

分担研究報告書

「EU・米における倫理審査（IRB/REC）制度の概況」

研究分担者 井上悠輔 東京大学医科学研究所

研究要旨

欧州における臨床試験をめぐる倫理審査は、「スポンサー」による計画申請を起点とし、単一の委員会による審査（一つの国、一つの審査）をその特徴とする。これは今の臨床試験規則（新規則）の前身となる旧・臨床試験指令のときからの基本である。新規則は昨年に施行されたばかりであるためその評価は難しいが、委員会の審査範囲のあり方、規則が求める審査要件に対応した委員会の整備は各国に委ねられており、新たな不安定要因になりうる。米国は、FDA系列とコモンルール系列の大きく二つの議論の経過があり、まずは委員会のセントラル化を介する形で、シングル化に向けた取り組みがある。一方、審査の受け皿をめぐる議論が表面化している。欧州とは対照的に、質の確保は民間・機関ごとの取り組みに委ねられており、2023年には、公的介入の強化の必要性に言及しつつ、委員会と申請者の癒着や委員会の質の評価への従来からの取り組みの限界を指摘する報告書が提案されている。

A. 研究目的

臨床試験に関する欧米の現状の把握と、申請者と委員会との関係に関する制度設計との関係で特に注目を集めている課題について示す。なお、多国間研究をめぐる議論、委員会と当局承認をめぐる問題などが新規則の大きな論点の一つであるが、ここでは冒頭にもあるように、申請者とこれら委員会との関係にのみ注目する。

B. 研究方法

欧州については既存の文献のほか、公開情報を検討対象とした。米国のほか、有識者によるヒアリングの機会を得た。

（倫理面への配慮）

専ら公開情報や制度理解に関する調査であるため、人を対象とした研究倫理に該当する問題は生じていない。

C. 研究結果

以下、欧州（EU）と米国の概況と主な知見のみまとめる。

（1）欧州（EU）

基本的な方向性

ここでは医薬品に関する臨床試験規制について、審査委員会の位置付けに注目して概観する（従って、医療機器などはここでは想定しない）。欧州では、医薬品の臨床試験に関するEU法が存在してき

た。代表的なものが臨床試験指令（Directive 2001/20/EC,）,そして2022年、これに代わって施行された臨床試験規則である。なお、日本と異なり、これは「臨床試験」と定義されるものが広く対象とされ（一部の観察研究も含むが、基本的には要件の多くは緩和される） [1]、治験やいわゆる「臨床研究」といった境界はない。一方、やはり日本とは異なり、試験薬をもちいる臨床試験のみが対象となることから、「医療機器」のみに関する臨床試験は対象とはならない。

後述する米国に比べると、欧州では少数の倫理委員会が公的な委員会として位置付けられている事例が多い。例えば、フランスは39委員会、英国は87委員会である。研究機関が独自に設置してきた経緯がある米国や日本に比べると委員会の数は極めて少ない。また、申請者が自由に申請先を選ぶことができる米国や日本とは異なり、審査を受ける委員会の選択が制限されている場合もある（例えば、フランスは審査を受ける委員会はくじ引きで決まる）。このように、審査の質の確保にも公的な介入の度合いが高い国がある一方、欧州全体としてこうした規範を示すことは難しく、各国による取り組みに大きな格差も生じている。上記の臨床試験規則がこうした多様性をならし、一定の方向性に揃えていくものとなる可能性は高いが、まだ施行されて日が浅く、今の時点ではその可能性のみ指摘するにとどめる。

従来、欧州では、試験の実施、運営の責任者（「ス

ポンサー)が、申請される試験計画毎に「一人」(または一組織)特定される(“the concept of a single sponsor”)。このスポンサーが臨床試験の開始に先立って、倫理委員会による承認意見、および各加盟国の管轄当局による許可の判断(または申請された計画について不許可の判断がなかったこと)の両方を必要としていた(前文、第9条)。試験計画に変更が生じる場合、被験者の安全性に影響を及ぼす出来事の発生と対応手段、試験の中止や終了などについても、スポンサーが倫理委員会、当局の双方に対して所定の手続きをする必要があった。各加盟国はこの指令に対応して倫理委員会体制を整備する必要があった。特に、指令に基づく委員会運営の特徴は「一加盟国、一つの意見」原則への対応と、審査に関する日数制限である。前者について、同一国内で多施設試験を実施する場合でも、倫理委員会の数にかかわらず、委員会の意見は「一つ」である必要がある(第7条)。そのため加盟国は、委員会の意見が「一つ」に収斂されるよう、必要な手順を整備する必要がある。後者について、委員会が費やす日数の制限、補足情報の要求の回数制限などが示されており、例えば試験開始に先立つ試験計画の審査は60日以内とされてきた(遺伝子治療、体細胞治療、異種細胞治療など例外)。一方、倫理委員会の具体的構成に関する規定はほとんど示されていない。

臨床試験規則以降

以上は、倫理委員会について臨床試験指令において示された基本線である。2022年1月末から施行された「臨床試験規則」(Clinical Trials Regulation (EU) 536/2014)は、こうした「一加盟国、一つの意見」原則や、委員会の意見に日数制限を設ける方針の基本的なところは維持されている。一方、倫理委員会をめぐっていくつか重要な変更も行われた。あくまで代表的な点のみ示すが、施行されたばかりで流動的なところも多いほか、各国の判断や運用に任せられている部分も多い点に注意されたい。

変更された点の一つは、スポンサーによる申請の仕方である。従来、スポンサーは「委員会」「各国の当局」それぞれに申請し、やはりそれぞれから独立した「意見」を得る必要があった。こうした申請を効率化する観点から、申請の窓口は、欧州全体のポータル(Clinical Trials Information System; CTIS)に一本化され、また「委員会」「当局」は当該計画について連携して(あるいは、むしろ「当局」を主たる窓口としつつ)意見を出すこととなる[2]。

二つは、倫理委員会の管掌の範囲である。臨床試験の計画に関する審査は、その内容から二つの

カテゴリー(「Part 1」「Part 2」)に再編されることとなった。前者は「計画本体・共通部分」、後者は「各国・倫理問題を主とする部分」とされ[3]、例外を除いてそれぞれ45日以内に結論を示すことになり、これらを踏まえて判定が下される。なお、後者のPart2がこの期日以内に意見が示されない場合には、「Part2については審議未了」「結論に至らず」としたままでも最終的な判定のプロセスに進む可能性がある[4]点も重要である。倫理委員会がPart2を主に検討することは明確であるが、Part1に関する検討を一切しないのか(委員会と当局の管掌範囲の問題)、これは各国が決めることになっており、明確ではない[5]。特にPart2が審議未了のままでも最終判定に進む可能性があることから、今回の規制によって倫理委員会の役割の後退、機能の軽視につながりうるとの意見もある[6]。このあたりはやはり各国が倫理委員会をどう位置付けるかによる。

また、こうした厳しい日程条件をクリアするためには、倫理委員会の体制整備やオンライン環境の確立など、委員会自体の「プロ化」も求められる。「一加盟国、一つの意見」の方針が、指令ではなく、各国に直接適用される「規則」に盛り込まれたことから、各国は対応する法制度の整備を直ちに進める必要がある。例えば、以下の3カ国では、従来あるいは新たな議論として、以下のような取り組みがある。

- ドイツ：倫理委員会は医薬品当局であるBfArMによる登録を受ける必要があり、適切な運営が図られない場合、こうした登録は抹消される(医薬品法・第41a条)[7][8]。
- フランス：各委員会の質を監視する国家中央委員会が設置されたほか、委員会の認定を取り消す条件について立法がなされた[9]。
- ベルギー：同じく、昨年度に施行された欧州連合規則によって、「倫理委員会の質」や委員会の独立性が政策課題になっている。当局FAMHPの査察官(good clinical practice inspectors)が、国内15委員会の運営状況を監視する。これらの委員会は、従来の施設付属の委員会としての位置付けを離れ、申請者・研究機関からの独立性が重視されることになる[2]。

一方、スポンサーが倫理委員会と直接対話の機会があった従来の形式が変更され、今後は、スポ

ンサーは当局に一括申請（当局＋倫理委員会）を行う形となり、スポンサーと倫理委員会とは電子申請ベースでのやりとりが主流となる。やはり、こうした審査基盤を有する委員会体制の構築が急務であること、あるいはこうした要件を備えた委員会のみが生き残り、委員会の独立性や多様性が失われるのではないかと考えた意見も示されている [10]（各国の委員会の設置主体や基盤の性質によってこのあたりの状況は異なるだろう）。

（２）米国

概況：二つの当局と設置状況

米国では、いわゆる倫理委員会は Institutional Review Board（“IRB”）と呼ばれることが多い。これは、研究機関に倫理委員会が設置されてきた歴史的な経緯にもよるものであり、日本にも多くの影響を及ぼしてきた。後述するように近年は必ずしも Institutional でない倫理委員会（Independent IRB、“独立 IRB”）も増えており、ただそれでも倫理委員会の通称として広く普及している。

米国における臨床研究に対する規制は、連邦レベルのものとして二種類のものがある [11]。ひとつは DHHS（連邦厚生省）が主導し、連邦の各省庁が実施ないし補助する研究に対して適用される規制で、もうひとつは、試験薬等の臨床試験の実施に適用される連邦食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）の規制である。端的に言えば、前者は連邦政府資金によって行われる活動について、後者はこうした資金源に限らず（例えば企業による臨床試験も含め）FDA が規制を担当する製品の臨床試験における活動を想定したものである。

前者の実質的な当局は連邦厚生省の人研究保護局（Office for Human Research Protections, OHRP）であり、この規則の主部分は「コモン・ルール」として、二十弱の連邦省庁においても採用されている。一方、後者 FDA による規則は、この「コモンルール」のスキームに入っておらず、独立した展開をへてきた。それでも近年、特に「21 世紀治療法」以降は双方の政策調整が進み、内容のすり合わせが行われてきた。例えば、後述するような、OHRP の IRB レジストリには、前者の連邦助成研究に関連した IRB のほか、FDA の行政活動に関連する IRB も登録することが求められている。

現在、1800 の機関・組織に約 2300 の委員会が存在している。その内訳は、大学が過半を占め（1284 委員会、56%）、医療機関（同 553、24%）、民間組織（同 229、10%）、政府（同 190、8%）、独立（同 47、2%）となっている。これは委員会の数ベースで見た時の統計であるが、審査の処理という点で

見ると、独立 IRB の存在感が大きくなっていく。例えば FDA が担う IND 申請（“Investigational New Drug Application”、例年 2000 件前後の IND 申請がある）について、2021 年にははじめて独立 IRB が大学を抜いて、最も多くの審査をこなしていた。

独立 IRB に注目が集まる背景には、（連邦助成を上回るペースでの）産業界の臨床研究費の増加、審査件数・時間への柔軟な対応（審査回数の多さ、より迅速な審査対応）、審査コメントの方向性（大学の委員会はプロトコルの改善・科学面での改善に関するコメントが多いことなど）、研究機関以外の医療機関の研究参画・倫理審査の受け皿としての連邦政府の後押し、シングル IRB への後押し、独立 IRB の運営への民間投資の拡大などが背景にあるという（後述の連邦会計検査院 GAO 報告に詳しい）。独立 IRB は、その法人数こそ少ないが、これは従来存在していた多くの IRB が統合されたことによるものであって、むしろそれぞれの規模は大きくなっている。

セントラル IRB の活用に関する諸論点

米国の IRB モデルを踏襲してきた日本にとって、「機関ごとの委員会」毎の審査から、そのセントラル化を図るプロセスは、米国のそれと同様に平坦なものではない。米国は OHRP も FDA も共に、セントラル化を強く推進してきたが、特に医薬品開発と関連の深い FDA 関連の倫理審査でも、これは完全に達成されているわけではない。一方、すべての案件を、一つ一つの研究機関の委員会で一から審査することはあまりにも非効率であり、またそのためのリソースの確保もまた容易ではない。

過去の検討によれば、委員会のセントラル化を阻む要因は、医薬品企業の抵抗感というよりは、医療・研究機関側に主な要因があるようである。その一つは機関外部の委員会審査をその機関の関係者が信用できるか、機関の固有の状況に応じた審査を果たして外部の委員会ができるのか、である。このあたり、機関の IRB とセントラル IRB との役割・責任の分担に関する言及が目立つ（2000 年代）ものから、より強力にセントラル IRB への一本化が目指される状況（2020 年代）になっている点に注目が必要である。一方、こうしたローカルな文脈から切り離され、セントラルな IRB の質の評価・確保が急務となる。民間の評価の仕組み（AAHRPP）の可能性と限界をめぐる議論がある中、FDA や国当局が一層の取り組みを求められている点とも併せて注目されるべきだろう。

商業 IRB（コマーシャル IRB）の活用に関する諸課題

米国では WCG とアドバラ社 (Advarra) がコマーシャル IRB の大手の代表格であるという。この 2 社が「2021 年に Investigational new drug applications された医薬品、生物製剤を含む治験において Independent IRBs で審査された治験」の 92% を占め、例えば WCG の 2020 年の IRB 事業、そしてコンサルティング・サービスの粗利益は共に 1 億ドルを超えているという。WCG, ADVARRA とともに基本的には「毎日」IRB が開催され、1 週間に 17-18 回の頻度 (ADVARRA) で開催されていること、これらを可能にする IRB 委員数 (WCG ; 151 名, ADVARRA ; 167 名) の状況にも目を見張る。層の厚さはそのまま対応できる臨床試験・専門性の幅、対応できる時間の柔軟性にもつながり、そのままこれらの業界の利便性を高めている。

一方、こうした審査の中立性・客観性と事前事後の相談・支援との役割上の相反は気になるころではある。後述の GAO 報告でも、この種のコマーシャル IRB の一つのテーマであった)。これまでもコマーシャル IRB の不透明さ、審査の中立性への疑いの事例が数件露見しており、FDA として IRB の資格凍結の処分が下された例も報告されている。

ボランティアベースで委員活動が支えられているアカデミア・医療機関の IRB と並ぶほどの地位を占めつつあり、この意味で米国の IRB 体制はノンコマーシャルだが「機関所属の IRB」(本来の古典的な IRB) と独立型と言われるがその実商業ベースで展開されている「コマーシャル IRB」といった、やや極端に異なる世界に二分されているといえる。

2023 年の連邦会計検査院の調査報告&提言

2023 年 1 月の連邦会計検査院 (GAO) の報告書は、そのタイトル (「Institutional Review Boards: Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness」) が示すとおり、これまでの OHRP および FDA による IRB 政策の有効性に疑問を示すものであった。これら OHRP と FDA の IRB 施策は、無論、それらの整合性をめぐる議論がありつつも、一種の「定番」化した仕組みでもあったことから、こうした問題提起は注視に値する。

この調査に先立つ背景・問題意識について、GAO は「IRB 市場」をめぐる環境の変化を上げている。「かつては、IRB は、学術機関などの、研究機関を拠点としていた。一方、今日では、独立系の IRB が、研究の審査において、より重要な役割を果たすようになった。一部の政策立案者等は、独立系 IRB (特にコマーシャル IRB) の利用の増加と被験者保護への影響について疑問を呈している。」(GAO 報告書に示された検討背景)。GAO の調査は、独立系

IRB、被験者保護に用いられるプロセス、IRB の品質基準などを調査するよう依頼されたことを受けたものであり、「IRB 市場」の構成を踏まえつつ、IRB に対する OHRP と FDA の監督について調査することなどが目的である。GAO は、2010 年から 2021 年 6 月までに公表された連邦法および規制、論文を検討し、IRB 登録、医薬品申請、査察のデータを分析し、FDA および OHRP の職員、専門家、関係者、および種類や規模などのバリエーションから選んだ 11 の IRB に聞き取り調査を行った。

GAO の調査で得られた知見は、大きくまとめると以下ようになる。

①米国の IRB の大多数は「大学」に置かれている。しかし、審査した件数ベースで考えると、必ずしも「大学」が多く審査を行なっているわけではない。全体としては極めて少数にあたる「独立型 IRB」(研究・医療機関の IRB でないという意味で「独立型」)のインパクトが目立つようになっており、例えば、FDA の手続きに関連した臨床試験は、こうした「独立型 IRB」による審査件数が最も多くなっている。

保健社会福祉省 (HHS) のデータによると、ほとんどの IRB は大学を拠点としている。また、食品医薬品局 (FDA) のデータによると、2012 年から 2020 年まで、特定の試験薬を含むほとんどの研究の審査は、大学を拠点とする IRB が担当していた。IRB の中には、研究を実施または後援する機関の一部ではない、独立系の IRB もある。FDA のデータによると、これらの独立した IRB が審査する試験薬研究の割合が増加している。2012 年には 25%、2021 年には 48% となっている。同時に、独立系 IRB の数は、主に統合により減少している。これは、IRB に対する未公開株への投資と一部関係がある。

②従来の倫理審査の質を保つ取り組みには確立したものがない。多くの IRB は、既存の仕組みやサービスを活用しつつ、自前でもさまざまな試みをおこなっている。その一方、委員会の審査の独立性を脅かすような、委員個人及び構造的な利益誘導の可能性をめぐる懸念も高まっている。

③OHRP や FDA による IRB の査察の有効性には疑問がある。FDA と HHS の OHRP (Office for Human Research Protections) は、米国を拠点とする約 2,300 の IRB (約 1,800 の別々の組織が運営し、1 つまたは複数の IRB を登録・運営) を、定期的な、または問題に応じた査察を通じて監督している。これらの査察は、IRB が研究を審査する際に連邦規則に従っているかどうかを評価するものである。FDA と OHRP は、査察対象の組織を選ぶ際に、審査される研究の量など、複数の要因を考慮する。しかし、GAO は、これらの査察が実際には IRB のごく少数に止まっていることを指摘する。OHRP の職員

は、年間 3~4 件の定期的な査察を行っていること、FDA は 2010~2021 会計年度に年間平均 133 件の査察を行ったと述べている。どちらの機関も、毎年十分な IRB を査察し、被験者保護における責任を最適化するために、IRB 査察プログラムのリスクベースの評価を行っていない。

そもそも査察対象の IRB を選定するための情報基盤である、IRB レジストリの数値には不正確なものがある。当局は査察プログラムに情報を提供するためのリスクベースの評価を行っていない。

④OHRP と FDA は IRB の有効性を検証できていない。IRB の有効性を評価していないのは、そのための最適なアプローチまたは手法を決定するという課題を克服していないことが大きな原因である。1990 年代後半以降、多数の連邦機関および他の団体が、人間を対象とする研究に参与する HHS または他の連邦機関に対し、人間を保護する IRB の有効性を評価するためのアプローチを特定するよう勧告してきたにもかかわらず、これらの当局は十分に対応できていない。

D. 考察

機関ごとに委員会を設置してきた従来の治験審査委員会は、まさに「IRB」（機関内委員会）である。施設固有の事情に精通した委員会による審査を受けることができ、委員会と申請者との間に一定の信頼関係を期待できる。一方、自前で委員会を設置・維持することの負担もあり（例えば審査回数・時期の制限など）、また委員会による検討の客観性・独立性に難がある場合も生じる。米国における独立 IRB の展開は、申請者にとっては審査機会の選択肢を増やし、研究機関にとっては審査リソースの制約・負担の低減につながりうる。独立 IRB を採用することによる審査料や時間の低減に加え、そうした審査プロセスが信用に足るのか、治験の開始や進行上の管理が不安定なものとならないかを含め、独立 IRB の質を申請者側が十分に吟味して審査を受ける必要もある。この点、本来の審査の意義である「被験者保護」やその中立的かつ客観的な評価が担保されず、スピードや価格面のみで申請先を選ぶ風潮（いわゆる「IRB ショッピング」「委員会ショッピング」と呼ばれる状況）が強まると、臨床研究法制定時のような社会的な懸念も高まることになる。一方、欧州の状況は、強い公的な関与が前提となっており、フランスのように、「脱施設化」を果たし、審査の客観性・独立性に関する懸念に対応する努力は見られる。一方、こうした体制の運営・維持のリソース確保が難しい国もあろうし、公的取り組みゆえの課題、例えば、「審査」「倫理」に関する質の確保や目的はどうかあるべきか、不服があった場合への申請者側の言

い分に対応する取り組みをいかに透明性を持って対応していくか、といった論点も考える必要がある（実際、欧州には、審査の結果への研究者・スポンサーによる異議申し立てに対応した手続きが整備されている）。

日本への含意を挙げるならば、まず審査する委員会のセントラル化について、総論としてはその流れにあると言える。一方、ヒアリングの際にも浮上した論点として、施設固有の事情への配慮、委員会間での役割・責任の分担、医療機関側のセントラル化への取り組みのインセンティブ、外部の委員会審査への不信の払拭、そしてセントラル化される委員会がまともな審査ができることの保証といった、課題が挙げられる。コマーシャルベースの委員会審査の展開については、コマーシャルベース自体が問題というよりは、やはり製薬企業側にとって負担が軽減されるかという側面のほか、医療機関側がこうした組織を信用できるか、医療機関側にとってのインセンティブは何であるか、あるいはリスクは低減されるか、これらを総合的に考える必要があるように思われる。

E. 結論

欧米共に、委員会の質確保をめぐる当局の関与が高まっている。元来、欧州では委員会の脱施設化が進み、セントラルな審査が前提であった。新規則の施行による「倫理審査」のあり方については、一層の注視を要する。米国では委員会審査のセントラル化をめぐるコンセンサスがほぼ固まりつつも、その受け皿をめぐる議論がより議論のコアになりつつある。

謝辞：ヒアリングに快く応じてくださり、多くの資料を提供いただいた池内真弓様 (Fortrea Japan 株式会社)、尾鼻友浩様 (株式会社新日本科学 PPD) に感謝申し上げます。特に米国の状況について協力いただきました。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし

I. 付録：協力者提供資料

- II. 付録 1. 文献から見る US-CIRB 動向調査まとめ
- II. 付録 2. US における Commercial IRB 調査

J. 参考文献

1. 「欧米での観察研究（非介入研究）の規制上の取り扱いに関する調査結果」（厚生労働省、第29回臨床研究部会資料、2023年3月24日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000916796.pdf>.
2. <https://annualreport.fagg-afmps.be/interviews/new-european-legislation-on-clinical-trials/>.
3. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/entry-application-clinical-trials-regulation_en.
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-evaluation-timelines_en.pdf.
5. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/entry-application-clinical-trials-regulation_en.
6. “Marginalization” of RECs in the review process of CDT.
<https://eneri.mobali.com/node/75>.
7. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/ethikKomm/Liste%20der%20registrierten%20Ethik-Kommissionen.pdf>.
8. <https://service.niedersachsen.de/en/detail?areaId=8663500&pstId=440367489&ags=03455014>.
9. 井上悠輔、高嶋佳代、小門穂. 認定臨床研究審査委員会 評価指標調査（厚生労働省委託事業・調査報告書）. 2023年3月.
10. <https://eneri.mobali.com/node/75>.
11. 丸山英二「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」（平成9年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書）1997.