

第2部：IRB委員からみる審査結果の選択と基準： 承認、条件付承認、保留をどう選択するか

Part 2: Standardization of voting options in IRBs:
 Approved, minor revision required, and not approved

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

1. 採決に関する一般的な考え方

第2部はIRB (institutional review board) 審査結果をどのように決めるかという内容です。三星（サムスン）ソウル病院では、IRB委員ごとに審査結果を導く考え方が違っていたり、IRBパネルが10個あってそれらの中でも審査結果を決定する基準がそれぞれ違っていたので、信頼できる一致した基準を持ったほうがよいというきっかけで、教育をするようになりました。

IRB会議で審査を行うという形は日本も同じですが、IRB委員には科学の非専門家の委員が必ず一人はいて、採決は出席者の過半数によって決定します。日本は全会一致が原則、どうしても一致できない場合には多数決、ということですね。本来はIRB委員のすべての意見を尊重すべきですが、稀に、委員長が委員に意見を述べる機会を十分に与えないままに承認を決めて、IRB委員はそれに従うという形で運用されている委員会があります。IRB委員長は、委員の意見をもとにして採決によって決めるのが一番よい方法であり、そのためにはIRB委員がvotingの基準を理解できるように教育する必要があります。Votingには5つの選択肢があり、ICH-GCPとほぼ同



左：Hyunin Cho, 右：Younjin Rhee (通訳)



じです。また、韓国と日本の vote options を比較してみると、用語は少し異なる部分がありますが、意味はほぼ同じです。

2. 審査基準を明らかにする

IRB 委員がきちんと理解せずに審査を行うことによる判定のばらつきを減らすために均一な審査基準を適用する必要がある、この教育を行うようになりました (Table 1)。サムスン病院は AAHRPP (被験者保護プログラム認証機構) の認証を取得していますが、AAHRPP の基準に従えば、「承認」と「条件付き承認/修正の上で承認」は明確に区別されます (Table 2)。「承認」は、そのまま承認です。韓国では「是正」といいますが、日本での「修正の上承認」の場合には、「A を B に修正してください」「A を削除/追加してください」「A 書類を本委員会に提出してください」というような簡単な修正事項であれば、その修正結果に対して迅速審査を行うことも可能です。「修正の上で承認」は、研究者に対してはこれだけ修正すれば研究を開始できるという指示になります。

これに対して、韓国では「補完」といいますが、日本での「保留」と同じですね。この場合には、具体的な条件を付けてそれに対応できれば承認できる、という指示を出すことができないので、再び対面による会議を行い、再審査する必要がある、実質的には非承認と同じような意味になります。

Table 1 なぜ審査決定の基準を IRB 委員と研究者に教育するようになったか？

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 均一な審査基準の適用 <ul style="list-style-type: none"> — AAHRPP 認証 — IRB パネル間の審査判定差を減らす 2. 研究者の満足度向上 <ul style="list-style-type: none"> — IRB 審査手順の理解 — 課題の承認までの IRB 審査期間を減らす |
|--|

Table 2 AAHRPP基準 – Element II.2.E

「条件付承認（修正の上で承認）」

When the IRB or EC grants contingent approval, the IRB or EC should provide the researcher specific modifications required to secure approval. For example, “Participants must be 18 years or older.” (IRB/ECが「条件付承認」という決定を下した場合、IRBは承認の要件となる具体的な修正事項を提示しなければならない。例えば「対象者は18歳以上でなければならない」など.)

「保留」

The IRB or EC should not grant approval contingent upon clarifications or modifications directly relevant to the determinations required of the IRB under the regulations. Such requests include: “Explain why participants younger than 18 years of age will be allowed to participate,” “Provide additional justification for the use of placebo,” (IRB/ECは、次のような場合には、「承認」又は「条件付承認」という決定をしないほうがよい。例えば「何故18歳以下の小児が対象者として本研究に参加しなければならないのか説明してください。」「プラセボ対照とすることの正当性を示してください。」)

AAHRPP基準より

3. サムスンソウル病院での審査状況

新しいプロトコルを審査する際に、「承認」／「修正の上で承認」と「保留」／「却下」との比率はどれくらいになるのでしょうか。サムスンソウル病院では「承認」と「修正した上で承認」を合わせて約70%になります (Fig. 1)。サムスンソウル病院のシステムを使用している他の50機関の統計をみると80%です。そのように差がある理由には、サムスンソウル病院は大きいので質の低い試験が多いのではないかということも考えられますし、審査が厳しいということも考えられます。IRB委員が努力し具体的に修正を提示すれば、「保留」も「修正した上で承認」になるかもしれません。サムスンソウル病院では6つのパネルの判定結果において、この比率に差があり、あるパネルではほとんどが「承認」になっていますが、あるパネルでは「修正の上で承認」が多い結果になっています (Fig. 1)。左が2016年で右が2017年ですが、このよう

Fig. 1 三星ソウル病院IRBsでの承認／修正した上での承認の判定比率（新規審査）

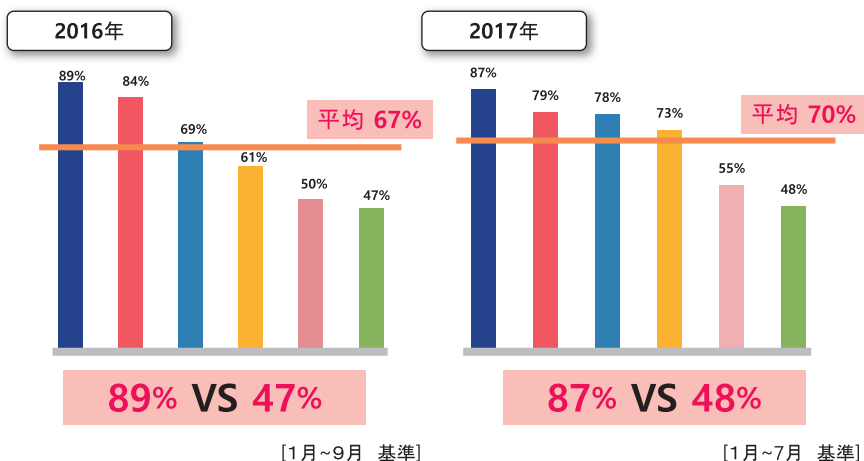
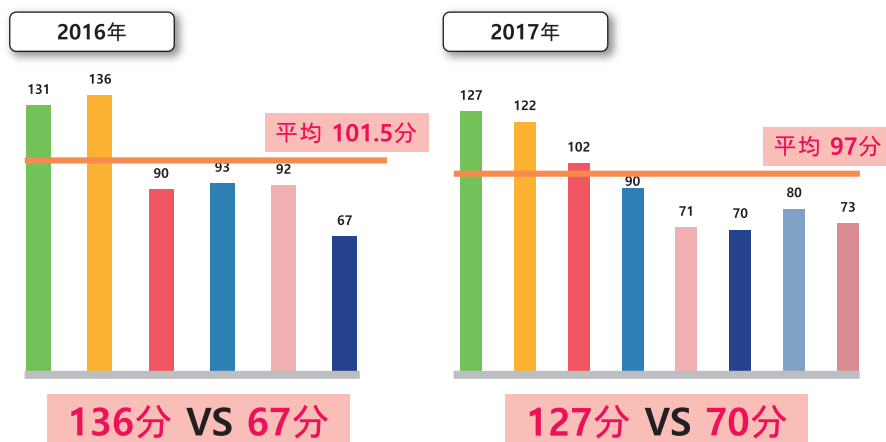


Fig. 2 三星ソウル病院IRBsでの対面会議所用時間（中間報告Panel除外）



にIRBパネル間に差があることがわかったので、すべてのIRB委員に報告して、どのようにしたらその差を減らすことができるかを考えながら続けて教育した結果、少しですが差が減りました。

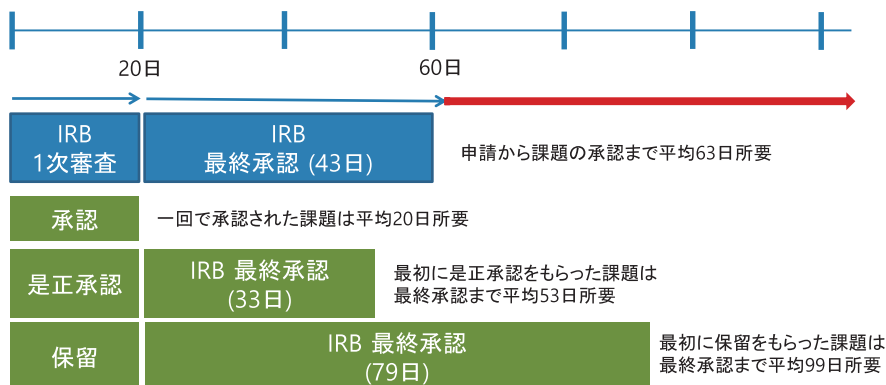
サムスンソウル病院では事前審査はありませんが、新しいプロトコルを対面会議で審査するのにどのくらいの時間がかかるか、についても比べてみました (Fig. 2)。また、一次審査を行ってから結果が出るまでに20日くらいかかりました。2016年、2017年の集計をお示しします (Fig. 3, 4)。

例えばこれは平均ではありますが、1日に書類を申請すると21日には結果が研究者に通知されます。短期間なのでよいと思っていましたが、研究者の立場からみると結果よりも最終的に承認されるまでの時間

Fig. 3 三星ソウル病院IRBsでの1次審査結果が出るまでの所要日（2016年）

1次審査結果が出るまでの所要日 (三星ソウル病院 2016年 1~6月)

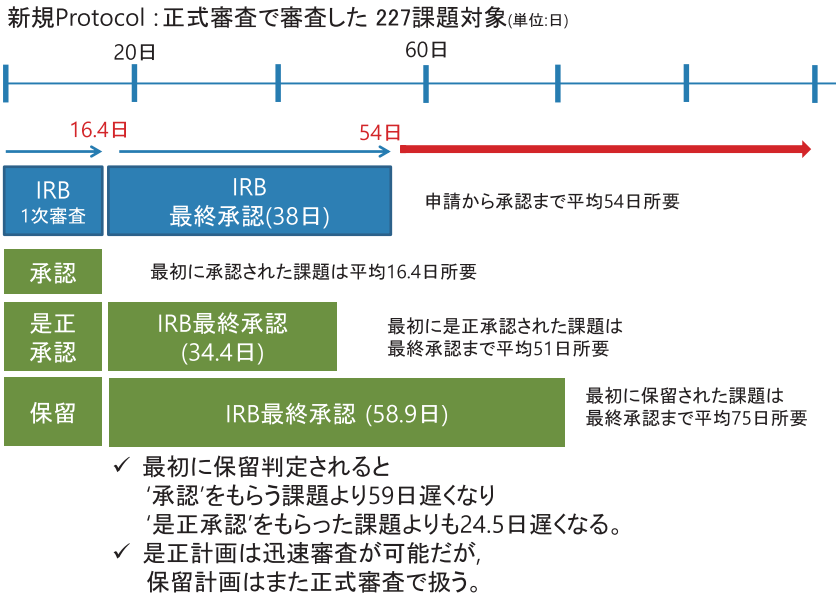
新規Protocol：正式審査で審査した 221課題対象(単位:日)



- ✓ 最初に保留判定をもらったら
'承認'された課題より79日遅くなり
'是正承認'された課題よりも46日遅くなる。
- ✓ 是正計画は迅速審査が可能だが、
保留計画はまた正式審査で扱う。

Fig. 4 三星ソウル病院IRBsでの1次審査結果が出るまでの所要日 (2017年)

1次審査結果が出るまでの所要日 (三星ソウル病院 2017年 1~6月)



を短くしてほしいと希望しています。研究者が承認を得るまでには約60日かかります。IRB委員にも研究者にもこの内容を知らせることが重要です。つまり、きちんとした書類を提出すると平均20日で承認されますが、「保留」の場合は最初の審査の結果で付けられた条件に対応して修正し、何度もの再審査の過程を経て承認までに80日くらいという長い期間が必要になる場合もあります。「保留」になりそうなのでも、具体的に修正すべき事項を示して、次の機会には研究者がきちんと修正をして承認を得られるようにしなければならないのがIRB委員の役割ではないかと思います。

また、研究者はきちんとした書類を揃え、リスクとベネフィットを考えながら、さらに被験者の保護のためにどのような対策をするかを記載して提出すると、その分承認までの期間を短くすることができます。

4. 実例演習

ここでクイズです。「AをBに修正してください」「Aを削除/追加してください」「A書類を本委員会に提出してください」などの単純・マイナーな指摘であれば「修正の上で承認」となり、「Aに対する正当性・妥当性を説明してください」などのメジャーな指摘がある場合は「保留」になります。

これから出すCaseについて、以下のどれになるか、アプリで結果を選んでください。

- ①承認
- ②修正の上で承認
- ③保留
- ④却下

まず、Case 1の場合 (Table 3) に審査結果がどうなるかを①~④から選んでください。

既に明らかにされている基準があれば**** (ア) にできる内容なので、これが正解です。**** (イ)



にした委員もいました。****(ウ)にした委員もいて、驚きました。(正解は448頁を参照.)

次にCase 2の場合を考えてください (Table 4).

私が期待した正解は****(ア)です。これらは人によって考え方が違うかもしれません。つまり、IRB委員会ごとに判断が異なることがあるということです。サムスンソウル病院のIRB委員会での実際の結果は、これも****(イ)とした委員がいて、驚きました。(正解は448頁を参照.) 教育の際に他のIRBパネルにそのことを伝えたらIRB委員たちも驚いており、やはり教育の必要性を感じました。

Case 3はどうでしょうか (Table 5).

期待していた正解は****(ア)です。サムスンソウル病院のIRB委員会では****(イ)とされ、これも驚いたケースの1つでした。(正解は448頁を参照.)

以上、今から考えると審査結果をどうやって出したらよいか理解していない委員が多かったことがよくわかりますが、私が審査結果についての教育を始めた理由について、お話しさせていただきました。

Table 3 三星ソウル病院IRBsでの審査結果：Case 1

<p>1. 신청서II 기재된 내용에 따르면 교통비를 지급하는 것으로 보입니다. 해당 내용에 대한 확인 및 답변이라며 <u>교통비 지급예정일 경우 관련 사항(지급비용, 지급방법)을 동의서에 명확히 기재해 주시기 바랍니다.</u>(<u>交通費支給に関する事柄「支給費用、支給方法」を同意書に明確に記載してください。</u>)</p> <p>2. 동의서 22p: '귀하는 담당의사에게 치료비에 대한 재정적인 보상 요청서를 제출하셔야 합니다'로 기술되어 있습니다. 대상자 편의를 고려하여 보상요청서 양식을 구비하시어 대상자에게 제공해 주시거나 해당 양식을 제공받을 수 있는 방법에 대한 안내를 추가 기술해 주시기 바랍니다. 만약 구두로 치료비 요청 가능할 경우, 해당 내용을 함께 기재바랍니다.(<u>補償の概要書を対象者に提供するあるいはその様式が提供される方法の説明を加えてください。</u>)</p>
--

Table 4 三星ソウル病院IRBsでの審査結果：Case 2

[동의서]

1.2P(2항, 목적): ‘~목적은 직장결장암 치료에 대해 FOLFIRI(~) 표준 용법을 투여 받는 것이 더 나은지 아니면 FOLFIRI 표준용법을 시험약인 ***과 병용하여 투여 받는 것이 더 나은지 아니면 파클리탁셀 치료를 단독으로 받는 것이 더 나은지 여부를 알아 보는 것입니다. 로 기재되어 있습니다. 파클리탁셀 투여에 대한 내용은 오기로 보입니다. 해당 내용을 확인해 주시고 파클리탁셀 단독 투여에 대한 내용을 삭제해 주시기 바랍니다.(*** と関係のない内容が記載されています。内容を確認して不必要な内容だったら内容を削除してください。)

2.17P(16항, 기밀유지): ‘~ 미국 식약청(US FDA)이 귀하의 신원 확인이 가능한 개인 정보가 포함된 기록을 복사하고자 할 수 있습니다. 이러한 경우, 기록을 복사하기 전에 귀하에게 알려 드릴 것이지만~ 별도의 동의서는 받지 않을 수 있습니다.’로 기재되어 있습니다. 관련법상 본인 이외의 의무기록 복사는 불가능합니다. 복사에 대한 내용은 삭제 바랍니다.(関連法上、本人以外の人が診療記録をコピーするのは不可能です。コピーに関する内容を削除してください。)

Table 5 三星ソウル病院IRBsでの審査結果：Case 3

1.진행성 비소세포암 환자를 대상으로 A과 M의 병용투여에 대한 3상 연구가 이미 진행중인 상황에서 동일질환에서 해당 병용요법에 대해 안전성과 내약성을 보고자 하는 1상 연구를 진행하려는 사유가 무엇인지 명확하지 않습니다. 이미 3상 연구를 진행하고 있음에도 불구하고 다시 1상으로 연구를 진행하고자 하는 사유에 대하여 연구자의 소명바랍니다.(既に第3相の研究が進められているにもかかわらず再び第1相の研究を進める理由について説明してください。)

2.[모든 동의서]

1)동의서에 ‘치료단계’, ‘치료군’, ‘치료기간’ 등 ‘치료’로 기재된 부분이 있습니다. 이는 대상자들이 ‘연구’를 ‘치료’로 오인할 수 있으므로 시험요법에 관한 부분이 ‘치료’로 기재된 부분은 ‘시험단계’, ‘시험군’, ‘임상시험 기간’ 등으로 수정하여 주시기 바랍니다.(治療と書かれた用語を治験段階、治験群、治験期間などに修正してください。)

2)영문으로 기재된 부분은 대상자의 이해를 돕기 위하여 국문을 함께 병기(英文で書かれている部分は対象者が理解し易くするために韓国語を併記してください)하여 주시기 바랍니다.

3.[Main 동의서]

1)동의서 2페이지: M과 ‘트***의 병용투여 뿐만 아니라 각각의 시험약을 자체도 비소세포 폐암에서 아직 식약처의 승인을 받지 않았음을 명확히 하시기 바랍니다.

2)동의서 27페이지: ‘귀하는 임상시험 담당의사가 보유한 귀하의 시험 자료를 확인하고 귀하 자료의 오류를 정정할 권리를 보유할 수 있습니다.’로 기재되어 있는데, 대상자가 본인의 시험자료를 언제든지 열람할 수 있는지, 시험이 종료된 후에 열람할 수 있는지에 대하여 명확히 기재하여 주시기 바랍니다.(研究が終了した後、研究資料が閲覧できるかについて明記してください。)

<質疑応答>

栗原 とても貴重な発表を有難うございました。具体的な条件も示されていないのに承認にしてしまう委員が以前にはいた、ということですが、日本の場合、結果についてちゃんと自分の意見を言わないで委員長が承認と宣言してしまう委員会が多いので、こうした問題も認識されないままにIRB審議が行われて

いるかもしれないと思います。こうしてデータをとってみたり、教育の中で委員の理解度を確認することは、とても大切だと思います。

それでは、前半のリスク・ベネフィット評価の課題も含めて、質疑応答に入りたいと思います。

Q 日本では治験に参加することで手厚い治療を受けることができるという謳い文句をよく使いますが、これも直接的ベネフィットではないということでしょうか。

Cho 親切な治療を受けられるというのは、逆にいうと差別になると考えられます。つまり、研究者は親切に説明してよい治療を提供できるという立場ですが、研究対象者からみると自分がその試験に参加しないと親切な説明を得られないという印象を与えられるからです。韓国でもそのような内容がよく説明文書に記載されているのでIRB委員が指摘すると、こんなにより文章なのになぜ削除するように指摘するのかと反発する研究者もいますが、よくない文章だと考えています。

栗原 IRB委員がリスクとベネフィットをどのように判断したかを必ず記録に残すことはとても大事で、日本でもリスクとベネフィットを判断していますが、最も重要なリスクとベネフィットは何かを比較してそれを記録に残すということはあまり行われていないのではないかと思います。サムスンソウル病院やいくつかの韓国の病院のIRBを見学させていただくと、皆が同じようにディスカッションして意見を述べているという印象を受けます。日本では大体一人か二人くらいがリスクとベネフィットの判断をしているのですが、サムスンソウル病院では、今では、一般の立場の人も含めてほぼ全員がリスクとベネフィットをきちんと書き出せるくらいに理解しているのでしょうか。

Cho 韓国やサムスンソウル病院でもきちんと書いている人は一部ですので、このような教育を通してきちんと書けるようにするのが私どもの役割です。

栗原 何割くらいの方が書くことができますか。

Cho 統計では約1/3はきちんと書いていて、残りの2/3は書いたり書かなかったりなので、このような教育によってどれくらい割合が上がるかを検証するつもりです。

栗原 このような教育も重要ですが、サムスンソウル病院のe-IRBシステムではprimary reviewerとして割り当てて皆さんがリスクとベネフィットを必ず書きますよね。それが一番トレーニングになるのではないと思うのですが、どうでしょうか。

Cho システムがあるからといってきちんと書くとはいえません。実は、IRB委員に支払う審査費用は、リスクとベネフィットを書く金額が少し上がります。そうしないとなかなか書かないので、リスクとベネフィットをきちんと書かせるために金額に差をつけています。ただ高額ではないので、お金のためにリスクとベネフィットを書くというよりはそれは動機づけに過ぎず、IRB委員が書かなければいけないという責任を持つようになったのは事実です。

Q リスクとベネフィットを勘案しながらバランスを取っていくというのは大変参考になりました。事例のPhase III試験のプラセボ割付の評価で、リスクありということと直接的ベネフィットが期待できるという点は理解できたのですが、そのバランスの中で直接的ベネフィットへの期待がリスクを上回るとの判断に至った経緯をもう少し解説いただけますでしょうか。

Cho リスクとベネフィットのバランスはあくまでも個人の考え方で、正解があるわけではなくリスクが何%でベネフィットが何%と数値化できるものでもありません。サムスンソウル病院でもIRB会議でIRB委員たちがリスクとベネフィットのバランスについて議論して結論を出しています。もう1つの例としては、色々な既存薬があるのに新医薬品が出るという場合に、IRB委員たちはなぜ新薬が必要なのかと疑問を持ちますが、リスクやベネフィットを出すためにはIRB委員会で議論しながら評価できるように努力すべきことです。

Q サムスンソウル病院では「承認」／「修正した上で承認」が70%ということですが、システムの違いもあると思いますが、私たちの委員会では100対0か98対2くらいです。30%が「保留」／「却下」なのは、リスクが高いPhase I試験やチャレンジングなスタディだからなのか、それとも書類の不備などによるものでしょうか。

Cho 試験のリスクではなく、研究者が提出した書類の不備によるものが多いです。研究デザインに何か問題がある場合には被験者保護の観点から却下する場合があります。

Q 事務局がまとめたいくつかの項目の指摘をみた上でIRB委員がリスクとベネフィットを書くのですか。

Rhee 事務局からもしますが、結局はIRB委員が判断して評価します。

Cho サムスンソウル病院ではIRB委員が評価する際にリスクとベネフィットがよくわからないという場合も結構あり、その際にはリスクとベネフィットがわかるような資料をもう一度提出してもらうこともあります。

Q どういう場合に4種類の審査結果のどれを選択するかという選択の基準について、例えば病院の内部規定やガイドラインのような形で基準を共有化するような運用は行われていますか。

Cho K-GCP (Korea-Good Clinical Practice) には用語はありますが基準がないので、病院内で米国のOHRP (Office for Human Research Protections) など色々な国を参考にした基準を設けて指針に記載しています。

栗原 韓国でも昔は割とIRB委員長が判断して承認していたようですが、今は皆が手を挙げてvotingしていますね。日本でもこれから臨床研究の法律ができたりする中で、皆がきちんと意見をいうことが課題だと思います。そのように変化する際にどのようにして手を挙げる方向に持っていったのか、反対する人はいなかったのでしょうか。

Cho 最初はIRB委員を対象に採決の必要性を教育し、次に私がすべてのパネルに入って、IRB委員長がまとめて承認しようとした際にそれではいけないということを6ヵ月ほど教えました。現在はほとんど変わりましたが、私が参加しないともとの体制に戻るパネルがあるのでその対策を考えているところです。継続的な教育が必要です。

栗原 それでは、そろそろ時間になりましたので、今日のセミナーはこれで終わりにしたいと思います。リスクとベネフィットの評価、審査結果の出し方について、クイズも取り入れて、とても楽しい講義をしていただきました。本当に有難うございました。(拍手)

P.443 ~ 444

Case 1 の解答

ア:②, イ:③, ウ:①

P.444

Case 2 の解答

ア:②, イ:①

P.444

Case 3 の解答

ア:③, イ:②