

Title	先端医療技術の水平ガバナンス形成における境界組織の役割
Author(s)	林, 裕子; 加納, 信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集, 36: 830-835
Issue Date	2021-10-30
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/17893
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

先端医療技術の水平ガバナンス形成における境界組織の役割

○林 裕子（山口大学）、加納信吾（東京大学）

1. はじめに

第4次産業革命における技術ガバナンスは、医療の分野においても政府や地域による垂直ガバナンスだけでなく、NPO 法人や国際機関による水平ガバナンスがイニシアチブをとる機会が増加してきた。グローバル化する医薬品の安全性や有効性のガイドラインを作成する国際的な場である医薬品規制調和国際会議（以下 ICH とする）も水平ガバナンス機関の一つで、多様なステークホルダーや技術領域間の規制の調和には、規制のプライオリティや知識移転等の障壁が存在する[1]。そこで、本稿では、障壁を緩和し異なる組織を媒介する境界組織が、新しいルールの組成から組成されたルールの見直しに至るプロセスを含めたルールのライフサイクル全体の中で、ステークホルダーに対してどのような役割を果たしているかを事例研究により検証する。

2. 背景と目的

ICH は医薬品承認審査ルールの科学的技術的側面を議論して、安全性、有効性及び品質の高い医薬品を効率的に開発、登録及び製造するための科学的コンセンサスを形成し、ルールを調和するための国際組織である。1990 年に日米 EU によって設立され、2015 年 10 月 23 日、スイスで法人化された。組織は、全ての会員が参加する総会（Assembly）、総会での議論の準備や法人の運営を担う管理委員会（Management Committee）、専門家がガイドラインの議論を行う各作業部会（Working Group）等で構成されている。医薬品の法律、ガイドラインは国によって異なる部分も多く、ICH により研究・開発データの相互受け入れや新技術の迅速な適用を通して、品質（分類 Q）、安全性（分類 S）、有効性（分類 E）ガイドラインと、ICH 医学用語、共通技術文書、規制情報の移転のための電子標準等の横断分野の調和を行っている。

水平ガバナンスは政府のレベルや国境を越えて、多様なステークホルダーや技術ドメインを調整、意思決定、コンセンサス、また、結果に対する責任の共有を通じて統治する[2]。民間団体や NGO が担う場合が多く、ステークホルダーの多様性から、政府、地域、企業の各層を統治する垂

直ガバナンスに比べ、調整の難しく、ルール作成が困難である[1]。例えば本稿では、日本国内の場合は医薬品の規制当局は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下 PMDA とする）であり、新たなルールの組成は厚生省、国立医薬品食品衛生研究所（以下 NIHS とする）等が担っているが、ICH では規制当局が会員の中から構成された ICH の規制委員会となり、ステークホルダーも 10 か国の会員や多数のオブザーバー、政府の規制当局、製薬業界、関連業界、関連国際組織等で構成され、国内でのルール組成に比べ情報の非対称性が大きい。また、新しいモダリティを含む再生医療製品、バイオテクノロジーを使った技術、情報の電子標準等の技術ドメインが関わり、専門性が高いことや新興技術で専門家がいなくても規制当局が新しい技術を提供するイノベーターが持っている情報を共有できない、理解できない状態となり、情報の非対称性を拡大している。

科学や技術と政策決定者の間にどちらにも属さない領域が存在し、その領域を媒介し情報の非対称性を緩和する研究は長年なされてきた[3][4]。近年では、境界組織を使い、国際科学プロジェクトにおける多様なステークホルダー間の科学や技術の知識移転の機能分析に発展している[5][6]。ICH の場合も組織内での審査手順は公開されているものの、周りに位置するステークホルダーとのインターアクションや媒介機能についてはあまり研究されてこなかった。そこで、本稿では、日本でのルール組成におけるステークホルダーとは異なるステークホルダーが参加する水平ガバナンスの ICH において、ルールの組成からルールの見直しに至るプロセスを含めたルールのライフサイクル全体の中で、境界組織が日本の政府、企業、アカデミア等のステークホルダーと ICH の規制当局を媒介する働きで技術がガバナンスに貢献する機能や欠けている機能を抽出する。

3. 分析方法

事例選択：本稿では、ICH で審議された E14/S7B 「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」において、ICH の協議の場の周辺で活動していた日本製薬工

業協会研究開発委員会、The Health and Environmental Sciences Institute（以下 HESI¹とする）、Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) Initiative²（以下 CiPA とする）を境界組織の事例とする。E14/S7B のガイドラインは死を発端としたガイドラインの改定から、コンピューターや iPS 分化細胞を使用した日本のメンバーもかかわる革新的な検査法への移行に至る多くの事象を含んでいる。

分析方法：この事例を境界組織の機能分析のフレームワークを用いて分析する。Cash は境界組織の境界管理として 3 つの機能（コミュニケーション・翻訳・仲介、説明責任、境界オブジェクト）と 3 つの要素（情報の顕著性(Salience)、信頼性(Credibility)、正当性・合法性(Legitimacy)) を設定して分析している[5]。

機能 1：コミュニケーション、翻訳、仲介 この 3 つは類似した概念であるが、異なる特徴を持ち、次のように定義されている。第一に、コミュニケーションは「伝達」「通信」「意思疎通」を意味する。専門家と意思決定者の間の積極的、反復的、包括的なコミュニケーションは、情報の顕著性、信頼性、正当性が高い場合、知識を動員するシステムでの有効性が確認されている[7]。その頻度が低い場合や最初だけコミュニケーションをとった場合、知識が行動に結びつく有効性が低下する。専門家または意思決定コミュニティのいずれかの利害関係者が、対話から除外されている場合も有効性が低下する。除外された当事者は、情報の正当性に疑問を呈する結果となる。第二に翻訳はコミュニケーションしているようでしていない状態をコミュニケーションに変換する役割を持つ。専門性が高い場合、また分野が違う、国や文化、言語が違う場合等に翻訳が必要であるが、創薬の分野で企業とアカデミアにおいても専門用語が違い、翻訳が必要なことが指摘されている。Cash らの事例では、専門家と意思決定者の見解の間のギャップを埋めることがいかに難しいかが指摘されている。第三は仲介機能であり、ステークホルダー間の対立を仲介（調停）する。仲介が機能するためには、透明性を高め、すべての視点をテーブルに乗せ、行動のルールを規定し、意思決定の基準を確立し、プロセスの正当性を強化することが必要である。

機能 2：説明責任 境界組織は境界の両側にいるステークホルダーに対する説明責任を果たすこ

とが必要である。信頼できる証拠、説得力のある議論を提供することがもとめられる。この説明責任を果たすために境界組織は境界の両側の関係者の利益、懸念、および視点を共有しなければならない。

機能 3：境界オブジェクト 境界オブジェクトは具体的なモデル、シナリオ、評価レポートなどを指す。これらを使用して、境界のさまざまな側面の関係者が情報を共同制作することを可能にする。これらを通して、手続きの公正さ、境界をまたぐ制度や手順の明示的な開発を効果的にアドバイスができる。複数の種類の専門知識をテーブルに乗せることで信頼性を高め、複数の利害関係者に情報生成プロセスへ透明性の高いアクセスを提供することで正当性を高める

3 つの要素：Cash は情報の顕著性(Salience)、信頼性(Credibility)、正当性・合法性(Legitimacy)を上記の機能内に確保する重要性を述べている。始めに、情報の顕著性(Salience)は意思決定者のニーズに対する情報の合致性のこと[5]で政策学でのアジェンダ設定に関連する。次に、情報の信頼性(Credibility)は技術的証拠と議論の科学的妥当性、次に、情報の正当性・合法性(Legitimacy)は情報と技術の生産が利害関係者の異なる価値観と信念を尊重し、その行動に偏りがなく、反対の見解と利益の扱いに公正であることをいう。これらは補完しあうこともあれば、トレードオフになることもある。例えば主張が強い場合は、顕著性が増して認識されやすいが、正当性が失われる場合もある。

4. 結果と考察

上記の境界組織の機能分析フレームワークにより、ICH・E14/S7B のガイドライン整備の事例を ICH の新ガイドライン作成に至る公式な 5 ステップ³に従って分析し、ルールのライフサイクルに対して、米国特有の境界組織である HESI や日英の製薬企業の業界団体、日本のコンソーシア

³ ICH での新ガイドライン作成のステップ ICH での新しいガイドラインの議論は、提出者がコンセプトペーパーとビジネスプランを作成し、ICH 総会 (Assembly) が承認することで始まる。その後、専門家作業部会 (以下 EWG) が設立される。EWG は、ガイドライン原案を作成し、以下の 5 つのステップ合意に至る。ステップ 1: EWG が技術文書原案作成、ICH 管理委員会の承認、EWG 内のコンセンサスの構築、ステップ 2a: 総会が技術文書のドラフトに科学的合意があることを確認、2b: 技術文書に基づきガイドラインの原案を作成することに総会の規制委員が承認する、ステップ 3: 3 つのステージ (ICH 参加国の地域や国での Q&A 等、Q&A に基づいた ICH での協議、最終合意) で規制に関する協議と議論を行い、専門家のガイドライン原案を最終決定する、ステップ 4: 議会の規制委員が ICH 調和ガイドラインとして承認する、ステップ 5: 各極における国内規制への取入れ。

<https://www.ich.org/page/formal-ich-procedure> より作成

¹ <https://hesiglobal.org/>

² <https://cipaproject.org/>

ムなどが果たした機能を分析した。

【STEP0 STEP1：ドラフトの提案】まず、提出者がコンセプトペーパーとビジネスプランを作成し、ICH 総会が承認することでアジェンダ設定され、EWG が設立され STEP 1 につながる。コンセプトペーパーとビジネスプランは顕著性を示すための境界オブジェクトと考えられる。ICH の総会を規制当局と考えた場合に、この境界オブジェクトを使用し、明示された手順でアジェンダ設定に至ることができる。政治学におけるアジェンダ設定の方法として Kingdon は、示された多くの案からアジェンダに選ばれる 3 つの重要な要素は、問題になること、政治的流れとなること、メディアの注目を浴びる「見える参加者」がいることであり、これに対し科学者や研究者などの専門家集団は「隠れた参加者」とされている [8]。「隠れた参加者」に明示的な手順を示すことによって、アジェンダ設定における正当性・合法性 (Legitimacy) を確保し、プライオリティを調整する仲介機能がある程度働いていることがわかる。しかし、現実には S7B/E14 の事例から、コンセプトペーパー提出以前においても、多くの動きがアジェンダ設定に繋がっていることが分かった。まず、1980 年代の抗不整脈薬でない薬剤 (シサプリド等) で、死亡事故が起こり、市場からの撤退措置が採られた等の問題が起こった。問題が起こることは顕著性を示し、上記の通りアジェンダ設定への足掛かりとなる。これが足掛かりとなり 1997 年には QT リスク評価のための Point to Consider が CPMP (Committee for Proprietary Medical Products of the European Agency for the Evaluation of Medical Products) から公表された。そして、1999 年に QT リスク評価のためのガイドライン案作成がアメリカ、カナダで始まった。2000 年には、安全性薬理試験に包括的な指針を与える S7A ガイドラインが ICH で合意されたが、これには QT リスクなどの個別のガイドラインはなく、2001 年 3 月にカナダ厚生省 (Health Canada) から QT 間隔延長についての非臨床試験および臨床試験についてのガイダンス案 (Assessment of the QT Prolongation Potential of Non-Antiarrhythmic Drugs) が発表された。

そして、1999 年に QT リスク評価のためのガイドライン案作成がアメリカ、カナダで始まった。2000 年には、安全性薬理試験に包括的な指針を与える S7A ガイドラインが ICH で合意されたが、これには QT リスクなどの個別のガイドラインはなく、2001 年 3 月にカナダ厚生省 (Health Canada) から QT 間隔延長についての非臨床試

験および臨床試験についてのガイダンス案 (Assessment of the QT Prolongation Potential of Non-Antiarrhythmic Drugs) が発表された。

そして、2001 年 5 月に「医薬品に関する非臨床安全性薬理試験 (S7A)」における心機能の非臨床評価試験の追加検討 (S7B) が開始された [9][10]。このように、死亡事故を発端として、QT リスク評価をターゲット・ルールに定め、ルール組成のための討議やネットワーキングが継続的に行われアジェンダ設定に至った。アメリカでは規制当局である FDA もワーキンググループによる技術的な討議を行い、運営には非営利機関の HESI が携わっていた。ICH での STEP 1 以降は守秘義務があるため、ICH のメンバー以外の参加は難しく、コンセプトペーパーを出すまでの間に HESI は、規制当局、アカデミア、産業界やその他の戦略的パートナーの科学者を組織して WG で意見の集約を行った。コンセプトペーパーを境界オブジェクトとして上記のステークホルダーが集まり、知識を行動に移すコミュニケーション機能、専門性の高い分野間の翻訳、利害を調整する仲介機能を持ち境界組織として機能し、情報の顕著性 (Salience)、信頼性 (Credibility)、正当性・合法性 (Legitimacy) が増加した。また、2005 年 5 月に S7B/E14 が ICH 調和ガイドラインとして承認された後も HESI が境界組織となり ICH 外でのネットワークを利用したワークショップや討議の運営を継続して実施し、S7B の改定に繋がり、「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」が開始された。

【STEP2 技術文書の合意形成とガイドライン案の採択】ICH で技術文書の信頼性 (Credibility) を確保するには、再現性を確認するなどの試験法の確立のためのウェット実験による実証が不可欠である。ICH の予算規模は 2021 年で 3.6M CHF であるが、ガイドライン作成のための研究開発予算は含まれていない。ターゲット・ルールのための実証実験を実施していくためには予算の確保が必要である。E14/S7B では、日本、アメリカ、イギリスから S7B の非臨床試験のデータが供給された。日本は日本製薬工業協会 (約 60 名参加) と化学物質等安全性試験受託機関協議会 (約 18 名参加) に参加する企業を中心として、安全性薬理ガイドラインに沿った非臨床試験のデータを取得するための QT PRODACT (QT Interval Prolongation Project for Database Construction) が実施された [11]。ビーグルイヌ等の心拍数の補正から QT 延長薬物と非延長薬物をほぼ分類できることがデータで示され、試験法と

して確立し成果を上げた。当時は公的な費用援助がなかったため各参加企業からの研究費や人的提供のもとに行なわれた。アメリカは、HESI が米国の製薬企業と共同でデータを供給した。イギリスでは製薬企業団体 The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) がメンバー企業の協力によりデータを供給し、資金は各企業から供給された[12]。規制する側のレギュレーターと規制される側のイノベーターの利益相反を回避し、正当性・合法性(Legitimacy)を確保することが求められるため、新しい規制に関する技術やデータを提供する際に S7B/E14 において、一企業ではなく、日本でも、イギリスでも製薬協などの業界団体が担った。アメリカでは、HESI が製薬企業の窓口となる一方、日米欧の検証活動を統合して FDA との情報共有を図り、HESI はレギュレーター、イノベーターのどちらにも偏らない中間的な境界組織として機能した。

【STEP3/STEP4：ガイドライン案に対するパブリックコメントによる修正と国際合意形成】 国や文化、言語が違う場合等に加え国による規制の内容の差異が存在する。STEP3 での地域や国によるヒアリング、意見交換や Q&A の実施と STEP4 での意見を取入れたガイドラインの修正は翻訳機能と考えることができる。

【STEP5：各国移行】 2005 年 5 月に ICH ブリュッセル会議において、ICH ステップ 4 文書「ヒト医薬品の心室再分極時間遅延 (QT 間隔延長) 作用の潜在的可能性に関する非臨床評価」(S7B) 及び「非抗不整脈薬の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の潜在的可能性の臨床評価」(E14) として合意に至った。しかし、日本国内では実装されず、4 年 5 か月後の 2009 年 10 月に厚生省から STEP5 として通達され、2010 年 11 月にガイドライン適用された。遅れた理由は E14 においては医師や患者等のステークホルダーに対する説明責任が果たされておらず、誰が説明責任を持つかも明確でなく、ルール導入の合意形成に時間を要したことであった。STEP3 のパブリックコメントはもとより ICH のルール組成過程を通してのステークホルダーへの可能な限りの周知や薬事ルール策定における医学界とのコミュニケーションの場の設定が本来は必要であり、欧米の試験法に対する文化の違い(リスク、侵襲性等の受け入れ)、医師の考え方との違い等に対する翻訳機能も必要であった。この点で、境界の両サイドへの説明責任を考えた場合、前出の HESI 等の境界組織の役割は重要である。HESI は、米国の産官学の心臓安全性関係者で組織されている The

Cardiac Safety Research Consortium (CSRC) とも連携しており、規制当局、業界団体、医学界の中間的な立場に位置し、企業よりでも規制当局よりでもない立場から情報の正当性・合法性(Legitimacy)を確保する制度作りが必要である。

【2 周目のサイクルでのイベント】

2005 年の国際合意以降も HESI の Cardiac Safety Committee は活動を継続し、2013 年からの E14/S7B のルール組成の第 2 サイクルの検討が開始されている。FDA のワークショップから成立した CiPA の事務局機能を HESI が受け持ち、臨床試験における不整脈リスクの評価に係る新しい手法⁴が提案されたのを受けて、複数のワーキンググループのマネジメントと各国にて分業された検証活動を統括する機能を提供し、ここでも境界組織として機能した。CiPA の参加者は E14/S7B のルール組成時の参加者であり、第 1 サイクルのステークホルダーを第 2 サイクルにも継承している。

日本では CiPA 開始以前の 2010 年から健康安全確保総合研究分野医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究により「ヒト由来幹細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究 (200 万円/年)」を通じて画期的な新規の試験法である iPS 細胞由来心筋細胞による医薬品承認申請の安全薬理検査方法の開発に着手して、ロードマップを示していた。研究班は少数の第一サイクルのメンバーによって設立された。当時は iPS 細胞の安全薬理への応用は稀で、標準細胞もなかった。2012 年には 2500 万円/年、2013 年には 8000 万円/年へと研究費が増額した。HESI の CiPA に参加したのち、規制当局、イノベーター、CRO 等合同の霧島会合を経て、2.5 億/円の厚生科研費を獲得している。CiPA との共同検証活動にも参加するため、CiP のカウンターパートの組織として Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) が 2014 年 8 月に設立された。iPS 細胞由来心筋細胞を実際に扱って実験するグループとして、少規模であったが第 1 サイクルの日本型団体であった製薬協の委員会を継承した形となったことはコミュニケーションや技術の翻訳機能を高めた。また、日米の試験法の共同開発に

⁴ ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた in vitro 評価と、複数のヒトイオンチャネルへの反応性から不整脈リスクを予測するコンピュータモデル (in silico) による評価を組み合わせた非臨床試験法の革新的手法。この新しい試験法は、非臨床試験でヒト iPS 細胞由来心筋細胞を使用することでヒトへの評価を臨床の前の段階で知ることができ、安全性有効性の改善や臨床試験の短縮化が期待されている。当該試験法が ICH に準拠する形で利用される場合、ヒト iPS 分化細胞の市場の拡大や、試験法に精通した日本の医薬品開発業務受託機関 (CRO) の事業拡大も期待できる。

加え、日米の技術の専門家がワークショップや定期的な会議を通して専門的知識の共有し、コミュニケーションや翻訳により信頼性の向上に努めたと同時に顕著性も高まった。これらが、当初の100倍以上の研究費を獲得した要因ともなっている。このような活動を通して JiCSA は日本側の境界組織として働いたといえる。

厚生科研費の研究はその後 AMED へとつながり、国内における大規模検証試験を実施して、ヒト iPS 心筋細胞を用いた催不整脈リスク予測法の有用性を提示する[13]、ヒト iPS 心筋細胞株を追加して、催不整脈リスクの予測ができることを示す[14]等の成果を出してきた⁵。現在、ICH E14/S7B Implementation Working Group において「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関する補遺を目的として「Q&A 文書」が作成され、ICH Step 2 の段階となっており、2020年9月～11月にパブリックコメント収集段階に到達し、iPS 細胞由来心筋細胞とコンピューターシミュレーションによる画期的な新しい試験法の確立に近づいている。

5. まとめと含意

本稿では ICH での水平ガバナンスでのルール組成のライフサイクルにおいてイノベーターとレギュレーターを媒介する境界組織の機能について分析を行った。ICH の5つのステップのプロセスの中で、コミュニケーション、翻訳、仲介機能、説明責任が確保され、境界オブジェクトが形成され、情報の顕著性(Salience)、信頼性(Credibility)、正当性・合法性(Legitimacy)を有しているかについて検証を行った結果、ICH のプロセスの中に媒介機能を有する部分があるものの、それだけでは不十分で、HESI が境界組織として継続的に3機能でイノベーターとレギュレーターを媒介したことが観察できた。特に技術的なサポートの面から専門家を組織する、ステークホルダーらの議論の場を提供する、試験法を確立するための研究体制を整える等で媒介機能を継続的に補強したことは重要であった。従来は日本の規制当局と製薬企業間の規制であったものが、ICH 設置以降は、水平ガバナンスによって ICH で国際合意されたガイドラインが日本で国内移行され、日本企業の活動に適用されるという Outside-in の構図に変更されたが、ルール形成が国際合意ベースであることから、日本が水平ガバナンスのルール組成に主体的にかかわることが求められている。このた

めには次のような仕組みの補強が考えられる。

- **水平ガバナンスの対象となるターゲット・ルールの選定、改訂のための WG やネットワークの形成・維持**
問題発見及び問題をルール・プロポーザルとしてグローバルに提案し、最終的に ICH の議題とする機能。更には、現在は ICH の各種ルールはメンテナンス・フェーズに入ったとされていることから、ルール改定を提案する機能。また、テーマ毎に設定される新規ルール提案やルール改正をまとめるためのネットワークを維持するための技術委員会の事務局機能を設置する仕組みが存在すること。本稿における事例では、HESI の技術委員会がこれに相当している。
- **ターゲット・ルールに必要となる試験法確立のための研究開発体制整備**
試験方法とルールのセットを実現していくためには、レギュラトリーサイエンスにおいてウェット実験による検証が必要であり、データ生成におけるチーム編成とその資金やグラントの設計機能が強固に存在すること。本稿における事例では、JiCSA に対する AMED のファンディングがこれに相当するが、規制科学の実証試験に対するファンディング・システムが脆弱であることから補強が必要である。
- **ルール組成に関与する人材の確保** ICH の意思決定に参入していくためには ICH の委員会に参加し、秩序形成に積極的に関与する人材を育成すること、ルール組成に主体的に関わっていくことが重要である。国内外において、経験知と人的ネットワークの喪失の弊害を防ぐため、専門家の継続的なコミットメントの確保とそのネットワークを維持する必要がある。本稿の事例では、第1サイクル及び第2サイクルにおける HESI の技術委員会、第1サイクルにおける製薬協の委員会、第2サイクルにおける JiCSA への参加者がこれに相当している。人材供給という観点では、HESI の技術委員会は継続的な専門家のコミットメントの確保に成功している一方、製薬協の委員会は役割を一部果たしているが、各社からの派遣年限が短く頻繁なローテーションが経験値の蓄積・専門家の育成・国際的な人的ネットワークの形成を阻んでおり、日本側はルール組成の1周目と2周目で共通の参加者が継続的でなく、弱点のひとつとなっ

⁵https://www.amed.go.jp/news/release_20200820-03.html

た。しかし、JiCSA の境界組織としての継続により、境界組織として一定の成果を上げている。

6. 謝辞

本研究は、科学技術振興機構社会技術研究開発センター「科学技術イノベーション政策のため科学研究開発プログラム」(先端医療のレギュレーションのためのメタシステムアプローチ)からの支援を受けている。

参考文献

- [1] World Economic Forum, “Global Technology Governance A Multistakeholder Approach,” 2019.
- [2] D. Ferguson and M. Phil, “Understanding Horizontal Governance: Research Brief,” pp. 1–4, 2000.
- [3] T. Hellström and M. Jacob, “Boundary organisations in science: from discourse to construction,” *Sci. Public Policy*, vol. 30, no. 4, pp. 235–238, Aug. 2003, doi: 10.3152/147154303781780371.
- [4] D. H. Guston, “Between politics and science: assuring the integrity and ..., Volume 1999,” p. 213, 2000, [Online]. Available: <http://books.google.com/books?id=AJvZbB3TofIC&pgis=1>.
- [5] D. W. Cash *et al.*, “Knowledge systems for sustainable development.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 14, pp. 8086–8091, 2003, doi: 10.1073/pnas.1231332100.
- [6] D. W. Cash *et al.*, “Scale and Cross-Scale Dynamics: Governance and Information in a Multilevel World,” *Ecol. Soc.*, vol. 11, no. 2, p. art8, 2006, doi: 10.5751/ES-01759-110208.
- [7] D. H. Guston, “Stabilizing the Boundary between US Politics and Science: The Role of the Office of Technology Transfer as a Boundary Organization,” *Soc. Stud. Sci.*, vol. 29, no. 1, pp. 87–111, Feb. 1999, doi: 10.1177/030631299029001004.
- [8] J. Kingdon, *Agendas, Alternatives and Public Policies*. 1984.
- [9] 橋本宗弘, “ICH-S7B ドラフトガイドライン,” *日薬理誌*, no. 121, pp. 377–383, 2003.
- [10] 山本恵司, “薬剤によるQT間隔延長の非臨床予測と臨床評価,” *日薬理誌*, no. 136, pp. 160–163.
- [11] S. Toyoshima *et al.*, “QT PRODUCT: In vivo QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals,” *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 99, no. 5, pp. 459–471, 2005, doi: 10.1254/jphs.QT-A2.
- [12] J. E. Koerner and P. K. S. Siegl, “Safety Pharmacology: Guidelines S7A and S7B,” pp. 243–265, 2013, doi: 10.1007/978-1-4614-5950-7_11.
- [13] K. Takasuna *et al.*, “Comprehensive in vitro cardiac safety assessment using human stem cell technology: Overview of CSAHi HEART initiative,” *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 83, pp. 42–54, 2017, doi: 10.1016/j.vascn.2016.09.004.
- [14] Y. Kanda, D. Yamazaki, T. Osada, T. Yoshinaga, and K. Sawada, “Development of torsadogenic risk assessment using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) update,” *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 138, no. 4, pp. 233–239, 2018, doi: 10.1016/j.jphs.2018.10.010.