

日本及び海外における再生医療等製品の市販後安全対策に係る制度についての調査

研究分担者:花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨:

「再生医療等製品」は現在、約 20 品目が製造販売承認され、多様なモダリティが含まれていることから、市販後安全対策についても妥当性を改めて検証する時期に来ている。医薬品の市販後安全対策では RMP が活用されており、再生医療等製品にも適用できる可能性がある。そこで、我が国の施策の参考となる情報を得ることを目的として、日本の再生医療等製品に相当する海外の製品の市販後安全対策の現状について、令和 6 年度は、安全性監視活動(不具合報告等制度)を調査した。その結果、米国及び EU では医薬品と同様の有害事象報告システムを用いて生物製剤の市販後安全性監視を行っていた。また、米国では生物製剤としての性質に配慮した情報収集(ロットごとの流通の報告、逸脱の報告、血液成分による致死例の報告)を追加で行っており、豪州では公衆衛生に対する重大な脅威を 48 時間以内に報告する規定を設けていた。これらの情報は、我が国の再生医療等製品の市販後安全対策に資すると考えられる。

研究協力者

青木良子 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 主任研究官

品医薬品局(FDA)及びオーストラリア薬品・医薬品行政局(TGA)]が公式ウェブサイトを通して公開している情報に基づき、調査を実施した。日本の再生医療等製品に相当する製品の市販後安全対策、特に不具合等報告制度に関する情報を収集し、日本語に翻訳した上で、日本と海外の制度を比較した。

A. 研究目的

再生医療等製品の市販後安全対策を有効で効率的なものにするため、海外で、日本の再生医療等製品に相当する製品について実装されている安全対策に関する情報を収集し、医薬品の安全対策との違いや日本で実施されている施策との違いについて比較・調査する。

令和6年度は、日本で再生医療等製品に相当する製品について、海外(米国/EU)における市販後安全対策に係る制度、特に不具合等報告制度について調査した。

B. 研究方法

海外規制機関[欧州医薬品庁(EMA)、米国食

C. 結果

i) 日本の再生医療等製品に相当する製品の海外での呼び名と管轄部局

米国では、日本の再生医療等製品に相当する製品は、主に **Biologics** (生物製剤)と呼ばれ、**CBER** が管轄し、医療機器とみなされるもの(細胞シート製品 等)については **CDRH** が管轄となる。また、**Drug** (医薬品)とみなされ、**CDER** 管轄となるものもある(遺伝子治療製品 等)。

一方、EU では、日本の再生医療等製品に相

当する製品はほぼすべて Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP: 先端医療医薬品) と呼ばれ、医薬品 (Medicines) と同じ市販後安全対策や安全性監視の規制下にある。

ii) 米国における Biologics (生物製剤) の不具合等報告制度

ii -1) Biologics (生物製剤) の報告要件^{1), 2), 3)}

Biologics の報告要件は、2024 年 8 月 24 日発行の連邦規則 21 CFR 600.80 に規定されている。不具合 (有害事象) が未知であるか既知であるか、重篤か非重篤かに応じて報告期限や報告形式が異なる。未知・重篤症例は情報取得後 15 日以内の報告が義務付けられている。報告形式は、FDA3500A, VAERS (ワクチンの場合)、CIOMS I (海外の有害事象を報告するための FDA3500A の代替手段、国際的に標準化された形式) のいずれかを用いる。それ以外 (未知・非重篤、既知・重篤、既知・非重篤) の場合は、定期安全性報告 (PAER, PSUR, PBRER) による報告を行う。(図1-1)

ii -2) Drugs (医薬品) ではなく Biologics (生物製剤) だけに当てはまる報告要件^{4), 5)}

Biologics について、ワクチンに特化した報告形式 (VAERS) があること、Lot Distribution Report (ロット流通報告) を求められること、Biological Product Deviation Reports (生物製剤逸脱報告) の提出要件があること、血液成分に特化した報告ルールがあることが医薬品とは異なる。(図1-2)

ii -3) “Unexpected” (予期しない、未知) の定義⁶⁾ 連邦規則 21 CFR 310.305(b), 314.80(a), および 600.80(a) に “Unexpected” の定義があり、「添付文書 (labeling) に記載されていない有害事象」を意味する。(図1-3)

iii) EU における Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP: 先端医療医薬品) の不具合等報告

EU において、ATMP は Medicines (医薬品) と同じ有害事象報告制度の対象である。日米欧の医薬品の副作用等報告制度については後述する。

iv) 米国と EU の定期安全性報告の種類

米国では、未知・非重篤、既知・重篤、既知・非重篤の有害事象については定期安全性報告により報告を行う。定期安全性報告には、国内基準の形式として PADER (医薬品のみ)、PAER (医薬品及び生物製剤) がある。また、国際基準の PSUR (ICH E2C (R1) 準拠) 及び PBRER (ICH E2C (R2) 準拠) の形式で作成して提出することもできる。

EU では、国際基準の ICH 基準を採用している。EU の法令では定期安全性報告の呼称を PSUR で統一しているが、実際には PSUR 及び PBRER で提出することが可能である。(図2)

v) 豪州における生物製剤 (biologics) の不具合等報告制度

v -1) 豪州における biologics の報告要件⁷⁾

豪州の biologics の報告要件は、特に報告期限に関して米国や EU と異なる特徴がみられる。公衆衛生に対する重大な脅威 (Serious threat to public health) とみなされる有害事象が発生した場合は 48 時間以内に報告、豪州国内で重篤有害事象が発生した場合は 10 日以内に報告、重篤に近い有害事象が発生した場合は 30 日以内に報告することが規定されている。また、国外で発生した有害事象 (重篤、重篤に近い、非重篤) については個別に報告する必要はないが、有害事象の記録は保管しておき、要請があれば TGA に報告すること、必要と考えられる場合は PSUR での報告を検討すること、グローバル有害事象の分析にはこれらの国外の報告を含めることが求められている。(図3-1)

v -2) 公衆衛生に対する重大な脅威 (Serious

threat to public health)の定義⁸⁾

Biologics に関連する公衆衛生に対する重大な脅威とは、有害事象がその biologics のベネフィット・リスクバランスまたは全体的な安全性プロファイルに変化をもたらす場合である。公衆衛生に対する重大な脅威の「公衆衛生」という語は、集団に対するリスク(伝染病など)を意味するのではなく、同じドナー由来の生物学的製剤による治療を受ける個々のレシピエントにおける有害事象のリスクを意味している。(図 3-2)

vi) 米国及び EU における市販後医薬品の副作用等情報収集及び評価のシステム(日本の再生医療等製品に相当する製品との比較)

過去に我々が、令和 4 年 3 月 18 日開催の第 7 回医薬品等行政評価・監視委員会にて報告した調査資料を用いて、米国および EU で生物製剤と医薬品とで報告要件等に違いがあるか調査した。米国では未知・重篤を 15 日以内に報告、それ以外は定期安全性報告に含めて報告することは医薬品と生物製剤で同じであった。EU は、医薬品の有害事象について、未知か既知かにかかわらず、重篤症例を 15 日以内に報告、非重篤症例を 90 日以内に報告することと規定しており、これは ATMP についても同じ扱いであった。(参考情報)

D. 考察

日本の再生医療等製品に相当する製品の市販後安全対策のうち、特に不具合等報告制度について、米国、EU、豪州の情報を収集し、内容を比較した。米国では Drugs と Biologics について、未知・重篤は 15 日以内に報告、それ以外は定期安全性報告に含めて報告、と同じ基準を用いていた。また、未知・重篤の報告期限は国内症例であるか国外症例であるかにかかわらず同じとしていた。一方で、Biologics 製品の特徴を考慮した報告要件(ワクチンに特化した報告様式、製品の流通だけでなく、製品ロットの流通の報告、逸脱に

関する報告、血液成分に特化したルール(致死例は発生後 7 日以内に報告))を設けていた。EU は ATMP を Medicines と同じ報告要件に従うよう定めており、生物製剤であることによる特別な報告ルール等は設けていなかった。豪州は、公衆衛生に対する重大な脅威とみなされる事象を 48 時間以内に報告すること、国内の重篤有害事象を 10 日以内(または重篤に近い有害事象を 30 日以内)に報告する一方で、国外の有害事象は報告義務を課さないなど、米国とは違いがみられた。米国と EU において、医薬品と生物製剤で同じ不具合等報告制度(報告期限等)を用いていることが明らかになったことから、我が国においても医薬品に対して用いている市販後安全対策を再生医療等製品に適用できることが期待される。

E. 結論

米国、EU、豪州を対象に、日本の再生医療等製品に相当する製品の不具合等報告制度を調査した結果、国によって生物製剤としての特徴に応じた情報収集を行っていることが明らかとなった(ロットごとの流通報告、逸脱報告、血液成分による致死例は早期に報告、公衆衛生に対する重大な脅威は緊急に報告等)。一方で、特に米国や EU では医薬品と同じ有害事象報告システムを生物製剤についても用いており、医薬品で有効な市販後安全性監視が再生医療等製品にも有効であることが考えられる。

F. 参考文献

- 1) 連邦規則 21 CFR 314.80 - Postmarketing reporting of adverse drug experiences
<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-B/section-314.80>
- 2) 42 USC 262_ Regulation of biological products
<https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=%28>

title%3A42+section%3A262+edition%3Aprelim%29

- 3) 連邦規則 21 CFR Part 600 Subpart D --
Reporting of Adverse Experiences
<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-600/subpart-D>
- 4) Reporting Amount of Listed Drugs and
Biological Products Under Section 510(j)(3) of
the FD&C Act Guidance for Industry (2024)
<https://www.fda.gov/media/175933/download>
- 5) Notifying FDA of Fatalities Related to Blood
Collection or Transfusion Guidance for
Industry (updated 2021)
<https://www.fda.gov/media/70676/download>
- 6) 連邦規則 21 CFR Chapter I Subchapter F –
Biologics
<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F>
- 7) Biovigilance responsibilities of sponsors of
biologicals
<https://www.tga.gov.au/resources/guidance/bio-vigilance-responsibilities-sponsors-biologicals>

G. 研究発表

学会発表

なし

論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



1-1. 生物学的製剤の報告要件 21 CFR 600.80 (Code of Federal Regulations, 連邦規則集, 8/27/2024付)

適用範囲: 21 CFR 314.80 は医薬品に適用、21 CFR 600.80 は生物学的製剤に適用される。

未知 / 既知	重篤性	報告と期限	補足	報告の形式	有害事象のレビュー
Unexpected (unknown) defect (国内外問わず)	Serious	Post marketing 15 day "Alert reports" (情報を知ってから15日以内に報告)	15 day alert reportsには、Follow-up reportsの提出が必要になることがある。 (最初の報告の後追加情報がある場合 / FDAから要求がある場合)	FDA3500A (国内外の報告に利用可) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) (ワクチン) CIOMS I (Council for International Organization of Medical Sciences) * 海外の有害事象を報告するためのFDA3500Aの代替手段、標準化された国際形式	生物学的製剤の承認を受けた者に国内外を問わずあらゆる情報源からの有害事象の報告を義務付けている。 21CFR600.80(b) <ul style="list-style-type: none"> 市販後臨床研究 市販後疫学研究 科学文献 (unpublished 含む) Commercial marketing experience (承認後、販売期間中に報告された製品の使用に関する有害事象)
Expected (known) defect	Non-Serious	Periodic reports 15day Alert reports の要件を含める。 (最初の3年は4半期毎、以降年次報告)	Periodic (adverse experience) reportの要件 (21CFR600.80(c)) 報告書の内容 <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の要約 (Narrative summary) と分析 実施された措置の履歴 患者識別コードと副作用の索引 15 day Alert report の分析 (Alert report提出済に限る) その他 (Serious, expected, nonserious adverse experiencesの場合)のICSR 	Periodic reports	<ul style="list-style-type: none"> 承認を受けた製造業者による生物学的製剤のdeviationsの報告を対象としている。配布された製品の安全性 (safety)、純度 (purity)、力価 (potency) に影響を及ぼす可能性のある逸脱の報告が必要。報告書は情報入手 (acquire information) から45日以内に提出しなければならない。製造、試験、加工、包装、ラベリング、保管、保有、流通の過程で生じた逸脱を対象とする。
	Serious	Periodic reports (最初の3年は4半期毎、以降年次報告)	<ul style="list-style-type: none"> その他 (Serious, expected, nonserious adverse experiencesの場合)のICSR 科学的文献、または外国での販売経験から得られた有害事象は適用されないが15 day Alert reportには適用される。 	Periodic reports	<ul style="list-style-type: none"> 21 CFR 1271.350(b) HCT/P, Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products のdeviationsの報告について
	Non-Serious	Periodic reports (最初の3年は4半期毎、以降年次報告)	<ul style="list-style-type: none"> ICH基準 Periodic Safety Update Reports (PSUR) ICH E2C(R1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) <ICH E2C(R2)> 	<ul style="list-style-type: none"> 351 Public Health Service Act (42 U.S.C. 262)米国における生物学的製剤に関する包括的な規制の枠組みを定めており、細胞治療や遺伝子治療を含む生物学的製剤の承認、認可、製造、安全性、有効性、市販後調査などを網羅し、公衆衛生と安全性を確保している。 	
	Non-Serious	Periodic reports (最初の3年は4半期毎、以降年次報告)		<ul style="list-style-type: none"> ICH基準 Periodic Safety Update Reports (PSUR) ICH E2C(R1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) <ICH E2C(R2)> 	



1-2. 医薬品には無く生物学的製剤だけに当てはまる報告要件

- VAERS（ワクチン）による報告形式がある。
- Lot Distribution Reportの提出要件がある。2020年Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security Act (CARES Act) によるFD&C Act改正部分で、FDAの医薬品供給監視と不足防止の取り組みの一部である。

<p>医薬品</p>	<p>Drug Distribution Report (DDR) 医薬品流通報告</p> <p>*適用範囲 National Drug Code (NDC) を持つ、生物学的製剤を含むヒト用医薬品、医療用方剤、ホメオパシー製剤、OTC薬、特定の動物用医薬品等</p>	<p>年1回 (月別にデータを整理)</p>	<p>510(j)(3)FD&C Act 食品医薬品化粧品法</p>	<p>・ 商業的流通の為に製造、調製、propagated、配合、または加工された量を対象とする (manufactured, prepared, propagated, compounded, or processed) ・ 製造量がない場合でも報告 (ゼロと報告) ・ 返品または回収された量を差し引かない</p>	<p>・ 最終包装形態にある医薬品、最終包装形態にない医薬品、原薬を含む</p>
<p>生物学的製剤</p> <p>・ DDR、LDR両方とも報告が必要であるが、条件により、情報の重複利用が可能となる。</p>	<p>Lot Distribution Report (LDR) ロット流通報告</p>	<p>6ヶ月毎</p>	<p>21 CFR 600.81 連邦規則集</p>	<p>・ Biologics License Application (BLA)に基づいて流通した生物学的製剤の数量に関する詳細な情報が含まれる。 ・ fill lot (充填ロット) / label lot (ラベルロット) のうち、かなりの量が返品された場合は、その情報も含める必要がある。</p>	<p>・ FDAは、特定の生物学的製剤（輸血用の血液および血液成分、一部の細胞/遺伝子治療製品など）をDDR要件から免除することを指示している。</p>

Reporting Amount of Listed Drugs and Biological Products Under Section 510(j)(3) of the FD&C Act Guidance for Industry (2024)
<https://www.fda.gov/media/175933/download>

- **Biological Product Deviation Reports (BPDRs)の提出要件がある。**
(配布された製品の安全性(safety)、純度(purity)、または力価(potency)に影響を与える可能性のある逸脱や予期せぬ事象を報告する)
- **Blood Componentsに対するルールがある。**
(採血または輸血施設は、採血または輸血の合併症が致命的であることが確認された場合、「できるだけ早く」FDAに通知し、致死例発生後7日以内にFDAに書面報告を行う。) Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion Guidance for Industry (updated 2021)
<https://www.fda.gov/media/70676/download>



1-3. Drugs and Biologics “Unexpected” (予期しない)定義 21CFR (Code of Federal Regulations, 連邦規則集) 310.305(b)、314.80(a)、および600.80(a)

Unexpected adverse drug experience.

Any adverse drug experience that is not listed in the current labeling for the drug product. This includes events that may be symptomatically and pathophysiologically related to an event listed in the labeling, but differ from the event because of greater severity or specificity.

For example, under this definition, hepatic necrosis would be unexpected (by virtue of greater severity) if the labeling only referred to elevated hepatic enzymes or hepatitis.

Similarly, cerebral thromboembolism and cerebral vasculitis would be unexpected (by virtue of greater specificity) if the labeling only listed cerebral vascular accidents.

“Unexpected,” as used in this definition, refers to an adverse drug experience that has not been previously observed (i.e., included in the labeling) rather than from the perspective of such experience not being anticipated from the pharmacological properties of the pharmaceutical product.

予期せぬ副作用

医薬品の添付文書に記載されていない医薬品有害事象。これには、添付文書に記載されている有害事象と症状的、病態生理学的に関連する可能性があるが、より重篤な、あるいは特異性が高いために、その有害事象とは異なる事象が含まれる。

例えば、この定義のもとでは、肝酵素の上昇や肝炎にのみ言及した添付文書であれば、肝壊死は（より重篤度が高いという理由で）予期せぬものとなる。

同様に、脳血栓症や脳血管炎は、添付文書に脳血管障害のみが記載されていれば、（より高い特異性により）予期せぬものとなる。

この定義における「予期せぬ」とは、医薬品の薬理学的特性から予期されなかったという観点ではなく、過去に観察されなかった（すなわち添付文書に記載されなかった）医薬品有害事象を指す。



2. 米国FDAと欧州EMAのPeriodic Reportsの種類

2024/9/3現在

FDA		EMA
国内基準		
医薬品のみ	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER)	ICH基準を採用
(医薬品と) 生物学的製剤	Periodic Adverse Experience Report(PAER)	
国際基準 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)		
ICH E2C(R1) 旧ガイドライン	Periodic Safety Update Reports(PSUR)	EUの法律用語との一貫性を保つため、呼称を継続して「PSUR」で統一している。 形式と内容の点で、実際的にはPBRERを採用している。
ICH E2C(R2) 新ガイドライン (2012)	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(PBRER)	新ガイドラインへの移行期間であるため、現在も利用可能 (PSUR waiver等)
	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(PBRER)	Periodic Safety Update Reports(PSUR)
	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(PBRER)	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report(PBRER)

3-1. 豪州TGAにおける生物学的製剤の報告要件

Timeframes for reporting



Report type	Timeframe
Serious threat to public health	≤ 48 hours
Serious adverse event (in Australia) 重篤な有害事象 (豪州国内)	≤ 10 calendar days
Near serious adverse event 重篤に近い有害事象	≤ 30 calendar days

海外での有害事象
豪州以外の国 (国外) で発生した**製品の重篤な有害事象**、**重篤に近い有害事象**、**非重篤な有害事象**について、**個別に報告書を提出する必要はない**。ただし、以下のことが求められる。

- 有害事象の記録の保管
- 要請があればTGAに報告書を提出すること。
- 必要な場合、将来のPeriodic Safety Update Reports (PSUR) で報告を検討すること。
- グローバルな有害事象の分析にこの報告を含めること。(include the report in your analyses of global adverse events)

有害事象が生物学的製剤のベネフィット・リスクバランスまたは全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼす場合、**公衆衛生に対する重大な脅威 (serious threat to public health)** としてその情報を報告する必要がある。

	海外販売 - 豪州国内製造製品	豪州国内販売 - 海外製造製品
Sponsor/スポンサー	豪州のスポンサー	豪州国内販売 - 海外製造製品
製造場所	豪州	海外
有害事象に関する情報	海外スポンサーから適時に情報を入手する	海外スポンサーに対して、海 海外スポンサーとのcommercial agreement(商業契約)により、適時に関する情報を適時に提出するよう要請する。
TGAへの報告	海外有害事象の個別症例報告は不要だが、PUSR報告が必要な場合がある	海外有害事象の個別症例報告は不要だが、PUSR報告が必要な場合がある
モニタリング	海外の事象を継続的な製品モニタリングに含める	海外の事象を継続的な製品モニタリングに含める
Serious Threat to Public Health Reporting	製品のベネフィット・リスクプロファイルの変化を示す分析結果をTGAに報告	製品のベネフィット・リスクプロファイルの変化を示す分析結果をTGAに報告
公衆衛生に対する重大な脅威の報告	公衆衛生に対する重大な脅威の報告	公衆衛生に対する重大な脅威の報告
Regulatory Compliance 規制遵守	豪州のスポンサーが、生物学的製剤の安全性監視要件に責任を持つ	豪州のスポンサーが、生物学的製剤の安全性監視要件に責任を持つ

<https://www.tga.gov.au/resources/guidance/biovigilance-responsibilities-sponsors-biologicals/your-reporting-requirements>



3-2. 豪州TGAにおける Serious threat to public health (公衆衛生に対する重大な脅威) 定義

生物学的製剤に関連する公衆衛生に対する重大な脅威は、その製品のベネフィット・リスク評価を変更し、リスクを除去または低減するための措置を必要とする可能性に関する新たな問題が特定された場合に存在するとみなされる。

公衆衛生に対する重大な脅威の「公衆衛生」という用語は、集団に対するリスク（伝染病など）を意味するのではなく、むしろ同じドナーから生物学的製剤を受領した将来の個々のレシピエントにおける有害事象のリスクを意味する。

生物学的製剤のベネフィット・リスク評価を変更する可能性のある安全性の問題には以下が含まれる：

- 予期せぬ(unexpected)、またはこれまで知られていなかった**重篤(previously unknown)**が、または**重篤に近い有害事象(near serious adverse event)**の報告
- 予想される、既知の(expected, known)有害事象の性質、重篤度または頻度の変化
- これまで知られていなかったリスク因子の同定
- ウイルスベクターの再活性化を含む感染症の伝播
- 催奇形性の可能性を示すシグナル
 - 催奇形性影響の可能性を示すシグナルは、臨床的な状況における類似の類例の結果の異常な結果の症例のクラスター又は非臨床データからもたらされる可能性がある。
- 腫瘍原性の可能性を示すシグナル(a signal of possible tumorigenicity)
- 予期せぬ有効性の欠如
- 生物学的製剤に使用される原材料に関する問題
- 生物学的製剤に使用されるdelivery systemに関する問題
- 製品情報等の誤った情報に起因する問題
- 承認された適応症または使用目的以外の使用に関する問題

公衆衛生に対する重大な脅威は、スポンサーがそれを知ってから**48時間以内**にTGAに報告しなければならぬ
(Therapeutic Goods Regulations 1990, Regulation 16AB(a))

参考資料 「市販後における医薬品の副作用情報収集及び評価のシステム」

R4.3.18 第7回医薬品等行政評価・監視委員会にて報告済の資料より抜粋

		米 国	欧 州	日 本
市販後の副作用報告（主に製薬企業からの個別症例安全性報告）				
報告フォーマット	ICH E2B フォーマット	ICH E2B フォーマット	ICH E2B フォーマット	ICH E2B フォーマット
報告対象医薬品	米国内で承認されている医薬品 (国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での有害事象報告を含む)	米国内で承認されている医薬品 (国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での有害事象報告を含む)	欧州経済地域 (EEA) で認可された医薬品 (中央審査方式、非中央審査方式) (EEA域内承認薬と同一の有効成分に関するEEA域外での副作用報告を含む)	日本国内で承認されている医薬品 (国内承認薬と同一の有効成分に関する外国での副作用報告を含む)
報告対象副作用	・ 未知・重篤の有害事象。 ・ ただし、市販後試験からの有害事象は、医薬品との間に合理的な因果関係の可能性があると考えるもののみ個別報告の対象。 ・ 取下げの制度は無し。 ・ 複数症例を含む文献情報は、症例ごとに報告する。	・ 未知・重篤の有害事象：15日以内 (既知・重篤、既知および未知・非重篤は、定期安全性報告として提出)	・ 医薬品と有害事象の間に合理的な因果関係の可能性がある副作用（自発報告は因果関係不明でも報告対象となる）	・ 医薬品等との因果関係が（完全に）否定できない症例であって、重篤な症例。軽微でなく、かつ、添付文書等から予測できない未知の副作用。 ・ 非重篤であることが判明又は因果関係がないと判断された場合、報告対象外となる。
報告期限	・ 未知・重篤の有害事象：15日以内 (既知・重篤、既知および未知・非重篤は、定期安全性報告として提出)	・ 全ての重篤な疑わしい副作用：15日以内 ・ 全ての非重篤な疑わしい副作用：90日以内		・ 未知の副作用（外国の症例も含む）、死亡、承認後2年以内の医薬品の既知・重篤副作用：15日以内 ・ 承認後2年以上の医薬品の既知・重篤副作用：30日以内
症例に関する重複報告の扱い	既知の重篤有害事象も、上記の"15日報告"として提出可能であり、その場合、重複を避けるため定期安全性報告には含まない。	・ 重複報告を回避し、重複が判明した場合には統合処理する。 ・ 文献情報については、医学文献モニタリングリストの対象薬に関して、EMAが重複チェックを行う（リスト対象外の成分に関する文献情報は、企業が報告するものとなり、重複があり得る）。		重複が判明した場合には、取り下げ報告とする。
有効な症例報告の条件	(1) 識別可能な報告者、(2) 識別可能な患者、(3) 被疑薬、(4) 有害事象 (上記4条件が揃えばインターネット上で得た有害事象情報も報告する)	(1) 識別可能な報告者、(2) 識別可能な患者、(3) 被疑薬、(4) 有害事象 (上記4条件が揃えばインターネット上で得た有害事象情報も報告する)	(1) 識別可能な報告者、(2) 識別可能な患者、(3) 被疑薬、(4) 副作用	(1) 識別可能な報告者、(2) 識別可能な患者、(3) 被疑薬、(4) 副作用
市販後の安全性定期報告	定期的有害事象報告(PADER)の報告頻度は、承認3年以内は四半期毎（期間満了日から30日以内）、それ以降は1年毎（承認月日から60日以内）（定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER)に置き換えて報告も可能）。	定期的安全性最新報告 (PSUR) の報告頻度は、承認後2年間は6カ月毎、その後2年間は1年毎、その後は3年毎に提出（実質的に、PBRERの様式で作成）。	定期的安全性最新報告 (PSUR) の報告頻度は、承認後2年間は6カ月毎、その後2年間は1年毎、その後は3年毎に提出（実質的に、PBRERの様式で作成）。	PBRERの報告頻度は、承認日から2年間は半年以内毎、それ以降は1年以内毎に、その期間の満了日から70日以内に行う。