



2017年4月14日

セルジーン株式会社

厚生労働省への改善計画書の提出について

セルジーン株式会社（本社：東京都千代田区）は、本日2017年4月14日、是正処置及び再発防止策に係る改善計画書を厚生労働省へ提出し、受理されましたので、お知らせ致します。

この改善計画は、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）第72条の4第1項の規定に基づき、平成29年3月14日付の厚生労働省発薬生0314第1号に係る業務の改善命令を受けたことによるものです。

本件に関しては、患者様、医療関係者の方々をはじめとして、関係するすべての皆様にご心配とご迷惑をおかけしましたことを重ねてお詫び申し上げます。今後、このような事態を二度と起こさぬよう、同改善計画に沿って、各種法令遵守の徹底、社内体制の強化、業務手順の見直し及び再教育を通じて、再発防止に全力で努めて参ります。

なお、改善計画書は次ページよりご覧いただけます。

厚生労働省発薬生 0314 第 1 号に係る改善命令に対する改善計画書

1. 厚生労働省発薬生 0314 第 1 号に係る改善命令の内容（抄）

- ① 第三者の専門家からの意見も活用して、貴社の医薬品の安全性及び副作用情報の取扱いに関する社内体制並びに社内制度の運用が法及び同法施行規則の規定を遵守したものであるか、また、副作用報告に関する業務が医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）の規定に基づき適切に実施されているかを確認すること。
- ② 報告遅延など法令違反が生じた際に速やかに厚生労働省又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告・相談を行う社内体制を確立すること。
- ③ 医薬品の安全性及び副作用情報の取扱いに関する業務手順書の運用を明文化し、安全管理統括部門、品質保証部門及びその他の関係部門と共有するとともに、副作用報告に関する法令及び社内業務手順とその運用に関する社内教育を定期的に行い、その際、教育内容の理解度を確認すること。
- ④ 上記①から③までを踏まえ、平成 29 年 4 月 14 日（金）までに、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。

2. 改善命令に対する是正措置及び再発防止策に係る改善計画

既に着手した安全管理業務の改善対策を含めて、改善計画を以下に説明する。なお、弊社における安全管理業務を統括する部門はファーマコビジランス部である。

2.1. 安全性情報の取扱いに関する社内体制（主に改善命令①への対応）

2.1.1. ファーマコビジランス部内の確認体制及び自己点検の強化

ファーマコビジランス部において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）への報告義務の対象となる海外副作用症例の報告基準の誤りを、定期的な自己点検によって検出できなかった事実を踏まえ、自己点検の内容を見直した。2017年1月より、通常の自己点検に加え、コンプライアンス等を担当するセーフティーオペレーショングループをファーマコビジランス部に設置し、以下の再確認業務を追加した。安全性情報評価担当者が評価した各月の個別症例（国内・海外）から、再確認を行なう症例をランダムに抽出し、安全性情報の評価が適切に行われていることを確認し、ファーマコビジランス部長に報告することとした。確認した結果を安全性情報評価担当者にフィードバックし、必要に応じて安全性情報の評価を適切に遂行できるよう教育を実施している。今後も継続して、毎月上記の再確認業務を行い、新たに問題が確認された場合は再教育を行う。

2.1.2. ロケーション

ファーマコビジランス部の一部は本社ではなく、一時的に離れたオフィスにて安全管理業務を行っていた。ファーマコビジランス部と社内関連部門との連携をより円滑にするために、2017年2月までに、全てのファーマコビジランス部の社内機能を本社に移動した。

2.2. 厚生労働省又は PMDA への相談・報告を行う社内体制の確立（主に改善命令①、②への対応）

副作用情報報告遅延等の法令違反の懸念が生じた場合に、直ちに規制当局に報告するための社内体制を以下のように強化する。

2.2.1. 安全性情報管理システムの改修及び監視体制

安全性情報の規制当局への報告期限の遵守状況をセルジーン米国本社（米国ニュージャージー州、サミット）からも監視できるようにするため、米国本社と協力して、米国本社と同じ安全性情報管理システムを使用するためのシステム改修を行っており、2017年末までに運用開始を予定している。これにより、全ての副作用情報が、定められた期限内に PMDA へ報告されているかどうかを監視するプロセスを同時期までに導入する。米国本社が、安全性情報管理システムから、PMDA に報告した日が報告予定日より遅い症例のリストを作成し、毎月ファーマコビジランス部に送付して、ファーマコビジランス部員が報告遅延の有無を確認する。報告遅延が確認された際には、直ちに安全管理責任者に連絡し、当局への報告等の対応を行なう。

2.2.2. 安全管理業務における全社員の責務の明確化

今回の改善命令を受け、改めて安全確保業務全般についての意識向上を図るため、各社員の責務を明確にし、全社員に対して再教育を行なう予定である。特に、副作用報告義務違反を回避するための各々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する。

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、2017年6月末までに順次実施する予定である。

2.2.2.1. 全社員（契約社員及び派遣社員も含む）

全社員は、安全性情報収集の重要性、収集対象を再確認し、法令を遵守すると共にセルジーン米国本社の安全性情報の収集・報告ポリシーの遵守に努める。また、2016年4月より、安全性情報の収集範囲及びファーマコビジランス部への報告方法を説明する安全性情報カードを全社員に配布しており、弊社の製品に関する安全性情報を入手した際には、安全性情報カードを参照して速やかにファーマコビジランス部に報告するよう指導している。

2.2.2.2. ファーマコビジランス部の部員

ファーマコビジランス部の部員は、安全性情報収集・評価、当局報告の業務を適正に行ない、報告遅延となる可能性がある場合は、直ちに安全管理責任者に報告する。さらに、報告遅延となる問題の解決に最優先で取り組むと共に、報告遅延が発生しないよう最大限の努力を行う。

2.2.2.3. ファーマコビジランス部長

ファーマコビジランス部長は、ファーマコビジランス部における安全性情報の収集・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、安全性情報評価、当局報告に関する法令遵守に関する

教育については、国内規制要件を熟知した社外専門家の招聘や、ファーマコビジランス部の部員に社内外のセミナー参加を促す等、安全管理業務に必要な知識の強化に努める。

また、米国本社と密に連携し、安全性情報管理システムの改修及び安全性情報処理の標準化を図ると共に、安全性情報の評価及び管理体制を強化する。

副作用報告遅延等の法令違反の懸念について安全管理責任者から報告を受けた場合は、直ちに研究開発本部長に報告すると共に、安全管理責任者と連携を取り、対応策を講じる。

2.2.2.4. 研究開発本部長（ファーマコビジランス部が所属する部門の長）

研究開発本部長は、ファーマコビジランス部が法令を遵守して、副作用報告業務を適正かつ円滑に遂行できるようファーマコビジランス部長と共に体制整備に努める。また、報告遅延等の法令違反の懸念が生じた場合には、製造販売業者（社長）に報告すると共にファーマコビジランス部長と協働して、その事態を速やかに収束するように応援要員の派遣等の必要な対応策を講じる。

2.2.2.5. 安全管理責任者

安全管理責任者は、安全管理業務における社内基準を再確認し、法令遵守に努める。報告遅延等の法令違反の懸念が生じた場合は、ファーマコビジランス部長及び総括製造販売責任者に報告し、協力して対応策を講じる。報告遅延が確認された際に、直ちに総括製造販売責任者に報告し、総括製造販売責任者の指示に従い、安全管理責任者が当局に報告する。

ファーマコビジランス部における安全管理業務の遂行状況について、毎月開催される品質安全性委員会（三役会議）で総括製造販売責任者及び品質保証責任者にその状況を報告し、製造販売業者（社長）、研究開発本部長及びファーマコビジランス部長とも共有する。

2.2.2.6. 総括製造販売責任者

総括製造販売責任者は、安全管理責任者と密に連携を図り、安全管理業務における法令遵守に努める。ファーマコビジランス部における安全管理業務の遂行状況について、安全管理責任者から報告を受け、法令遵守状況を確認し、研究開発本部長及び製造販売業者（社長）に報告する。報告遅延等の法令違反の懸念が生じた場合は、研究開発本部長及び製造販売業者（社長）に報告し、措置対応に関する協力を要請する。報告遅延が確認された際に、安全管理責任者からの報告を受けて、直ちに当局に連絡するよう安全管理責任者へ指示すると共に研究開発本部長及び製造販売業者（社長）にも報告する。

2.2.2.7. 製造販売業者（社長）

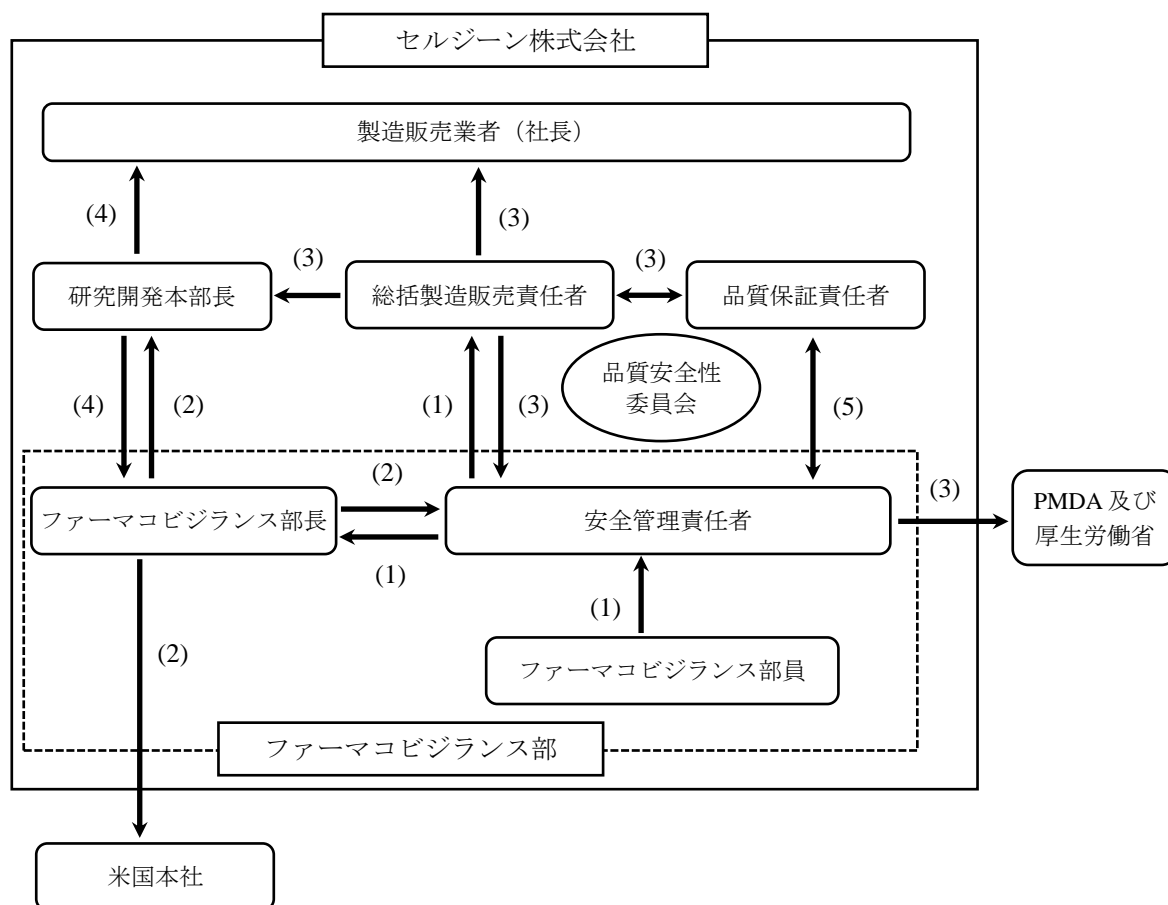
製造販売業者は、品質安全性委員会で検討されたファーマコビジランス部における安全性情報評価・報告業務の遂行状況について、総括製造販売責任者からの報告を受け、安全性情報の評価・報告が定められた期限内に確実に行われる組織体制になるよう努める。

2.2.2.8. 副作用報告遅延の懸念が生じた際の社内対応のレポートラインと PMDA 及び厚生労働省への報告（下記 Figure 1 参照）

- (1) ファーマコビジランス部員等が報告遅延の可能性を確認した際は直ちに安全管理責任者に報告する。安全管理責任者は、副作用報告遅延の可能性についてファーマコビジランス部長及び総括製造販売責任者に報告する。
- (2) ファーマコビジランス部長は、安全管理責任者と協力して、状況の分析を行い、研究開発本部長に報告する。また、米国本社にも報告遅延の可能性について報告する。

- (3) 総括製造販売責任者は安全管理責任者からの報告を受けて、品質安全性委員会にて安全管理責任者、品質保証責任者及びファーマコビジランス部長（必要に応じて出席）と対応策を協議し、PMDA 及び厚生労働省への報告の要否について決定する。決定した内容については、研究開発本部長及び製造販売業者（社長）にも報告する。また、安全管理責任者は当局への報告が必要となった場合は直ちに PMDA 及び厚生労働省に報告する。
- (4) 研究開発本部長は、副作用報告業務を適正かつ円滑に遂行できるようファーマコビジランス部長と体制整備に努めると共に製造販売業者（社長）に報告及び協力を要請する。
- (5) 品質保証責任者は品質安全性委員会にて安全対策を総括製造販売責任者及び安全管理責任者と協議する。

Figure 1: 副作用報告遅延の懸念が生じた際の社内対応のレポートラインと PMDA 及び厚生労働省への報告



2.3. 監査（主に改善命令①への対応）

今回の業務改善命令を受け、2017年3月に国内の規制を熟知した社外専門コンサルタント及び米国本社の監査部門より、弊社の安全性情報の評価体制及び安全性情報管理体制について監査を受けた。安全性情報の収集・評価・報告業務内容に関する監査所見を入手でき次第、監査所見を踏まえ必要な手順書等の改訂や業務プロセスに関する是正措置及び再発防止策を講じる。

また、安全管理業務に対する米国本社による2年毎の定期監査に加えて、弊社のファーマコビジランス部長が、国内の規制要件を熟知した社外専門コンサルタント会社による社内体制の適切性を含む監査を2年毎に実施させる責任を持つ。なお、米国本社による監査は本年実施し（11月に再度実施予定）、社外専門コンサルタント会社による監査は来年より開始する。以降は、これらの監査が毎年交互に実施される。

上記の監査により、社内体制、手順書及び国内規制要件の遵守状況や、安全管理業務が適切に行われていることを確認し、ファーマコビジランス部長が、監査結果に応じた是正措置及び再発防止策を講じ、その実施状況の確認は弊社の信頼性保証部門が行う。

2.4. 安全性情報管理システム改修（主に改善命令①、②への対応）

社内安全性情報管理システムを改修し、安全性情報を一元管理することを目的として、2016年5月より、安全管理業務に特化した社外専門コンサルタント会社（2.3のコンサルタント会社とは異なる）の助言を受けて、副作用報告の業務フローを見直すと共に、全ての安全性情報を米国本社と同じシステムで管理するように変更する。2016年11月から社内安全性情報管理システムの改修作業を開始しており、2017年末までに稼働する予定である。

2.5. 手順書の見直し及び明文化（主に改善命令③への対応）

上記の安全性情報管理システムの改修及び2017年3月に実施した米国本社による監査の所見に従い、社内における安全管理業務に関する手順書全般の見直し及び改訂作業を進める。手順書の改訂作業に関しては、上記の監査とは別の国内規制要件を熟知した安全管理業務の社外専門コンサルタント会社（2.4と同じコンサルタント会社）と契約し、2016年から安全性情報の評価プロセスを見直すと共に全てのファーマコビジランス部の安全管理業務に関する手順を改訂中であり、法令及び通知等の国内規制に準拠した手順書を作成する予定である。これにより、当局報告基準における運用も含めて安全管理業務に関する手順を明文化する。安全性情報管理システムの改修に伴い、新たな手順書は2017年末までに発効する予定である。

また、新たな手順に基づいて安全管理業務を開始する際には、手順書の教育訓練を徹底し、理解度についても社内のE-learning System等を用いて確認する。また、これらの手順書についてはファーマコビジランス部及びその関連部門（臨床開発統括部門、品質保証部門、メディカルインフォメーション、医薬情報担当者等）に所属する社員が確認できるよう社内ネットワーク等に掲載する。

2.6. 安全管理業務に関する教育（主に改善命令③への対応）

- (1) 2016年4月より全ての新規採用者の入社オリエンテーション時に、セルジーン社の安全性情報の収集・報告ポリシーの教育を実施している。同時に全社員（契約社員及び派遣社員も含む）に対して、入手した安全管理情報のファーマコビジランス部への報告方法を記載した安全性情報カードを配布している。さらに全社員には、4半期ごとに安全性情報の収集及び報告についての注意喚起メールの一斉送信を実施している。
- (2) ファーマコビジランス部においては、少なくとも年に1回は安全管理業務に関連する法令及び業務手順についての再教育を実施することとする。社内のE-learning Systemを活用して、設定された受講項目の進捗管理及び受講項目毎に設定される理解度を確認するためのテスト（本システムではテスト結果が100%正解でないと受講を終了できない）を継続教育に関して導入している。さらに、今回の処分を受けて2017年度より、毎年実施している継続教育の時間をこれまでの教育時間数に年間10時間以上増やして、安全管理業務に関する教育を強化する。
- (3) 規制当局より発出される通知に関して、ファーマコビジランス部内に専任の担当者を設置し、2017年4月より安全管理業務に関連する通知についての教育及び手順書改訂の必要性を安全管

理責任者と検討し、必要と判断された場合は手順書を改訂すると共に教育を実施する。また、同担当者は教育対象となる社員についても通知毎に検討し、検討結果を安全管理責任者に報告する。また、米国本社への報告要否も検討し、必要と判断された場合は米国本社に報告する。

- (4) 安全性情報を入手するなど、ファーマコビジランス部との緊密な連携を必要とする関連部門（臨床開発統括部門、薬事・品質保証部門、医学本部、医薬情報担当者等）に対して、E-learning System による教育のみではなく、2017年4月より、上記の全ての関連部署において少なくとも年1回は安全管理業務に関する教育を対面により実施するように強化する。安全性情報の収集の外部委託先に対しても同様に対面での安全管理業務に関する教育を実施するように強化する。さらに、上記該当部門の新入社員についても、同様に対面での安全管理業務に関する教育を実施するように強化する。
- (5) 国内規制要件を熟知した社外専門家を招聘して、ファーマコビジランス部員を対象に GVP 及び GPSP に関する教育を毎年実施する。

2.7. 業務改善状況の確認

上記の業務改善計画の完了状況について、安全管理責任者及びファーマコビジランス部長が進捗管理を行い、品質安全性委員会に毎月報告を行う。さらに、2017年11月に再度米国本社による監査も予定されており、2017年3月の米国本社による監査の指摘事項に対する改善状況も含めて米国本社に確認されることとなっている。