

2014年8月29日

ノバルティス ファーマ株式会社

厚生労働省発薬食 0731 第 3 号に係る改善命令に対する改善計画書

1. 厚生労働省発薬食0731第3号に係る改善命令の内容

- ① 医療関係者等からの有害事象等の報告については、社内の全MRから安全管理統括部門に確実に報告される体制をとること及びそのための教育訓練を実施すること。
- ② 医療関係者等からの自発的、積極的な報告以外で知り得た全ての有害事象等の収集対象情報についても、MRが安全管理統括部門に報告すべき対象であることを明確にすること。
- ③ ①及び②を踏まえ、薬事法第77条の4の2第1項及びこれに基づく薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第253条第1項の規定に従い、副作用報告を期限内に行うこと。
- ④ ①から③までの業務の改善に当たって改善命令発出後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。
- ⑤ 本年4月に全社員を対象に副作用症例の報告漏れがなかったかを社内調査している件については、本年6月、厚生労働省から詳細調査を指示したところであるが、その調査結果を本年8月末日までに厚生労働省に報告すること。

2. 改善命令①～④に対する是正措置及び再発防止策に係る改善計画

2-1 原因と問題点

弊社が実施した慢性骨髄性白血病治療薬に関する QOL アンケート調査（KIZUKI プロジェクト）及び慢性骨髄性白血病治療薬に関する 4 臨床研究のうち Tokyo STI Study Group（TSSG）が行った 1 つの医師主導臨床研究における副作用報告の遅延に関する薬事法違反について業務改善命令を受けました。

この問題が発生した原因及び問題点を特定するため、処分の根拠となった上記の 2 事案の関係者に対して薬事・品質保証部門が事情聴取、トレーニング内容・その記録等の精査を行い、その調査結果を踏まえてスイス本社と共同で原因及び問題点を検討しました。

その結果、有害事象に関するトレーニングを受けていたにも関わらず、MR が知り得た全ての有害事象を報告することの重要性を十分に認識していなかったことに加え、上長（営業所長）及び営業部長を含む営業部門の管理者の監視が十分ではなかったことが

問題として考えられました。また、この傾向は癌領域で顕著にみられました。さらに、安全管理統括部門への有害事象報告の不順守を検出するのに十分な効果のあるシステム及びプロセスがなかったことも調査から明らかとなりました。

2-2 是正措置としての教育研修（改善命令①への対応）

(ア) 実施済の教育研修

MR のみならず上長及び部長を含めた営業部門全体において有害事象報告の認識が不十分であったことが、問題を発生させるとともに助長していたと考えられることから、有害事象報告の徹底について、上長や部長を含む全社員に再度研修を行いました。

この研修は、これまで定期的実施してきた全社員を対象とした有害事象に関するリフレッシュ研修に加え、医師主導臨床研究に関する社内ルール of 徹底と社内風土の改善を目的に本年3月に集合形式にて実施した特別研修の中で実施され、有害事象情報収集時の社内ルールの再教育も併せて行い、知り得たあらゆる有害事象が報告対象であり、24時間以内に安全管理統括部門に報告する社内ルールを改めて周知しました。

改善命令⑤にて指摘されていますとおり、他にも有害事象報告の遅延がないかを確認する全社的な一斉調査を4月11日から18日に行いました。その結果、この調査以前の状況に比べて、4月以降の有害事象の安全管理統括部門への報告症例数が約40%増加したことから、上記の特別研修での再教育及び有害事象の調査指示によって、有害事象報告の必要性に対する理解が得られたと考えています。

(イ) 今後の研修計画

ビデオ配信システムを使用したMRに対する包括的な月例教育プログラムを、7月から開始しました。この教育プログラムでは、月1回のプログラムの配信・受講を計画しており、7月及び8月は有害事象報告の基本について、9月から12月は応用編として実施する予定で、全てのトレーニングは来年1月までに完了します。有害事象に関連する教育研修は、毎年繰り返して実施します。

7月のコース内容の詳細としては、安全対策のサイクル及び安全管理統括部門に報告すべき情報（既知の事象や非重篤の事象でも報告が必要であることを含む）、通常想定される場面以外で医療関係者等から有害事象を入手する可能性のある場合の例示、有害事象の報告手順、安全対策に関する医療従事者への伝達について再度トレーニングを行いました。8月のコースでは、安全管理統括部門へ報告すべき情報の詳細について、収集対象項目（有害事象、疾患進行、薬物相互作用、妊娠例や授乳期に投与されたことを示す情報、承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す情報、適応外使用、過量投与情報、期待していなかった有益な効果、薬物乱用及び誤用、投与過誤、偶発的暴露及び調剤過誤、職業性薬物暴露、退薬反応など）の詳細に関するトレーニングを行いました。

9月から12月に計画している応用編では、具体的事例をプログラムに組み入れて実施します。例えば、自発報告や使用成績調査等の通常想定される有害事象の入手手段とは異なった場合にも対応できるように、講演会の資料やアンケート調査結果などの具体的な情報源を想定し、また、有害事象の重症度や因果関係を個別に判断することなく報告するよう教育し、有害事象の収集に対する感度を上げるとともに、全ての有害事象が確実に安全管理統括部門に報告されるよう、さらなる理解と意識の向上を図ります。

これと並行して、10月にノバルティス全世界共通の教育プログラムをe-learningにて社員全員に受講させ、受講後に簡易テストによる理解度チェックを行った上で、合格者をシステム内で管理するようにします。

2-3 有害事象に関する収集対象の明示について（改善命令②への対応）

改善命令②に基づいて、弊社のGVPに関する業務手順書（安全管理情報の収集に関する手順）を再検討し、情報ソースにかかわらず、知り得た全ての有害事象が収集対象であり、安全管理統括部門に報告するように、その旨を業務手順書の「情報源」の項に明記しました。

2-4 再発防止のための体制整備（改善命令①への対応）

(ア) 安全管理実施責任者への注意喚起

今回の業務改善命令を重く受け止め、GVP上の安全管理実施責任者全員（営業部門では治療領域別の営業部長）に対して、厳重注意を8月22日に発令しました。その中には、有害事象報告を行う実施責任者としての責務の重要性を再度明確に示し、再発防止のために配下の社員への教育等の対策に万全を期すように指示しました。

(イ) 業務目標設定への反映

MRの人事評価項目（上長との業務目標の事前設定と達成度評価）に有害事象の報告義務達成状況を指標として加え、本年下期（7月から12月）の評価から適用します。これにより、MRと上長が有害事象報告の重要性について同様の認識を持つことで、MRによる自己確認及び上長によるモニタリングの徹底を図ります。

(ウ) 営業部門における業務報告システムの改善

MRが行う業務報告及び情報共有のための入力ツールが多岐にわたっているため、有害事象を正式な有害事象報告様式ではなく、MRが自由に記載できる欄へ入力してしまうリスクが抽出調査から判明しました。これを防ぐため、MRが入力を行った時点で上長に入力が行われたことの連絡が入るシステムを年内を目途に導入し、連絡を受けた上長が、MRの入力内容に有害事象に関連する情報が含まれていないかをその都度確認し、有害事象に関する情報がある場合には有害事象報告が安全管理統括部門に提出されて

いることを上長が確認する体制を整えます。このシステムが導入されるまでの間は、MRが使用する情報入力ツールにおいて、MRが自由に記載できる欄を削除してデータ入力を制限するようフォーマットを改善しました。システム導入後には、そのプロセスの確実性を調査し、必要に応じて対策を追加します。

さらに、営業部門で使用されているデータベースに含まれる有害事象情報と安全管理統括部門のデータベースにある有害事象情報が一致していることを定期的に確認することとし、そのための技術的な検討を9月末までに実施します。

(エ) 社内監査及び第三者による点検

9月後半に、スイス本社の監査部門による弊社の有害事象報告の体制整備についての監査を行います。弊社は、この監査に協力するとともに、監査結果に従い是正措置及び再発防止活動の追加・修正を行います。

また、営業部門の有害事象報告体制について、当該部門以外の社内の第三者が定期的を実施する点検を9月から開始し、必要に応じて、その結果に基づく改善防止策を講じます。

(オ) 営業所単位での直接対話

一連の是正措置を行った上で、本社の安全管理統括部門及び薬事・品質保証部門がコンプライアンス部門と協調し、来年から各営業所を順次訪問して、研修内容の補足説明や実務上の課題についてオンサイトでのアドバイスが行える機会を持ちます。

2-5 副作用報告の実施について（改善命令③への対応）

弊社は、上記の是正措置及び再発防止措置を実行することで、薬事法第77条の4の2第1項及びこれに基づく薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第253条第1項の規定に従い、副作用報告を期限内に行います。

3. 副作用症例の全社調査に関する報告（改善命令⑤への対応）

本年4月11日から18日に全社員（約4,500人）から収集した有害事象が記載された資料（電子資料を含む）を詳細に調査した結果として、薬事法で定められた副作用報告要件に基づいてこれまでにPMDAへの報告を提出したもの、及び評価中の全ての症例のリストを提出します。今後、追加の情報収集が必要な症例については、適宜情報収集して追加報告します。

弊社は、この問題について深く反省しており、経営幹部の責任下で、スイス本社とも協働して再発防止に尽力していきます。今後も継続する調査において、未報告の有害事象が発見された場合には、すみやかにPMDA及び厚生労働省に報告致します。これに加

えて、Medical Impact Analysis を製品ごとに実施し、その結果に基づき現行添付文書の改訂の要否について PMDA と協議します。

以上