

市販後安全対策提案の方向性について 製薬業界意見

検討会構成員 柏谷祐司
日本製薬工業協会薬事委員会委員長

検討事項の概要

開発促進

- **希少疾病用医薬品の指定のあり方**
 - 日本の希少疾病用医薬品の指定時期が欧米よりも遅く、指定数が少ない現状を踏まえ、開発の早期段階で広範に指定できるよう、運用の見直しを検討
- **小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方**
 - 製薬企業に小児用医薬品の開発を促すため、成人用を開発する段階で、製薬企業に小児用医薬品の開発計画の策定を促すための方策を検討

臨床試験

- **我が国の承認審査における日本人データの必要性の整理**
 - 海外で早期の臨床試験が実施された薬剤について、第3相試験等の国際共同治験の段階から日本が参加する場合における日本人の安全性の確認の考え方を整理（第I相試験の要否を含む。）
 - 希少疾患等に用いる薬剤であって、外国においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における薬事承認の考え方を整理
- **治験の更なる効率化（エコシステム）の導入**
 - 日本での治験実施が高コストである現状を踏まえ、GCPの観点から更なる効率化に寄与する運用の見直しを検討

市販後安全対策

- **製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方**
 - 新薬の製造販売後に行われる安全性監視活動として、多くの場合、使用成績調査（全例調査を含む。）が行われているが、製薬企業の実施負担が大きいとの指摘も踏まえ、製造販売後の情報収集のあり方について検討
- **薬事制度におけるリアルワールドデータの活用のあり方**
 - リアルワールドデータの利活用に向けた環境整備が進みつつある現状を踏まえ、その薬事制度における活用のあり方について検討

品質

- **医薬品の製造方法に係る薬事審査等のあり方**
 - 医薬品の承認書における製造方法の記載や変更管理のあり方について、国際整合性も考慮しつつ検討

情報発信

- **我が国の薬事制度に関する海外への情報発信**
 - 海外ベンチャー企業が日本での開発を行わない背景の一つとして、日本の薬事制度に関する理解不足や誤解がある背景を踏まえ、海外への情報発信のあり方について検討

使用成績調査の制度的な背景・果たしてきた役割

- 再審査申請資料の中心資料として（追加の安全性監視活動）
- 承認時の有効性、安全性、（品質）を再度確認する再審査制度の下で、昭和54年（1979年）の制度開始以来、10000例の使用成績調査に始まり、GPMSPの施行、3000例調査、GPSPの施行、また、2000年以降は適切な症例数の設定に基づき実施され、使用成績調査は時代と状況に応じてやり方と品質の向上を図ってきました。
- 使用成績調査により市販後で承認時の有効性と安全性が確認され、治験と異なる様々な使用実態でも患者（国民）が安心して承認された薬剤にて治療され続けることができたことは、再審査制度の下で使用成績調査が機能してきたことによるものと考えます。
- 自発報告の補完（通常の安全性監視活動の強化）
- 使用成績調査は、昭和54年（1979年）当時は、自発報告を補完する目的で導入されたことが報告されています。
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11980256/>

使用成績調査の制度的な背景・果たしてきた役割

- 通常の安全性監視活動の強化としての使用成績調査（現状）
- 副作用報告制度は、企業報告義務化や市販直後調査制度（2001年）等の制度強化を含め、その副作用報告数推移からも、確実に定着している状況と考えます。そのため、**自発報告を補完する目的での使用成績調査の必要性は少なくなっている。**
- また、医師の働き方改革の制度導入、技術革新等に鑑み、より適切な、より充実した市販後の情報収集及び評価を考えた場合に、通常の安全性監視・使用成績調査のあり方は継続的に見直す必要がある。
- 結果として、効果的なPV/PMS環境を日本に構築することがドラッグラグ・ロス問題にも貢献するものとする。



水準	長時間労働が必要な理由	年の上限時間
A水準	（臨時的に長時間労働が必要な場合の原則的な水準）	960時間
連携 B水準	地域医療の確保のため、派遣先の労働時間を通算すると長時間労働となるため	1,860時間 (各院では960時間)
B水準	地域医療の確保のため	1,860時間
C-1水準	臨床研修・専攻医の研修のため	1,860時間
C-2水準	高度な技能の修得のため	1,860時間

全ての勤務医に対して、**原則的に適用される**

A水準



時間外・休日労働時間の上限：

年間 **960** 時間

※複数の医療機関で勤務する場合は、労働時間を通算して計算する必要があります。
※※月100時間未満の上限もあります（面接指導の実施による例外あり）。

市販直後調査の役割：ブルーレター事例を参考に

2013年から現在までに発出された安全性速報（ブルーレター）は、多くが販売開始早期に発出されており、かつ市販直後調査中に得られた情報によって、リスク分類を潜在的リスクから特定されたリスクへ変更した事例、製販後調査の目的を変更した事例も見られた。

製品名	ブルーレター 発出日	市販直後調査開始日 (販売開始から6ヶ月間実施)	製造販売後調査実施期間	レター内容
ジョイクル関節注30mg*	2021年6月	2021年5月19日	販売開始9ヶ月後から5年間	ショック、アナフィラキシー
ページニオ錠50mg、100mg、 150mg**	2019年5月	2018年11月30日	販売開始後、データの集積状況 により最大5年間（製販後デー タベース調査の対象期間）	重篤な間質性肺疾患
ラミクタール錠小児用2mg、5mg、ラミク タール錠25mg、100mg	2015年2月	2008年12月12日 2011年7月1日 2015年9月24日 (適応追加毎に実施)	2009年1月-2015年9月 2011年10月-2014年11月 2014年10月-2016年4月 2015年10月-2019年6月	重篤な皮膚障害
ソブリアードカプセル100mg	2014年10月	2013年12月6日	販売開始から4年1ヶ月	高ビリルビン血症
ゼプリオン水懸筋注25mg、50mg、 75mg、100mg、150mg シリンジ***	2014年4月	2013年11月19日	2014年1月-2017年12月	死亡症例
ヤーズ配合錠	2014年1月	2010年11月16日	2011年5月-2017年12月	血栓症
ケアラム錠 25mg/コルベット錠 25mg	2013年5月	2012年9月12日	2012年9月-2015年11月	ワルファリンとの相互作用 が疑われる重篤な出血

* J-RMPの重要な特定されたリスクとした理由として、「製造販売承認取得以降、2021年5月28日までの間に、因果関係は不明であるものの死亡例1例を含む重篤なショック、アナフィラキシーの症例が10例報告されていることから、ブルーレターの配布を行った」と記載されている

** J-RMPの重要な特定されたリスクとした理由として、「製造販売後（2019年5月14日時点）において、死亡例3例を含む間質性肺疾患の重篤な症例が14例報告された」と記載されている

*** J-RMPの重要な潜在的リスクとした理由として、「国内市販直後調査期間中には原因不明の死亡が報告されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した」と記載されている 5/15

医薬品の曝露から短期間で発現する事象と長期観察での評価が必要となる事象

承認

通常的安全性監視

自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行

市販直後調査（6か月）

最初の2カ月は概ね2週間に1回、その後は1カ月以内に1回の頻度で製造販売業者から医療機関へ説明及び協力依頼を実施

短期間で発現する安全性検討事項は市販直後調査と通常的安全性監視で収集可能

事象例

- アナフィラキシーショック
- 重度の下痢
- 骨髄抑制
- 血液障害
- 感染症
- 肝障害, 腎障害
- 心筋炎
- 間質性肺炎
- 筋炎・横紋筋融解症
- 内分泌障害
- 等

医薬品曝露から短期間で発現するため医薬品との因果がわかりやすい

医薬品との因果評価に長期間の観察が必要な事象は通常と直後調査では評価が難しい

事象例

- 心不全等の心血管イベント
- 悪性腫瘍
- 死亡
- 追加の安全性監視の対象となる事象の候補になる
- 評価に時間がかかるため**国際的に**評価することが必要

使用成績調査の制度的な背景・果たしてきた役割

● 追加の安全性監視活動としての使用成績調査（現状）

● 日本では、追加の安全性監視活動を行う安全性検討事項が欧米に比べて多い

● 欧米は検討課題が明確になっているのに対し、日本は情報収集が主体となっている

一般名	EMA RMP	FDA PMR/PMC	Japan RMP
ベオビュ	なし	なし	特定使用成績調査（眼内炎症、眼内炎、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離及び網膜裂孔、網膜動脈塞栓症、眼以外の動脈血栓塞栓症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞）
セミプリマブ	なし	なし	特定使用成績調査（Infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿管管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、肺炎、ぶどう膜炎）
ホスタマチニブ	なし	なし	特定使用成績調査（全例調査）（長期投与時の安全性（重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症）及び有効性）
ボラツズマブ ヘドテン	Phase Ib/IIの2試験の完了データ提出	PIb/IIの2試験の完了データ提出	一般使用成績調査（全例調査） 骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、感染症、Infusion reaction、重要な潜在的リスク：進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害）
レレバクタム水和物/イミベネム水和物/シラスタンナトリウム	なし	小児開発要請：単群試験とRCT	5年間のサーベイランス調査 一般使用成績調査（全例調査）（中枢神経症状、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、「重篤な肝障害」、「気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群」、「重篤な血液障害」、「重篤な腎障害」、「偽膜性大腸炎」及び「血栓性静脈炎」） ・日本人患者における有効性
ラブリズマブ	安全性評価（レジストリ活用）	PIIIの完了データの提出	特定使用成績調査（全例調査）（発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型型溶血性尿毒症症候群、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防）
オシロドロスタット	長期投与における安全性	PIIIの完了データの提出	特定使用成績調査（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報に該当する事象）
ギルテリチニブ	専門医師への調査	PK試験	一般使用成績調査（全例調査）（PRES、QT 間隔延長、心不全、心膜炎及び
アパトロンボバグ	特定集団での安全性評価（2試験）	統合解析の提出	製造販売後データベース調査（血栓症/血栓塞栓症、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における安全性、再投与時の安全性）
ロモズマブ	リスク最小化活動のアドヒアランス評価	2つの観察研究（重篤な心疾患リスク、重篤な感染症リスク）	CV評価の観察研究のためのフィジビリティ調査 製造販売後データベース調査2つ（低カルシウム血症、腎機能障害患者）（重篤な心血管系事象、腎機能障害患者）
リサンキズマブ	妊産婦のアウトカム評価	長期前向きコホート研究	妊産婦評価 比較観察研究（アウトカム：悪性腫瘍） 製造販売後データベース調査（他の生物学的製剤との重篤な感染症発現率を比較）
フレマネズマブ	妊産婦のアウトカム評価	長期投与における安全性	妊産婦のアウトカム評価2試験 小児のRCT試験 特定使用成績調査（心血管系事象、長期投与における安全性）
シボニモド	妊産婦のアウトカム評価/リスク最小化活動評価	長期継続試験	重篤なリスク評価（肺毒性）+妊産婦への曝露評価 小児開発要請：単群試験とRCT 特定使用成績調査（全例調査）（リンパ球数減少、感染症、投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）、QT延長、黄斑浮腫、血栓塞栓症、悪性腫瘍、可逆性白質脳症候群重要、他の疾患修飾薬からの切替後の安全性及び有効性）
ダコミチニブ	観察研究（使用実態/アウトカム）	PK試験	特定使用成績調査（間質性肺炎患のリスク要因の検討）
ツロクトコグアルファベゴ	長期安全性（レジストリ活用）	長期投与における安全性	一般使用成績調査（インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー、不適切な試薬を用いた血液凝固第 VIII 因子活性測定に起因する過量投与）
ベグバリアーゼ	妊産婦の評価+安全性の観察研究	炎症関連の検査値についての研究	妊産婦評価+観察研究（長期安全性、免疫介在反応） 免疫寛容導入レジメンの試験 特定使用成績調査（アナフィラキシーを含む過敏反応、低フェニルアラニン血症間節痛、注射部位反応、免疫複合体疾患等の免疫複合体存在性の終末器障害、胚・胎児毒性、PEG を含有する注射剤と併用した際の過敏反応の増加、重要な不足情報：長期投与時の安全）
ウバダシチニブ	長期投与における安全性	MACEの評価対照あり観察研究	長期投与における安全性 小児開発要請：単群試験とRCT 特定使用成績調査（長期安全性、小児）
ラロトレクチニブ	安全性評価（レジストリ活用）	小児の臨床試験	PK 試験 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍、CV、重篤感染症）
アンデキサネット アルファ	小児患者のPK試験	PIIIb/IV相試験（血栓症および血栓塞栓症リスク）	P IV試験 特定使用成績調査（血栓性事象、Infusion reaction、再出血）
ロラチニブ	有効性評価の臨床試験	肝障害患者の臨床試験+PIII完了データ提出	PK 試験 RCT試験の実施+PIII完了データ提出 特定使用成績調査（中枢神経系障害、CYP3A4 誘導剤との併用時） PIII完了データ提出

追加の安全性監視がない	試験の最終結果の提出等
非臨床、薬物動態、その他の観察研究（部分集団/特定のアウトカム）	
介入なし：観察研究を実施（単群）	
介入なし：観察研究を実施（対照群あり）	
介入あり：CT（単群）	
介入あり：CT（対照群あり）	

PMR:Post Marketing Requirement, PMC:Post Marketing Commitment

※EUでの2019年の新規承認品目（後発品を・バイオシミュラー除く）で米国及び日本でも承認されている品目から、主な製造販売後調査・試験の内容を記載しカテゴリ毎に分類した。

欧米は検討課題が明確になっているのに対し、日本は情報収集が主体となっている

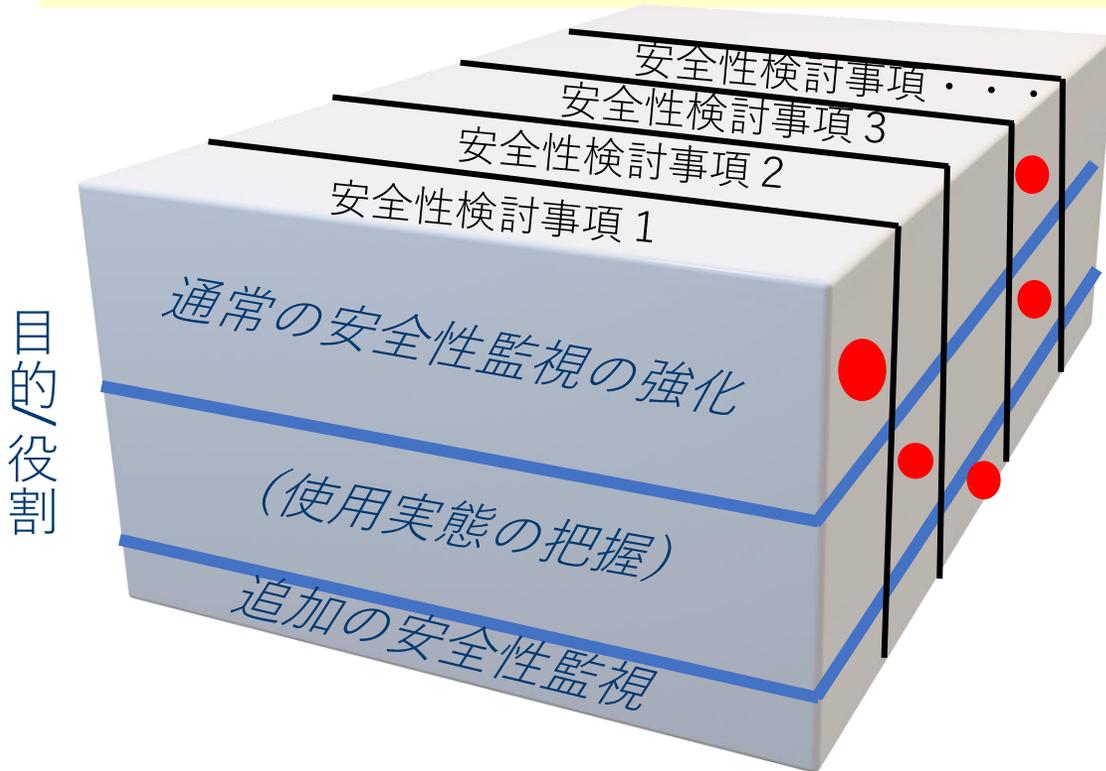
1. アンデキサネット アルファ（直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤）



重要な懸念事項	追加の安全性活動のリーザークエスチョン
重要な特定されたリスク：血栓性事象、Infusion reaction 重要な潜在的リスク：再出血	一般使用成績調査 目的：本剤を投与された患者を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する 情報を収集する 。 調査予定症例数：本剤が投与された患者全症例（安全性解析対象として必要な症例数：300例）
（有効性の検討）	目的：DOAC投与後の頭蓋内出血患者における本剤の 止血効果の検討 ANNEXA-I (18-513) 試験 経口第Xa因子阻害薬投与中の急性頭蓋内出血におけるANDEXXAの第4相無作為化試験。この非盲検無作為化試験には、無作為化の15時間前までにリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンによる治療後に急性頭蓋内出血を発症した少なくとも440人の成人患者を組み入れる。
重要な特定されたリスク：血栓性事象、抗体産生 重要な潜在的リスク：再出血 不足情報：小児での使用	ANNEXA-4 (14-505) 目的：FXa活性と止血効果との相関を確認し、 血栓症および血栓塞栓症のリスクを明らかにする 。 ANNEXA-I (18-513) 目的：バイオマーカー（抗FXa活性）と止血効果との相関を立証し、 血栓症や血栓塞栓症のリスクを明らかにする 。アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンを服用している頭蓋内出血（ICH）患者を対象に、標準治療に対するアンデキサネットの効果を検討する。 PK/PDモデリング 目的過去に組み入れられた全データ（11-501、12-502、14-503、14-504、14-506試験）に加え、新たに16-512試験（第2世代アンデキサネットと第1世代アンデキサネットのPK/PD試験）、16-508試験（日本人を対象としたアンデキサネットのPK/PD試験）、14-505試験（ANNEXA-4）のデータを組み入れ、 PK/PDモデルを提出 する。 小児用プロトコール 試験の目的 エノキサパリンを服用している小児患者を対象に、アンデキサネットの 薬物動態、薬力学、安全性および忍容性を評価 する。

使用成績調査の課題

現状は、1つの使用成績調査（コホート研究）で複数の安全性検討事項、複数の調査目的を盛り込み実施している。



使用成績調査

参考：

E2Eガイドラインでの医薬品安全性監視方法

受動的サーベイランス（自発報告、症例集積検討）

自発報告の強化（市販直後調査）

積極的サーベイランス（拠点医療機関、薬剤イベントモニタリング、**登録制度**）

比較観察研究（**横断研究**、症例対照研究、コホート研究）

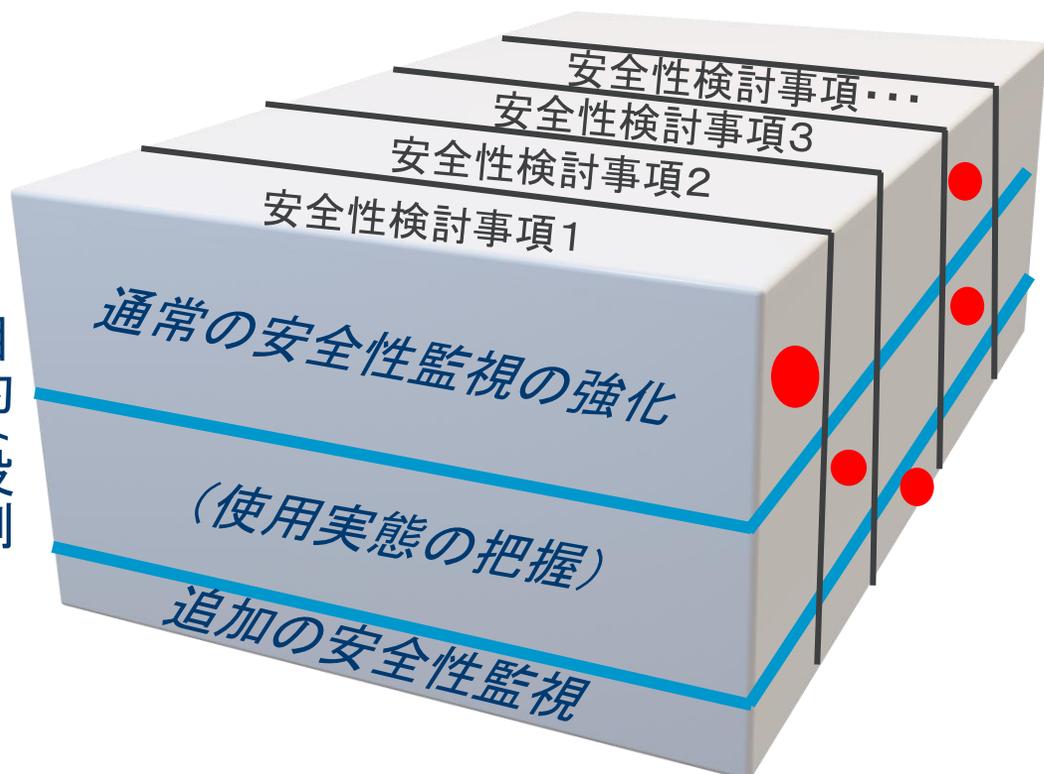
標的臨床研究（PK試験等）

記述的研究（疾病の自然史、医薬品使用実態研究）

赤字：RWDの活用が期待される研究

目指す将来像

現状



使用成績調査

対象となる安全性検討事項の見直し

ベネフィットリスクバランスに影響する重要なリスクに限定

将来



現行の使用成績調査から脱却するには、

既存の調査目的を分解し、E2E「医薬品安全性監視」の方法から適切に対応策を割り当て、各安全性検討事項に対して適切なリスク監視を行う方法へ転換が必要。その結果、医療機関の負担軽減が期待される。

【提案】 使用成績調査が果たしてきた役割に応じた適切な安全性監視活動を選択する

現状	今後
<p>使用成績調査は「追加の安全性監視活動」「通常の安全性監視活動の強化」の2つの役割を果たしてきた。一方で..：</p> <ul style="list-style-type: none"> 「追加の安全性監視活動」：明確な検討事項（リサーチクエスチョン：RQ）が設定されないまま実施されている。また、複数のリスクを対象とすることが求められるため、結果として網羅的にカバー可能な使用成績調査に偏っている可能性がある。 「通常の安全性監視活動の強化」：市販直後調査制度の導入などを通じ、情報収集を担う副作用報告制度は定着している。 	<ul style="list-style-type: none"> 「通常の医薬品安全性監視活動（自発報告等）」で収集される副作用等をもとに安全性検討事項を分析し、安全対策を実施【これが主軸】 これまで収集してきた<u>短期間で発現する安全性検討事項</u>に対しては、<u>市販直後調査</u>により「通常の安全性監視活動の強化」として情報収集 承認審査時に設定する「追加の医薬品安全監視活動」は、<u>長期間の観察を通じてはじめて評価できるベネフィットリスクバランスに影響する重要なリスク</u>が存在する場合に実施する <ul style="list-style-type: none"> 「追加の医薬品安全監視活動」におけるリスク評価に際しては、明確なリサーチクエスチョンに対し、日本人データに拘らず、海外の研究も活用する

通常の安全性監視

自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行

市販直後調査（6か月）

最初の2カ月は概ね2週間に1回、その後は1カ月以内に1回の頻度で製造販売業者から医療機関へ説明及び協力依頼を実施

追加の安全性監視

通常の安全性監視や市販直後調査で対処が難しい、長期間の観察を通じてはじめて評価できるベネフィットリスクバランスに影響する重要なリスクに対して、適切な活動を選択し実施

検討事項の概要

開発促進

- **希少疾病用医薬品の指定のあり方**
 - 日本の希少疾病用医薬品の指定時期が欧米よりも遅く、指定数が少ない現状を踏まえ、開発の早期段階で広範に指定できるよう、運用の見直しを検討
- **小児用医薬品の開発促進に資する薬事審査等のあり方**
 - 製薬企業に小児用医薬品の開発を促すため、成人用を開発する段階で、製薬企業に小児用医薬品の開発計画の策定を促すための方策を検討

臨床試験

- **我が国の承認審査における日本人データの必要性の整理**
 - 海外で早期の臨床試験が実施された薬剤について、第3相試験等の国際共同治験の段階から日本が参加する場合における日本人の安全性の確認の考え方を整理（第I相試験の要否を含む。）
 - 希少疾患等に用いる薬剤であって、外国においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における薬事承認の考え方を整理
- **治験の更なる効率化（エコシステム）の導入**
 - 日本での治験実施が高コストである現状を踏まえ、GCPの観点から更なる効率化に寄与する運用の見直しを検討

市販後安全対策

- **製造販売後に実施する使用成績調査等のあり方**
 - 新薬の製造販売後に行われる安全性監視活動として、多くの場合、使用成績調査（全例調査を含む。）が行われているが、製薬企業の実施負担が大きいとの指摘も踏まえ、製造販売後の情報収集のあり方について検討
- **薬事制度におけるリアルワールドデータの活用のあり方**
 - リアルワールドデータの利活用に向けた環境整備が進みつつある現状を踏まえ、その薬事制度における活用のあり方について検討

品質

- **医薬品の製造方法に係る薬事審査等のあり方**
 - 医薬品の承認書における製造方法の記載や変更管理のあり方について、国際整合性も考慮しつつ検討

情報発信

- **我が国の薬事制度に関する海外への情報発信**
 - 海外ベンチャー企業が日本での開発を行わない背景の一つとして、日本の薬事制度に関する理解不足や誤解がある背景を踏まえ、海外への情報発信のあり方について検討

RWD活用：非常に重要であり推進すべきであるが現時点で万能ではない

日本の医療情報DBの課題

日本の医療情報DBは2030年に向け充実するよう進行中であり、現時点ではまだ課題がある

- 医療機関を情報源とするDBは他院の情報と連結できず、1つの医療機関の記録のみ追跡ができる
 - 他院で重要な副作用の診療をした記録を評価できない（急性心不全で他院に入院した場合など）
- 保険者を情報源とするDBはすべての医療機関で受診したレセプト情報を評価できるが、保険者が変わると追跡できない
 - 定年退職、後期高齢保険制度に伴い高齢の重要な節目で追跡ができなくなる

RWD活用のあり方

有用な活用場面

- 使用実態の把握（日本での曝露人年の把握、併用禁忌薬剤との併用状況、禁忌や警告が行われている患者での使用実態等）
- 適応対象患者での副作用の背景発現率

活用に際し十分な検討が必要な場面

- 対照群を設定し因果推論を行う観察研究
 - 特に、研究途中でリスク最小化活動を実施すると安全対策が行われるため、因果推論は困難になる
 - この場合は、リスク最小化活動が重要であり、最小化活動を実施した時点で因果推論の研究課題自体を見直す必要がある。
 - 日本はRMPに記載した調査は最後まで実施することが求められる傾向があり、RMPの柔軟な運用が必要である

全例調査：追加の安全性監視活動の議論結果を踏まえて今後議論していきたい

全例調査の課題

広く事象を収集できること、調査目的に応じて収集する項目の設定が可能であり、多施設から統一した方法により医療情報の収集ができる。一方で：

- リサーチクエスチョンが明確ではなく、“承認時の日本人データが少ない”等の理由のみで、追加の安全性監視活動として全例調査の実施が指示されている現状がある。
- 全例調査は終了までに数年間を要し、期待されている“医療現場への早期の安全性・有効性の情報提供”には繋がっていない。
- 全例調査における企業、医療機関の負担が大きいとの指摘がある。

全例調査のあり方

- “承認時の日本人データが少ない”等状況に対しては、市販直後調査、通常の安全性監視活動で安全性情報を集積検討し、ベネフィットリスクバランスに影響する重要な懸念事項がある場合に、追加の安全性監視活動の実施を検討する。
- 自発報告の強化として、EUの事例を参考に、添付文書に自発報告促進を記載することも一案である。

In the European Union (EU), medicines that are being monitored particularly closely by regulatory authorities are labelled with a black inverted triangle (▼) in the product information. These medicines are described as being under 'additional monitoring'. The European Medicines Agency (EMA) maintains a list of all medicines that are under additional monitoring in the EU.

(<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring#what-the-black-triangle-means-section>)

- 協力可能な医療機関での投与全例を調査等のデザイン上の工夫を検討する余地もある。