

# 米国FDA セントラルIRB ガイダンスについて

栗原千絵子<sup>1)</sup>

## 1. 日米欧「セントラルIRB」の動向

米国FDA (Food and Drug Administration : 食品医薬品庁) による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」は、2006年3月15日に最終版が発行された<sup>1)</sup>。折しも、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」において、「外部IRB」を容認する方針を定める「中間まとめ(2)」が1月26日に取りまとめられ、3月15日締切でパブリックコメントが募集されたのと機を一にしている。EU (European Union : 欧州連合) では、2001年に「臨床試験指令」が発行され(2004年加盟国国内法化期限)、多施設臨床試験を一加盟国につき一つの倫理審査で実施できるように国内法を整備すべきとされた<sup>2)</sup>。これらにより、「セントラルIRB」というキーワードによって議論されてきた<sup>3)</sup>、多施設研究を一つの研究審査委員会で審査する体制についての、日米欧三種の方針が出揃ったことになる。このことは、20世紀において、研究実施施設ごとに、施設長の諮問機関として設置される米国型IRB、あるいは、一定範囲の地域・共同体ごとに外部独立機関として設置される欧州型倫理委員会として定着してきた形態が、21世紀における「多施設研究を一つの委員会で審査するセントラルIRB」という形態へと、移行しつつあることを示しているのかもしれない。

しかしながら、注意すべきことは、三極のいず

れにおいても、概ねは「セントラルIRB」での審査に加えて、施設ごと、あるいは地域ごとの審査を、いわゆる「二段構え」で行う、すなわち中央と施設(地域)による審査の役割分担をする、という方式となっていることである。すなわち、審査の効率化・迅速化と、審査の質の向上を求めて整備された「セントラルIRB」体制は、「二重審査」の体制へと落ち着つつある。この体制が、審査の質の向上に寄与するのか、煩雑な業務をより複雑化させることになるのかは、制度の基本設計を、いかに現場に定着させていくかによるだろう。

## 2. セントラルIRB 問題の背景

欧米諸国におけるセントラルIRBをめぐる議論は、一方では米国における第 Ⅲ 相試験の被験者死亡事故も契機となり、審査委員会の業務の増大や利益相反関係による審査の形骸化が指摘され、被験者の保護を強化すべきとする要請によるものであった<sup>4)</sup>。また一方では、増大する多施設臨床試験の審査の合理化・迅速化として研究者共同体・産業界から要望されてきたものでもあった<sup>5)</sup>。いずれも、日本でいう「治験」(承認申請目的の臨床試験)に限らず、研究者主導の多施設臨床研究をも包括する体制として検討されてきた。

これに対し日本では、いわゆる「治験の空洞化」の危機感からの治験活性化政策の中で、GCP第27条に規定される治験審査委員会を施設内に設置できない施設に限らず、外部に審査を委託すること

1) 科学技術文明研究所

を容認することの是非として、検討されてきた<sup>6)</sup>。治験以外の臨床研究でも多施設研究の審査の一本化を求める動きはあるが、政策的な対応は未着手である<sup>7)</sup>。

### 3. 米国 FDA ガイダンスの特徴

米国FDAガイダンスの特徴は、抜本的な制度改革を行ったEU、一つの条文の例外規定の拡大を行った日本と比べて、何ら制度的な改正すなわち既存の規則の変更を行ったものではない、ということである。米国においては臨床試験を規制する規則が制定された当時より、「共同審査」(joint review)は、参加各施設または地域共同体特有の事情を踏まえて審査することを条件に認められていた。また、今回最終版となったガイダンス以前にも、共同審査の適切な実施のあり方についての複数のガイダンスが出されてきた<sup>6)</sup>。今回のガイダンスは、研究グループが共同審査をより合理的に行えるように、FDAが既にある行政規則や、今回以前に発行されてきたガイダンス等行政指導の内容をまとめて、FDAがセントラルIRBによる審査を促進する目的で、勧告として出したものである。様々な側面から書かれているが、中心となる考え方は以下2点に尽きるだろう。

- ・セントラルIRB審査に参加する各関係者は合意文書により責任範囲を明確にする。
- ・セントラルIRBが各施設・地域共同体の事情を把握しうるシステムを確実にする。

日本は、欧州型の法規制による審査体制の再整備を行わず、施設ごとの判断に基づく審査の外部委託や共同審査を容認した。この実状に照らして、FDAガイダンスの考え方は参考となる。

### 4. 米国 IRB に関する法体系

米国の臨床試験規制は、食品医薬品法に基づきFDAが管轄する連邦行政規則 (Code of Federal Regulations:CFR)と、国家研究法に基づきOHRP (Office of Human Research Protection:被験者保

護局)が管轄する行政規則とがある。FDA、OHRPともに保健福祉省の中の部局である。FDAの規則は、FDAが管轄する医療製品についての臨床試験に適用され、21CFR56がIRBに関する規定である。OHRPの規則は、公的資金助成を受ける施設において実施される「人を対象とする研究」(医薬系に限定されない)に適用され、45CFR46という規則の中に、IRBについての規定が含まれている。FDA、OHRPともに、「IRBの形骸化」をめぐる国家委員会による検討や学術誌における論争を受けて、研究審査体制の抜本改革を行っている<sup>4)</sup>。OHRPでは、Federal Wide Assurance (FWA)と称する、基準を満たすIRBの認証制度も新たに導入した<sup>6)</sup>。FDA、OHRPともにIRBの査察(調査)を行っており、査察結果の通知書はホームページで公開され、登録をしておけばe-mailで配信されてくるニュース・リリースによって一般にも通知される。セントラルIRBガイダンスも、こうした一連の動きの中のごく一部であることを忘れてはならない。

### 5. IRB 査察結果通知書の公開性

FDAおよびOHRPの、最新の査察(調査)結果通知書も翻訳の後に転載したので、参照されたい(資料1、資料2)。FDAは、“Warning Letters”としてこの種の報告をwebに掲載しており、その課題(subject)は被験者保護に限定されず医薬品規制上の諸問題であるが、これらのうち“institutional review board”または“IRB”が課題となるものは、2000年から2006年までの間に計31件の報告を閲覧できる(00年:3件,01年:4件,02年:6件,03年:8件,04年:6件,05年:3件,06年:1件。2006年3月末)。査察結果通知を受けた者は、FDAに対しレスポンスすることが可能で、それによって規制上の処置が変更されうる、ということだが、レスポンスがweb上に掲載されているのは、これら31件のうち2件のみである。

OHRPでは、FDAの“inspection”に対し

“ compliance oversight ” という語を使っているが、その結果を “ Determination Letters ” として web 上に掲載している。課題ごとに検索することは出来ないが、すべて被験者保護に関するもので、1つの報告の中に、インフォームド・コンセント、IRB など様々な課題が含まれている。2005年については、39件の報告がweb上に掲載されている。2005年末には、過去数年間の調査結果をまとめる文書を出しており、具体的な件数等は記載されていないが、項目一覧のみ転載した(資料3)。

日本のGCP調査の結果は、調査担当の行政官による論文<sup>8)</sup>や市販の書籍<sup>9)</sup>に、集計結果や部分的な実例が掲載されることがあるが、自由に閲覧できるweb上での全文公表は行われない。今後、IRBの質の確保について検討する際に、こうした調査結果の公開も検討すべきであろう。特に「セントラルIRB」についての信頼性調査は、各機関や研究プロトコルごとに異なる手順書が採用されることになるため、調査自体の信頼性確保も検討課題となる。

#### 参考文献・注

- 1) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Good Clinical Practice Program, Office of the Commissioner (OC), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Office of Regulatory Affairs (ORA) Guidance for Industry: Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials. March 2006.
- 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) 欧州においては、もともと研究審査委員会は施設の外部に置かれ、地域単位で複数施設による多施設研究を審査してきたため、特に「セントラルIRB」という呼称で議論されてきた傾向はないが、本稿では、「多施設研究を一つの委員会で審査するセントラルIRB」をめぐる議論について、この語を用いることとする。
- 4) 棚島次郎, 井上悠輔, 深萱恵一, 米本昌平. 被験者保護法制のあり方(1) アメリカ, フランス, 台湾の現状と課題の検討から考える. 科学技術文明研究所 Studies 生命・人間・社会. 2002 ; (6).
- 5) 光石忠敬, 棚島次郎, 栗原千絵子. 研究対象者保護法要綱草案 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として. 臨床評価. 2003 ; 30(2・3): 369-95 .
- 6) 景山 茂, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 上田慶二. GCP 研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題 中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に. 臨床評価. 2005 ; 33(1): 153-76 .
- 7) 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」には、主たる研究機関で承認を得ている場合の、共同研究機関における迅速審査に関する規定があるが、これは審査の役割分担を前提としておらず、「セントラルIRB」の方式とは異なるものである。「臨床研究に関する倫理指針」には、迅速審査に関する規定は無い。
- 8) 西村(鈴木)多美子. GCPの観点からみた新医薬品国内臨床試験の質の向上のために: 機構信頼性保証部によるGCP実地調査の動向. 医薬品研究. 2005 ; 36 : 249-57 .
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部, 監修. GCPと新しい治験: 薬事法改正を受けて[改訂版]. 薬事日報社 ; 2006 .

\* \* \*