphics

Graphics are:

- Helpful in explaining the text.
- Easy to understand.
- Meaningful to the audience.

- Appropriately located. Text and graphics go together.
- Simple and uncluttered.
- Images reflect cultural context.
- Visuals have captions.
- Each visual is directly related to one message.
- Cues, such as circles or arrows, point out key information.
- Colors, when used, are appealing to the audience.
- Avoid graphics that won't reproduce well.

⁶National Cancer Institute, *Clear and Simple*,23.

⁷National Cancer Institute, *Making Health Communications Programs Work*, 37.

⁸ C. Doak et al., *Teaching Patients With Low Literacy Skills* 2nd ed. (New York: Lippincott, 1996): 3.

⁹ C. Meade, Consent forms, 1527.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	40 巻 2 号	419-434	2013

原 著

「共同IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況

栗原千絵子¹⁾ 景山 茂²⁾

1) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

2) 東京慈恵会医科大学薬物治療学

“Cooperative IRB” issues in Japan, United States, Europe, and Asia

Chieko Kurihara¹⁾ Shigeru Kageyama²⁾

1) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

2) Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, The Jikei University School of Medicine

Abstract

Background : In Japan, GCP Ordinance was revised in 2008 to make research institutes which have an IRB (Institutional Review Board) possible to commit their review to an external IRB. The United States (US) Food and Drug Administration (FDA) issued in 2006 a guidance to facilitate Central IRB review. The European Union (EU) issued in 2001 a Clinical Trial Directive to mandate member states to establish regulations by which multinational clinical trials can be initiated based on authorizations of one Ethics Committee (EC) and one regulatory authority in one member state.

Objectives : To find information on regulatory reformation and the actual situation towards facilitating utilization of cooperative or central IRB/EC after 2008.

Method : Literature survey and interview survey.

Findings : The US government has proposed regulatory reformation to mandate one IRB review for one multi-central clinical research. The EU has proposed regulatory reformation to make possible one EC review in EU for multi-national clinical trials. In Korea and Taiwan, a cooperative review system has been facilitated and quality improvement of IRB review and human subject protection system has been simultaneously facilitated. In Japan, there is a finding of a survey that shows the utilization rate of cooperative IRB is approximately 30%. Actual utilization of cooperative/central IRB in the world has been steadily increasing but not dramatically, and the above mentioned international situation is worth noting.

Key words

cooperative review, central IRB, Ethics Committee (EC), clinical trial, Human Research Protection Program

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2013 ; 40 : 419-34.

I. 背景

日本では2008年のGCP省令改正でIRB (Institutional Review Board: 治験審査委員会. 米国の場合「研究審査委員会」.) 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。当時の海外状況として、EU臨床試験指令¹⁾ (2001年公布, 2004年までに加盟国で法制化) で1加盟国につき1つの「倫理委員会」(Ethics Committee: EC) の承認と当局の許可で臨床試験を実施できるようにすべきとする規制改正が行われたこと²⁾, 米国ではFDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品局) の臨床試験規制および公費助成を受ける施設での人対象研究規制とも、共同IRBを既に許容していたが2006年のFDAガイダンス³⁾によりセントラルIRBの活用がさらに奨励されたことは、広く知られる。

その後、「共同IRB」(本稿では、複数の研究実施施設でIRBまたはECの意見を共有することをいう。), 「セントラルIRB」(本稿では、多施設共同研究で1つのIRBまたはECで全施設の審査を代表して行うことをいう。文脈により「共同IRB」の概念に含む。), 「外部IRB」(本稿では、研究実施施設が施設外のIRBまたはECに審査を委ねることをいう。)の利用促進の議論は国内外でさらに進んでいるが、本課題についての欧米アジアの状況を体系的にまとめた報告は行われていない。

II. 目的

日本での2008年GCP省令改正以降の、欧米アジアにおける共同IRB, 外部IRBをめぐる議論を、規制改正動向, IRB/EC運用状況を中心にまとめ、日本国内における今後のIRBのあり方の検討に資する素材とする。

III. 方法

共同IRB, セントラルIRB, 外部IRBに関する

国内外の文献調査。文献調査は、本課題に関する政府レベルの報告書, 規制文書 (またはその案) を中心に情報収集し, 補完的に学術論文も収集した。一部聴き取り調査を含むが, 海外調査については聴き取り結果を対象者に確認の上他の文献で発表し当該文献を引用した。

IV. 結果

1. 概要

国際機関としてはOECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), 諸外国の状況としては, 米国, EU, アジアについては韓国, 台湾, 日本について, 2008年以降の状況として特記すべき情報が得られた。

OECDでは, 各国の規制当局・企業・アカデミアの関係者が参加して2011年まとめられた報告書で, 研究者主導臨床試験における1国1審査方式が推奨されている。米国では, FDAの臨床試験規則, 公的助成金を得る施設での人対象研究の規則の全面改正案が2011年に出され, 1試験1審査方式を義務化するかどうか議論されている。EUでは, 臨床試験指令による1国1審査方式からEU内1審査を可能とする方向への改正案が既に通過している。アジア (韓国, 台湾) では, グループ病院での共同IRB活用は既に進んでおり, 審査の外部質保証として国際的な認証を取得する動きも進んでいる。日本では, 日本製薬工業協会 (製薬協) が2012年発表したアンケート調査で, 対象となった治験実施計画書の約30%で共同IRBが利用されたとあり, さらに活用促進に向けた製薬協としての考え方が示されている。

以上が概要であるが, 以下に詳細をまとめる。

2. 国際機関: OECD 報告書

国際機関では, OECDから「非商業的国際共同研究の推進」と題する報告書が2011年10月に出された⁴⁾。

非商業的な臨床試験の推進に必要な事項を明確にすることを目的に、2009年10月に検討開始、23か国・国際機関13機関・製薬企業1社が参加し、各国の規制当局・研究者等の専門家に質問紙および聴き取り調査を行った結果、臨床試験の様々な局面について包括的な勧告を作成した。全体としては以下の項目についてまとめられている。

- A. 過剰かつ複雑な事務手続き
 - A.1 各国の規制に関する情報登録システムの作成
 - A.2 多国籍臨床試験の法的・手続き的要件の調和
 - A.3 国際共同臨床試験におけるIRB/ECの審査意見を1国1意見とする原則の確立
- B. 臨床試験の管理におけるrisk-based approachの導入
 - B.1 製品の承認段階に基づくリスク分類に対応する規制の導入
 - B.2 リスク評価および監視のための国際ガイドライン等の作成
- C. 教育訓練・インフラ整備・患者参画
 - C.1 臨床試験に関する中核的資格要件の開発
 - C.2 国内／地域／国際的な臨床試験ネットワークの設立
 - C.3 臨床試験の計画・審査等への患者代表者の参画

このうち、多施設共同臨床試験の1国1審査方式に関しては、以下のものである。

背景として、EU臨床試験指令で多国籍臨床試験において1国1審査意見で試験開始できるように法で定めることとされたEUにおいてさえも、施設特有の事項（例：各施設における研究者の資格審査等）は各施設において検討されることがしばしばであること、各施設間や規制当局との間で異なるプロトコル修正要求が出されることの問題、などが言及された上、特記すべき事項としては以下のような推奨意見をまとめている。

- 国際的な非商業的臨床試験においては、科学的・倫理的側面全般に対する審査意見は1国1意見とすることが望ましい。代表的意見を

述べる委員会は、各委員会・各施設における特有の事項について協議する。

- 委員会の活動はICH-GCPに適合するようSOPが定められ、教育訓練を受け、査察に基づく資格認証があることが望ましい。

3. アメリカ合衆国（米国）

3.1 背景

米国では2006年にFDA (Food and Drug Administration：食品医薬品局) がセントラルIRBの活用を奨励するガイダンス³⁾を出した。その背景に、被験者保護システム全般を見直すべきとする報告書や論文が多数出されたが、代表的なものはOIG (HHS Office of Inspector General) の1998年勧告⁵⁾、General Accounting Office (GAO) の2001年声明⁶⁾、国家生命倫理諮問委員会 (National Bioethics Advisory Commission：NBAC) 2001年報告書⁷⁾、Institute of Medicine (IOM) の2002年報告書⁸⁾、などである。特に、OIG勧告⁵⁾はFDAの2006年ガイダンスでも引用され、また、OHRP (Office for Human Research Protections：被験者保護局) の管轄する公的研究費を受ける研究を実施する施設のIRB登録はこれに基づき2000年12月から開始され、2009年に45CFR (Code of Federal Regulations) 46「被験者の保護」⁹⁾（「コモン・ルール」と称し、他省庁でも別の法令番号で同等の規則がある）にサブパートEが設けられるとともにFDAの規則21CFR56「Institutional Review Boards」¹⁰⁾も改正され、OHRP、FDAの規則が同等になり、保健省における単一の登録システムとなった。また、NBAC報告書⁷⁾は、連邦助成金を受ける人対象研究実施施設に対するOHRPの監督システムの整理を勧告しており、現在は、Federalwide Assurance (FWA) と称する研究実施施設の被験者保護システムに関する認証をOHRPから取得することを義務付けている（被験者保護に関する行政規則、倫理原則、施設の方針に従うことの宣言、責任者名、IRB構成員に関する詳細情報、IRB審査の手順書などの情報を提出することで認証を得

る)。さらにIOM報告書⁸⁾では、IRBはより倫理的な事項の審査に注力すべきで、IRBとは別個に研究計画の科学的側面を評価・管理する委員会が必要、全般的な被験者保護システムが必要、などの勧告をしている。

行政によるIRB登録システムやFWAは必要情報を提出するもので困難なものではないが、2001年に設立された民間の認証機構としてAssociation for the Accreditation of Human Research Protection Programs (AAHRPP: 被験者保護プログラム認証機構)がIOMの勧告にも沿う被験者保護プログラムの認証を行っている。米国内の165機関が認証を取得している他、韓国4、カナダ・インド各3、シンガポール・中国・台湾各1機関が認証取得している(計178機関、2013年1月初旬)¹¹⁾。

3.2 全般的な規制改革の提案

こうした被験者保護システム全般が構築されていく体制の中、2006年11月、FDA、OHRP、NIH (National Institutes of Health: 国立衛生研究所)、NCI (National Cancer Institute: 国立がん研究所)、NIHのうちの一機関)などの政府機関、Association of American Medical Colleges (AAMC)、American Society of Clinical Oncology (ASCO)などの学術団体、合計12機関が「National conference on alternative IRB models: optimizing human subject protection」と題するカンファレンスを合同開催し、共同IRBや外部IRBの活用が望ましいが様々な障壁があり(例: 施設特有の問題、責任分担の問題等)、活用が思うように進んでいない状況が集中的に議論された¹²⁾。

さらに、上述の2000年前後に出された各種勧告にも基づき、2011年中に、OHRP管轄の45CFR46と、FDA管轄の一連の連邦行政規則を全般的に改正する案についての「ANPRM」(Advance Notice of Proposed Rulemaking: 規制制定事前通知)と称する提案文書が保健福祉省と大統領直轄の科学技術政策局(Office of Science and Technology Policy: OSTP)の共同で作成され、意見募集され

た^{13, 14)}。この中で、多施設共同研究を1つのIRBで審査することを必須とすべきかどうか、広く意見が求められている。さらに、オバマ政権下の生命倫理問題研究大統領委員会では1940年代のグアテマラでの性感染症に関する非倫理的な研究に対する調査報告書^{15, 16)}が出され、この中で、共同IRBの件も含めて、ANPRMを全面的に支持する形で、全般的な被験者保護体制の改革が求められている。

以下に、ANPRMと大統領委員会報告書の概要を述べる。

3.3 ANPRM (規制制定事前通知) の提案¹³⁾

米国保健省と科学技術政策局が、現行の公的研究費助成を受ける施設に対する被験者保護規則(45CFR46)⁹⁾およびHIPAA(健康保険に関する携行性および説明責任に関する法律)¹⁷⁾に基づくプライバシー規則(45CFR160, 164¹⁸⁾)と、FDAの管轄する医薬品臨床試験の被験者保護規則(21CFR50¹⁹⁾, 56¹⁰⁾)を合わせて改正する案についての規制制定事前通知(ANPRM)を作成、官報に掲載、2011年10月26日を期限として意見募集した。

提案された改正のポイントは以下のようである。

- ①リスク水準に対応した規制枠組みの洗練
- ②多施設研究における国内IRB方式の活用
- ③インフォームド・コンセントの書式とプロセスの改善
- ④データの守秘と情報保護の標準の確立
- ⑤未知の問題および有害事象の情報の系統的な分析法の確立
- ⑥公的助成を受ける施設での規則適用範囲の拡大(IOMや大統領委員会、ANPRMで言及はないが国会議員の法案などですべての人対象研究に拡大すべきとの提案はあったが、それを「ゴール」とみなしてそこに近づく規制改正との位置づけ。省庁間に適用範囲に差異があったため、これを統一し助成を受ける施設である限りはすべての研究に適用とする)

⑦省庁間の規制およびガイダンスのハーモナイゼーション

以上のうち②については、多施設臨床試験／研究の審査を国内においては1つのIRBに委ねることを義務化するとしたらどのような影響があるか、メリット・デメリットについて広く意見募集する、としている。既に提出された意見も公表されているが、最終的な規制のあり方の意思決定はされていない。

3.4 グアテマラ研究に対する大統領委員会調査報告書¹⁵⁾

オバマ政権下の生命倫理問題研究大統領委員会では、1940年代グアテマラでの性感染症に関する非倫理的な研究に対する調査報告書が出され、過去の非倫理的な研究に対する調査・反省を踏まえ、現行の被験者保護システム全体に対する見直しが勧告された。各省庁の助成する研究の情報を一括して閲覧できるポータルサイトの設立、国境を超えた研究での地域性の尊重、補償の必要性、科学的評価の強化、リスク水準に応じた規制（リスクの低い研究に対する規制緩和）、インフォームド・コンセントやプライバシー保護の改善、被験者保護に関する調査研究および教育の拡充、有害事象情報収集の強化、などが提言される中、「多施設研究のIRB審査の合理化」(Streamlining IRB Review of Multi-Site Studies) という1項目がある。

多施設研究の審査については、以下のような記載である。現行規則は多施設研究の各施設審査を義務づけておらず、重複審査は被験者保護を向上させるとのエビデンスは無く、却って研究のインテグリティを損ねる。ANPRMに記述されるように1研究につき1つの審査という理想は追求すべきである。ただし、1研究1審査方式に伴い施設や研究者が訴訟や行政措置の懸念を持つことを理解し、強制すべきではない。

3.5 共同IRBの運用状況

上述のANPRMの中で、共同IRBの運用実施状

況については以下のように記されている。

①国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) では2001年に成人対象研究についてのセントラルIRB、2004年に小児がんに関するセントラルIRBを設置した。

②退役軍人省 (Department of Veterans Affairs : VA) では2008年よりある種の多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。

上記①②③についてANPRM外の情報をまとめる。

①国立がん研究所 (NCI)

1997年のArmitage Report²⁰⁾は、NCIが組織する多施設共同研究の様々なプロセスを合理化すべきと勧告した。多数ある勧告の1つに対応しNCIでは2001年に成人対象研究、2004年に小児対象研究用の、セントラルIRB (以下、CIRB) を設置した²¹⁾。成人対象研究用CIRBは月2回、小児対象研究用CIRBは月1回開催する。

共同研究に参加する施設はNCIと“joint review agreement”を結んでおく。施設は審査のすべてをNCIに委ねる場合 (“independent CIRBモデル”と称し、多くの施設が商業的IRBの利用などで経験している) と施設特有の事項は施設で審査する場合 (“facilitated reviewモデル”と称し、行政規則で定義される“expedited review”とは異なるモデル) とあり、前者の場合にはNCIは施設訪問を行い施設特有の事項を把握する。参加候補施設は、NCIで承認された研究のプロトコル、審査結果および議事録を入手し、NCIの審査結果をそのまま使うかどうかを決定する。

2011年11月の報告²²⁾によると、2010年5月までに“Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)”参加施設2,109のうち312施設 (約15%) がCIRBのプロセスに参加した。2010年8月までに881施設がこのプロセスに参加、成人対象研究で6,700件以上、小児対象研究で4,100件以上、合計で11,000件を超えるCIRBを活用した審査が行われた。

CIRBのSOP²³⁾によると、NCIの助成金配分を

行う Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) の専門家が評価したプロトコルが CIRB に提出され、CIRB は委員会外部の専門家として、研究代表者、CTEP の当該疾患専門家、NCI の生物統計部門の専門家、などを委員会に招聘し委員との質疑応答を行うことがある。CIRB の委員は、NCI の職員は任命されず、規定に従い利益相反 (Conflict of Interest : COI) のある委員は審議採決に参加しない。プライマリ・レビュー方式をとっており、すべての委員がプライマリ・レビューに指名される可能性がある。プライマリ・レビューは新規審査1件につき2名、科学の専門家と非専門家が指名される。継続審査や計画変更の審査は1名の適格な委員がプライマリ・レビューとなる。プライマリ・レビューの審査結果は正式会議の2日前までに電子システムを使って提出され、正式会議ではテレカンファレンスと電子システムを使って審議される。

2005年には民間会社に依頼し参加施設の満足度調査を行い、回答者の80%が時間と労力の節約になった、65%が「良い」または「大変良い」経験だったと回答した²²⁾。また、CIRBを使った場合と施設IRBで審査を行った場合との労力について対費用効果分析の結果が2010年中に発表されている²⁴⁾。

2012年10月には、24施設が参加して“facilitated review モデル” (施設特有の事項は施設で審査する) を“independent CIRB モデル” (施設特有の事項も CIRB に委ねる) に切り替えてみたフィージビリティ/パイロット・スタディの結果が好ましいものであったと発表している²⁵⁾。

2012年12月12日には、AAHRPP の認証を取得したこと (AAHRPP の発表によれば NIH 施設で最初の認証)、上述のパイロット・スタディの結果も合わせて、今後は信頼ある“independent CIRB モデル”を推進するとしている²⁶⁾。

②退役軍人省 (VA)²⁷⁾

VA の研究開発局 (Office of Research and Development : ORD) の助成金による多施設共同研究 (成功すれば多施設で行う単施設パイロット研究

を含む) は VA の CIRB で審査を行うことが2010年9月30日以降義務化された。これに参加する施設は VA と MOU (Memorandum of Understanding) を締結し、施設の FWA に審査機関として VA の CIRB を入れておく必要がある。

MOU には、CIRB 審査には施設特有の事情について経験を持つ委員が参加し、施設とのコミュニケーションを継続することなどが含まれる。CIRB の審査を受けるべき施設特有の事情があれば、研究計画申請の際に明らかにされている必要がある。

SOP²⁸⁾ によると、CIRB の審査は月1回行われ、必要に応じてオーディオ/ビデオ会議が行われる。ORD の職員は採決権限のある委員にはなれないが、採決権限のない助言者・コンサルタントとして指名を受けることはできる。規定に従い COI のある委員は審議・採決に参加できない。特定の専門領域のエキスパートとして専門審査を行うプライマリ・レビュー、科学領域の専門家として科学的・倫理的側面を審査するセカンダリ・レビュー、科学の専門家または非専門家の委員の中からインフォームド・コンセントを審査するインフォームド・コンセント・レビューが、それぞれ委員の中から指名されチェックリストに沿って重点的な審査をする。これら委員の審査結果が発表された後、全員による正式審議が行われる。

VA の管轄施設は FWA 取得において同省が契約する被験者保護プログラム認証機関による認証を取得せねばならないとされ、2012年3月に AAHRPP との契約期間が終了し、Alion Science and Technology Corporation が認証機関となったが、既に AAHRPP の認証を取得している機関は認証を取り直す必要はない、としている。

③その他のセントラル IRB 運用状況¹²⁾

NCI, VA 以外では、上述の2006年11月のカンファレンス¹²⁾で、多くは共同 IRB の活用進捗が著しくない状況を報告する中、以下3機関より運用を進めた報告がなされた。他、施設ごとの審査が不効率で被験者保護に寄与しないことを論じ

る報告は多数あるが、この種の報告52論文をまとめた2011年のレビュー論文²⁹⁾では、共同/セントラルIRBを活用した事例として言及されたのはNCIのケースのみである。

• Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)

DFCIでは、Dana-Farber/Harvard Cancer Center (DF/HCC)として連携する4病院(Children's Hospital Boston; Brigham & Women's Hospital; Massachusetts General Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center)と2つの学術機関(Harvard Medical School; Harvard School of Public Health)から、相互協定およびNIH, NCIの了承に基づき、DFCIにおけるIRBに審査委託を受けることとした。4病院の患者数は1日300症例であり、年間の新規プロトコル数は300、2006年11月時点での進行中プロトコル数は1,800であった。

• Michigan州立大学

Michigan州立大学では州内の6つの異なる地域における複数の研究プログラムに参加する施設が協定に基づき参加施設からの代表者を含む15名の委員で構成するセントラルIRBを設立、Community Research IRB (CRIRB)と称し、AAHRPPの認証も取得した。会議は月1回で遠方の委員は電話参加、試行的にweb会議も試みている。CRIRBの判断は各施設のIRBに送られその委員長が合意するか否かの判断をする他、綿密なコミュニケーションが図られる。IRB事務局員は1年に2回会合を持って情報交換する。

• Iowa大学

Iowa大学からはIRB外部委託に関する報告があった。自らの施設IRBを利用すると同時に、Western IRB (1968年創設の独立IRBで、全国にわたり、国外も含め、500以上の施設の審査を行っている。)への審査委託も行い、年間150件を委託した(2011年の発表)。委託契約に先んじて、被験者保護プログラムの実施状況の確認、訪問調査を行った。実施に当たっては、COIや補償内容等施設特有の事情について他の委員会にかけ、事務局がすべての議事録を確認する、などの対応を行っている。また、NCIのCIRBを利用す

るケースがある。

4. ヨーロッパ

4.1 背景

ヨーロッパでは、米国のIRBに該当する審査委員会はEthics Committee (EC:倫理委員会)という呼称で、概念的には、研究実施施設における実施の適切性の審査というよりは、研究計画の倫理性、科学性を、研究者、実施施設、資金提供者などから独立した立場で評価する、という位置づけが一般的である。それでも、多施設共同研究の審査の重複審査の問題は長く議論されてきたが、EU臨床試験指令¹⁾(2001年公布、2004年までに加盟国で法制化)によって、1加盟国につき1つの倫理委員会の承認と当局の許可で臨床試験を実施できるようにすべきとする規制改正が行われた。

ところが、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³⁰⁾、2012年7月17日採択され、2016年に施行予定となった。この改正案は臨床試験の制度全般にわたるものであるが、このうち倫理審査については、2001年指令では「1加盟国につき1つの当局・1つの倫理委員会の承認」で臨床試験開始できるとされていたものが、2012年改正案では、EU域内において1つの当局・1つの倫理委員会の承認で臨床試験を開始することもできるような制度が提案されている。ただし、倫理委員会については明示的に1つの委員会承認でよいと記載してはならず、この指令の活用は、今後の各国での制度化、各試験の実施者に委ねられている。以下に、詳細を述べる。

4.2 1国1審査方式の運用状況

2001年EU臨床試験指令で1国1審査方式が法

制化されたが、指令に伴いEUが発行した倫理委員会への申請資料についてのガイドライン³¹⁾では、提出すべき種々の資料につき定めた中で、各施設における実施可能性を示す資料を添付すべきとし、倫理委員会は施設長等責任者の書面に基づき人材・設備等についての質を評価し意見を述べるとしていた。

1国1審査方式の運用は各国により様々であるが、例として、イギリス、フランス、ドイツの場合を概説する。

①イギリス

イギリスでは、National Health Service (NHS) の National Research Ethics Service (NRES) が、研究倫理に関わる全般的なシステムの運用を行っている³²⁾。研究者はNRESの指定の書式による申請書類を揃えて、特定の研究以外は保健省の承認を受けたResearch Ethics Committee (REC) を任意に選んで申請できる。保健省の助成を受ける研究、健康人対象の第I相試験、医療機器試験、囚人または同意能力のない成人を対象とする試験、組織バンク構築、研究データベース構築、のいずれかに該当する場合には、申請者はNRESのCentral Allocation System (CAS) に電話をし、オペレーターとの質疑応答により、適切なRECへと振り分けられる。

施設特有の事項の審査は、NHSの施設の場合には、NHSのリサーチガバナンスシステムによって一般的な研究開発は実施可能とされているため行わない。NHS以外の施設、特に第I相試験実施施設では、施設特有の評価 (Site Specific Assessment: SSA) が必要であり、SSAを行えたとし、あらかじめ指定を受けたRECが振り当てられ、申請者はSSAに必要な一連の書類の提出を求められる³³⁾。

②フランス³⁴⁾

フランスでは、人対象研究の審査は施設から独立した公的第三者委員会としての地域委員会が行うという概念は人対象研究法の立法、改正の中で確立されてきたが、その法人格は一般法に基づく公益法人 (「非営利社団」) として国が認可し、審

査手数料と国の補助金で運営されていたが、委員会の設置場所が大学病院等であり職務の独立性は補助金受入手順の点などから問題があり改善が求められ、2012年の人対象研究法改正で、同法に基づく「公施設法人」(日本でいう独立行政法人) に格上げされ、準行政機関となった。

さらに、委員会ごとの審査のばらつきを改善するため、2012年法改正で「人対象研究国家委員会」が設けられ、各委員会の活動を調整、統括、評価するとともに、研究者の申請に応じて審査する委員会を無作為に指定することとされた。地域委員会・国家委員会とも独立性・中立性が厳しく求められ、利益相反の開示が義務づけられ、違反には罰金が科される。

③ドイツ^{35, 36)}

ドイツでは、州医師会に属する倫理委員会が17、大学または大学病院に属する倫理委員会が34、州政府に属する倫理委員会が3、合計54の倫理委員会があり、その大部分は、1983年に設立された「医学研究倫理委員会恒常作業グループ」によって組織される。多施設共同研究の場合には、主たる研究者の所属施設の委員会が主たる審査を行うが、州の委員会のある3つの州では、研究者の所属に関わらず州の委員会で主たる審査を行う。

主たる委員会は各地域委員会の助言を得て審査をし、審査結果は各地域委員会へ提出され、各地域委員会では研究者の各施設での実施適切性についての意見を作成する。医療機器の場合には、調整を行う研究者 (coordinating investigator) の所属施設のみで審査を行う。

4.3 EU臨床試験指令¹⁾のインパクト

EU臨床試験指令の改正提案³⁰⁾では、同司令の影響について次のように記載している。EU域内では毎年約4,400件の臨床試験が申請され、うち60%は企業主導、40%はアカデミア主導、これらの臨床試験の24%は多国籍試験 (2か国以上で実施) である。件数では小さな割合でも被験者数では67%が多国籍試験に参加していることになる。

EU臨床試験指令は安全性・倫理性・信頼性の水準を向上させたが、多くの批判を呼んだ。2007年から2011年までの間に臨床試験の申請数は25%減少した。企業試験では実施許可を得るまでのスタッフのコストは107%増、実施における事務運営費は98%増、企業主導の場合の保険費用は800%増、とある。

なお、EUでの臨床試験実施規模を示す別のデータとして、2009年のClinicalTrials.gov調査による臨床試験数を、米国44,031、カナダ6,521、ドイツ5,479、フランス4,694、英国4,131とした2009年の発表³⁶⁾、またドイツ州委員会を持つ3つの州のうちの1つであるRheinland-Pfalz州では、毎年約500の研究が審査され70%は医薬品または医療機器の審査であるとした2011年の論文³⁵⁾、英国のチャリティであるCancer Researchが支援中の臨床試験数が250とした2012年報告書³⁷⁾、などがあるので、EU域内4,400件は新規に当局に申請される試験、継続審査も含めると推察される。

4.4 EU臨床試験指令の改正提案：

EU域内1審査方式の実施可否

EU臨床試験指令の改正提案³⁰⁾では、臨床試験の科学的・倫理的質を高めると同時に諸手続きを合理化し、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。そのうち、当局の審査と、場合によっては倫理審査もEU域内で一本化する措置は、各国の規制への導入、また各試験の申請者の自主判断によって、すべての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手順がとられる。

- ① Sponsor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。

- ③ Assessment 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。
- ⑤ Sponsor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。また、この提案を受けた様々な関係者が、倫理審査を域内で一本化できる可能性を議論しようとするもの³⁸⁾、倫理審査の手順の一本化は難しいだろうという見解をとるもの³⁹⁾、など反応は様々であり、EU域内審査一本化の実現可否は今後の動向に委ねられている。

5. 韓国⁴⁰⁾

5.1 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。

5.2 韓国での倫理審査運用状況

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はないが、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⁴¹⁾、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¹¹⁾(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。

6. 台湾

6.1 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⁴²⁾。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^{43, 44)}。

6.2 台湾での倫理審査運用状況^{43, 44)}

台湾では、23の委員会がFERCAPの認証を取得⁴¹⁾、米国AAHRPPの認証は、台湾国立大学のみが2012年12月に取得¹¹⁾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。

聴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を持って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・レビューア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・レビューア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。

7. 日本

7.1 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」⁴⁵⁾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。

7.2 日本製薬工業協会調査結果⁴⁶⁾

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。

- 実施医療機関の長/複数の医療機関の長が共同設置または一般社団法人もしくは一般財団法人が設置：883件(78.0%)
- 特定非営利活動法人が設置：7件(0.6%)
- 学術団体が設置：なし
- 私立大学または国立大学が設置：110件(9.7%)
- 独立行政法人または地方独立行政法人が設置：132件(11.7%)

以上は前提であるが、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

7.3 国立病院機構でのセントラルIRB実施状況⁴⁷⁾

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なものである.

- 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 (NHO-CRB) 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, NHO-CRB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, ドネベジル塩酸塩, シロスタゾールに係る医師主導治験等を実施している.

7.4 日本医師会

日本医師会治験促進センターの支援事業⁴⁸⁾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.

- 自家培養表皮 (治験機器) の治験 (平成23年度開始). 5施設の多施設共同治験で, このうちいくつかの医療機関が中心的な医療機関の小児治験ネットワークのセントラルIRBを

利用。

- 治療薬治験 (平成 21 (2009) 年度開始). 12 施設の多施設共同治験で、2 施設が他の 1 施設の IRB を利用。
- 治療薬治験 (平成 22 (2010) 年度開始). 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 大学付属病院が A 大学医学部付属病院群 IRB を、B 医大 b 病院が B 医大付属病院 IRB を利用)。

V. 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のは、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、米国式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、欧米の状況をみても、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。日本では、医療機関自体の集約化が十分ではないこともあり、急激な活用促進には無理があり、合わせて、審査の質の向上、審査のみならず研究を合理的に推進しつつ被験者保護を充実させるシステムの構築・運用の面では、欧米アジアの状況との比較において、多くの課題を抱えている。本稿で収集した諸外国の情報が、国内の課題を検討するにあたり寄与することを願いたい。

VI. 結論

「共同 IRB」は、日米欧州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。

謝 辞

調査に協力いただいた方々に深く感謝します。

付 記

本稿は、平成 24 年度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)「医師主導治験の運用に関する研究」(主任研究者: 渡邊裕司) の分担研究における調査結果をまとめたものである。

参考文献・注

- 1) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*. 2001 May 1 ; L 121 : 34-44.
- 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) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Using a centralized IRB review process in multi-center clinical trials. [栗原千絵子, 斉尾武郎, 訳. 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. *臨床評価*. 2006 ; 33(2) : 425-33.]
- 4) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Global Science Forum. Facilitating international cooperation in non-commercial clinical trials. 2011 Oct. (日本からの参加者は以下. Abe T, Kouyama K, Keio Univ., Aotani E, Narukawa M, Kitasato Univ., Morishita N, MHLW, Sato T, MHLW then PMDA, Shiiba S, Tamiya K, MHLW, Ushiozawa N, MHLW then National Hospital Organisation, Nagano H, Chairman of the GSF, National Graduate Institute for Policy Studies.)
- 5) Office of Inspector General, Department of Health and Human Services (US). Institutional Review Boards: A time for reform. 1998 June. OEI-01-97-00193.
- 6) United States General Accounting Office (US). Human subjects research: HHS takes steps to strengthen protections, but concerns remain. 2001 May 23. GAO-01-775T.
- 7) National Bioethics Advisory Commission (US). Ethical and policy issues in research involving human participants. 2001 August.
- 8) Federman DD, Hanna KE, Rodriguez LL, eds. Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Participants, Institute of Medicine of the National Academies. *Responsible Research: A Systems approach to protecting research participants*. Washington DC : National Academies Press ; 2002.
- 9) Protection of Human Subjects, 45 C.F.R. Part 46 (revised 2009 Jan 15).
- 10) Institutional Review Boards, 21 C.F.R. Part 56 (revised 2012 Apr 1).
- 11) Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.. Accredited Organizations [Internet] [cited 2013 Jan 4]. Available from : <http://www.aahrpp.org/learn/find-an-accredited-organization>
- 12) National conference on alternative IRB models: Optimizing human subject protection. 2006 Nov 19-21. Available from : <https://www.aamc.org/initiatives/clinicalresearch/irbreview/>
- 13) U.S. Department of Health and Human Services. Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPRM), Human subjects research protections: enhancing protections for research subjects and reducing burden, delay, and ambiguity for investigators. *Federal Register*. 2011 Jul 26. (通常, 規制改正案を提示し意見募集する(NPRM)が, これに先立って規制改正案を提示せず論点提示のみで広範囲に意見募集するのがANPRMである.)
- 14) 丸山英二. 米国コモン・ルール改訂に関する規制制定事前通知. アメリカ被験者保護制度改革の行方(オーガナイザー: 田代志門). 日本生命倫理学会第24回年次大会 公募シンポジウムⅦ. 2012 Oct 27-28 ; 京都.
- 15) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Moral science: Protecting participants in human subjects research. 2011 Dec.
- 16) 井上悠輔. 米国大統領委員会における被験者保護に関する最近の議論. アメリカ被験者保護制度改革の行方(オーガナイザー: 田代志門). 日本生命倫理学会第24回年次大会 公募シンポジウムⅦ. 2012 Oct 27-28 ; 京都.
- 17) Health Insurance Portability and Accountability Act, Pub. L. 104-191, 1996 Aug 21.
- 18) Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information, 45 C.F.R. Part 160, 164 (revised 2002 Aug 14).
- 19) Protection of Human Subjects, 21 C.F.R. Part 50 (revised 2012 Apr 1).
- 20) National Cancer Institute, Division of Extramural Activities. Report of the National Cancer Institute

- Clinical Trials Program Review Group. 1997 Aug 26. Available from : http://deainfo.nci.nih.gov/advisory/bsa/bsa_program/bsactprgmin.pdf
- 21) National Cancer Institute, The Central Institutional Review Board Initiative [Internet] [cited 2013 Jan 4]. Available from : <https://www.ncicirb.org/>
 - 22) Adler J. Central IRB review of oncology trials: The NCI's model. *SoCRA Source*. 2011 Nov ; (70) : 22-7.
 - 23) National Cancer Institute. National Cancer Institute Central Institutional Review Board Standard Operating Procedures [Internet]. 2011 Nov 1. Available from : https://www.ncicirb.org/CIRB_SOPs.pdf
 - 24) Wagner TH, Murray C, Goldberg J, Adler JM, Abrams J. Costs and benefits of the national cancer institute central institutional review board. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 (4) : 662-6.
 - 25) Jeffery Abrams, Associate Director, Cancer Therapy Evaluation Program. Memorandum: Pilot study of CIRB Independent Model [Internet]. 2012 Oct 22. Available from : <https://www.ncicirb.org/NCI%20Memo%20-%20Model%20Change.pdf>
 - 26) National Cancer Institute NCI News Note. NCI Central Institutional Review Board receives accreditation [Internet]. Posted : 2012 Dec 12. Available from : <http://www.cancer.gov/newscenter/news-fromnci/2012/CIRBaccreditation>
 - 27) Department of Veterans Affairs, Office of Research and Development. VA Central IRB [Internet] [cited 2013 Jan 4]. Available from : <http://www.research.va.gov/vacentralirb/>
 - 28) Department of Veterans Affairs, Office of Research and Development. VA Central IRB: Standard Operating Procedures (SOPs) [Internet]. Updated : 2012 July 31. Available from : <http://www.research.va.gov/vacentralirb/sop/>
 - 29) Silberman G, Kahn KL. Burdens on research imposed by institutional review boards: the state of the evidence and its implications for regulatory reform. *Milbank Q*. 2011 ; 89 (4) : 599-627.
 - 30) 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). Available from : http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm
 - 31) European Commission. ENTR/CT2. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. 2006 Feb. Available from : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf
 - 32) National Health Service, National Research Ethics Service [Internet] [cited 2013 Jan 4]. Available from : <http://www.nres.nhs.uk/>
 - 33) National Health Service, National Research Ethics Service [Internet]. Phase 1 trials in healthy volunteers - Site-Specific Assessment (SSA) Guidance for applicants. 2012 Jun. Available from : <http://www.nres.nhs.uk/applications/site-specific-assessment/>
 - 34) 棚島次郎. フランス人対象研究法2012年改正 — 「臨床研究」の新たな仕分けを主眼として —. *臨床評価*. 2012 ; 40 (1) : 71-7.
 - 35) Hoffart J, Teichmann A, Wessler I. Biomedical research in Germany: The role of ethics committee and state medical association [Editorial]. *Anesth Analg*. 2011 ; 112 (3) : 501-3.
 - 36) Hajos AK (Managing Director & CEO Europe, ECRON ACUNOVA). How to conduct clinical trials in Germany as a mid-size player – landscape, requirements and opportunities [Internet]. 2009 Dec. Whitepapers, ECRON ACUNOVA. Available from : <http://www.ecronacunova.com/others/whitepapers.htm>
 - 37) Bridge D. Supporting research, protecting patients: Cancer Research UK's recommendations to reform the Clinical Trials Directive [Internet]. Cancer Research UK (UK). 2012 Feb. Available from : http://www.cancerresearchuk.org/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@pol/documents/generalcontent/cr_084473.pdf
 - 38) EFGCP Workshop on Options and Challenges for Ethical Assessment in the Clinical Trial Regulation Proposal: Road Map Initiative for Clinical Research in Europe [Internet]. European Forum for Good Clinical Practice. Program for the conference ; 2012 Nov 7-8 ; Husa President Hotel, Brussels, Belgium.