

文献調査からみる US- CIRB 動向情報まとめ

History of CIRB introduction in the US (barriers, countermeasures,
and process of overcoming them)

1-May-2023

Fortrea Japan 株式会社
臨床開発事業本部
池内 真弓 (Mayumi Ikeuchi)
mayumi.ikeuchi@fortrea.com

1. はじめに

最終的な目標は、日本が多数の質の高い臨床試験を効率的に実施するための国全体としての能力を高めることです。本レポート作成の目的は、米国におけるセントラル IRB（以下 CIRB）導入の経緯、障壁となる課題、対策、克服の過程を参考に、日本の臨床試験、特に治験における CIRB 導入の可能性を探ることです。

米国での多施設臨床試験実施の効率を改善するために、食品医薬品局 (FDA)、人間研究保護局 (OHRP)、国立衛生研究所 (NIH) および保健社会福祉省 (DHHS) は、CIRB の使用をサポートしています (1), (2), (3)。

デューク大学と FDA と共同し、米国の臨床試験を近代化するための課題を特定し、その対処法や改善策および推奨事項を提供する目的で、2007 年に Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) を発足しました。CTTI は、患者／介護者を含む多様な組み合わせの利害関係者（500 以上の組織と約 80 のメンバー組織）からなり、この共同アプローチを通じて、臨床試験のエコシステム全体に広範な変化をもたらす独自の立場にあります。CTTI は CIRB 使用を支援しており、2010 年以来、CIRB およびその後の CIRB 推進プロジェクトを通じて、多施設臨床試験に CIRB を採用する際の障壁に対処するために取り組んできました。本レポートでは、2013 年に公開された、“Using Central IRBs for Multicenter Clinical Trials in the United States” (4) を参照し、米国の約 20 年前の取り組みを紹介することで、日本の治験環境改善への取り組みの参考とすることになります。

2. 2013 年—米国の多施設臨床試験に CIRB を使用

CTTI は、多施設臨床試験で CIRB を実装するのを支援する新しいツールをリリースしています (5)。また、2017 年に発表された NIH ポリシーは、CIRB を使用して臨床試験の効率を高めるという CTTI の共通の目標を反映しています (6)。まず、CTTI の取り組みにおいて「セントラル IRB」という用語を明確にする必要があるという初期の発見がありました。

Independent or Commercial IRB

- 多くの人が Independent または Commercial IRB を CIRB と呼んでいますが、Independent または Commercial IRB を試験実施機関が契約して「ローカル」IRB として機能させることもできます。

Federated and consortium models

- グループ内の各 IRB は、互いの IRB のレビューと決定を相互に受け入れることに同意する場合があります。ただし、この決定は、グループ外の IRB には適用されません。

Facilitated model

- 外部 IRB とローカル IRB が情報を共有します。外部の IRB が最初にプロトコルを

レビューし、そのレビューをローカル IRB と共有して、レビューを促進することができます。ただし、これには複数の IRB による審査が必要です。

CIRB の実態調査のインタビューでは、「セントラル IRB」という用語の定義を「多施設臨床試験の記録上の単一 IRB」、およびより長い定義、「試験実施機関が、インフォームドコンセントのレビューを含むプロトコルの科学的監視と完全性に対するすべての規制責任を、初回レビューから研究の終了まで譲渡するのに適切に構成された IRB」と説明しています。実際に、これらの定義が、検討中であった米国の倫理審査モデルを明確にするのに効果的であり、その後の政策議論に役立つ可能性があったことが示唆されています。

当初米国では、FDA、OHRP、NIH および DHHS が CIRB を使用して試験実施の効率を向上させることを支持する声明を出しているにもかかわらず、各研究機関が多施設臨床試験のレビューを CIRB に委ねる意思があるかというところではありませんでした。そこで、CTTI は米国での多施設臨床試験に CIRB を使用する際の障壁を特定し、これらの障壁を克服するための潜在的な解決策を策定しました(4)。

多くの認識された障壁は、機関の責任と IRB の倫理審査の責任を混同することに関連していることがわかりました。

Table 1. Perceived Barriers to Using Centralized IRB Review in Multicenter Clinical Trials in the United States and Proposed Solutions.

Barrier	Potential Solutions
Feasibility of working with multiple outside IRBs, each requiring different forms and/or electronic systems to submit a protocol	Identify standard data elements to facilitate review and reporting across disparate systems.
Loss of revenue generated from fees for institutional IRB review of studies with commercial sponsors	Charge an administrative fee for institutional responsibilities. (Institutions may need to find a new way to cover fixed costs for the IRB for non-sponsored activities.)
Concern about regulatory liability in the event of noncompliance	Clarify OHRP policy to take action against the IRB of record as opposed to participating sites for noncompliance with regulations.
Concern about legal liability in the event of litigation secondary to errors, omissions, or negligence of an IRB not directly affiliated with the institution conducting research	Establish liability protections through a well-defined communication plan and standard contracts with the outside IRB.
Quality of review, such as missing important human subject protections issues without redundant review, caliber/expertise of reviewers, and insufficient time spent on protocols	Conduct standardized tests of IRBs to demonstrate quality (eg, send a standardized protocol to an outside IRB and the local IRB to compare results). (Evaluating review quality is hampered without an agreed way to measure it.)
Potential loss of local context	In a well-defined relationship, the local institution retains authority to decide whether to participate in a study or to limit an investigator's involvement. Consent forms can have a core that is the same for all sites, and a section customizable to the institution that addresses relevant state laws or institutional concerns regarding (eg, compensation for research-related injury, institutional contact information, surrogate consent, and costs of participation).

Abbreviations: IRB, institutional review board; OHRP, Office of Human Research Protections.
doi:10.1371/journal.pone.0054999.t001

Flynn KE, Hahn CL, Kramer JM, Check DK, Dombeck CB, et al. (2013) Using Central IRBs for Multicenter Clinical Trials in the United States. PLOS ONE 8(1): e54999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054999>

主な調査結果は、CIRB を使用を検討する際に認識されている障壁の多くが、機関の規制上および法的保護に関連する多くのタスク（コンプライアンス、利益相反の調査など）は機関の IRB オフィスを通じてコーディネートされ、その機関 IRB レビュープロセスに組み込まれているという事実から生じていることを示しました。ほとんどの機関で官僚的な利便性として進化した機関 IRB レビュー（IRB オフィスに特定の機関レビュープロセスを配置す

ること)は、本来の研究の倫理審査に付随するものの認識を変えていたようです。つまり、機関の責任と IRB の倫理審査の責任が混同されているため、CIRB の環境で機関の責任がどのように取り扱われるかについて混乱が生じた結果、CIRB の使用に対する抵抗が生じています。主な障壁には、以下の問題点が関連しているように思われました。

- ① 機関の責任と IRB の倫理的審査の責任との混同に関連している
- ② CIRB を使用した経験の欠如による信頼のなさ外部審査への不快感に関連している

最初の問題に対処するために、機関と IRB の責任を切り離して、より一貫性のある効率的な審査につながる可能性がある集中型の倫理審査の受け入れを支援する機関向けのガイドが作成されました。それは、臨床試験の実施を監督する際の機関と IRB の法的小よび倫理的責任のカテゴリーを概説しています。このガイドのハイライトは表 2 に、詳細なガイドは付録 S1 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054999.s001>)に記載されています。このドキュメントは、CIRB を使用している多施設臨床試験プロトコルの責任を割り当てる際に、機関と CIRB の間のコミュニケーションをサポートすることを目的としています。

役割の定義:

- CIRB
- 機関
- CIRB および機関の両方
- CIRB または機関のいずれか

Table 2. Responsibilities of Institutions and Central IRBs for Multicenter Clinical Trial Protocols*.

Responsibility	Central IRB	Institution	Both	Either
Execute IRB authorization			×	
Assess investigator qualifications			×	
Research education and training of IRB personnel	×			
Register with FDA and OHRP	×			
Notify sites of accreditation changes	×			
Ensure ethical standards and regulations	×			
Collate site specific information	×			
Approve informed consent forms	×			
Provide copies of IRB decisions, rosters, & minutes	×			
Notify sites of non-compliance concerns	×			
Education and training of investigators and study coordinators		×		
Credentialing of staff		×		
Maintain FWAs		×		
Conduct security and privacy review for HIPAA		×		
Ensure investigator compliance and conflict of interest		×		
Evaluate local context				×
Provide waiver of consent if indicated				×

Abbreviations: IRB, institutional review board; FDA, Food and Drug Administration; FWA, federalwide assurance; HIPAA, Health Insurance Portability and Accountability Act; OHRP, Office of Human Research Protections.
 *This table provides highlights of a guide for institutions that can help to decouple institutional and IRB responsibilities to assist in the acceptance of centralized ethical review; the detailed guide is provided in Appendix S1.
[doi:10.1371/journal.pone.0054999.t002](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054999.t002)

Flynn KE, Hahn CL, Kramer JM, Check DK, Dombeck CB, et al. (2013) Using Central IRBs for Multicenter Clinical Trials in the United States. PLOS ONE 8(1): e54999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054999>

二番目の問題点は、多施設臨床試験プロトコルの倫理的レビューとオーバーサイトを扱う外部組織に対する不快感です。AAHRPP (The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.®) からの IRB 認定は重要ですが、これらの懸念を軽減するには十分ではありませんでした。組織の利害関係者が CIRB レビューをより快適に利用できるようにするためには、単に知識を増やすだけでなく、経験が必要となることが示されました。

スポンサーには CIRB を使用するインセンティブがありますが（より効率的で安価であると信じています）、すべての参加機関に CIRB の使用を義務付けるスポンサーの例は見つかりません。対照的に、NIH はこれを実現する独自の立場にあり、政府がスポンサーである国立神経疾患研究所および脳卒中 NeuroNEXT ネットワーク は CIRB を使用する必要があります。そのため CIRB は促進された審査とし機能しており、CIRB 使用が任意である国立がん研究所 (NCI) によるものとは対照的です（後述の CIRB パイロットプロジェクト）。つまり、NeuroNEXT のような権威ある研究ネットワークへの参加を希望する研究機関は、CIRB の使用がメンバーシップの前提条件であるため受け入れる可能性があるのです。

CTTI は、関連する利害関係者が CIRB レビューの経験を積むために、治験依頼者が他施設臨床試験ネットワークに対して CIRB レビューの使用を要求することを推奨しています。結果として得られる経験は、CIRB モデルに対するより大きな快適さと信頼を促進する可能性があるからです。関連する利害関係者が安心感と信頼のレベルを知る経験を積むことができるように、まずは NIH およびその他政府がスポンサーの試験で、一部の他施設臨床試験ネットワークに対して CIRB レビューの使用を要求することを検討することが必要です。

また、CIRB を使用する上で最も頻繁に引き合いに出される障壁の 1 つは、IRB のレビューにとって重要ないくつかの側面が CIRB では適切に対処できないという考えでした。これは、外部のグループが試験実施機関固有のローカルコンテキストについて必要な知識を持っていない可能性があると考えためです。CTTI は米国のさまざまな研究機関の利害関係者から提案された上述の問題点への解決策に関するフィードバックを得た上で、倫理審査の責任とその他の試験実施機関の義務との間のあいまいな区別に対処するために、作成したガイド「考慮事項文書」(<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054999.s001>)の使用を推奨しています。ガイドは、試験実施機関と CIRB が、施設、調査員、および試験のその他の詳細に関する情報を共有するための詳細なコミュニケーション計画を作成する必要があることを概説しています。また、ローカル機関がその州固有のインフォームド・コンセントの文言をどこに挿入する必要があるかについて、CIRB が指定する必要があることも示しています。地域の視点が明らかに重要である可能性がある研究（例えば、募集の対象となる特定の種類の脆弱な集団に関連）の場合、ローカル IRB レビューはそのような考慮事項に限定される可能性があります。ローカル IRB レビューがそのような問題に対処するための唯一のメカニズムではないことが説明されています。実際に研究の社会的価値、科学的妥当性、リスクとベネフィットの評価、およびインフォームド・コンセントの文書とプロセスの妥当性は、通

常、ローカル IRB の独自の視点を必要としません。

3. 2010 年—OHRP 施設間の標準化の重要性に関する見解

IRB の規制当局である OHRP は、HHS の下部組織として、HHS の政策と各組織の IRB の監督権限を有します。臨床研究に参加する被験者を保護することを目的に、HHS に政策の新しい企画や情報提供を行うとともに、臨床試験実施機関の申請に応じて被験者保護を保証する文書を承認します(FWA)。

多施設臨床試験を CIRB または機関のローカル IRB が審査するかどうかの選択は任意です。実際には、ほとんどの試験実施機関は、ローカル IRB によるレビューを CIRB によるレビューに置き換えることに消極的でした。2005 年 11 月と 2006 年 11 月に OHRP が共同主催した代替 IRB モデルに関する会議体の参加者は、この問題に関する実施機関の決定に影響を与える重要な要因の 1 つは、規制違反が外部 IRB の責任に直接関係している状況であっても、ヒトを対象とした研究において関与した研究機関を通じて Common Rule の遵守を強制する OHRP の現在の慣行であることを示しました(7)。

OHRP のディレクターである Jerry Menikoff 博士が、Carolinas Medical Center の James T. McDeavitt, M.D. に向けた公開されたレター(8)では、実際、2009 年 3 月 5 日に OHRP が発行した IRB の説明責任に関する規則制定案の事前通知(ANPRM(advance notice of proposed rulemaking))は、まさにこの問題に対処するために提案されたものであると述べています。HHS の被験者保護規則に基づく規制上の責任に関する懸念が、研究機関が別の機関または組織によって運営されている IRB に依存できるという規制の柔軟性を妨げている主な理由の 1 つであるように思われています。そこで、OHRP が、研究を実施している機関とは別に IRB および IRB を運営する機関または組織に対して、規制への違反について直接措置を講じる権限を持ち、被験者の保護に関する HHS 規則の特定の規制要件を満たす責任を直接負わせることができるようにするための ANPRM 通知を追求すべきかどうかについて、パブリックコメントを求めました(9)。その意図は、外部の IRB が違反の責任を負ったとしても、多施設臨床試験に参加している個々の機関が責任を問われないことを保証することにより、外部の CIRB への依存度を高めることです。受け取ったパブリックコメントの大部分は、この規制変更を支持しており、適切な場合には、機関が別の機関または組織によって運営されている IRB に依存することをさらに奨励するために、この変更を追求するかどうかを検討し続けています。この変更は、他施設臨床研究の国内機関にのみで検討されています。ほとんどの場合、米国の IRB が研究の倫理的評価において重要な役割を果たす可能性のある外国の地域の状況を適切に評価することは困難な場合があるため、国際機関の独立したローカル IRB レビューが適切です(10)。

最近のコンプライアンス評価では、機関外部の単一の CIRB が、特定された 45 CFR PART 46 の規制違反に責任があるかどうかの評価されました。45 CFR PART 46 への規制違反があ

った場合、OHRP は引き続きコンプライアンス決定レターでこれを明確に示し、必要に応じて外部の IRB と直接連絡を取ります。OHRP がこの問題にどのように対処しているかの例は、最近のコンプライアンス決定レター(11)のセクション A(2)- 是正措置の議論に関する免責事項アイコンに記載されています。

多くのコメンテーターは、複数の IRB レビューはヒト被験者の保護を強化せず、貴重なリソースを主要な研究のより詳細なレビューから妨げる可能性があるとして主張しています。OHRP のディレクターである Jerry Menikoff 博士は、2010 年、施設間の標準化の重要性に関する見解を発表し、専門家会議でローカルコンテキストの規制面について説明しました(12)。OHRP は、外部の IRB がローカルコンテキストの問題に対処できることを明確に認識しています。ANPRM の引用を OHRP の書簡と FDA の書簡と合わせれば、実際に CIRB 審査を行うことができることを実施機関に納得させることができると考えています。これらの意見は、上述した CTTI の、外部の CIRB がローカルコンテキストの問題を十分に反映できるという考えと一致しています。

IRB の最も重要な役割には、プロトコル（研究デザインを含む）のレビューと、インフォームド・コンセントおよび同意取得に関連する手順のレビューがあります。複数の IRB レビューに関する逆説的な問題として、以下が説明されました。

➤ プロトコルのレビュー：

複数のローカル IRB が多施設臨床試験のプロトコルをレビューする現在のシステムは、責任の分散につながりプロトコルに適切な変更が加えられる可能性を減らしません。実際にプロトコルへの変更はありませんし、多くの場合ローカル IRB の懸念は他の研究施設の IRB に伝えられることさえありませんので、IRB が特定したリスクにさらされる被験者の数は減少しません。スポンサーが IRB に対して、IRB の懸念について他の施設と話し合うことは機密保持契約の違反になると警告したという逸話的な報告がありました。

➤ インフォームド・コンセントおよび同意取得に関連する手順のレビュー：

レビュー結果による変更が意味のあるものである場合、研究への登録に関する被験者候補の決定に影響を与える可能性があります。つまり、異なる実施施設に登録された集団間に違いがあることを意味します。施設間でそのような意味のある違いを作成することが許可されている場合、研究にバイアスが導入され、研究が有意な結果を生み出す可能性を減らすと、被験者をリスクにさらす正当性が低くなるため、倫理的完全性が低下します。

複数 IRB による審査の問題は、時間と労力の浪費だけでなく、研究への参加を志願する人々の保護が最適ではないことにも関係していることを認識し、この問題を解決するための取り組みを急ぐ必要があると考えられました。

4. 2009 年—米国感染症協会は、

過度の regulatory oversight がトランスレーショナルリサーチと品質改善の取り組みに深刻な影響を与えていることに懸念を示しました(13)。 慎重な「人を対象とする研究」の監視のための規制の負担が臨床、疫学、および医療システムの研究に及ぼす悪影響が実証されています。 5つの問題領域が特定されました。

1. 健康保険の相互運用性と説明責任に関する法律を研究に適用したことで、ローカル IRB に過剰な負担がかかり、将来の研究参加者を混乱させ、研究を遅らせ、そのコストを増加させました。
2. 多施設共同研究におけるローカル IRB レビューは、研究の開始を遅らせるとともにプロトコルや同意書の改善にはなりません。
3. オフサイトで起こる有害事象をローカル IRB に報告することは、スポンサー、研究者、およびローカル IRB のリソースを浪費し、参加者の安全性を高めるものではありません。
4. 小児科の研究を管理する規則の重要な用語のあいまいさは、ローカル IRB が子供に関する研究をレビューする方法に顕著な違いをもたらします。
5. 品質改善の取り組みのために IRB のレビューがいつ必要になるかについてコンセンサスが得られていません。

立法や Common Rule の変更を必要としない比較的単純な手順の修正により、これらの問題領域における規制監視を改善する可能性があるとして述べています。

欧州連合は、国際的なマルチサイト研究の審査作業の重複を制限する試みとして異なるアプローチを取っています(14)。 現在では、参加している「倫理委員会の数にかかわらず」、各参加国をその国の倫理審査を代表する CIRB による「単一の意見」に制限しています。

5. 2002 年—多施設試験のための中央機関審査委員会

多施設試験のための CIRB について 2002 年に報告された米国の状況(15)は、現在の日本の状況に近いと感じますので、ここで紹介します。

HHS は当時の問題点として、IRB は「不十分なリソースで、あまりにも多くを、迅速に、少ない専門知識で審査する」ことを余儀なくされていると結論付けました。

- 議論が不十分、手順が煩雑、承認を得るのに長時間要（平均 5～14 時間）、金銭的負担
- 1970 年代に IRB システムが確立されて以来、研究環境で生じた大きな変化にシステムが適応できなかった結果、IRB の有効性は損なわれている（国主導から国・私的機関両者主導へ、1 施設から多施設共同の治験へ）

NIH のベルレポートでは次のように述べられています

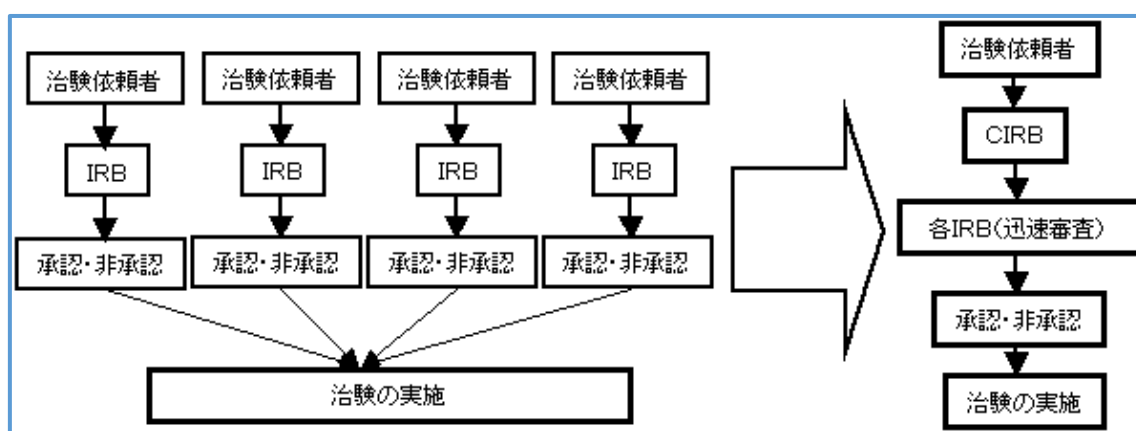
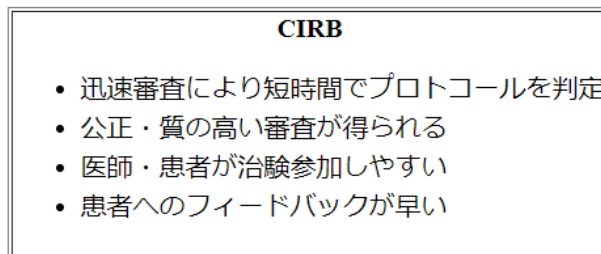
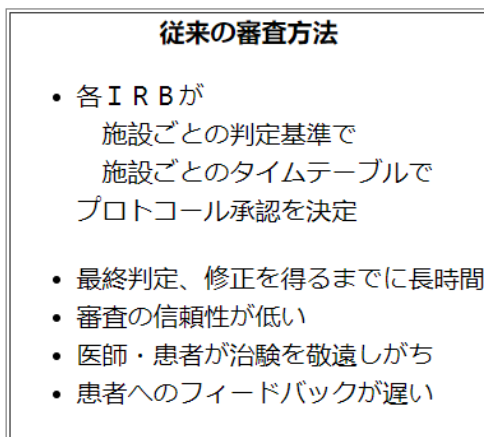
NIH の現状
IRB 数 : 491
審査数 : 284,000 件
(初期審査 : 105,000 件、年次審査 : 116,000 件、修正 : 63,000 件)
年間の full-board 時間 : 9 から 50 時間
NCI による CIRB パイロットプロジェクトは、NCI が支援する臨床試験への患者のアクセスと登録を増やす手段として生まれました。NCI は、米国におけるがん治療の臨床試験の最大のスポンサーですが、2001 年に NCI が主催するがん治療試験に参加したのは、新たにがんと診断された患者 (30,000 人) のわずか 2% でした。医師が PI/SI である場合、患者は治験に参加する可能性が高くなりますが、PI はローカル IRB からの承認を確保することに伴う負担により、特に特定の施設の少数の患者のみが登録される場合、参加への関心が制限されると主張しています。パイロットプログラムには、当初 22 の施設が関与していましたが、100 にまで拡大しています。CIRB と各ローカル IRB の間の責任分担は、2 つの組織間の正式な合意と、詳細な標準運用手順に記載されます(16)。プロトコルが研究者に配布される前に、NCI が後援する試験の専門家による Central レベルでの IRB レビューが行われ、ローカル IRB は、CIRB レビューに基づく迅速レビュープロセスを使用して、プロトコルを迅速に承認できます。FDA や OHRP を含む多くの規制機関は、このアプローチが関連する連邦規制に準拠していることに同意しています。さらに、CIRB が生成する多くのドキュメントへの信頼できる電子アクセスを提供するために、アクセス制御された Web サイト (<http://www.ncicirb.org>, opens in new tab) が開発されました。

NCI の現状
治験責任医数 : 10,000 人 (3,000 施設)
フェーズ 3 治験 : 160 件/年 (30 件は新規)
治験参加施設 : 平均 100/治験 (4~809)
IRB レビュー数 : フェーズ III 約 16,000 件 (新規 3,000 件、残り継続)
プロトコルの修正 : 20,000 件
副作用報告の審査 : 多数

この当時のパイロットプログラムにより、以下の学びとともに成功へのカギが提案されたのです。

CIRB を行う上での困難さ・複雑さと CIRB 成功へのカギ

- 各 IRB、データ・安全性評価委員会、治験責任医師、協力団体、NCI と CIRB 間の連携が極めて重要
- IRB の迅速審査の受け入れ程度が重要
- 治験に参加した患者の安全に関する責任の所在を明確にすることが重要



NCI は 2001 年に成人研究のための CIRB を、2004 年に小児腫瘍学 CIRB を立ち上げました。同様に、Department of Veterans Affairs は、2008 年以来、単一の CIRB による多施設臨床試験プロトコルのレビューを要求しています。また、民間機関の特定のグループは、独自の CIRB を開発するために協力しています。

6. 2006 年—「多施設臨床試験における集中型 IRB 審査プロセスの使用」に関する FDA のガイダンス

2006 年以来、FDA は治験薬の多施設臨床試験における CIRB による集中審査プロセスの使用を承認しており、治験依頼者、施設、IRB、および臨床研究者による実施を支援することを目的としたガイダンスを発行しています(17)。

なお、解説するガイダンス（翻訳解説含む）が用意されています。

- 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 (*Clin. Eval* 33(2)2006)(18)
- 米国 FDA セントラル IRB ガイダンスについて (*Clin. Eval* 33(2)2006)(19)

- 2006年のFDAのガイダンス "Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials" (ctti-clinicaltrials.org)(20)

FDA's Guidance on "Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials"

TABLE OF CONTENTS

- I. INTRODUCTION
- II. BACKGROUND
- III. ROLES IN ENSURING IRB REVIEW
 - A. Institution
 - B. Institution's IRB
 - C. Sponsor
 - D. Investigator
 - E. Central IRB
- IV. ADDRESSING LOCAL ASPECTS OF IRB REVIEW
- V. IRB RECORDS - DOCUMENTING AGREEMENTS AND PROCEDURES
 - A. Documenting Agreements
 - B. Written Procedures
- VI. USING A CENTRAL IRB AT UNAFFILIATED SITES
- VII. EXAMPLES OF COOPERATIVE IRB REVIEW MODELS
 - A. Trial in Which Multiple Sites Rely on a Central IRB
 - B. Central IRB Formed to Review Multicenter Trials in a Therapeutic Category
 - C. Regional and Nonregional Cooperatives

このガイダンスは、多施設研究の重複レビューの明示的な削減を目的とし、FDA が共同審査の合理的な方法を受け入れることを IRB に保証するものです。

21 CFR 56.114 - Cooperative Research

“In complying with these regulations, institutions involved in multi-institutional studies may use joint review, reliance upon the review of another qualified IRB, or similar arrangements aimed at avoidance of duplication of effort.”

集中型プロセスの目的は、効率を高め、有意義な対象者の保護に寄与しない重複した取り組みを減らすことです。CIRB が、参加する各施設での IRB レビューのすべての側面に責任を持ち、Central と Local の間で IRB レビューの責任を配分することができるとしています。

- 一元化された IRB レビュー プロセスにおける参加者の役割について説明する
- 一元化された IRB レビュー プロセスが、参加しているさまざまなコミュニティの懸念や態度をどのように考慮するかについてのガイダンスを提供する
- それぞれの責任を確立するために、Central と Local の IRB の間の合意を文書化することを推奨する

- IRB が一元化されたレビュー プロセスを実装するための手順を持つことを推奨する
- IRB と提携していない臨床試験施設で実施する研究のレビューを Central IRB が文書化するための推奨事項を作成する

IRB の記録と保管に関する規制面の配慮も行われています。

21 CFR 56.115(a) – Requires preparation and maintenance of adequate documentation of IRB activities

IRB の集中審査プロセスに参加するための合意書の文書化

研究者および機関への合意書の報告

- 合意書は、CIRB と institutional IRB の特定の責任を明確にする必要がある

21 CFR 56.108(a) and 56.115(a)(6) – Requires IRBs to follow written procedures

IRB プロセス、手順の文書化

- Local IRB が、CIRB が研究を審査する資格があると判断する方法
- CIRB がそのレビューに関して Local IRB 、参加施設および Investigator とどのように通信するか
- CIRB が地域の要因をどのように考慮するか
- CIRB がリモートサイトの研究参加能力を評価する方法

さらに、ローカルコンテキストに対する配慮も行われています。

21 CFR 56.107(a) – IRB membership

- 十分な経験、専門知識、多様性
- ローカル要因の意味のある考慮を提供する

Addressing Local Aspects of IRB Review

①地域社会の倫理基準への配慮

- 関連する地域情報を CIRB に書面で提供
- CIRB の審議中のコンサルタントまたはローカル施設 IRB メンバーの参加
- 地域の懸念をカバーするための施設 IRB の限定的なレビュー

②非関連サイトでの Central IRB の使用

- CIRB は、会議の議事録またはその他の記録に、調査のためにローカル要因がどのように考慮されたかを文書化する必要がある
- IRB レビューの実施に合意するアクションを文書化する
- リモートサイトで初回および継続レビューを実施するための手順書を用意する

また、協力的な IRB レビュー モデルとして提案があります。

- 複数のサイトが CIRB に依頼する試験

- 各治療分野の多施設治験を審査する CIRB 設立
 - 例：NCI に設ける CIRB および他施設共同抗がん剤研究
- 地域および非地域協同組合
 - 学術医療センターは、同じ治験に参加する際に他センターの IRB によるレビューを受け入れる

これらのガイドラインは、ヒト被験者を保護するための規制の下での治験実施施設の義務から解放するものではないことに注意が必要です。治験実施施設が自らの目的のために追加の内部倫理レビューを実施することを選択することを禁止はしないけれども、そのようなレビューは、Common Rule の遵守に関して規制上の地位をもはや持たなくなります。

7. 2018 年要件—2018 Requirements (2018 Common Rule)

2017 年 1 月 19 日に改訂、2018 年 1 月 22 日および 2018 年 6 月 19 日に修正されています(21)。Common Rule は、大統領令や法規の要求に応じて、19 の他の連邦省庁および機関によって遵守されています。この *The Common Rule, Updated* に関する記事は、2017 年 1 月 19 日に NEJM.org で公開されました。

この新しい規則（すなわち、2018 年要件）は、米国で実施される複数機関が参加する研究に対して単一の IRB 審査を要求するという提案を採用しています(45 CFR 46.114(b))。つまり改訂された Common Rule では、共同研究に従事する米国の機関は、単一の IRB に依存する必要があります（以下抜粋）。この規則は単一の IRB レビューをデフォルトとして確立する一方で、様々な懸念に応じて研究を支援または実施する連邦省庁および機関が、単一の IRB の使用が特定の状況においては適していないことを決定し判断する場合、文書化することにより許可されるとしています（b-2）。このように単一の IRB レビューの使用を奨励する目的は、複数の IRB レビューに関連する時間と労力、および異なる IRB の決定を調整する必要性を排除しながら、その IRB が特定の研究のすべての人間の参加者をより適切に保護できるようにすることです。

§46.114 Cooperative research.

(a) Cooperative research projects are those projects covered by this policy that involve more than one institution. In the conduct of cooperative research projects, each institution is responsible for safeguarding the rights and welfare of human subjects and for complying with this policy.

(b)

(1) Any institution located in the United States that is engaged in cooperative research must rely upon approval by a single IRB for that portion of the research that is conducted in the United States. The reviewing IRB will be identified by the Federal department or agency supporting or conducting the research or proposed by the lead institution subject to the

acceptance of the Federal department or agency supporting the research.

(2) The following research is not subject to this provision:

- (i) Cooperative research for which more than single IRB review is required by law (including tribal law passed by the official governing body of an American Indian or Alaska Native tribe); or
- (ii) Research for which any Federal department or agency supporting or conducting the research determines and documents that the use of a single IRB is not appropriate for the particular context.

(c) For research not subject to paragraph (b) of this section, an institution participating in a cooperative project may enter into a joint review arrangement, rely on the review of another IRB, or make similar arrangements for avoiding duplication of effort.

なお、45 CFR 46.115 IRB records.は、研究機関および IRB が適切な文書を作成し維持することを示しています。その後 2018 年、IRB 手順書として治験機関および IRB 向けガイダンス(22)が、HHS の OHRP と FDA の共同で作成されました。このガイダンスは Title III, section 3023 of the Cures Act の目標(HHS と FDA のヒトを対象とした研究への規制の違いを調和させる)と一致しています。

- 被験者の保護を強化し、規制の負担を軽減するために、OHRP と FDA は、ヒトを対象とした研究に関する当局の規制要件とガイダンスを調和させるために積極的に取り組んできました。このガイダンス文書は、これらの取り組みの一環として作成されました。
- 上記 FDA ガイドラインを受けて、21st Century Cures Act の section 3056 は、「Local」施設審査委員会による審査要件を削除するために修正されました。
- the Cures Act(section 3023)の目標を達成するために、担当する治験施設および IRB は、HHS および FDA の規制に基づくヒトを対象とした研究のレビューとオーバーサイトに責任を持つとされています。
- OHRP と FDA は、治験施設と IRB が明確な文書化された手順を策定し、これに従うと、被験者の権利と福祉が保護される可能性が高まると考えています。このガイダンスの目的は、文書化された手順の準備と維持を担当する施設および IRB のスタッフを支援することです。チェックリストには、施設/IRB が包括的な手順を開発する際に考慮できるいくつかの追加トピックが含まれています。

2019 年 11 月 21 日、OHRP は、HHS に代わって例外決定を発行しました(45 CFR 46.114(b)(2)(ii) で許可されているとおり)。HHS によって支援または実施され、2018 年要件の対象となる共同研究の特定のカテゴリは、例外として単一の IRB の義務に従う必要はないと述べています(23)。単一の IRB 要件の遵守日は 2020 年 1 月 20 日です。The Common

Rule, Update は、2019 年 1 月 21 日以降にの初回 IRB によって承認されるすべての研究に適用されました。このポリシーの例外は、提案された IRB によるレビューが連邦、部族または州の法律、規制、またはポリシーによって禁止されている場合、またはやむを得ない正当な理由がある場合に作成されます。NIH が必要性を評価した後、例外を認めるかどうかを決定します。

さらに、2020 年 10 月 8 日、2019 年のコロナウイルス病 (COVID-19) 公衆衛生上の緊急事態の際に、2018 年要件の対象となる HHS が実施または支援する共同研究活動に対する単一の IRB 審査要件の例外を設けました(24)。保健社会福祉長官によって宣言されているように、コロナウイルス病 (COVID-19) の公衆衛生上の緊急事態の間に進行中または初回 IRB レビューされているもの、単一の IRB に依存することが実際的でない場合、研究を支援または実施している HHS 部門がこの例外の使用を承認している場合、この例外が研究期間中適用されるというものです。

8. 2022 年 FDA の治験審査委員会; 共同研究—2022 年 9 月 28 日

2022 年 FDA から共同研究へのルールが提案されました(25)。PART 56.114(b)(1) で FDA が規制する共同研究に参加する米国内の機関は、その研究について単一の IRB による承認に依存することを要求する新しい規制を提案しています。45 CFR 46.114(b)(1) の改訂された Common Rule では、審査を行う IRB が、研究を支援または実施する連邦省庁または機関によって特定されるか、または連邦政府の承認を条件として主任研究機関によって提案されることを要求しています。改訂された Common Rule の対象となる研究とは異なり、FDA が規制する研究のほとんどは、FDA または連邦省庁または政府機関によって実施または支援されていないため、FDA の既存の規制では、単一の IRB プロセスが使用される場合、研究に関与する特定の関係者が IRB を選択することを要求していません。

FDA の現在の規則は、PART 56 - INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS (FDA によって規制されている臨床研究を審査する IRB の構成、運営、および責任に関する一般的な基準) に規定された規則に準拠する IRB による医薬品および機器の臨床研究に対する IRB 審査の保証に対応しています。この保証は、FDA が規制する臨床研究における治験依頼者および治験責任医師の責任によって対処されます。21 CFR PART 312 に基づく医薬品の臨床研究では、研究者は、適格な IRB による初期および継続的な審査と承認が確実に行われるようにする責任があり(PART 312.66)、治験依頼者は、IRB の審査と承認に関連する PART 56 の要件が満たされていることを保証するというコミットメントを各研究者から得る責任があります (PART 312.53(c)(1)(vi)(d))。医療機器の臨床研究については、PART 812 (21 CFR PART 812) に基づき、治験依頼者は IRB の審査と承認が確実に得られるようにする責任があります (PART 812.40)。さらに、治験依頼者は、FDA に提出された治験用新薬 (IND) 申請書または治験機器免除

(IDE) 申請書で審査を行った IRB を特定する必要があります。

FDA はまた PART 56.115, IRB records において、外部の IRB によってオーバーサイトされている研究に対する IRB 記録の管理要件を提案しています。この要件は、研究をオーバーサイトする IRB に対して研究機関が依存すること、および研究機関と IRB を運営する組織が PART 56 の要件を確実に遵守するために引き受ける責任を特定するために必要な文書を明確にしています。この提案された規則は、共同研究および IRB の記録に関する FDA の要件を、実行可能で他の法定条項と一致する範囲で、「ヒト被験者の保護に関する連邦政策」(改訂 Common Rule) と調和させるものであり、21st Century Cures Act (治療法) の条項に従って発行されています。さらに、FDA は複数機関の臨床研究に対して単一の IRB 審査を要求することは、IRB 審査プロセスを合理化し適切なヒト被験者の保護を維持しながら治験責任医師と IRB の管理上の負担と非効率性を軽減し、FDA による効率的な IRB Inspection を実施する機会を提供すると考えています。

PART 56—INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS

2. Revise § 56.114 to read as follows:

[§ 56.114](#)

Cooperative research.

(a) Cooperative research covered by these regulations is a clinical investigation that involves more than one institution. In the conduct of cooperative research, each institution is responsible for safeguarding the rights and welfare of human subjects and for complying with these regulations.

(b)

(1) Any institution located in the United States that is participating in cooperative research must rely upon approval by a single IRB for that portion of the research that is conducted in the United States.

(2) Research is not subject to paragraph (b)(1) of this section if at least one of the following criteria is met:

- (i) Cooperative research for which more than single IRB review is required by law (including tribal law passed by the official governing body of an American Indian or Alaska Native tribe);
- (ii) Cooperative research involving a highly specialized FDA-regulated medical product for which unique, localized expertise is required;
- (iii) Cooperative research on drugs that meets the exemptions from an investigational new drug application under § 312.2(b) of this chapter; or
- (iv) Cooperative research on medical devices that meets the abbreviated requirements under § 812.2(b) of this chapter, or that meets the requirements for exempted investigations under § 812.2(c) of this chapter.

(c) For research not subject to paragraph (b) of this section, an institution participating in cooperative research may enter into a joint review arrangement, rely on the review of another IRB, or make similar

arrangements for avoiding duplication of effort.

3. Amend § 56.115 by adding paragraph (a)(8) to read as follows:

§ 56.115

IRB records.

(a) * * *

(8) For research that takes place at an institution in which IRB oversight is conducted by an IRB that is not operated by the institution, documentation specifying the institution's reliance on the IRB for oversight of the research and the responsibilities that each entity will undertake to ensure compliance with the requirements of this part (e.g., in a written agreement between the institution and the IRB, by implementation of an institution-wide policy directive providing the allocation of responsibilities between the institution and an IRB that is not affiliated with the institution, or as set forth in a research protocol).

9. Fortrea US チームの経験聞き取り調査結果

	expected impact of introducing Central IRB (CRB) in Japan	Comment from the US team
advantages	Efficiency of clerical work (no need to submit duplicate documents)	In the US, we use a Central IRB/EC (CIRB) for almost all studies. Studies usually have a mix of central and local IRB sites. We prepare and submit only 1 central IRB application for the protocol. The CIRB reviews the protocol documents one time and that approval letter applies to all sites using the CIRB. This reduces the number IRB applications as well as ICF reviews etc.
	Accelerate site start-up	The initial study level CIRB approval takes about 2-3 weeks. After the study level approval is received, Individual site approvals are received in 2-5 days.
	Improved quality through certified CRB review	The advantage is consistency and predictability with IRB services. Additional advantage is fewer IRB queries.
	Widespread use of digitalization	Especially the use of e-Consent is accelerated by CRB. The use of satellite sites, remote testing and prescribing could be accelerated further by CRB.
	Reduce IRB-related costs	The CIRB charges for only one review of the protocol documents. The fee for processing each site is much less than paying IRB fees at each site.

	Other (From the actual situation in Japan where the calculation method is different for each site)	Introduction of common calculation of clinical trial costs (improved transparency, clarification of calculation methods for each examination and visit, elimination of cost differences among participating sites, shift to milestone payments)
risks and countermeasures	Clarification of the necessity of dual review by Central IRB and Local IRB, and the responsibilities of both	It is necessary to confirm that the scope of responsibility is clarified in the document
	Clarification of the necessity of dual review by Central IRB and Local IRB, and the responsibilities of both	In the US, most CIRB sites only require one IRB approval. We have some sites which require an expedited review by their institution's IRB . The process is still faster than using the Local IRB on its own.
	Adverse event reporting (PI ≠ contractor/IRB requester(hospital director)) needs to be addressed	In the US, the process is the same for central and local IRBs
	Other (From the actual situation in Japan where the calculation method is different for each site)	Introduction cost of the common calculation method for clinical trial costs

	survey item	result
Interview on CRB usage at Fortrea	How the process uses CIRB?	If using a commercial IRB, Fortrea requires prior research of IRB requirements (by Request for Information (RFI)) and registration. Commercial IRB and CRO will enter into a Consulting Agreement and update the fee schedule accordingly.
	Usage status frequency (number, %)	The decision on which CIRB to use is made by the client's selected research institution. We would guess about 60% of our sites use Central IRBs while the other 40% are local. Typically during feasibility the site will note if they can use a central IRB however this information is also confirmed by Client & Fortrea start-up team after selection. A CIRB is typically always used for some sites there are very few occasions when ALL sites on a study are local - if this happens then the CIRB will not be used.
	Structure (Incorporation, sources of funding)	The CIRBs where Fortrea is registered as a vendor are privately owned and there is no government funding. At some stage of CIRB's spread in the US, most CIRBs were consolidated, so Fortrea has vendor registrations for four major CIRBs.

	Concerned about conflicts of interest?	Process is standardized and has minimal if any issues. Regarding conflict of interest, CIRBs do not typically have Investigators on their board that participate in studies and this is verified against the IRB Roster.
	FDA requirements and other regulatory requirements to be considered?	IRBs must have an FWA assurance number in order to review and approve the study and documents. The CIRB typically holds the approval letter until we confirm that we have passed the 30 day FDA review period.

10. 最後に

日本が国際競争力を発揮するためには、より効率的な試験を実施し質の高いエビデンスをより迅速に生成していく仕組みづくりが必要不可欠です。日本において CIRB 導入により多施設試験の倫理的かつ効率的な実施を促進するためには、多様な視点を融合させるユニークなアプローチを通じてのみ実行可能だと考えます。最終的には人々の健康を改善するのに役立つという共通の目標を達成することが重要であるため、米国の CIRB 導入の過程からの学びより研究コミュニティ全体でポリシー、手順、責任の明確化とコミュニケーションプランを再形成していく必要があります。そのためには、CTTI のような、すべての利害関係者が問題を議論し、アイデアを交換し、解決策について合意に達するためのオープンフォーラムを促進し、臨床試験のシステム全体に広範な変化をもたらすことができるような共同アプローチを進めていくべきだと考えます。

研究機関、IRB、および研究者が新しい規則を実践するにつれて、それが各関係者への大きな信頼につながり、被験者保護システムの監視をさらに促進することを願っています。米国で長年にわたり、Common Rule は決して変更されないと述べられてきましたが、変化が起きました。このことは、研究事業がさらに進化し、追加の変更が必要になった場合、新しい規則は積極的な規制改革が実際に可能であることを証明しています。

11. References

1. US Food and Drug Administration (2006) Guidance for industry: using a centralized IRB review process in multicenter clinical trials. Available: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/irbclintrial.pdf>. Accessed 2012 Jul 31.
2. Department of Health and Human Services (2011) Human subjects research protections: enhancing protections for research subjects and reducing burden, delay, and ambiguity for investigators. Fed Regist 76: 44512–44531. [Federal Register:: Human Subjects Research Protections: Enhancing Protections for Research Subjects and Reducing Burden, Delay, and Ambiguity for Investigators](#)

3. Menikoff J (2010) OHRP Correspondence. Available: [Use of a Central IRB: Menikoff to McDeavitt, April 30, 2010 | HHS.gov](#)
4. Using Central IRBs for Multicenter Clinical Trials in the United States Published: January 30, 2013. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054999>)
5. <https://ctti-clinicaltrials.org/type/news/ctti-releases-new-tools-to-help-organizations-implement-central-irbs-in-multi-center-clinical-trials/>
6. <https://ctti-clinicaltrials.org/type/news/new-nih-policy-aligns-with-cttis-work-to-increase-adoption-of-central-irbs/>
7. Federal Register/Vol. 76, No. 143/Tuesday, July 26, 2011/Rules and Regulations: [2011-18820.pdf \(govinfo.gov\)](#)
8. Menikoff J (2010) OHRP Correspondence. Available: [Use of a Central IRB: Menikoff to McDeavitt, April 30, 2010 | HHS.gov](#)
9. Federal Register, Volume 74 Issue 42 (Thursday, March 5, 2009) ([govinfo.gov](#))
10. <https://www.federalregister.gov/d/2011-18792>
11. June 5, 2009 - Board of Regents of the University of Oklahoma Health Sciences Center ([archive-it.org](#))
12. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1005101>
13. <https://doi.org/10.1086/605454>
14. <http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf>. opens in new tab.
15. A Central Institutional Review Board for Multi-Institutional Trials, Christian MC, et al. N Engl J Med. 1405-08; 346: 2002, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200205023461814>
16. <http://www.ncicirb.org>.
17. FDA's Guidance on "Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials" ([ctti-clinicaltrials.org](#))
18. 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 *Clin Eval* 33 (2) 2006 chrome-extension://efaidnbmninnnibpcajpcgclclefindmkaj/http://cont.o.oo7.jp/33_2/p425-433.pdf
19. 米国 FDA セントラル IRB ガイダンスについて *Clin Eval* 33 (2) 2006 chrome-extension://efaidnbmninnnibpcajpcgclclefindmkaj/http://cont.o.oo7.jp/33_2/p421-423.pdf
20. 2006年のFDAのガイダンス "Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials" ([ctti-clinicaltrials.org](#))
21. 2018 Requirements (2018 Common Rule) <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/revised-common-rule-regulatory-text/index.html#subparta>
22. Institutional Review Board (IRB) Written Procedures ([fda.gov](#))
23. November 21, 2019: Determination of Exception for Certain HHS-Conducted or -Supported Cooperative Research Activities Subject to the 2018 Requirements

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/single-irb-exception-determinations/november-2019-exception-determination/index.html>

24. October 8, 2020: Exception to the Single IRB Review Requirements for Certain HHS-Conducted or -Supported Cooperative Research Activities Subject to the 2018 Requirements During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency

<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/single-irb-exception-determinations/october-2020-exception-determination/index.html>)<https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/2019-nCoV.aspx>

25. Institutional Review Boards; Cooperative Research

<https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/28/2022-21089/institutional-review-boards-cooperative-research>