

講演録

統計数理研究所公募型共同利用重点型研究 研究集会
**SDGs（持続可能な開発目標）を達成するための
データサイエンスと研究倫理**
— レギュラトリーサイエンスと学術誌の未来 —

講演

椿 広計（大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構
統計数理研究所 名誉教授・所長）

栗原千絵子（神奈川歯科大学 特任教授）

林 邦彦（国立大学法人群馬大学 理事・副学長，特別教授）

加藤 智子（サノフィ株式会社 研究開発部門 医薬開発本部
統計解析・プログラミング部 部長／
日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会
データサイエンス部会 副部会長）

今村 恭子（一般社団法人医療開発基盤研究所（JI4PE）代表理事／
国際製薬医学会（IFAPP）前代表理事）

指定発言

齊尾 武郎（フジ虎ノ門整形外科病院 内科・精神科／
K&S産業精神保健コンサルティング）

特別発言

笠貫 宏（早稲田大学 医療レギュラトリーサイエンス研究所 顧問／
内閣府 健康・医療戦略推進事務局 健康・医療戦略 参与／
一般社団法人Medical Excellence JAPAN 理事長）

主催：大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所
（公募型共同利用重点型研究「SDGs実現に向けた統計科学の役割」課題番号：
2022-ISMCRP-4107）

後援：日本製薬工業協会

協力：一般財団法人日本製薬医学会，臨床研究リスク管理研究会，臨床評価刊行会

（2022年11月23日（水） ZoomシステムによるWeb開催）

Data science and research ethics to achieve the SDGs: The future of regulatory science and academic journals

Lecturers

Hiroe Tsubaki (Director-General, The Institute of Statistical Mathematics)

Chieko Kurihara (Specially-appointed Professor, Kanagawa Dental University)

**Kunihiko Hayashi (Executive Director and Vice President, University Professor,
Gunma University)**

**Tomoko Kato (Head, Biostatistics & Programming, Clinical Sciences & Operations,
R&D, Sanofi K.K./Vice-Chairperson, Data Science Expert Committee,
Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers
Association (JPMA))**

**Kyoko Imamura (President, Japanese Institute for Public Engagement (JI4PE)/
Past President, International Federation of Associations of
Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine (IFAPP))**

Designated remarks

**Takeo Saio (Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomom
Orthopedic Hospital/
K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)**

Special remarks

**Hiroshi Kasanuki (Adviser, Institute for Medical Regulatory Science WASEDA
University/Advisor for HQ for Healthcare Policy, Cabinet Office/
Chief Executive Officer of Medical Excellence JAPAN)**

Organized by The Institute of Statistical Mathematics

(This study was carried out under the ISM Cooperative Research Program (2022-ISMCRP-4107))

Supported by Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

Cooperated by The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine, Clinical Research Risk
Management Study Group, Clinical Evaluation

(Wednesday, November 23, 2022, Meeting held by Zoom system)

Abstract

In the 21st century, multinational global drug development has become a typical style of drug development, and the life cycle management of drugs in the market must be carried out continuously on an international scale. To that end, we need new theoretical frameworks and research foundations for the realization of global health, including in low- and middle-income countries.

In this symposium, we will clarify the framework of data science and research ethics to achieve the SDGs (Sustainable Development Goals), considering the following issues, with a focus on trends in regulatory science and academic journals.

- Foundation of statistics and data science for drug safety evaluation.
- Research and publication ethics for global health.
- Prospects for international standardization of patient and public involvement in drug development processes and education for its realization.
- Challenges and prospects for regulatory science and data-driven research.

Key words

data science, regulatory science, research ethics, publication ethics, patient and public involvement

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2023 ; 50 (4) : 413-83.

抄録

21世紀において、医薬品開発はグローバル同時開発が基本となり、開発された医薬品のライフサイクルマネジメントを国際規模で継続的に行っていかなければならない。そのためには、低・中所得国も視野に入れた、グローバル・ヘルスの実現のための、新たな理論枠組みと研究基盤が必要である。

本シンポジウムでは、下記の課題について、SDGs(持続可能な開発目標)を達成するためのデータサイエンスと研究倫理の枠組みを、レギュラトリーサイエンスと学術誌の動向に焦点を当てて明らかにする。

- ・ 医薬品安全性評価の統計学とデータサイエンスの基盤
- ・ グローバル・ヘルスのための研究倫理と出版倫理
- ・ 医薬品開発への患者・市民参画と教育の国際標準化への展望
- ・ レギュラトリーサイエンスとデータ稼働型研究の課題と展望

キーワード

データサイエンス, レギュラトリーサイエンス, 研究倫理, 出版倫理, 患者・市民参画

医薬品安全性評価の統計学とデータサイエンスの基盤



椿 広計 (つばき ひろえ)

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所 名誉教授・所長

「臨床評価」編集委員

1982年 東京大学大学院工学系研究科計数工学専攻修士課程修了後、計数工学科助手、慶應義塾大学理工学部数理科学科講師、筑波大学ビジネス科学研究科教授、統計数理研究所リスク解析戦略研究センター長、同副所長、独立行政法人統計センター理事長を経て、2019年より現職。筑波大学名誉教授、統計数理研究所名誉教授。

この間、厚生省中央薬事審議会新医薬品第2調査会、厚生労働省薬事食品衛生審議会再評価部会の専門委員、内閣府統計委員会匿名データ部会長、応用統計学会会長、統計関連学会連合理事長、日本品質管理学会会長などを歴任し、現在、総務省統計委員会委員長、品質工学会会長、横断型基幹科学技術研究団体連合副会長。

統計学、品質管理、医薬品許認可と関連した統計的方法・国際規格案作成等の功績により2021年度デミング賞受賞 (<https://www.ism.ac.jp/kouhou/news/20211005.html>)。

講演抄録

医薬品安全性評価の統計学においては、有効性評価とは異なり、安全性消費者危険を一定確率以下に抑える検証的推論が必要とされる。そのためには、探索的な推論結果としての仮説を再検証するための研究をさらに立案・実施してゆくためのデータサイエンスの基盤が必要となる。

近年、医薬品承認申請に求められる臨床試験に関する国際基準の合意をはかるため日米欧州で発足したICH (医薬品規制調和国際会議) は、現在そのメンバー国・オブザーバー国は地球規模に広がり、低・中所得国における医薬品アクセスを確保することも視野に入れ、有効性のみならず安全性評価、リアルワールド・エビデンスの活用等を可能にするデータサイエンスの基盤と統計理論の充実が求められる。このような課題に向けて、医薬品臨床評価の黎明期からのレビューに基づき将来を展望する課題を明らかにする。

グローバル・ヘルスのための研究倫理と出版倫理



栗原千絵子 (くりはら ちえこ)

神奈川歯科大学 特任教授

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 主任研究員

「臨床評価」編集委員

1983年 早稲田大学政治経済学部経済学科卒，出版社勤務，執筆・翻訳・編集活動などを経て，1994年より「臨床評価」編集スタッフ，2016年より編集委員。2003～07年 科学技術文明研究所にて生命倫理政策研究に従事，2002年より生命倫理政策研究会（現研究所）共同代表。2008～10年 一般社団法人医薬品開発支援機構にて臨床試験マネジメントに従事。2007年より独立行政法人放射線医学総合研究所客員研究員，翌年より主任研究員，後に機構再編により国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構主任研究員として現在に至る。国際製薬医学会（IFAPP）倫理作業部会，国際放射線防護委員会（ICRP）における放射線防護と倫理に関する作業部会など国際活動に従事。

講演抄録

オープン・サイエンス時代の学術誌の役割は大きく変容している。SDGs（持続可能な開発目標）を達成するためには，欧米中心の研究倫理の理論枠組みは，グローバル・サウスがリードする人権思想を基盤とした研究倫理の枠組みへと転換を迫られていることを認識しなければならない。高額な購読料・掲載料を要するトップ・ジャーナルを基盤とする学術の展開は，オープン・アクセス（論文フルテキストの無料公開），オープンデータ（研究の生データへのフリーアクセス）を基盤とするオープン・サイエンスを主軸とする学術へと転換を迫られている。

このような研究倫理と研究データ共有の基盤によって，SDGsを達成しうる，国際的ネットワークによる製品開発パートナーシップの充実がはかられる。その究極的な目標は，世界中で，最も医薬品を必要とする人々の手に届く製品を開発し，供給することによる，グローバル・ヘルスの実現である。このような研究倫理と出版倫理の新たな枠組みを明らかにする。

大学教育でのデータサイエンスとレギュラトリーサイエンス



林 邦彦 (はやし くにひこ)

国立大学法人群馬大学 理事・副学長，特別教授

1980年 東京大学医学部保健学科卒，山之内製薬株式会社臨床統計部に勤務，1991年 保健学博士号取得（東京大学），1990～92年 ハーバード大学公衆衛生学大学院客員研究員，1996年 群馬大学医学部保健学科助教授，2001年 同 教授を経て，2021年より現職。

この間，厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会，同 医薬品等安全対策部会，同 再評価部会の委員などを歴任し，現在，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員，同 MID-NETの利活用に関する有識者会議委員，同 新型コロナウイルスワクチンの評価に関する考え方ガイドライン専門協議委員を務める。大規模長期女性コホート研究での疫学的業績が認められ，2018年度日本女性医学学会・学会賞を受賞，また2020年に日本疫学会認定上級疫学専門家を取得。

講演抄録

我が国におけるレギュラトリーサイエンス教育は，医薬品や医療機器などの開発や許認可での課題を中心に，主に医学薬学分野の講座や教育コースで行われている。しかし，レギュラトリーサイエンスは「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に，根拠に基づいた確かな予測，評価，判断を行い，科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学（2011年，総合科学技術会議）」とされ，必ずしも医学薬学分野のみを対象とするものではない。これまで，統計学は「科学の文法（Karl Pearson, 1892）」として機能してきた。これと同じように，レギュラトリーサイエンスは科学技術の「社会応用の文法」として機能しなくてはならない。

本学では，全学の共同教育研究施設として，数理データ科学教育研究センターを2017年に設置した。当センターでは，情報数理ユニット，データ科学ユニット，レギュラトリーサイエンスユニットの3ユニットで教育研究を行うとともに，学内外からの申請課題を審査する「データ利用倫理委員会」を運営している。また，大学院教育においても，データサイエンスとともにレギュラトリーサイエンスが，全学大学院共通科目として提供されている。海外の事例とともに，今後の大学教育での課題を議論する。

臨床試験データの共有および利活用についての現状と課題



加藤 智子 (かとう ともこ)

サノフィ株式会社 研究開発部門 医薬開発本部 統計解析・プログラミング部 部長

日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会 データサイエンス部会 副部会長

1993年3月 京都大学薬学部製薬化学科卒業，1993年4月 日本チバガイギー株式会社（現ノバルティス株式会社）に入社，製剤開発部試験開発室に配属，新医薬品の品質や安定性試験の開発および実施に従事する。1998年2月 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社（現サノフィ株式会社）に入社，医学生物統計・データマネジメント部プログラミング室に配属，臨床試験の統計解析プログラミング業務に従事する。2007年10月 統計解析・データマネジメント部解析サポート室に異動，統計解析業務に必要なシステムやプロセス，スタンダードの開発やサポート業務に従事した後，統計解析・プログラミング部プログラミング室に再度異動，2012年8月よりプログラミング室長，2022年7月より現職（統計解析・プログラミング部長）を併任。

講演抄録

医薬品開発におけるSDGs（持続可能な開発目標）を達成するためのデータサイエンス基盤として，新たな研究へ既存の医療データを活用できる仕組みは不可欠であり，ここには，臨床試験データも当然ながら含まれる。製薬協データサイエンス部会では，2015年から臨床試験の個別被験者データの共有（Clinical Trial Data Sharing：CTDS）に関するテーマを扱うタスクフォースを立ち上げ，継続的にデータ共有の課題に取り組んでいる。本講演では，本年（2022年）11月公表予定の成果物レポート「臨床試験データの共有を促進するために解決すべき課題について」をベースに，臨床試験データの共有および利活用についての現状を紹介するとともに，それらの課題を企業視点で考察する。

医薬品開発への患者・市民参画と開発者とのコミュニケーション



今村 恭子 (いまむら きょうこ)

一般社団法人医療開発基盤研究所 (JI4PE) 代表理事

国際製薬医学会 (IFAPP) 前代表理事

1982年 熊本大学医学部卒業，東京慈恵会医科大学整形外科で研修開始，1986～90年 ハーバード大学留学，1990年 医学博士号取得後，1992～95年 ロンドン大学のLondon School of Hygiene and Tropical Medicineに留学し，Outcomes ResearchでPh.D.を取得。1995年から主に外資系製薬企業での研究開発やMedical Affairs部門に従事し，2007年より一般社団法人日本ACRP (Association of Clinical Research Professionals) 理事，2009年から2015年まで一般財団法人日本製薬医学会理事長，2017年から2021年まで東京大学大学院薬学系研究科特任教授，2018年から2020年まで国際製薬医学会 (IFAPP) 理事長，2020年から現在まで一般社団法人医療開発基盤研究所 (JI4PE) 代表理事。

講演抄録

欧米に続いて我が国でも医薬品開発への患者参画が期待されるようになったが，各方面での具体的な取り組みへの着手は始まったばかりである。開発を担当する企業やアカデミア，薬事規制を担当する当局とのコミュニケーションはもとより，高額化する一方の薬剤価格の時代にあっては一般市民を巻き込んだ医薬品の価値を評価するHTA (Health Technology Assessment) に関するコミュニケーションの実現も欠かせない。しかしながら関係者間での知識や経験には大きな格差があり，その解決には体系的な教育とタイムリーな意見交換が必要である。IFAPPとして推進してきた医薬品開発者の国際教育の標準化に加えて，JI4PEでの患者・市民を対象とした教育研修の取り組みを紹介し，今後のコミュニケーションのあり方を提唱する。

指定発言



齊尾 武郎 (さいお たけお)

フジ虎ノ門整形外科病院 内科・精神科
K&S産業精神保健コンサルティング
「臨床評価」編集協力者

平成元年 群馬大学医学部卒，精神科研修医を経て，精神科，消化器内科，労働衛生に従事。労働衛生コンサルタント，日本精神神経学会認定専門医・指導医。日本精神神経学会薬事委員会，自殺予防委員会，産業保健委員会委員。

EBMの普及啓発・一般市民の科学理解 (PUS) に関する基本書の翻訳書として『EBMの道具箱』『患者は何でも知っている』(以上中山書店)，精神科教科書『速習精神医学』(金芳堂)，医薬業界の利益相反問題を明らかにした『ビッグファーマ：製薬会社の真実』(篠原出版新社)，米国医薬品規制の歴史と現状を描いた『FDAの正体 (上)：レギュラトリーサイエンスの政治学』『FDAの正体 (下)：レギュラトリーサイエンスの社会学』など翻訳出版を手掛ける。論文「レギュラトリーサイエンス・ウォーザー概念の混乱と科学論者の迷走」(臨床評価, 2010; 38(1): 177-88.) ではこの概念の歴史的成立過程を明らかにした。

特別発言



笠貫 宏 (かさねき ひろし)

早稲田大学 医療レギュラトリーサイエンス研究所 顧問
内閣府 健康・医療戦略推進事務局 健康・医療戦略 参与
一般社団法人Medical Excellence JAPAN 理事長

早稲田大学特命教授，早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所顧問，武見基金 COVID-19 有識者会議副座長。千葉大学医学部卒業。東京女子医科大学循環器内科学講座主任教授，東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所所長などを歴任。2009年 早稲田大学理工学術院先進理工学研究科生命理工学専攻教授。2013年 早稲田大学特命教授。同年9月 東京女子医科大学学長を経て現職。2021年11月 一般社団法人Medical Excellence JAPAN (MEJ) 理事長に，前理事長 故・近藤達也氏の後任として就任。専門は，内科学，循環器病学，不整脈学，心臓電気生理学，臨床薬理学，レギュラトリーサイエンス。

医薬品安全性評価の統計学とデータサイエンスの基盤

Statistics for drug safety evaluation and foundation of data science

椿 広計

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 統計数理研究所 名誉教授・所長

Hiroe Tsubaki

Director-General, The Institute of Statistical Mathematics

1. はじめに：研究所の紹介と自己紹介

本日は「統計数理研究所公募型共同利用重点型研究」研究集会「SDGs（持続可能な開発目標）を達成するためのデータサイエンスと研究倫理—レギュラトリーサイエンスと学術誌の未来—」をWebによるシンポジウムとして開催させていただくことになりました。ご参集いただきありがとうございます。

最初に簡単に、研究所の紹介と自己紹介をさせていただきます。次に、医薬品候補物質に求める特性とそれを保証する社会制度ということで少し歴史を振り返ると同時に医薬品に求められる品質要素、またこの分野が消費者危険と生産者危険の価値相克、有効性と当たり前品質としての安全性、そこに価値相克があるということをお話しします。参考資料として、「臨床評価」誌に発表した論説¹⁾、また本年（2022年）12月18日に早稲田大学で開催される横幹連合シンポジウムで講演するデータサイエンスの倫理・社会的側面²⁾という文献を挙げます。

大学共同利用機関とは基本的に大学に様々な支援を行う、私ども情報・システム研究機構は特にデータサイエンスに関して、データの共有、データ解析、データサイエンス人材育成への支援を通じて各分野の学術に貢献するというミッションの組織です。統計数理研究所は昭和19年6月に設置されました。戦後、今回のような公募型共同利用を続けており、1件当たり10万円から100万円ぐらいの支援を行っています（Fig. 1）。

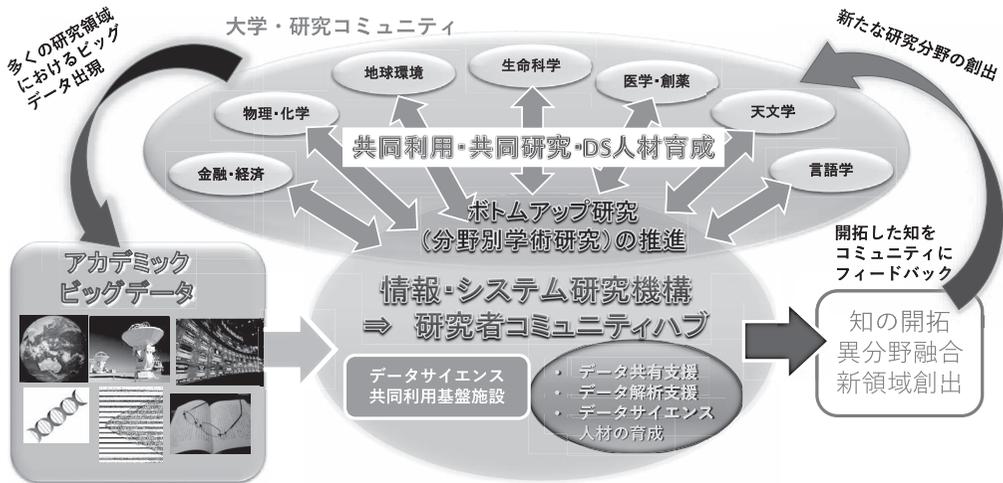
今回の研究会は、重点型研究としてこの2年間行ってきた「SDGs実現に向けた統計科学の役割」ということで、木野泰伸先生（筑波大学ビジネスサイエンス系）、本多敏先生（慶應義塾大学名誉教授・システムデザインマネジメント研究所）と私の3人が企画担当となって、SDGsのゴールと関連したターゲットの実現に向けた学際横断的な研究、様々なトレードオフに関するモデリングなどの8つの研究班を構築しています。この研究集会もその一つの研究班の活動として企画されています。

私は自称統計家で、アメリカの職業分類では15-2041です。15-20は数学職を意味する中分類です。特定の問題に答えるためにどのようなデータが必要かを判断して実用的問題解決のためデータ収集を計画し分析しモデルを開発しデータを解釈する、という仕事です。2020年現在アメリカでは統計家は34,200人います。

1) 椿 広計. 安全性に関わる臨床評価の統計的側面. 臨床評価. 2022; 49(3): 435-41.

2) 椿 広計. データサイエンスの倫理・社会的側面. 第13回横幹連合コンファレンス. 2022年12月18日発表資料.

Fig. 1 情報・システム研究機構 データサイエンス推進の概念



大学院生の頃から医薬品臨床評価に関して、当時東京大学の医学部精神科におられた佐藤倚男先生に師事し、藤田利治先生と共同研究を重ねてきた後に、現在の医薬品食品衛生審議会、中央薬事審議会で許認可業務を行い、医薬品の市販後調査、スタチンのMEGAスタディのデータセンターの責任者を務めました。薬害肝炎の原告側の証人になったり、その関係で厚生労働省の検証委員会の委員を務めたりといったことがあります。臨床評価の分野でも品質管理の分野でも、国際標準、国内標準を作る仕事が多かったように思います。最近は公的統計にも携わり、PM2.5の環境基準の策定にも関与しました。

2. 品質論からみた有効性と安全性

品質を語る際には「狩野モデル」が非常に重要視されます。1984年に狩野紀昭先生が書かれた「魅力的品質と当たり前品質」という論文です³⁾。品質にはライフサイクルがあり、無関心の品質要素、魅力的品質要素、線形品質要素、当たり前品質要素があるのですが、充足されていなくても気付かない品質、治らないのはやむを得ないと思っているような部分がある、ところが突然ある疾病が治るようになる。すると今まで気付いていなかったのに気付いた瞬間にこれが魅力的品質要素となり、有効性の中でも「ピカ新」は非常にインパクトがある、ということになります。

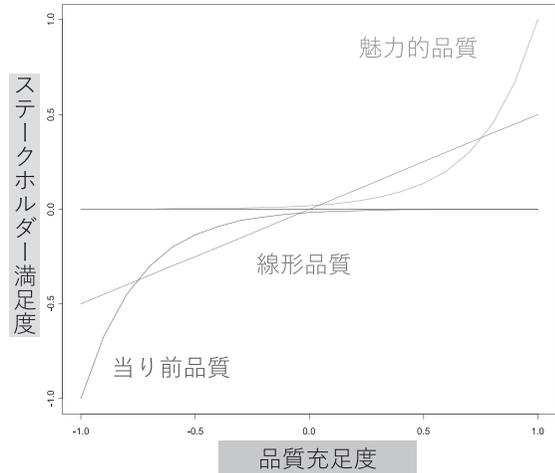
スタチンもその一例ですが、魅力的品質要素が段々にその社会にとって当たり前化して、ステークホルダーの満足度が徐々に線形品質になり、最後は当たり前になって、その品質がないと非常に不満に感じるという状況になります。医薬品を含む多くの製品サービスにおいて、この無関心品質から魅力的品質、線形品質、当たり前品質に移行するライフサイクルがよく知られています。当面注目したいのは、この当たり前品質です。充足されていてもニュートラルであり、充足されないと大変という品質要素です。もし薬が安全であることが当たり前と社会が思っていると、これは新薬でも安全性は当たり前品質となります。一方、有効性は魅力的品質ないしは線形品質といった感覚があるようです (Fig. 2)。

3) 狩野紀昭, 他. 魅力的品質と当たり前品質. 品質. 1984; 14(2): 147-56.

Fig. 2 品質要素の性質 (Kano Model)

狩野紀昭他(1984)「魅力的品質と当り前品質」,品質管理学会誌
有効性と安全性とのトレードオフ (価値相克)

- 品質要素のライフサイクル
 - 無関心品質要素
 - 充足されていても、いなくてもニュートラル
ステークホルダー満足に影響なし
 - 治らないことは病むを得ない
 - 提供初期：魅力的品質要素
 - 充足されてなくともニュートラル、充足されると高い満足
 - 有効性という品質要素：病気が治るんだ！
 - ビカ新の有効性
 - 線形品質要素
 - 充足されないと不満、充足されると高い満足
 - 段々治ることが普通になる
 - 提供成熟期：当り前品質要素
 - 充足されてもニュートラル、充足されないと不満
 - 安全性という品質要素：薬は安全だから??
 - 副作用が起きないで当たり前



3. 安全性と有効性のトレードオフ・消費者危険と生産者危険のトレードオフ

これまでの通例として有効性の品質保証に関しては、適切な標本サイズ設計を行った検証的無作為化比較試験に基づく群間比較仮説検定という統計的推論方式が利用されてきました。一方で、安全性評価においては、市販前の臨床試験で仮説検定が用いられてきた歴史はあります。ただ市販前の臨床試験の標本サイズは有効性に基づいて決定されており、低確率に出現する副作用、随伴症状の検出は困難です。このため市販後監視が重要とされるようになってきました。

しかし、有効性と安全性は価値のトレードオフ相克を起こす分野です (Table 1)。統計の検定だと第1

Table 1 ゲームのプレーヤーとしての統計家
消費者危険保護と生産者危険保護の相克

- 規制側統計家の考える消費者危険
 - 有効性の無い医薬品が社会に流出するコト (確率：小さくしたい)
 - 安全性に問題のある医薬品が社会に流出するコト (確率：小さくしたい)
- 生産者統計家の考える生産者危険
 - 一定水準の有効性が存する医薬品の認可が妨げられるコト (確率)
 - 安全性に問題のない医薬品の認可が妨げられるコト (確率)
- 統計的方法が使われる限り完全に価値相克
 - 仮説検定方式：第1種の過誤、第2種の過誤
- 有効性評価において合意された社会制度 (検証的試験と確率的品質保証)
 - 規制当局
 - 生産者に消費者危険を社会合意された確率以下となることを保証した試験結果を要求
 - 生産者
 - 消費者危険確率制約下で生産者危険最小化にベストを尽くす

種の過誤 (α , 慌て者の誤り), 第2種の過誤 (β , ぼんやりの誤り), といった表現もされます. 実は, このどちらかが「消費者危険」, どちらかが「生産者危険」と表現できます. 規制側の統計家からすると, 消費者危険は有効性のない医薬品, 安全性に問題のある医薬品が社会に流出することですが, 生産者側の統計家からすれば, 一定水準の有効性があるものが社会に出ないことが生産者危険となるので, 消費者危険確率制約下で生産者危険最小化にベストを尽くすことになります.

4. 日本の薬効評価の歴史

我が国の臨床評価は, まさに社会制度の中のデータに基づく意思決定が組み込まれた歴史です. 世界的にも, その種の歴史はあるわけです. 1953年, 1960年に薬事法の大きな改正がありました, その間の1955年にペニシリンショックの事件が起きました. 精神医学会の二重盲検論争があって1956年に初めて二重盲検法が採用されました. グルタミン酸の論争, つまり単盲検によっておかしい結果が出たということで論争に決着がついたわけです.

1957年にはガンマアミノ酪酸 (GABA) について二重盲検の評価が行われました. 1962年にサリドマイド事件が起り, 63年に医薬品の安全性を高める対策の特別部会ができて, サリドマイド訴訟においては統計的推論自体が論点になりました. 1962年には高橋暁正先生が大衆薬の批判を論じ, 64年に世界医師会ではヘルシンキ宣言が採択され, 65年には中央薬事審議会に二重盲検法支持者あるいは統計学的方法の支持者2名, すなわち佐久間昭先生と佐藤倚男先生が参画され, 二重盲検の実証データの要求が開始されることになったわけです.

その後, 製造承認に関する基本方針, 薬効問題講談会で「医薬品の再検討に関する答申」が出され, 1985年から90年にかけてGCPが通知として作成されました. 1992年になって「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」も通達として出されました (Table 2).

**Table 2 日本の薬効評価と日本の統計学との関係
我が国の歩み**

-
- 1943年薬事法, 1960年改正
 - 1955年 ペニシリンショック死発生
 - 精神医学会の二重盲検法採用1956年
 - グルタミン酸論争(1946-1951): 二重盲検による決着
 - 1957年GABA (ガンマアミノ酪酸) の有効性判定で二重盲検による評価実施
 - 1961年レンツ博士論文, 1962年サリドマイド出荷停止
 - 1963年中央薬事審議会「医薬品安全対策特別部会」設置
 - サリドマイド訴訟: 1963~1974 統計的推論が論点 (増山元三郎先生, 吉村功先生): Odds比不変性
 - 1962年高橋暁正先生の大衆薬批判
 - 1964年 ヘルシンキ宣言
 - 1965年中央薬事審議会に二重盲検法支持者2名 (佐久間昭先生, 佐藤倚男先生) 参画
 - 二重盲検実証データの要求開始
 - 1967年 厚生省医薬品の製造承認に関する基本方針
 - 1970年キノホルム事件
 - 1971年 薬効問題懇談会「医薬品の再検討に関する答申」
 - 厚生省医薬品再評価の実施通達
 - 1979年 降圧薬ガイドライン (以後, 臨床試験のガイドライン発行続く)
 - 1985年 GCP案骨格固まる, 1990年実施
 - 1992年 臨床試験の統計解析に関するガイドライン通達
-

5. 「臨床評価」誌の創刊

こうした中で1972年に「臨床評価」誌が創刊され、本年（2022年）はVol. 50、50周年になるわけです。二重盲検の支持者ということで先ほど申し上げた佐藤倚男先生が発刊の辞⁴⁾を書かれまして、ここに示します。「有害または無効な医薬品の問題がきっかけとなって、当面効果判定論の方法論およびその実施上の諸問題に各界の議論と関心が集まりつつあり、その気運に対応して講演会や研究会がたびたび催されるようになって来た。ところが常にかつ熱心に集まって来るのは、直接インタレストのある製薬企業の社員たちである」とあります。肝心の当事者である現場の臨床医が透徹した自己批判と主体的な実践が伴わないようでは、すべての討議は空論となる、と厳しい発言を、この発刊の辞で書かれています。

基礎医学を自己目的化して薬効評価を行う者が増えつつあるが、「臨床薬理学というものが、倫理を大前提とした上で薬学、薬理、毒性、統計、心理、情報処理など各分野を総合したシステムであるために、この分野の専門家として水ももらさぬ計画力と実戦力を身につけることは不可能に近い。どうしても臨床以外の各分野との協同プロジェクトの形が必要」ともあります。各分野の専門家が原則論を論議し個々に計画を作成していくための「広場」が必要である、ということで、「臨床評価」というジャーナルを発刊されました。

発刊の辞の末尾には今でいうパブリケーションバイアスの問題を扱っています。「商品価値がないとされてる無効論文や副作用報告、および臨床の他の分野の地味な研究を中心に組み、余力がある場合には対象疾患の認定や症状改善のさいの判定基準の標準化問題、それによる科学的診断治療と予後判定の問題、新薬に限らず、確率的予測の下に行われる治療一般に必然的に内在する倫理問題、さらには多くの統計的検定法が人間を対象とする場合にもつ意味と限界の問題など我々自身が直面している事柄を考え、かつ記録していく予定である。」とあります。

これが50年前に書かれていたわけです。この種の場合は、今日も必要であると強く感じており、今日の共同研究会自体がこうした初期の志を踏まえて議論する場であるのだと考えています。

6. データマネジメント・統計解析の黎明期

第三者データマネジメント制度というものが1972年からスタートしました。コントローラー制度と呼ばれていましたが、一般的なジャーナルの査読者と違って、臨床試験の計画を査読してレビューし、必要な意見聴取をして修正をし、無作為割付を実施してスポンサー企業も分からないようにする、いわゆるトリプル・ブラインドという方式を提案しました。統計解析も行ってその結果を公表し、査読を経て試験結果論文としてネガティブなトライアルも含めて出版する、という方針で行って行っていました。この制度を日本では旧GCPの時代を経て1990年代まで行って行いましたが、第三者性としては非常に厳しい制度です。現在、外部品質保証はISOの適合性認定システムISO 9001などがあり、一般社団法人日本QA研究会などは、リスクベースの監査などを検討しています。

こうした制度の中で、統計家も携わっていくつかの提案をしたり、ガイドラインに集約されていったりということがありました。

4) 佐藤倚男. 発刊の辞. 臨床評価. 1972 ; 1(1) : 1-2.

<http://cont.o.oo7.jp/inauguration.pdf>

実は「臨床評価」誌が掲載した臨床試験論文については、全てデータベース化されており、これを研究に使えるという契約で臨床試験が実施されていました。このため、このデータベースを用いた検証により、薬効検定でよく用いられる統計的方法とその問題点について廣津千尋先生がまとめられた論文もあります⁵⁾。廣津千尋先生が問題提起をされてから、直ちに臨床試験の結果の検定方法について過去に行われた臨床試験全てを再解析を行って検討することができました。

それに基づいて1988年に薬効評価解析システムを藤田利治先生がリーダーとして取りまとめられ⁶⁾、これが厚生省の臨床試験の統計解析ガイドラインの骨格になったわけです。もちろん二重盲検比較試験、ITT解析など、仮説検定の誤用を避け、標準薬と有意差がないということは標準薬と同等であって許認可してはいけない、そういう意思決定を排除するあるいは多重性と言われるものに対処しました。当時、我が国の臨床試験分野では、かなり標準化されたデータ解析を施行したのです。この日本の旧統計解析ガイドラインから国際標準化ということでICH（医薬品規制調和国際会議）で検討されることになりましたが、実は日本のガイドラインが世界で初めてだったのです。

7. 有効性評価と安全性評価との相違

次に、社会が許容する消費者危険を決める条件は何なのか、必要な統計的意思決定の本質的差異とは、ということを考えます。林邦彦先生も非常に重要な役割を果たされましたが、この問題との関係で多重性について考える必要もあります。

プラセボコントロールの試験を行い、有効性や安全性について水準 α の片側検定を用いるという状況を仮定します。片側検定を行うのは、事前に新薬が有効だという判断の下でヒトを対象とした試験を行うので本当は非倫理的なのですが、単純化のためにご容赦ください。統計的検定を用いれば、プラセボと変わらない新薬が誤って有効と判断される「消費者危険」はある一定の確率以下にすることができます。有効性では仮説検定の棄却が医薬品認可の必要条件で、プラセボと同等の薬で帰無仮説が棄却される確率はある程度排除できます。

一方、安全性について同様な仮説検定を行ったとします。このとき、仮説検定では、安全な医薬品が危険とされ、承認されない確率が α 以下になります。これは消費者危険を α 以下に保証するのではなく、生産者危険を α 以下に保証する方式が普通行われていることに相当します。安全性仮説の検定の棄却は、医薬品が認可されないことの必要条件であって、消費者危険を保証しているわけではありません。単純な仮説検定方式を考えただけでも、保証している危険が有効性は消費者危険、安全性は生産者危険となり、正反対なのです。

現在、安全性は臨床試験よりは市販後調査で検討することになっています。

有効性の多重エンドポイントも、エンドポイントの推論結果をつまみ食いの的に行う、有意に優れた結果だけを報告することを許して許認可を行うなら、消費者危険は極めて大きくなります。

多項目の検定においては多重比較を行って、単純にはBonferroni近似によって、消費者危険を所望の値以下にすることができます。あるいはプロトコルにおいて主要な解析項目を記載し、単一項目で比較した方がむしろ生産者危険を小さくするという意味で生産者にとってもよいのではないかと、といったことを旧

5) 廣津千尋. 薬効検定で良く用いられる統計的方法とその問題点について. 臨床評価. 1984 ; 12(2) : 309-19, 12(3) : 589-610.

6) 藤田利治, 椿 広計. 薬効評価解析システムの試作. 臨床評価. 1998 ; 16(1) : 3-23.

ガイドラインに書いたわけです。

ところが1980年代後半から、安全性についても多重比較を行うべきだという議論が喚起され、私もそれに巻き込まれました。私は有効性については行う、安全性については行うべきではない、という主張をしたのです。これは先ほど述べたように安全性に関する消費者権を大きくしてしまう。このため規制当局側の統計の人間としては、むしろ形式的に多くの項目にアンテナがあった方が消費者危険は小さくできるというものです。

有効性検証では良しとしなかった刑事の立場の探索的な接近の方が消費者危険を小さくできます。しかしそれは生産者側にとってあまりにも厳しい話なので、厳しい論争が医薬安全性研究会などで続いています。時代は、安全性評価を市販後監視以降の問題にしたと認識していますが、市販後大規模データで安全性についてシグナル検出に移行することに合意したかどうかは分かりません。私が尊敬する亡くなられた藤田利治先生は副作用評価におけるシグナル検出という厚生労働省の研究班を率いており、統計的機械学習の専門家で現在も大阪大学で活躍されている鷲尾隆先生などが人工知能の専門家として入っていました。

機械学習の方法で随伴症状発現の特徴を明らかにする。もちろん、厳密な因果関係については追加検証が必要ということもあります。全数市販後の安全性監視と、弱い因果関係の確認ということについては今後いろいろな議論が出てくると思います。最近の「臨床評価」誌にCOVID-19ワクチン接種後の死亡に関する論文が出ていますが⁷⁾、これは投与後、随伴症状発現までの期間分布が必要ではない、ワクチン接種からすぐの時点でピークのある分布を形成するということが報告されているわけですが、こうしたことをどれくらいのエビデンスレベルと考えるか、社会的合意という意味では今後検討が必要です。

8. 始まりとしての終わりに

さて、議論の始まりとしての終わりに、いくつかの問題を提起したいと思います。安全性規準とは何なのか、臨床試験データの活用はできないのか、安全性探索に対するアクションをどうするか、といったことです。

8.1 いくつかの問題提起(1)：安全性規準をどのようにするのか？

まず安全性規準とは何なのかを考えます。PM2.5の基準値作成に関与したと申し上げましたが、もともとエンジニアリングや科学技術者の倫理という問題に関しては、環境に対して人間の健康に影響がある場合どういう規準を設定するかという議論が1990年代から行われていました。先ず、リスクの水準問題として「比較規準」は通常受け容れられているリスクより大きくしないこと、「正常性規準」は自然状態と同じ程度とすることでした。次に、社会最適化というまた別の観点がありました。コスト・ベネフィット分析による効用関数が最適になる「最適汚染削減の規準」がありました。そして保証の水準問題として「最大保護規準」は、人体影響の可能性のあるリスクが全て排除されること、「証明可能危害の規準」は人体影響が立証されているリスクが全て排除されることでした。特に、産業界ではこの種の安全性に関する規準をどう考えるかが倫理問題になりました。

Harrisはその著作“*Engineering ethics*”の中で、このような規準を列挙したうえで、1995年初版以来、「危

7) 福島雅典, 平井由里子, 中谷英仁, 西村 勉. 論説: COVID-19 ワクチン接種後の死亡と薬剤疫学的評価の概要: 全国民ベースの概観と提案. 臨床評価. 2022; 49(3): 499-517.

Table 3 幾つかの問題提起 (1)
安全性規準は何なのか？生産者・消費者の合意は

-
- Harris et al. (2018) *Engineering Ethics: Concepts and Cases*, 6th ed.
 - 第3版訳は日本技術士会訳(2008)「科学技術者の倫理 その考え方と事例」,丸善
 - 環境に対する人間の健康に影響がある場合の基準設定について
 - レベルの問題
 - 比較規準：通常受け入れているリスクより大きくないこと
 - 正常性規準：自然状態と同じ程度であること
 - 社会最適化の問題
 - 最適汚染削減の規準：Cost/ Benefit Analysis上の効用関数が最適となること
 - 範囲の問題
 - 最大保護の基準：人体影響の可能性のあるリスクが全て排除されること
 - 証明可能危害の規準：人体影響が立証されているリスクが全て排除されること
 - Harris の1995年版以来の提案
 - 危害度規準(degree of harm criterion)
 - 人体影響の差し迫った脅威が、経済的に合理的な費用で危険性のないものになっていること
 - 医薬品候補物質の特殊性：人体影響の差し迫った脅威を取り除く有効性と価値相克
 - 環境化学物質：有効性を享受する者と安全性のリスクを被る者が異なることがある
 - 食品：安全性は「通常受け入れている」
 - ソリブジンとフルオロウラシルの交互作用を「1993:ソリブジン事件」とする意味
 - 帯状疱疹と抗がん剤（臨床試験段階で検出されていたことは勿論大問題）
 - ヘルシンキ宣言：Cost/Benefit解析：有効性と安全性とを超えた治療の帰結に対する総合概念としての「有用性」を代替可能か？
 - 個人的にはNoですが（倫理の効用主義とRespect for Personのバランスがとれてない）：椿、栗原（1999）臨床試験における総合評価の意義、臨床評価 27(1)
-

害度規準（degree of harm criterion）」人体影響の差し迫った脅威が経済的に合理的な費用で排除されるようにすべきだと主張しています（Table 3）⁸⁾。

これは環境基準の分野ですが、医薬品の候補物質について考えた場合、人体影響の差し迫った脅威を取り除くということは、安全性の問題でもあるし、有効性の問題でもあって非常に難しい問題があります。医薬品に関しては例えばよく知られたソリブジン事件（1993年）があります。抗がん剤を服用中のがん患者の帯状疱疹に対して薬効があるソリブジンという新薬が、フルオロウラシルとの交互作用によって骨髄障害などにより死亡に至ったというものです。この問題はフルオロウラシルの安全性問題とは言わず、ソリブジンの副作用と社会はみなしました。そこに有効性と安全性の間のトレードオフに関する相克がソリブジンとフルオロウラシルでは異なるという難しさがあります。

世界医師会「ヘルシンキ宣言」もリスク／ベネフィット評価を重視していますが、研究計画に対する評価が個々の患者さんに適用できるかは難しい問題です。総合評価として、個々の患者さんにとってのアウトカムについては、有効性と安全性の両方をみるべきですが、以前に「有用性」といった概念が使われていましたが⁹⁾、これも使い方次第では問題があり、方法論が確立していると言えるものではありません。

8.2 いくつかの問題提起 (2)：臨床試験データの活用

臨床試験データの統合：生産者間合意

市販前の臨床試験データは非常に質の高いものです。これに関するデータウェアハウスを形成して、社会に貢献する仕組みが必要です。比較介入試験に匹敵するような前向き観察研究のための極めて質の高いデータとしてリンケージする必要があります（Table 4）。林邦彦先生は1997年の段階で「臨床評価」誌で

8) Harris CE Jr., et al. *Engineering Ethics: Concepts and Cases 6th Edition*. Cengage Learning; 2018. [第3版和訳：日本技術士会，訳編. 科学技術者の倫理 その考え方と事例. 丸善；2008.]

9) 椿 広計，栗原雅直. 臨床試験における総合評価の意義. 臨床評価. 1999；27(1)：83-99.

**Table 4 幾つかの問題提起(2)：臨床試験データの活用
臨床試験データの統合：生産者間合意**

-
- 市販後前の臨床試験データの統合化したDWHの形成
 - 臨床試験データの高い質を社会のためにも
 - 介入試験・比較試験・前向き観察
 - 林(1997)医薬品の安全性情報における臨床試験の役割—臨床試験における有害事象データの報告と解析—,臨床評価25(1)
 - 河野(2019)臨床試験の個別被験者データ共有のための研究インフラ整備、臨床評価,46(3-4)
 - 山内、津本、椿他(2018)臨床試験データ共有の現状と展望—データを繋ぐ倫理性、信頼性、利用可能な技術
 - 安全性情報の企業横断の共有
 - 統計数理研究所リスク解析戦略研究センター医薬品・食品研究グループ創設時(2005)以来の議論
 - かつて日本の第3者データ管理でできたこと
 - コントローラー委員会管理900治験データ（生産者と規制側の同意で研究活用可能）の結合
 - 茂木,椿, 栗原(1998)樹形モデルによる脳循環改善薬治療の予後予測, 臨床評価26(1)
 - プラセボ対照の領域全体での結合
 - 藤井, 柴山, 藤田, 椿(2009) 降圧薬の臨床試験大規模データベースの構築, 薬剤疫学14.
-

安全性の観点からこの問題を検討されています¹⁰⁾。

臨床試験の個別被験者データ共有については、データサイエンティスト協会理事長の山内慶太先生、人工知能学会長の津本周作先生、本日まで講演いただく加藤智子先生などをお招きして議論しました¹¹⁾。河野健一先生もこの後のフォローアップ的な情報を論じています¹²⁾。

8.3 いくつかの問題提起(3)：安全性あるいは有効性探索に対するアクションはどのようにすべきか？

もう一つは、安全性あるいは有効性探索に対するアクションはどのようにするか、ということです (Table 5)。人工知能の支援により仮説探索機能が発達し、多くの社会課題解決に利用されています。安全性のシグナル検出もその好例と言えます。私は元々有効性の仮説探索については厳しい立場をとるべきで、探索的データ解析の発展形としての統計的機械学習で発見された事実は「探索」として位置付け、探索された有効性仮説は、その仮説を検証するために企図される実験や調査で検証されるべきデータの追加多重性を調節する必要があると考えてきました。データの追加（中間解析も含めて）についても、有効性探索結果は許認可とは別に社会利用はしてもよいという立場でした。

しかし、安全性についてもそれぞれよいのか、つまり有効性とは消費者危険保証と生産者危険が統計推論的には正反対になっている安全性評価についてもそれでいいのかは難しい問題です。有効性同様に、探索された結果により非常時アクションを直ちに行い、検証は別途行い、その結果でアクションを改善、ということになるのではないかと最近思っています。

Harrisの「証明可能危害の規準」を使うべきか、precautionary principle（予防原則）を発動して「最大保護の規準」をリスクの可能性段階で発動してアクションをとるのかという問題です。重篤な副作用についてはこれまでも最大保護規準は行われていたと思います。しかし、抗がん剤のように有効性との価値相克

10) 林 邦彦. 医薬品の安全性情報における臨床試験の役割—臨床試験における有害事象データの報告と解析—. 臨床評価. 1997 ; 25 (1) : 43-51.

11) 山内慶太, 津本周作, 椿 広計, 栗原雅直, 加藤智子, 角田 亮, 高橋克巳, 栗原千絵子, 企画・構成. 臨床試験データ共有の現状と展望—データを繋ぐ倫理性, 信頼性, 利用可能な技術—. 臨床評価. 2018 ; 46 (1) : 7-42.

12) 河野健一. 臨床試験の個別被験者データ共有のための研究インフラ整備. 臨床評価. 2019 ; 46 (3・4) : 435-52.

Table 5 幾つかの問題提起 (3)
安全性 (あるいは有効性) 探索に対するアクションはどのようにすべきか?

-
- リアルワールドデータ解析は検定論とは異なる世界
 - ヘルスデータサイエンティスト協会 (山内理事長) 等が主導
 - 人工知能(統計的機械学習)の支援下
 - 仮説探索機能が発達/多くの社会課題解決に利用: 安全性のシグナル検出もその好例
 - 権の規制側統計家として有効性仮説探索 (後知恵) に対して行ってきたコト
 - 探索的データ解析の発展形としての統計的機械学習で発見された事実は「探索」として位置づける
 - 探索された有効性仮説は、その仮説を検証するために企図される実験や調査で検証されるべき
 - データの追加 (中間解析も含めて) 多重性調整を要請
 - しかし、有効性探索結果は、許認可とは別に社会利用されるべき
 - 安全性も生産者危険保証については全て同様の操作ができるが、消費者危険との価値相克が厳しく発生
 - 有効性同様検証を待ちアクションを行う立場: **証明可能危害**の規準
 - Precautionary Principleの発動: 最大保護の基準 (可能性段階での発動)
 - 非常時アクションを直ちに行い、検証は別途行いその結果でアクションを改善
 - 重篤な副作用ではこのようなことがこれまでも行われている
 - 有効性との価値相克が現今見られる
-

は現在でもみられます。

8.4 いくつかの問題提起 (4): 臨床試験データ等の人工知能解析は後知恵か?

人工知能の目指しているところは、得られたデータを見てからベストな統計分析を行うというものです。しかし、アルゴリズム的にはデータを見る前から定まっていることになり、人間の恣意性、後知恵は含まれません (Table 6)。したがって監査もできます。

しかし、臨床試験の仮説検定といった因果推論で理論的に想定されている仮想現実データの世界では、人工知能は自ら異なる分析を行っているはずで、人工知能からは、今日考えられる best available な分析の妥当性について議論するくらいなら、インプットデータの質を保証せよと叱られそうです。しかし、

Table 6 幾つかの問題提起 (4)
臨床試験データ等の人工知能解析は後知恵か?

-
- 臨床評価後知恵解析の排除のための統計解析プロトコル
 - 監査可能性のある透明度の高い統計分析プロセスを要求
 - 人工知能を導入したデータサイエンスの目指すところ
 - 一流データアナリストのオペレーションの自動化
 - データを与えたときに、分析結果がデータ構造のその時代にとってベストに近い探索結果を与えるアルゴリズム
 - 利用したデータとアルゴリズムを記録すればその結果は再現され監査可能性も存在
 - これは私たちが批判した後知恵だろうか?
 - 権の元々の立場: データを見てからベストを尽くしたのだから後知恵
 - 反論: データを見る前からアルゴリズムは確定
 - 再反論: 因果推論で想定する仮想現実データでは実質的に別の分析プロセスが行われることになる
 - 再々反論: しかしそれは、今日考えられる Best Available Results、それを議論するよりインプットデータの質を保証せよ
 - この議論が、有効性と安全性では結論が異なるのか???
 - 人工知能研究者へ質問したいこと
 - 有効性や安全性の消費者危険を一定以下にするという社会合意に基づく制約
 - その種の因果推論の方法人工知能の推論にどのように取り込むのだろうか?
 - その種のことが仮にできるデータサイエンス時代の到来を考えたとき臨床評価の社会的仕組みはどうなるのだろうか?
-

この点でも有効性と安全性では、消費者危険を保証せよという立場では結論が異なるのではないかと思います。人工知能の研究者に対しては、いろいろな消費者危険を一定以下にしたうえで、生産者危険をミニマムにする、というような研究が人工知能に支援された因果推論で行えるのかといったことを質問したいくらいです。データサイエンスの時代に統計やデータサイエンスは臨床評価に対して何をできるのか、ということは今後考えていかなければならないと思います。

9. おわりに

私は、データの設計と収集、構造のモデリングと推論に基づく意思決定、更には意思決定の迅速な行動への展開といった一連のプロセスを通じて、人間や社会に依存する多次元価値を可能な限り早く、パレート最適に近づける方法体系をデータサイエンスと呼ぶことにしています。このプロセスには、意思決定に起因する価値相克が個人内、社会集団内、人間と自然との関係性を通じて出現します。結果として必然的に、統計科学やデータサイエンスには倫理的側面が導入されます。その顕著な例が、今日少し触れた規制科学的合意形成の場面、すなわち消費者危険を最小化しようとするデータサイエンティスト（統計家）と生産者危険を最小化しようとするデータサイエンティストが敵対的に共存し、何らかの社会的合意システムを要する意思決定の場、議論の場が必要なのだと考えます。

<ディスカッション>

栗原千絵子 大変貴重なご講演をありがとうございました。私は国際放射線防護委員会の作業部会で活動していますがそこでは放射線リスクマネジメントに関する理論構築が社会的側面や合意形成プロセスも含めて精緻に出来上がっていますが、ベネフィットの部分の理論化が難しいといったところがあります。医薬品についてはCIOMS（国際医学団体協議会）でベネフィット／リスク分析のモデルが提案されてきましたが、AIの活用なども含めて今後さらに検討されていくことになるのでしょうか。

椿 人を対象とする臨床試験に関してはリスク・ベネフィット分析は実施の前提条件ですが、医療経済学においてもそうした分析が社会的合意形成のプロセスも含めて社会制度として検討されることになりそうです。集団的な解析であると同時に個別事例における価値の相克をいかに判断するか、というところにエキスパートオピニオンが入ってきます。抗がん剤の副作用や、ワクチンの問題といった個別の事例に対して、有効性と副作用のバランスをどう考えるか。リスクとベネフィットは完全に独立なのではなく、一緒に考える必要があります。「手続き的正義」も重要ですし、社会科学的な側面も含めて体系化される必要があります。

グローバル・ヘルスのための研究倫理と出版倫理

Ethics of research and publication for Global Health

栗原千絵子

神奈川県立歯科大学 特任教授

Chieko Kurihara

Specially-appointed Professor, Kanagawa Dental University

1. オープン・アクセスからオープン・サイエンスへ

学術誌の未来ということが本日のテーマに含まれますが、臨床試験と関連してオープン・サイエンスの動向についてお話したいと思います。学術誌のスタイルが、従来型のものからオープン・アクセス、つまりフルテキストに誰でもアクセスできるというものへと変化し、さらにオープン・サイエンスへと変わってきています (Fig. 1)¹⁾。従来型では、雑誌社が著作権を持っており購読料で運営してきました。高額な購読料を払える人だけがアクセスできるというパターンです。これは一つの企業の中で医薬品開発が行われるクロズド・イノベーションのモデルと言えます。この高額な購読料が問題にされてオープン・アクセスが進んできたわけですが、これにより論文を発表したい人が支払うという運営になってきます。フル

Fig. 1 従来型学術誌からオープンアクセス・オープンサイエンスへ

従来型スタイル

- 著作権：雑誌側が保有、購読料で運営（読む人／機関が支払う）
- アクセス：高額な購読料を支払える人／機関に限定される
- 知識共有：関連コミュニティ間。査読システムへの信頼。
- 雑誌の質が高いことにより高いインパクトファクター（IF）が達成される
- 従来型開発モデル：1つの企業の中で医薬品開発が行われる = “Closed innovation”

オープンアクセス誌（オープンアクセス=論文の全文公開）

- 著作権：著者が保有、掲載料で運営（発表する人／機関が支払う）
- アクセス：誰でも可
- 知識共有：すべての人々；査読システムへの信頼のゆらぎ、読む側の責任
- 高IFの追及と「フルテキストオンラインバイアス」/剽窃・ハゲタカジャーナル
- 投稿先の雑誌を注意深く選択する必要性

オープンサイエンス（個別の生データの第三者との共有を前提とする）

- データの所有権（条件付開示／事実上所有権が放棄された状態／個人の人格権）
- アクセス：条件付／無しで生データ（個別症例データIPDにアクセス）
- 知識共有：共同研究機関／者内
- 目的はIFや商業的利益ではなく、製品の承認を通じてヘルスケアを改善する
- 未来志向の開発モデル：製品開発パートナーシップ（PDP） = “Open innovation”

1) Kurihara C. Publication ethics in the era of open science. IFAPP Academy Webinar. Module 4 May 25, 27, 2021.

テキスト・オンライン・バイアスということも言われますが、オープン・アクセスにするほど引用もされやすく、インパクト・ファクターを上げていこう、という狙いが出てきます。その一方で、名前を聞いたこともないジャーナルが、オープン・アクセスだということで投稿を誘うメールが毎日のように送られてくるようになり、いわゆる「ハゲタカ・ジャーナル」が横行することになります。そうした状況の中では、論文を読む側が、内容の信頼性を注意深く選択していかなければなりません。

さらに進んで、オープン・サイエンスというのは、個別の生データを当該研究を行った研究者だけではなく、第三者、研究機関外部の人たちとも共有して進める科学のあり方です。研究者自らが行いたいと考える「二次利用」としての再解析などに限らず、第三者が別の観点から再解析をしたい、あるいはメタアナリシスをしたい、といったことが出てきます。様々な研究機関から話があって一緒にやっていきましょうというようなことで、一つの会社の中だけではなく多様な専門家がパートナーシップを組んで研究や製品開発を進めていく、こうしたパターンがオープン・イノベーションの一つのモデルとして位置付けられるようになってきます。

2. SDGsと製品開発パートナーシップ

本日のテーマはSDGs (sustainable development goal: 持続可能な開発目標) ということですが、私が編集委員をしております「臨床評価」でも継続的に取り上げてきているのがDNDi (Drugs for Neglected Diseases *initiative*) という非営利団体の活動で、オープン・サイエンスのモデルとなるような製品開発パートナーシップ (Product Development Partnership: PDP) を体現して、いわゆる「顧みられない疾患」(neglected diseases) に対する医薬品の開発を進めています²⁾。DNDiは、国境なき医師団 (MSF) からスピナウトした非営利団体ですが、WHO (世界保健機関) から支援を得て、世界中に、特に開発途上国などに蔓延しており疾病負荷が高いけれども営利目的の企業からは開発ターゲットとされてこなかった疾患に対する医薬品を開発する目的をもって活動をしています。

オープン・アクセスからオープン・サイエンスに向かう流れは、EU (欧州連合) の報告書の中でも目標とされており、2020年までにピアレビュー論文をフリーアクセスにするだけでなく生データの共有を科学研究のデフォルトにする、という目標が掲げられています³⁾。これはEUとしてグラントする機関に対しては義務付けができますが、すべてのピアレビュー論文となると民間で運営されているジャーナルもあるため、目標や理想として掲げられていますが、実現にはまだまだ時間がかかるという中で、次のアジェンダも提示されています⁴⁾。

SDGsの達成を視野に入れつつ、欧州の研究環境をより魅力的なものにするため、知的財産制度の合理化も含めた制度整備を目指しています。COVID-19状況でも、開発された医薬品が必要とする人の手に届かない、配分の不公正が問題にされ、その中でも知的財産制度が大きな障壁とされてきました。製薬企業

2) Simon L Croft, 山田陽城, 北 潔, 他. グローバル・ヘルスへの視野—生命を救うポートフォリオを展望する. 臨床評価. 2018 ; 46(2) : 197-235.

3) Director-General for Research and Innovation (RTD). Background Note on Open Access to Scientific Publication and Open Research Data. July 2016.
https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/strategy_on_research_and_innovation/documents/ec_rtd_background-note-open-access.pdf

4) European Research Area Policy Agenda. Overview of actions for the period 2022-2024.
https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/strategy_on_research_and_innovation/documents/ec_rtd_era-policy-agenda-2021.pdf

側にとってはR&Dのためには特許保護は不可欠という議論がされてきたわけですが、今回大きな変化としてはTRIPS条約におけるCOVID-19関連医薬品、特にワクチンに関する知的財産権保護免除に関するインドと南アフリカからの提案⁵⁾に、米国が賛同することで大きく流れが変わりつつある、ということもあります。米国でも政府が主導してオープン・アクセス、オープン・サイエンスを進めている状況があります⁶⁾。

3. ICMJEによる臨床試験登録公開とデータ共有計画の登録公開

医学雑誌の動きとして欠かせないのが、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors : ICMJE) の動きです (Table 1)。2004年に出された臨床試験の登録公開に関する声明⁷⁾は非常に大きなインパクトをもって各国規制の変革をもたらしました。出版バイアスを減らすということを出てきた考え方ですが、臨床試験の開始前から概要を公開データベースに登録しておくことを、その臨床試験の結果報告論文を雑誌側が受理する要件として義務付けました。終了時には臨床試験の結果概要をデータベース公開することがあわせて求められます。この臨床試験の開始前・進行中・終了後の結果についての公開義務は各国の臨床試験規制に取り入れられました。

Table 1 医学雑誌編集者国際委員会

<https://www.icmje.org/>
(International Committee of Medical Journal Editors : ICMJE)

1970	18誌による参考文献様式統一に関する合意	1972年「臨床評価」誌創刊 Negative resultsの発表を推進
1978	生物医学雑誌投稿に関する統一規定 (URM)	
1984	多重投稿に関する記載追加	光石. 臨床試験結果公表特約と試験者の法的責任. 臨床評価. 1973 ; 1 (2・3) : 137-8. http://cont.o.oo7.jp/1-23/thepress.html
1985	オーサーシップに関する論説	
1988	捏造論文等の撤回についての論説	
1993	利益相反についての論説	
2001	スポンサーシップ, オーサーシップ, アカウンタビリティ	
2004	臨床試験登録公開	
2009/10	利益相反申告書式	
2013	医学雑誌における学術研究の実施, 報告, 編集に関する 勧告 (統一規定からの改題)	
2016 / 17	臨床試験個別参加者データ共有に関する提案 / 声明	
2021	新規メンバー誌構成 (これ以前にも入替はあり)	

5) Council for Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights. Waiver from certain provisions of the TRIPS Agreement for the prevention, containment and treatment of COVID-19: Communication from India and South Africa. 2 October 2020; IP/C/W/669.
<https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/SS/directdoc.aspx?filename=q:/IP/C/W669.pdf&Open=True>

6) Request for Information: Public Access to Peer-Reviewed Scholarly Publications, Data and Code Resulting From Federally Funded Research. Federal Register. A Notice by the Science and Technology Policy Office on 02/19/2020. <https://www.federalregister.gov/documents/2020/02/19/2020-03189/request-for-information-public-access-to-peer-reviewed-scholarly-publications-data-and-code>

7) De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB. Clinical trial registration: A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *NEJM*. 2004; 351(12): 1250-1. [齊尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典, 訳. 臨床試験登録: 医学雑誌編集者国際委員会の声明. 臨床評価. 2005 ; 32 (1) : 145-7.]

そして2016年から17年にかけては、個別の研究参加者の生データ (individual participant data : IPD)、これを第三者と共有する計画をデータベース登録することを求める声明が出されました⁸⁾。これによってデータ共有を進める根拠が明確になったわけですが、臨床試験概要登録のような強い義務付けになっていないため、まだそれほど進んではいない状況かと思えます。それでも日本の臨床研究法などの規制においてはデータ共有計画について研究開始時に登録することが求められるようになってきています。

ICMJEのメンバーは、世界的に広く知られたトップ・ジャーナルに加えて米国国立医学図書館 (NLM) が長く継続していますが、2021年の大きな変化としてWorld Association of Medical Editors (WAME) が入りました。WAMEには日本からもメンバーとして参加しているので、日本の学術誌もICMJEの勧告をフォローする動向は今後ますます出てくるのではないかと思います。

4. 学術誌の過去・現在・未来

「臨床評価」誌では、先ほど椿広計先生からご紹介がありました1972年の創刊時の巻頭言で、ネガティブな結果の発表を推進する方針を打ち出しており、これは非常に画期的なことでした。73年には弁護士である編集委員の光石忠敬先生が臨床試験の結果公表に関して製薬企業が研究者に制限を設けるような契約は法的に無効であるといったことを明確に論じた論説が発表されています⁹⁾。今村恭子先生が中心になって日本製薬医学会でそのような契約を結ばないようにといった方針を明確にしたことがあります¹⁰⁾、これも大きな動きだったと思います。

結果の公表については、米国FDAとEUにおいては明確に法的義務になっていますので、米国とEUのデータベースからデータを抽出して、結果公表状況をWeb上で公表している英国オックスフォード大学のグループがあります。結果公表義務違反には罰金もかかりますので、その罰金も自動的に計算して表示されています。

この数字は米国FDAの公的データベースから得られる数字によって、臨床試験結果を公表している臨床試験のパーセンテージを示したのですが、75%が公表しているが、残り25%は結果公表義務を果たしていないということを示しています (Fig. 2)。米国FDA、EUの両方についてこのように数字を示しています (Fig. 3)。このような計算が瞬時にできてしまう状況なわけです。将来的にさらに個別対象者データ共有計画が進んで、個別対象者データそのものの解析が瞬時に行われ表示されるようになれば大きく変わりますね。結果公表は、製薬企業のほうが進んでいるけれどもアカデミアのほうはまだ十分ではない、といったことの報告も出てきています。

2005年に発表された*BMJ*の元編集長のRichard Smithの論文¹¹⁾の和訳を「臨床評価」誌に掲載したこと

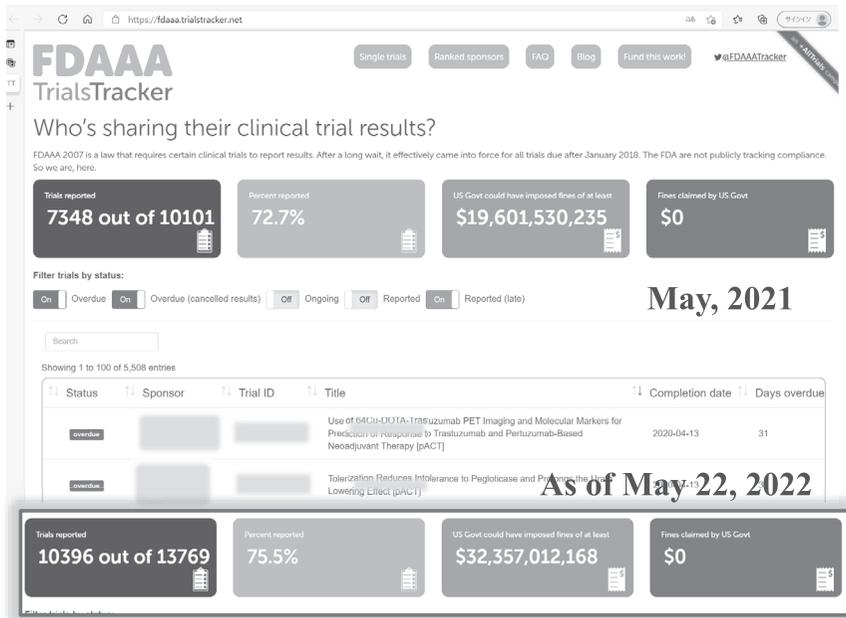
8) 齊尾武郎, 栗原千絵子, 訳. 論説 臨床試験のデータ共有に関する声明: 医学雑誌編集者国際会議の要件. 臨床評価. 2017; 45(2): 493-6. [原本: Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, et al. Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. *PLoS Med.* 2017; 14(6): e1002315.]

9) 光石忠敬. 臨床試験結果公表制限特約と試験者の法的責任. 臨床評価 1973; 1(2・3): 137-8.
<http://cont.o.oo7.jp/1-23/thepress.html>

10) 日本製薬医学会. 医師主導臨床研究に関する契約書サンプル (第2版 JAPhMed版). 2011年9月26日. 2012年5月9日改訂.
https://japhmed.jp/whats_new/_2japmed.html

11) 齊尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典, 訳. 医学雑誌は製薬企業のマーケティング部門の延長である. 臨床評価. 2005; 32(2・3): 643-8. [原本: Smith R. Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Med.* 2005; 2(5): e138.]

Fig. 2 米国臨床試験登録公開サイトより：結果公表義務履行の割合



出典：Oxford大学Evidence-Based Medicine Data Lab
 FDAAA TrialsTracker
<https://fdaaa.trialstracker.net/>

Fig. 3 EU (欧州連合) 臨床試験登録公開サイトより：結果公表義務履行の割合



出典：Oxford大学Evidence-Based Medicine Data Lab
 EU Trials Tracker
<https://eu.trialstracker.net/>

があります。さらに本日述べるような現況について分析した論文を2020年に発表しました¹²⁾。Smithが述べていたのは、医学雑誌は臨床試験を批評すべきであって掲載すべきではない、臨床試験のプロトコルや結果は管理されたWebサイトで閲覧できるようにすべきである、ということです。医学雑誌ではなくデータベースで自由に結果を見ることができるようになるべきだと、2005年の時点から述べていたわけです。これが本当にエコロジカルな臨床試験の情報の流通システムではないでしょうか。SDGsを達成する未来の学術誌のあり方をこのような観点から考える必要があります。

5. IPD 共有と個人情報保護

次に、個別参加者データ (IPD) 共有については、個人情報保護との関係が問題になります。日本と世界の状況について少し述べておきたいと思います。ICMJEの臨床試験の登録公開の声明とデータ共有の声明については、その科学的意義と倫理的課題について検討してきました^{13,14)}。近年では日本の個人情報保護法が、EUの個人データ保護規則 (GDPR) に対応して大きく改正され、研究の分野にも及んできたので、そうした状況についても検討しました¹⁵⁾。

今後、個別参加者データ共有を進めるためには、それを可能にするような形で研究対象者の同意を得ておく必要があります。日本の臨床研究法におけるjRCTへの登録時にもデータ共有計画を記載しなければならないとされましたが、これは開始時に方針を決めて対象者に説明し、同意を得る必要があるためです。製薬企業がGCP省令に従って治験を実施する際にも、将来的に治験で得られた個別被験者データを二次利用する場合には、そうした研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(以下「倫理指針」)に従って行うわけですが、その場合には、事前に適切な二次利用同意が得られていれば指針によるオプトアウト手続きで実施できるわけですが、企業の場合にはそれが可能と言えるのは限定的になります。

今般個人情報保護法ガイドラインのQ&Aの中で公衆衛生例外についての解釈が拡大されて学術研究機関でなくても、一定程度は事前同意のない二次利用が行えるような状況になってきています。法律上は、学術例外は個人の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと、公衆衛生例外は個人の同意を得ることが困難、ということが同意免除要件となっており、これに倫理指針の各種条件が上乘せられてくるわけです。公衆衛生例外の解釈の広がりによって、製薬企業が医療機関からデータの提供を受けることもできることになりました。これは有効な治療法や薬剤がない場合の探索的な研究として例示されていますが、これをより広く解釈することは可能だと思われるものの、企業の法務の担当の方などは、やはりどうしてもこのQ&Aに書いてある通りに限定されてしまうといったこともあるかもしれません。このQ&Aが今後どのくらい活用されていくかについては、やはり社会的な状況が形づくっていくことになるのではないかと思います。

12) 栗原千絵子, 齊尾武郎. 解説: 臨床試験結果登録公開に関するUAEMとTranspariMED報告書と訳について: 国際情勢と日本における課題. 臨床評価. 2020; 48(2): 391-8.

13) 福島雅典, 栗原千絵子, 光石忠敬. 公共財としての臨床試験情報: 登録公開の三極比較と改革への提言. 臨床評価 2005; 32(1): 45-64.
http://cont.o.oo7.jp/fukushima/32_1p45-64.pdf

14) 栗原千絵子, 齊尾武郎. ICMJE臨床試験データ共有の声明の背景と今後の課題. 臨床評価. 2017; 45(2): 481-92.
http://cont.o.oo7.jp/45_2/p481-92.pdf

15) 栗原千絵子, 三村まり子, 小居秀紀, 樽野弘之, 佐藤弥生, 小池竜司, 渡邊裕司. 臨床研究法の現状における課題と運用改善に向けた提言: GCP, 生命・医学系指針及び海外制度との比較から—第2報 データ駆動型研究の推進と対象者プライバシー保護の課題—. 臨床評価. 2022; 50(1): 21-48.

アカデミア側からは、このQ&Aでもまだ足りないとするステートメントも出てきているので、今後も検討されることになると思われます。EUのGDPRに対応しているということでもあるので、EU側の考え方も反映せざるを得ないと思われまます。

個人データの海外提供については、どの国に提供するのか、その国の個人情報保護制度がどうなっているのか、について説明した上で同意を得ることが前提になっていますが、承認申請用に使うデータなどに関しては規制が十分ではない国で、今後承認申請していく可能性もあるといったことをきちんと説明しておいて、包括的な同意を取得したらどうかということが製薬団体連合会から説明文書サンプルとして出されています。海外の制度を説明するにあたり、それぞれの研究者が海外制度を調べていたのでは大変なので、個人情報保護法委員会のホームページから海外制度に関する情報が出ていることが、倫理指針ガイダンスの中で紹介されています。

6. データ利活用と国際的倫理規範

以上で日本の状況についてお話ししましたが、国際的にはEUのGDPRの影響が非常に大きく、データ保護委員会と欧州委員会とで折衝が重ねられており科学研究による例外に該当しない製品開発などの場合にも包括的な同意を有効とする仕組みが検討されています。

世界医師会の「ヘルシンキ宣言」¹⁶⁾は既にEUにおいて倫理基準として認識されていますが、世界医師会は「ヘルシンキ宣言」を補完するものとして「台北宣言」というヘルスデータベース、バイオバンクに関する宣言¹⁷⁾を出していますので、こうしたものが倫理基準として認識されるようになることで包括的な同意のあり方も国際的に共有されるようになってくるのではないかと期待します。

「台北宣言」で求められる包括的な同意は、これまでのように病院で最初に受診する人にあなたのデータを研究にも使わせていただきます、と一言言うだけのものではなく、いろいろな可能性があることを類型で示したり、データバンクのガバナンスについても説明する、またMaterial Transfer Agreementやデータの所有権、バンクを廃止する際の手順、といったような事項、つまり通常言われているプライバシーの保護や差別防止といったことだけではなく、ガバナンスというものが求められてきています。CIOMS指針¹⁸⁾では「ブロード・インフォームド・コンセント」という言葉が使われていますが、これも同様の意味です。

16) The World Medical Association. The declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. First adopted in 1964, last amended 2013.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

[日本医師会, 訳. ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則.

<https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>]

17) The World Medical Association. The Declaration of Taipei on ethical considerations regarding Health Databases and Biobanks. 2002, last revised 2016.

<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/>

18) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 渡邊裕司, 監修. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. 臨床評価. 2018; 45(4): 745-862.

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/07/Japanese-Translation-CIOMS-Ethical-Guidelines-2016.pdf>

[原本: Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. 2016.

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>]

さらには、ダイナミック・コンセントという概念も提唱されており、長期にわたって個人のデータが使われる場合、研究の進捗状況をデータを提供した人に伝えて、途中で拒否の申し出ができるとか、繰り返し再同意を取得し直すといった考え方が推進されています。

こうした新たな包括的同意を実現できるような研究環境を作っていく必要があるかと思います。

7. 災害状況における臨床試験

最後に、一つ最近の動きとして、自然災害や戦争・紛争の中で行われる研究のデータサイエンスについて問題提起しておきたいと思います。COVID-19パンデミックの中では多くのデータサイエンスに関する文書が出てきていましたが、その中の一つとして、WHOからは緊急事態で未承認の薬を使用する際の考え方が提示されています¹⁹⁾。プラセボ対照試験のような検証試験を実施できない状況の中でも、緊急使用のデータを蓄積していき、安全性・有効性を評価していかなければならないという考え方です。

さらに、ウクライナにおいて戦争が起きていますが、多くのグローバル企業が臨床試験を行っている状況があり、これに対して国際製薬医学会では、今患者が薬を必要としている場合に突然打ち切ってしまうようなことはすべきではないというステートメントを出し、学術論文としてまとめました²⁰⁾。これはハンガリー人の臨床薬理学者が筆頭になったものですが、同じグループによるもので私が筆頭になった論文では、常に継続すればいいという状況であるとは限らないので、therapeutic misconceptionという概念がウクライナの研究者の方々も交えたWeb会議の中で繰り返し議論されましたが、そうした問題と患者のアクセス権との関係を論じたものです²¹⁾。

ウクライナでは、今もミサイルが飛んでくるという状況の中で臨床試験を継続しており、第I相試験のラボでがんの患者さんが試験薬を必要として来院するといった状況についてお話がありました。米国の研究対象者保護局長の先生もこのWeb会議には何度も参加してくださっています。

ウクライナ支援のためには、国際的な製薬企業の団体が多くのお金や必須医薬品を寄付したりしており、規制当局も非常に大きな関心を持っていて避難民となった被験者の安全性を最優先しつつデータの取扱いについてガイダンスを出したりしています。これまでCOVID-19に対応して各国で様々なガイダンス文書が出されてきましたが、それらを一つにまとめて、また戦争状況についても取り扱うという形でICHのガイダンスとするよう提案してはどうか、ということで、国際製薬医学会の中で議論しているところだ

19) World Health Organization. Emergency use of unproven clinical interventions outside clinical trials: ethical considerations. 2022 Apr 12.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240041745>

20) Kerpel-Fronius S, Kurihara C, Crawley FP, Baroutsou V, Becker S, Franke-Bray B, Matsuyama K, Naseem S, Schenk J. The ethical responsibility to continue investigational treatments of research participants in situation of armed conflicts, economic sanctions or natural catastrophes. *Front Med.* 2022; 9: 950409. doi: 10.3389/fmed.2022.950409.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.950409/full>

[松山琴音, 栗原千絵子, 訳. 武力紛争, 経済制裁, 大規模自然災害の状況において研究参加者に対し試験治療を継続する倫理的責務. 臨床評価. 2022; 50(3): 381-6.]

21) Kurihara C, Crawley FP, Baroutsou V, Becker S, Franke-Bray B, Granville CA, Matsuyama K, Naseem S, Schenk J and Kerpel-Fronius S. The continuation of clinical trials in times of war: A need to develop ethics and situationally adaptive clinical research guidelines. *Front Med.* 2022; 9: 966220. doi: 10.3389/fmed.2022.966220.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.966220/full>

[栗原千絵子, 松山琴音, 訳. 戦時下における臨床試験の継続: 倫理的かつ状況に適応するアダプティブ臨床研究ガイドライン作成の必要性. 臨床評価. 2022; 50(3): 387-94.]

(Table 2). SDGsという意味では、戦争がそれを妨げる最も深刻な原因なので、データサイエンスとSDGsという観点からも、今後議論を喚起していきたいところです。

Table 2 国際法・原則 改正の提案

<ul style="list-style-type: none"> • 国際赤十字委員会「ジュネーブ条約」 • 国連人権規約 • ICH(医薬品規制調和国際会議)ガイダンス 	<ul style="list-style-type: none"> • 国際間協力による研究対象者・研究者の保護 • 倫理審査システムの国際協力による支援 • 「弱者」に対する追加的保護
<p>E3 臨床試験報告書／E6 GCP ((R2～R3)／E8 臨床試験デザイン E20 アダプティブ・デザイン (Step 1)・・・situational adaptive designの提案 全体を包括して“Management of clinical trials in disaster situations” 研究対象者の変化する状況の取扱い 変化する状況の中でのデータの取扱い 研究審査:ジェネリックプロトコル審査+迅速審査 ※COVID-19で多数出されてきたローカル文書の統合</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • 世界医師会「ヘルシンキ宣言」・弱者保護／「自由を奪われた者」を対象とする研究 • CIOMS指針 <ul style="list-style-type: none"> • 観察研究、ヘルスデータベース／バイオバンク等も含む • 政治・社会的検討も含む 	

大学教育でのデータサイエンスとレギュラトリーサイエンス

Data Science and Regulatory Science in a University

林 邦彦

国立大学法人群馬大学 理事・副学長, 特別教授

Kunihiko Hayashi

Executive Director and Vice President, University Professor, Gunma University

1. データサイエンス, レギュラトリーサイエンスとの関わり

「大学教育でのデータサイエンスとレギュラトリーサイエンス」ということで、医学系や薬学系に限らず、主に全学の大学教育といった観点から話をしたいと思います。

私自身のこれまでのデータサイエンスとレギュラトリーサイエンスとの関わりについてまずお話しします。大学では保健学科の疫学教室を卒業して、その後、今日に至るまでずっと基本的には疫学に携わってきました。卒業後、製薬企業に入り、途中、ポスドクでアメリカに2年間滞在した時期を除いて14年間、一貫して医薬品臨床開発での統計に関する仕事をしてきました。主に臨床開発の試験のデザインと解析、それから市販後の調査のデザイン、前臨床試験の薬理実験や毒性実験の研究デザインと解析法に関する支援といったところです。入社した当時の製薬企業には、組織として開発部薬事室のなかに統計グループがありました。薬事室はまさにレギュラトリー・アフェアーズで、新医薬品の申請をする統計グループという位置付けでしたが、その後、臨床統計部という組織になって、統計家、データマネージャー等々、多くの人数がいる部門となりました。私が会社を辞めた後には、臨床統計部はデータサイエンス部という名前に変わったと聞いています。

会社を辞めて大学に移った後は規制側の統計家という形で、厚生労働省薬事・食品衛生審議会第一部会、安全性部会、再評価部会でのレビュー、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）専門委員としてのレビュー等に協力してきました。もともと疫学が専門だったので、製薬企業では必然的に薬剤疫学を志しましたが、安全性に関すること、例えば臨床試験のデータを市販後にも応用していくことや、シグナルの検出の仕方、何が探索で何が検証なのかを安全性の観点から考えるとといったことも、アメリカでのポスドク研究員時代にメタアナリシスの解析法を学びながら取り組みました。ポスドク研究員時代は、半分の時間は臨床試験（川崎病患者での心臓手術術式を盲検をかけて比較評価する臨床試験）に統計家として参加もしていましたが、残りの半分の時間は、主に薬剤疫学に関係することに携わっていました。

最近では、PMDAが主体となって大学病院等のデータを繋いで作っているMID-NETを薬剤疫学研究に利用する課題の審査のお手伝いもしています。疫学研究の中でも前向きのコホート研究については、コホートの作り方として大きく三つあります。一つは地域住民のいわゆる地域コホート、二つ目が職域のコホート、三つ目が患者コホートです。私はいずれのコホート研究にも関わらせていただき、群馬の地域コホート、職域のコホートとしては女性看護師を対象にした研究、そして婦人科疾患の患者を登録する研究に携わらせていただいています。特に、レギュラトリーサイエンスとの関連では、患者コホート研究すなわち

リアルワールド・エビデンスを利用して、新しい医薬品だけでなく医療機器も含めて医療技術を効率的に開発するという統計学的な課題について、AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）のレギュラトリーサイエンス研究班として支援をさせていただきました。

こうした経験から、データサイエンスというよりも、正確に言うと統計学的な推論の方式に基づく Decision Rule を考えるのがレギュラトリーサイエンスの本質だと、個人的には考えています。

2. Decision Rule の変化

ご存じのように、医療の領域でのレギュラトリーサイエンスは、日本では健康医療戦略推進法第13条第2項（2014年5月30日）でも定義されていることで、医薬品に限らず医療機器も含めて「品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学」と規定されています。アメリカのFDA（食品医薬品局）、ヨーロッパのEMAも同様な定義がされています（Table 1）。

そもそも医薬品は、化学物質に何かを付加したものです。この何かとは、利用するときのことを想定したいろいろな「情報」となります。その情報を付加する作業のことを医薬品開発と呼んでいるのかと思います。その作業には、前臨床で毒性や物理化学的性質、薬理作用を調べることも含まれますし、臨床試験の様々なステージでの情報を得ることも含まれます。これは全て、世の中に出たときにどう使えるのかということで集めた情報を組み合わせ、企業としてはこれを薬として認めてもらうように申請をし、規制側はリスクとベネフィットをてんびんにかけて、承認するかどうかの判断をします。つまり、認められる前の日までは単なる化学物質（医薬品候補物質）ですが、許可をもらって医薬品と呼ぶことになります。

医薬品開発の歴史の中で、初期には特にFDAが、2つの独立したRCT（ランダム化比較試験）において、いずれの試験でも統計学的有意水準（ α ）=5%として優越性を示すことを明確に求めていました。消費者危険からすると、2試験独立で実施しているとすれば、試験群全体での α は非常に小さく抑えられていました。これはある意味、世界標準のDecision Ruleだったと思います。このDecision Ruleは必ずしも統計学自体の文脈での議論ではなく、統計学の文脈を使って、どこに消費者側から見たときの危険率を持っていくのかといった議論です。私としては、こういったDecision Rule のことを考えるのがレギュラトリー

Table 1 医療領域でのレギュラトリーサイエンス

-
- 日本（健康・医療戦略推進法第13条第2項, 2014年5月30日）
品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学
 - 米国FDA（Regulatory Science White Paper, 6 Oct. 2010）
The science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of FDA-regulated products.
 - 欧州EMA（Regulatory Science to 2025, 19 Dec. 2018）
The range of scientific disciplines that are applied to the quality, safety and efficacy assessment of medicinal products and that inform regulatory decision-making throughout the lifecycle of a medicine.
-

サイエンスの重要な役割だと考えています。

このDecision Ruleは、世の中の趨勢によっていろいろ変化します。例えば、先ほどの2つ以上の試験で統計学的優位性を示すといったルールは、国際臨床試験1本で済ませるとか、ブリッジングできるなら1つで良い等、様々に変わってきました。最近の話では、昨日（2022年11月22日）認可されたゾコーバなど新型コロナウイルス感染症治療薬でのDecision Ruleがあります。例えば、それ以前にはインフルエンザ薬として備蓄されていたアビガンという薬が新型コロナウイルス感染症治療にも使えるのではないかと、主に症例報告の積み重ねや、非盲検RCTで臨床開発が進められていました。流行が始まってすぐに、安倍晋三首相（当時）が2020年5月の国会で、それまでの基本的なDecision Ruleとは関係なく、今月中の承認を目指すとの答弁がなされました。しかし、厚生労働省専門部会が審議し、2020年12月には承認は見送り継続審議となりました。通常はリスクとベネフィットを勘案することで審査されますが、このときの状況は、大きな社会のニーズがあるため、少しでもベネフィットがあるなら承認しようという趨勢でした。しかし、PMDAや薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での審査ではペンディングとして、きちんとした形での新たな試験のデータを要求したわけです。

結局、アビガンは2022年10月14日に開発中止となりました。継続審議の決定後にいくつかの臨床試験がなされたと思います。いずれの臨床試験でも有効性を証明できなかったのだと思います。結果として、harmのみの薬になりかねなかった。もしくは、承認されていれば、他の治療法を受ける機会を損失していたかもしれない。そういった事態を回避できた、つまり真理の合理的な予測がうまくいった事例だと思います。しかし、これが逆に、その後のRCTで有効性が検証されたとなっていれば、2020年12月のDecisionは大きな非難を受けたかもしれません。このように合理的な予測をすることは、非常に難しいと思います。こういったところのDecision Ruleを考えること自体が、レギュラトリーサイエンスという分野に求められているのだと思います。

3. AMEDのレギュラトリーサイエンス研究事業

AMEDのレギュラトリーサイエンス研究事業では、主に有害事象のリスクを上手に予測する方法を検討されています。また、新たなベネフィットのある医薬品を既存データソースから予測し、効率的に開発することも検討されています。いずれにしろ、ウェットとドライの両方の領域で「予測性」を上げることには主眼を置いた研究が行われています。2019年のAMEDシンポジウム医薬品等規制調和・評価研究事業ワークショップでは、私はドライ領域の代表で話をさせていただきました。ウェット領域のほうはバイオマーカーの開発の課題が非常に多かったと記憶しています。レギュラトリーサイエンスの研究をされている大学や研究機関がたくさんありますが、現在、医薬品の文脈では、こういった研究課題がレギュラトリーサイエンスの領域になっていると思います。

このAMEDレギュラトリーサイエンスの研究班で主に行ったことは、患者コホートのデータを使った医薬品や医療機器としての新たな医療技術の開発です。その背景として、海外、特にアメリカで、リアルワールド・エビデンスからでも医薬品や医療機器を認めることをDecision Ruleに加えようという動きがありました。代表的な例が、オバマ大統領が最後に署名した21世紀キュア法案です¹⁾。これは、臨床試験が行われなくても、データをリアルワールドで迅速に集められる機会があれば、それをもって医療技術として認めるという法案です。FDAのガイダンスは主に医療機器がターゲットですが²⁾、その後、EMAも

1) “21st Century Cures” Legislation Dec. 13, 2016.

同様に、承認後リアルワールドに出てからのデータの取り方についてガイダンスを出しています³⁾、また同時期に *New England Journal of Medicine* には、リアルワールドに近い形での研究デザインの推奨も行われました⁴⁾。

この後には、スマートウォッチを使った心房細動の検出診断についての論文が、やはり *New England Journal of Medicine* に掲載されました⁵⁾。世の中に数多く出回っているスマートウォッチを利用して、40万人ぐらいのデータを集めています。つまり、スマートウォッチのアプリが医療機器として認証されることになります。今までの臨床試験の枠組みだと、研究者は研究実施機関における患者の利益を守るために、施設内倫理審査委員会での審査を受けます。この研究では研究代表が所属するスタンフォード大学でも倫理審査を行いました。スマートウォッチを着けていてアプリをダウンロードした人は誰でも参加できますので、倫理審査も特別な枠組みとして、スタンフォード大学だけではなくて、別の所でも行うように工夫されています。

このように、今まで考えられてきた臨床試験データとリアルワールドのデータとがだんだん融合しています。研究の部分と社会実装の部分が重なってきたところがあります。また、医療技術という定義自体が非常に広がっていることも考えられます。スマートウォッチなら、アプリ自体が診断という意味での医療技術になっており、これまでの枠組みが少し曖昧になっている、もしくは広がっているのだと思います。

4. レギュラトリーサイエンスとは：医療技術から科学全般に広がる視野

ここでもう一度、レギュラトリーサイエンスの定義を考えてみます。先ほどの医薬品や医療機器という文脈での定義の前に、もともとレギュラトリーサイエンスという概念は、国立衛生研究所長であった内山充先生が1987年に提唱されたと聞いています。内山先生の定義では「科学技術の進歩を、真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整（レギュレート）するための予測・評価・判断の科学である」ということです。先ほどは医療技術と言いましたが、ここでは全ての科学技術について述べられています。総合科学技術会議でも「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義しています（2011年7月29日）。

ここからは医薬品や医療から少し離れて考えます。科学技術全般を考えたときのレギュラトリーサイエンスの役割や問題点を考えると、まず1番目は、社会に応用することに多様性を持っているということです。例えば医療技術の応用では、医療の技術は間違いなく人の生存やQOLに貢献するという大前提があ

2) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health; Center for Biologics Evaluation and Research. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. August 31, 2017. [栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳. 医療機器に関する規制の意思決定を支持するリアルワールド・エビデンスの活用: 産業界及び米国食品医薬品局職員のためのガイダンス. 臨床評価. 2019; 47(1): 163-83.]

3) European Medicines Agency. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies. draft, 31 January 2016; Adopted by CHMP on 11 November 2016.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version_en.pdf

4) Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4; 375(5): 454-63. doi: 10.1056/NEJMra1510059. PMID: 27518663.

5) Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14; 381(20): 1909-17. Doi: 10.1056/NEJMoa1901183.

ります。そのため、社会に導入することに関しては、例えばコスト・ベネフィットの比といった一次元的な指標で評価できる場合が多い。個人か、集団か、という評価者の視点でコスト・ベネフィットも変わることはありますが、例え倫理的な観点からそれぞれのカットオフ値・threshold値は違っていても、ある意味一つの土俵で話ができます。

それに対して一般の科学技術では、この技術を応用すれば必ず人の幸せに貢献できる、という大前提を置くことがなかなかできません。つまり、一般の科学技術では多面的な評価が必要になってくるのではないかと思います。例えば、ドローンを開発していた初期の目的は、遠い山奥に荷物を簡単に運べるのではないかと、もしくは、大型に作れば人自体の移動にも使えるのではないかとということだったかと思います。日本でよく使われているのは、様々な地形の測量や、家畜等の監視などです。しかし、現在、ウクライナの戦争を見ていると、爆弾を運んで落とすためにも使っています。技術開発の目的が爆弾を落とすためのドローン開発となっている。こうなってくると、ある科学技術が一元的に皆の幸せにつながるとは限らない。当然、立場によってその価値は大きく変わってきます。爆弾を落とすほうにも正義はあるだろうが、落とされるほうはたまったものではないというふうには、一次元的な評価はなかなか難しいと思います。

そこで、社会に应用するときの文法として、レギュラトリーサイエンスが必要ではないかと考えています。つまり、医薬品の中では比較的、皆が同じ土俵に乗っていますが、医療技術と一般の技術の境目がだんだん分からなくなってきている。また一般の技術では人の幸せに貢献できるという大前提が、皆で共有できない場面があることも考えておく必要があります。

5. 社会的合意に関する課題

2番目の課題として、社会的な合意です。医薬品では薬機法などの法律や各種のガイドライン等で、ある意味、規制の観点での整備がされています。ところが科学技術一般では、研究という文脈でも、社会実装という文脈でも、まだまだ整備されているとは言えない状態です。

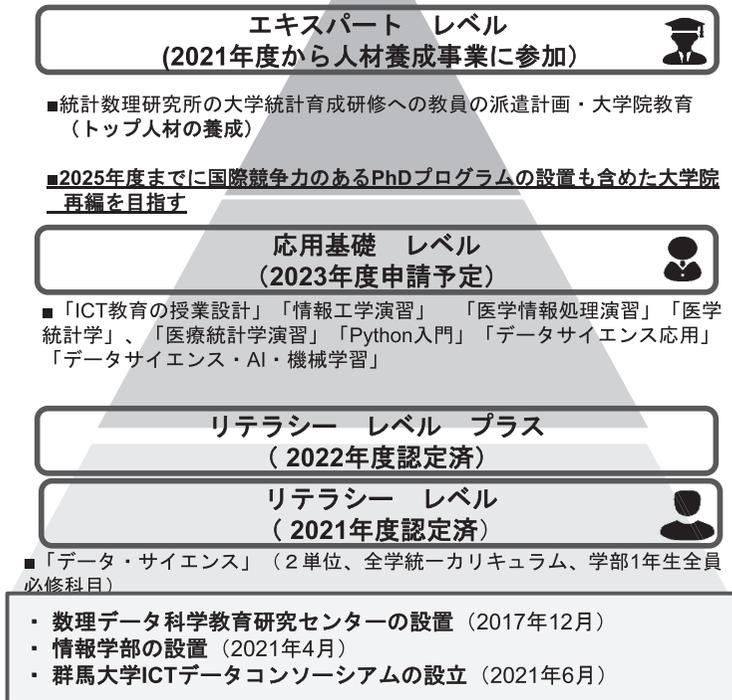
例えば、医療の文脈では画像認識もどんどん活用されていますが、主要駅の安全対策として刑務所からの出所者の顔認識による検知をJR東日本で導入しようとしたところ大きな問題になりました。これはまさに社会的な合意がない状態で社会実装しようとした例です。個人情報保護法があるから大丈夫だろうと思われるかもしれませんが、個人情報保護委員会ではこの事例を受けて初めてのこれからのデータの扱いを具体的に論議することになりました。ただ、個人を認識する技術はどういった場面でどう应用されるか、なかなか予測がつかない。それを考えながら規制を考えていくということで、まさに社会応用の文法に従って考えていく必要がありますが、その文法が整備されていないところがあります。

かつ、この規制を考えるにあたり大事なところは、規制自体が実はゲームチェンジャーになる可能性があるということです。かつてアメリカで車の排ガス規制のマスキー法という非常に厳しい規制が施行されましたが、そのおかげで逆にいろいろな技術が排ガス規制に対応するために開発されるようになりました。このように、規制自体がゲームを変えるので、科学技術全般にとってレギュラトリーサイエンスは非常に重要です。

6. 大学教育におけるDSとRS

以上述べてきたことを大学教育として行いたいということで、群馬大学で今、行っていることを少しお話しします (Fig. 1)。まず、データサイエンスについては、我が国は海外に比べると2周3周遅れている

Fig. 1 大学教育におけるDSとRS
群馬大学のDS教育



状態ということで、何とか底上げをしようと文部科学省が昨年度から全国の大学でいくつかのレベルでの教育の目標を作っています。一番底がリテラシーレベルで、日本全国の大学・高等専門学校を卒業した人は必ずこのレベル以上の知識・スキルを持っていることを目標にしたものです。本学で行っている教養教育でのデータサイエンスの科目は、昨年度（2021年度）に文部科学省のリテラシーレベルの認定を受けており、本年度（2022年度）はリテラシーレベルプラスも認定されました。

次に、全国の大学の約半分の人が習得することを狙っているのが応用基礎レベルと呼ばれるものです。これは各専門領域で、例えば工学系であれば情報工学の演習、医学系であれば医学統計や医学情報処理の習得、また全学でのPython入門といった

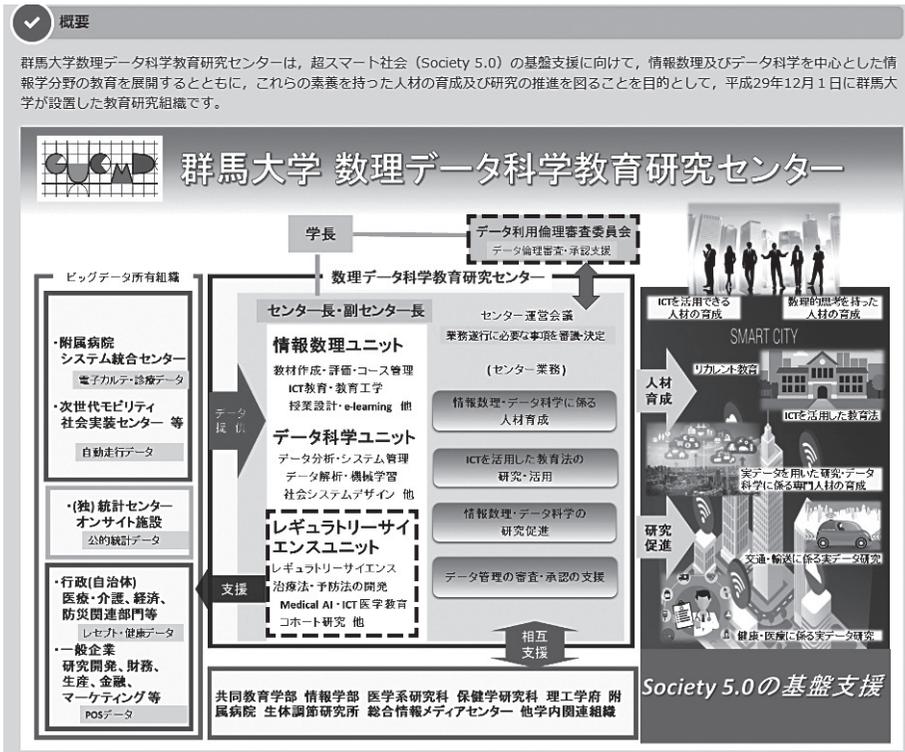
科目での教育に基づいた認証を、群馬大学では来年度（2023年度）に受ける予定です。また、現在、統計数理研究所ではエキスパートレベルの教育をできる教員育成の事業を行っていらっしゃいますが、そこに群馬大学からも1名の若手教員を派遣しています。群馬大学としては、2025年までに国際競争力のある、特にPh.D.のプログラムの設置も含めた大学院の改革を考えています。

次にレギュラトリーサイエンスの教育です。データサイエンス教育でリテラシーレベルから上の教育を下支えしているのが、数理データ科学教育研究センターです（Fig. 2）。このセンターは2017年に設置されています。センターには、情報数理ユニット、データ科学ユニット、そしてレギュラトリーサイエンスユニットの三つがあります。三つ目のユニットでは、いわゆるレギュラトリーサイエンスの教育研究をしています。

また、全学のデータ利用倫理審査委員会を学長直下に置いていますが、実際の運営は数理データ科学教育研究センターが行っています。医療の領域では人対象の医学系研究の倫理ガイドラインがあるので、それに沿った倫理審査が行えますが、それ以外の範疇、例えば先ほどの顔認識技術の社会実装といったデータ利用での相談・倫理審査を行います。学内だけではなく、学外の方も倫理審査を受けたい方がいれば審査の申請を出せる仕組みとなっています。

現在検討している大学院改革での履修モデルとしては、全学の研究科で必ず三つの共通科目を受けることを考えています。1番目がデータサイエンス、2番目がレギュラトリーサイエンス、3番目がサイエンティ

Fig. 2 群馬大学のRS教育
 数理データ科学教育研究センター



<https://www.cmd.gunma-u.ac.jp/summary/>

フィックコミュニケーション（英語での論文書きやプレゼンテーションができるスキル修得など）、三つの科目をどの領域の大学院研究科でも履修できる形にしたいと思っています。

アメリカでは、ハーバード大学とマサチューセッツ工科大学 (MIT) が連携して設置したレギュラトリーサイエンス・センターが医学系のレギュラトリーサイエンス教育研究を行っています。また、パデュー大学はエンジニアリングで有名な大学ですが、レギュラトリーサイエンスのマスターコースを持っていますし、全学組織としてレギュラトリーアフェアーに関するオフィスがあり、幅広いレギュラトリーサイエンスの教育を行っています。

7. 今後の課題：DiversityとUniversity

最後に今後の課題です。本日の話題の一つであるSDGsもそうですが、今後はレギュラトリーサイエンスを科学技術の社会応用での文法として位置付けることが必要だと痛感しています。SDGsといっても多様なものが目標になっています。また、学問分野も非常に幅が広く、向かっている方向も全く違います。科学技術も多様です。これを人類共通の目的のために包含できる場の提供が大学の役割としては必要ではないでしょうか。また、そのための人材育成も大学の役割として重要です。

Diversity (異なる別々の (dis-) 方向を向いた (verse) こと (-ity)) と University (共通の (uni-) 方向を向

いた (verse) こと (-ity)), 両方の語ともラテン語が起源で, Diversityは全く異なる方向を向く, つまり多様性を意味します。なぜ大学がUniversityと呼ばれるかということ, 全然違った方向を向いている学部, 大学院, 学問分野が1カ所に集まる場, 共通の場になっているからだと思います。そういった意味では, 大学共同利用機関としての統計数理研究所も同じような役割があると思いますが, SDGsや科学技術全般を包含する共通の場の提供が大学の大きな役割だと思います。

<ディスカッション>

栗原千絵子 大学としてこれだけのデータサイエンスの基盤整備をされているというのは大変貴重なお話だと思います。これからの個人情報保護法制の中で, データ利活用を急速に進めていかなければならないときに, 機関としてのサポートや, リソースを整備することにお金と人を投入することが重要だと考えています。具体的には, 例えば匿名加工情報や仮名加工情報を作る, あるいは包括的な同意に基づいて患者からオプトアウトがあったときに, それを除いた上でデータをより分けていくといった作業, それから「台北宣言」にあるownershipやmaterial transfer agreementといったことは, リソースをかけて, 機関としてのガバナンスがないととても実現できません。

大学としてこれだけリソースを費やしているのは非常に重要なことだと思いますが, データサイエンスにこれだけリソースを整備できる状況まで切り開くのに苦労されたと思います。先生の機関の中での特殊な状況や, あるいは大学全体がそういった動きにあると考えていいのか, 教えてください。

林 何がデータサイエンスかということから始まってしまっていますが, もとは日本の場合, 統計学教育自体にシステムティックなものがありませんでした。文部科学省もしくは統計数理研究所などでは, 何とか海外の教育体制にキャッチアップしようということがまずあって, それがデータサイエンスという名前に結び付いているのだと思います。群馬大学としては, 昨年度(2021年度), もとは社会情報学部と理工学部にあったコンピューターサイエンス, データサイエンス系の学科を統合して情報学部という学部を新設し, 今後, データサイエンスをまずは基盤として押していこうというのがありました。

大学の規模としてはそれほど大きくないので, 全学部一斉に取り組むことが比較的やりやすかったと思います。人のリソースを割いたかのように見えるかもしれませんが, 実際には兼任などいろいろ工夫をしながらというのが実情です。

栗原 どこでも少ない人数の中でやっていかななくてはならないと思いますが, やはりミッションとして一つ明記されることは非常に大きいことだと思います。余計なことをしていると云われずに堂々とやれることが大きいと思いますので, 本当に貴重なお話だったと思います。

椿 広計 今回, データサイエンスの振興に関して, 群馬大学がレギュラトリーサイエンスを一つの柱にするということは非常に重要なことです。とにかく社会のための科学ということを考える。それから, データサイエンスといえども, 社会に対する貢献を第一に考える必要があります。ただ, データを整備する倫理的な枠組みもきちんと作ることに限っては, 本当は一大学というより, 連携が必要であると私も強く感じていて, 私の所属する大学共同利用機関として支援できるのかとも思います。例えば公的統計も, 調査票情報, すなわちマイクロデータの研究利活用制度は, 令和3年からスタートしています。それを整備し, 匿名化, 仮名化の水準についても, 民間の方が使えるレベルから, 特別な環境で完全に個票が公共的研究で利用できるレベルまで3層の構造にしています。しかし, その種のマイクロデータや匿名化データを整備する組織の負荷が大変です。そういう職務にあたる人たちのキャリアアップもしっかりできるような整備が必要です。林先生にご紹介いただきましたように, 大学の中で整備しサポートする環境は非常に重要だ

と思いますし、政策提言に値することだと常々思っています。

齊尾 武郎 個別の医薬品評価に関する議論はここでは少し難しいかとは思いますが、エンシトレビル、ゾコーバについては最近論文を「臨床評価」誌で発表しました⁶⁾。今回ようやく承認されましたが、私の論文の概要を簡単に言うと、複合エンドポイントを用いたために、パートⅡbが失敗したのではないかという内容です。複合エンドポイントについても、FDAのCOVID-19予防・治療薬臨床試験のガイドラインでは複合エンドポイントを使わないように指定しています⁷⁾、このガイドラインを製薬会社が読んでいるにもかかわらずそのような研究デザインを採用してしまったところに問題があります。その後パートⅢの結果が公表されましたがかなり微妙な結論で、有効性のプラセボと実薬との有効性が95%、ハザード比の95%信頼区間が1をまたいでいるという状態で⁸⁾、症状のある期間を8日から7日に少なくするといった話がマスコミでは報道されていますが、統計的にはかなり微妙です。

被験者のcharacteristicsはCTDに出ていて、割り付けはしっかりされているようなので、結論としては1をまたいでしまっている結果が出ているという形です。また最初の話に戻りますが、試験デザインについては、途中でのエンドポイントの変更や、多重検定について審議会でも問題になっていて、よく考えれば、試験デザインを途中で変えるのはアダプティブデザインということになります。本来は最初からどのような考え方で変更するかを予告しておく必要があるということで、FDAのガイダンスを「臨床評価」誌に翻訳掲載しその解説をまとめたことがあるのですが⁹⁾、この試験ではデザインの変更の可能性について開始前から予定として規定しておくといったことがされていなかったようでした。要するに、いろいろなことが製薬会社の臨床開発能力の不足を示唆しているように思われ、これで世界に打って出られるだろうか、というのが私の問題提起です。

林先生は臨床開発に従事されていたということですが、アメリカであれば最初から煮詰めているような問題が、煮詰まらないまま開発がどんどん進められているということは何とかしないと、 α エラーや β エラーのある薬として承認してはいけないものを承認してしまうとか、逆に薬を承認し損なうという問題が出てきてしまうと思います。これはかなり深刻な問題だと思っていて、先生方の見解をお伺いできたらと思います。

林 一言で言うと、通常の疾患の、通常の医薬品であれば、今ご指摘のところは間違いなく問題とされていたと思います。私個人の考えとしては、緊急の特例があるので今の形で承認はしたけれども、今後データを集めて、それが確かだということをもう一回きちんと見せることが要件とされたと理解しています。

先ほどてんびんにかけるという話をしましたが、社会のニーズという重い重しがあって、そのために特別な枠組みで今回は承認されたとは私は理解しているので、結果として、やはり役に立たなかったとなるの

6) 齊尾武郎. Ensitrelvir継続審議について：複合エンドポイントを考える。臨床評価。2022；50(2)：275-80.

7) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Assessing COVID-19-related symptoms in outpatient adult and adolescent subjects in clinical trials of drugs and biological products for COVID-19 prevention or treatment Guidance for industry. 2020 Sep.
<https://www.fda.gov/media/142143/download>

8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構。審査報告書(3)ゾコーバ錠125mg；令和4年11月15日[cited 2023 Jan 4].
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001015350.pdf>

“主要評価項目である治験薬投与開始時点からSARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間（ITT集団のうち、SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前72時間未満の被験者）について、本薬375/125mg群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた(4.1.1, 表5参照).”と記載されている(11ページ).

9) 齊尾武郎, 栗原千絵子. FDAガイダンス「臨床試験のためのアダプティブ・デザイン」概要とアダプティブ・デザイン概論。臨床評価。2020；48(2)：411-6.

か、もしかするとリスク・ベネフィットを将来見たときに、どちらかというリスクが高いとなるかもしれないし、もっと言うと、疾患自体、来年の今頃はもうニーズがなくなる可能性もあります。いずれにしろ、今の時期における承認はそうした特別な枠組みによるものだと理解しています。

椿 実際に私が新薬調査会の担当でしたら、平時であれば承認しない事例だとは思いますが。けれども、結局、社会のその領域に対するニーズのために特別なプロセスが設けられたことになるのでしょうか。逆に、通常だったら承認されないけれども、こういうプロセスで、こういう理由で承認されたという、そのプロセスをもう少し可視化する。あるいはそのプロセス自体をきちんと制度化して、将来、第三者が監査可能にする必要があります。結果として審査に携わった方々が批判される可能性は十分あります。そうだとしたら、そのプロセスは非常時なりに、公正に行われたということが明確になっていないと、言葉は悪いですが、何らかの圧力によって行われたということで、将来、当事者の方々がリスクを負う可能性がある危険は感じます。

いずれにせよ、平時では起こらないはずのことであるのは間違いありません。非常時は非常時なりに、プロセスはある程度標準化、見える化しておくということだと思います。30年前であれば日本の製薬会社にはまだそういう問題もあったかもしれませんが、今は進歩していると信用していました。しかし、今の話からすると危ないところもあると認識を新たにしました。

齊尾 研究開発費をたくさんつぎ込みますから、臨床試験に踏み込む前に、集中的に見るべきポイントをしっかり見ていけば、今回のような問題は起きなかったと思いました。今後、総括に生かせればと思っています。

栗原 アビガンの観察研究を推進してきたことについても、企業の方々がむしろ問題にしている、日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会臨床評価部会の方々が投稿された原著論文も「臨床評価」誌に全文公開されています¹⁰⁾。ウクライナの問題でも、臨床試験を継続すべきだという強い圧力があり、それが危機的な状況にある人のサポートにもなる、実際にそれしか医療にアクセスする方法がない地域ではサポートになっているという状況があり、あるいは、がん患者の場合には、まだ分からない薬であっても奏功している場合には継続する必要がある、といった中で難しい判断が迫られます。やはり有事においてこそ科学的な基盤に立たなければより問題が大きくなってしまいます。有事における科学的な正当性、コンセンサス形成は、これから非常に大事になってくると思います。

10) 大島裕之, 青柳充顕, 田島雅也, 野村貴久, 加藤由紀子, 小池理恵, 鈴木良和, 山下晴司, 池田 司, 青木 寛. 変革を迎えた臨床研究のこれからを考える: 新型コロナウイルス感染状況下の日本の薬事承認のあり方—法改正による緊急承認制度への期待と今後の課題—. 臨床評価. 2022 ; 50 (2) : 259-73.

臨床試験データの共有および利活用についての現状と課題

Current status and challenges of clinical trial data sharing and utilization

加藤 智子

サノフィ株式会社 研究開発部門 医薬開発本部 統計解析・プログラミング部 部長
 日本製薬工業協会 (製薬協) 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 副部会長

Tomoko Kato

Head, Biostatistics & Programming, Clinical Sciences & Operations, R&D, Sanofi K.K.
 Vice-Chairperson, Data Science Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan
 Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

1. 臨床試験の個別被験者データ共有に関する背景

本日は、最初に製薬企業におけるCTDS (Clinical Trial Data sharing), つまり臨床試験の個別被験者データ (individual participant data : IPD) の共有に関する活動の歴史と最新動向をご紹介します。その後、日本製薬工業協会 (製薬協) 医薬品評価委員会データサイエンス部会のCTDS最新レポートに基づいて、臨床試験データの共有および利活用についての現状と課題を企業視点で考察したいと思います。

米国ではFDA近代化法を皮切りに、臨床試験の透明性の確保の観点から、試験情報の登録と結果の公開が進んできました。2012年頃からは、さらに一歩踏み込んだ臨床試験の個別被験者データ (IPD) の共有について議論がされるようになり、2013年7月にPhRMA (米国研究製薬工業協会) とEFPIA (欧州製薬団体連合会) から「責任ある臨床試験 (治験) データ共有の原則」が公表されました。これによって欧米を中心にCTDSが推進されるようになりました。

その原則は5つのコミットメントからなり (Fig. 1), 研究者へのIPDの共有はこの1つ目のコミットメントが直接的に関わります。この原則は、臨床試験の透明性の確保だけでなく、医療や公衆衛生向上への

Fig. 1 PhRMA/EFPIA 責任ある臨床試験 (治験) データ共有の原則



1	Share anonymized patient level and study level data with qualified investigators • For medicines and indications approved in US and EU • Develop process to qualify investigators • Identify external review body
2	Publish Study Synopsis online At a minimum, make publicly available the synopsis of CSR filed with regulators as of Jan 2014, for medicines or indications approved in US and EU
3	Share study results with patients Work with regulators to adopt mechanism to share clinical trial results with patients
4	Certify on public web site we have processes in place to follow principles
5	Publish results regardless of outcome, particularly for Phase 3 studies; studies with medically significant findings; discontinued program

2013年7月

1. 研究者とのデータ共有の強化
2. 臨床試験情報への一般アクセスの強化
3. 被験者との臨床試験 (治験) 結果の共有
4. 臨床試験 (治験) データ共有手順の認証
5. 臨床試験 (治験) 結果の公表に対するコミットメントの再確認

• 臨床試験の透明性に加えて、医療や公衆衛生向上への貢献を目指す声明

• 2014年 1月 1日から施行

Source: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMAPrinciplesForResponsibleClinicalTrialDataSharing.pdf>

貢献を目指すものとなっており、2014年1月から施行されています。

PhRMA/EFPIAの共同声明発出後に、さらに広くCTDSを後押しすることになった出来事としては大きく3つあります。1つ目がICMJE (International Committee of Medical Journal Editors: 医学雑誌編集者国際委員会) から“Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the ICMJE”が2017年6月に発表され、これによってPhRMA/EFPIAの加盟団体、加盟企業だけではなく、広く個別被験者データを共有するモチベーションになったと思います。2つ目は、日本の製薬協をはじめ、各国の製薬団体が加盟するIFPMA (国際製薬団体連合会) から2018年1月に発出された“IFPMA Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing”です。こちらはPhRMA/EFPIAの共同声明を踏襲する内容となっており、製薬協加盟企業もこれにコミットすることになりました。3つ目としては、これは本当に日本特有のものですが、厚生労働省から発出された課長通知「治験の実施状況の登録について」です。2018年3月に発出されて2020年に改定されています。これによってIPD sharing statementの公表が義務付けられています。

2. 日本の製薬企業におけるCTDSに関する活動

日本の製薬企業におけるCTDSに関する活動の歴史として、製薬協のこれまでの主な活動をご紹介します (Fig. 2)。2015年に製薬協として初めてCTDSを扱うタスクフォースがデータサイエンス部会内で発足しました。加藤もその当時からの参加メンバーの一人です。これまでにニュースレターを2報、報告書を3報出しています。いずれも製薬協のホームページからアクセスできます。

2017年12月にはCTDSのシンポジウムを開催しました。こちらには製薬企業だけではなく、アカデミアの方にも広く参加いただきました。「臨床評価」誌でも座談会を組んでいただいたことがありました¹⁾。

CTDSに関する最新の動きとしては、今年 (2022年) 1月に改訂された日本製薬団体連合会 (日薬連) の

Fig. 2 日本製薬工業協会 (製薬協) におけるCTDSに関する主な活動

- 2016年5月：製薬協ニュースレターの配信
- 2017年6月：報告書「臨床試験の個別被験者データの共有」
 - CTDSの現状を幅広く紹介したと共に、CTDSにおけるプライバシー保護に関する用語・論点を整理し、データの非特定化 (匿名化) の手法やその加工手順を解説
- 2017年12月：CTDSシンポジウム開催
- 2019年7月：ニュースレター第2報の配信
 - ベネフィット・リスクの整理、CTDS最新動向、CTDS実現のための社内体制、ほか
- 2020年3月：報告書「CTDSに関連する規制と対応の留意点」
 - GDPRを主とした規制の整理を行い、日本国内の各種規制についても、今後の動向も含め紹介
- 2020年6月：臨床評価誌 論説「CTDSの進展と課題 - 製薬企業の視点から - 」
- 2021年2月：報告書「CTDSに係るデータ非特定化の手法検討」

Source: <https://www.jpma.or.jp/>

1) 山内慶太, 津本周作, 椿 広計, 栗原雅直, 加藤智子, 角田 亮, 高橋克巳, 栗原千絵子, 企画・構成. 臨床試験データ共有の現状と展望—データを繋ぐ倫理性, 信頼性, 利用可能な技術—. 臨床評価. 2018; 46 (1): 7-42.

自主ガイドラインが挙げられます。正式名称が『製薬企業における個人情報の適正な取扱いのためのガイドライン』で、今年1月に3回目となる改訂が行われ、4月より発効しています。

この自主ガイドラインで、CTDSに関連した注目すべき点としては3点挙げられます。まず1点目が、治験データの個人情報該当性についてです。実は、過去のガイドラインでは治験データは匿名化されていることから、個人情報ではないと明記されていた時期がありました。この記載に関して、個人情報保護委員会と厚生労働省から訂正するように指導が入り、平成29年度（2017年度）の改正の際にこの記述が削除されました。削除されたことで、臨床試験のデータが個人情報なのか、そうではないのかといった明記がなくなってしまい、製薬企業間で判断にばらつきが生じるようになりました。こういった問題を受けて、今回の改訂では試験データの個人情報該当性について明記されました。

2点目は仮名加工情報です。個人情報保護法の令和2年（2020年）改正で導入されました。こちらの仮名加工情報に関する説明と利用事例が自主ガイドラインに記載されています。

3点目が、外国にある第三者への提供、いわゆる越境移転です。令和2年改正によって、越境移転時に移転先事業者における個人情報の取り扱いに関する本人への情報提供の充実等が求められるようになりました。これは企業にとっては対応に苦慮することで、例えば被検者への同意・説明時に提供先が不明の場合には、同意文書をどのように書いておけばよいのか、その文書例等が提示されています。

先ほどの自主ガイドラインが発行となった同じく4月に、製薬協医薬品評価委員会臨床評価部会から、「医薬品開発およびデータ二次利用における個人情報保護に関する留意点」が公表されました。個人情報保護法の令和2年および令和3年改正を踏まえて、医薬品開発における個人情報の保護に関わる諸問題を検討し、取りまとめたものです。こちらに関しても製薬協のホームページからアクセス可能です。先ほどの日薬連自主ガイドラインの内容とも整合しており、さらに詳細に治験データの収集や、各種データの利用によって企業が具体的にどのように個人情報保護の観点から取り組めばいいのか、その考え方が整理されています。

3. 世界的な動向

また、世界に目を向けると、製薬企業間で過去の臨床試験のIPDを共有し合う試みが本格化しており、その最たるものとしてTransCelerateの活動が挙げられます。TransCelerateは製薬企業やバイオテクノロジー企業で構成される欧米を中心としたNPO法人で、日本の製薬企業も数社参加しています。このTransCelerateが過去の臨床試験のプラセボ群および標準治療群、プラセボとStandard of CareということでPSoCといわれますが、このPSoCの非特定化されたIPDをTransCelerateの加盟企業間で共有する試み、Historical Trial Data sharing (HTD) を行っています。BioCelerateと共同で2018年7月にリポジトリをリリースしており、臨床試験のデザインの改良や、治験実施の迅速化、疾患のさらなる理解促進といったことが期待されています。ヒストリカルPSoCデータを臨床試験の外部対照群として活用することも始まっています (Table 1)。

4. 製薬協データサイエンス部会のCTDS最新レポート

次に、製薬協データサイエンス部会のCTDS最新レポートをご紹介します。製薬協データサイエンス部会では、2015年からCTDSに関するテーマを取り扱うタスクフォースを立ち上げて、継続的にデータ共有の課題に取り組んでいます。昨年度（2021年度）のデータシェアリングタスクフォースから、成果物

Table 1 TransCelerateのHistorical Trial Data sharing (HTD)

- TransCelerate: 製薬企業やバイオテクノロジー企業で構成されるNPO法人
- プラセボ群および標準治療群(PSoC)の非特定化されたIPDを加盟企業間で共有する試み
- BioCelerate と協同で、2018年7月にリポジトリをリリース
- 約250試験のデータが格納 (as of Q3, 2021)
- 臨床試験のデザインの改良、治験実施の迅速化、疾患のさらなる理解促進などの効果が期待されており、ヒストリカルPSoCデータを対照群として活用することも視野に加盟企業間でデータ利用が進んでいる
- 医薬品開発期間の短縮や開発費の削減効果も期待されている

Source: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/historical-trial-data-sharing/>

レポート『臨床試験データの共有を促進するために解決すべき課題について』を間もなくリリース予定です (2022年12月公表)²⁾。こちらのレポート作成の背景としては、臨床試験のIPD共有、二次利用の重要性が日本においても広く認識されるようになってはいますが、一方で、実際の医薬品開発への活用や効率化に寄与しているとは残念ながらまだ言えない状況です。こうした状況を踏まえて、製薬協加盟会社を対象にアンケートを実施し、アンケート結果から臨床試験のIPDの共有と活用に関して、企業が直面している課題をいま一度洗い出し、IPDの共有と活用を促進するための提言をまとめました。

実施したアンケートについて少しお話しします。製薬協データサイエンス部会加盟会社を対象に、今年(2022年)2月から3月にかけて実施しました。回答は64社中46社、72%から得られ、内資系企業が36社、外資系企業が10社となっています。ここからアンケート結果を、ポイントを絞ってご紹介します。まず「研究者に対するデータ公開の強化に取り組んでいますか」という問いに対しては、外資系企業は10社中全てが「はい」と回答したのに対し、内資系企業では36社中「はい」と回答したのが11社で、回答企業全体で見ると「はい」と回答した企業が残念ながら半数に届きませんでした。

データを社外に共有する場合の課題として最も多かったのが、国内ガイドラインがないことです。次いで、法規制の理解および教育といったところが、外資、内資問わず多くの企業で課題として捉えられました。また、先ほど自主ガイドラインで少しお話しした個人データの該当性、つまり、臨床試験のIPDが個人データに該当するのか、個人情報保護法の例外規定の取り扱いを適用できるのか、といった判断が悩ましいという課題が3番目に多く挙がっていました。もう一つ特徴的なところとしては、仮名加工情報の解釈や対応方法というのが内資系企業でのみ多く課題として捉えられていました。データの非特定化業務における課題については、コストがかかることや非特定化の方法論に精通した専門人材がないということが、特に内資系企業において足かせとなっており、積極的にデータ共有に取り組みない一因となっていることが伺えました。

次が「製薬企業間での臨床試験データ共有に意義がありますか」という問いに対しては、全体の7割の

2) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2021年度 タスクフォース2. 臨床試験データの共有を促進するために解決すべき課題について. 2022年12月2日.

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/ds_202212_d_sharing.html

Table 2 アンケートの結果 サマリ

- 日本においてIPDの共有と活用は、まだ十分進んでいるとはいえ、外資系企業と比較して内資系企業で大きく立ち遅れている
 - 示唆される主な原因/課題
 - **個人情報保護に関する法規制への対応に苦慮している**
 - **社内の体制整備と専門人材の育成が進んでいない**
 - **データの非特定化に対するハードルの高さ**
- つまり、「意義やメリットを感じないため」ではなく、「実践/実装の難しさ」が原因

企業で「はい」と回答しています。逆に「ない」と回答した会社はゼロでした。意義があると回答したその理由に関しては、新たな臨床試験計画のための参考データとして利用できる他、外部対照群としての利用など、様々な目的での活用が期待されています。一方で、実際に製薬企業間で臨床試験データを共有した経験のある会社は、2割に過ぎませんでした。

以上、アンケート結果をまとめると、次のことが言えます (Table 2)。まず、日本においてIPDの共有と活用はまだ十分に進んでいるとは言えず、外資系企業と比較して内資系企業で大きく立ち遅れている現状が浮かび上がりました。その主な原因として3つ挙げられると思います。まず1つ目は、個人情報保護に関する法規制の対応に苦慮していること。2つ目として、社内の体制整備と専門人材の育成が進んでいないこと。3つ目としては、データの非特定化に対するハードルの高さが伺えました。つまり、内資系企業でなかなか進んでいないその理由、原因は、意義やメリットを感じないためではなく、実践・実装の難しさと思われる。

5. 日本の個人情報保護法の枠組みでの対応

それではここからまず1つ目の課題について、日本の個人情報保護法への対応という観点で考察します。日本の個人情報保護法に照らして、どのような手続き、方法で、二次利用あるいは第三者提供ができるのか整理しました (Table 3)。想定されるケースとして4つあります。1つ目は製薬企業間でデータを提供し合う仕組み、2つ目が個人データを取得した企業内での二次利用、3つ目が学術研究機関等への提供、そ

Table 3 個人データの二次利用及び第三者提供を可能とする手続き/方法

※日本の個人情報保護法のみに基づく整理

	企業間提供/共有	企業内での二次利用	学術研究機関等への提供	統合DBへのデータ提供
①同意取得	適用可	適用可	適用可	適用可
②匿名加工情報	適用可	適用可	適用可	適用可
③仮名加工情報	適用不可	適用可	適用不可	適用不可
④公衆衛生例外	原則、適用不可	適用可のケース有	適用可のケース有	適用可のケース有
⑤学術研究例外	適用不可	適用不可	学術研究目的であれば適用可	学術研究目的であれば適用可
⑥共同利用	適用可	—	適用可	適用可

して4つ目として複数の団体からのデータを統合した統合データベースへのデータ提供です。こういった4つのケースで適応できる手続きの主な方法は、ここに示した5つ（①同意取得、②匿名加工情報、③仮名加工情報、④公衆衛生例外、⑤学術研究例外）が挙げられると思います。さらに、少し視点が異なるアプローチとして共同利用があります。本日の発表では、5つの手続きのうち上の3つと、共同利用について、それらの課題と留意点について考察します。

まずは1つ目の個人データの二次利用や第三者提供に対する本人からの同意取得についてです。主な課題としては、同意を取得する時点、つまり各被験者が臨床試験に参加する時点では、その後、収集された個人データがどういった目的で二次利用されるのか、誰に第三者提供されるのかが定まっていなかったことがほとんどです。それらが定まった時点で同意を取り直すといったアプローチが考えられますが、治験依頼者である企業は、臨床試験のIPDから個人を特定する情報を持っていませんし、直接被験者にコンタクトすることができません。また、過去の古い試験など、再同意取得がほぼ不可能なケースも散見されます。さらに、疾病等で意思能力を欠く方からの同意など、適切な同意の取得であったかが疑わしい場合には、同意の有効性という観点でどうしても問題が残るケースが想定されます。

2つ目の匿名加工情報における課題としては、データの匿名加工処理によってデータの有用性が損なわれてしまう点が、データの利活用という観点からは大きな問題となり得ます。例えば、安全性のシグナル検出など、データの外れ値を評価する研究では、外れ値に対して削除や一般化等の加工がされた匿名加工情報は用いることができません。また、希少疾患の臨床試験のIPDなど、データの有用性をある程度保った状態で匿名加工情報にすることはほぼ不可能というケースも想定されます。また、そもそも全ゲノムSNPデータなどの個人識別符号は、匿名加工情報には含めることができないという縛りがあります。

ここで一つ、興味深いお話をご紹介します。昨年冬に欧州で開催された、ヨーロッパのInternet Privacy Engineering Network (IPEN) のウェビナーで、匿名化技術は極めて重要であるものの、データが真に匿名化されることはほとんどないという話があったようです。GDPR (EU一般データ保護規則) の匿名化基準の厳しさを考えると、こういった見解が出てくるのも自然だと、個人的には感じています。

3つ目の個人情報保護法の令和2年改正で創設された仮名加工情報については、匿名加工情報と比べて加工基準が緩やかで、個人情報保護に対する一定の安全性を確保しつつも、データの有用性を個人情報と同程度に保つことが可能です。ただ、この仮名加工情報にもいくつか留意点があって、まず第三者提供ができません。また、仮名加工情報作成の意図を持って仮名加工基準に従って加工される必要があります。言い換えると、意図を持って作成しないと仮名加工情報にはならない。目の前にあるデータが、仮名加工基準を満たしているように見えても、意図を持って作成、加工したものでなければ仮名加工情報ということにはなりません。また、作成に用いた個人データの利用目的とは別の目的のために仮名加工情報を作成する場合や、仮名加工情報の利用目的を変更する場合には、利用目的の公表が義務付けられています。最後に、匿名加工情報と同様に、個人識別符号は仮名加工情報に含めることができません。

もう一つ、個人データの第三者提供を可能とする別のアプローチとして共同利用があります。「個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン（通則編）」に記載されている共同利用の条件を満たす場合には、第三者提供に当たりません。共同利用によってデータの提供を受けるものは、第三者に該当しないという規定がありますので、この共同利用の枠組みで、例えば企業間での個人データの共有、利活用も可能となります。ただし、外国にある第三者にはこの共同利用は適用できません。

以上をまとめると、臨床試験のIPDが個人情報とみなされる場合における、日本の個人情報保護法に照らしてIPDの二次利用や第三者提供を可能とする手続き方法としては、次のように整理されます。まず、企業内での二次利用であれば、3つ目の仮名加工情報とするのがお勧めです。データの有用性を保持した

状態でデータの二次利用が比較的容易に実現できます。企業間提供の場合には、1つ目の同意取得、そして2つ目の匿名加工情報、また、条件を満たす場合には共同利用という方法が考えられます。ただ、いずれの方法も一長一短があります。では、他に何か良い方法はないのか、将来的にもっと使いやすい仕組みがないのかといった疑問が自然と出てくるのではないかと思います。

6. 欧州における取り組み

そこで参考になる仕組みとして、European Health Data Space (EHDS) を紹介します (Table 4)。今年 (2022年) 5月3日に欧州委員会はEHDSの設立について、その具体的な内容を公表しました。EHDSは、EUのデータ保護基準を完全に順守しながら、研究、イノベーション、政策決定、規制活動のために、ヘルスデータを利用するための効率的なフレームワークを提供することを目的としています。GDPRやデータガバナンス法案、データ法案、NIS指令の上に成り立っています。

EHDS法案の第44条第3項は、匿名化されたデータではデータ利用者の処理目的を達成できない場合、電子ヘルスデータへのアクセスを仮名化された形式で提供しなければならない、としています。また、対象となる電子ヘルスデータには、人の遺伝子、ゲノムデータ等、日本では個人識別符号に該当するため、匿名加工情報や仮名加工情報に含むことができない情報も含まれています。プライバシーの保護とデータ利活用の真の両立を目指した、ある意味、覚悟ある取り組みと言えます。

Table 4 参考：European Health Data Space (EHDS)

-
- 今年5月3日に、欧州委員会はEHDSの設立について、その具体的な内容を公表
 - EUのデータ保護基準を完全に遵守しながら、研究、イノベーション、政策決定、規制活動のためにヘルスデータを利用するための効率的なフレームワークを提供することを目的としている
 - EHDSはGDPRやデータガバナンス法案、データ法案、NIS指令の上に成り立つ
 - EHDS法案 第4章（電子ヘルスデータの2次利用）
 - 第44条
 - 3. **匿名化されたデータではデータ利用者の処理目的を達成できない場合**、電子ヘルスデータへのアクセスを**仮名化された形式で提供しなければならない**
 - 対象となる電子ヘルスデータには、**ヒトの遺伝子、ゲノムデータ等**も含まれる（第33条）
-

Source: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_2711
https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-european-health-data-space_en

7. 社内の体制整備と人材育成

それではここで再度アンケート結果に話を戻して、残り2つの課題、社内の体制整備と専門人材の育成が進んでいないことと、データの非特定化に対するハードルの高さについても考察したいと思います。これらの課題解決に当たっては、データガバナンスの仕組みが欠かせません。IPDの共有を適切に管理するためには、データへのアクセスが許可されたデータ利用者のみがアクセスできるセキュアなデータ共有プラットフォームと、データ利用者と提供者間で合意したセキュリティー基準の設定、そしてデータ共有の

システムプロセスが問題なく運用されていることを確認するための定期的なチェック、監査の仕組みが必要となります。

また、さらに利活用を広く推進するためには、企業の枠を超えた、統一的なデータ共有プラットフォームの導入と、非特定化の方法や基準も含めた共有データの標準化に取り組む必要があります。こうすることで、複数の企業からの複数の臨床試験のデータを統合して活用しやすくなる他、入り口も1つ、プロセス、スタンダードも1つとなって、より効率的にデータを共有、利活用する仕組みが回り出して、世の中に存在する臨床試験データの活用が当たり前になることが期待できます。

そして、その仕組みを支え、実行する組織や人の重要性はいうまでもありません。より安定的に仕組みを回すためには、データガバナンスを統制する専門組織の設置が理想ですが、昨今のリソース不足を考えた場合、なかなか簡単ではないと思います。そういった場合には、例えば企業のデータサイエンス部門、薬事、法務、IT、メディカル・アフェアーズなどの部門が協力して、専門委員会のような柔軟な組織を結成するというやり方もあります。また、不足している専門人材の育成や確保という観点からは、こちらに示したような専門性を持った人材を育てていく。そういった投資も必要になります。

8. 患者ベネフィット最大化に向けて

以上、製薬企業におけるCTDSに関する活動の歴史と最新動向、そしてデータサイエンス部会の最新レポートに基づき、アンケート結果の共有と、個人情報保護法への対応という観点での整理、データガバナンスの重要性について考察しました。では、臨床試験のIPDの共有、利活用において何より大切なものは何でしょうか。それは、患者のベネフィットを最大化することだと私は思います。データの共有、利活用によって、より適切な医療の提供などのベネフィットを患者に還元することが期待できます。ただ一方で、データの不適切な二次利用や、患者のプライバシー侵害といったリスクも否めません。いかにしてリスクを最小限に抑え、ベネフィットを最大化するか。プライバシー保護の担保は大前提ですし、IPDの共有、利活用によって患者さんにもたらされるリスクとベネフィットの丁寧な説明は企業の責務です。国民の皆さまの不安を払拭して、共有、利活用が進むことによって得られるベネフィットを実感してもらえるにはどうすればいいのか、といった視点を忘れずに、今後も企業として取り組みたいと思います。

<ディスカッション>

栗原千絵子 アンケートでは外資系企業においてかなりデータ共有のための準備が進んでいることが示されていました。一方で、製薬企業間でのデータ共有に意義があるか、と聞いているものは、内資系企業のほうが意義あるという回答を多くしています。そこに関して、何かディスカッションはありましたでしょうか。義務付けされたり、ジャーナルで求められたりすると一挙に進むということがありますが、外資のほうが製薬企業間に限らず、より広いデータ共有に向けた準備が進んでいて、それは国際ジャーナルに投稿しているという理由があるかもしれないと想像しています。

加藤 そこについてのディスカッションはありませんでしたが、まず、外資で進んでいるのは、初めにお話したPhRMA/EFPIAの共同声明で一步先んじて企業としてやっていくことが責務として義務付けられたことがあります。今回、回答した外資系企業は、PhRMA/EFPIA加盟会社だったということもあるので100%導入しているのと、一方で、日本の製薬協加盟会社だと、あまり規模の大きくない会社もありますので、なかなかこのIPDの共有、利活用に対する投資が進んでいないこともあります。

一方で、製薬企業間での共有に対する意義では、内資系企業のほうがパーセンテージが多かった。その分析をしたわけではありませんが、逆に実際にはできていない分、本当はこれが使えたらいいのに、という羨望のようなところもあるかもしれません。

栗原 この後、今村恭子先生から患者・市民参画の状況について、教育という観点からお話があるかと思いますが。患者や市民の声としては、これだけ利活用が進むのであれば、もっときちんと説明してほしいし、合意形成のプロセスにもっと参画させてほしい、また、臨床試験データに患者が貢献するのであれば、その結果を知りたいということをよく言われます。結果や incidental finding を返すといった仕組みづくりが必要になります。幸いなことに、臨床試験の結果はデータベースの中に公表が義務付けられる形になっていて、臨床研究法では、患者に jRCT のアクセス方法を最初の臨床研究への組み入れのときに説明するということが規定されています。EU 臨床試験規則には以前から入っていましたが、日本の場合、治験のほうにそのルールがありません。個別の臨床試験における患者に対する説明や、政策決定のプロセスへの患者や市民参画に関して、データサイエンスという観点から、取り組みやあるいは加藤先生ご自身のお考えなど、何かいただけたらと思います。

加藤 臨床試験や医薬品開発への患者の参画は非常に重要なテーマで、ますますホットトピックとなってきており、企業としてもより多く取り組んでいると感じています。ヨーロッパでいち早く進んでいることもあって、特に外資系企業を中心に、臨床試験に参加した患者に試験の結果を伝える仕組みが導入されてきています。臨床試験の結果を、患者も分かりやすい形でサマライズしたものをお渡ししたり、アクセス方法を示したり、サンキューレターを送付するといった取り組みをしている会社がどんどん増えていると感じています。

栗原 ぜひそういった取り組みを広げてほしいです。チャットにコメントがありますが、アンケート結果を拝見すると public health に貢献するという目的での多少の強制力がある何らかの声明が日本でも必要ではないか、ということです。製薬協として出していただけると、意義が深まるのではないかと思います。

齊尾 武郎 講演を拝聴して思ったのですが、要するに、データを各社が共有する形になると思いますが、そのデータを置く場所は1カ所、決めているのでしょうか。

加藤 今日の講演内容には含めていませんでしたが、データ共有のプラットフォームがいくつか既に存在していて、特に最近では、各社が格納するデータ共有プラットフォームではなくて、複数の会社が1つのデータ共有プラットフォームでデータを共有する。それによって、複数の会社のデータを統合して解析できる仕組みが進んできています。

齊尾 日本医師会の治験促進センターが廃止され、カット・ドゥ・スクエアがなくなることで、これまで蓄積されていた治験のドキュメントのレポジトリがなくなり混乱するといった状況になっています。そういった事態がデータシェアリングで起こると困るので、企業も大切ですが、公的レポジトリを設立する必要があるのではないかと思います。

加藤 ご紹介した複数の製薬企業が参加する共有データ教育プラットフォームは国内のものではありません。代表的なものは Clinical Study Data Request や Vivli という団体が出しているものです。どちらも日本ではありません。ただ、日本の製薬企業もその共有プラットフォームを介して研究者にデータを共有できる仕組みをつくっている状況です。残念ながらまだ日本にはそういうものがない状況です。

栗原 本来は ICMJE のいう公的データベースの中に登録されていく形が理想だと思います。もともとヒトゲノム計画でもシェアリングが進んでいました。UMIN が個別の研究対象者データのレポジトリの役割も果たすということをやっていましたが、jRCT になって、逆にそれがなくなってしまいました。本当に声を上げていかないと、なかなか公的なデータベースが作られる方向には行かないし、共同利用も一つ

一つの企業が一つ一つのところでやっていたのでは、データの準備や法的な解釈一つとってもいろいろな違いのすり合わせに時間がかかり、非常に難しいと思います。むしろ世界的に作るのが望ましい方向性ではないかと思うので、ぜひそのような方向で啓発を進めてほしいと思います。

椿 広計 私は、公的統計調査のマイクロデータを全て利用させるという、全く別の分野で、調査票情報をそのまま利用させる事業をしています。平成30年(2018年)の統計法改正でその枠組みを作って、そのために各部署全体の調査票情報を一括管理して、一方でこれは直接提供するのではなく、あるデータベースの上にアクセスして分析することだけを可能としています。分析結果に個人情報漏れるようなリスクを審査するというオンサイト設備を全国18カ所に配置しています。ただ、公的統計の調査情報利用は非常に限られた環境だけで可能です。しかし、例えばがん登録情報の場合、それと全く同じような仕組みが国立研究開発法人国立がん研究センターの中にあります。本来は両者が、国の情報どうして横につながるいろいろなことに資する分析ができるのに、国の中でもそういう制度がいくつかに分断されているのが残念です。

私が独立行政法人統計センターに4年間勤務していた間では、マイクロデータを匿名化、あるいは仮名化する、あるいはオンサイト拠点で利活用するということも十分に行えませんでした。そういうものも含めて、マイクロデータを使いやすいものにするのを、統計センター法が改正され、統計センターが引き受けてくれました。ですので、公的な機関ならある程度可能性はあると思います。

しかし今の議論からすると、個票データを国際共同利用する必要が生じるということで、また敷居が高くなるようです。オックスフォード大学から来日して、公的統計マイクロデータのオンサイト拠点で分析を行う研究者はいます。しかし、さすがにネット経由の海外からのアクセスはまだ認められません。匿名データだけは英国で使わせていいとか、いろいろな悩みごとが多いようです。やはりデータ利活用の社会的な枠組みも、国際的な社会枠組みとしてあると良いと思いながら伺っていました。

匿名情報や仮名情報、あるいはマイクロデータ、すなわち生データの情報など、それぞれのレベルで公共性の高いものについては、お互いに共有するメリットは極めて大きいです。逆に、その匿名化や個人情報に関わる問題以上に、より有用な新しい薬の開発に直ちにつながったという情報が出てくると、リスクと有用性の間のバランスの問題が有用性に振れて、推進力になると思います。中国のように完全に匿名化の路線をやめて、顕名化を推進する国とは異なり、われわれ自由主義陣営は、ルールを上手に設計して、その中で活用する方法を模索しなければなりません。

加藤 おっしゃるとおりだと思います。今日は話をシンプルにするために日本の個人情報保護法という観点で整理しましたが、一方で、臨床試験はMRCT (multi regional clinical trial) がどんどん増えてくる中で、適用される法律も日本の個人情報保護法だけではありませんし、データの中にも他の国の方のデータも入ってきます。ですから、日本人データだけ取り出しても、それはまたそれで偏りが出てしまいます。個別被験者データ利活用の枠組みについては国際的に取り組む必要があるところで、どこに落としどころを持っていくか、非常に難しい、悩ましい問題だと感じています。

栗原 世界医師会の「ヘルシンキ宣言」のディスカッションに関わっていると、データは国ごとに扱うということがもともとありません。昔はグローバル企業が先進国でできないような臨床試験を開発途上国で実施することが問題にされてきましたが、そうしたことが前提として国際的な倫理指針が作られてきているので、データ利用もそういう観点で作る必要があります。メタアナリシスは世界中のデータを集めて行うわけですし、そうしたことのためにICMJEのステートメントがあるわけです。グローバルなプラットフォームがSDGsにもつながっていくと思いますので、ぜひそういう形で啓発していけたらと思います。

林 邦彦 Rare disease だけの話ですが、まず患者コホートが先にあって、その中の一部の患者に治験

に参加してもらい、他の患者はコントロールになるという枠組みでの研究デザインがあります。海外だと患者コホートを患者の会が持っている場合もあります。先ほどAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）のレギュラトリーサイエンスの研究班を紹介しましたが、患者コホートのデータを使って企業等が新薬開発をしたり、製販後の安全性データを収集する枠組みをつくれなかと検討しているのが、そのAMEDの研究班（患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究：<https://www.amed.go.jp/content/000102455.pdf>）です。国立がん研究センター研究支援センター生物統計部部長の柴田大朗先生が研究代表者をされています。例えばがんでいうと、患者の数が多いように思いますが、ゲノム医療で絞っていくと、対象になる患者が日本に数百人しかいないこともあります。その枠組みの中で大きなRCTを行うわけにはいかないので、企業の方が持っているデータのシェアが必要になるのと同じ状況です。ですから、まず患者コホートを先に設けて、その患者データを皆がシェアする形で共同で薬を開発してゆくのもよいのではないかと、聞いていて思いました。

もう一点、個人情報保護法の改正で、企業も大変でしたが、実は公的な機関も企業とほとんど同じ扱いとなり、研究だから特別扱いということはなくなりました。研究の仕組みをある意味変えないといけなくなっています。例えば、コホート研究をやっている、これまでと同じ枠組みでは新個人情報保護法に引っ掛かる可能性があるところも出てきます。最近では、例えば学会が中心となって実施している患者コホート研究や、総務省がAMEDで行っている認知症の患者ケア研究などでは、研究で得られるデータが第三者にデータ提供される可能性があることを、研究参加時に患者に説明して確認することを始めています。これらの研究では、将来、民間企業も含む第三者に提供する可能性があることについて同意書に項目を設けるなどの工夫がなされていますので、今後このような研究が広まってゆけば、もしかすると国全体として折り合いが見つかるかもしれないと思います。

医薬品開発への患者・市民参画と開発者とのコミュニケーション

Patient and public involvement and communication for drug development

今村 恭子

一般社団法人医療開発基盤研究所 (JI4PE) 代表理事
国際製薬医学会 (IFAPP) 前代表理事

Kyoko Imamura

President, Japanese Institute for Public Engagement (JI4PE)
Past President, International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and
Pharmaceutical Medicine (IFAPP)

1. JI4PE 設立の背景

本日お話しする項目ですが、データサイエンスと患者会について、患者・市民参画 (Patient and Public Involvement : PPI) の現状について、日本における PPI の課題、その解決策としてデータを患者に分かりやすくするにはどうしたらよいか、最終的には、教育による関係者全員のコミュニケーションを推進すべきだろうということでお話します。

私は熊本大学を卒業して医師になり、東京で研修や医局員生活をして、その後2回、アメリカとイギリスに留学する機会がありました。1995年、ちょうど阪神淡路大震災と地下鉄サリン事件で大変な時期に日本に帰国して、以来20年前後、製薬企業にいました。医師で社員になる人は少ないですが、日本には200人ぐらいはいるようです。診療や研究、医薬品開発や安全管理と、いろいろなことを経験すると、やはり社会活動が非常に大事だと思い、本日紹介する法人をつくったり、既にある法人を活性化したりと、いろいろなことをやってきました。このところ5年間は東京大学の薬学系研究科で社会連携講座に従事していました。日本とアメリカとヨーロッパの大学は随分違うということをしみじみと経験しつつ、今は一般社団法人医療開発基盤研究所 (Japanese Institute for Public Engagement : JI4PE) 設立発起人となり、代表理事を務めています。

2. データサイエンスと患者会

最初に、データサイエンスと患者会についてですが、イメージとしては、ビッグデータ、AI、個人情報といったことが患者、あるいは一般市民の間で話題になっていると思います。例えば、遺伝子レベルで病気の原因が分かると有効な薬ができるのではないかと期待に満ちたイメージもあるし、その一方で、個人情報に対する不安感はなかなか拭えない。プライバシーがなくなってしまうということもありますし、AIがコロナの感染予防などに活用されているのではないかと一方で、いろいろなデータを入れるとすぐには理解し難い結果も出てくるということもあって、まだまだこれからだろうと思います。

最近はヘルステクノロジーアセスメントということで、日本でも高額薬価、高額療養費といったものが注目されてくると、自分は高額療養費に当たるのでだんだん治療を受けられなくなるのではないかと

漠然とした不安にもつながる面があると思います。いろいろな意味でクエスチョンマークが多いと思います。

このところ3年間、私たちは世界的なコロナパンデミックという共通の経験をしました。データ自体は単なる数字の羅列ですが、そのデータを情報として加工して発信する人がいます。その情報を得て、自らが持ち合わせている知識や経験に照らし合わせて、初めて情報を利活用することができます。様々な情報を体験的に知ることは実際には難しいですから、そこで専門家に対する期待も生まれてきますが、この3年間はいろいろな情報があふれてしまいました。テレビ、インターネット、SNS、あるいは口コミといった情報がたくさんあると、一体、何を信じたらいいのか分からないというのも、また一面で真実です。

メディアやポータルサイト等ですと、ニュースのヘッドラインが14文字で表すように組まれているポータルサイトもありますし、SNSはテキストで何文字までと、往々にして文字数制限があります。そうすると、どうしても断定的な言葉になってしまって、様々な意見や見方を丁寧に伝えることは、こういったメディアには期待できません。そうすると、海千山千の情報の中で何が事実なのか、何がフェイクニュースなのかを見分ける力が必要になってきます。リテラシーを身に付けないと、だんだん不安に追い込まれて困ったことになるということで、これまで言われてきた情報の格差とはもう一ひねり違った形での、情報の格差が今、生まれてきていると思います。

3. 患者・市民参画の推進

患者・市民参画については、AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）のPPIガイドブックや、研究費申請の公募様式へのPPI記載といったことが進んでいますし、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）でもワーキンググループが発足して患者参画のガイダンスが公表されたりと、次々と患者や市民参画に関する政策が打たれています。業界のほうでも、日本製薬工業協会（製薬協）に患者団体連携推進委員会があるということで、この10年の活動で見ると、透明性のガイドライン、患者団体との協働に対するガイドラインなど、様々な取り組みがあります。

この取り組みの中で、特に4年に1度行われている患者団体調査報告は、日本の患者団体の全体像を把握するのにとても有用で、私たちもよく引用しています。一方、アカデミアのほうでは各種の学会、研究会、団体の様々な取り組みとして、通常は年次大会での市民公開講座の無料開講や、特にがん関係の学会ですと、日本癌治療学会のがん患者支援者プログラムがありますし、日本癌治療学会でもサバイバー・科学者プログラムという、かなり高度なトレーニングセッションが組まれています。CRCありかた会議やDIA（Drug Information Association）、臨床薬理学会や臨床試験学会など、様々なところでPPIのセッションが同時多発的に組まれている現状があります。

海外を見ても、ICH（医薬品規制調和国际会議）のコミュニティーでPatient Focused Drug Development（PFDD）ということで、リフレクションペーパーやガイドラインを発表していますし、アメリカのFDA（食品医薬品局）でもPatient Engagement（PE）をどのように進めているかを紹介しています。ヨーロッパでは、EUPATI（The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation）という患者アカデミーでの教育がオープンに提供されています。ここでは、創薬から市販後に至るまでの知識を共有するために、パワーポイントやワードファイルといったツールがWebサイトに共有されていますし、オンラインイベントも公開されています。この中ではPatient Expert Trainingということで、14カ月にわたるオンラインでのeラーニング、それから2回の対面講義トレーニング、それを全部修了して一定の評価が得られた方はEUPATIフェローという名称で登録されます。

4. 各段階における患者参画：EUPATIの解説

このEUPATIの中に、実際に患者はどういう場面で試験の参画ができるのか、期待されるのかといった patient involvement についての解説があります (Fig. 1)。研究の優先順位として、まず何の研究をやるかということから始まり、個々の試験のデザインや企画を詰める。実際、試験が設計できたら、その実施と協力を行う。薬事申請して、承認されたら情報を発信する。それから、適切な市販活動に加わるということ、いろいろな段階で患者が参画できる、あるいは参画してほしい分野が示されています。中には、試験の参加経験がないと難しいところもありますが、特に治験に参加したことがなく、臨床研究に対する理解が十分でなくても取り組みやすい活動もあります。また、治験の経験がある、あるいは様々なことで相談を受ける方が協力できることも公開しています。

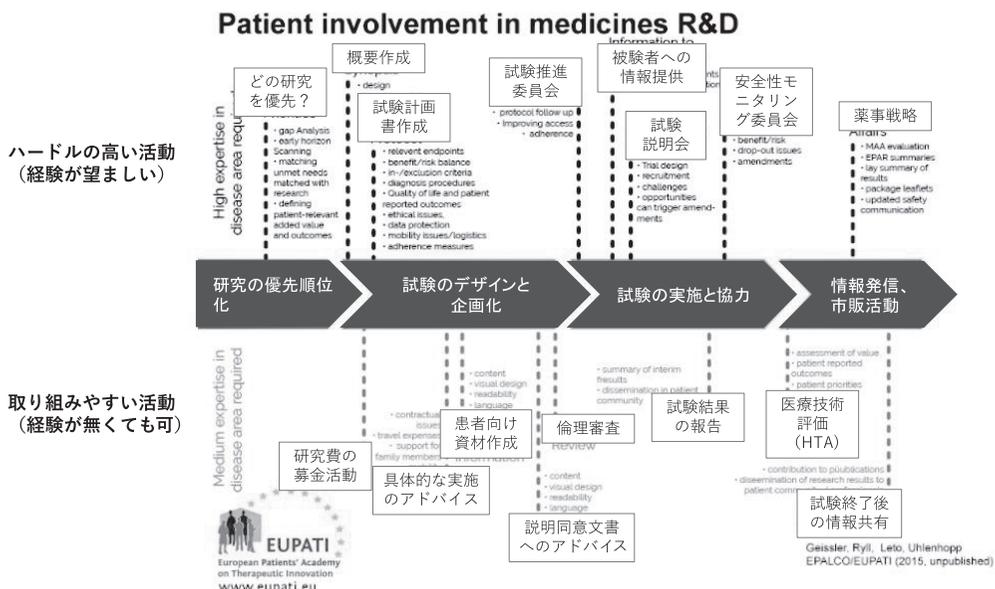
日本では、試験の被験者という形が従来の患者参画だと思いますが、今、求められている患者・市民参画は、最初から最後まで、全ての各段階において患者・市民と一緒にやっていく形です。

最後に医療経済評価です。ヘルステクノロジーアセスメントは、ヨーロッパでもアメリカでも重要な評価の一つです。ヨーロッパの官民共同のプロジェクトでは、医薬品や医療機器の開発から最後の処方箋での処方や機器の使用など、全ての行程で患者の意向を取り入れて、その結果で業界や規制当局のHTA機構でのガイドライン作りへの推奨となることが目指すところだと明記されています。

5. 日本における現状

こういったことを見てみると、果たして日本はどうかということ。先ほどご紹介した製薬協が行っている第3回患者団体認識活動調査の2021年の調査結果を見ると、日本の患者団体の特徴としては、

Fig. 1 試験への参画が期待される場面 (EU)



半数以上は法人格のない任意団体です。規模は、会員数が500人未満というところが全体の3割でした。最も多い活動は、会員同士の会合や会員や患者への相談対応ということで、治験に関する活動は、残念ながら一番少ない災害対策に次ぐ2番目だったことが現状として報告されています。

やはり法人格がない、人数も少ないといったことで、必然的に活動資金が不足し、会員の維持拡大も難しい。だんだんと会員も高齢化していくために代表者や役員の後継者も見当たらない。もっといろいろやりたいけれども、手伝ってくれる運営スタッフを確保することができないでいる。そういったことが重要な課題として挙げられていますし、年間収入としては500万円未満が患者会全体の7割で、その500万円未満の年間収入も、寄付金や協賛金がほとんどといった状況です。

そういった患者や患者団体と一緒に、業界はどのような連携を期待できるのでしょうか。製薬企業のアンケート調査結果によると、製薬企業でのPatient Centricity活動の実態を日本と欧米で比較したところ、製品コンセプトづくり、治験実施計画書づくり、同意説明文書作成、ホームページでの情報公開、治験結果の報告など、逐一、欧米に比べると低調な実態が挙がっています。

6. 日本における課題

これはある意味、やむを得ないところもあると思います。先ほどの患者団体の状況を考えると、そもそも治験に参加する以外には招かれてこなかったという歴史があります。また、日本は世界でまれに見る国民皆保険の国で、高額療養費制度など様々な補助制度もあります。患者や市民が具体的な詳細を知らなくても、ある程度、制度として進んだ経緯もあります。ただし、このまま知らないでいると、参画や意見交換の機会も生まれませんので、こういった調査結果をもとに今後どう参画を進めていくかが議論されることと思います。

法律や制度についてはどうでしょうか。一番大事な薬機法の第1章第1条から、国や都道府県、事業者、医薬関係者、それぞれの責務があります。国民の役割として第1条の6項に、「国民は医薬品等を適正に使用するとともに、これらの有効性及び安全性に関する知識と理解を深めるよう努めなければならない」と書かれています。実際、これに対する国民的な認知度がどれだけ高いのか分かりませんが、こういったことも含めて、国が国民に求めるもの、国民として国に期待すること、それぞれのコミュニケーションがもう少しないとこのままでは難しいと思います。

7. データを患者に分かりやすくするには

では、どうやったら様々な活動やデータを分かりやすくできるのでしょうか。先ほどEUPATIの年表がありました。実際に研究の優先順位を作るところから既に始めている団体が海外にはあります。ヨーロッパのThe James Lind Allianceというnon-profitのイニシアチブは、Priority Setting Partnerships (PSP)という非常に面白い活動をしています。優先順位を付けるところから医学会と患者会が一緒になって、自分たちが今一番知りたいのはこれだと、その中でランキングを作ることを行っています。そのランキングを見ると、この研究に対して投資するfundersには、公的研究費もあれば製薬企業やベンチャーや様々な民間のお金もあります。研究を実現するためにファンドは非常に大切です。ファンドを配る人にとって一番待ち望まれている研究が分かるようにしているのは非常に面白い活動だと思いました。

これは数年前の話ですが、患者による論文の査読を始めたジャーナルがあるという情報がありました。通常は研究者がBMJに投稿すると、編集局に来た段階で8割はリジェクトされます。残り2割は査読に値

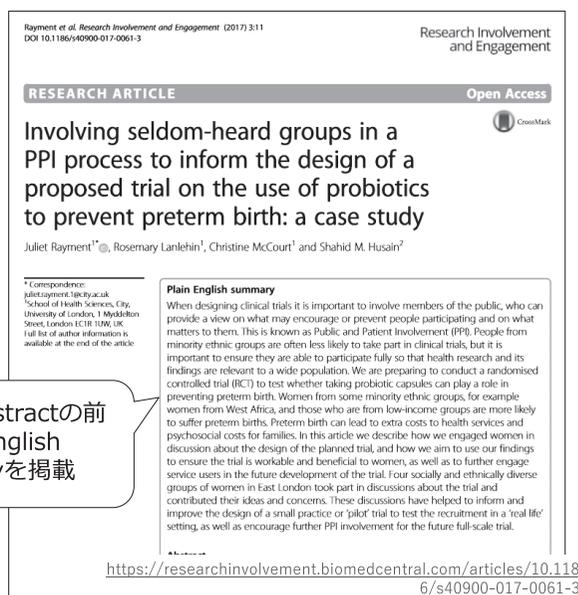
Fig. 2 Plain English (Language) Summary : 公的研究費の要件に (2014年)

- EU CTR 536/2014でlay summaryが義務化の方向へ
- 試験結果がどうであろうと関係無く、試験総括報告書とLay summaryを提出
- 成人試験終了後1年間（小児試験は終了後6か月）でポータルに掲載(2020年以降)
- よりTransparencyを求める傾向に応える
- US FDAも開始を検討中

• 類義語 :

- Lay summary
- Layperson summary
- Plain language summary
- Trial results summary

通常のAbstractの前にPlain English Summaryを掲載



するということで、アカデミックレビューアに査読が依頼されます。レビューア同士でディスカッションをして、エディターと相談して、アクセプトするかリジェクトするかが決まります。そのアカデミックレビューアだけではなくて、ペイシャントレビューアが入っているということです。研究をする人にとっては、研究費獲得と論文発表が非常に大きなインセンティブですので、ここに患者の目が光っているのはとても意味があることです。

パブリッシャーのほうでも非専門家の理解を助けるために、研究の結果を分かりやすく説明した Plain Language Summary (PLS) を添付して投稿しており、研究者にこういうことをやるべきであると示しています。

実際、Plain Language SummaryあるいはPlain English Summaryが公的研究費の要件になっていますし (Fig. 2), 論文は通常、一番上にabstractが来て、その後にintroductionが来ますが、abstractよりも上に Plain English Summary を載せることになっているようです。

Plain English Summaryが必要な理由や、サマリの書き方、必要な事例のアクセス法も丁寧に説明しています。Good Lay Summary Practiceと呼ばれるガイドランスが発表されたのは2021年の10月ですからそれほど古くありませんが、Plain Language Summaryに盛り込むべきエレメントを定義しています。

それから Good Publication Practice (GPP) と呼ばれるガイドラインの改訂版が出ています¹⁾。これは、製薬企業がスポンサーしたバイオメディカルリサーチに対するガイドラインで、ここでも患者参画は重要ということで、PLSを使って一般の方々に科学的な情報をコミュニケーションすることが求められている状態にあります。

1) DeTora LM, Toroser D, Sykes A, Vanderlinden C, Plunkett FJ, Lane T, Hanekamp E, Dormer L, DiBiasi F, Bridges D, Baltzer L, Citrome L. Good Publication Practice (GPP) Guidelines for Company-Sponsored Biomedical Research: 2022 Update. *Ann Intern Med.* 2022 Sep; 175(9): 1298-304. doi: 10.7326/M22-1460. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36037471.

8. 教育によるコミュニケーションの推進

そういったことを可能にするためには、お互いに教育によってもっと理解を深めなければいけないということで、これは私ども国際製薬医学会（International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine：IFAPP）が長年やってきたことです。IFAPPは1975年に設立され、私は直近6年間理事会に参加し、そのうち2年間は代表理事も務めました。ここでは研究者側の教育を何十年も行ってきています。IFAPPのメンバーが中心になって作ったのがPharmaTrainというnon-profitの組織です。PharmaTrainとIFAPPが協力して人材育成の教育研修プログラムを開発しています。

2004年にアメリカのFDAからCritical Path Initiativeが発表され、ヨーロッパでは2009年にInnovation Medicine Initiative (IMI) が発表されました。そのときに最初にできたプロジェクトがこのPharmaTrainプロジェクトです。ヨーロッパの主だった団体、IFAPPはもちろん、大学、DIA、EORTC、それに製薬企業も入ってコンソーシアムを作り、この教育プログラムを推進してきました。コンピタンスのある方が医薬品の開発や規制に取り組むことで、より良い医薬品を作ることができるはずであるというPharmaTrainのビジョンの下、コンピタントなプロフェッショナルをつくり出しています。

ヨーロッパでは、大学院のマスターコースとして、1年間のディプロマ、それから2年間でマスターのプログラム、それにプラスアルファでPh.D.のプログラムといった構成になっています。これはSpecialist in Medicines Development (SMD) ということで、通常の座学での評価ではなく、職場においてどれだけその人がコンピタンスを発揮できているか、第三者的に評価するという極めて新しい試みでSMDプログラムを運営しています。

最初にこのプロジェクトにパイロットとして参加したのが私たち日本で、EUではイタリアも参加しました。先ほどチャットで発言下さった方は、この国際認定SMDを取った方です。

PharmaTrainでは教育にはクオリティーが重要であるという考え方です。医学部関係者にとっては2023年問題がずっと前から問題にされています。6年間かけて医学部を卒業しますが、臨床の実地が海外の医学部教育に比べると薄いということがあって、このままではアメリカで臨床研修をすることができなくなってしまうという状況です。きちんとクオリティーのクライテリアを決めて、プロセスをドキュメントしてQA/QCをやることはPharmaTrainでも求められています。

ヨーロッパでは、第1号のプロジェクトはPharmaTrainですが、同じようにEUPATIもIMIのプロジェクトとしてやってきています。患者や市民、患者支援者の方がEUPATIのトレーニングプログラムで学べる形で、ショートコースからロングコースまで、いろいろ紹介されています。PharmaTrainの代表者もこのEUPATIの役員として何度も教壇に立っている関係にあります。私どもも、日本でこういった誰でも勉強できる場をつくらうということで、2020年6月に一般社団法人医療開発基盤研究所（JI4PE）を設立しました。患者や市民の方を主にターゲットとしたintroductoryなコース、それから患者会を組織して、その中で患者のデータベースを作るのがとても大切だと訴えたくて、組織リーダー育成コースも行っています。

一方、開発者の側には、先ほども紹介したPharmaTrainのコースで、基礎知識のコースや国際SMD認定が取れるコースも行っています。また、倫理審査の一般委員を育成するコースを今年から始めました。実際には、AMEDの動画教材を作った、東京大学医科学研究所のチームに協力いただき、無料で公開されているこの動画でまず予習をしてから、4週間にわたる講義と演習と、最後には試験を受けてもらって修了ということを始めしています。今年も第2期として開催する予定です。

まだ200人までもいきませんが、こうした活動を2年半近くやってきて、患者や市民の方、製薬企業、CRO、アカデミアの方に勉強する機会をつくっています。オープンコースだけではなく、患者団体メンバーだけのクローズドコースでの教育も行っています。ABCDEの各コースを提供していますが (Fig. 3)、患者や市民だけが一生懸命になるのではなく、開発側も一緒に頑張ることが大事だと思います。CコースとDコースは製薬企業やアカデミアの方向けとなっています。開発を進める側では、日常の企業の業務だけでは医薬品の創薬から市販後まで全てのライフサイクルマネジメントをマスターすることは難しい世の中になっていますので、こういったコースを受けることで、患者・市民参画の重要なパートナーになってほしいという期待もあります。

最近、日本でも人への投資ということがテレビや新聞にも出てくるようになりました。製薬産業も人材が非常に流動化している中で、リスクリングという形で学ぶことはSDGsという意味でも貢献につながると期待しています。その他、個人の力だけではなかなか会社は変わりませんので、社内の意識改革や体制整備といったところもお手伝いしています。Webサイトにマンガもいくつか作って提供していますのでご覧ください。社会改革は家庭からということで、COVID-19パンデミックのときに話題になったところをマンガで分かりやすく提供しています。

この3年間のパンデミックから様々な学びもありました (Fig. 4)。罹患率や死亡率、有効率など、データという意味では各種の統計値に接する機会は確実に増えました。一方で、正しい説明はなかなか伝わりませんでした。SNSでは十分に説明できないし、断定的な物言いのほうが通ってしまうということで、数値が独り歩きして炎上したり、拒絶につながったりしてしまいました。

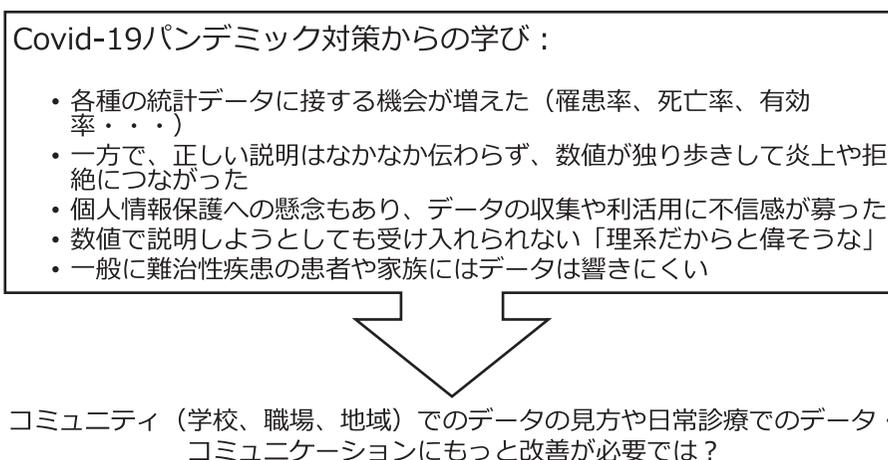
個人情報保護法についても、一般市民レベルでみんなが本当に理解し、納得したと言えない状況もあって、データを集めることや、それを活用することに対して不信感が募った面も否めないと思います。数値で説明しようとしても、理系だからと偉そうな口を利くなど、なかなか受け入れられないこともありました。また、一般に難治性疾患の患者やご家族には、データだけでは響きにくいところは当然あります。

様々な場面でのコミュニケーション、ミスコミュニケーション、ラック・オブ・コミュニケーションがこの3年間の結論とも思います。学校、職場、地域など、様々なコミュニティで、データの見方や日常

Fig. 3 各種のオンライン学習コース (誰でも参加可能)



Fig. 4 今後のデータと患者参画の展望



診療でのデータに関するコミュニケーションにもっと改善が必要だと思います。そのためには学習コースが何かお役に立てればということで、いくつかのコースを提供している次第です。

<ディスカッション>

栗原千絵子 ありがとうございます。データサイエンスと、患者・当事者、市民ということで、切り離せないトピックだと思います。

PharmaTrainの教育コースには倫理の教育で関わらせていただきました。もう一つには、JI4PEの活動としてこの2年間ほど「ヘルシンキ宣言」について患者・市民の方々とともに学ぶ企画を続けてきました。研究の被験者になる患者は「ヘルシンキ宣言」というものが何か分からないままに説明文書の中に書いてある状況があります。皆で読み合わせすることから始まって、「ヘルシンキ宣言」を作っている医師の考え方や、研究倫理の側から取り組んでいる者の考え方を飛び越えてしまうような発想が、患者・市民の方々から出てきました。そこで、それを英語の論文にして、世界医師会の人にも読んでもらおうということで、取り組みを2年間続け、まもなく発表できる段階です。患者・市民ならではのいろいろな発想や、SDGsに直接つながる考え方をたくさんいただきました。

これだけの人材リソースが充実してきているので、企業が患者・市民参画をやっていくときに、例えばこういう疾患領域で意見をもらいたいときにマッチングできるといったような形で活用してほしいところです。そのあたりの状況や、今後のあり方として望ましい方向性など、コメントいただけますでしょうか。

今村 これだけの人を育成して送り出しているということを、いろいろなところで説明して、企業からも、そういった方々の意見を聞きたいということがだんだん出てくるようになりました。例えば、自分の会社のWebサイトで公開している情報はどうかという話や、治験が終了したときに日本でも要約を作って提供しようと思うけれどもどういう情報を盛り込めばいいかといった相談を受けることが出てきたので、少しずつこういう法人がこういう学習コースを提供していることが知られてきているのではないかと思います。

Eコースで倫理審査委員会・治験審査委員会の一般委員の育成をしています。4週間勉強して、試験

もして、一定の修了という評価をした方にはこちらから certificate を発行して、Web サイトにも名前を公開しています。頑張った人を見える化して、活躍するチャンスを与えてほしいということがあります。修了証書を発行した方にはご本人の同意を得て各コースの Web サイトにリストを出していますし、製薬企業の側でもそれが一通り分かった上で相談したいということもあるようです。

よく創薬・育薬と言いますが、創薬は何となく分かってもらえるものの、育薬というと全く話が通じません。実際には、患者にとって一番身近なのは処方を受けて毎日飲んでいる薬で、その薬についてもっと知りたいとか、ライフサイクルマネジメントを考えるのも非常に重要なことです。今、製薬会社は R&D の部門と、それからメディカル・アフェアーズの部門とがパラレルになっていて、会社の中でのコラボレーションがスムーズではない場合もあるように外からは見えるところもあります。それが、患者参画ということで研究の最初の優先順位から最後の市場に出ていくところまで一緒に考えることができれば、製薬企業の中でも部門間のコミュニケーションが増えていくという期待もあります。

椿 広計 私がかつて品質管理を支援してきた頃の「ものづくり」は、顧客満足を実現するあるいはデザインという水準でした。現在、サービス・ドミナント・ロジックといわれるものは、顧客は自分たちのサービスや製品にとってのパートナーで、顧客と一緒に価値を創造しなければいけない、価値共創という概念が主要になっています。

今村先生のお話を伺っていると、患者たちが一緒に製薬開発の中で価値を作っていくパートナーになる時代がこの分野にも出てきているということですね。他のいろいろな分野でそうした取り組みについて聞いていましたが、考えてみれば、製薬が一番大切だと感じました。私からはリスクや有効性、安全性の話をしてきましたが、その選択権は誰かという、やはり患者だろうと思います。そういう活動を展開していかなくてはいけないと思います。そのためには、市民が基本的に持つべき倫理や教養、リベラルアーツも含めて、おのおのの力量を社会として上げていかなくてはなりません。

市民性が患者団体自体の中でも上がっていくことによって、自らの幸福につながっていく道筋が、製薬の分野でも国際的にも出てきたという印象を強く受けました。

林 邦彦 AMED のレギュラトリーサイエンス研究班に参加されている研究者の中には、学会ベースで臨床医の先生がその疾患のナチュラルヒストリーのデータを手弁当で作っていることもあります。そういうところでは、将来は製薬の開発にも協力するようになっていくとは思いますが、現状では予算もノウハウもない。一方で、何かの疾患で悩んでいて、こういう医薬品が欲しいというところを患者会でまとまろうとするもののノウハウを持っていない患者もたくさんいます。そこをどうやって組織にしていくのか。そういったところをうまくサポートする仕組みができるといいだろうと思います。

椿先生の言われた、今後、ある意味の価値判断を患者が優先的に考えるというところについて、患者のチョイスで動いていくことも重要ですが、困ったときであればあるほど、間違いなく効くものでなくてもいいから試すという方に人は動くと思います。その辺りをうまく規制することを考えることも必要ではないかと思いました。

加藤 智子 企業としても Patient Focused Drug Development が今後ますます重要ということで取り組んでいます。今村先生の組織で意識高く学ばれている方がいますが、今後、その裾野をどうやって広げていくか。もし検討していることがあれば、支障がない範囲でお願いします。

今村 今まで経験でやっていたところを、理論立てて、ガバナンスについて考え、マネジメントスキルを高めたいということでコースを学びに来る方はリーダー中のリーダーです。私たちが逆に心配しているのは、その先です。患者会の調査結果にあるとおり、後継者がいないのは共通の悩みですので、今後はそこを考えていかないといけないステージに入っています。

そこで、私どものコースでは、できるだけ複数で一緒に申し込んでもらって、例えば、一人が体調が悪くて受けられなかったら、他の方がカバーする。もちろん録画は毎回撮っていますが、所属している患者会で共有することはとても大事だと思います。ただ、患者は参加費を払っていますし、決して裕福ではないので、患者さん達を支援するファンドがあるといいと思います。

指定発言

Designated remarks

齊尾 武郎

フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科
K & S産業精神保健コンサルティング

Takeo Saio

Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital
K&S Consulting Office for Occupational Mental Health

データサイエンスと一般人の理解という観点から重要なこととして、科学論という分野でしばらく前に議論されたPublic Understanding of Scienceという概念があります (Table 1)。これは、一般市民が専門知識を理解して、科学技術などの意思決定に参画するという知的な活動のことで、現代社会では一般市民が主人公であるという考え方があります。これについて、科学史家である村上陽一郎先生のご高配を得て、イギリスの科学哲学者Steve Fuller教授が村上先生の招聘で来日されている際に「臨床評価」誌で座談会を組んだことがありました¹⁾。

Table 1 Public Understanding of Science (PUS)

- 現代科学論で発達した概念で、「一般市民の科学理解」「公衆の科学的理解」などと訳される。
- 一般市民が科学の専門知識を理解し、科学技術政策などの意思決定に参画するという知的な活動のこと
 - ・ 現代社会では、**一般市民が主人公**
- 最近では、public awareness of science (PAWS) [一般市民の科学認識]、public engagement with science and technology (PEST) [一般市民の科学技術への参画] などと呼ばれている。
- 英国の遺伝学者Sir Walter Bodmer (HUGO 前会長、ヒト・ゲノム計画の推進者) による1985年の報告書 (ボドマーレポート) がイギリスでのPUSのはじまり
- 出現背景
 - ・ 遺伝子組み換え作物や原子力発電などの巨大科学
 - ・ 高学歴社会、情報化社会 (マスコミ、インターネット)
- 「リスク社会」Risiko Gesellschaft (Ulrich Beck)
 - ・ 科学技術が思わぬところまで影響を与えてしまう - “そんなはずじゃなかった”
- 具体的活動：各種の啓蒙活動 (講演会、書籍)、コンセンサス会議、サイエンスカフェ などなど.....
 - a) 「トップダウン式」「啓蒙主義的」PUSとb) 「ボトムアップ式」「社会学的」PUSの2つに大別される。
 - ・ 科学技術のことを大衆に正しく知ってもらいたい専門家 (**public acceptance**)：上から目線
 - ・ 専門家が暴走しないようコントロールしたい一般市民 (**public engagement**)：下から目線

1) Steve Fuller, 金森 修, 丁 元鎮, 栗原千絵子, 齊尾武郎. ナレッジ・マネジメントと「一般人の科学理解 (PUS)」. 臨床評価. 2002 ; 29 (2・3) : 225-56.

[English version : http://cont.o.oo7.jp/29_23/p225-56/menu.html]

1985年にはWalter Bodmer卿が、遺伝子組み換え作物や原子力発電などの巨大科学の問題が社会的に起こってきたということで問題提起しました²⁾。一般市民の学歴が高くなり、社会は情報化し、科学専門家でない人も物事を理解できるようになってきました。また、専門家が予想する以上に様々なことが起きてきました。科学論でよく出てくるUlrich Beckのリスク社会というもので、予想もつかないことがバタフライ効果のように起きます。こういったことがあって、どんな社会をつくっていくべきなのかを一般市民が自ら科学を通じて考えていくべきだということがあります。

Public Understanding of Scienceは、トップダウン式の啓蒙主義的PUSと、ボトムアップ式の社会学的PUSの二つに大別されます³⁾。科学的技術のことを対象に啓蒙したいという上から目線の考え方と、専門家が暴走しないようにコントロールしたいという下から目線のもので、下から目線のことを話すと、専門家の先生方からお叱りを受けますが、実は、知識社会においては一般市民が科学を理解して、見識ある市民として社会の科学技術の判断をすることもできないことではありません。そして大切なことは、そういう人たちが、知識の少ない人々と一緒にやっていく姿勢を示すことで、一般社会をリードしていくことです。往々にして、専門家の判断よりも一般市民の常識のほうが正しいことがあることを忘れないようにする必要があります。

メディカルサイエンスという文脈でPUSを論じたのは高久史麿先生で、私がPUSということで論文を書いていたものを読んでくださって、また友人たちと企画したシンポジウムにも参加していただき、Public Understanding of Medical ScienceということでPUMSという概念を提唱されました²⁾。東京慈恵会医科大学の橋本信也先生が、これをPUM (Public understanding of medicine) として提唱され、NPO法人医療教育情報センターを設立されました⁴⁾。

製薬産業という巨大科学と市民社会との葛藤の中でPUSという概念が生まれて、それはもう35年以上前になります。市民社会と共同ということだけではなく、市民社会からのコントロールを受ける側面が必要になってくるし、それができてこそ成熟した社会だろうと思います。

2) 齊尾武郎, 栗原千絵子. (特別寄稿: 高久史麿) 一般市民の科学理解 (PUS) とパーソナライズド・メディシン, ファーマコゲノミクス: ウォルター・ボドマー卿 (HUGO 前会長) 来日に寄せて. *Molecular Medicine*. 2005; 42 (12): 1400-5.

3) 齊尾武郎, 丁 元鎮, 松本佳代子, 栗原千絵子. EBMとPUS: 臨床の知を掘り起こす新たなストラテジー. *EBMジャーナル*. 2002; 3 (5): 650-6.

4) インタビュー: 「PUM」とは何か: 橋本信也氏に聞く. 医学書院/週刊医学界新聞. 第2543号. 2003年7月14日.

https://www.igaku-shoin.co.jp/paper/archive/old/old_article/n2003dir/n2543dir/n2543_03.htm

特別発言：緊急承認制度と医療DXへの展開

— レギュラトリーサイエンスの視座から

Special remarks : Emergency Approval and Medical DX
— From the perspective of regulatory science

笠貫 宏

早稲田大学 医療レギュラトリーサイエンス研究所 顧問
内閣府 健康・医療戦略推進事務局 健康・医療戦略 参与
一般社団法人Medical Excellence JAPAN 理事長

Hiroshi Kasanuki

Adviser, Institute for Medical Regulatory Science WASEDA University
Advisor for HQ for Healthcare Policy, Cabinet Office
Chief Executive Officer of Medical Excellence JAPAN

1. 緊急承認制度に関する課題

私は現在、一般社団法人Medical Excellence Japan (MEJ) で、レギュラトリーサイエンスの視座から、日本医療の国際展開とグローバルヘルスにかかわっています。これまでのアカデミアでの評価科学・科学哲学としての研究ではなく、行政科学・実践科学としての取り組みです。

平時には潜在していた問題が有事に顕在化するわけですが、感染症危機において、レギュラトリーサイエンスの視座から、2つの話題についてお話します。すなわち、薬時承認に関する問題と医療情報システムに関する問題です。

第1に、有事における薬事承認についてです。2021年の本誌の「COVID-19パンデミックを乗り越える：科学・社会・医療を繋ぐ課題と展望（第2回）—二年目のフォローアップ—」¹⁾において、国産ワクチンにかかわる課題についてお話しました。本日は、その経緯を含めて、レギュラトリーサイエンスから新制度の創設についてお話します (Fig. 1)。

日本には2004年に創設された、我が国と同等の水準にある国において販売が認められている医薬品を特例的に承認する「特例承認制度」しか存在せず、感染症危機において、国産のワクチンや医薬品に関する制度はありませんでした。2020年6月、政府は国産ワクチン開発のため「加速並行プラン」を閣議決定しましたが、新制度創設については明記されませんでした。2021年2月にファイザー社のワクチンが特例承認され、接種が開始されましたが、国民の国産ワクチン開発への期待が高まりました。私は2021年3月、4月に、レギュラトリーサイエンスの視座から、「パンデミック時の戦略的創薬・開発力の強化」と「国産ワクチン実用化実現に向けた国家戦略」を提案しました。そして、6月1日の閣議決定では「ワクチン開発・

1) 椿 広計, 船渡川伊久子, 齋藤正也, 遠藤 薫, 笠貫 宏, 栗原千絵子, 齊尾武郎, 企画・構成. COVID-19パンデミックを乗り越える：科学・社会・医療を繋ぐ課題と展望 (第2回) —二年目のフォローアップ—. 臨床評価. 2022; 49 (3): 361-434.

Fig. 1 レギュラトリーサイエンスの視座から 緊急承認制度創設

2020年6月1日 ワクチン研究開発「加速並行プラン」閣議決定

早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所 笠貫宏

- 2021年3月25日：第12回アジア医薬品・医療機器規制調和推進タスクフォース
「パンデミック時の戦略的創薬・開発力の強化：レギュラトリーサイエンスの視座から考える」提案
- 2021年4月28日：第13回アジア医薬品・医療機器規制調和推進タスクフォース
「新型コロナウイルスパンデミック等の危機管理下における国産ワクチン実用化実現に向けた国家戦略」提案
- 2021年5月：グローバルヘルスと人間の安全保障運営委員会 アジア医薬品・医療機器規制調和推進タスクフォース
「アジア医薬品・医療機器規制調和推進グランドデザイン」緊急対応戦略-危機管理下における国産ワクチン実用化の実現に向けて
- 2021年5月12日：自由民主党国際保健戦略特別委員会・社会保障制度調査会合同会議、自由民主党政務調査会
「緊急対応戦略（案）一危機管理下における国産ワクチン実用化の実現に向けて」
- 2021年6月1日：「ワクチン開発・生産体制強化戦略」閣議決定
2021年6月18日：「経済財政運営と改革の基本方針 2021」(骨太の方針) 閣議決定
- 2021年7月17日：早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所
第1回パンデミック宣言下における緊急事態の医薬品等使用許可・承認制度に関する研究会
2021年12月14日：緊急事態の医薬品等使用許可・承認制度に関する提言「緊急暫定承認制度の創設」
- 2021年11月18日：厚生科学審議会 第1回医薬品医療機器制度部会開催
2021年12月27日：医薬品医療機器制度「緊急時の薬事承認の在り方等に関するとりまとめ」公表
- 2022年3月21日：「改正医薬品医療機器等法」閣議決定
2022年5月20日：「改正医薬品医療機器等法」施行。「緊急承認制度」創設

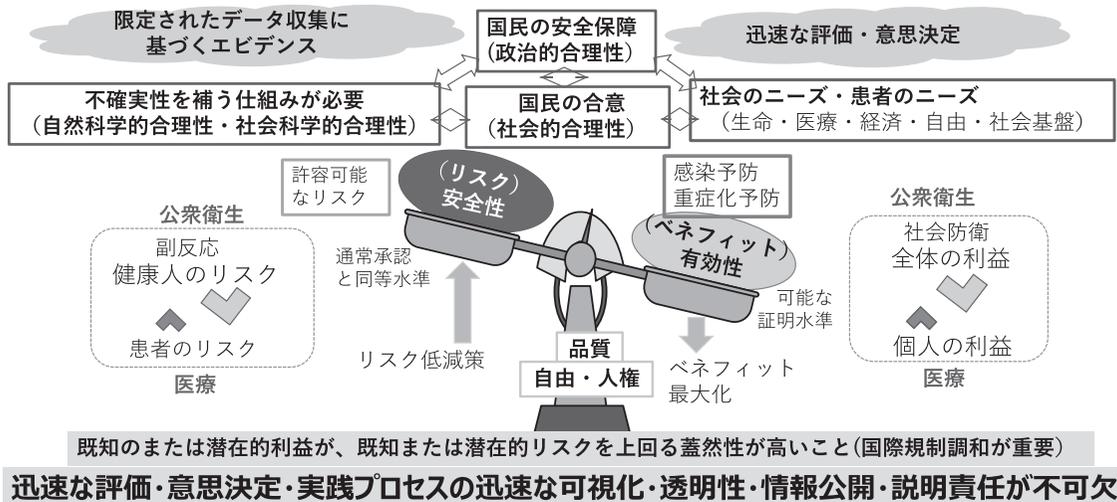
生産体制強化戦略」として、骨太の方針では国内外治験の充実・迅速化、薬事承認プロセスの迅速化・緊急事態に使用を認めるための制度の在り方の検討と基準整備、および先進的研究開発センターをAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）に新設と機能強化等が明記されました。そこで、早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所に「パンデミック宣言下における緊急事態の医薬品等使用許可・承認制度に関する研究会」を立ち上げました。レギュラトリーサイエンティストと法学（憲法、刑法、民法、医事法）の専門家による議論を交わしました。特に、アメリカと同様の緊急使用許可EUA（emergency use authorization）を導入できるかが議論の中心になりました。アメリカでは、2005年のPREP法（公衆緊急事態準備法）により、国や製造業者や接種者等の免責が可能になりますが、日本ではEUAのような免責は憲法上司法権や裁判権の制限となりえるため、結論を出すためには国会で長い審議と国民的合意が必要になります。現在のパンデミックにおいての国産ワクチンや医薬品を推進するためには、今国会での日本版EUA導入を断念し、まず新制度早期成立をめざして「緊急暫定承認制度の創設（Emergency Temporary Approval：ETA）」を提言しました²⁾。

政府は2022年3月「改正医薬品医療機器等法」を閣議決定し、5月「緊急承認制度」が創設されました。日本は承認制度であり、緊急承認時の有効性の推定についてガイドラインを早急に作成し、かつ国際規制調和において十分容認される基準であることが求められます。通常承認と同等の水準とされた安全性の評価基準も同様です。また、ワクチンの副反応・副作用による健康被害の安全性監視制度、特にモニタリ

2) 早稲田大学 総合研究機構 医療レギュラトリーサイエンス研究所 パンデミック宣言下における緊急事態の医薬品等使用許可・承認制度に関する研究会（緊急時医薬品等使用許可・承認制度に関する研究会）。パンデミック宣言下における緊急事態の医薬品等使用許可・承認制度に関する提言 緊急暫定承認制度の創設（Emergency Temporary Approval：ETA）。令和3年12月14日。

<http://www.waseda.jp/prj-imers/wp-content/uploads/2022/01/8bee631cea8d7cbccba3d85630bbdc5d.pdf>

Fig. 2 パンデミック時のワクチンのリスク・ベネフィットバランス評価の考え方



笠貫作成.2022

グ・検証可能な制度整備や、副反応による健康被害に対する国の補償制度の整備も早急に必要です。緊急承認制度の内容・限界について、投与・接種される患者・健康人への十分な説明・同意が不可欠であり、社会に対して情報発信し、国民的合意を得ることが重要です。そして、審査プロセスのみならず市販後対策について、透明性、公開性、情報開示、説明責任を十分に担保しなければなりません。

一方で、今後、次のパンデミックに備え、人間の安全保障として、憲法上の課題解決を含めて日本版「緊急使用許可制度」成立に向けての検討を始めるべきだと考えています。

ここで、レギュラトリーサイエンスの視座から、パンデミック時のワクチンのリスク・ベネフィットバランス評価を考えてみます (Fig. 2)。極めて多面的な考え方が必要になります。すなわち、①極めて切迫した社会のニーズ・患者のニーズ (生命・医療・経済・自由・社会基盤等) が存在すること、②ワクチンは社会防衛のため全体の利益が個人の利益より優先されること、③有効性に求められる水準は平時における厳格な水準まで求められないこと (第3相試験ではアダプティブデザインによる中間解析でも可能)、④安全性については平時と同等の水準が求められること、⑤社会的合意が基本であり、国民へのリスクコミュニケーションが必須であること、等です。従って、限定されたデータ収集に基づく不確実性が高い情報のもと、多様化する社会の価値判断を含めて、推定される有効性が許容されるリスクを上回るかどうか迅速に評価・意思決定しなければなりません。そこには、生命、医療というだけではなく、社会経済や個人の自由や人権の問題も入り、自然科学的合理性と人文社会科学的合理性に加えて、国民の安全保障として政治的合理性による最終判断が必要になります。このようなトランスサイエンス的状况下では、審査プロセスの可視化、透明性、情報公開、説明責任が不可欠になるのです³⁾。

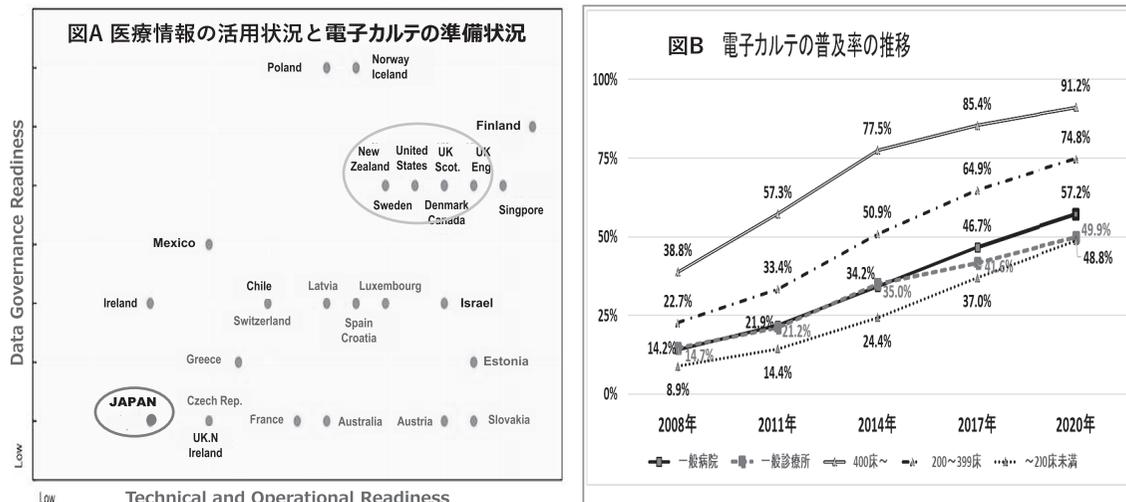
3) 笠貫 宏, 岩崎清隆. コロナ禍における国産ワクチン実用化のレギュラトリーサイエンスの課題. 医事法研究. 2022 ; 5 : 398-408.

2. 医療情報システムの課題

第2は、感染症危機における感染症・医療情報システムの問題です。私は2020年12月、本誌で「データ駆動型政策」を提案しました⁴⁾。コロナ禍により医療DXの遅れが顕在化したように、我が国における電子カルテ改革は医療改革の一丁目一番地です。2016年のOECD（経済協力開発機構）の報告でも、医療情報の活用及び研究利用への電子カルテの準備状況は最も低く、電子カルテの普及率でも大病院では90%を超えますが、小病院や診療所では約50%、全体でも約50%にすぎません（Fig. 3）。

そこで2021年9月にMEJ四次元医療改革研究会では、レギュラトリーサイエンスの視座から「国民のための合理的医療を追求するツールとしての電子カルテシステムの改革にむけた提言—世界をリードするデジタル医療基盤を目指して」（電子カルテ改革）⁵⁾をとりまとめて政府に提出し、12月には日本経済新聞との共催で「医療DX—健康・医療のデジタル改革に向けて」シンポジウムを開催しました。2022年2月に自由民主党社会保障制度調査会とデジタル社会推進本部「健康・医療情報システム推進合同PT」が設置され、私も参加しましたが、5月には「医療DX令和ビジョン2030」がまとめられました。それは、日本の医療分野の情報のあり方を根本から解決するため、(1)「全国医療情報プラットフォーム」の創設、(2)電子カルテ情報の標準化（全医療機関への普及）、(3)「診療報酬改定DX」の3つの取り組みを同時並行で

Fig. 3 OECDの医療情報の活用及び研究利用への電子カルテの準備状況（左図）、日本の電子カルテの普及率（右図）



引用：図A:HCQI Survey of Electronic Health Record System Development and Use, 2016

図B:一般社団法人Medical Excellence JAPAN作成、2022

4) 笠貫 宏. 第3波感染爆発の危機を迎えて 新たな2つの政策：コロナ検診制度とデータ駆動型対策. 臨床評価. 2020 ; 48 (3) : 531-4.
http://cont.o.oo7.jp/48_3/p531-4.pdf

5) 一般社団法人Medical Excellence JAPAN四次元医療改革研究会 電子カルテ分科会. 国民のための合理的医療を追求するツールとしての電子カルテシステムの改革にむけた提言. 令和3年9月30日.

https://medicalexcellencejapan.org/common/img/all/pdf/tmp/210930_MEJ_4DHISG.pdf

Fig. 4 電子カルテ改革から医療DX元年への経緯

2021年9月30日：MEJ四次元医療改革研究会の2021年度提言(レギュラトリーサイエンスの視座から)
「国民のための合理的医療を追求するツールとしての電子カルテシステムの改革に向けた提言-世界をリードするデジタル医療基盤を目指して」
2021年12月7日：日経SDGsフェス(MEJ/日経新聞共催)「医療DX」シンポジウム
MEJ四次元医療改革研究会・日本経済新聞社共催シンポジウム「医療DX-健康・医療のデジタル改革に向けて」
2022年2月10日：自由民主党社会保障制度調査会とデジタル社会推進本部「健康・医療情報システム推進合同PT」設置
2022年5月17日：健康・医療情報システム推進合同PT報告～「医療DX令和ビジョン2030」の提言
日本の医療分野の情報のあり方を根本から解決するため、(1)「全国医療情報プラットフォーム」の創設、(2)電子カルテ情報の標準化(全医療機関への普及)、(3)「診療報酬改定DX」の3つの取組を同時並行で進める
2022年6月7日：経済財政運営と改革の基本方針(骨太の方針)2022
政府に総理を本部長とし関係閣僚により構成される「医療DX推進本部(仮称)」を設置する オンライン資格確認について、保険医療機関・薬局に、2023年4月から導入を原則として義務付ける
2022年9月21日：厚生労働省に「医療DX令和ビジョン2030推進チーム」を設置
2022年10月11日：政府に総理を本部長とする「医療DX推進本部」を設置
2022年11月22日：MEJ四次元医療改革研究会の2022年度提言(レギュラトリーサイエンスの視座から)
「国民のための合理的医療を追求するツールとしての電子カルテシステムの改革に向けた提言(電子カルテ改革)」の社会実装を目指して」
2022年12月8日：日経SDGsフェス「医療DX令和ビジョン2030の実現に向けて」シンポジウム

進めるという画期的なものでした。6月には「骨太の方針2022」に明記され、9月に厚生労働省「医療DX令和ビジョン2030推進チーム」、10月に岸田文雄首相を本部長とする「医療DX推進本部」が設置されました。11月にはMEJ四次元医療改革研究会「電子カルテ改革の社会実装を目指して」⁶⁾を提言しました。12月に日本経済新聞との共催で「医療DX令和ビジョン2030の実現に向けて」シンポジウムを開催予定です(Fig. 4)。

レギュラトリーサイエンスの視座からの「電子カルテ改革提言」後、コロナ禍を背景としてほぼ1年間で医療DX元年が実現されたことになるかと思えます。

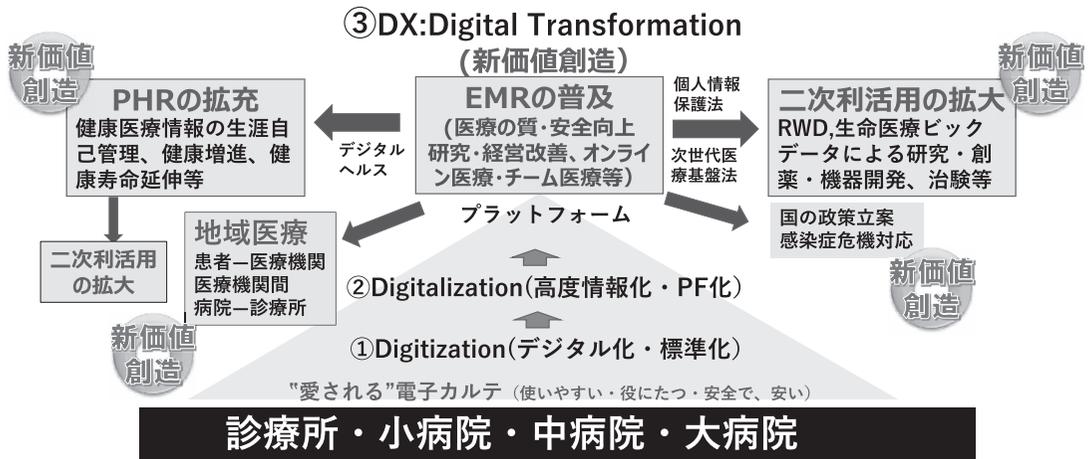
医療DXはデジタルイゼーション(Digitization)とデジタルライゼーション(Digitalization)とは異なり、新価値創造と医療変革をもたらすことです。全国医療機関における基本情報の共有は、重複受診や投薬や検査を防ぎ、診療支援機能による医療の質の向上と安全確保をもたらし、患者に最適な診断・治療の提供が可能になります。オンライン診療や医療介護のチーム医療や地域医療構想・地域包括ケアシステム等が推進されます。PHR(パーソナルヘルスケアレコード)は健康医療情報の生涯自己管理、健康増進、健康寿命延伸等、更に患者参加型医療をもたらします。更に二次利活用の拡充により、ビッグデータによる臨床研究・創薬・機器開発・治験、国の政策立案、感染症危機対応等が可能になります(Fig. 5)。

少子超高齢人口減少社会において、我が国は21世紀前半をデジタル革新・AI・IoTなど第4次産業革命によるSociety 5.0として、サイバー空間とフィジカル空間を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会を目指しています。我々は医療DXにより、グローバル・デジタル社会における国民の生涯にわたる生老病死を癒し、人間らしい豊かな社会への変革に向けて大きな転換期を迎えていると思えます。

6) MEJ四次元医療改革研究会. 電子カルテシステム改革の社会実装にむけた提言. 2022年12月1日.

https://medicalexcellencejapan.org/common/img/all/pdf/tmp/221201_MEJ_4DHISG_1st_04.pdf

Fig. 5 医療DXによる社会変革 (国民の生涯にわたる生老病死を癒し、人間らしい豊かな社会)



笠貝作成.2022

3. 市民参加型の政策

本日で講演いただいた「統計学，データサイエンス，グローバルヘルス，オープン・サイエンス，ダイナミック・コンセント，CTDS共有・利活用，個人情報保護法，GDPR，EHDS，PPI，PUS」などは、医療DXにおいて必須の研究分野だと思いますし、大変勉強になりました。ありがとうございます。

今村恭子先生のお話は大変興味深く聞きました。1975年のアシロマ会議では「遺伝子組み換えに関するガイドライン」で科学者共同体による専門家から非専門家含む評価，そして1987年にデンマークの技術委員会の「コンセンサス会議」で，市民参加型手法によるテクノロジーアセスメントとして，市民が技術の評価に参加するというパラダイム転換が起きています。日本では2005年に「科学技術コミュニケーション元年」を宣言し，啓蒙型コミュニケーションから対話型（双方向性）コミュニケーション，参加型テクノロジーアセスメントをうたい，人材育成が行われています。2006年には第3期科学技術基本計画で「社会・国民に支援される科学技術」「国民への科学技術への主体的参加の促進」「科学技術シビリアン・コントロール」などの科学技術と人間・社会の間の新たな関係構築が謳われています。それなのに，なぜ国策が実現されていないのか。根本的などころで変革が起らなかった日本の社会に危機感を持っています。文化や国民性を含めて，過去を振り返り，現在を設計して欲しいと思います。個人情報保護法と次世代医療基盤法は5年間と3年間，それぞれ改正が行われます。アメリカのHIPPA法や，EUでのGDPRからEHDSへと変化する中で，我が国も根本的な基本設計を考えてもいいと思います。しかし，今進められている次世代医療基盤法改正においては，倫理面でも産業面でも臨床研究面でも，最終的には患者，国民のためにどのような制度設計をするか，積極的に議論を進めていくことが必要だと思っています。

<ディスカッション>

椿 広計 私が心配していた緊急承認という問題についても，あるべき姿を伺いましたし，Society 5.0のお話も出していただきました。私の勤める研究所では，初中等の教育から高等教育，あるいはトップの

教育まで、人をつくるということが非常に重要だと考えています。これからの世の中をつくっていくには、市民性の涵養といいますか、市民が非常にスマートであるから社会もスマートになっていき、正しい決断ができる、もちろん正しい決断といっても最初にも言いましたように、いろいろな方の立場によって異なる最適な選択があります。ただ、非常時であっても、平時であっても、そのときに応じた納得解をいかに合意形成するかというプロセスが非常に重要だと思います。

私ども統計の間は、市民どうしの利害衝突が頻繁に起きている現代社会に対して、個々人の主観の影響が比較的少ない合理的なコンセンサスを形成するための資料やデータの正しい情報を扱って、こういうものではないかということを示唆するのがミッションだと思っています。あるいは社会の適正な運営に必要な情報提供を医薬品開発に限らず行っていくっていうこと。それは、高度な統計的方法の提供ではありません。透明なプロセスがあり、市民の方々が参加し、納得するプロセスが重要です。行政に対する市民参加ももちろんですし、新しい治療、新しい医薬品の開発に対する市民参加、サービス・ドミナント・ロジックということに対しても大きな影響を与えるのだらうと思います。

林 邦彦 レギュラトリーサイエンスは医薬品に限らず、世の中をいかにしていい方向に持っていくかという意味での規制を皆で考えるという枠組みとして必要です。大学院改革で今、レギュラトリーサイエンスの合意形成を進めています。文理融合という話題もありましたが、文系系系に関係のない話ばかりだと思っています。人が皆、知恵を持ち寄って取り組む学問だと思っていますので、今後もぜひこの領域を進めていきたいと思っています。

加藤 智子 臨床試験のCTDSに関して言えば、データの非特定化のための加工技術や法規制をどうクリアするかといったところに視点が行きがちですが、あらためて患者さん視点や、国民の皆さま、市民の皆さまの理解をどう得ていくかということを中心に据えて考えていかなければいけないといったところをあらためて強く思いました。

今村 恭子 私たち法人の名前はJI4PEとなっており最後にPEとなっていますが、Patient EngagementというよりはPublic Engagementを目指したいと思って法人名を付けました。患者さんと話していて、患者も病気が治れば普通の人だといった話もありました。PPIという、患者・市民参画になっていますが、もうそんな区別は要らないのではないかと思います。社会の問題に対して、社会市民として一人一人が考えて、声を合わせるということが大事ではないかと思いますし、緊急使用のEUAにしても、なぜ日本でできないのか、といったことも実現に向けて進めていきたいと思っています。

椿 今日は様々な立場の方からご講演いただき、貴重な意見交換ができました。統計数理研究所の共同研究では基本的にわれわれが社会課題解決のためのサイエンスを考えたときに、一つの領域の知ではなく、あるいは一つの活動の知ではなく、いろいろなものを繋いでいくことが非常に重要だと思っています。医薬品の開発に関して、患者が自ら考えること、患者団体と一緒に考えること、それから公共機関、あるいは製薬業界が考えること。それぞれいい方向を向いている中で、それをどう繋いでお互いの足りないところ、リソースの足りないところなどをきちんと考えて、実際の社会課題の解決に一步近づいていくか、ということだと思います。

今日の議論をうまく繋いで、日本の社会、あるいは世界の社会が良くなる方向に動いていければと思います。そういう中で私どもの研究所もそれらの活動を繋ぐハブのような役割をさらに強化できたらと思います。統計は数学だけではなく、こうしたこと全体に取り組む方法論となっていけばよいと考えます。

今後もこのような共同研究の場、まさに繋ぐ場を利用いただければ、私ども統計数理研究所としても非常にありがたいと思っています。

患者・市民の立場の参加者からの感想

井上 恵子 (医療過誤原告の会, JI4PE 会員)

今日は素晴らしいゲストと素晴らしい講演の数々をお聞かせいただき、誠にありがとうございました。正直な感想として、かなり高度な内容にまだまだ勉強しなければならないことが多いことを痛感しましたが、大変刺激を受けました。

椿広計先生が作られたサービス学会について、またサービス・ドミナント・ロジックについて、医療分野との関係でお聞きしたことは新鮮な驚きでした。医療にサービスという視点があることに改めて気付かせていただきました。

また、林邦彦先生からの非専門家のパワーが持つ危険性についてのご指摘や齊尾武郎先生の問題提起は、患者・市民として参画していく上で気を付けなければいけない問題だと改めて肝に銘じました。ある状況では、患者は非常に強い力を持ちます。パンデミックのような殺気立つ状況では、非科学的なことがまかり通ってしまう危険性を実感しましたので、こうしたことを避けるためにも、市民の側にもリテラシーが必要だと思います。

加藤智子先生、栗原千絵子先生のお話からは、オープン・サイエンス、データ共有という新しい流れを知り、お話の中に出てくるいくつもの英語名の略語を調べながらお聞きしていました。専門家のお話を聞く際には、用語の知識が必要であることを痛感しました。

今村恭子先生のお話には、医療の分野に参画していく人材を育てようという先生の強い想いが伝わってきて、JI4PEとご縁ができたことに感謝の念が溢れてきました。今後は、先生方と一緒に、こちらで学んだ患者・市民の皆様が参画していける場ができることを願っています。

指定発言で齊尾先生に教えていただいたPUS (public understanding of science) にはとても興味を覚えましたし、笠貫宏先生の政策面からのお話には、視野を一気に広げていただき、大変刺激を受けました。

「データサイエンスと研究倫理」というテーマで、ここまで幅広く語られたこと自体に目を見張る経験をさせていただきましたので、今後、時間はかかると思いますが、ひとつひとつ学んでいきたいと思います。

今日は本当にありがとうございました。

岩屋 紀子 (難病サポート familia やまぐち, JI4PE 事務局)

この度は、著名な先生方による素晴らしい講演を拝聴する機会を得られましたことに誠にありがとうございました。貴研究集会がWeb開催であったことは、中国地方に住む私にとってとてもありがたい開催形式でした。初めて知る言葉が頭の中をぐるぐると駆け巡りましたが、大変興味深い内容ばかりでした。全ての講演～指定発言～特別発言を拝聴した内容の中から、印象深かったワードは「患者コホート」でした。自身の勤務先が大学 (医学系研究科) ということでコホート研究というワードを耳にしており、JI4PEのPublic Engagement学習のCコース*受講で学んだことから、「患者コホート」に興味が湧きました。私は難病支援団体運営をしているのですが、団体運営する上でSDGsを掲げる団体が増えてきましたし、「患者コホート」という観点から何かしら取り組めることがあるのかとも思いました。団体活動の中

* 今村講演録Fig. 3を参照。

で「患者コホート」の定着は時間がかかると思いますが、それは患者・市民参画（以下PPI）の取り組みでも似たようなことが言えるのかもしれませんが。周囲からPPIの入り口がわからないからどのように参画すればよいのか？と聞かれることがあります。その問いかけに対しての正解はまだ持ち合わせていませんが、私の持論はまさにこの貴研究集会に参加、勇気をもって飛び込んでみて感想を述べてみる。理解するために質問してみることがPPIの入り口の一つだと考えています。このようにひとつひとつチャレンジを積み重ねることが大切で、患者・市民が医薬品開発において自分の言葉で対話できる社会に近づけるのだと思っています。時間がかかりますが、今日のご講演内容が講演録になることにより、さらに学びを深める一冊を手にすることができて嬉しく思っております。自身の活動がSDGs持続可能な開発目標を達成するためのヒントになると確信しております。また、このような機会がありましたら、ぜひ参加させていただきます。本当にありがとうございました。