

第33回日本生命倫理学会年次大会  
公募シンポジウム04  
CRB & IRB Joint Conference

医学研究倫理審査における一括審査の課題  
——米国での経験と議論

丸山 英二（神戸大学名誉教授）

# 人を対象とする生命科学・ 医学系研究に関する倫理指針

(文科・厚労・経産, 2021.3.23告示, 2021.6.30施行)

# 生命科学・医学系研究倫理指針

## 第2 用語の定義

### (14) 多機関共同研究

一の研究計画書に基づき複数の研究機関において実施される研究をいう。

### (17) 研究代表者

多機関共同研究を実施する場合に、複数の研究機関の研究責任者を代表する研究責任者をいう。

# 生命科学・医学系研究倫理指針

## 第6 研究計画書に関する手続 2 倫理審査委員会への付議

- (1) 研究責任者は、研究の実施の適否について、倫理審査委員会の意見を聴かなければならぬ。
- (2) 研究代表者は、原則として、多機関共同研究に係る研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない。
- (3) 研究責任者は、倫理審査委員会に意見を聴いた後に、その結果[等]を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受けなければならぬ。[(4)(5)略]

### 【生命科学指針ガイドンス50頁】

3 (2)の規定では、研究代表者が一の倫理審査委員会に審査を求める場合、関係する研究機関と事前に調整を行った上で、審査の依頼を行う等の手続が必要となる。……

# 米 国

## 合衆国政府による規制

# 合衆国における臨床研究に対する規制

- Common Rule ——連邦の各省庁が実施または補助する研究に対して適用される規制(補助金交付の条件)
- FDA Regulations ——新薬等の臨床試験の実施などに適用される食品医薬品局(Food and Drug Administration)の規制(医薬品や医療機器等の販売の承認を申請する者が、その根拠資料を得るために行う研究などに適用される)
- FDA Regulations も、1970年代後半以降、内容的には Common Rule に整合させるよう配慮されてきた。

21st Century Cares Act (2016) § 3023(a) …the Secretary of Health and Human Services ..... shall, to the extent practicable and consistent with other statutory provisions, harmonize differences between the HHS Human Subject Regulations and the FDA Human Subject Regulations.....

# コモン・ルールの背景——Tuskegee Studyの報道

## ◆Tuskegee Syphilis Studyの報道とAd Hoc Panel報告書

アラバマ州Tuskegeeで1932年から、400人の黒人梅毒患者と200人の黒人対照者を被験者として、梅毒の自然経過を観察する研究が行われ、1973年に研究が中止されるまでに、被験者のうち28人が死亡し、それ以外に100人ほどが視力を失うか知的・精神障害を患有に至った。

この研究を暴露した報道(N.Y.Times, 1972.7.26)に対して、DHEWはTuskegee Syphilis Study Ad Hoc Panelを設けた。このパネルの最終報告書(1973.4.28)は、人を対象とする研究のうち、少なくとも連邦の補助を受けるものすべてについて規制する権限をもつ常設の機関を設置するよう連邦議会に勧告した。

# コモン・ルールの背景——保健教育福祉省規則

- ◆ 1972.7.26 : Tuskegee Syphilis Study の報道 (N. Y. Times)
- ◆ 1973.4.28 : 保健教育福祉省 (Department of Health, Education and Welfare, DHEW), Tuskegee Syphilis Study Ad Hoc Panel 最終報告書——連邦の補助を受ける人対象研究を規制する常設機関の設置を勧告 → 政治的に実現困難。
- ◆ 1974.5.30 : 保健教育福祉省——人対象研究に適用される規則の制定——1966年以降の指針に基づいて, 1973.10.3案公表, 1974.5.30告示
- ◆ 1974.7.12 : National Research Act of 1974 成立
  - ① National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research の設置
  - ② 連邦の補助の申請に際して Institutional Review Board 設置を義務づけ

# 保健教育福祉省規則からコモン・ルールへ

- ◆1974.5.30 保健教育福祉省——人対象研究に適用される規則の制定
- ◆1975.3.13 保健教育福祉省——National Research Act に適合させるため規則を改訂 (“a committee of the organization” ⇒ “an Institutional Review Board”)
- ◆1981.12 President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, Protecting Human Subjects——すべての連邦省庁が、被験者の保護のための保健教育福祉省規則を採択するよう勧告 [なお、DHEWは1980.5にDepartment of Health & Human Servicesになる。]
- ◆1986.6.3 Office of Science and Technology Policy (OSTP), Proposed Model Federal Policy for Protection of Human Subject ——関係省庁承認の共通指針案
- ◆1988.11.10 OSTP, Federal Policy for the Protection of Human Subjects——共通指針案に対して出された意見を踏まえ改訂された Federal Policy案が、規則案として提示(common ruleの言葉が使われた)
- ◆1991.6.18 OSTP, Federal Policy for the Protection of Human Subjects; Notices and Rules——Federal Policyが15省庁の規則として成立(コモン・ルール成立)

# コモン・ルールの改正とNIHの指針

- ◆2011.7.26 厚生省——コモン・ルールの全般的改正に向けた事前意見募集  
(DHHS, Advance notice of proposed rulemaking: ANPRM)
- ◆2015.9.8 16の省庁——コモン・ルール改正案通知, Federal Policy for the Protection of Human Subjects (Notice of proposed rulemaking: NPRM)
- ◆2017.1.19 16の省庁——改正コモン・ルール告示, Federal Policy for the Protection of Human Subjects (Final rule)

改正コモン・ルールには

合衆国内で実施される国内の施設の多施設共同研究について单一IRB審査を義務付ける規定が含まれていた(2020.1.20.施行。他の部分は2019.1.21)。

- ◆2016.6.21 National Institutes of Health (NIH)——NIHが補助する人対象多施設研究に参加する全施設に单一IRBの使用を求める指針を発表(2018.1.25.施行。受給者にauthorization agreementの締結を義務づけ)。

# 米 国

## IRB, SIRBをめぐる議論

# IRB制度に対する批判

C.E. Schneider, The Censor's Hand (2015)

## ■ Schneider教授が掲げるIRB制度の過ち

- ① それが解決すべき問題点や解決のあり方が明確化されずに導入された点
- ② 事前承認の義務づけと審査の質・結果のばらつきの点
- ③ コストが生命・健康に資する研究の便益を凌駕している点
- ④ 専門的学問と倫理の評価という専門家でも困難な仕事に素人を用いている点
- ⑤ 多様な人対象研究をベルモント原理で規律できるとした点
- ⑥ 被験者に対するパターナリストイックな性格を拭えない点
- ⑦ 遵守すべき実効的な実体・手続規範を欠いている点
- ⑧ 硬直的、些末的で、傲慢な検閲を行う点
- ⑨ インフォームド・コンセントにおける説明の強制に依拠する点(83-90)
- ⑩ その判断は説明されず、責任を問われず、争うことができない点

Schneider教授はこれらの過ちを抱えるIRB制度の廃止を主張している。

# IRBについての改革案

R. Klitzman, The Ethics Police? (2015)

■Klitzman教授が挙げる制度改革のための検討事項：審査の均一性と質の確保

◆制度レベルの改革

中央IRB, 地域IRB; 審査時間の制限(maximum turnaround times); 認証制度; 審査事例の公表, 先例集作成

不服申立て, 他のIRBによる審査

◆ローカルレベル(IRBレベル)の改革——透明性, 一貫性の確保に向けた努力

・透明性の向上

申請者の委員会出席

審査記録の作成, 審査事例集の作成

・原則・用語の解釈・適用における主觀性の自覚

・IRB毎の特異性・相異が研究に及ぼす負担の認識

訓練・改善の強化

重要用語・原則の定義, 解釈, 適用についての統一・標準化

ルール遵守の確認のため, IRB職員のテストの義務化

調査の対象となることに対するIRBの受容の促進

# Schneider, Klitzmanの不満・改革のポイント

- ◆大きな負担(多施設共同研究では参加施設毎にその負担がかかる。  
一括審査を(省庁の長の許可のもとに)許容する規定はコモン・ルール制定の当初(1991年)から用意されていたが使われることは稀だった)
- ◆審査の均質性・一貫性の欠如——施設毎に異なる手続・異なる審査結果・意見

⇒双方の点での解決に繋がるsIRB。

[もっとも最後に指摘するように、研究開始前に得ておくことが求められる承認・許可はIRBの承認だけではない ⇒ SIRBを導入しても、研究開始までの時間の短縮、労力の節減に繋がるとは限らない可能性がある。]

# 一括審査のメリットとして指摘されたもの

- (1) ローカルIRBの負担の軽減
  - (2) ローカルIRB間の作業の重複の回避
  - (3) 審査におけるローカルIRB間の齟齬、主観的相違の回避
  - (4) IRB審査の効率性向上
  - (5) 被験者保護の向上
  - (6) モニタリングの容易さ
  - (7) 多施設における有害事象解析の容易さ
  - (8) 当該研究の審査に必要な専門的知識を持つIRBの選択の可能性
  - (9) 新規審査の迅速化
  - (10) 修正プロトコルの提出と継続的審査の容易さ
  - (11) 文書のバージョン管理の容易さ
- (A. Corneli et al, Ethics & Human Res. 43(3): 26-36, 28 (2021))
- ◆加えて、IRBのない施設での研究が可能になる/患者が地元で研究に参加できる点も指摘される(NCIのCIRBなど)。

# IRB関係者の経験に基づく利点

【利益: 多数の関係者が掲げるものの(1)～(3), 若干の者が掲げるものの(4)】

- (1) サイト間の整合性, 調和, 標準化——例・同一のインフォームド・コンセント文書の使用。
- (2) 迅速性と効率性——新規申請, 施設追加申請, 変更申請のいずれの審査においても迅速な処理が実現。
- (3) 合理化と簡素化——研究者側の負担, サイトIRBの記録作成・文書取扱の負担, サイトIRB委員の負担が軽減。
- (4) その以外の利点——審査の質, 低コスト。良質の審査が得られる要因——委員が適用される法令・指針・要件に詳しい, 委員が多様で審査対象に詳しい委員が含まれる, 必要に応じて専門家に依頼できる, 委員がフルタイム(コマーシャルIRB), 手續が予測可能で, 予算を立てるのが容易。

(Corneli, A. et al, “Stakeholder Experiences with the Single IRB Review Process and Recommendations for FDA Guidance,” *Ethics & Hum. Res.* 43, no. 3 (2021): 26-36.  
[FDA規則適用のsIRB関係者の意見をまとめたもの])

# IRB関係者の経験に基づく課題 (Corneli, A. et al, *supra*)

【課題：多数の関係者が掲げるものの(1)～(4), 若干の者が掲げるものの(5)】

## (1) サイト施設の不安

審査のコントロールを失うサイトの不安・不満。SIRB承認後の再審査やSIRB審査委託の許可などサイトの手続要件など。

SIRB審査において考慮すべきサイトの事情(法令, 基準, 規制, 標準的説明文言)の基準が不存在。

## (2) 審査手続の迅速性の欠如(非効率なSIRB, 承認後のサイト内手続)

## (3) 手続の多様性[also 審査の質の多様性←委員次第, Klitzman 337 ]

SIRBの審査方針・手続の相違・非標準化(例・有害事象報告の責任者等)。

## (4) 不十分な意思疎通・情報交換

SIRBから委託サイトへの意思疎通・情報提供が不十分——フィードバック・アップデート, 議事録配布, 手続変更通知, SIRBの窓口, IRBの判断方法の透明性などが欠如・不十分・不規則。

## (5) その他の課題(審査委託契約, 責任, 費用についての不安)

## 課題への提言 (Corneli, A. et al, *supra*)

- (1) SIRB審査委託施設と受託施設の役割・責任を明確化
- (2) SIRB審査において考慮されるべきサイトの事情の明確化
- (3) SIRB審査においてサイトの事情を検討する手続(SIRBに伝える方法, 考慮を管理する担当者, 検討の記録の方法)の明確化。
- (4) 委託施設がSIRBの資格・質を評価する方法, 不適合・違反や予測されない問題を報告する手続, 委託契約作成締結に関する責任を負う者など, SIRBと委託施設の関係の明確化。
- (5) 審査委託契約, 覚書のひな形の用意[*Cf.*わが国ではAMED事業による「多機関共同研究における倫理審査集約化に関するガイドライン」(平成28年度中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備モデル事業), 「多機関共同非介入研究における倫理審査集約化に関するガイドライン」(平成31年(令和元年)度中央IRB促進事業)が提案されている。]
- (6) SIRB側での研究者・委託施設との連絡窓口・迅速対応の用意。

# SIRBと委託施設の責任配分

**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				×

【Flynn, K. E., et al., “Using Central IRBs for Multicenter Clinical Trials in the United States,” PLoS One 8, no. 1 (2013):e54999】

責任	CIRB	施設	両方	一方
IRBで承認された研究の適正な実施の確保 (審査委託契約の執行。有害事象/不適合報告・対応も)			●	
研究者の資格評価プランの確認			●	
IRB関係者の教育研修	●			
FDAとOHRPへの登録	●			
認証状態の変更の施設への通知	●			
倫理規範と適用される規制の遵守の確保	●			
サイト事情の把握と考慮	●			
IC書式等の文書の審査・承認	●			
IRBの意見、名簿、議事録の提供	●			
不適合〔の懸念〕の施設への通知	●			
研究者等の教育研修		●		
研究者・職員の資格の確認、研究者等の加除		●		
FWAの維持		●		
HIPPA関係の安全管理・プライバシー審査		●		
研究者のコンプライアンス確保とCOI管理		●		
サイトの事情の評価				●
HIPAAの同意要件の免除				●

# SIRBが考慮すべきサイト事情 (Klitzman, Flynn, Corneli)

## ◆ Flynn

- (1) 研究の対象者が選ばれる地域の人口集団の特徴
- (2) 州, 地域の法令, 規制, 方針, 基準
- (3) 施設が定める要件(例・放射線安全, 医薬品等に関する委員会審査要件)
- (4) 研究の実施可能性や特別の研修要件など
- (5) 固有の標準的説明文言

## ◆ Klitzman(OHRP 14 (2020)からも加筆 )

- (1) 潜在的参加者の文化的(食事等の制約等)特徴, 言語的特徴
- (2) 地域的, 社会経済的问题(交通の状況。住民の所得レベル等)
- (3) 特定の研究者についての情報(実施中の研究の数, 不適切実施の歴史)
- (4) 施設の情報(放射線安全, 生物安全等;緊急対応, 医療水準, 方針・手続)

## ◆Corneli(他からの引用も含む)

CI管理方針, 弱者配慮方針……。

# 委託先のSIRBの質の確認

【UCLAの例(<https://ohrpp.research.ucla.edu/irb-reliance-overview/>)】

- ◆審査受託・委託の可否を判断する者 IRB委託契約を締結する者  
——Vice Chancellor for Research(研究担当副学長)
- ◆委託の可否の判断要素
  - ・受託IRBの方針・手続がUCLAの水準を満たしているか。受託IRBが, AAHRPP (Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc) 認証を受けていれば当該IRBはUCLAの水準を満たしていると推定されるが, それだけで決定されるものではない(認証がなくても委託先となることがある)。
  - ・研究のリスク・レベル
  - ・研究の資金源
  - ・研究の実施場所
  - ・PIの調整管理能力, 所属。職員の専門知識
  - ・IRBの専門知識

# SIRBの質の確保:NCI CIRBの例

- ◆CIRB——4委員会(後期がん, 早期がん, 小児がん, がん予防)

【良質の審査の3つのポイントPractical and Ethical Considerations for Single IRB Review 4 (OHRP, 2020)およびNCIのCIRBウェブサイト】

## 1 IRB委員

- ◆すべて外部委員, 任期は3年, 再任はありうる。
- ◆新たな委員は年1回公募——6月末まで応募受付, 9月に任命, 10~12月にオリエンテーション, 委員会を傍聴。翌1月に委員に就任。委員会は月2~1回4時間。
- ◆責務: ①人対象研究に関する規制・指針の理解, ②CIRBの指針の理解, ③COI指針の理解と開示, ④委員会前に資料を検討, ⑤定例会議に出席, ⑥議論への参加・投票, ⑦割り当てられた研究の事前査読と査読報告を期限内に提出(別に科学面審査あり), ⑧守秘義務遵守, ⑨毎月15分の研修に参加, ⑩事務局からの問い合わせに対する期限内回答

## 2 透明性の確保

- ◆審議情報の研究者への提供, 委員名簿, SOP, 議事録の公表

## 3 研究者との対話の確保

- ◆PIはCIRBに質問し, 回答を得ることができる。審査結果には経緯と理由が付され, PIは結果に関する疑問等について事後的問い合わせができる。

# 委託施設における研究管理

(E.S. Dove JMLE 47(2019), 264, M.P. Diamond C. Trials 16(1)(2019) 3)

## ◆ 委託施設における研究管理——施設における研究実施の承認手続 ——SIRBに委託されない事項[研究倫理に関わらない事項]

- ①研究者の資格, 組織, 追加・削除
- ②COI報告・管理
- ③生物安全, 放射線安全, 化学安全の管理
- ④データ保管管理
- ⑤費用負担分析, 資金計画審査
- ⑥プライバシー保護, HIPAA要件適合管理
- ⑦施設がプロトコルやIC文書に記載を求める事項・用語(負担軽減費, 健康被害補償, 対象者募集広告等)  
⇒委託施設での審査手續が必要[sIRB審査の前後]:時間を要する可能性。

審査主体: R&D office, research governance officeなどの研究管理部門[施設IRBは関与すべきでない]——プロトコル・IC文書に修正・変更があれば、それについてsIRBの承認を得る必要が生じる。

# 米国における経験と議論：まとめ

## ◆一括審査制採用の場合の

- ①一括審査＝中央審査を行うSingle IRBとサイトの役割・責任の配分の明確化
- ②中央審査の際に考慮すべき各サイトの事情の明確化
- ③sIRBの質の確保
- ④審査委託契約
- ⑤sIRBと委託施設のやりとりの確保  
あたりをきちんとしましょう。

## ◆それでも残る危惧——委託が多くなる施設のIRB

⇒地元での審査の喪失(士気に影響?)

先例・固有の情報の価値の喪失・減少(単施設研究に活用)

アカウンタビリティの低下(審査を委託した部分については責任なし)

～法的責任リスクの増大？

**ご清聴ありがとうございました。**

# 参考文献

◆丸山「アメリカ合衆国における臨床研究規制」年報医事法学27号58～69頁(2012)

## 【訂正】

59頁4行目 すべての → 連邦の省庁が実施・補助する

同 6行目 設置 → 表示

◆丸山「臨床研究に対するアメリカ合衆国の規制」年報医事法学13号51～68頁  
(1998)

◆当日映写したスライドと配付資料のPDFファイルは、報告後数日中に  
<http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/Lecture/lecture.html>  
に掲出します。