米国被験者保護局の視察報告

Office for Human Research Protections
http://www.hhs.gov/ohrp/

国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報・統計部がん統計解析室長　山本精一郎

臨床研究の倫理指針に関する専門委員会 @霞が関ビル on Nov. 1, 2007

視察目的

IRB（Institutional Review Board）
治験や臨床研究の審査を行う委員会

- わが国でのIRBのあるべき姿を探るために、米国のIRBの規制当局であるOHRPと様々な形のIRBについてその現状と成り立ちを知る
- 調査先
  - 規制当局としてOHRP (2007.9.24訪問)
  - IRBとして
    - Academic institutionとしてNCI, MSKCC, MDACC, (DFCI, JHU)（すでにこれまで調査済み）
    - Central IRBとしてNCIの試み(2007.9.25)
    - Commercial IRBとしてCRR, WIRB(2007.9.25-29)
- 今回は規制当局であるOHRPについて中心に報告し、IRBを中心とした被験者保護方法の参考とする

米国では過去の被験者保護事件に対応する形で制度整備を行ってきた

過去の非人道的試験に対する反省

- 1974年NIHに研究リスク保護局（OPRR）設置
- 1981年ベルモント・レポート発行
- 1991年コモン・ルールの採択

（ 45CFR46のサブパートA部分を16の省庁で採択）

その後もICの不徹底やIRBの形骸化等の事件が相次ぐ

- 2000年OPRRからOHRPに改名され、管理上も保健福祉省（DHHS）へ

米国の研究倫理に関する規制体系

- 保健福祉省(HHS)は被験者保護に関して2つの規制を持つ
  - 公的研究費でサポートされる研究に対して
    - the Protection of Human Subjects (45CFR46).
  - IND (研究用新薬)での試験
    - 21 CFR Part 50 (IC) and Part 56 (IRB)
  - 主な内容は、研究開始前のIRB審査と文書同意の義務付け
- ポイント
  - 上記でカバーされない研究は「少ない」、「論文採択時の雑誌規定」、「同一IRBでは同一規準で審査される」ことから実質すべての研究をカバー
  - 被験者保護についてであり、個人情報保護は別の法律HIPPA, PHI
  - 被験者保護について両法律間に大きな差はなし
  - 公的研究費による研究については、CFR、規制当局OHRP、grantが連携する形で実行力を持つ

IRBの規制当局OHRPの役割

- 保健福祉省 (Department of Health and Human Services: HHS)の下部組織であり、HHSの政策と各組織のIRBの監督権限を有する。
- 臨床研究に参加する被験者を保護することを目的に、HHSに政策の新しい企画や情報提供を行うとともに、施設の申請に応じて施設の被験者保護に関する保証を承認する（FWA）。

IRBのQCのため3原則

①Assurance（Reliance, Trust）

②Education（Assistance）

③Compliance（Consequence）

①Assurance（Reliance，Trust）

信頼できるIRBであるという保証assuranceを得た（FWAを持つ）施設はOHRPの信頼を裏切ってはいけない

OHRPへのIRB登録の流れ

申請者	OHRP
①IRBに関する情報を登録	②情報を確認しIRB番号を発行
③規制を順守する旨を届出＝FWA申請	④申請内容を確認し施設との合意 FWA番号を発行

FWA（Federal Wide Assurance） 米国連邦保証制度

IRBに関する情報の登録（必須事項）

- 機関の情報

（所在地、代表者連絡先等）

- IRBに関する情報

（現在進行中の試験数、FDAやNIHの試験を審査しているか等）

- IRBメンバーに関する情報

（氏名、性別、学位、専門、機関との関係）

特別な情報でなく、登録させることが重要

FWA（Federal Wide Assurance）米国連邦保証制度

- 研究に携わる施設が研究を実施する際、特に被験者の保護に対して、適切な手段、方法、手順を通じて、倫理原則、適用法、規制要件などを遵守することを保証する文書（施設保証）を、被験者保護局(OHRP)に提出し、その承認を申請する。
- この「施設保証」をOHRPに承認されなければ、その施設は保健社会福祉省(HHS)が実施・助成する研究を実施することができない。

FWA（米国連邦保証制度）の取得義務

- 国費により支援される臨床研究に携わるすべての施設は研究における被験者の保護を誓い、文書により公約しなければならない。

  →これを「法令遵守保証」と呼ぶ。

- そのうち保健福祉省（HHS）により支援される臨床研究では研究費が配分され、研究が開始される前に被験者保護局（OHRP）が、施設の保証を承認しなければならない。

  →FWAはOHRPが承認する保証のうち、もっとも一般的なものである。

※ Assurance を「保証」と訳した

OHRPへのIRBの登録現状

- IRBが設置されている施設数

  (USA)　3,503　　(USA外)　2,197

- FWAを持つ施設数

  （USA）　7,214※

  (USA外)　2,182　（うち日本：31）

  今後海外施設の割合が増えることが予想される。

※コマーシャルIRBを使用している機関が複数ある

② Education（Assistance）

信頼するというだけでなく、信頼できるIRBであるために、教育を提供することによってIRBをサポートする

OHRPによる教育

- FWA取得時に必要な教育に関する規定
  - 施設長、IRB委員長、被験者保護官（相談窓口担当者）は必須
  - 研究者、IRB委員への教育は努力義務
- OHRPが提供している教育マテリアル
  - e-learning（教育型山本班※にて翻訳を提供開始）
  - PRIM&R
  - これらのマテリアルを必修とするのではなく、マテリアル自体は同等のものを施設で選定してよい。

※ ICR臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/icr/

③ Compliance（Consequence）

各施設のIRBにOHRPの信頼assuranceにどう答えてもらうか

信頼を失わせる前に指導し（これが重要）、それでも応えなければ最終手段としてFWA承認の停止を行うのみ。

OHRPによるAudit -各施設が信頼に足るかを計る手段-

- For cause audit
  - 書面による内部告発により実施
  - まず書面による調査を実施し、改善計画を提出させる。
  - だめなら実地調査
- Not-for cause audit
  - heuristic に年間10施設程度実施
  - 「万一問題を見つけても文書に残さないので改善して教えて欲しい」と対応し、それで直らない場合For cause auditに切り替え

Not-for cause audit（続き）

- audit対象施設を選定するために考慮する要因
  - 臨床試験による死亡者が出た場合。
  - 審議が不可能なほど多数の試験の審査を実施
  - 有害事象報告が1件もない。
  - 試験数が多いが、これまでAuditされていない。
  - 委員への教育を実施していない施設等。
- 以上の情報は自分たちのリソースでなく、NCIやあちこちの二次情報から取得

OHRPの内容と品質管理

- 38名のスタッフ（MD、Ph.D、Lawyer等）で対応。

（問合せへの返答がぶれないよう毎週会議を開催。
月に1度はFDA、NIHの担当官も参加。）

- For causeで訪問することになった場合

（インタビュー）手順書に従っていたか、審査方法等

IRB委員長、IRB委員、事務局スタッフ、責任医師

（書類の確認）有害事象の審査、迅速審査とした項目

過去4年分の議事録、IRBの手順書、現在実施中の試験のプロトコル　等

Audit後の対処

- Audit結果は文書で機関に返す。機密情報を除きOHRPのweb-siteでも公開する。
- 1996年以降、約10年で10機関のsuspensionを実施。
  - 新たな患者の組み入れはできない。
  - 投与の中止が患者の生命に危険を及ぼす場合はコンパッショネートユースとして継続できる。
  - 調査対象外のIRBで審査した試験は継続できる。
- NIHはFWAがない施設には研究費を配分しない
  - OHRPは信頼を裏切った証としてFWA承認の停止を行うのみ

公的研究費による研究における被験者保護のしくみまとめ

- 45CFR46により被験者保護局OHRPを規定
- OHRPはIRBの登録とFWAの承認を提供
  - 信頼⇔教育⇔遵守
  - OHRPはFWAに足る施設になるよう教育し評価
  - 指導しても改善がなければFWAを停止
- FWA承認がなければNIHのGrantを取得できない
  - その後、他省庁も追随

IRB登録とgrant管理を別組織としたところがミソ

OHRP訪問で得た実感

- IRB登録のメリット
  （臨床試験の実施状況の把握）
- IRB審査の義務化、IRBの質の担保は、Grantとの連動により効果があがる。
  （鞭だけでなくアメも必要）
- 厳しく規制しなくても「Auditされることがある」という事実が抑止力となる。

我が国に単純にあてはめてみる
全くもって私見、ぜひ皆様でよいアイデアを

- どこがAssuranceの承認を実施するか。
  （研究開発振興課？）
- Grantを得ずに実施している臨床研究も多い。
  （厚労科研費を得ている機関から広げる。
  混合診療を認める等アメも必要）
- 研究者やIRB委員向けの確立された教育プログラムがない。
  （OHSR（和訳）、厚労省主催のモデル研修等）

Backup

研究者教育

- 2000年6月にはNIHが直接行うかまたは研究資金の支援をした被験者研究を対象に、その研究に携わる研究者全員に政策と制度上の手続きについての教育を義務付けた。NIHが関与する被験者研究者は**人体実験の歴史**やこの**政策の目的**、**審査の対象になる研究の基準**、**IRBの機能と審査手続き**等の知識を持つ義務が課せられた。
  - プログラムについては施設独自のものでよい
- この教育プログラムは当初NIHに審査の申請をする研究に限られたものであったが、現在ではFWA承認の条件に組み込まれており(前述)、IRB独自の規定にも採用され始めている。

米国におけるIRB委員等の教育に関するマテリアル(1)

- CITI (Collaborative Institutional Training Initiative)

  人を対象とした試験の被験者保護に関するコースがあり、米国の様々な機関で広く使われている。

  http://www6.miami.edu/citireg/

- OHRPが提供しているWebベースのトレーニングコース（IRB委員向け） http://ohrp-ed.od.nih.gov/CBTs/Assurance/login.asp

- OHSR (Office of Human Subjects Research)

  NIHが提供しているWebベースのトレーニングコース

  （内部研究者向けとIRB委員向け）

  http://ohsr.od.nih.gov/cbt/

米国におけるIRB委員等の教育に関するマテリアル(2)

- PRIM&R（Public Responsibility in Medicine and Research）
  - IRB委員向けの教育やCIP(certification for IRB Professionals)の認定試験を実施
  - FWAを取得した機関の希望者にはOHRP/PRIM&R ”Investigator101”（研究者向け）CD ROMを配布

http://www.primr.org/

- NCI （National Cancer Institute）

Webベースの研究者向けトレーニングコース

http://cme.cancer.gov/clinicaltrials/learning/humanparticipant-protections.asp

Accreditation
-施設側からの取組み-

- AAHRPPによるIRBの認証(AAHRPP®)
  - 2001年に7学術団体で発足した非政府組織
  - 社会科学研究に適応できる広範囲な研究分野で適用することを想定した独自の規定を提案し、OHRPがFWA承認を行うのと同様に各IRBに各施設の被験者保護プログラムを評価し認証している。
- 手順書等を提出し、訪問調査後に認証される。

the Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs
http://www.aahrpp.org/www.aspx

Accreditationのメリット

- Accreditationを取ることで積極的に質が高いことをアピール
- 認証により被験者・依頼者・FDA等の信頼を得られる。
- 申請料＄13,800、年間維持費$6,200
  （プロトコル数101-500の場合）
- Full AHHRPP数　（2007.10月現在）
  USA内80、カナダ・韓国・シンガポール各1

（補足）FDAによるAuditとの違い

- FDAの査察権限は、「研究者がIRBに申請したかどうか」であり、「IRB内における検討等」に関しての権限はない。

  （FDAは基本的にOHRPからの情報がない限り、該当のIRBが基準通りに運営されていると信頼する。）
- FDAは研究者や依頼者への査察・罰則の権限がある。

  （研究者の手続き等が基準に従っていたかどうか

  FDAの捜査官が、研究者の手元にある資料を調べるが、IRB事務局にある資料は調べない）。

有害事象への対応

次の事項について、IRB、施設の長、OHRP、助成しているあらゆる連邦政府省庁や関係機関の長に、速やかに報告がなされるようにすること。

- あらゆる予期しない問題で、被験者ないし他者にとってのリスクが伴うもの
- あらゆる重大あるいは継続的な関係規則やIRBの要件への不遵守
- 研究のIRB承認のあらゆる一時停止や終了

（OHRP被験者保護保証教育トレーニング
臨床研究被験者保護プログラム「記録保管と報告の責務」より）

臨床研究の無過失補償について

- 国の基準や法的規定はない。
- Institute of Medicine（医学研究所）が民間保険加入を推奨しているようだが、実態不明。
- 米国内で臨床試験用の保険の必要性は議論されているが、現時点では機関による違いがある（一部大学等では導入済）。

参考文献 *Robert Steinbrook, M.D.*,Compensation for Injured Research Subjects, N Engl J Med 354:1781,2006