

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10278

研究課題名（和文）臨床研究における「被験者保護」の構造と運用に関する国内外比較論と今後の展望

研究課題名（英文）A comparison between Japan and overseas and its future perspective regarding structure and operation of "Human Research Protection" in clinical research

研究代表者

山本 洋一（Yamamoto, Yoichi）

大阪大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：20335342

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：当該研究成果を「日本の被験者保護のはてな？」としてまとめた。この冊子は、被験者保護」の考え方/IRB国内外比較/米国IRBの承認基準とExempt規程/弱者の審査/CAPAの意味するところ/組織として求められる相談体制/一括審査への取り組み方の違いから構成されている。そして、今後の方向性として、縦割り規制からコモンルールへ/日本の臨床研究・治験の将来に責任を持つ国の部署の明確化/日本の臨床研究の質保証の在り方/自主的活動の活性化/ノウハウを蓄積できる雇用体系を挙げ、いずれも構造（しくみ）に係る問題であり根が深いこと、しかしこれらが改善されなければ、日本は国際基準から取り残されることを指摘した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の被験者保護体制が国際的視点から取り残されつつあること、その原因として、多くは構造（しくみ）に係る問題であり根が深いこと、しかし、これらが改善されなければ、日本は益々国際基準から取り残されることを指摘した。そして、多難ではあるが、5年から10年かけてでもこれらに取り組む必要があるとした。当該研究成果を、関係者とWebinarを通じて共有できたこと、そして、成果物としての冊子を配布することで、多くの賛同を得ることができれば、関係者の様々な改善に向けての取り組みが始まるものと期待する。

研究成果の概要（英文）：My research results are summarized in “Questions on Human Research Protection in Japan”. Its content is as follows: -How to protect human subjects? -The comparison of IRBs between in Japan and overseas -Criteria for IRB approval and exemption review in the US -Review on research involving vulnerable people -The importance of CAPA -Required consultation systems as an organization -Differences in the ways of introducing a single IRB review. Lastly, I suggested our future directions: -Moving from vertically structured regulations to common rules -Clarifying the national department responsible for the future of clinical research and trials in Japan -Quality assurance in Japanese clinical research -Activation of independent activities -Employment system that allows for accumulation of know-how. All these are deeply related to regulatory, social, administrative structures or frames, and hard to tackle. However, without improving them, we will be left behind from international standards.

研究分野：研究倫理

キーワード：被験者保護 研究倫理 倫理委員会 CAPA 弱者 CRB IRB 構造

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

米国の臨床研究に関する被験者保護の認証である AAHRPP (The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.) 受審に向けて準備をすすめる中で、日本の臨床研究・治験における「被験者保護」のしくみは、先進諸国と異なる面があったが、関係者ではあまり取り上げられることがなかった。

2. 研究の目的

当該研究では、「被験者保護」のしくみが、国内外で、構造上と現場での運用上でどのように異なっているかを問うことで、相違点を整理し、関係者で共有する。また、今後の方向性について議論する場を提供する。

3. 研究の方法

まず、AAHRPP 受審過程での課題をまとめた。そして、課題について、海外の有識者について意見を求めた。また、令和 5 年度には 7 回シリーズの WEB セミナーを開催し、各回 358 名から 500 名の視聴者を得た。さらに、令和 5 年 12 月 15 日に開催された第 44 回日本臨床薬理学会学術総会において、米国の Mass General Brigham IRB の Hiromi Martorano 氏をゲストに、「日本の被験者保護を考える」をテーマにシンポジウムを開催し、研究成果を多くの参加者と共有した。

4. 研究成果

ここでは、治験審査委員会だけでなく、臨床研究法、再生医療等安全性確保法、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等、すべての臨床研究の実施を審査する委員会を総称して IRB (Institutional Review Board) とする。

また、AAHRPP (<https://www.aahrpp.org/>) は、2001 年に設立された米国の NPO 組織であり、人を対象とする研究の実施、審査、管理を行う組織に対して認証を行っている。AAHRPP が認証している施設数は、2024 年 4 月 22 日現在、米国 208 施設あり、米国の被験者保護の基盤を形成していると言って良い。

以下の点について報告する。

(1) 「被験者保護」の考え方：Human Research Protection Program とは？

AAHRPP の「被験者保護」は、各施設の「被験者保護プログラム」(Human Research Protection Program: HRPP) の説明を求める。その根底には以下の考えがあると考えられる。

①「被験者保護」は、IRB だけでは不十分であり、組織としての取り組みが求められる。②「被験者保護」は、各施設の規模や人員等により、組織が自主的に取り組むべきものであり、決まりきった方法がある訳ではない。

阪大病院の被験者保護プログラム(HRPP)



ここに示すのは、阪大病院の組織としての被験者保護プログラムである。中心に組織としての計画があり、そのまわりに、10 の柱がある構造になっている。AAHRPP は、IRB の認証ではなく、組織（医療機関等）の認証を実践しているのだが、このように、国以外の団体が、理想の姿を検討しそれを実践するために、施設ごとに「被験者保護プログラム」を作成することを求めるというような発想は、日本人にできるだろうか？

AAHRPP は、認証するための要件を公開している。それは、Domain I 組織、Domain II IRB、Domain III 研究者とスタッフから構成され、計 65 項目が細かく設定されている (<https://www.aahrpp.org/accreditation/get-accredited/overview>)。米国の AAHRPP 認証施設の HRPP は公開されているものもあるので参考にはなるが、米国と日本の規制は異なるので、阪大病院の HRPP は、1 から作り上げる必要があった。

AAHRPP の認証取得に向けて取り組む上で特に困った点は、米国には、「コモンルール」があり、臨床研究に係る研究者/研究支援者/IRB 委員・事務局にとっての共通ルールなので、理解しやすい一方、日本では、縦割り規制であるため、使用されている用語も異なるし、書き方も少しずつ異なる点である。その結果、研究者/研究支援者/IRB 委員・事務局は、担当以外の規制を理解するのが難しくなっている。このことは、思いの外、研究の推進、リソース活用に負の影響をもたらしていると考えられる。

阪大病院は AAHRPP 認証に向けて準備を開始して、一時中断を含めて、約 6 年を要した。英語への翻訳作業に時間を要したことも事実だが、規制の縦割りと日本が海外向けに公表している

臨床研究に関する規制に関する文書が少なかったことが大きかった。もっと、日本は、海外に、公に日本の規制について説明すべきである。

(2) IRB 国内外比較

まず、日本の IRB の他の国にない特徴は、開催する委員会・事務局が規制縦割りになっていることである。かつ、各事務局が異なる場所にあり、その間の連携が取れていない場合があり、そのこと自体が、海外から見た時に、被験者保護に関して疑問を呈される。それを克服するために、阪大病院では 2016 年被験者保護室を設置し、1 つの部屋に各規制事務局が居住し、いつでも意見交換できる体制を構築した。しかし、日本の中でこのしくみに追従する施設は今でも数えるほどしかない。

今まで、日本では倫理指針の委員会（平成 26～29 年に倫理審査委員会認定制度構築事業）と臨床研究法の委員会 CRB で、認定を行ってきた。AAHRPP 認証との大きな違いは、AAHRPP が、IRB だけでなく組織全体を認証していることもあるが、日本は書類による要件確認（外形確認）が主であることである。

IRB/RECの世界の状況							
国名	略称	委員会名	委員会数	運営	審査	審査費用	研修等
米国	IRB	Institutional Review Board	各施設	施設	施設審査 Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.	“治験”は有料	PRIM&R 年1回 (事務局、委員)
日本	IRB	Institutional Review Board	治験1287 臨床研究法93 認定再生医療等 委員会161 倫理指針2445	施設	施設審査 臨床研究法/ 再生医療法は single IRB	治験～30万円 臨床研究法 ～10万円～100万円～	医学系大学倫理委員 会連合会議(※医学 系大学に限定)年1回 (事務局、委員)等
英国	REC	Research Ethics Committee	80	国	施設から独立 一括審査	無料	委員長会議
仏国	CPP	Comité de Protection des Personne	40	国	施設から独立 一括審査	無料	委員長・事務局員 会議

日本の倫理委員会は大丈夫？
日本のCRBは大丈夫（認定方法に課題あり）？

していると言えるだろう。一方、日本は、現在、臨床研究法、再生医療を除いて、認証のしくみはなく、海外から見た時に不思議に思われてもしかたのない現状が続いている。臨床研究法についても、前ページで示したとおり、外形要件確認であることを再度指摘しておく。

“治験” 審査の質の担保				
国名	AAHRPP 認証施設数	IRB/REC 認証	実施施設認証	事務局/委員等 会議
米国	208	AAHRPP 取得施設が多い: 基準を明確化		AAHRPP PRIM&R
日本	2 (臨床研究を考 える会、阪大病院)	なし	なし	?
英国	0	80 (国が指定: Research Ethics Committee)		年1回国主導の会議 あり
仏国	0	40 (国が指定: Comité de Protection des Personne)		年1回国主導の会議 あり
韓国	8	なし (治験以外はあり)	GCP試験実施可能許可施設207病院 直営あり	
台湾	12	99施設	臨床試験実施可能許可施設136施設 (Teaching hospitals) 直営あり	

→海外からどのように見られるか？

その両者ともないのが日本であるということである。これに対して、プロトコールに規定されている監査が実施されているのではないかという意見を複数聞いているが、それはどの国でも実施されている。それ以外のしくみとして、日本以外の国では質の担保に取り組んでいるのである。これも日本のガラパゴス化の1つの現れと考えられる。日本の治験は、質が高いので、そのようなしくみは必要ないと言い切れるだろうか？

ここで、もうひとつ取り上げておきたいのは、IRB 事務局員の育成、待遇の問題である。米国では、基本、任期制ではあるが、施設を渡り歩きながら経験を積み、かつ PRIM&R や AAHRPP の会議に出席し知識を深め、能力によりスペシャリストとしてポジションと給与があがっていくことがある。一方、日本では、IRB に専任していない病院等の事務職員が、任期付き事務職員の上司（常勤）として存在し、通常3年で部署を異動していく。そのため、その部署に経験が蓄積されることがない。しかし、このような構造上の問題は、IRB 関係に限らず、公的機関には結構多くの部署で存在しており、このことが、日本の発展の可能性を阻害していると考えるのは、私だけだろうか？

(3) 米国の IRB 承認基準と Exempt 規程

日本の IRB 委員に、「あなたの委員会の承認基準は何ですか？」と質問されて答えることができる委員は、ほとんどいないだろう。一方、米国の委員は、この点については教育されており、誰でも答えることができる。承認基準は、上に示すように「コモンルール」に記載されている。承認するためには、最低限何が必要かという観点から簡潔に記載されており、委員は常にこれに

では、海外では IRB はどのようにして質を確保しているのか？イギリスとフランスは、国が、施設とは関係なく 80 あるいは 40 の限られた数の委員会を設置管理しており、委員長や事務局員の会議が定期的実施されている。米国は、基本各施設（施設以外にいわゆるコマーシャル IRB も存在する。）に設置されており、日本と同様、多数の IRB があるが、そのうち 200 程度の施設が AAHRPP 認証を取得しており、AAHRPP が審査の質の標準を形成

米国では、IRB 事務局、委員会委員等が集まる非営利組織である大規模な集会 PRIM&R が年 1 回開催される。ここで、新たな規制や運用について、前もって説明され検討されるが、日本ではそのような場が存在しない。

規制の中で、治験に限って見た時に、治験の質を担保する方法として、審査する IRB を認証する方法と、韓国や台湾のように、治験を実施する施設を認証する方法がある。この図で示されるのは、

沿って審査している。ここには科学性や倫理性といった言葉そのものはでてこない。英国や米国の委員に、科学性を審査しているかと問うと、それは IRB の役割ではないという返事が返ってくる。それは、申請者の責務であり、別途、科学性を審査する委員会があるからである。科学性は、専門家集団によって検討されるものであって、日本のように、委員会以外の専門家 1 名を指名して意見をもらったとしても、それをもって科学性を審査したとはいえないと考えているのではないと思われる。このように、日本の IRB 審査では、明確な承認基準がない中（最近では、チェックリストを活用しているところも増えていると感じている。）、科学性・倫理性・信頼性のあらゆる面の審査を求められるわけだが、米国のように、科学性審査を別途行い、承認基準に沿って審査を進めると、どちらが本当に「被験者保護」に繋がっているのだろうか？

また、日本においては、特に観察研究では、迅速審査を多用して審査する傾向にあるが、米国には、Exempt（免除）規定、つまり IRB（事務局）が臨床研究審査の免除を判断し記録に残す規定があり、研究者の負担軽減に繋がっていると考える。日本の方法は、迅速であれ審査ではあるので、IRB 委員の負担はかなりのものであり、リソースの面からも検討が必要と考える。米国では、最終的には委員長が確認するにしても、かなりの権限を事務局員が持っている。

（4）弱者の審査

審査方法の一例として、vulnerable people（ここでは、日本ではよく使われている“弱者”を用いる。）の審査を取り上げる。臨床研究の規制は、弱者を対象とした臨床研究の反省から、同じことが繰り返されないように制定されてきた面がある。そのことは、米国も日本も同じである。米国では、連邦規則 45CFR46 に、弱者の追加保護規定が記載されている。実際の米国の IRB の場では、1) 当該研究は弱者を含むか？ 2) 対象とする理由は明確か？ 3) 支援体制や配慮は適切か？が審議され、記録に残される。この点は、我々が AAHRPP 受審時に、再々にわたり注意を受け、改善した点である。日本人からすると、細かすぎるようにも思うのだが、これは、前に示した弱者を対象とする臨床研究の歴史の反省に基づくものであり、決して同じことを繰り返さない強い反省に立っているものと思われる。その意味では、日本の方法は反省の度合いが薄いのかも知れない。

（5）CAPA の意味するところ

AAHRPP では、CAPA（Corrective Action & Preventive Action: 是正処置及び予防処置）が常に実施されていることが、認証要件の 1 つになっている。日本で IRB の認証をしたとしても、CAPA を要件に入れるという考えはないだろう。これは、被験者保護に完璧というものは存在しないので、常に改善に向けて活動をしているという姿勢が必要であるということ、それを行うには、組織をあげて実施しないといけないので、関連部署の連携活動を積極的に行うことが被験者保護に繋がるという考えに基づくのではないかと考える。実際に CAPA を計画するとなると、様々なことを関連部署間で相談し、決めなければならない。たとえば、まずどの課題解決が優先されるか、どのような客観的指標でその成果を判定するか、実施中は、誰がどのようにモニタリングを実施するのか、その効果の判定はどのような基準で行うのか、等である。

この CAPA 重視の姿勢は、AAHRPP の認証を承認するときにも見られた。我々は、サイトビジットの結果、AAHRPP 基準 65 項目のうち、8 項目について懸念を示されたが、短期に改善できない項目については、CAPA を求められた。つまり、その改善計画内容が、今後満たされることが明らかであると認められ、認証が承認されたのである。

一般的に、認証は基準をすべて満たしたら承認されるものであるが、AAHRPP は異なっており、満たす見込みが確認されれば、AAHRPP メンバーとして「被験者保護」に向けて一緒に取り組もうという姿勢に見られた。承認後は、毎年の年次報告書、3 年後に更新手続きにて再審査、その後は 5 年ごとに審査を受けるしくみになっている。

（6）組織として求められる相談体制

ここでは、例として、患者・市民からの相談体制と研究者等からの要望への対応を取り上げる。米国では、過去/現在/未来の患者・市民という言い方がよくされる。これは、だれもいつかは患者になるということだろう。ここで AAHRPP は、相談できる相手として、研究者だけではなく、第三者を求めている。研究者に直接言いにくい内容等への配慮である。米国ではこの役割を IRB が担っているところも多い。米国では、IRB は日本よりも広範囲の内容を扱っており、「被験者保護」に関しては、規制を超えてでも積極的に動いていると言える。一方、日本では、規制に書かれていないことをしようと思うと、それは職務範囲以外であると断られることが多い傾向にある。このように、組織と IRB の役割は、日米で大きく異なっている面がある。臨床研究中核病院では、患者・研究対象者等相談窓口の設置が求められているので、阪大病院では、その機能を治験、臨床研究法だけでなく、すべての臨床研究に拡大して活用することにした。

最初にとりあげた阪大病院の被験者保護プログラムの柱の 1 つには、リソースがある。被験者保護を実施するには、それに見合ったリソースが必要だからである。多くの施設ではリソースは、トップダウンで決まることが多いかも知れないが、AAHRPP は、自施設の「被験者保護プログラム」を評価することを求めており、阪大病院では、以前からあるリソースを含めた研究者等からの要望を吸い上げる仕組みを整理した。

(7) 一括審査への取り組み方の違い

一括審査そのものは、「被験者保護」とは直接関係あるとはいえないが、ドラッグロス、海外の審査状況、医師（研究者）の働き方改革を絡めて考えると、「被験者保護」と直結する課題である。さらに、米国における single IRB への取り組みを見てみると、課題に対する取り組み方の違いは大いに参考になる。

臨床研究法が導入されたとき、single IRB 対応について、日本のどれだけの事務局がイメージできて、準備ができたでしょうか？米国では、先に紹介した IRB 事務局の横断的組織である PRIM&R や認証組織である AAHRPP があり、定期会議の度に、single IRB に関するセッションが開催され、規制当局とも話し合いが行われながら、実施のタイミングを計っているようにみえる。一方、日本においては、ドラッグロスが起こりつつある中においても、治験の IRB の一括審査は遅々として進まない。PRIM&R や AAHRPP のような国ではない自主的な動きがないのも大きな理由と考えるが、こうした臨床研究・治験の将来に責任を持つ部署が、縦割り行政である故もあって、不明瞭であることが、現在の状況を作り出しているのではないかと考える。5年後、10年後の臨床研究・治験がどのようになっているのかを示すことができる部署あるいは組織体が求められる。

(8) 今後の方向性

AAHRPP の認証施設数は、2024年4月24日現在、米国208、台湾12、韓国8、中国3、日本2である。臨床研究の質が高く、なんらかの方法で「被験者保護」がなされていれば、必ずしも AAHRPP の認証を取得する必要はないが、日本の臨床研究・治験は、あまり国際基準を気にせずに規制整備がなされてきたこと、その結果、国際化の中で取り残されつつあることを、ポイントを絞って報告した。では、今後どのようにしていけば良いのかについて、考えを記載する。

①縦割り規制からコモンルールへ

縦割り規制のために、規制間の連携がとれておらず被験者保護の大きな課題となっていることを述べた。これに対しては、5年から10年かかっても、縦割り規制を解消して、米国の「コモンルール」のような共通のルールを作成すべきである。これは被験者保護に繋がると同時に、研究者/研究支援者/IRB 委員・事務局等の関係者の規制理解が容易になり研究推進と IRB 審査の円滑化、様々な手続きの簡略化にも繋がるだろう。また、日本の規制を世界に容易に説明できることになる。

②日本の臨床研究・治験の将来に責任を持つ国の部署の明確化

日本の臨床研究・治験について俯瞰的に統括し、5年後や10年後どうなっているという目標を定めて、それに向かって計画が立てられ、その進捗を確認する部署がない。そこには、臨床研究・治験推進と被験者保護の両者が含まれる。部署が難しければ、その部署を支える組織体でも良いだろう。同時に、米国のように国の機関として、被験者保護局を創設することも検討課題である。

③日本の臨床研究の質保証の在り方

AAHRPP の認証については、高額を受審料や年会費を考えると、日本でそれ取得できるのは数施設と思われる。したがって、日本独自の仕組みを検討する必要がある。認証の対象が IRB なのか組織なのか、実施機関が国なのか国以外なのかといった課題と、サイトビジットを行うとすると、それなりの人員体制が必要である。この課題についても5年を目途には取り組む必要があると考える。

④自主的活動の活性化

米国の PRIM&R は、1973年にマサチューセッツ州における医学研究の将来について話し合うために集まった献身的で信念を持った少数のグループから始まっている。日本では、このような自主的な動きが見られない。研究に係る者（研究者/研究支援者/IRB 委員・事務局）は、被験者保護のためにも、国からの指示を待つのではなく、自主的な活動が必要なのではないだろうか？

⑤ノウハウを蓄積できる雇用体系

IRB 事務局にノウハウを蓄積できるしくみがないことを示した。これに類似した構造は、国においてもみられる。思い切った構造改革が必要である。

以上、こうしてみると、ここに挙げた5点は、いずれも構造（しくみ）に係る問題であり、根が深いことが分かる。このことは、新たな「被験者保護」に関する課題が生じた時に、例えば、今でいうなら人工知能の研究や新たな感染症の研究に対する「被験者保護」体制の構築を求められた時に、迅速に対応できない構造になっていることをも示していると考えられる。これらにマイルストーンを定めて計画的に取り組むことは必須であり、それなりの覚悟と時間が必要であるが、それに対応できなかった場合には、益々日本は国際基準から置いてけぼりになるだろうことも明らかに思える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本洋一
2. 発表標題 質向上の取り組み～国内外比較とAAHRPP受審経験から～
3. 学会等名 第8回 研究倫理を語る会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本洋一
2. 発表標題 AAHRPP取得への挑戦：意義と課題
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------