



欧州医薬品庁

科学 医薬 健康

2014年9月8日

EMA/119871/2012 改訂版 1*

ファーマコビジランスガイダンス (GVP)

モジュール III – ファーマコビジランス査察 (改訂版 1)

加盟国と当局が共同で纏め、欧州リスク・マネジメント戦略促進グループ (ERMS FG) へ提出した草案	2012年5月25日
欧州リスク・マネジメント戦略促進グループ (ERMS FG) で承認された草案	2012年5月30日
常任理事による草案の可決	2012年6月22日
公の協議を目的とした公開	2012年6月27日
公の協議終了 (コメントの締め切り)	2012年8月24日
加盟国と当局共同による草案の改訂	2012年11月23日
欧州リスク・マネジメント戦略促進グループ (ERMS FG) で承認された改訂草案	2012年12月6日
常任理事による草案の最終可決	2012年12月12日
発効日	2012年12月13日
常任理事による草案改訂版 1 の最終可決	2014年9月8日
改訂版 1 の発効日	2014年9月16日

*注:改定版 1には次を含む:

– III.B.5.. ファーマコビジランス査察のための新しい連合手順に関する言及

本和訳は、株式会社プロアクティブコンサルティングが任意に行ったものです。翻訳の正確性に関しては最大限の注意を払っておりますが、訳内容につきまして当社は一切の責任を負うものではないことを予めご了承下さい。

目次

III.A. 序文	3
III.B. 構成とプロセス	5
III.B.1. 査察の種類	5
III.B.1.1. システム及び医薬品関連査察	5
III.B.1.2. 定期及び“特別”査察	5
III.B.1.3. 承認前査察	6
III.B.1.4. 承認後査察	7
III.B.1.5. 事前通知ありと事前通知なしの査察	8
III.B.1.6. 再査察	8
III.B.1.7. 遠隔査察	8
III.B.2. 査察計画	8
III.B.3. 査察場所	10
III.B.4. 査察の範囲	10
III.B.4.1. 定期査察	11
III.B.4.2. 特別査察	13
III.B.4.3. 再査察	13
III.B.5. 査察のプロセス	13
III.B.6. 査察のフォローアップ	14
III.B.7. 規制措置と制裁措置	15
III.B.8. 記録管理とアーカイブ	16
III.B.9. 査察官の資格とトレーニング	16
III.B.10. 査察プロセスの品質管理	17
III.C. EU ネットワークの機能	17
III.C.1. 情報の共有	17
III.C.2. 欧州医薬庁の役割	17
III.C.2.1. 当局の一般的役割	17
III.C.2.2. PRAC の役割	18
III.C.2.3. CHMP の役割	19
III.C.3. 欧州委員会の役割	19
III.C.4. 加盟国の役割	19
III.C.5. 販売承認取得者及び申請者の役割	21
III.C.6. 査察料	21
III.C.7. 透明性	22

III.A. 序文

本モジュールは、EUでのファーマコビジランス査察（以下“査察”という）の計画、実行、報告、及びフォローアップに関するガイダンス、並びに関係各署それぞれの役割について概要を収録している。査察に関する一般的なガイダンスは III.B.に規定し、EUでのファーマコビジランス査察については III.C.で説明する。

EUで定められたファーマコビジランスの義務を販売承認取得者が遵守すること、またはその遵守を促進することを確認するため、該当加盟国の管轄当局は当局と協力して販売承認取得者、もしくは販売承認取得者によってファーマコビジランスの義務を履行するため雇用された企業の査察を実施することとする。そのような査察は、国の所轄官庁より指名された査察官が実施する。彼らは、販売承認取得者、もしくは指令第 111(1)条 及び 111(1)(d)条に従い、指令 2001/83/EC のタイトル IX に規定されている活動を履行する目的で販売承認取得者によって雇用された企業の施設、記録、文書及びファーマコビジランスシステムマスターファイル（以下“マスターファイル”という）を調査する権限を有する。販売承認取得者に関しては特に、査察実施通知に用いられるマスターファイルを要求に応じて提供することが求められる。（指令第 23 条（4）、規則（EC）No. 726/2004 第 16(4)条（モジュール II を参照）。

査察の目的：

- ・販売承認取得者がファーマコビジランスの義務を果たすために必要な人員、システム及び設備等を所有していることを確認すること；
- ・公衆衛生に危険を及ぼす可能性のある不遵守の記録及びその指摘事項を特定すること；
- ・必要性が認められる場合は、強制措置基準として査察結果を使用すること。

中央承認審査方式で承認された医薬品の販売承認取得者について、ファーマコビジランスの監督官庁は、EUを代表して医薬品の販売承認取得者が指令 2001/83/EC [規則 第 19 条]に規定されているファーマコビジランス要求事項を満たしていることを確認する責任がある。ファーマコビジランスの監督官庁は、マスターファイルが設置されている加盟国の管轄当局が担当することとする[規則第 18(3)条]。欧州委員会実施規則(EU) No 520/2012 の第 17 条に従い、マスターファイルは、ファーマコビジランス活動が主に実施されている連合内の拠点、もしくはファーマコビジランスの実施に責任のある有資格者が駐在する場所に設置することとする。監督官庁は、既存のもしくは提案されたファーマコビジランスシステムが正確に首尾よく実施されていることを確認するため、承認前査察を実施することができる。

本和訳は、株式会社プロアクティブコンサルティングが任意に行ったものです。翻訳の正確性に関しては最大限の注意を払っておりますが、訳内容につきまして当社は一切の責任を負うものではないことを予めご了承下さい。

非中央審査承認方式（例；相互認証審査、もしくは分散承認審査方式を通して承認されたものを含む全国承認医薬品）を経て承認された医薬品の販売承認取得者について、該当加盟国の管轄当局は当局と協力し、医薬品を統制する規制等を販売承認取得者が遵守しているかどうか査察によって確認する責任がある。ここでいう協力とは、計画されている査察と既に実施された査察に関する情報を国の所轄官庁と当局で共有することにあたる。

リスクベースで計画された定期査察と、通常は医薬品への影響を伴う不遵守、あるいは潜在的リスクの疑いを調査するきっかけとなった“特別査察”を含んだ査察プログラムが実施される。

国の所轄官庁と当局は、利用可能な情報資源の重複を軽減し最大活用するため互いに協力することとする。また、計画中及び実施済みの査察に関する情報を共有し、自身が実施する査察の範囲またはタイミング等に取り入れるためその情報を利用できる。

査察結果は被査察団体[指令第 111(3)条及び第 111(8)条]に提出するものとし、査察によって特定された不遵守事項に関しコメントをする機会を与える[指令第 111(8)条]。不遵守事項は、是正及び防止アクションプランの実施を通して販売承認取得者によって修正されなければならない。

査察結果から販売承認取得者がファーマコビジランスの義務を履行していないことが判明した場合、当該加盟国は III.C.1 に従い、他の加盟国、当局及び委員会に対し通知するものとする[指令第 111(8)条]。

ファーマコビジランスリスク評価委員会及び欧州医薬品委員会からの査察官及び査定人の間で交わされる情報及び通知等は、監査の適切なフォローアップ及び今後の措置に関するアドバイスの提供において非常に重要である。

また、販売承認取得者は実行力があり、適当で且つ諫止的な刑罰の対象であることを確かなものにする為、関係加盟国は販売承認取得者に対し必要な措置を講じることとする。また規則(EC) No 658/2007 によって、委員会は販売承認取得者に対し罰金を課す権利を与えられている。それは、規則(EC) No 726/2004 を基に付与された医薬品の販売承認に関わる義務を確実に履行させるためのものである。

査察の実施と結果並びに査察結果に対するフォローアップと評価に関する情報は、ファーマコビジランス活動全体の透明性を示す一環として一般に公開する。

III.B. 構成とプロセス

III.B.1. 査察の種類

III.B.1.1. システム及び医薬品関連査察

ファーマコビジランスシステムの査察は、手順、システム、人員及び施設の見直しを行い、それらがファーマコビジランス義務に準じているかを確認するために計画される。またこの見直しの一環として、製品特有な事例を利用し、ファーマコビジランスシステムの運用を実演することができる。

医薬品関連の査察は、全システムの見直しというよりは医薬品に関連した活動及び文書のような医薬品関連のファーマコビジランス事項を中心に実施される。しかし、全体のシステムのいくつかの要素は、その査察の一部として調査することもあり得る。(例；特定の医薬品に使われているシステム)

III.B.1.2. 定期及び“特別”査察

ファーマコビジランス定期査察（以下“定期査察”という）は、査察プログラムの一部として予め計画された査察のことをいう。この査察を始めるにあたっての特別なきっかけは必要としないが、監視活動を最適化するためのリスクベースアプローチを実施する必要がある。この査察は通常はシステム対象の査察であるが、時折システムの実施を検証するため、実施例として1つもしくはそれ以上の医薬品が選定され、その機能と遵守の実情を証明ために提供することもある。また、特に懸念される事項については（例、査定官から挙げられた懸念事項）、具体的にその問題を調査するため定期査察の範囲に盛り込むことができる。

ファーマコビジランス特別査察（以下“特別査察”という）は、要因となる事象が確認できた場合、もしくはある問題を調査する為にそれが適切であると見なされた場合に実施される。特別査察は、ある特定のファーマコビジランスプロセスに特化したものや、特定された法令遵守問題及びそれがもたらす医薬品への影響に関する調査を加えたものが多いが、要因次第では全システムの査察を実施する可能性もある。例えば、特別査察は下記リストの内一つ、もしくはそれ以上が確認された場合は実施することができる；

- 医薬品のリスクベネフィットバランス：
 - リスクベネフィットバランスの変化について査察を経た更なる研究が妥当であると見なされたもの；

- リスクベネフィットバランスのリスクあるいは変化の確認及び通知の遅れまたは不履行；
 - 当局及び国の所轄官庁へ事前にもしくは同時に通知せず、一般公衆を懸念させるファーマコビジランス情報を伝達すること；
 - 国の所轄官庁及び/もしくは当局によりファーマコビジランス活動のモニタリング中に確認された不遵守もしくは医薬品安全性問題；
 - 管轄当局への事前通知なしで実施された医薬品の出荷停止や撤退；
- 届出義務（緊急と定期）：
 - 報告の遅れまたは省略；
 - 低品質で未完成な報告；
 - 報告内容と他の情報源との矛盾；
- 管轄当局からの要請：
 - 管轄当局から要請があった情報及びデータの提出が期限に間に合わない場合；
 - 管轄当局による情報提供要請を満たすためのデータが低品質で、不十分である場合；
- コミットメントの履行
 - リスクマネジメントプランのコミットメント履行状況に懸念がある場合；
 - 販売承認付与の時に判明した医薬品安全性モニタリングに関する特定の義務が未実施もしくは遅延している場合；
 - 明確な義務として要求された報告の質が悪い場合；
- 査察：
 - 是正及び防止対策の実施が遅延もしくは不十分である場合
 - 他のタイプの査察（GCP, GMP, GLP and GDP）からの情報で、不遵守もしくは医薬品安全性問題に関するもの；
 - 不遵守問題を浮き彫りにする可能性がある他の当局(EU or 非 EU)から得た査察情報；
- その他：
 - マスターファイル見直し後の懸念事項；
 - 不遵守問題を浮き彫りにする可能性がある他の当局から得た非査察関連情報；
 - 情報もしくは苦情に関する他の情報源

III.B.1.3. 承認前査察

ファーマコビジランス承認前査察（以下“承認前査察”という）は、販売承認を付与する前に実施される査察である。この査察は、申請者が販売承認申請書[規則第 19 条]に記述し

た既存の、もしくは提案されたファーマコビジランスシステムを調査することを目的とし実施される。承認前査察は義務ではないが、ある特定の事情によっては要請されることもある。承認前査察を要請する際の原則及び手順は、販売承認の付与を遅延させる恐れのある不必要な査察の実施を避けることを目的に開発されなければならない。下記の要素は、バリデーションもしくは初期評価の段階で検討する必要がある：

- ・申請者が EU 内でファーマコビジランスシステムを運用したことがない者、または新しいファーマコビジランスシステムを構築中の者；
- ・事前情報（例：査察結果、法令不遵守の通知もしくは他の当局からの情報）で、申請者が法令遵守に関する粗末な経歴及び文化を有していることがわかった場合。もし販売承認取得者に深刻で継続的なファーマコビジランス不遵守の経歴がある場合、新たな販売承認を付与する前に、彼らのシステムに改善が施されたことを確認するための一つの手段として承認前査察を実施すること。
- ・医薬品固有の安全性問題が懸念されるため、申請者が下記事項を実行する能力を有するかを調査することが適切と考えられる：
 - 医薬品固有のリスク最小化活動を実施すること；
 - 今後課される可能性のある特定の安全条件を満たすこと；
 - 懸念事項のある医薬品に対し定期的にファーマコビジランスを管理すること（例；以前の医薬品に比べ有害事象の発生増加が見込まれる場合）

大抵の場合、医薬品固有の問題とシステム関連の問題を組み合わせたものをベースにしたリスクアセスメントを、承認前査察が要請される前に実施する必要がある。

承認前査察の結果にから、指令及び規則に定められた要求事項を遵守するにあたっての申請者の能力に懸念が生じた場合、下記推奨事項を検討することもできる：

- 販売承認の否認；
- 販売承認付与前に、再査察を実施すること。それにより重大な所見事項及び推奨案が対応されているかを確認する；
- 承認した後、早い段階でファーマコビジランス承認後査察を実施する旨の勧告案と共に販売承認を付与すること。この場合その結果は、EU 査察プログラムの一環として実施される査察の時期を左右する可能性がある(III.B.2.を参照)；
- 指令第 21a 条及び規則第 14.8 条に基づき、販売承認に安全条件を課すこと。

III.B.1.4. 承認後査察

ファーマコビジランス承認後査察（以下“承認後査察”という）とは、販売承認が付与された後に実施される査察で、販売承認取得者がファーマコビジランスの義務を遵守してい

るかを調査することを意図としている。この査察は、III.B.1.1 及び III.B.1.2 に記述されているタイプのいずれかにあてはまる。

III.B.1.5. 事前通知ありと事前通知なしの査察

査察の多くは事前に通知されると予測されている（例：関係者のスケジュールを確保する為事前に査察される側に通知されることが多い）。しかし、通知なしで査察を実行すること、または短い期間で通知することが適切な場合もある。（例；通知することにより査察の目的を損なう場合、もしくは緊急な安全上の理由により短期間で査察が行われる場合）

III.B.1.6. 再査察

再査察は、定期査察プログラムの一環として定期的実施されることもある。再査察の優先順位を決定するため、リスク要因を評価すること。早期再査察は、重大な不遵守が特定された場合に実施される。また、所見事項に対応するため採られた対策の検証及びファーマコビジランスシステムの変更並びに継続中の義務遵守状況に対する評価が必要な場合にも実施される。また前回の査察結果から、被査察団体が先の査察結果に対し適切な是正及び防止策を講じていないことが判明している場合は、早期再査察が適当だとみなされる。

III.B.1.7. 遠隔査察

遠隔査察とは販売承認取得者及び販売承認取得者によって雇用された企業の施設から離れた場所にいる検査官によって実施されるファーマコビジランス査察である。

査察の実施には、インターネットや電話などの手段が用いられる。例えば、ファーマコビジランス活動の主要な現場が EU 外に位置している場合や第三者のサービスプロバイダーを実際の査察現場に利用できない場合でも、リモートアクセスにより関係者へのインタビュー、安全性データベース、原資料及びファーマコビジランスマスターファイルを含む文書の見直しが調整できる場合が該当する。例外的な状況下（例；世界的流行、渡航制限令など）において実地査察が困難である場合にもこの方法を採用することができる。そのような場合は、査察官の自由裁量及び査察を委任されている団体との合意の基に執り行われる。遠隔査察の後方支援的要素については、販売承認取得者と連絡をとった後検討されなければならない。また遠隔査察の結果、査察地の訪問が必要となる事も有り得る。それは、実地調査が要求されるような問題が明らかとなった場合、もしくは遠隔査察では査察の目的を果たすことが不可能であると見なされた場合である。

III.B.2. 査察計画

ファーマコビジランス査察計画は、体系的なリスクベースアプローチに基づき高度な公衆衛生保護を維持しながら監視及び実施手段を最大活用する為に計画されなければならない

本和訳は、株式会社プロアクティブコンサルティングが任意に行ったものです。翻訳の正確性に関しては最大限の注意を払っておりますが、訳内容につきまして当社は一切の責任を負うものではないことを予めご了承下さい。

い。リスクベースアプローチに基づいて査察を計画することにより、それに応じた査察の頻度、範囲及び幅の決定が可能となる。

査察手段に効果的な方法が用いられていることを確認するため、査察スケジュール及び査察の実施においては査察プログラムを準備して行う。査察官と評価員が互いに情報を共有しあうことは、きちんと査察の優先順位付け並びに目標設定ができていることを確認するにあたって重要となる。

ファーマコビジランス査察プログラムを作成する際に、管轄当局によって適宜考慮されるべき要因は、下記を含むがその限りではない：

・ 査察関連：

- － 前回のファーマコビジランス査察もしくはその他の査察(GCP, GMP, GLP and GDP)によって確認された法令遵守に関する履歴；
- － 査察官もしくは評価員により前回の査察結果を基に勧告された再査察の日程；

・ 医薬品関連：

- － 追加のファーマコビジランス活動もしくはリスク削減活動が伴う医薬品；
- － 安全性に関する条件付きの承認（例）承認後安全性研究（PASS）、追加モニタリングの認定；
- － 販売量の多い医薬品（例；EU で多数の患者に使用されている医薬品）；
- － 市場での代替品が少ない医薬品

・ 販売承認取得者関連：

- － ファーマコビジランス査察対象に一度もなっていない販売承認取得者；
- － EU 市場で多数の医薬品を取り扱っている販売承認取得者；
- － 販売承認取得者が取り組むファーマコビジランス活動にとって利用可能な情報資源；
- － EU で販売承認を取得したことがない販売承認取得者；
- － 管轄当局、EU 外に在る団体及びその他の分野（例；GCP, GMP, GLP, GDP）から挙げられた否定的な情報もしくは安全性に関する懸念事項；
- － 企業買収などによる販売承認取得者の組織変更；

・ ファーマコビジランスシステム関連：

本和訳は、株式会社プロアクティブコンサルティングが任意に行ったものです。翻訳の正確性に関しては最大限の注意を払っておりますが、訳内容につきまして当社は一切の責任を負うものではないことを予めご了承下さい。

- ーファーマコビジランス活動を委託している販売承認取得者（EU でのファーマコビジランスに責任を持つ有資格者（QPPV）の役割、安全性データの報告など）、及び/あるいはファーマコビジランス活動を実施するために雇用された企業；
 - ー最後に実施した査察後における QPPV の変更；
 - ーファーマコビジランス安全性データベースの変更。その変更には、データベース自体の変更あるいは関連データベースの変更が含まれる。またはデータベースの検証状況、転送もしくは移行されたデータに関する情報の変更等も含む；
 - ーファーマコビジランスサービスプロバイダー及びファーマコビジランスが実施されている現場との契約約定に係る変更；
 - ーファーマコビジランスマスターファイル管理の委任及び譲渡；
- 国の所轄官庁並びに当局は、リスクベース査察プログラムの計画を立てる上で、他では容易に入手できない情報がある場合は販売承認取得者に情報提供を求めることができる。

III.B.3. 査察場所

販売承認取得者の代理としてファーマコビジランス活動の全部あるいはその一部を実行する全ての当事者、もしくは協同で実施している関係者は、査察を受ける可能性がある。その目的は、販売承認取得者が負うファーマコビジランス義務の遵守をサポートする適性がその当事者達にあることを確認するためである。

査察が行われる場所は EU 内（例；EU QPPV が従事している場所）または EU 外のどちらにも位置している可能性がある。主要なファーマコビジランスが集中し、データベース及び活動の拠点が EU 外に位置している場合、あるいは EU 内の現場で遵守状況を確認することが非効率的で不可能な場合は、EU 外の現場を査察することが適当となる。加盟国及び当局は第三国での査察に係る調整作業を協力して行うこととする。[指令第 111(1) 条]。

査察の範囲で定められた目標が確実に達成できるように査察場所のタイプ及び数を適切に選定しなければならない。

III.B.4. 査察の範囲

査察の範囲は、その目的及び加盟国の管轄当局が実施した前回の査察対象により、システム関連かあるいは医薬品関連かが決定する（査察タイプの詳細、各査察タイプにおける要因またはそれぞれ考慮すべきポイントについては III.B.1 に規定する）

査察範囲を決定する際、下記要素を適宜検討すること：

- ・マスターファイル内の情報；
- ・ファーマコビジランスシステムの機能に関する情報、

例：EudraVigilance（副作用報告データベース）での報告及びデータの品質監査、といったような当局から入手できる法令遵守に関するデータ；

- ・特定の要因（III.B.1.2.要因を参照）

適当な査察場所を選定し、ファーマコビジランスシステムの要素を明確にするために、査察の実施前に追加データの要請をしておくことが適切な場合もある。

III.B.4.1. 定期査察

EUの代表として実施する定期査察は、EUの法令、ガイダンスを遵守しているかを調査し、必要に応じてその範囲に下記を盛り込むこととする：

・個別症例安全性報告（ICSRs）：

- －販売承認取得者のファーマコビジランス義務を履行する目的で雇用された企業、並びに薬物安全性以外の省庁を含むファーマコビジランスシステム範囲内におけるあらゆるタイプの情報源による報告の収集、受領、交換；
- －報告者査定の入手及び記録方法、企業による事象名の応用、重大性、予測可能性及び因果関係の評価。EU内で発生した個別症例安全性報告（ICSRs）事例だけでなく、EU外から報告された個別症例安全性報告（ICSRs）事例もこの見直しの一環として調査すべきである（該当する場合）；
- －フォローアップ及び結果の記録。例）妊娠中の暴露例の最終結果及び消費者からの報告された事象に関する医学的確認；
- －報告された様々なタイプの個別症例安全性報告に対する要求事項に応じての報告、関係団体への今後の報告及びその報告の適時性を含む；
- －個別症例安全性報告の記録と保管；

・定期的安全性最新報告（PSURs）、（該当する場合）：

- －収録されたデータの完全性及び正確性、または非収録データの決定に関する妥当性；
- －安全性に関するテーマに取り組み、それに関連する分析及び措置を提供すること；
- ・要求事項に従い書式を設定すること；
- ・報告書提出の適時性；

・安全性継続評価：

- －シグナル検出に関連する全ての情報源を活用すること；
- －適切に応用された分析手法；
- －調査及びフォローアップ措置の妥当性 例）データの見直しに次ぐ提言の実施；

本和訳は、株式会社プロアクティブコンサルティングが任意に行ったものです。翻訳の正確性に関しては最大限の注意を払っておりますが、訳内容につきまして当社は一切の責任を負うものではないことを予めご了承下さい。

- ーリスクマネジメントプラン（RMP）または他のコミットメントの実施、例）販売承認の条件など
- ー管轄当局に対し、適宜に完全で正確なデータを特定し提供すること、特にデータ提出要請への対応；
- ー承認された変更を安全性通知及び医薬品情報、または内部配信資料並びに外部出版等に施すこと；

・臨床試験の介入と非介入（適当な場合）：

- ー指令 2001/20/EC に準じて重篤で予測できない有害事象（SUSARs）の報告、指令 2001/83/EC に従った非介入的試験に関する事例の報告；
- ー介入および非介入的試験の事例を入手、記録及び評価すること（ICSRs を参照）；
- ー研究結果及び関連する安全性情報（例；安全性最新報告の改善（DSURs）、並びに定期安全性最新報告（PSURs）に含まれる情報）を必要に応じて提出すること。特定の義務もしくはリスクマネジメントプランの公約に関連する場合は特に、市販後安全性研究（PASS）もしくは承認後効果研究（PAES）を提出する；
- ー安全基準情報の適切な選定と安全性に関する治験薬概要書と患者情報を維持管理すること；
- ー継続中の安全性評価に研究データを追加すること；

・ファーマコビジランスシステム：

- ーQPPV の役割と責任、（例；品質システム、マスターファイル、性能測定基準、監査及び査察報告、並びに遵守率を向上させる策を講じる能力の評価）
- ーファーマコビジランスに関する販売承認取得者の役割と責任；
- ーマスターファイルの正確性、完全性と維持；
- ー関係者に対するトレーニングの質と量、並びに資格と経験の妥当性；
- ー品質管理、品質保証のプロセスを含むファーマコビジランスに関する品質システムの対象とその遵守；
- ーコンピュータ化システムへの適合性；
- ー関連する全ての関係者との間で締結された契約及び合意がファーマコビジランスの履行における責任と活動に適切に反映し、忠実に守られていること。

上記安全性トピックに関連するものである場合は、販売承認の条件を満たしリスク軽減活動の実施を履行するためのシステムを査察に含むこともある。

III.B.4.2. 特別査察

査察の範囲はその要因により異なる。III.B.4.1 のリスト及び下記事項の全てではないが、その中のいくつかは関連する可能性がある：

- ・ QPPV が医薬品固有の問題に関与あるいはそれを認識していること；
- ・ ある特定の要因及び/もしくは医薬品に関するプロセスの徹底調査、意思決定、通知並びに措置。

III.B.4.3. 再査察

再査察の範囲には下記の側面も考慮することが望ましい：

- ・ システム状況及び/もしくは以前実施された査察の結果を基に策定された是正及び防止アクションプランの見直し；
- ・ 最後に実施された査察以後、ファーマコビジランスシステムに加えられた重大な変更（例；ファーマコビジランスデータベースの変更、企業統合及び買収、契約した活動内容、QPPV の変更）の見直し；
- ・ 販売承認取得者によって提供された情報の評価結果から判明したプロセス及び/もしくは医薬品に関する問題点、もしくは先の査察で網羅できなかったそれらの見直し。

再査察の範囲は過去の査察結果を基に決定される。例えば、前回の査察から長期間経過している場合で、III.B.4.1.のリストの要素が査察範囲に加味される可能性がある場合は、全てのシステムを見直すことが適切と考えられる。

III.B.5. 査察のプロセス

査察は、査察手順に従って計画、調整、実施、報告、フォロー、文書化しなければならない。その手順は、EU 内における査察の相互認証を一致させる手助けとなるよう PhVIWG が開発した連合のファーマコビジランス査察手順と整合するものでなければならない。連合のファーマコビジランス査察手順は、当局のウェブサイトに“ファーマコビジランス査察手順：ヒト”として公開している。合意されたプロセスと手順、または共同事業、あるいは国の所轄官庁の査察官らによる知識と経験の共有またはトレーニングを通じて、査察は発展し、実施の一致が普及していく。

ファーマコビジランス査察に関する連合の手順は、少なくとも以下のプロセスをカバーする：

- ・ 情報共有；
- ・ 査察計画；
- ・ 承認前査察；
- ・ EU での査察の調整
- ・ 第三国での査察の調整（第三国の査察の委託先を含む）
- ・ 査察の準備

本和訳は、株式会社プロアクティブコンサルティングが任意に行ったものです。翻訳の正確性に関しては最大限の注意を払っておりますが、訳内容につきまして当社は一切の責任を負うものではないことを予めご了承下さい。

- ・ 査察の実施
- ・ 査察とフォローアップの報告
- ・ 査察及び結果に関する通知と優先順位付
- ・ 査察とフォローアップに関する PRAC とのやり取り
- ・ 査察の結果入手した文書の記録管理及び文書保存
- ・ 通知なしの査察
- ・ 重大な不遵守の場合に課せられる制裁及び強制措置
- ・ ファーマコビジランス査察を執り行う査察官のトレーニングと経歴に関するアドバイス

それらの手順は必要に応じて改訂及び更新される。査察プロセスに関して必要性が確認できた場合は、新しい手順も開発される可能性もある。

III.B.6. 査察のフォローアップ

ファーマコビジランス義務の不遵守が査察中に判明した場合は、是正及び防止アクションプランが完了するまでそのフォローアップが必要となる。下記のフォローアップ措置を必要に応じて検討することが望ましい：

- ・ 販売承認取得者の是正及び防止アクションプランの見直し；
- ・ 必要に応じての定期進捗報告の見直し；
- ・ 是正及び防止アクションプランの適切な実施を評価する為の見直し；
- ・ 前回提出されなかったデータの提出要請；関係書類一式の提出（例）：医薬品情報改正、影響評価データの提出；（例）定期シグナル検出作業中に以前は考慮されなかったデータの見直しを受けて；
- ・ 販売及び/もしくは広告情報の修正を含む安全性通知の発行要請；
- ・ 欠陥及びその影響とアクションプランに関して意見交換を行うために販売承認取得者との話し合いを要請すること；
- ・ 査察結果を他の監督当局（EU 外を含む）に通知すること；
- ・ 欠陥による影響とフォローアップ措置の結果次第で実施されるその他の医薬品関連措置（回収及び販売承認及び治験承認に関する措置を含む）。

査察官と評価員との情報共有及び通知等のやり取りは査察の適切なフォローアップを行うことにとって重要である。査察官と評価員とのやり取りに関するプロセスと査察のフォローアップについての詳細は、III.B.5 のファーマコビジランス査察に関する連合の手順で更に詳しく記述している。

III.B.7. 規制措置と制裁措置

EU 法令の下公衆衛生の保護を目的に、管轄当局はファーマコビジランスに係る義務を遵守しなければならない。その義務の不遵守が発見された時は、必要な措置が適宜下される。どのような措置が講じられるかは、その不遵守が公衆衛生へもたらす潜在的な悪影響によって異なるが、全ての不遵守の事例は強制措置が検討されることになる。そのような措置は、当局、委員会、もしくは加盟国の管轄当局によって適切に講じられる。指令 2001/83/EC 第 111(8)条の記述通り、関係する加盟国の管轄当局は、販売承認取得者が実行力があり、適当で且つ諫止的な刑罰の対象であることを確認する為に必要な措置を講じるものとする。更に規則(EC) No 658/2007 は委員会に対し、規則(EC) No 726/2004 に従い付与された医薬品に係る販売承認と関連がある義務の履行を確実にするため、販売承認取得者に対し罰金を課す権限を与えている。

不遵守が発生した場合、ガイダンス及び法令の規制に従い下記を含む調整オプションを実施する：

- ・教育及び円滑化：国の所轄官庁は、特定された不遵守の内容をまとめ、法的規制事項と監督官の予測を明確にし、また販売承認取得者が提案する是正及び防止対策の見直しを目的に、販売承認取得者の代理人とコンタクトをとることが出来る（例、会議等において）；
- ・機密保持契約の枠内に限り他の管轄当局、当局及び第三国の監督官に対し情報を提供する；
- ・査察：不遵守が認められた販売承認取得者には、その不遵守の範囲を明らかにするため査察が実施され、その後遵守達成を確認する為に再び査察が行われる；
- ・警告書、不遵守ステートメントもしくは違反通知書：それらは国の法令に従い管轄当局が発行することができる非法定または法定の証書で、違反した法令もしくはガイドラインを記載し、販売承認取得者にファーマコビジランスの義務を再認識させるものである。あるいは、販売承認取得者がとらなければならない措置を指定し、不遵守の是正及び更なる不遵守の防止をする為の期間を特定するものである。
- ・管轄当局は深刻な不遵守もしくは継続的に不遵守を繰り返す販売承認取得者リストを公表することを検討できる；
- ・販売承認もしくは承認申請書に反する行為、
 - （例　－緊急安全規制；
 - －販売承認の一変変更
 - －販売承認の停止、取消
- －是正及び防止対策が実施されるまで、もしくは安全条件が追加されるまでは新規販売承

認申請の承認を遅らせること
－承認前査察の要請；

- ・医薬品回収 例) 重要な安全警告が商品情報で省略されている場合；
- ・マーケティングもしくは宣伝情報に関連する行為；
- ・医薬品特有の安全面問題が原因による臨床試験の修正または停止；
- ・行政罰、一般的には所定の罰金、もしくは企業収益を基礎とした罰金または日毎に徴収される罰金；
- ・禁固（国の法律に従った）の可能性がある刑事訴追関係者の紹介

III.B.8. 記録管理とアーカイブ

従うべき基本的な考えと要求事項は、連合手順の“ファーマコビジランス査察で入手した、またはその結果に関する記録管理と文書保管”に記載されており、III.B.5でも引用されている。

III.B.9. 査察官の資格とトレーニング

加盟国もしくは CHMP からの要請を受けファーマコビジランス査察を実施する査察官は、加盟国の国家規則及び国の所轄官庁の規定に従った加盟国の職員、もしくは加盟国より指名された人物であるものとする。

査察官は、経験及び国の所轄官庁が定める最低要求事項を基に指名されなければならない。また、III.B.5.で記述されてりう査察に関する連合手順集で定められたトレーニングと経歴に関する推奨事項も考慮することが望ましい。

査察官は査察の準備、実施、報告に必要とされる十分なスキルを確保できる程度のトレーニングを受ける必要がある。またそのようなスキルが経験によって取得できていない場合は、ファーマコビジランスシステムの異なる側面を理解できるような方法をもってファーマコビジランスプロセスと要求事項についてのトレーニングも受けなければならない。文書化したプロセスを作成し、監査実行能力が管理されていることを確認するべきとする。特に査察官は、最新のファーマコビジランス法令及びガイダンスを把握しておかなければならない。

トレーニング及び経歴は個別に文書化し、関係加盟国の該当品質システムの要求事項に従い評価する必要がある。

III.B.10. 査察プロセスの品質管理

査察プロセスの品質は、国の所轄官庁が管理し、彼らのファーマコビジランスシステムと関連する品質システムによりカバーされる。従って、プロセスも監査の対象となる。品質が保証されたファーマコビジランスの構築及び維持に関するガイダンスはモジュール I に規定する。

III.B.5 に記述されているように、EU 内での査察における相互認証の一致を手助けするよう PhVIWG が開発した連合のファーマコビジランス手順によって、監査の質と一貫性がより促進される。

III.C. EU ネットワークの機能

III.C.1. 情報共有

当局と加盟国は査察に関する情報、とりわけ下記に関する情報交換を促す目的で互いに協力するものとする：

- ・ 計画中及び実施された査察に関する情報。それは EU 内での不必要活動の繰り返しと重複を防ぐこと、または査察資源の最適化を目的としている。
- ・ 今後の査察に取り組む為の査察範囲に関する情報。
- ・ 査察結果に関する情報、とりわけ販売承認取得者が法令及び関連するガイダンスに準拠していないことが判明した場合。重要及び/もしくは重大な所見、またはそれに対応する是正及び防止対策とフォローアップの纏めを交換する必要がある。

その手段と手順については、情報の共有と交換並びに連合内でのコミュニケーションを促進し且つ最適化することを目的とし、EU レベルで開発がなされるであろう。

III.C.2. 欧州医薬庁の役割

III.C.2.1. 当局の一般的役割

ファーマコビジランス規制義務の遵守及び査察のモニタリングに関する当局の役割は、規則(EC) No 726/2004 の第 57(1)(c)条と第 57(1)(i)条に規定してある。また、以下のように要約することもできる。

- ・ 連合内で承認されたヒト用医薬品のモニタリング調整作業。特に、ファーマコビジランス義務とシステムの評価と実施、またはそのような実施のモニタリングを調整すること；
- ・ ファーマコビジランス義務の遵守に関する検証作業を調整すること。

当局が調整した査察は、III.C.3.2 に概説された通り関係監督官庁によって実施される。必要な場合、監督官庁は、他の国家所轄官庁から支援を受けることができる。

この調整役として、当局は以下に対し責任を有する：

- PhVIWG を経たプロセスを構築及び維持すること。それは、国の所轄官庁からの査察団によって実施される中央承認医薬品に係る販売承認取得者の査察における一貫性と質を維持するためである；
- 中央承認された医薬品（III.B.2 を参照）の販売承認取得者に対する定期査察用リスクベースプログラムの実施を調整、確認すること。それは加盟国の間で、計画中もしくは実施済の査察に関する情報の適宜なやり取りを可能にし、査察活動の重複を削減、または査察結果の相互認識を促すことを目的としている；
- CHMP からの要請により“特別査察”を調整すること。定期査察と同じ期間に“特別査察”が既に実施されていた、もしくはこれから実施される場合、計画中の定期査察の必要性和って変わる為、プログラムもそれに応じて修正すること；
- 第三国査察の調整：指令 2001/83/EC 第 111(1)条に従い、当局は第三国での査察に関する調整作業に協力するものとする。ファーマコビジランスの査察資源が連合の利益にかなって有効に活用されていることを確認する目的で、第三国にある現場の査察が必要であると認識された場合は、加盟国は当局と緊密に連携をとることが望ましい；
- 機密保持の同意がある場合はいつでも、当局、PRAC,CHMP,CMD,EU ネットワーク及び第三国の取締官は、連合関係者の枠を超えて査察に関するコミュニケーション及びフォローアップを図ること。

III.C.2.2. PRAC の役割

PRAC は、連合の関係者が関連する医薬品のファーマコビジランス“特別査察”における必要性和範囲に関する推奨案を提言することができる。

連合関係者の問題と関連し、適当とみなされる場合は査察結果を見直し、販売承認取得者関連の是正及び防止アクションプランを評価することができる。それは、今後取るべき措置とそのフォローアップについてアドバイスを提供、推奨することを目的としている。

また PRAC は、III.B.2 及び III.C.3.3. で説明されている通り、中央承認された医薬品を取り扱う販売承認取得者の定期査察におけるリスクベースプログラムに同意すること、またはその準備に情報を提供することに対し責任を持つ。

III.C.2.3. CHMP の役割

CHMP は中央承認審査方式が絡む査察の要請、その査察とフォローアップ結果に対し PRAC が提案した推奨案の承認に責任を持つ。また、CHMP は、III.B.2 及び III.C.3.3 に記述されている定期査察用リスクベースプログラムの採用にも責任を有する。

III.C.3. 欧州委員会の役割

規則(EC) No 726/2004 の下で承認された医薬品に関し、委員会が有する公衆衛生情報から必要と判断される場合は、委員会はいつでも当局に対し査察の実施を調整するよう要請することができる。

III.C.4. 加盟国の役割

III.C.4.1. 全般的な考察

加盟国は、査察の実施範囲内における法的及び行政的枠組みを構築するべきである。それには、ファーマコビジランス現場の査察、またはデータアクセスに関する査察官の権限の定義も含まれる。

加盟国は十分な資源を提供すると共に、ファーマコビジランスの基準を遵守していることを適切に判断できる十分な資格を有した査察官を指名する必要がある。必要な場合、指名された査察官を関連分野の専門家と同行させることもある。また、査察現場およびデータへアクセスする際、他の加盟国の支援が必要となる場合は、支援を要請することも可能である。

ファーマコビジランス査察は、PhVIWG が開発した合意済の連合ファーマコビジランス査察手順と整合する手順に従い、計画、調整、実施、報告、フォローアップ及び文書化されなければならない。それは、III.B.5 に記述されているように EU 内でのファーマコビジランス査察の相互認識の一致を手助けすることが目的である。

査察のスケジュール及び実施は、III.B.2 及び III.C.3.3 で説明されている通り体系的リスクベースアプローチを基にした査察プログラムを準備して行われる。

国の所轄官庁は査察プログラムを作成する際、査察予定となっている販売承認取得者の査察状況を確認しておく必要がある。他の加盟国が作成したプログラムの下、計画中あるいは実施済の査察に関する共有情報を考慮することにより、査察活動の調整を行い不必要な重複を防ぐこと、または査察資源を最大限活用することが可能となる。

また、国の所轄官庁が査察を予定しているファーマコビジランスシステムが、他の国の所轄官庁により既に査察されたシステムと同じである場合は、既に実施された査察範囲と結果、並びに国の監督要求事項に関する情報を共有することにより、国家査察の目的、範囲及び時期を決定することに役立つ。

査察に関する情報共有を促す為、全ての加盟国、当局及び委員会がアクセスできるような共有のレポジトリを作ることが望ましい。

III.C.4.2. 監督官庁の役割

監督官庁というコンセプトは、中央審査方式で承認された医薬品にのみ適用される。規則 (EC) 726/2004 第 18 条に従い、査察の実施における監督官庁は、マスターファイルが設置されている加盟国の管轄当局となる。

ファーマコビジランスの監督官庁は、連合の代表として医薬品の販売承認取得者が指令 2001/83/EC 及び規則 726/2004/EC に規定されているファーマコビジランス要求事項を満たしているかどうかを確認することに責任を有する。必要な場合、監督官庁は承認前査察を実施し、提案もしくは既存のファーマコビジランスシステムが正確に首尾よく実施されていることを確認するものとする[規則第 19 条]。

査察対象現場が EU 圏外に位置している場合は、上記と同じ監督官庁が連合を代表して査察に対し責任を持つ。該当する場合もしくは要請によって、特に医薬品特有の問題についての査察は、報告官（報告国）からの査察官、共同報告加盟国からの査察官、必要に応じて審査官、共同審査官加盟国もしくは他の加盟国からの査察官が実施、援助を行う。

III.C.4.3. 査察プログラム

中央承認された医薬品の定期査察プログラムは、当局と加盟国の監督官庁、PhVIWG、PRAC、CHMP が共同で決定する。その査察は、III.B.5 のリストにある要因を考慮し、公衆衛生への潜在的リスクを基に優先順位を決定する。一般的な方法としては、販売承認取得者はリスクを基に判断し査察されるべきだが、少なくとも 4 年に一度は実施されなければならない。

もし、同じファーマコビジランスシステムが異なるタイプの承認方式（中央承認審査、国家、相互認証、分散承認審査）で使用されている場合、監督官庁の査察結果はそのシステムで管理されている全ての医薬品に適用できる。

この定期査察プログラムは、どの“特別査察”とも区別されなければならない。しかし、“特別査察”が実施される場合は、査察範囲に応じてこのプログラムの一部とその必要性が取って替わる可能性がある。

また加盟国は、国家的もしくは相互認証審査方式、分散承認審査方式で承認された医薬品に関して、管轄区域内の査察の計画及び調整に責任を持つこととする。それは、自国の法令を遵守し、販売承認取得者のファーマコビジランスシステムが国家レベルで有効であるかどうかを確認することを目的としている。

III.C.3.1 の記述通り、他での査察情報を基に国の所轄官庁は国家査察プログラムの優先順位を決定し、国家査察の適当な範囲を決定するためにその情報を活用する。例えば、特定のリスク最小化対策の国家レベルでの実施、国家安全性通知、地域的に実施された安全性研究、もしくは国の健康管理システムとつながりのある問題に関連した要求事項を満たしているかどうかを国の所轄官庁は検証する可能性がある。また、国益となる特定医薬品に適用されたファーマコビジランスの幅広い研究も監督官庁の査察範囲でカバーされなかった場合は含むことができる。

III.C.5. 販売承認取得者及び申請者の役割

承認医薬品の販売承認取得者と、中央承認審査方式に従って新規申請書を提出した者は、査察の対象となる（III.B.1 を参照）。したがって、両者は下記に限らず、査察に関する事項に責任を持つ：

- ・ 査察は通知されない可能性があるため、常に準備を整えておくこと；
- ・ 指令 2001/83/EC 第 23(4)条及び規則(EU) 726/2004 第 16(4)条で要求されている通り、査察官の要求に応じて、少なくとも要請を受けてから 7 日までに、マスターファイルを維持、利用可能な状態にしておくこと；
- ・ 査察が実施される現場の同意を事前に得ておくこと。その現場には、販売承認取得者にファーマコビジランス活動を実行する為に雇用された企業を含む；
- ・ 指定された期日内もしくは査察期間中に、査察準備に必要な情報及び文書を検査官にいつでも提示できる状態にしておくこと；
- ・ ファーマコビジランス活動もしくは関連活動に従事するスタッフは、査察中はその場に居合わせ、インタビュー及び判明した問題を明らかにするためいつでも対応できるようにすること；
- ・ ファーマコビジランスの関連データが、連合内の少なくとも一拠点からアクセスできることを確認すること[指令第 107(1)条]；
- ・ 査察期間中に発覚した所見に対応するため、是正及び防止アクションプランが適時に実施されているかを確認する。また所見事項は、クリティカルまたはメジャーといった優先順位が適当に行われていることも確認すること。

III.C.6. 査察料

CHMP からの要請による査察に関して、査察費用（該当する場合は査察官に係る費用も）は、“医薬品の評価において当局に支払うべき費用”に関する理事会規則(EC) No 297/95 に従って所定の手数料が請求される。その規則はその時点の改訂及び実施ルールが適用さ

れる。国家、相互認証方式、分散承認審査絡みで実施される査察は、同額程度の費用が適用されるが、査察を実施している加盟国の法的要求事項によってはその限りではない。

III.C.7. 透明性

査察の実施と結果、並びにそのフォローアップに関する情報は、一般に公開することができる。III.B.5.の記載通り、この件に関しては、査察に関する連合手順集録にて更に詳述する。