

医薬品等行政評価・監視委員会において検討すべき課題

佐藤 嗣道

医薬品等行政評価・監視委員会において検討すべき課題について、日本薬剤疫学会の理事を対象にメール等によりヒアリングを行いました。その結果を、以下の 1 から 7 に整理してご報告いたします（個々の理事の意見をまとめたものであり、日本薬剤疫学会の見解ではないこととお断りいたします）。

1. 新型コロナワクチンの安全性に関する評価方法について

ワクチン接種後の死亡やアナフィラキシーなどの有害事象の発生がワクチンによるか否かの因果関係を 1 例 1 例個別に評価することには限界がある。したがって、死亡や有害事象の発生をワクチン接種者と非接種者で比較することを可能とする基盤構築が必要不可欠である。米国 CDC の Vaccine Safety Datalink や、北欧諸国のレジストリに代表されるように、世界の多くの国で予防接種の有無と医療レセプト等のデータを連結させ、迅速な解析を可能とする体制が構築されている。日本においてもそのような基盤構築を早急に進めるべきであり、そのために国はリーダーシップを発揮するべきである。

①死亡リスクに関する評価

自治体（市区町村）が保有するワクチン接種台帳のデータを、同じ市区町村が保有する人口動態統計（死亡診断書）あるいは戸籍または住民基本台帳のデータと照らし合わせることにより、ワクチン接種者と非接種者の死亡率を比較することが可能ではないか。さらに、複数の市区町村からのデータを集約して解析する仕組みを作れば、より大規模な調査が可能ではないか。

②死亡以外の有害事象に関する評価

自治体（市区町村）が保有するワクチン接種台帳のデータを、同じ市区町村が保有する国保のレセプトデータとリンクすることにより、ワクチン接種者と非接種者における有害事象の発生率を比較することが可能ではないか。さらに、複数の市区町村からのデータを集約して解析する仕組みを作れば、より大規模な調査が可能ではないか。さらには、国のリーダーシップにより、都道府県と市区町村の協力をえて、ワクチン接種台帳のデータを都道府県レベルで集約し、都道府県単位の後期高齢者医療のレセプトデータとリンクすることも可能ではないか。

2. 薬害肝炎検証委員会の「最終提言」に対する進捗と成果の確認

「最終提言」の「第 4 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し」として提言された事項のうち、例えば（4）市販後安全対策等、②得られた情報の評価、エ 電子レセプト等のデータベースの活用については、GPSP 省令の改正により製造販売後 DB 調査が加わったが、進捗は順調であるか。また、「また、異なる情報源からのデータがリンク可能となり

かつデータのバリデーションが可能となるような仕組みがない限り、その有用性は極めて限定的なものになるため、十分な倫理的配慮を行った上で、関係者との協力の下で、個人識別子などを用いて、電子カルテ等のデータへのリンクを可能とし、高度な分析への活用を可能にすることの検討も行う必要がある」との記載については、どのように実現するのか。例えば、ソリブジンと 5-FU 製剤との併用により副作用死亡例が発生したが、癌治療の診療科データと他院での帯状疱疹治療のデータが繋がっていない MID-NET ではこのシグナルは拾えない。長期的な追跡についても転院以降ではデータが欠損する。異なる情報源からのデータのリンクは、欧米のみならず、台湾や韓国でも実現・強化されてきている。医療に関わる電子的データの利用の在り方においてアジア諸国の後塵を拝してきた日本とこれらアジア諸国との差は広がるばかりである。将来にわたる公衆衛生に関連する電子的データ利用の仕組みに関する包括的プランを策定し、その実現に向けて具体的なタイムテーブルにする必要がある。

3. 個別の副作用報告制度の“現代的”更新

現在の副作用報告制度においては実際に発生した事例の一部のみが報告されることから、SNS やインターネットで検索すれば、規制当局に報告されている数倍の副作用（疑い）事例をよりスピーディに見つけることが可能となっている。一方で、こうしたソーシャルメディア由来の情報や治療支援スマホ等から AI を使った副作用事例の検出システムを開発することを想定した場合、その事例を現在の報告制度の様式で個別に報告するとなると、医療機関や製薬企業における報告労務の増大が甚大となり、現実的ではない。本来、収集した情報を調べて副作用シグナルを検出すべきであるのに、見ざる、聞かざる、言わざるになっていないか。ICT 技術の進歩を患者さんに還元できていないのではないか。個別の副作用報告制度のあり方を、真に副作用被害を防ぐために活用できるよう考え直す時期にきている。

4. 目的に整合した医薬品安全性監視活動への移行

目的に整合しない、従来から変わらないファーマコビジランス（医薬品安全性監視）活動が、未だに少なくない。とくに旧来型の比較群を設けない使用成績調査は、その労務やコストが多大であるにも関わらず得られる知見が限られており、労務・コストに見合わない。その背景には、薬機法（第 14 条の 4 第 6 項）「当該医薬品の使用の成績に関する調査（中略）を行い」という記述の解釈があるとも言われている。安全性の懸念がない場合にも医療現場の負担の大きい使用成績調査を一律に全ての医薬品に課すのは目的に整合しないと思われる。「使用の成績」には様々な情報源があり、目的に応じた調査が「使用の成績に関する調査」である旨の解釈を明示すべきではないか。データベースを用いた研究では比較群の設定に全く障壁がなく比較群を設けた調査が実施されている一方で、調査対象の医薬品の投与患者のみを対象とする調査が実施されている現状がある。これは「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について（平成 31 年 3 月 14 日）」に示された、科学的に適切なりサーチクエスチョンの設定や、データベース研究の利点を活かすと言

った重要な観点を考慮しているとは言えない、漫然と実施される従来型の使用成績調査となんら変わりがない科学的な妥当性に欠けた研究デザインは見直すべきである。

5. リスクコミュニケーションにおける“誠実”と科学性

リスク最小化活動が奏功しているかを評価することが欧米では当たり前の課題であると聞くが、日本ではどうか。例えば、添付文書の改訂、緊急安全性情報（イエローレター）や安全性速報（ブルーレター）の発出などの注意喚起の行政的アクションが、本当に医療者や患者さんの行動変容につながっているのか、科学的に検証する必要があるのではないか。

そして、リスクコミュニケーションにおいては、利害関係者としての患者、一般国民の声を取り入れ“誠実”であることにより国民の信頼を得ることが、施策の有効な実施を可能にするために重要である。現在、ワクチンの安全対策とリスクコミュニケーションが重要な課題であるが、過去の薬害事件などの教訓を活かしたものとなっているのであろうか。行政は副反応の詳細な分析に科学的に取り組み、国民に対して公正な立場から、科学に立脚した情報の公表、安全性評価、行政措置の理由などを「真摯」に説明しないと、いつまでたってもワクチンや医薬品の安全対策に対する国民の信頼が得られず、デマや憶測、行政への不信を生む土壌となっているのではないか。

6. 薬剤疫学専門家の育成とアカデミアの活用

疫学研究を計画し実施する場合、あるいはレセプトデータベースや MID-NET などのデータベースを活用した調査研究を行う場合、適切な疫学の教育を受け、薬剤疫学研究に関する知識と技量を持つ人が研究に携わることなしに、「確からしい」「妥当性のある」成果は得られない。行政における人材育成については、数年で担当部署が変わる厚労省、あるいは現在の PMDA 内部及びその出身者のみでこのような人材育成が可能であるか疑問である。薬害肝炎検証委員会の「最終提言」が示すとおり、大学・大学院等の教育機関において「正規の」教育を受けた薬剤疫学専門家を育成することが必要である。したがって、科学性が必要とされる医薬品等の安全対策に関する行政の意思決定においては、現状のような専門協議という形態ではなく、より積極的に外部専門家を活用する体制を構築することが肝要ではないか。

日本の行政組織の意思決定におけるアカデミアの活用形態は、公共に開かれた Adversarial なアメリカ型でもなく、イギリスのような学問の自治を尊重しつつ信託する Patronage 型でもない、閉じた空間での合意形成（Consensual）という、透明性の確保には程遠い状況である。

7. PMDA の組織形態および業務のあり方に関する疑問

ヒアリングにもとづき、以下の点について疑問が出された。

1) 疫学専門家の組織上の位置づけ

PMDA 内の疫学専門家が審査部門や安全対策部門の業務にどのように関与しているのか

疑問である。疫学課という課があるが、審査部門や安全対策部門とは独立したレギュラトリーサイエンス部門に紐づく組織構成になっている。審査部門、安全対策部門、MID-NET 運営などの部署の各々に、しかるべき数の（薬剤）疫学専門家が配置されるべきではないか。

また、安全部門、審査部門、MID-NET 運営などの業務は、部門間でどのように連携して行われているのか疑問である。疫学専門家活用の観点から組織体制を見直す必要があるのではないか。

2) MID-NET の運営と医薬品等の承認を同じ組織が行うことの問題点

行政機関として適合性の審査を担う PMDA の信頼性保証部門と、MID-NET データベース事業者という立場を担う PMDA の MID-NET 運営課が、同じ PMDA の中にあることに懸念はないか。PMDA の MID-NET 運営課が管理・運営する MID-NET を使用する製造販売後調査では、企業はその利用に際し GPSP への適合を確認する責務があり、それは PMDA の MID-NET 運営課への査察という形で行われる。その一方で、PMDA の MID-NET 運営課が提供したデータによって製薬企業が実施した製造販売後調査に対し、PMDA の信頼性保証部門が GPSP への適合性を審査し「承認する」。これらが同じ組織内にあるという点が不可解であり、ある種の利益誘導になる可能性は否定できないと考える。

3) 副作用シグナルの検出・強化・検証に至るプロセス

安全対策部での副作用報告 DB の活用においては、副作用シグナルの検出・強化・検証のプロセスを効率的に実行する観点から、改善の余地があるのではないか。具体的には、以下の点について検討が必要ではないか。特に、CIOMS VI ワーキンググループ報告書「臨床試験からの安全性情報の取り扱い」以降、個別症例による質的な因果関係判定は迅速報告の必要性判断のため、臨床研究による集積データによる量的評価は安全性中核情報および製品ラベルにおける因果関係判定に用いられるべきとする、世界的に共通な判断基準に立脚した安全管理情報の評価を実践すべきであろう。

①副作用シグナルの検出：欧米の規制当局では、膨大な副作用報告から優先的に検討すべき副作用シグナルをデータマイニングの手法を用いて検出することが行われている。わが国でも、副作用報告 DB からシグナル検出を行うことができる物理的なシステムは導入されているものの、欧米のような形での活用を行う体制・運用には至っておらず、従前の個別症例評価に依拠しているようである。シグナル検出体制を見直す必要があるのではないか。

②副作用シグナルの強化：シグナル検出後の、副作用報告 DB を用いた副作用報告の症例集積研究（副作用の好発時期や患者背景などの分析）などを、よりシステムティックに行うことができるのではないか。

③副作用シグナルの検証：副作用報告 DB を用いて検出・強化された副作用シグナルを検証するため、定量的な因果関係の評価を目的とした MID-NET や NDB を用いた調査を PMDA 自らが計画・実施する、あるいは企業に計画・実施を指導するといったことは既に一部実施されているが、より迅速かつ積極的な実施が可能となるようにすべきではないか。

以上