

IRB等の審議に関わる 申請資料ならびにレビューのポイントと支援体制の整備

国立がん研究センター
研究支援センター研究管理部
後 澤 乃 扶 子

本日のお話し

- IRBの役割（おさらい）
- 審査の観点・タイミング：初回審査時
- その他の審査の観点・タイミング：治験実施中
- IRBの運営を支える力

お断り

本研修の受講者の皆さんは、治験の経験からスタートされている方が多いということですので、基本的には「治験審査委員会」をベースにお話しします。

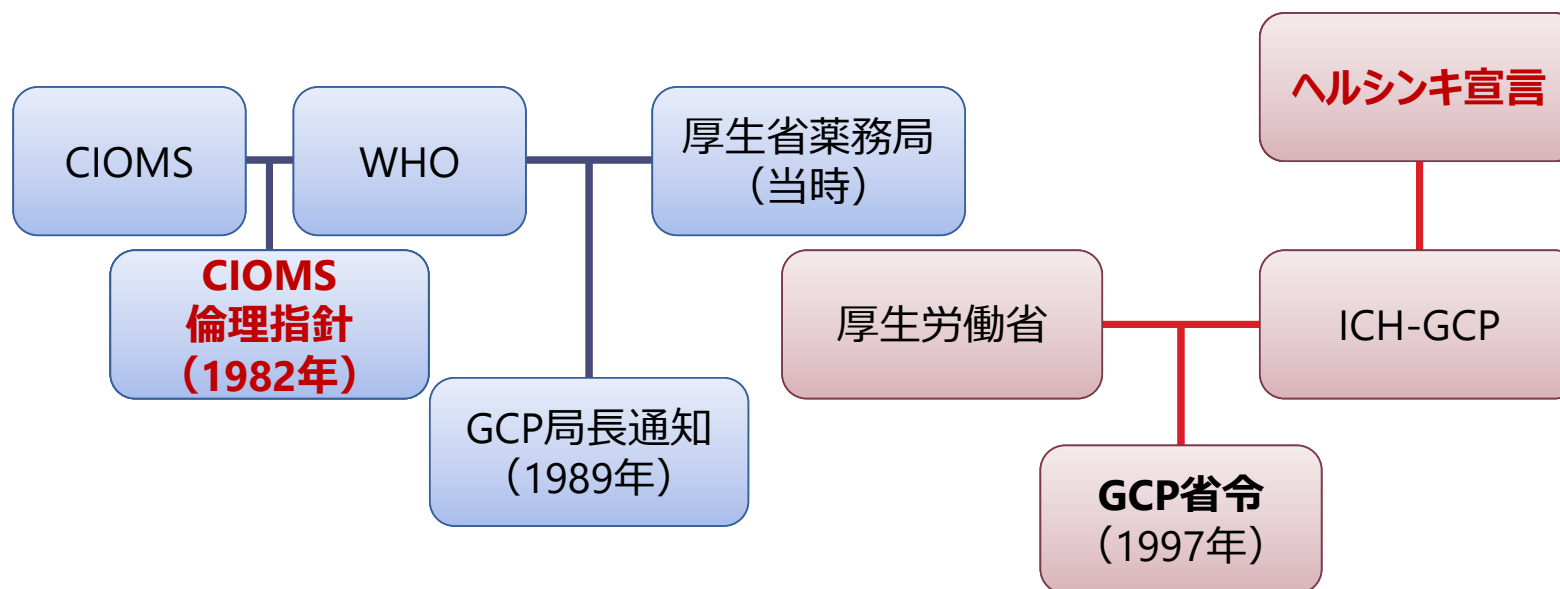
本講義では、①一つの規制に沿って原則を理解すること、②それを軸に他の規制とのそれぞれの違いを見つけられること、③共通する原則と個別の差異を認識して応用できる考え方を身に着けること、この3点を目標とします。

改めてIRBの役割をおさらい

GCP省令第32条（抄）

（治験審査委員会の責務）

第32条 ……治験審査委員会は、実施医療機関の長から意見を聴かれたときは、審査の対象とされる治験が**倫理的及び科学的に妥当であるかどうか**その他**当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうか**を、**審査**し、文書により意見を述べなければならない。



医学の進歩のためには...

- 医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである

(ヘルシンキ宣言 世界医師会)

ヘルシンキ宣言

23. **研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。**この委員会は、その機能において**透明性**がなければならず、**研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。**委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために**本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。**

研究倫理委員会は、**進行中の研究をモニターする権利**を持たなければならない。研究者は、委員会に対して**モニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供**しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。**研究終了後**、研究者は**研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出**しなければならない。

CIOMS倫理指針

指針23：研究倫理委員会の設立と研究審査の要件
人間を対象とする健康関連研究の提案は、**いかなる場合にも、その提案が倫理審査免除要件（研究の特性と適用法令・規則による）に合致しない限り、研究倫理委員会に提出され、倫理審査の対象であるか否か、また倫理的に容認できるものかどうかについての判定を受けなければならない。**

指針23に対する解説

＜一般的考察＞

研究のスポンサーが倫理審査への支援のため研究機関又は政府に出資する場合には、**透明性が保たれなければならない。**いかなる状況にあっても、委員会の承認又は研究計画書を通すための支払いが行われたり、受領されたりすることがあってはならない。

＜科学的・倫理的審査＞

科学的審査が倫理的審査に先行して行われることもあるが、研究倫理委員会は、常に**科学的審査と倫理的審査を合わせて行うことによって、研究の社会的価値を確保する役割**を担っていないなければならない。

そもそも倫理的とは？

- 倫理的な研究とは何か？



What makes clinical research ethical?

エマニュエルの研究倫理の7(8)要件

- 1. Social (or scientific) value**
社会的/科学的価値
- 2. Scientific validity**
科学的妥当性
- 3. Fair subject selection**
適正な被験者の選択
- 4. Favorable risk-benefit ratio**
好ましいリスク/ベネフィットバランス
- 5. Independent review**
第三者による審査
- 6. Informed consent**
インフォームド・コンセント
- 7. Respect for potential and enrolled subjects**
(候補者を含む) 被験者の尊重
8. Collaborative Partnership
共同パートナーシップ (関係者間の協調)



Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD; David Wendler, PhD;
Christine Grady, PhD

JAMA. 2000;283(20):2701-2711.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192740>

“What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research.”

Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C:

J Infect Dis. 2004 Mar 1;189(5):930-7

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976611/>

本日のお話し

- IRBの役割（おさらい）
- **審査の観点・タイミング：初回審査時**
- その他の審査のタイミング：治験実施中
- IRBの運営を支える力

審査の観点・タイミング

GCP省令

第30条

実施医療機関の長は、当該実施医療機関において治験を行うことの適否について、あらかじめ、…治験審査委員会の意見を聴かなければならない。

第32条（再掲）

…**治験審査委員会**は、実施医療機関の長から意見を聴かれたときは、審査の対象とされる治験が**倫理的及び科学的に妥当であるかどうか**その他**当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうか**を、**審査**し、文書により意見を述べなければならない。

つまりは、**初回の申請時**：実施の可否を判断

- 審査に用いる資料（GCP省令第32条第1項）
 1. 第10条第1項各号又は第15条の7各号に掲げる文書
 - ※ 第10条：治験依頼者からの提出資料
 - 第15条の7：同 医師主導治験版
 2. 被験者の募集の手順に関する資料
 3. 第7条第5項又は第15条の4第4項に規定する情報その他治験を適正に行うために重要な情報を記載した文書
 - ※ 第7条第5項：改訂された治験実施計画書
 - 第15条の4第4項：同 医師主導治験版
 4. 治験責任医師等となるべき者の履歴書
 5. その他当該治験審査委員会が必要と認める資料

初回申請時：審査のポイント

- **倫理的及び科学的に妥当であるかどうか**
- **その他当該治験が当該実施医療機関において行うのに適当であるかどうか**を審査

GCP省令

第10条（実施医療機関の長への文書の事前提出）

- 1) 治験実施計画書
- 2) 治験薬概要書及び治験使用薬に係る科学的知見を記載した文書
- 3) 症例報告書の見本
- 4) 説明文書
- 5) 治験責任医師及び治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書
- 6) 治験の費用の負担について説明した文書
- 7) 被験者の健康被害の補償について説明した文書

- 社会的/科学的な価値は？
- 科学的妥当性は？
→本試験の位置づけは？
標準治療を変えるものなのか？（PhaseⅢ）であれば、現在の日本における標準治療との比較可能なデザインか？
日本に新たな薬剤を導入できるかどうかがかかっている試験なのか？（PhaseⅠ）
最近のドラッグロス議論など...
- 適正な被験者の選択は？
→社会的弱者の取扱いは？
かつては、**弱者であると考えられる集団は、研究参加から除外されていた**。それが弱者集団（子ども、妊娠可能な年齢の女性、妊婦）を**保護するのに最適な方法だと考えられていた**ためである。**その結果、これらの集団が罹患する疾患の診断・予防・治療についての情報は、限定的なものとなっていた。このことは重大な不正義に帰結している。**

（CIOMS倫理指針 指針3 に対する解説 より）

初回申請時：審査のポイント

- 好ましいリスク/ベネフィットバランスは？
→臨床試験の目的・臨床の医療に照らして、
 - 個々の被験者に対する潜在的リスクが最小化されているか？
 - 潜在的利益が最大化されているか？
 - 被験者個人と社会にとっての潜在的利益が、リスクに見合うか、リスクを上回っているか？
- インフォームド・コンセントの手順は適切か？
→説明文書は、被験者候補者が理解しやすい内容か？
自由意志に基づき参加するか否かを選択するための十分な情報が提供されているか？
目的・方法・資金源・リスク・利益・代替治療...は？
代諾者の設定・選定方法の妥当性は？

医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は**個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。**

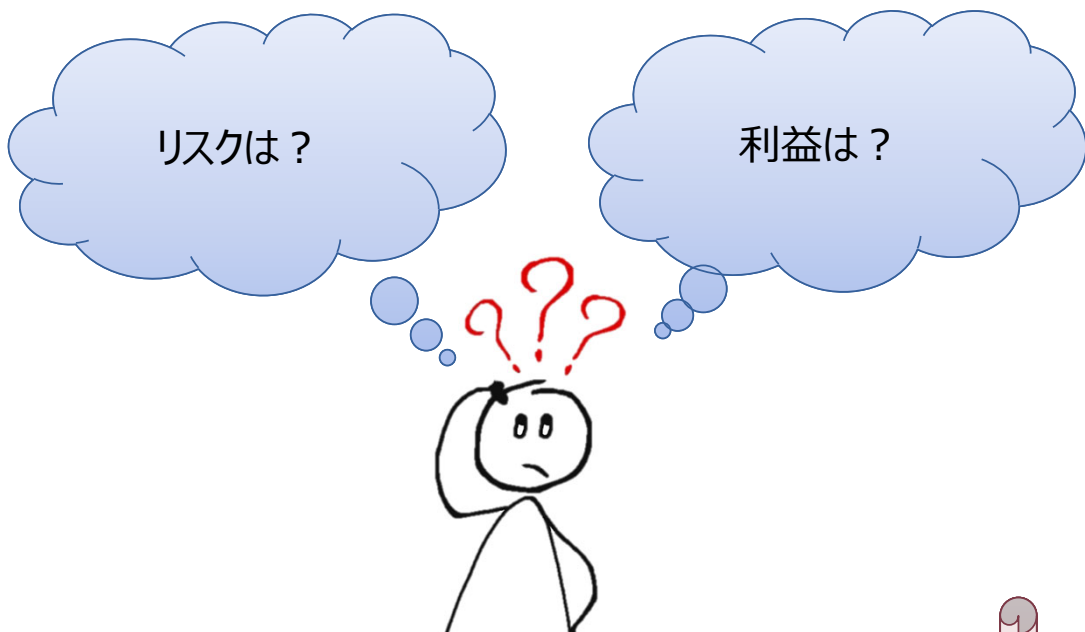
人間を対象とする医学研究は、その**目的の重要性**が被験者の**リスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。**

(ヘルシンキ宣言 一般原則・リスク、負担、利益 より)



こんな時どう考えますか？

設定：First in Human試験



●●● は動物や細胞を用いた試験の結果から、がん細胞の増殖を抑える効果が確認されています。しかしながら、●●● はこの治験ではじめてヒト（患者さん）に投与されるため、必ずしもあなたに利益がもたらされる保証はありません。したがって、治験への参加によって、あなたの健康状態が改善する可能性もあれば、改善しない可能性もあります。

設定：Phase III試験

薬剤A（既承認）
〇〇系第一世代



薬剤B（既承認）
〇〇系第二世代



薬剤C（治験薬）
〇〇系第三世代



薬剤Bの開発時、Phase IIIで比較
有効性 薬剤A < 薬剤B
副作用の発生割合
薬剤A > 薬剤B

副作用の課題解決を
目指して開発

本試験のデザイン

本試験に参加されることで、薬剤B（臨床で一般的に使用されている）の治療を受けられないことをどう説明するか？

初回申請時：審査のポイント

- 「被験者の募集の手順に関する資料」って、何を見る？

(GCP省令第32条第1項 2))

→医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は**自発的でなければならない**。

・・・それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他**研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない**。

・・・被験者候補が**その情報を理解**したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。

(ヘルシンキ宣言 インフォームド・コンセント より)

初回申請時：審査のポイント

- 「治験の費用の負担について説明した文書」って、何を見る？

(GCP省令第10条第1項 6))

被験者負担軽減費の内容？

「被験者が治験に参加することは、被験者の善意という要素によるものではあるが、治験参加により生じる被験者の負担につき、実際にかかった費用を勘案しつつ、治験審査委員会の承認を得た上で、社会的常識の範囲において適切な金銭等の支払いが考慮されることが適当」

(平成11年「治験を円滑に推進するための検討会」報告より)

- 金額は社会的常識の範囲？
7000円？ 10000円？ はたまた○十万円？
最後まで参加したときの総額は？
- 支払い方法は妥当？ いつ・どうやって支払われる？

負担軽減費等は、研究参加候補者を、本人のよりよい判断に反して研究参加に同意する方向に誘引するほど大きい(「不当な誘引」(undue inducement))ものであってはならない。

(CIOMS倫理指針 指針13 より)

＜容認できない負担軽減費等＞

負担軽減費等は、**研究参加者が引き受けるリスクに対して支払われるものではなく、不便と時間に対して埋め合わせるものである。**

このため、負担軽減費等の額を、研究参加者が引き受ける**リスクの大きさに対応して設定することは好ましくない。**しかし、研究参加者個人に対する潜在的ベネフィットがない研究目的の処置のリスクが増大するにしたがって、負担軽減費等が不当な誘引となってくる懸念がある。

研究参加者への金銭的又は現物給付による負担軽減費等は、それによって個人のよりよい判断や深い信念に反して参加を誘引する(「不当な誘引」)ものであってはならない。

(CIOMS倫理指針 指針13に対する解説 より)

本日のお話し

- IRBの役割（おさらい）
- 審査の観点・タイミング：初回審査時
- **その他の審査のタイミング：治験実施中**
- IRBの運営を支える力

その他の審査の観点・タイミング

GCP省令

第31条

実施医療機関の長は、治験の期間が1年を越える場合には、**1年に1回以上**、当該実施医療機関において**治験を継続して行うことの適否について**、…治験審査委員会の意見を聴かなければならない。

2 実施医療機関の長は、第20条第2項及び第3項、第26条の6第2項並びに第48条第2項及び第3項の規定により通知を受けたとき、第54条第3項の規定により報告を受けたときその他実施医療機関の長が必要があると認めるときは、当該実施医療機関において**治験を継続して行うことの適否について**、…治験審査委員会の意見を聴かなければならない。

4 実施医療機関の長は、第26条の8第2項に規定する**モニタリング報告書**を受け取ったとき又は第26条の9第3項に規定する**監査報告書**を受け取ったときは、当該実施医療機関において**治験が適切に行われているかどうか**又は**適切に行われたかどうか**について…治験審査委員会の意見を聴かなければならない。

つまりは、**治験の実施中**：継続の適否・実施の適切性

- 1年に1回以上「実施状況報告」に基づく審査
→統一書式を用いることで「実績」「安全性」「GCP遵守状況」「その他（中止例の中止理由など）」が報告される
- 通知・報告に基づく審査
→第20条「副作用情報等」
第26条の6 同 医師主導版
→第48条第2項「SAE報告」
第48条第3項 同 医師主導版
→第54条第3項「説明文書の改訂」
→実施医療機関の長が必要があると認められた時
- 医師主導治験におけるモニタリング報告、監査報告に基づく実施の適切性

進行中の研究をモニターする権利
(再掲 by ヘルシンキ宣言)

継続の適否・実施の適切性

「実施状況報告」に基づく審査

- 「**実績**」からは、
 - リクルートの状況が見えるかも？
 - 契約履行されているか？
 - 同意取得例数と実施例数の乖離はないか？
 - 大きく開いている場合、その理由
 - (計画に無理はないか？そもそも対象症例を集める能力があるのか？)
- 「**安全性**」からは、
 - 個別症例の報告であるSAEでは見えなかった特徴的なAEが見えるかも？

- 「**GCP遵守状況**」からは、
 - 系統的に繰り返されている細かいエラーが見えるかも？
 - 被験者の安全性への懸念は？
 - 試験の結果に与える影響は？
 - 治験実施計画書の規定に無理がある場合、改訂の要否はない？
 - 再発防止策はとられているか？
 - 再発防止策は適切か？
- 実施医療機関の長が**必要があると認めた時**医療機関の特徴に応じて設定...

委員会事務局の工夫：一例を紹介

用語の定義：
「完了」「中止」

各報告の審議状況
①○回の委員会で審議済み
②別途、報告を提出済み。○回の委員会で審議予定

理由：
Massで見たときのご意見は貴重だが、既に審議済みの個別報告への重複は不要なため。

The image shows two pages of a clinical trial report form. The left page is titled '治験実施状況報告書' (Clinical Trial Implementation Status Report) and includes fields for '整理番号' (Organization Number), '区分' (Category), and '西暦' (Year/Month/Day). It has checkboxes for '完了' (Completed) and '中止' (Suspended). The right page shows a '特記事項' (Special Notes) section with a callout box explaining that for '中止' (Suspended) status, the review period is from the previous continuous review to the present. Another callout explains that for '完了' (Completed) status, the review period is from the previous continuous review to the present, plus the current period. A large blue box at the bottom summarizes the review process.

各項目を時期で区分
①前回継続審査から現在まで
②全期間

理由：
①と②-①の差分を見て、安全性、対策等の妥当性を評価してもらうため

特記すべき事項がない場合は、「特記事項無し」と明記すること

理由：
記載漏れかどうかの確認作業の軽減のため

審査のポイント・視点を明確に
その審査に全集中していただける工夫に最大限の労力をかける

↓

委員の立場に基づく貴重な意見を引き出す

本日のお話し

- IRBの役割（おさらい）
- 審査の観点・タイミング：初回審査時
- その他の審査のタイミング：治験実施中
- **IRBの運営を支える力**

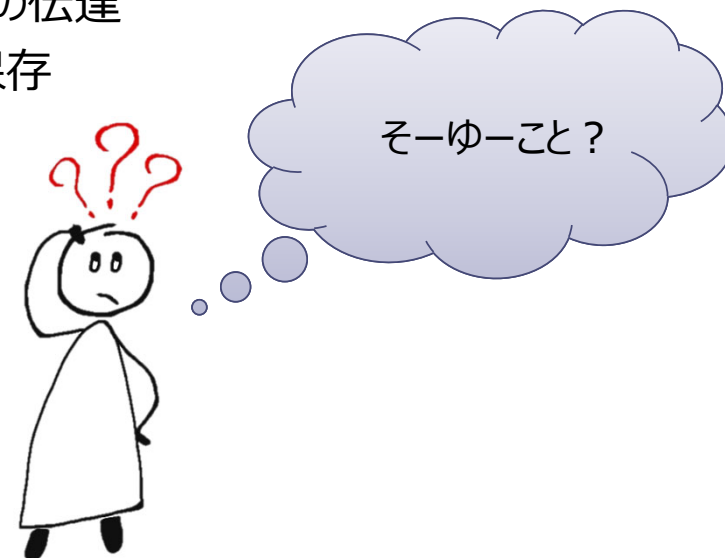
IRBの運営を支える

GCPガイドス

第28条 <第4項>

1. 治験審査委員会の設置者は、治験審査委員会の事務を行う者を選任し、その組織（治験審査委員会事務局）を設けること。
2. 治験審査委員会事務局は、第38条の「治験に係る業務に関する事務を行う者」（治験事務局）が兼ねることができる。

- 治験審査委員会事務局の役割とは？
 - 委員会の委員の指名に関する業務
 - 契約に係る手続き等の業務
 - 委員会の運営に必要な手順書の作成
 - 審査結果の通知文書の作成、実施医療機関の長への伝達
 - 記録の保存



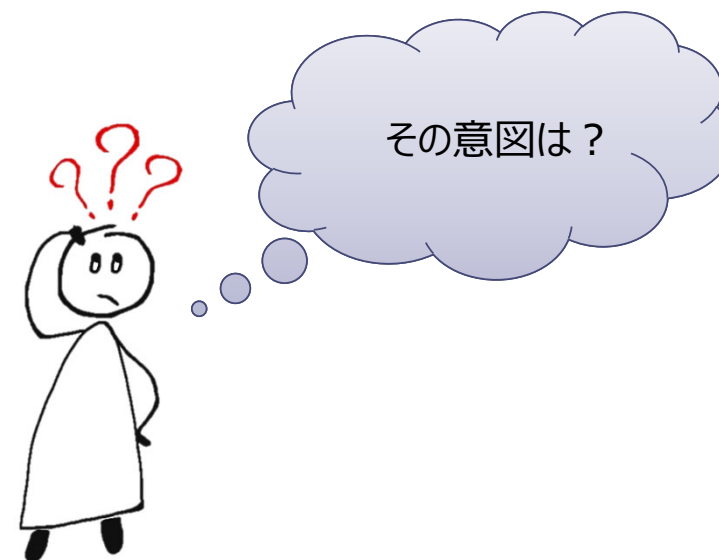
治験審査委員会の構成

GCPガイドス

第28条

治験審査委員会は、次に掲げる要件を満たしていなければならない。

1. 治験について**倫理的及び科学的観点から十分に審議を行うことができること。**
2. **5名以上**の委員からなること。
3. 委員のうち、医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者が加えられていること。
4. 委員のうち、**実施医療機関と利害関係を有しない者が加えられていること。**
5. 委員のうち、**治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者が加えられていること。**



委員会事務局の役割を考える

ヘルシンキ宣言

23. この委員会は、その機能において**透明性**がなければならず、**研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営**されなければならない。

CIOMS倫理指針

指針23：研究倫理委員会の設立と研究審査の要件
研究倫理委員会は、申請された研究を審査する能力を備えるために、**超学際的な委員構成**でなければならない。委員は、正当に資格を与えられ、健康関連研究の倫理的側面に関する最新の知識を定期的に習得していなければならない。研究倫理委員会は、**運営の独立性を確保**できるメカニズムを持っていないと
ならない。

**委員がそれぞれの立場の委員として
役割を果たせる環境整備ができれば
委員会運営は成功！**

委員会事務局の役割

→独立して審査ができる環境の整備

- 不当な圧力？がかからないように
- 関与者の管理もその一つ

→それぞれの委員の立場を活かせる会議運営

- 委員一人一人の立場からレビューしてもらいたい視点を明確にして、自然と目が行くような工夫
- 1人ですべてを見なくても大丈夫な運営「多様性」を活かす

→「倫理的」「科学的」な判断基準となる情報の提供

- 国際的な倫理的原則を提示
- 法令に規定されていることの解説（要求項目、意図するところ、時には制定に至った背景までも...）

などなどであり、委員の代行、意見のあらかじめのとりまとめなどではないはず...
判断するのは、委員それぞれの倫理観

委員会事務局業務に必要な能力

法令・倫理原則などを
正しく読み込めること
背景・意図を理解

自分なりの
倫理観を持つこと
気付くこと

自分の考え・意見を
根拠を示して
説明できること

委員・その他関係者
をリスペクトできること

ICFの先、SAEの先、
実施状況報告の先...
にいる患者さん・被験者さんを
想像できること
将来恩恵を受ける患者さんも

適切な
バランス感覚

臨床研究支援職として、それぞれの立場で、これまでの経験を活かし、
新たな治療を患者さんに届けていきましょう

ご清聴ありがとうございました。