

2015年12月11日
ノバルティスファーマ株式会社

厚生労働省発薬生 1113 第 7 号に係る改善指示に対する改善計画書

平成 27 年 11 月 13 日付にて受領した、厚生労働省発薬生 1113 第 7 号による、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）（以下、医薬品医療機器法）第 80 条の 2 第 9 項の規定に基づく業務改善指示に対し、本指示にて求められた是正措置及び再発防止策に係る改善計画について、以下のとおり報告致します。

ノバルティスファーマ社は今回の行政処分を重く受け止め、社長及び当該業務を監督する役員 2 名に対して、30%、3 ヶ月の減給の処分を科しました。これに加え、業務改善に向けて、医薬品医療機器法で定める総括製造販売責任者及び安全管理責任者に対し、その責務の重要性を再認識し、再発防止のために万全を期すよう厳重に注意喚起しました。今後、同様の事態を繰り返すことがないように是正措置及び再発防止策の徹底に努めていく所存です。

1 厚生労働省発薬生 1113 第 7 号に係る違反の内容

副作用報告システム障害により、治験薬の副作用報告義務の対象となる 154 症例の副作用を定められた期限内に報告しなかったこと。

（法第 80 条の 2 第 6 項及びこれに基づく厚生労働省令違反）

2 厚生労働省発薬生 1113 第 7 号に係る改善指示の内容

- ① 治験薬の副作用報告遅延を発生させたノバルティスファーマ株式会社の今般の対応を真摯に反省し、今後は、副作用報告遅延の可能性が生じた時点で PMDA 及び厚生労働省に速やかに報告するとともに、副作用報告義務違反を確実に回避するための措置に万全を尽くすべきことを全社員に徹底し、再発防止を期すること。
- ② 今後、治験薬の副作用報告を遅延させかねないような事態（システムの障害、大規模改修等）が発生した場合は、対応の遅れにより期限内に副作用報告ができない事態が発生しないよう、以下のような体制を整備すること。
 - ②-1. 現行の副作用報告システムが電送障害により使用が不可能となった場合にも代替手段により確実に報告が行える体制を構築するとともに、その対応に必要な応援

要員を予め定め、それらの社員に対して副作用報告業務の予備的教育・訓練を実施すること

- ②-2. システム障害の解消や人員確保の遅れ等により報告遅延が拡大することのないよう、経営層を含めた情報共有及び速やかな意思決定を行うとともに、これらに基づき迅速な対応が可能となる体制を構築すること
 - ②-3. 現行の副作用報告システムの使用が不可能となった場合、副作用報告対応のための人員確保やシステム対応（例えば予備システムの稼動やシステム障害解消等）といった業務継続性を維持するための業務手順書を作成すること
- ③ ①及び②を踏まえ、業務の改善に当たっては、改善指示発出後 1 か月以内に、是正措置及び再発防止策に係る改善計画を策定して、厚生労働省に提出すること。

3 改善指示に対する是正措置及び再発防止策に係る改善計画

上記 2 項における改善指示を踏まえ、以下のとおり是正措置及び再発防止策を策定することと致します。

3.1 改善指示①

治験薬の副作用報告遅延を発生させたノバルティスファーマ株式会社の今般の対応を真摯に反省し、今後は、副作用報告遅延の可能性が生じた時点で PMDA 及び厚生労働省に速やかに報告するとともに、副作用報告義務違反を確実に回避するための措置に万全を尽くすべきことを全社員に徹底し、再発防止を期すること。

改善計画

弊社は 2014 年 7 月の業務改善命令を受けた際に、全社員を対象に安全確保業務が製薬企業のも最優先課題であることを教育し、「有害事象の収集と報告」に関する意識向上を含め、副作用報告の重要性についての教育訓練を継続して実施してきました。今回の業務改善命令・業務改善指示を受け、改めて、安全確保業務全般についての意識向上を図ります。特に、副作用報告義務違反を回避するための措置に万全を期すため、副作用報告遅延防止において重要な責務を負う社員等について、その役割と責任を以下のとおり定義し、その内容を含めた教育を実施します。加えて、実際に副作用報告遅延の可能性が生じた際の緊急時における各役割者の責任とレポートライン（本改善計画書 3.2.2 項「改善指示② - 2」参照）についても併せて教育することと致します。これにより、やむを得ず副作用報告が遅延する可能性が生じた場合においても、その情報を社内関係部門で速やかに共有し、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）及び厚生労働省への報告を含む迅速な意思決定と行動をとることが可能となると考えます。

これらの安全確保業務の重要性、及びそれに関わる各々の役割と責任についての再教育は、2015 年 12 月 28 日までに順次実施します。この安全確保業務に関する教育は、安全性情報部にて作成している教育訓練計画に組み込み、毎年実施する事とし、副作用報告義務違反を回避するための万全の措置がとれるように全社員への周知を徹底します。

1) 全社員

社員は、安全確保業務が製薬企業の最優先業務であることを認識し、この業務遂行に支障が生じた場合は速やかにその上長に相談し、上長はその問題を解決するために最善の措置を講じる。

2) 安全性情報部部員

安全性情報部の部員は、安全性情報評価・当局報告業務が最優先であることを認識し、副作用報告遅延を防ぐために最善を尽くす。仮に副作用報告遅延を誘発する可能性が生じた場合には、その危険性の大小に関わらず直ちに上長、あるいは直接安全性情報部長に報告し、問題解決に最優先に取り組むとともに、副作用報告遅延を出さない最大限の努力を行う。

3) 安全性情報部長

安全性情報部の管理者である部長は、安全性情報部における安全性情報の評価・報告プロセスの全般を指揮し、定められた期限内に副作用報告が完了するようこれらの業務が滞りなく遂行されるための体制整備に努める。特に、システム障害等の何らかの不具合が生じた場合に備え、副作用報告遅延を起こすことなくその修復、もしくは代替体制稼働等に要する時間を確保するために、報告対象事象の処理が報告期限の2日前までに確実に完了できるよう、安全性情報評価担当者の業務量の見積もり、優先度の検討及びリソースの配分の責任を持つ。また、緊急時に代替体制を速やかに稼働できる為の人員確保、及び教育訓練システムが整備されていることを日常的に確認し、問題があれば開発本部長に報告するとともに、必要な対策を講じる。加えて、緊急時に代替体制を稼働するための手順書（業務継続計画書）に基づき、関連社員に対する教育訓練を実施する。

安全性情報部における業務遂行状況は、毎月開催される開発本部長を議長とする会議体で報告し、開発本部長、安全管理責任者、及び総括製造販売責任者とその状況を共有する。

実際に副作用報告遅延の可能性が生じた場合の役割と責任、及びレポートラインについては、本改善計画書 3.2.2 項「改善指示② - 2」に定義する。

4) 開発本部長（安全性情報部が所属する部門の長）

開発本部長は、安全性情報部が副作用報告遅延を生じることなくその業務を適正かつ円滑に遂行できるよう安全性情報部長とともに体制整備に努める。また、副作用報告遅延が生じる事態に備えた代替体制稼働の為の必要な応援要員の特定、及びそれらの要員に対する教育・訓練の体制整備について責任を負う。また、安全性情報部における安全性情報評価・報告業務遂行状況について、問題の有無に関わらず、定期的に製造販売業者（以下、社長）に報告する。

実際に副作用報告遅延の可能性が生じた場合の役割と責任、及びレポートラインについては、本改善計画書 3.2.2 項「改善指示② - 2」項に定義する。

5) 安全管理責任者

安全管理責任者は、安全性情報の評価・報告業務の遂行状況を監理し、安全性情報部における業務状況について定期的に総括製造販売責任者に報告する。

実際に副作用報告遅延の可能性が生じた場合の役割と責任、及びレポートラインについては、本改善計画書 3.2.2 項「改善指示② - 2」項に定義する。

6) 総括製造販売責任者

総括製造販売責任者は、安全管理責任者から安全性情報部における安全性情報の評価・報告業務遂行状況について定期的に報告を受け、社内における安全管理が適切に実施されていることを監視するとともに、その状況について定期的に社長に報告する。

実際に副作用報告遅延の可能性が生じた場合の役割と責任、及びレポートラインについては、本改善計画書 3.2.2 項「改善指示② - 2」項に定義する。

7) 製造販売業者（社長）

社長は、個別に実施する開発本部長、及び総括製造販売責任者との定期の業務報告面談で安全性情報部における安全性情報評価・報告業務遂行状況について報告を受け、安全性情報の評価・報告が定められた期限内に確実に行われていることを確認する。

実際に副作用報告遅延の可能性が生じた場合の役割と責任、及びレポートラインについては、本改善計画書 3.2.2 項「改善指示② - 2」項に定義する。

8) 社長以外の経営陣

各部門を代表する経営会議のメンバーは、各部門にて、安全確保業務の重要性を認識する風土を醸成し、安全確保業務に係わる役割に応じて、副作用報告を適切に遂行するための体制を維持・管理する責任を負う。

3.2 改善指示②

今後、治験薬の副作用報告を遅延させかねないような事態（システムの障害、大規模改修等）が発生した場合は、対応の遅れにより期限内に副作用報告ができない事態が発生しないよう、以下のような体制を整備すること。

3.2.1 改善指示②-1

現行の副作用報告システムが電送障害により使用が不可能となった場合にも代替手段により確実に報告が行える体制を構築するとともに、その対応に必要な応援要員を予め定め、それらの社員に対して副作用報告業務の予備的教育・訓練を実施すること

改善計画

今回のシステム障害の経験に基づき、弊社では、障害の程度、及び緊急度に応じた代替手段を検討し、同様の事態を起こさないよう以下のように体制整備することを計画しています。

1) 現行の副作用報告システムの全ての機能が停止、又はそれに準ずる停止が発生した場合の代替の副作用報告体制の整備

現在使用している副作用報告システムの PMDA 報告機能に障害が生じた場合は、代替のシステムを用いて PMDA への報告を行う体制整備を行っている。加えて、PMDA 報告機能のみならず、システム全ての機能が使用できない規模のシステムダウンを想定し、代替システム構築及び手順の整備を行った（復旧手順書 2015 年 5 月）。具体的には、主となるサーバでシステム障害が発生した場合には、24 時間以内に主サーバの復旧、それが困難な場合は予備サーバの運用開始の決定を行い、障害発生 24 時間後には通常の副作用情報評価・報告が行える状態にする。外国症例の副作用情報は、副作用報告システムが世界的に復旧した後に日本に送付されてくるため、システム停止期間中に蓄積した大量の外国症例の評価・PMDA への報告を行う必要があることから、速やかに処理要員を増員できる体制を整備する。予備要員の人数については、ノバルティスファーマ社が評価すべき安全性情報量に基づき安全性情報部長が特定することとするが、1 年に一度、想定される予備要員の人数の見直しを行い、該当者に対する定期的な教育を実施する。

この予備サーバを用いる代替システムにおいても不具合が発生し、処理が行えない状況を想定し、更なる代替手段として、所定の紙媒体の様式で報告が行えるような体制整備も行う。紙報告体制においては、通常システムで症例評価を行っている安全性情報部の担当者を中心に対応することを想定している。紙報告体制稼働へのスムーズな体制移管が可能となるよう、紙媒体での評価・報告書作成、及び PMDA 報告用の電子媒体作成の具体的な手順書を作成し、該当するメンバー全員を対象に定期的な教育を実施する。

なお、ネットワーク障害が発生した場合には、数分以内に別キャリアのバックアップ回線に切り替えを行うため、システムの運用の中断は最小限である。

2) 副作用報告システムの大規模改修等

今後、使用中の副作用報告システムの大規模改修を行う際には、考えられるシナリオを全て洗い出し、事前テストを行う。また、改修の適用に当たっては、必ずシステム全体のバックアップデータを取得する。大規模改修の適用前には改修を適応してもシステムが不具合なく稼働することを慎重に検証した上で改修の適応の可否を判断する。

3) 業務継続計画の策定

業務継続計画には、代替システムの使用開始や、紙媒体での報告等、緊急時の代替の副作用報告体制について 2015 年 12 月 28 日までに定める。

3.2.2 改善指示②-2

システム障害の解消や人員確保の遅れ等により報告遅延が拡大することのないよう、経営層を含めた情報共有及び速やかな意思決定を行うとともに、これらに基づき迅速な対応が可能となる体制を構築すること

改善計画

今回の業務改善命令・業務改善指示を受けて、仮に今回のような大規模なシステム変更を行ったことで何らかの障害に直面しても、意思決定を速やかに行い、適切な対策がとれるような体制整備が可能となるよう、副作用報告遅延のリスクが実際に生じたときの各責任者の役割と責任、及びレポートラインを以下のとおり定義しました。その概略を本改善計画書の末尾に図 1 としてお示しいたします。この内容は、業務手順として 2015 年 12 月 28 日までに規定し、製造販売総則の付則に加えることと致します。加えて、副作用報告遅延回避・拡大防止の為に新たに「業務継続計画書」を策定し、この中でも各責任者の役割と意思決定、及びレポートラインを明確にし、緊急時の意思決定と体制整備が速やかにできるように致します。また、これらに定義した役割と責任が、実際の副作用報告遅延の可能性が生じた際に速やかに遂行できることを確認するリカバリードリルを 2016 年 1 月末までに実施予定です。このドリルは、各責任者が変更された際には、その体制にて改めて実施することを計画しています。

1) 安全性情報部長

安全性情報部長は、副作用報告遅延の可能性が生じた場合は、そのリスクの大小に関係なく直ちに安全管理責任者、及び開発本部長にそのリスクを報告するとともに、海外安全性情報部門にも情報共有する。また、副作用報告遅延のリスクについて原因分析を行い、代替体制の稼働の有無を含む遅延回避・拡大防止対策について開発本部長及び安全管理責任者とともに協議する。協議の結果、開発本部長により代替体制の稼働が決定されたら速やかにその体制構築・運用できるよう指揮を執り、副作用報告遅延防止に最優先で取り組む。

2) 開発本部長

開発本部長は、安全性情報部長から副作用報告遅延の可能性について報告を受けた場合は、速やかに安全管理責任者及び安全性情報部長とともにそのリスク分析を行い、副作用報告遅延回避・拡大防止策を検討するとともに、代替体制稼働の可否判断について協議し、その決定の最終判断を行う。代替体制稼働の判断をした場合は、その旨を直ちに総括製造販売責任者及び社長に報告する。この報告は、安全性情報部長が副作用報告遅延の可能性を知り得てから 48 時間以内に行う。なお、代替体制稼働の判断に至らなかった場合であっても、リスク分析・代替体制稼働の可否判断についての協議結果は、その理由とともに総括製造販売責任者及び社長に報告する。

代替体制を稼働させた場合は、副作用報告遅延回避・拡大防止に向けて速やかな体制構築・運用がなされていることを監督し、総括製造販売責任者及び社長とも連携し、必要に応じて IT 等の関係部署や海外本社の関係部署への協力を要請するなどあらゆる方策を講じ、副作用報告遅延回避・拡大防止に向けた最大限の努力を行う。これらの状況については逐次、総括製造販売責任者及び社長に報告する。

3) 安全管理責任者

安全管理責任者は、安全性情報部長から副作用報告遅延の可能性について報告を受けた場合は、安全性情報部長及び開発本部長とともに副作用報告遅延のリスク分析、及び副作用報告遅延回避・拡大防止策について協議する。また、副作用報告遅延の可能性について直ちに総括製造販売責任者に報告し、安全性情報部長及び開発本部長によって実施されている対策・判断の妥当性、及び PMDA 及び厚生労働省への報告の必要性を協議する。総括製造販売責任者によって PMDA 及び厚生労働省への報告が必要と判断された場合には、速やかに副作用報告遅延の可能性が生じた事について報告する。当該報告は、安全性情報部長が副作用報告遅延の可能性を知り得てから 48 時間以内に行えるように協議を進める。加えて、海外本社関連部門へも副作用報告遅延の可能性について情報共有する。また、開発本部長及び安全性情報部長によって実施されている副作用報告遅延回避・拡大防止策が不十分と判断した場合は、開発本部長及び安全性情報部長に追加の施策を提案する等、副作用報告遅延の発生・拡大防止に努める。

4) 総括製造販売責任者

総括製造販売責任者は、安全管理責任者から副作用報告遅延の可能性について報告を受けた場合は、安全管理責任者と副作用報告遅延のリスクの程度を客観的に評価・分析し、PMDA 及び厚生労働省への報告の必要性について判断する。加えて、Novartis が全世界で定めている Management Escalation (SOP-7002305, Version 6, 23-Nov-2015) に従い、品質保証のレポートラインからも海外本社に報告することを指揮する。

また、安全管理責任者の報告に基づき、安全性情報部長及び開発本部長によって実施されている副作用報告遅延回避・拡大防止策の十分性を分析し、必要に応じて開発本部長と追加の施策について協議する。これらの結果は随時社長に速やかに報告する。

5) 製造販売業者（社長）

社長は、開発本部長及び総括製造販売責任者から副作用報告遅延の可能性について報告を受けた場合、それに対して取られている施策に対する適切性を判断するとともに、各責任者の責任の遂行、及び迅速かつ透明性を持った意思決定に基づく副作用報告遅延回避・拡大防止策が確実に実行されていることを確保すべく、組織全体を監督する。

3.2.3 改善指示②-3

現行の副作用報告システムの使用が不可能となった場合、副作用報告対応のための人員確保やシステム対応（例えば予備システムの稼働やシステム障害解消等）といった業務継続性を維持するための業務手順書を作成すること

改善計画

副作用報告システム全ての機能が停止，又はそれに準ずるような問題が発生し，現行の副作用報告システムの使用が不可能となった場合を想定して，副作用報告対応のための人員確保やシステム対応といった業務継続性を維持するための業務手順書を以下のとおり作成します。

1) 製造販売総則

システム障害の解消や人員確保の遅れ等により報告遅延が拡大することのないよう，平常時における副作用報告遅延防止のための体制整備，及び，副作用遅延のリスクが実際に生じた場合の経営層を含めた情報共有及び速やかな意思決定，並びにこれらに基づく迅速な対応等を行うため，各責任者の役割と責任を業務手順に規定し，製造販売総則の付則に加える。手順書は2015年12月28日までに作成する。

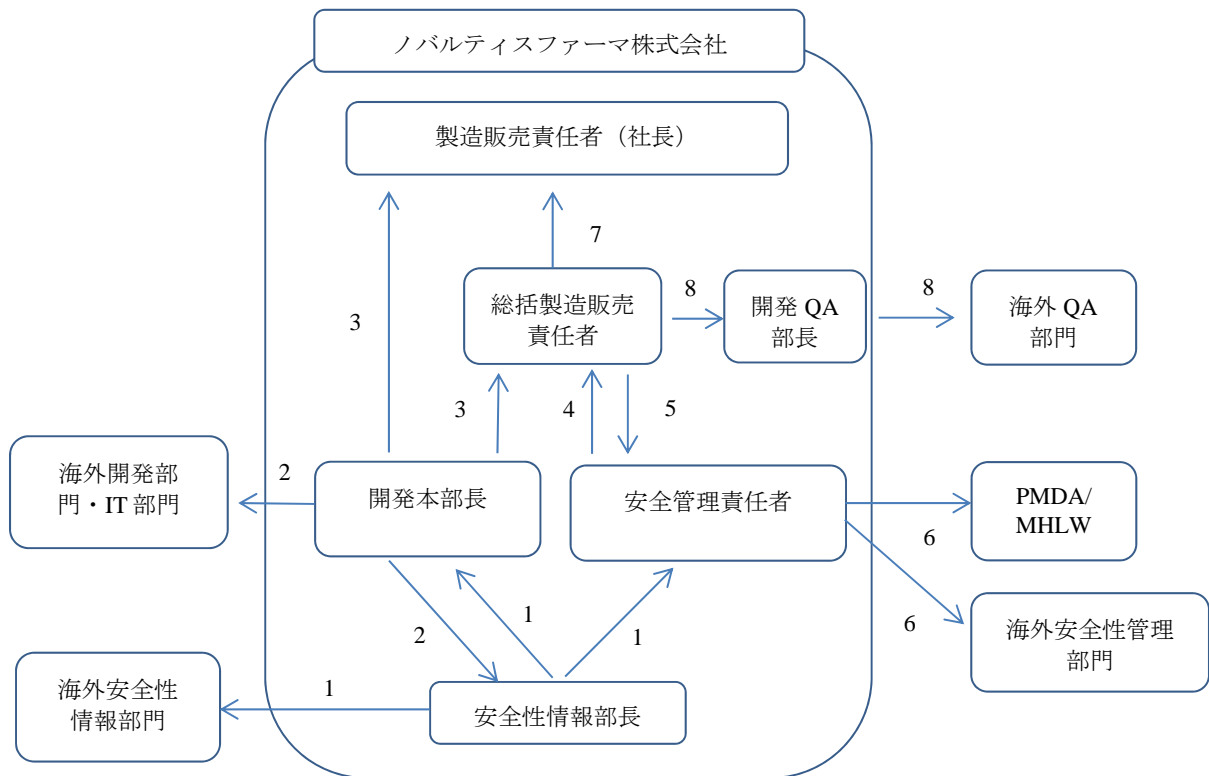
2) 業務継続計画書

現行の副作用報告システムの使用が不可能となった場合，日本も含めた全世界で適用されている最新の復旧手順書（2015年5月）に従い，24時間以内に主サーバを復旧させ，それが困難な場合は予備サーバを稼働させる。加えて，何らかの理由により代替システムに不具合が生じた場合も想定し，日本国内での副作用報告のための人員確保や紙媒体による報告対応について，別途，新たに業務継続計画書に規定し，副作用遅延のリスクが実際に生じた場合の運用方法を定める。手順書は2015年12月28日までに作成する。

3) 操作マニュアル

副作用報告システムの全ての機能が停止，もしくは，それに準ずる停止が発生した場合の代替システム，及び更なる代替手段としての紙媒体での報告についての具体的な操作マニュアルを2015年12月28日までに整備する。

図 1 副作用報告遅延の可能性が生じた際に代替体制を稼働するためのレポートラインと PMDA 及び厚生労働省への報告



1. 安全性情報部長は、副作用報告遅延の可能性が生じたら、そのリスクの大小に関わらず直ちにその旨開発本部長及び安全管理責任者に報告する。また、海外安全性情報部門とも情報共有する。
2. 開発本部長は、報告受領後速やかに安全性情報部長及び安全管理責任者とリスク分析を行い、副作用報告遅延回避・拡大防止策を協議し、代替体制稼働について決定する。海外開発部門及び IT 部門とも連携し、必要な協力を仰ぐ。
3. 開発本部長は、代替体制稼働の決定をした旨、総括製造販売責任者及び製造販売責任者（社長）に直ちに報告する。報告は、安全性情報部長が副作用報告遅延の可能性を知り得てから 48 時間以内実施する。
4. 安全管理責任者は、副作用報告遅延の可能性、及び安全性情報部長、開発本部長と実施したリスク分析とリスク回避・拡大防止策について、協議後直ちに総括製造販売責任者に報告する。加えて、PMDA 及び厚生労働省への報告の必要性について協議する。
5. 総括製造販売責任者は、安全管理責任者の報告を受け、PMDA・厚生労働省への報告の必要性について決定する。
6. 安全管理責任者は PMDA・厚生労働省へ副作用報告遅延の可能性を報告する。報告は、安全性情報部長が副作用報告遅延の可能性を知り得てから 48 時間以内に行う。加えて、海外安全管理部門とも情報共有する。
7. 総括製造販売責任者は、安全管理責任者との協議内容を直ちに社長に報告する。
8. 総括製造販売責任者は、開発 QA 部長に海外 QA 部門への報告を指示する。