

第1部：研究パターンによる リスク・ベネフィット評価*

Part 1: Risk-benefit assessment according to study phase

Hyunin Cho

三星（サムスン）ソウル病院 被験者保護監督室

Office of Research Subject Protection, Samsung Medical Center

通訳 (Interpreter) : Younjin Rhee, Chul yong Kim

三星（サムスン）ソウル病院 被験者保護監督室

Office of Research Subject Protection, Samsung Medical Center

協力 (Cooperation) : Ju sang Yun

三星（サムスン）ソウル病院 被験者保護監督室

Office of Research Subject Protection, Samsung Medical Center

はじめに

本日は、日本で私たちのIRB委員教育のための講義をさせていただく機会をいただけたこと、心から感謝いたします。研究パターンによるリスクとベネフィットの検討と、IRB (institutional review board) 審査結果の基準という2つのトピックについてお話しします。この2つの課題は、三星（サムスン）ソウル病院でIRB委員の活動をこれから始めようとする新しい委員の初期教育に使われているものですので、内容はシンプルなものですが、リスクとベネフィットの評価の基本的な考え方を示したものです。

IRB審査に適用する倫理的原則で広く知られているのが米国で1979年に作成された「ベルモント・レポート」²⁾だと思います。ベルモント・レポートは、「研究」(research)と「診療」(practice)の区別を示した上で、3つの倫理的原則を示したことでよく知られています。第一が「人格の尊重」(respect for persons)、第二が「善行」(beneficence)、第三が「正義」(justice)です。その中で本日講義する内容は、善行の原則と特に関連するものです。善行の原則は、研究対象者に対するリスクを最小化しベネフィットを最大化することを強調しています。

* 本講義は、文末の文献1を参考に構成された。



Hyunin Cho

1986.3 ~ 1990.2 B.S. College of Pharmacy, Sungkyunkwan University,

職歴

1993.3 ~ 1994.7 General Manager, Division of Pharmaceutical Services, Korean Armed Forces Capital Hospital

2008. 1 ~ 2012.2 Secretary General, KAIRB (Korea Association of Institutional Review Board)

1994.8 ~ 現在 Current Deputy Manager, Office of Research Subject Protection, Samsung Medical Center

2005.3 ~ 現在 Member, (Secretary) , Institutional Review Board at Samsung Medical Center

2013.9 ~ 現在 Member, Institutional Review Board at Sungkyunkwan University

2016年2月2日韓国釜山でのサムスン病院によるeIRBシステム共同利用 workshop で本講演内容の発表を行ったときの写真

1. リスクとベネフィットの定義

それでは今から、リスクとベネフィットの意味を簡単に紹介していきます。

リスクは身体に対して行われた行為による、重篤な害の、程度と発生確率とを評価しており、身体以外にも社会的、法的、経済的、精神的なものも含めて評価します。日本ではリスクと不便とを区別しているようですが、私たちは不便をリスクに含めてみえています。一般的な「最小限のリスク」(minimal risk)の基準は、IRBではリスクの程度を判断する非常に大事な基準であり、日本での基準とほぼ同じだと思います。日常生活における危険性又は通常行われる理学的検査における危険性より高くない、通常の生活の中で経験するリスクや不便の程度を意味しています。

一方、ベネフィットは研究参加によって得られるポジティブな価値をいいますが、実際のベネフィットになるとは限らない、将来のベネフィットになるかもしれないと期待されるもの (anticipated benefit) も含んでいます。治療や診断などのような本人にとっての直接的なベネフィットと、治療法の発見や病気の原因がわかるといった社会的ベネフィットを、主に評価します。

研究に参加することによって追加される検査、試験薬が提供されること、医療行為などについては、試験手順としてみており、ベネフィットとしてはみていません。研究参加による交通費などの謝礼金もベネフィットとしてみることはありません。たまに研究者やIRB委員が「検査や交通費などは研究対象者にとってのベネフィットにあてはまるのではないのでしょうか、それによって研究に参加するのではないですか」と質問をすることがあります。研究対象者がそれらを自分にとってのベネフィットとらえて研究に参加することもあります。IRB審査においてそれらをベネフィットの範囲に入れて検討した場合、例えば研究対象者が金銭をもらえるということは経済的ベネフィットになるとしても、リスクとベネフィットのバランスから考えるとそれはベネフィットがリスクを上回ると間違っていると判断する論理になる可能性があります。

私がIRBで審査した研究課題の中で、健康な人に対して侵襲性の高い手技を行う試験がありました。そ

のときの研究対象者への謝礼金が日本円にして約10万円で、一定期間に分けて支給されると研究計画書に記述されていました。一人のIRB委員が金額がとても少ないということで15万円くらいを提示し、他の一人はさらに多く20万円であれば研究対象者に対してより多くのベネフィットを与えられるのではないかと発言しました。果たして謝礼金をベネフィットに含むことは適切でしょうか。もし研究対象者が研究期間中に身体異常や不安感でこれ以上研究に参加したくないとしても謝礼金をほしいからやめないとしたら、研究対象者が自由意思で研究への参加を決める際に、誘引になる可能性があります。このためIRBは、謝礼金は社会で通常適切とされるレベルの金額にすることを基本として、研究計画書を評価する際にはベネフィットとして評価しないこととしています。

2. リスクとベネフィットに基づく評価の必要性

それでは実際にIRB委員が研究計画書を評価するときにリスクとベネフィットをどう評価していくのか、適切に評価しているのか、評価することによって何が変わるのか、についてみていきます。私はおよそ10年前にサムスンソウル病院でIRB議事録を検討しているときに疑問が浮かびました。議事録では、参加したIRB委員の採決結果が、過半数の意見で特に指摘する事項がなく「承認」と記述されていました。また別の案件では、指摘内容で参加したIRB委員の採決結果が過半数の意見で「修正の上承認」「保留」などになっていました。果たして、指摘する内容がなければ「承認」とする、指摘する内容があったら「修正の上承認」または「承認しない」という結論だけ出せばよいのでしょうか。

研究参加による研究対象者のリスクとベネフィットは何か、それを評価して比較考量して結論を出す、という内容が議事録に記載されていなくてもよいのかと疑問に思いました。そこで、IRB委員が研究計画書を評価する際にはリスクとベネフィットを必ず評価するようにし、IRB会議でそれを確認し、IRB委員どうして論議する形をつくる必要があると思いました。そうすればIRB審査から研究を承認する理由と正当性を検討し、承認しない場合でもその理由と正当性を検討して、合理的な結論を記録に残すことができます。そこで、IRB委員にそのような内容を教育するという目標を持って教育資料をつくることになりました。



3. 研究パターンによるリスクとベネフィット

3.1 第 I 相試験・健康人対象

研究パターンによるリスクとベネフィットを説明するには、まずPhase I～IV試験の基本的な理解が必要です。この講義は、各Phaseごとに、個々の研究行為についてのリスクとベネフィットをどのように明らかにして、それをどのように評価するか、という手順を示すものです。

Phase I 試験は、比較的制限された数の研究対象者に試験薬を投与することで、薬の種類によって違いますが主に健康な成人を対象にして、安全性を検討し安全用量の範囲を確認し、また、体内における薬の吸収・排泄などについての情報を集めます。試験薬をどれくらい与えとどのくらいのリスクなのかをみることであり、新しい薬を人に初めて投与して評価する過程なので、前臨床試験を行った上で実施が承認されたとしても、常識的にリスクは少なくないと思われます。その反面、健康な人を対象に安全性と安全用量を検討するので、治療や診療上のベネフィットなどの直接的ベネフィットはなく、社会的ベネフィットだけが期待されます。

例として、Phase I 試験に対して、教育する前に実際にIRB委員が評価した内容を示します (Table 1)。委員によっては評価内容に問題があるように思います。1. リスク評価をしていない委員もいて、2. ‘誤ったリスク’ の評価、3. 最小限のリスクを超えるかどうかに対する評価なし、4. 最小限のリスクを超えるかに対する評価だけあって、評価に対する根拠が提示されていない、という委員もいました。ベネフィットにおいても、1. ベネフィット評価をしていない、2. ‘誤ったベネフィット’ の評価、つまり治療ベネフィットが期待されるとしていたり、謝礼金がある、などの評価をした委員がいました。

Table 1 第 I 相試験・健康人対象：実際のIRB委員の評価（どこが誤っているでしょうか？）

研究の名称	健康男性対象にAとBの併用投与群と単独投与群で薬物動態学的特性を評価するランダム化・オープン単回投与2X2クロスオーバー試験。	
研究目的	AとBの併用投与群と配合剤4カプセル投与群との間の安全性及び薬物動態学的特性を比較する。	
実際の委員の評価事例		
リスク	<ul style="list-style-type: none"> ● “A, B, ABの未知の副作用又は既知の副作用” ● “採血による不快感” ● “数々の訪問、長時間待機による所要時間（不快感）” ● “最小限のリスク以下” ● “薬物相互作用や薬剤の予測しなかった有害事象発生の潜在的リスクが最小限のリスクを超える研究” 	ベネフィット <ul style="list-style-type: none"> ● “薬物服用と関連して治療的ベネフィットが期待される” ● “健康診断（スクリーニング検査）” ● “謝礼金（通通貨、食費など）支給” ● “ベネフィットなし”
委員による評価の問題点		
リスク	1. リスクを評価していない 2. 正しくないリスクの評価 3. 最小限のリスクを超えるかどうかに対する評価をしない 4. 最小限のリスクを超えるかどうかに対する評価だけあって、評価に対する根拠が提示されていない	
ベネフィット	1. ベネフィット評価をしない 2. 正しくないベネフィットを評価	

それではどのようにリスクとベネフィットを評価するのがよいのでしょうか (Table 2)。研究対象者が研究に参加するときに不便を含めてリスクと考えられるのは何か、一つ一つみていきます。研究に参加しなかったら試験薬を服用することはなかったので、有害な副作用は「リスク」で合っています。採血も同様に、不便感や研究参加で加えられる時間を取られる手順なので、「リスク」に含まれます。これらのリスクを総合的に判断すると、最小限のリスクを超えているようにみえます。採血による不便感やその所用時間は、評価する人の立場や研究デザインによって最小限のリスク以下のレベルとも、最小限のリスクを超えたものとも、評価される可能性があります。

一方、研究対象者が研究に参加する際に得られると思われるベネフィットですが、薬物の効果は健康な人に不要な被験薬を投与するので、リスクではあっても、治療上のベネフィットとしてみることはできません。健康診断も健康な人を対象にする検査で、健康なのかをどうかを確認する手順であり診療上のベネフィットとは評価できません。これによって健康診断と同じような結果が得られるとしても、それを研究参加によるベネフィットとして評価することはできません。逆に、不確かな結果が得られて取扱いに困る場合もあります。謝礼金支給も、ベネフィットとして評価することはできません。結局、研究結果から得られる社会的ベネフィット以外にはベネフィットとして評価できるものはない、というのがベネフィットについての総合的評価です。

IRB委員は、リスクとベネフィットを評価する際に、どのような観点から評価すればいいか、ということをごここでまとめます。ここに示したような形で、リスクとベネフィットを記述するのがよいと思います (Table 3)。まずはどのようなリスクがあるかを検討し、次に検討したリスクが最小限のリスク以下なのか、それを超えるのかを判断します。最小限のリスクを超えるというのも、少し超える、ある程度超える、大きく超える、など、評価する人によって違いはありますが、この部分は後にリスクとベネフィットを比較

Table 2 第I相試験・健康人対象：リスクとベネフィットの評価

リスク評価		
リスク	Alternatives (研究に参加しなかった場合) との比較	潜在的リスク
A, B, ABによる副作用	薬物投与がなければ発生しない	A, B, ABによる副作用
採血による不便・不快	追加の手順	採血による不便・不快
数回にわたる来院、長時間待機による所用時間 (不便感)		数回にわたる来院、長時間待機による所用時間 (不便感)

⇒リスクの総合的評価：「最小限のリスクを超える」

ベネフィット評価			
ベネフィット	評価	直接的ベネフィット	社会的ベネフィット
薬物効果	不要な被験薬の健康人への投与⇒リスク	NO	
健康診断 (スクリーニング検査)	試験手順	NO	
謝礼金支給	治験手順に対する補償	NO	
臨床結果を得る			YES
新薬開発への貢献			YES

⇒ベネフィットの総合的評価：「直接的ベネフィットなし」

Table 3 第I相試験・健康人対象：委員による評価

リスク	ベネフィット
健康な対象者にA, B, ABを投与することによって生じる副作用、採血による不快感、試験手順による時間などを考慮すると、対象者に対するリスクは <u>最小限のリスクを超える</u>	対象者に期待される直接ベネフィット無し 医学の発展への貢献など <u>社会的ベネフィットあり</u>
委員評価：必要な検討事項	
リスク	1. どのようなリスクがあるのか 2. 最小限のリスク以下なのか／超えるのか ⇒研究対象者に対する研究による追加的リスクは、最小限のリスクを超えない／超える
ベネフィット	1. 直接的ベネフィットは何か 2. 社会的ベネフィットは何か

する際に利用できます。

ベネフィットについては、まずは直接的ベネフィットは何かあるかを把握し、治療上のベネフィットや治療上のベネフィットに該当するかを検討します。次に社会的ベネフィットは何かを検討します。

この過程を通してIRBの会議でリスクとベネフィットを検討した後に、リスクとベネフィット、そしてその両者のバランスを取る意見を整理します (Table 4)。もしIRB委員がリスクとベネフィットの評価を述べるのがなく、IRB会議でバランスを取る意見を整理してくれなかったら、IRB議事録を作成するスタッフは議事録にその過程と根拠、そして結論を含むことは難しくなります。IRB委員にこのような方法での評価をしてもらうことは簡単ではありませんでしたが、IRB委員の教育によって、審査において合理的な判断の根拠を残すことを目的としてこうした方法で審査することを教えました。IRB委員がリスクとベネフィットの評価をきちんと行わないと、スタッフが想像や創作でIRB議事録を作成しないといけなくなるので、実際の会議で、このような議論をしてください、ということを理解してもらうことが必要だったのです。

3.2 第I相試験・患者対象

次に、***ががん患者を対象とする抗がん剤のPhase I 試験でのリスクとベネフィットの評価についてみていきます (Table 5)。こちらもIRB委員の評価内容に問題点があり、1. リスク評価なし、2. 最小限の

Table 4 第I相試験・健康人対象：議事録と通知書

実際の議事録&通知書	
リスク	健康な対象者にA, B, AB被験薬の投与によって生じる予測できないリスク、採血による不快感、試験手順による時間などを考慮すると、対象者に対するリスクは最小限のリスクを超えます。
ベネフィット	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、研究結果を通じて <u>医学の発展への貢献</u> など社会的ベネフィットがあります。
審査結果	研究参加で対象者に期待される <u>直接的なベネフィットはなく、健康な対象者に投与される治験薬による予測できないリスク及び研究手順上の不快感</u> を考慮すると、対象者に対するリスクは最小限のリスクを超えると判断します。 研究計画が科学的に設計されており対象者が医学の発展への貢献を目的に研究に参加しようとするならば研究は進行できると判断します。

Table 5 第I相試験・患者対象：実際のIRB委員の評価（どこが誤っているでしょうか？）

研究の名称	***がんでAの安全性と薬物動態学的特性評価のためのI相試験	
研究目的	Aの安全性、薬剤耐性及び最大用量の確認	
実際の委員の評価事例		
リスク	ベネフィット	
<ul style="list-style-type: none"> “Aによって生じる副作用” “採血による不便感” “I相試験で最小限のリスクを超える” 	<ul style="list-style-type: none"> “対象疾患が***がんで標準的な治療法がない状態で治験薬による治療効果” “試験薬 提供” “検査、診療費支援” “謝礼金（交通費、食費など）支給” “ベネフィットなし” 	

リスクを超えるかどうかに対する評価なし、というものがありませんでした。3. 最小限のリスクを超えるかに対する評価は、評価だけあって評価に対する根拠が、Phase Iと記述されていますが、試験方法を記載するのではなくリスクの内容を書いたほうがよいと思います。ベネフィットにおいても‘誤ったベネフィット’を評価しているものがあります。例えば治療上のベネフィットが期待できることや、謝礼金などです。

それではどのようにリスクとベネフィットを評価するのか、次のスライドをみてみます（Table 6）。研究対象者が研究に参加するときに不便を含めて考えられるリスクは、A薬によって生じる副作用、標準治療以外の研究手順による通院や採血などの不便・不快感などがあります。標準治療を受ければ、また、標準治療がない場合にも最適な維持療法を受けるとして、試験薬を服用しなくて済むので、A薬による有害な副作用はリスクということと合っています。採血による不便感や何回にもわたる通院や時間を使うことも、標準治療以外の研究参加に加えられる手順なのでリスクにあたります。リスクを総合的に判断すると、A薬による有害な副作用だけでも最小限のリスクを超えると評価できます。

一方、研究対象者が研究に参加する際に得られるベネフィットと考えられるのは何かですが、標準治療



Table 6 第I相試験・健患者対象：リスクとベネフィットの評価

リスク評価		
リスク	Alternatives (研究に参加しなかった場合) との比較	潜在的リスク
Aによる副作用	薬物投与がなければ発生しない (標準治療を受ける) 標準的診療 (維持療法)	Aによる予測できないリスク
標準診療に追加される研究手順による通院及び採血などの不便感	標準的診療	標準診療に追加される研究手順による通院及び採血などの不便感

⇒リスクの総合的評価：「最小限のリスクを超える」

ベネフィット評価			
ベネフィット	評価	直接的ベネフィット	社会的ベネフィット
薬物効果	安全性と有効性がまだ確立していない (標準治療がない疾患でも薬物の効果を期待するのは難しい)	NO	
試験薬 提供	試験手順	NO	
検査, 診療費支援	試験手順	NO	
謝礼金支給	治験手順に対する補償	NO	
新薬開発への貢献			YES

⇒ベネフィットの総合的評価：「直接的ベネフィットなし」

がないとしても薬物効果が期待できる研究ではないので治療上のベネフィットとはいえません。試験薬の提供や検査, 診療費支援も治験手順で金銭的な価値があってもベネフィットとはいえず, 謝礼金も直接ベネフィットにあたりません。結局, 研究結果から得られる社会的ベネフィット以外にはベネフィットはないと思われます。



Table 7 第 I 相試験・患者対象：議事録と通知書

実際の議事録 & 通知書	
リスク	1) 人に対して最初に投与される試験薬による予測できないリスクと試験手順による不便・不快感を考慮すると、対象者に対するリスクは最小限のリスクを超えます。 2) 標準治療がないがん患者を対象に、まだ安全性及び有効性が確立していない試験薬を投与することで生じる予測できないリスク及び試験手順による不便感を考慮すると、対象者におけるリスクは最小限のリスクを超えます。
ベネフィット	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、研究結果を通じて医学の発展への貢献など社会的ベネフィットがあります。
審査結果	研究参加で対象者に期待される直接的なベネフィットはなく、人に対して最初に投与される試験薬による予測できないリスク及び研究手順上の不便感を考慮すると、対象者に対するリスクは最小限のリスクを超えると判断します。研究計画が科学的に設計されており対象者が医学の発展への貢献を目的に研究に参加しようとするならば研究は進行できると判断します。

IRB 委員によるリスクとベネフィットの評価ですが (Table 7)、健康人を対象とする Phase I 試験と似た結果になります。IRB 議事録にリスクとベネフィット、そしてバランスを取る意見を記載するとしたら、このような形になります。ただ、A 薬の背景や疾病治療の現状によってリスクの記述がさらに多様に書かれることになると思います。

以上の内容を参考にクイズを出します (Table 8)。健康な成人を対象にした第 I 相試験においての対象者に対するベネフィットは何でしょうか？ここにア、イ、ウ、エ、と挙げましたが、①②③④⑤のうち、正しい組み合わせはどれでしょうか。(ここで、スタッフが事前に参加者全員に配布した押しボタン式の回答用アプリで、参加者全員が回答し、結果が電子的に集計される。)

はい、ありがとうございました。正解は、*** * です (正解は 438 頁を参照)。何人か、他の番号を選んだ方もおられましたね。

Table 8 第 I 相試験・健康人：Practice 1

健康な成人を対象にした第 I 相試験においての対象者に対するベネフィットは？
ア. 治験薬による治療効果 イ. スクリーニング検査による健康診断 ウ. 臨床試験参加についての謝礼金 エ. ベネフィットなし
①ア、イ、ウ ②ア、イ ③イ、ウ ④ア、ウ ⑤エ

3.3 第 II 相試験

次は、Phase II 試験です。Phase II 試験は、新薬の有効性と安全性を評価するための、制限された数の患者を対象とする試験です。薬物効果を確認し、適正用量の範囲および用法を評価します。例として、*** がんの Phase II 試験の IRB 委員の評価をみてみます (Table 9)。リスクについては、最小限のリスクを超えるものはありません。ベネフィットについてですが、「疾病改善効果」と「ベネフィットなし」については、この治療法のエビデンスによってはそのように評価できる場合がありますが、試験薬提供、検査・診療費支援、謝礼金などは直接的ベネフィットにはあたりません。

様々な研究パターンに対する IRB 委員の意見を集約すると、試験薬提供、検査・診療費支援、謝礼金の 3 つをベネフィットと評価する人が多いので、私が IRB 委員と関係者を教育する際には、「ベネフィットではない 3 点セット」と繰り返し言っています。

Table 9 第Ⅱ相試験・患者対象：実際のIRB委員の評価（どこが誤っているでしょうか？）

研究の名称	**がん患者に対してA療法の第Ⅱ相試験	
研究目的	**がん患者にA治療薬を投与した8週間の病勢コントロール率の評価	
研究背景	A療法は**がんを除外した他の種類のがんの治療薬として許可された薬だが、まだ**がんには許可されていない。	
実際の委員の評価事例		
リスク	ベネフィット	
<ul style="list-style-type: none"> “Aによって生じる予測できる副作用以外のリスクはない” 	<ul style="list-style-type: none"> “疾病改善効果” “試験薬 提供” “検査, 診療費支援” “謝礼金(交通費, 食費など)支給” “ベネフィットなし” 	

研究対象者が研究に参加するときに不便を含めてリスクと考えられるものは、A薬による副作用と研究手順による訪問・採血などの不便感です (Table 10)。患者を対象としており、標準治療を受けるとしたら試験薬を服用しないので、副作用はリスクということで合っています。また、採血による不便感と所要時間は通常診療行為と一致する場合と通常診療以外の研究手順による場合とがあり、通常診療行為と一致するのであれば研究による追加的リスクはなく、通常診療以外の研究手順によるのであれば追加的リスクだと思います。以上を総合的に判断すると、A薬による副作用だけでも最小限のリスクを超えるものと評価できます。

ベネフィットについては、まずは他の種類のがんに効果があることから薬物効果が期待できます。試験

Table 10 第Ⅱ相試験：リスクとベネフィットの評価

リスク評価		
リスク	Alternatives (研究に参加しなかった場合) との比較	潜在的リスク
Aによる副作用	薬物投与がなければ発生しない (標準治療を受ける)	Aによる予測できないリスク
標準診療に追加される研究手順による通院及び採血などの不便感	標準的診療	通常診療行為と一致するので追加的リスクなし
	追加手順あり	通常診療以外の研究手順による通院及び採血などの不便感

⇒リスクの総合的評価：「最小限のリスクを超える」

ベネフィット評価			
ベネフィット	評価	直接的ベネフィット	社会的ベネフィット
疾病改善効果 (薬物効果)	他の種類のがん患者への効果が確立している	YES	
試験薬 提供	試験手順	NO	
検査, 診療費支援	試験手順	NO	
謝礼金支給	治療手順に対する補償	NO	
新薬開発への貢献			YES

⇒ベネフィットの総合的評価：「直接的ベネフィットを期待できる」

Table 11 第Ⅱ相試験：議事録と通知書

実際の議事録 & 通知書	
リスク	**がんに患者に対してまだ安全性及び有効性の確立していないA療法により生じる予測できないリスクと試験手順による不快感などを考慮すると、対象者におけるリスクは最小限のリスクを超えます。
ベネフィット	**がんを除いた他の種類のがんでは既に疾病改善効果が確立しているため、**がんに患者に対しても疾病改善効果のような直接的ベネフィットが期待されます。
審査結果	**がんに患者に対してまだ安全性及び有効性の確立していないA療法により生じた予測できないリスクを考慮すると、対象者に対するリスクは最小限のリスクを超えますが、疾病改善効果など期待される直接的ベネフィットがそのリスクを上回ると判断します。

薬の提供、検査・診療費支援、謝礼金などはベネフィットとはいえません。疾病改善効果のような治療ベネフィットなどの直接的ベネフィットが期待でき、新薬開発という社会的ベネフィットもあるように思われます。

実際のIRB議事録ではリスクとベネフィットを記述しなければなりません (Table 11)。つまりリスクが大きい、期待できるベネフィットがそのリスクを上回る場合には研究を承認できるという論理になります。もしもリスクが大きく期待できるベネフィットがそれより小さいのであれば、その点をIRB会議で論議しなければいけません。

ここでまたクイズをしてみましょう (Table 12)。

がんにに対してはまだ許可を得てないが、他のがんには既に市販されている医薬品を、がんに患者へ投与するA療法の第Ⅱ相試験で、対象者のリスクについて最も正しく説明したのはどれでしょうか？①②③のうち、正しいものを選んでください。もちろん、場合によって異なると思いますが、ここでは最も典型的な、理論上正しいと思われる回答を選んでみてください。(Practice 1と同様に、押しボタン式の回答用アプリで、参加者全員が回答し、結果が電子的に集計される。)

はい、ありがとうございました。正解は、****です (正解は438頁を参照)。今回のほうが、他の番号を選んだ方が多かったですね。確かに、第Ⅱ相試験の場合には、様々な場合が想定されますし、私たちのIRBでも委員の意見は様々です。

3.4 第Ⅲ相試験

それでは次には、Phase Ⅲ試験について考えてみましょう。Phase Ⅲ試験は、試験薬がどれほど効果が

Table 12 第Ⅱ相試験：Practice 2

<p>**がんにはまだ許可を得てないが、他のがんには既に市販されている医薬品を**がんに患者へ投与するA療法の第Ⅱ相試験で、対象者のリスクについて最も正しく説明したのはどれでしょうか？ (※A療法は〇〇がんに許可された治療法である)</p>
<p>①A療法は**がんに患者の治療には許可されていないが実際の臨床環境で使用されている療法なので、最小限のリスク以下である。</p>
<p>②A療法は〇〇がんに治療に許可されている療法なので**がんに患者に対しても最小限のリスク以下である。</p>
<p>③A療法は〇〇がんに治療には許可された療法だが、**がんに治療療法ではまだ安全性及び有効性が確立していないので最小限のリスクを超える。</p>

Table 13 第Ⅲ相試験・プラセボ対照：実際のIRB委員の評価（どこが誤っているでしょうか？）

研究の名称	***患者を対象にA薬の有効性及び安全性を評価するための第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験	
研究目的	肺活量 (FVC) の範囲減少又はすべての原因により死亡が確認された無進行生存 (PFS) についてAの効果の評価	
研究背景	被験薬：A 対照薬：プラセボ	
実際の委員の評価事例		
リスク	ベネフィット	
<ul style="list-style-type: none"> “Aによって生じる予測できる副作用” “プラセボ群の場合、治療機会を逃す” “効果が無い場合、疾病悪化可能性” 	<ul style="list-style-type: none"> “疾病改善効果” “試験薬 提供” “検査、診療費支援” “謝礼金 (交通費、食費など) 支給” “ベネフィットなし” 	

あるかを確認した後に、最終的な有効性について、多数の患者を対象にした試験を実施することによって、資料を収集して、統計学的な検証をするものです。この事例はプラセボ群を対照としたPhaseⅢ試験のリスクとベネフィットの評価ということになります (Table 13)。

色々な形でリスクが記述されていますね。まず、どのような個々のリスクがあるかを検討する必要があります。しかし次に、個々のリスクを検討するだけではなく、検討されたリスクを総合すると、最小限のリスク以下なのか、それを超えるのか、について判断しないといけません。ここに挙げた委員の評価では、それが述べられていません。

一方、ベネフィットについてはどうでしょうか。まず、どのような直接的なベネフィットがあるかについて把握することから始めます。疾病改善効果のような直接的ベネフィットも、第Ⅲ相試験の場合には、あると考える委員が多いです。しかし、ベネフィットなしという意見もあります。また、ここでもやはり、試験薬提供、検査・診療費支援、謝礼金という意見もありました。

IRB委員が評価したリスクを整理し直すと (Table 14)、副作用、治療機会を逃がす可能性、効果がない場合の疾病悪化の可能性などが挙げられています。標準治療を受けるとしたら試験薬を服用しなかったと考えられるので、副作用はリスクということで合っています。プラセボ群に割り付けられた場合に治療機会を逃がす可能性も、効果がない場合の疾病悪化も、標準治療を受ける際には起こらないことでありリスクで合っています。リスクを総合的に判断するとA薬による副作用以外にも、治療機会を逃がす可能性や効果がない場合の疾病悪化の可能性についても最小限のリスクを超えるのではないかと判断されます。

ベネフィットについては、まず薬物効果は、通常PhaseⅠ試験とPhaseⅡ試験の結果に基づいているので、期待できます。試験薬提供、検査・診療費支援、謝礼金は試験手順であり、金銭的な価値があるとしてもベネフィットにはあたりません。疾病改善効果のような治療ベネフィットなどの直接的ベネフィットが期待でき、新薬開発という社会的ベネフィットもあるように考えられます。

実際のIRB議事録では、リスクとベネフィットを記述してあり (Table 15)、バランスのとれた意見です。安全性および有効性が確立していない試験薬の投与によって発生する予測できないリスクと、治療効果がない場合には他の治療機会を逃がすことによる疾病悪化の可能性などを考慮すると、研究対象者にとっての追加的なリスクは最小限のリスクを超えるが、疾病改善効果のように期待できる直接的ベネフィットがそのリスクより高いと判断します。すなわち、リスクが大きいが期待できるベネフィットがそのリスクを上回る場合は研究を承認できるという論理になります。

Table 14 第Ⅲ相試験（プラセボ対照）：リスクとベネフィットの評価

リスク評価		
リスク	Alternatives（研究に参加しなかった場合）との比較	潜在的リスク
Aによる副作用	薬物投与がなければ発生しない（標準治療を受ける）	Aによる予測できないリスク
プラセボ群に割り付けられた場合のリスク（治療機会を逃す可能性）	標準的診療	他の治療（標準治療）の機会を逃すことによる疾病悪化の可能性
試験薬に効果が無い場合、疾病悪化の可能性	標準的診療	

⇒リスクの総合的評価：「最小限のリスクを超える」

ベネフィット評価			
ベネフィット	評価	直接的ベネフィット	社会的ベネフィット
疾病改善効果（薬物効果）	以前に第Ⅱ相試験において有効性が確認されている。	YES	
試験薬 提供	試験手順	NO	
検査、診療費支援	試験手順	NO	
謝礼金支給	治験手順に対する補償	NO	
新薬開発への貢献			YES

⇒ベネフィットの総合的評価：「直接的ベネフィットを期待できる」

Table 15 第Ⅲ相試験（プラセボ対照）：議事録と通知書

実際の議事録&通知書	
リスク	***症にまだ安全性及び有効性が確立していない治験薬の投与により生じる予測できないリスクがあり、治療効果がない場合には（被験群、対照群全部）他の治療機会を逃がすことによる疾病悪化可能性などを考慮すると、対象者におけるリスクは最小限のリスクを超えるものと判断します。
ベネフィット	***症の改善効果のような直接的ベネフィットが期待されます。
審査結果	***症に対してまだ安全性及び有効性が確立していない試験薬の投与により生じる予測できないリスク及び治療効果がない場合（試験群、偽薬群全部）他の治療機会を逃がすことによる疾病悪化可能性などを考慮すると、対象者におけるリスクは最小限のリスクを超えるが、疾病改善効果のような直接的ベネフィットがそのリスクよりを上回ると判断します。

3.5 第Ⅳ相試験

次は、PhaseⅣ試験です。PhaseⅢ試験までが終了し市販承認を得た後に行われる試験です。事例の中でIRB委員が提示したリスクは（Table 16）、A薬のすでに知られている副作用と効果が少ない場合の症状悪化ですが、どのようなリスクがあるかを検討する内容であり、次に検討されたリスクが最小限のリスク以下なのか、それをを超えるものかを判断しないとはいけません、それが無いのがわかります。

一方、ベネフィットは、まずどのような直接的ベネフィットがあるかを把握します。疾病改善効果のよ

Table 16 第IV試験：実際のIRB委員の評価（どこが誤っているでしょうか？）

研究の名称	***患者を対象にA薬の有効性と安全性を評価するための多施設共同，介入，第IV相試験	
研究目的	8週間でA薬の投与後，痛みの程度の減少効果を確認して，臨床的に留意すべき有害事象があるかを確認する	
実際の委員の評価事例		
リスク	ベネフィット	
<ul style="list-style-type: none"> “Aによって生じる予測できる副作用” “効果が僅かである場合の症状悪化” 	<ul style="list-style-type: none"> “疾病改善効果” “試験薬提供” “検査，診療費支援” “謝礼金（交通費，食費など）支給” “ベネフィットなし” 	

うな直接的ベネフィットもありますが，ベネフィットなしという意見や，やはり試験薬提供，検査・診療費支援，謝礼金という意見もありました。

IRB委員が評価したリスクを整理し直すと（Table 17），A薬による副作用，効果が少ない場合の疾病悪化の可能性があります。Aは既に標準治療になっているため，研究対象者は研究に参加しなくても通常診療においてA薬または類似の薬物治療を受ける可能性があり，A薬の副作用はすでに知られている内容なので，未知の副作用が明らかになるとしてもそれは観察研究と同様であり，研究によって追加されるリスクではないと考えられます。効果が少ない場合の疾病悪化も，すでに知られている範囲のことなので，リ

Table 17 第IV相試験：リスクとベネフィットの評価

リスク評価		
リスク	Alternatives（研究に参加しなかった場合）との比較	潜在的リスク
A薬による副作用	標準治療＝A薬	Aによる予測できる副作用
試験薬に効果が無い場合，疾病悪化の可能性		

⇒リスクの総合的評価：「最小限のリスクを超えない」

ベネフィット評価			
ベネフィット	評価	直接的ベネフィット	社会的ベネフィット
疾病改善効果（薬物効果）	既に知られている効果による疾病改善は研究参加によって得られる治療上のベネフィットとは言えない。	NO	
試験薬 提供	試験参加により通常診療よりも費用負担が低減されるが，試験による直接的ベネフィットとは言えない。	NO	
検査，診療費支援	試験手順	NO	
臨床的に有用な情報を収集			YES

⇒ベネフィットの総合的評価：「直接的ベネフィットなし」

Table 18 第Ⅳ相試験：議事録と通知書

実際の議事録 & 通知書	
リスク	すでに市販されたAを許可範囲内で投与するため、Aの既に知られた副作用以外に追加となるリスクは無いと考えられ、対象者に対するリスクは最小限のリスク以下と判断します。
ベネフィット	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、研究結果から今後有用な研究情報の提供など社会的ベネフィットが期待されます。
審査結果	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、すでに市販されたAを許可範囲内で投与するのでAの既知の副作用以外に加えられるリスクは最小限のリスク以下であり、自由意思による同意を得られるとしたら、本研究を進行する価値があると判断します。

リスクは低いとみます。したがって、研究対象者の研究参加によるリスクは少なく、総合的に最小限のリスクを超えない、と判断します。

ベネフィットについては、Phase IV試験であれば薬物効果はあるということがわかっている、それが前提で行うものなので、研究参加で得られる追加的な治療上のベネフィットではありません。効果がある薬なので研究に参加して得られるベネフィットともいえる場合もあります。もしそうであれば、この研究はリスクがほぼない、ベネフィットだけがある研究ということで、リスクとベネフィットのバランスをみると人々に参加を薦めるべき研究だと思います。すなわち、基本的には、既に知られている薬物効果による疾病改善は研究参加によって得られる治療ベネフィットとは言えない、としています。異なる考えもあり得る内容です。疾患の背景や、試験薬のそれまでに得られている情報次第、ということです。

試験薬提供、検査・診療費支援、謝礼金は試験手順であり、金銭的な価値があるとしてもベネフィットにはあたりません。社会的ベネフィットはありますが、直接的ベネフィットはないと思います。

IRB議事録では (Table 18)、リスクが低くベネフィットもなしと記述するだけでなく、情報に基づく研究対象者の同意を得ることで正当とされる、という論理になると思います。研究パターンによってリスクとベネフィットのバランスを取るための表現が少し違うことにお気づきの方もいるかと思いますが、本日例にした審査結果において、Phase III試験の場合はベネフィットがありリスクも高いという文章で承認意見を作成するのは難しいですが、リスクは高いがベネフィットがそれを正当化できるという表現で承認意見を作成することができます。Phase IV試験の場合は、リスクが低くベネフィットもなしという表現よりは、リスクレベルが低いということに基づき文章の配置を変えて、研究対象者の同意を得られるならば、承認意見を作成することができます。承認か非承認かにより、また、リスクとベネフィットの配置をどうするかによって文章の作り方の違いがあることを確認してください。

このパターンについては、人体から取得した試料や情報についての研究でも似たものになります。

それではまた、クイズをやってみましょう (Table 19)。**病患者を対象として、A薬の評価を行うための第Ⅳ相試験において、対象者に対するベネフィットは何でしょうか？ここにア、イ、ウ、エ、

Table 19 第Ⅳ相試験：Practice 3

<p>**病患者を対象にA薬を評価するための第Ⅳ相試験において対象者に対するベネフィット(直接的ベネフィット)は？</p>
<p>ア. 試験薬による治療効果 期待 イ. 試験薬 提供 ウ. 研究目的で実施した診療/検査費用の支援 エ. ベネフィットなし</p>
<p>①ア、イ、ウ ②ア、イ ③イ、ウ ④ア、ウ ⑤エ</p>

と挙げましたが、①②③④⑤のうち、正しい組み合わせはどれでしょうか。(ここでも同様に、押しボタン式の回答用アプリで、参加者全員が回答し、結果が電子的に集計される。)

はい、ありがとうございました。正解は、****です(正解は438頁を参照)。今回もまた、違う番号を回答した方がおられました。

3.6 人体から取得した試料を用いる研究

さて、以上で、臨床試験の第I相から第IV相まで、リスクとベネフィットをどうやって評価するか、ということを考えてきました。

では最後に、臨床試験ではなくて、人体から取得した試料や情報を用いる研究について考えてみたいと思います。まず、人体試料を用いる研究によくあるパターンですが、採血を実施して分析するという研究を例に挙げます (Table 20)。今回の事例は、研究対象者から約10 ml以上の血液を1回採取するという手順の研究です。リスクの評価で一番重要なのは人体から取得した試料の保管と活用の程度で、個人情報の漏えいのリスクです。二番目は採血による不快感とリスクで、どれほど侵襲的な行為が行われるかということです。また、少量の採血なので最小限のリスク以下という意見もありました。ベネフィットは、検査費支援のような意見もありましたがベネフィットにはあたらない項目です。臨床的に有用な情報の収集は社会的ベネフィットです。直接的ベネフィットがある、という意見はありませんでした。

個人情報の漏えいのリスクは、こうした種類の研究においてだけ問題になるものではありません。どんな研究であっても、すべての研究においてその保護の手段が適切であるかを確認しなければいけない重要な評価項目であり、研究対象者が研究に参加していなければ起こらない問題なので、リスクにあたります。

また、通常、採血によるリスクは採血量と回数によって評価が異なりますが、10 mlを1回採血する程度だと最小限のリスク以下とみなすことができます (Table 21)。1週間に2回40 cc採血するのとエックス線を2回撮影するので、医療の専門家ではない人たちがどちらか1つを選ぶとしたらどちらを選択するでしょうか。思ったより多くの人が採血よりエックス線2回撮影を選択しており、エックス線のリスクは目にみえませんが、そのリスクレベルを評価する際は最小限のリスクを超えと言えます。参考として、サムスンソウル病院では採血研究は、迅速審査の基準のカテゴリー2にあてはまります。迅速審査の基準とはリスクレベルが最小限以下という意味です。

一方、研究対象者が研究に参加する際に受けるベネフィットとは、臨床的に有用な情報が得られるという社会的ベネフィットはありますが、直接的ベネフィットはなし、と評価することになります。

IRB議事録では (Table 22)、リスクとベネフィットを記述しバランスが合うかを総合的に判断しました。Phase IV試験と同じ論理で記述していることがわかります。

Table 20 人体から取得した試料を用いる研究：実際のIRB委員の評価(どこが誤っているのでしょうか?)

研究の名称	**病治療のための血小板研究 (約10 ml)	
研究目的	**治療薬を服用している**病患者の血小板変化を研究し、患者個人に合う**剤を事前に把握できる**治療薬の治療反応を予測し、**症状を反映するバイオマーカーを開発しようとする。	
実際の委員の評価事例		
リスク	ベネフィット	
<ul style="list-style-type: none"> “個人情報の漏えいのリスク” “採血によるリスク” “少量採血なので最小限のリスク以下” 	<ul style="list-style-type: none"> “検査費支援” “臨床的に有用な情報の収集” 	

Table 21 人体から取得した試料を用いる研究：リスクとベネフィットの評価

リスク評価		
リスク	Alternatives (研究に参加しなかった場合) との比較	潜在的リスク
個人情報漏えいのリスク	追加の手順なし (個人情報の保護対策 用意)	1) 個人情報の保護対策が適切に講じられ、個人情報の漏えいのリスクが高くない。 2) 個人情報の保護対策が適切でなく、個人情報の漏えいのリスクがある。
採血によるリスク	追加の手順なし (一般治療過程での採血)	採血による危険 (痛み, 感染など) (ただし, 採血量が10ml程度の少量で最小限のリスク以下と判断)

⇒リスクの総合的評価：「最小限のリスクを超えない」

ベネフィット評価			
ベネフィット	評価	直接的ベネフィット	社会的ベネフィット
検査費支援	試験手順	NO	
臨床的に有用な情報を収集			YES

⇒ベネフィットの総合的評価：「直接的ベネフィットなし」

Table 22 人体から取得した試料を用いる研究：議事録と通知書

実際の議事録 & 通知書	
リスク	採血量が10 mlの少量であり、対象者の個人情報保護が適切に準備されて、対象者の個人情報の漏えいのリスクが少ないので、対象者におけるリスクは最小限のリスク以下と判断します。
ベネフィット	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、研究結果から今後有用な臨床情報の提供など社会的ベネフィットが期待されます。
審査結果	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、採血量が少量で対象者の個人情報保護が適切に準備されているので、対象者におけるリスクは最小限以下と判断し、本研究を進行する価値があると判断します。

3.7 既存情報（診療記録）を用いた研究（後ろ向き研究）

最後に、観察研究で診療記録を後ろ向きに検討する研究の事例です (Table 23)。個人情報に対する対策がよく整っているか、が最初に確認すべき条件であり、それが前提の上で迅速審査基準のカテゴリー5に値するほどリスクレベルが高くないと判断できます。ベネフィットは社会的ベネフィットが期待できますが、直接的ベネフィットはないようにみえます。

IRB議事録はリスクとベネフィットを記述しており、バランスが合うかを総合的に判断します (Table 24)。Phase IV試験と同じ論理で記述していることがわかります。通常このような場合はIRBが同意取得の免除を承認してくれますが、未来に向かって記録される患者の情報についても収集する場合には、後ろ向き研究だから同意を取得しなくてもよい、と簡単に考えないように、と案内しています。同意が免除さ

Table 23 既存情報（診療記録）を用いる研究（後ろ向き研究）：実際のIRB委員の評価（どこが誤っているでしょうか？）

研究の名称	国内***病患者の〇〇〇症状分析 多施設、後ろ向き研究	
研究目的	薬物使用パターンによって多様な臨床症状が生じられる運動合併症に関して韓国人の***病患者の〇〇〇症状の発現率と特徴を分析する。	
研究方法	2003年1月から2012年12月まで本院で***病と診断された患者の診療記録を後ろ向きに分析	
実際委員の評価事例		
リスク	ベネフィット	
● “なし”	● “なし”	
委員による評価の問題点		
リスク	迅速審査の場合、最小限のリスクを超えるかどうか、又はベネフィットがあるかどうかに関する評価がほとんどない。	
ベネフィット		

Table 24 既存情報（診療記録）を用いる研究（後ろ向き研究）：議事録と通知書

実際の議事録&通知書	
リスク	***病と診断された患者の診療記録を後ろ向きに分析し研究対象者の個人情報収集されないため、対象者に加えられるリスクは最小限のリスク以下と判断します。
ベネフィット	対象者に期待される直接的ベネフィットはないが、研究結果から得られる有用な臨床情報が提供する社会的ベネフィットが期待されます。
審査結果	本研究は2003年1月から2012年12月まで本院で***病と診断された患者の診療記録を後ろ向きに分析する研究で、 対象者に期待される直接的ベネフィットはないが 、加えられるリスクは最小限のリスク以下で、 対象者の個人情報保護が適切に用意されていれば本研究を進行する価値があると判断します。 (本研究は2003年1月から2012年12月まで本院で***病と診断された患者の診療記録を後ろ向きに分析する研究で、迅速審査要件Category5に該当します)

れるのは、本来は研究計画が承認された時点までに既に記録されている情報までであるべきです。ただし、未来に向かってこれから診療を受ける患者の情報も利用する場合には、その情報が診療目的で記録された後に、研究目的で収集する、という手順が明確になっていないと、後ろ向き研究とは言えないこととなります。

4. まとめ

リスクがベネフィットより相当に大きい場合には、その研究は承認できません。研究対象者に対するリスクを最小化し、ベネフィットを最大化する、というベルモント・レポートの善行の原則を再度思い出してください (Fig. 1)。

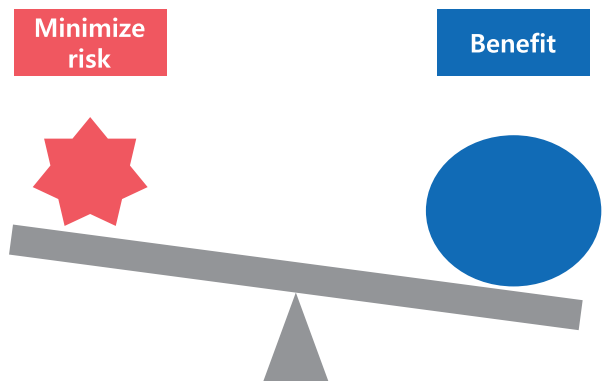
IRB委員、研究者、そしてスポンサーの方たちが、本日紹介した研究パターンによるリスクとベネフィットをよく理解することが重要です。今日の発表はリスクとベネフィットの評価に着目してシンプルな形に整理したのですが、実際のIRB審査では、もっといろいろな要素があって、複雑な問題を議論しなけれ



ばならないものも多いでしょう。

今回のようなトレーニングによって、個々のリスク、個々のベネフィットの評価、そしてそれらを総合的に評価するという事、その際に何を基準にするのか、そして最後にどのように判断して、それを議事録に残すのか、ということの手順を、IRB委員、事務局で身につけることができるようにするために、参考にしていただければ、と思います。

Fig. 1 Balancing risks and benefit



文 献

- 1) Westra AE, De Beaufort ID. The merits of procedure-level risk-benefit assessment. *IRB*. 2011 Sep-Oct; 33(5): 7-13.
- 2) The Belmont Report. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979.

P.427の解答

正解は「⑤エ. ベネフィットなし」

P.429の解答

正解は「③A療法は〇〇がんの治療には許可された療法だが、**がん治療療法ではまだ安全性および有効性が確立していないので最小限のリスクを超える。」

P.433～434の解答

正解は「⑤エ. ベネフィットなし」