

基準から帰結へ

市販後安全ガバナンスにおける事前設定エスカレーション規則に向けて

九条 丈二

独立研究者（東京）

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6864-0145>

george.kujo.irjp@gmail.com

ワーキングペーパー（査読を経ていない）

第6版・2026年5月

要旨

市販後安全ガバナンスは、実は多くを事前に規定している。能動的サーベイランスは、反復検定のために設計された統計的閾値に対して、事前に指定されたアウトカムを監視する。欧州のシグナル管理規則は日数単位で期限を固定し、義務の発生に因果関係の確立を要求せず、判断根拠の記録を義務づけ、当該シグナルについて「これ以上の措置は不要」という結論を含む勧告を公表する。そうした勧告に関わる考慮事項——重篤度、可逆性、証拠の確からしさ、曝露集団、脆弱集団、治療中止の帰結——もまた、それ自体が事前に定められている。

本稿で検討した文書において事前に定められていないのは、これらの考慮事項をひとつの帰結へ結びつける規則である。どの組み合わせがどの対応を導くべきかは、個々のシグナルを評価する過程で、その都度定められる。理由は示され、公表されるが、読者には、その結論が何からの逸脱であったのかを問うための、あらかじめ述べられた基準が存在しない。

本稿は、その規則を事前に公表すべきかを問い、ひとつの具体的な形を提案する。条件が満たされれば自動的に措置を強制するトリガーではなく、反証可能な推定である。公表された規則は、定められた対応の推定を生じさせる。規制当局はそこから逸脱してよいが、その逸脱は公表され、当該規則に照らして表現され、かつ——規則が想定していなかった逸脱事由による場合には——その事

由を規則へ将来に向けて追加しなければならない。この仕組みが奪うのは裁量ではない。奪われるのは、規律すべき出来事が起きたあとになって基準を定める自由である。

原子力の運転上の制限と水道の通知規則は、複雑な領域においても、数値による条件を定められた帰結に事前に結びつけることが制度的に可能であることを示す。ただし、それらは本稿が提案する種類の規則がファーマコビジランスにおいて較正しうることまでは示さない。二つの事例が、そうした規則を欠く場合にエスカレーションがどう進行するかを示す。本稿は、そのような規則がとりうる三つの候補形式と、逸脱が満たすべき要件を示し、統計的不確実性下の決定規則や、事前拘束がかえって裁量を測定段階へ移動させる危険を含む、多くの未解決の論点を残す。本稿が主張するのは、この仕組みが検討に値するということであって、採用されるべきだということではない。

キーワード：市販後監視、規制エスカレーション、反証可能な推定、ファーマコビジランス、監査可能性、安全ガバナンス

1. はじめに

1.1 問いの所在

大規模に運用される安全上重要なシステムは、いずれ承認時には想定されていなかったシグナルを生む。こうしたシグナルの検出は、成熟した活動である。連結データベース、継続的監視、逐次統計手法はいずれも日常的に用いられている。検出が信頼できるという意味ではない——症例の把握、分母の設定、不安定な背景発生率、部分集団の発見はいずれも依然として困難であり、第6章で改めて扱う——が、その仕組みは存在し、運用されている。

ここでの問いは、その後何が起きるかに関わる。シグナルが、当該法域の求める評価を完了したとき、対応を決めるものは何か。そしてその決定要因は、シグナルに先立って定められているのか、それとも後に定められるのか。

用語について一点、注記が必要である。ある語が、文脈によって異なる意味で用いられるためである。欧州のファーマコビジランスにおいて確認されたシグナル（confirmed signal）とは、担当報告者がさらなる分析を要すると判断したシグナルを指し、因果関係が確立されたことを意味しない。能動的サーベイランスにおけるシグナルとは、事前に指定された閾値を超えた検定統計量を指

す。いずれも因果的な問いが決着したことを含意しない。本稿では、正規の評価を完了し規制上の勧告を行う段階に至ったシグナルを「評価済みシグナル」と呼び、それぞれの法域を記述する箇所では当該法域固有の用語を用いる。

1.2 範囲、方法、本稿の位置づけ

本稿の議論は、検討対象である制度に反対するためではなく、それを支えるために提示されている。実証例として新型コロナウイルスワクチン接種を扱うが、本稿はワクチン接種に反対する議論ではなく、特定の規制判断が誤っていたと主張するものでもない。

方法は、概念的目的のための規制文書の比較であり、因果推論を目的としない。四つの領域を意図的に選択した。二つは配備後の条件を帰結に結びつけていることが著者に既知の領域であり、二つは評価から対応への段階が裁量的に見える領域である。この設計によって示せるのは、ある仕組みがどこかで実行可能であること、そして領域によってその採否が異なることである。何が変動の原因かを特定することはできず、その種の主張は行わない。原子力・水道の比較対象も、本稿が第6章で提案する種類の規則がファーマコビジランスにおいて較正しうることまでは示さない。それらが示すのは、定められた条件を定められた帰結に結びつけるという制度上の一般的な可能性にとどまる。いかなる法域の規制体系についても、網羅的な検索は行っていない。何かが見出されなかったという記述はすべて、引用した文書と会議資料の範囲に限られ、反証されうるものとして読まれるべきである。

本稿はワーキングペーパーであり、公開の記録として寄託されるものであって、査読を経ていない。旧版は2026年4月から5月にかけて複数の学術誌に投稿され、いずれにも受理されなかった。その後の複数回の査読を経て、実質的な変更が加えられた。撤回した主張には、予防的介入の害と便益の間に存在すると主張していた非対称性（誤りであった）、根拠のない具体的な数値上限、そして医薬品の市販後規制が事前規定を欠くという記述が含まれる。引用の誤りは訂正し、旧版のプレプリント寄託は撤回した。

2. すでに事前規定されているもの

数値による条件を帰結にあらかじめ結びつけることは、対象システムが複雑で証拠が不完全な領域では実行不可能だと見なされることがある。二つの規制制度は、そうでないことを示す。そして

ファーマコビジランス自体における実務の蓄積は、そこにも既に多くが事前規定されていることを示す——だからこそ、欠けている部分を慎重に特定する必要がある。

2.1 原子力：運転上の制限

米国の原子力規制は、各運転認可に技術仕様書を含めることを求め、その技術仕様書に運転上の制限を含めることを求めている。運転上の制限とは、施設の安全な運転に必要とされる機器の最低限の機能能力である。運転上の制限が満たされない場合、連邦規則集第 10 編 50.36 条(c)(2)は、認可取得者は原子炉を停止するか、当該条件が満たされるまで技術仕様書が認める是正措置に従わなければならないと定める。

構造は三要素からなる。許認可時に固定される閾値。逸脱から起算される許容復旧時間で、その間に状態を回復させなければならない。そして当該時間が経過した場合の義務的帰結であり、各停止モードへの到達時限も時間単位で定められている。ここで二点が重要である。帰結は逸脱の時点で衡量されるのではない。その衡量は技術仕様書が承認された時点で済まされている。そして、この技術仕様書のために策定された指針は、その適用範囲において、時間が限られていることを理由に、要求される措置を講じる前に正式な原因評価を要求しない。診断と対応は分離され、対応は診断を待たない。

2.2 水道：固定期限を伴う段階的通知

連邦規則集第 40 編第 141 部 Q 節に規定される公衆通知規則は、違反の重大性に通知の緊急度に対応させる三段階の制度である。第 1 層は短期曝露で重篤な健康影響を生じうる違反を対象とし、24 時間以内の公衆通知と主管機関との協議を求める。第 2 層は 30 日、第 3 層は 1 年である。

トリガーは、事前に固定された最大許容濃度の超過という数値である。期限は合理性による限定を伴わず、時間単位で述べられる。通知の内容は 10 項目にわたって規定され——違反の性質、健康影響の可能性、特にリスクの高い集団を含む——何も伝えない告知によって義務を果たすことができないようにしている。そして要求される協議が期間内に行われなかった場合、一定の違反は自動的に格上げされる。手続きの失敗に対する既定値は、失効ではなく格上げである。

2.3 ファーマコビジランスと能動的サーベイランス

医薬品の市販後監視は、ほとんど何も事前に定まっていない領域ではない。少なくとも四種類の事前規定が、すでに存在する。

第一に、検出閾値である。能動的サーベイランス制度は、事前に指定されたワクチン接種後リスク期間について、事前に指定されたアウトカムを監視し、週次または隔週の周期で、期待値または比較集団の発生率と対比して分析する。反復検定はそのままでは偽陽性を生むため、逐次確率比検定とその最大化版という逐次的手法が開発され、適用されている。統計量が閾値を超えることがシグナルとなる。アウトカム、リスク期間、閾値、手法はいずれもデータを検討する前に固定されている。ただし、その閾値が起動するのは調査であって、いかなる規制上の措置でもない。

第二に、手続的な期限である。欧州連合の医薬品安全性監視実施基準のうちモジュール IX は、シグナル管理を段階的な過程として規律し、複数の段階に期限を設けている。緊急の安全性問題は 3 営業日以内に通知しなければならない。単独のシグナル通知は、販売承認取得者がさらなる分析が必要と結論した後、可及的速やかに、遅くとも 30 日以内に行われる。シグナルの確認は、受理から 30 日以内に行われる。確認の要件に因果関係の確立は含まれない。

第三に、内部および外部への理由提示である。同ガイダンスは、分析、決定、およびその根拠を含むシグナル管理活動を監査証跡として記録することを求め、検証済みシグナルが確認に至らなかった場合にはその正当化を機関および委員会に伝達することを求める。それに加えて、評価の結果としての勧告は公表され、その中には現時点でさらなる評価や措置は不要とする結論も含まれる。理由は隠されておらず、無告知でもない。

第四——そして最も見落とされやすい要素——として、判断に関わる考慮事項それ自体が、事前に規定されている。同ガイダンスは、優先順位づけにあたり、反応の重篤度・深刻度・転帰、その可逆性、証拠の確からしさ、曝露集団の規模、脆弱集団の存在、治療中止の帰結、そして想定される規制上の措置を考慮すべきことを指示している。これらはシグナルが現れた後に構成されるものではない。公表されており、しかも有能な分析者であれば誰もが特定するであろう考慮事項である。

2.4 欠けているもの

原子力と水道の制度は、上記の要素を個別に見ただけでは得られない、ある性質を共有している。いずれにおいても、定められた条件が、定められた期間内に、定められた帰結にあらかじめ結びつ

けられている。制限を超えることは、単に帰結が未定の評価を開くのではない。それによって、その後何が起こるべきかが、あらかじめ決まる。

したがって、医薬品の市販後ガバナンスにおける欠落は、考慮事項の不在ではない。考慮事項は公表されており、しかも正しい考慮事項である。本稿が検討した文書において特定できなかったのは、それらを結ぶ規則である。特定の重篤度、可逆性、証拠の強さ、絶対・相対の超過、曝露集団を持つ評価済みシグナルが与えられたとき、どの対応が期待されるか、あるいは何が期待からの逸脱に当たるかを示す公表された文言は存在しない。考慮事項は事前に固定されているが、それらを一つの帰結へ集約する方法は固定されていない。モジュール IX は、統計的な出力の扱い方を説明する箇所での点を明示している——すべての統計的アラートが調査を要するわけではなく、統計的でない所見が調査を要することもあり、科学的・臨床的判断が最も重要である。

この区別は、理由提示について語れることも規定する。勧告は公表され、これ以上の措置は不要という勧告もまた公的な言明である。しかし公表された結論は、シグナルに先立って存在した基準に照らした正当化ではない。考慮事項から帰結への写像が、シグナルを評価する過程で定められる場合、示される理由はその構成上一貫しており、読者にはそれを検証するための独立した基準がない。それこそが、秘匿ではなく、本稿が特定する欠陥である。

3. 二つの事例

3.1 ボーイング 737 MAX

航空は工学的安全ガバナンスの模範として日常的に言及され、型式証明の段階についてはその記述は適切である。737 MAX の事例は、その強みが配備後の判断には及んでいなかったことを示す。

ライオン・エア 610 便は 2018 年 10 月 29 日に墜落し、189 名が死亡した。エチオピア航空 302 便は 2019 年 3 月 10 日に墜落し、157 名が死亡した。この二件の間、四か月と十日にわたって、当該型式は世界中で商業運航を継続していた。二件目の事故の後、中国は 3 月 11 日に運航停止を命じ、欧州連合航空安全機関を含む複数の法域が 3 月 12 日に行動し、連邦航空局は 3 月 13 日、主要規制当局のなかで最後に自らの命令を発した。同局は当初、証拠が不十分であることを理由に当該型式の耐空性維持を表明していた。運航停止は 619 日間続き、当該型式は設計変更を経て運航に復帰した。

当該機の型式証明の基礎には、一定期間内に一定の類似性を持つ状況で一定数の全損事故が発生した場合に運航停止の推定を生じさせる、という規則はなかった。そのような規則があれば、二件目の事故の後に問われたのは、その条件が満たされたか、満たされたとすれば逸脱が正当化されるかという、狭く答える問いであったはずである。実際に問われたのは、当該機を運航停止すべきかという、広く争いうる問いであった。同じ二件の事故を検討した各国当局は、異なる日に異なる結論に達した。この分岐が規則の不在によって説明されると即断すべきではない。各当局に届いた証拠の違いや制度的なリスク許容度の違いも同様に成り立ちうる説明であり、本稿はそれらを区別する立場にない。この事例が示すのは、各当局が共通の公表された基準を適用するのではなく、それぞれの判断によって結論に至ったこと、そしてそれゆえに時期も分岐も、いかなる基準に照らしても評価しえなかったことである。

3.2 2021 年の心筋炎シグナル：日本の事例

日本における 2021 年の mRNA ワクチン心筋炎シグナルへの対応をここで検討するのは、当局が実際に行動し、年齢と性別によって対応を差別化したからである。それによって問いは鋭くなる。規制当局が対応したか否かではなく、その対応の時期と段階的な進捗が、いかなる公表された基準に基づいて定められたかである。

日本における市販後のワクチン安全性は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会が、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会と合同で開催する会議において審議される。心筋炎関連の資料は、2021 年を通じて、おおむね二から三週間の間隔で開催された一連の会議の papers に現れる。ここでは、実際に措置の変更を生み、資料が確認できる三回の会議を主として引用する。7 月 7 日開催の第 63 回、10 月 15 日開催の第 70 回、10 月 22 日開催の第 71 回である。

7 月 7 日、合同会議は両 mRNA 製品の添付文書改訂を了承した。心筋炎および心膜炎を重要な基本的注意の項に追加し、被接種者に対して疑われる症状が認められた場合に速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせることを求めるものである。10 月 15 日、合同会議は心筋炎関連事象を主題とする審議を行い、接種後の若年男性において頻度が高いことが示唆される旨を記録した。その一週間後の 10 月 22 日、合同会議は、10 代および 20 代の男性への接種にあたっては、ファイザー社ワクチンに比べてモデルナ社ワクチン接種後の心筋炎関連事象が疑われる報告頻度が明らかに高

いことから、十分な情報提供の上でファイザー社ワクチンの接種も選択できることとする、と決定した。この決定の内容は、翌週、日本小児科学会によって小児科医に周知された。

7月から10月の間の会議についても、心筋炎の症例一覧が提出された記録は残るが、措置の変更は生じていない。筆者は各中間会議の議事内容を議事録から逐一再構成したわけではなく、それぞれの会議が明示的に「現行措置で足りる」と結論したと主張するものではない。公表された資料が示すのは、症例一覧が提出され続けたことと、措置がその間変わらなかったことである。より弱いこの読み方に立っても、論点は成立する。報告は蓄積し、繰り返し合同会議に提出された。措置は変わらず、そしてある時点で変わった。これらの資料から読み取れないのは、あらかじめ公表されていれば、蓄積する数値がどの対応を、いつ生むと期待されるかを示していたはずの規則である。

この観察の使用には二つの留保が必要である。成熟した疫学的知見は当時利用できなかった。mRNA-1273の2回目接種後の心筋炎について発生率比11.76を報告した英国の自己対照ケースシリーズ研究も、同じ曝露で16歳から24歳の男性において10万接種者あたり9件から28件の過剰発生を報告した北欧のコホート研究も、いずれも2022年の公表である。行動の当否は、各時点で知りうたことに照らして評価されなければならない。また、規則の不在は検討した資料からの推論であり、網羅的な検索によるものではない。

とはいえ、これらの後年の研究は、制度設計にとって重要な事実を確立する。その結論は二つの部分からなる。全体としては、心筋炎のリスクはワクチン接種後よりもSARS-CoV-2感染後において大きかった。しかし若年男性、とりわけmRNA-1273の2回目接種後においては、その順序が逆転していた。集団全体の水準で導かれた比較は、ワクチン起因のリスクが最も高く感染起因のリスクが最も低い層には転移しない。集計された量に基づくいかなる規則も、最終的に政策を動かした知見そのものに対して鈍感であったはずである。

4. なぜ写像の段階は事前規定に抵抗しうるのか

一つの説明を述べる価値がある。上述のパターンと整合的な仮説として提示するのであって、確立された知見としてではない。本稿の設計によってこれを立証することはできず、第6章の提案はこれに依存しない。

裁量的な制度のもとでは、既に承認された介入を制限する判断は、暗黙のうちに第二のメッセージを伴う。それは、当初の承認が再検討されつつあることを意味してしまう。これは、介入ではなく判断者に向けられた問いを招く——なぜ当初の判断が下されたのか、なぜもっと早く見直されなかったのか。これらの問いは、見直しを行わなければならない当の組織に向けられる。もう一つの、相互に補強し合う非対称性は可視性に関わる。行動する費用は集中的で即時的で帰属可能だが、行動しない費用は拡散的で遅延して現れ、反実仮想が観測不能であるがゆえに確定的な帰属を持たない。この比較が傾くのに、悪意は必要ない。

この仮説が正しければ、公表された規則はこの困難の一部に対処する。あらかじめ固定された規則に基づいて行動することは、当初の承認が誤りであったことの承認ではない。それは、当初の承認の一部であった何かの作動である。責任をめぐる問いは、なぜ組織が考えを変えたのかから、組織が公表したことを実行したかへ移る。ただし認めるべきは、反証可能な規則がこの困難を完全には除去せず、ある点ではむしろ増大させうることである。推定から逸脱する規制当局は、いまや理由を公表しなければならず、これは説明の負担の軽減ではなく追加である。この仕組みが変えるのは、説明が答えるべき問いの中身である。

5. リスクと便益の分配

予防的介入に固有のもう一つの考慮事項がある。特定の施策についての知見としてではなく、条件付きの設計原理として提示する。

便益とリスクは、互いに衡量されるものとして語られることが多く、それは単一の天秤が一方の当事者に帰属することを示唆する。集団全体に施される介入については、これは必ずしも成り立たない。介入に起因するリスクは受益者に及ぶが、便益は実質的に他者に帰属しうる。両者はいずれも確率的であり、両者の比較は第3.2節が示すとおり層に依存する。特徴的なのは、二つの確率分布が部分的に異なる集団によって担われているということであり、これは集計的な便益・リスクの言語が覆い隠すものである。

ある集団が、実質的に他者に帰属する便益のためにリスクを引き受けるよう求められるなら、その集団に対して何かが負われている。免除や補償ではなく、そのリスクがいかなる条件のもとで求められているのかについての、事前の知識である。それは、展開に先立って、観察された害の特定のプロファイルがどの対応を生むと期待されるかを公表することを意味する。特定の集団が実際に

主として他者のためにリスクを負うよう求められたことを立証するには、各時点でその集団に示された正当化と、その時点で期待しえた直接的便益を記録する必要がある。その作業は本稿では行っておらず、この原理は条件文として述べるにとどめる。

6. 何を規定する必要があるか

6.1 単一の大きさではない

最も自然な発想——介入起因発生率と背景発生率の比に対する閾値——は、それ単独では不十分であり、その理由を述べることで規則の内容を明らかにする。相対的な尺度は絶対的な負担についての情報を伝えない。百万件あたり1件から3件への三倍の上昇は、百万件あたり100件から300件への三倍の上昇と、規制上同じ意味を持たない。いかなる発生率指標も、一過性で完全に可逆的な事象と致死的な事象を区別せず、推定がどれほど確からしく保持されているかを表現せず、曝露集団の規模を捉えず、制限によって失われる便益——流行下の予防的製品においては大きく、層によって異なりうる——を捉えない。

これらは、第2.3節で述べたとおり、欧州のガイダンスが既に規制当局に衡量するよう指示している考慮事項である。本稿の提案は、それらを特定することではなく、その集約を明文化することにある。すなわち、特定のプロファイルがどの対応を生むと期待されるかを示す、複数の次元にわたる公表された規則である。

6.2 三つの候補形式

次元を列挙するだけでは規則にならない。どのプロファイルがどの期待を生むかを決定する何らかの関数が必要であり、その形式は較正の細部ではなく提案そのものの一部である。区別する価値のある三つのアーキテクチャがある。

第一は、重篤度に応じた閾値群である。アウトカムを重篤度と可逆性によって等級化し、各等級が超過リスクについて独自の条件を持ち、より重篤な等級ほど低い条件を持つ。等級内では規則は単一の比較に還元される。これは水道の段階制のアーキテクチャであり、透明性が高く、規制当局が重篤度についてすでに行っている推論と一致する。弱点は等級の境界における脆さと、事後に現れる事象については存在しないかもしれない、安定したアウトカム分類への依存である。

第二は、辞書式順序を伴う連言規則である。推定は複数の条件が揃った場合にのみ生じ、それらは固定された順序で検討され、早い段階での失敗は検討を終わらせる。これは三形式のうち、一つの次元での弱い所見を別の次元での強い所見と相殺することに最も抵抗がある。ただし制約的であり、ある次元で圧倒的でありながら別の次元でわずかに条件を満たさないシグナルは、いかなる推定も生まない。

第三は、重み付き合成スコアと定められた切断点である。最も柔軟であり、最も危険でもある。重みは争いを招き、わずかな重みの変更が結論を逆転させ、合成スコアは三形式のうち第 6.5 節で論じる測定上の選択によって最も影響を受けやすい。用いる場合は、重みと切断点を規則本体と同等の地位で公表しなければならない。

本稿はこれらのいずれかを支持する立場を取らない。指摘するのは、第一が隣接領域で既に稼働している仕組みに最も近いこと、第三が特別な緩和を要するリスクを伴うことのみである。重要なのは、何らかのそうした形式が選ばれ、公表されなければならないということである。

6.3 規則は反証可能であり、逸脱もまた規定されなければならない

ここで提案する規則はトリガーではない。その条件が満たされても規制上の措置は強制されない。それは定められた対応の推定を生じさせるにとどまり、規制当局はそこから逸脱できる。トリガーであれば規則が正しいことを要するが、第 6.5 節の未解決の論点はそれを厳しい要求にする。推定は、規則の誤設定の費用を下げる。逸脱がなお可能だからである。ただしこれは、規則をよく設計する必要を消すものではない。低く設定しすぎれば常態的に逸脱される推定を生み、仕組み自体の信用を損なう。高く設定しすぎれば推定は一切生じない。

しかし、逸脱を無構造のままにすれば、この仕組みは予測可能な形で失敗する。裁量は、基準の選択から、それを適用しない理由の選択へ移るだけになる。規制当局は、「条件は満たされたが、総合的に見て措置は不要と判断した」と書き続けることで、要件を無期限に満たすことができてしまう。三つの要件が、トリガーへ回帰することなくこれを防ぐ。

第一は形式である。逸脱は、それが伴う勧告と同じ期間内に公表され、規則のどの条件が満たされたかを述べ、独立した評価としてではなく規則からの逸脱として表現されなければならない。従わないとした推定を特定しない声明は、逸脱ではなく形式の回避である。

第二は、事由の列挙である。規則は、推定を覆しうる考慮のカテゴリをあらかじめ述べるべきである。たとえば、その推定値が特定された測定上の選択の産物であること、当該規則が捉えていない相殺的な便益が当該層に及ぶこと、既に発効している措置が同じ効果を達成していること、などである。この一覧は閉じている必要はない。

第三の要件が、この一覧を機能させるものであり、三つのうち最も重要である。規制当局が規則の列挙していない事由で逸脱する場合、その事由は公表された規則へ将来に向けて追加されなければならない。新規の理由は用いてよいが、黙って用いることはできず、二度目に新規の理由として用いることもできない。これが、この仕組みが取って代わろうとしている実務——適用のたびに静かに再構成される基準——へと退化することを防ぐ。この要件のもとでは、基準はなお変化しうるが、前方にのみ、そして公開の場でのみ変化する。

6.4 規則はどこに位置づけられるか

周辺の段階はすでに規律されており、ここで提案する規則はそれらを重複させない。検出、通知、検証、評価は期限が定められ、規定されている。この規則は一段階後、評価が生む勧告の内容に対して作動する。公表された条件を満たすプロフィールを持つ評価済みシグナルが与えられたとき、推定は定められた対応であり、規制当局は公表された事由に基づいて別の対応を勧告してよい。挿入点は評価から勧告への移行であって、評価への入口ではない。

二つの制約がこれに続く。義務は因果関係の確定を条件としてはならない。さもなければ遅延の最も一般的な根拠が復活する。そして要求される手続きがその期間内に行われなかった場合、既定値は失効ではなく手続き上のエスカレーションであるべきである——手続き上の、という限定が重要である。事務的な遅延やデータの中断による期限徒過は、検討と開示の次の段階へ進めるべきであり、それ自体が実体的な制限を生むべきではない。そうでなければ、証拠ではなく手続きの失敗が規制上の姿勢を決めることになる。

測定ではなく推定に適用される規則には、不確実性下の決定規則も必要であり、これもまた仕組みの一部である。比較対象が点推定なのか信頼区間の境界なのか、単一のデータ源で足りるのか再現が必要なのか、蓄積するデータへの反復的な検討をどう扱うか。最後の点について、この分野は無からの出発ではない。反復検定のもとで偽陽性を制御するために開発された逐次的手法は、能動的サーベイランスにおいて既に日常的に用いられている。

6.5 未解決の論点

中心的な未解決問題は、規則が何を含むべきかである。原子力および水道の制限も第一原理から導出されたわけではなく、運転経験の蓄積、交渉された基準、逐次的な改訂から生じた。この歴史は経路を示唆するが、まだ始まってすらいない領域に答えを与えるものではない。

三つの問いが続く。誰が規則を設定すべきか。関連する技術的能力を持つ当事者は、しばしば規則が拘束する当の当事者である。規則はどう改訂されるべきか。改訂手続きが容易に発動されすぎれば事前拘束の目的が損なわれ、硬直的にすぎれば誤りが固定化される——第 6.3 節の将来追加要件は改訂への一つの経路を提供するが、一般的な改訂手続きではない。そして、シグナルは実在するが関連する背景発生率それ自体が不安定な場合を、規則はどう扱うべきか。これは技術的に最も困難な場合であり、流行下では最も起こりやすい場合である。

第四の問いは、この提案が主張することを達成できるかに関わる。制度上の帰結を伴ういかなる規則も、測定対象に影響を与える誘因を生む。症例定義、分母、層の境界、監視の強度、検証規則はいずれも条件が満たされるかに影響し、いずれも判断を伴う。事後に現れるシグナルについては、関連する症例定義自体が事前に規定された分類として存在しないかもしれない。規則の水準での事前拘束は、裁量を除去するのではなく、測定の段階へ上流に移動させるだけかもしれない。二つの部分的な防御があり、いずれも今後の展開を要する。規則は測定の階層をあらかじめ規定でき、既定の仕様からの逸脱をそれ自体逸脱として可視化できる。そして、規制当局が推定値は測定上の産物であることを理由に推定から逸脱する場合、第 6.3 節の要件により、代替の仕様とその結果を公表しなければならなくなる——これは沈黙した方法論的選択を、開示された選択へと変える。いずれの防御もこの問題を解消せず、これはこの提案に対する最も強い異論であり続ける。

これらの問いゆえに、本稿の結論は、事前設定エスカレーション規則が制度的選択肢として検討に値するという命題に限定される——採用されるべきだという命題でも、その採用が容易であるという命題でもない。

7. 反論

四つの反論に触れておく価値がある。それぞれ既に本文で実質的に応答している。既存の制度が既に多くを事前規定しているという指摘は正しく、第 2.3 節がその内容を示している。本稿の提案

が加えるのは一つの項——公表された考慮事項を期待される帰結に結びつける規則——であり、それを勧告の段階に加える。生物学的システムは数値による条件には変動しすぎるという反論は、規則を厳密に導出できるという主張に対しては力を持つが、推定を反証可能にする規則がその条件をわずかに下回る値は安全だと主張するわけではなく、説明の負担がどこで転換するかを述べるにすぎない。この提案が規制上の柔軟性を制約するという反論には、その形式そのものが応答する。規制当局は、措置は不要であるという結論を含め、正しいと考えるいかなる結論にも至る権限を保持し、失うのはそれを公表された基準に照らさずに述べる能力だけである。そして第4章で提示した機序は確立されておらず、それゆえ本稿の勧告はそこに依拠していない。

8. 結論

市販後安全ガバナンスは、しばしば想定されるより多くを事前に規定している。アウトカム、リスク期間、統計的閾値はデータを検討する前に固定され、通知と評価は日数単位の期限で運用され、判断根拠は記録され、勧告は公表される——現時点でこれ以上の措置は不要という勧告を含めて。それらの勧告に関わる考慮事項——重篤度、可逆性、証拠の確からしさ、曝露集団、脆弱集団、治療中止の帰結——でさえ、あらかじめ定められている。

本稿が検討した文書において特定できなかったのは、それらを結ぶ規則である。どの考慮事項のプロファイルがどの対応を導くべきかは、シグナルを評価する過程で定められる。理由は示され、公表されるが、読者には、その結論が何からの逸脱であったのかを問うための、あらかじめ述べられた基準がない。

検討に値するものとして提示した仕組みは、それに応じて限定的である。複数の次元にわたる公表された規則が、定められた対応の推定を生じさせる。逸脱は、当該規則に照らして表現された公表済みの事由に基づいて許容される。そして規則が想定していなかった逸脱事由は、規則へ将来に向けて追加される。これにより基準は変化しうるが、前方にのみ、そして公開の場でのみ変化する。原子力の運転上の制限と水道の通知規則は、定められた条件を定められた帰結に結びつけることが、複雑な領域においても制度的に達成可能であることを示す。737 MAXと日本の心筋炎の経過は、その代替がどのようなものかを示す——前者では、各国のばらばらな判断と、その分岐を評価するための共通基準の不在のうちに認証当局が最後に動き、後者では、同じ蓄積するデータが繰り返し合

同会議に提出され、措置は変わらず、そしてある時点で変わったが、いつ、どの対応が期待されるかを示す規則は、あらかじめ何も述べられていなかった。

多くの問いが未解決のままである。規則が何を含むべきか、いかなる形式を取るべきか、統計的不確実性がそこにどう入り込むか、そして事前拘束が単に裁量を測定の段階へ移動させるだけではないか。それぞれがここでは未解決であり、それゆえ結論は採用ではなく検討にとどまる。

検討に値する所以は監査可能性にあり、その内実を正確に述べておく価値がある。公表された理由は、既に読むことができる。現在できないのは、ある判断が引き受けていたはずのものからの逸脱であったかを問うことである。何も引き受けられていなかったからである。公表された規則はその項を供給する。それによって規制当局がより正しい判断をするようになるわけではなく、その裁量が除去されるわけでもない。除去されるのはより狭い、しかしここで検討した事例においては重大な、あるものである——規律すべき出来事が起きたあとになって基準を定める自由である。

宣言

利益相反：著者は、財務的および非財務的な競合利益を有しない。

資金：本研究は外部資金の提供を受けていない。

倫理承認：不要。本稿は人を対象とする研究、動物実験、一次データの収集のいずれも含まない。

データの利用可能性：新たなデータセットは生成していない。本稿は公表された文献および公開されている規制文書に基づく。

査読の状況：本稿はワーキングペーパーであり、査読を経ていない。

人工知能の使用：著者は、草稿作成の補助、構成の改訂、言語表現の洗練、および書誌情報の一次資料との照合のために Claude (Anthropic) を使用した。すべての論証および結論は著者自身のものであり、内容についての責任は著者が負う。

参考文献

以下の文献は、本稿の作成にあたり一次資料または出版社の情報源に照合して確認したものである。

- Baggs, J., Gee, J., Lewis, E., Fowler, G., Benson, P., Lieu, T., et al. (2011). The Vaccine Safety Datalink: A model for monitoring immunization safety. *Pediatrics*, 127(Suppl 1), S45–S53. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1722H>
- Elster, J. (2000). *Ulysses unbound: Studies in rationality, precommitment, and constraints*. Cambridge University Press.
- European Medicines Agency. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module IX: Signal management (Rev 1). EMA/827661/2011 Rev 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf
- European Union Aviation Safety Agency. (2019). Safety Directive 2019-01: Suspension of flight operations regarding Boeing 737-8 MAX and Boeing 737-9 MAX. 2019 年 3 月 12 日 19 時（協定世界時）発効.
- Federal Aviation Administration. (2020). Boeing 737 MAX timeline. https://www.faa.gov/sites/faa.gov/files/2022-08/737_MAX_Timeline.pdf
- Karlstad, Ø., Hovi, P., Husby, A., Hartläner, T., Pihlström, N., et al. (2022). SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis in a Nordic cohort study of 23 million residents. *JAMA Cardiology*, 7(6), 600–612. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0583>
- Patone, M., Handunnetthi, L., Saatci, D., Pan, J., Katikireddi, S. V., et al. (2022). Risk of myocarditis after sequential doses of COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection by age and sex. *Circulation*, 146(10), 743–754. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970>
- United States Code of Federal Regulations. Title 10, § 50.36 — Technical specifications. 米国原子力規制委員会.
- United States Code of Federal Regulations. Title 40, Part 141, Subpart Q — Public notification of drinking water violations. 米国環境保護庁. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-D/part-141/subpart-Q>

United States Nuclear Regulatory Commission. Operability guidance.

<https://www.nrc.gov/reactors/operating/licensing/techspecs/operability-guidance>

厚生労働省（2021年7月7日）「コミナティ筋注及びCOVID-19ワクチンモデルナ筋注 添付文書の改訂について」第63回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会・令和3年度第12回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料2. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802381.pdf>

厚生労働省（2021年8月4日）「心筋炎関連症例一覧（医療機関からの報告）」第66回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会・令和3年度第15回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料1-5-2.

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000816489.pdf>

厚生労働省（2021年10月15日）「心筋炎関連事象疑い報告の状況について」第70回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会・令和3年度第19回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料1-1-1.

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会（2021年10月29日）「新型コロナワクチン接種後の心筋炎関連事象について——小児科医への情報提供」https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20211102_corona-1.pdf