

# 先駆け審査に係るノバルティス社の事案を踏まえた今後の対応

## ○ノバルティス社の事案

- ✓ 申請後のPMDAとの照会・回答に多くの時間を要した。  
(事前の先駆け総合評価相談を十分に活用しなかった。)
- ✓ 申請後にデータの改ざんが発覚し、信頼性調査などのため、審査期間が長期化した。



◇審査期間が1年4ヶ月を要した。

その結果、

- ✓ 米国での承認が先行した。(米国:2019年5月、日本:2020年3月)
- ✓ 申請時点で日米同時申請であったため、先駆け審査の指定を取り消すことができなかった。(指定要件が申請時の内外比較で判断しているため。)



## ○改正薬機法施行に向けた対応

- ✓ 指定・取消要件の追加
  - ・従来の要件(申請時の内外比較)に加え、承認時点での内外比較
  - 企業側事由(不十分な対応・申請資料の瑕疵等)による実用化の大幅な遅延等が生じた場合にも指定の取り消しを可能とする。
- ✓ 問題事案の次回指定への反映
  - ・指定時に開発計画の妥当性について確認を行う。特に、過去に問題のあった事案の申請者に対しては、再発防止策が講じられるまでの間、指定しないよう対応。

## ○ノバルティス社の再発防止策(案)

原因:

- ✓ 本社(スイス)の導入品に関する信頼性の確認体制の不備
- ✓ 日本法人の体制の脆弱さ(迅速審査への対応遅延、資料の信頼性の確認不備)
- ✓ 日本法人と本社との連携体制の脆弱さ(迅速審査への対応遅延、データ改ざん情報の入手遅延)

対応:

- ✓ 本社の導入品に関する信頼性確認体制の構築
- ✓ 日本法人としての対応
  - 迅速審査に対応できる体制を確保した上で承認申請の意思決定を行う
  - 承認申請資料の信頼性を確認するプロセスを構築する
- ✓ 日本法人と本社との連携強化
  - 日本法人と本社が連携して迅速審査に対応できる体制を構築する
  - 申請データの問題を迅速に社内で共有し各国の規制当局に報告するプロセスを構築する

法律の指定要件に基づき通知で明記

## ゾルゲンスマ：承認申請の審査遅延を招いたことに対する再発防止策（概要）

### 再発防止策

未定稿

令和2年〇月〇日 ノバルティスファーマ株式会社

### 原因

#### 先駆け審査指定品目としての対応の不備

(PMDAからの照会回答作成に対し、主に対応していたAveXis社のリソース不足や国内外の体制不備等により、迅速な対応ができなかった。)

#### 先駆け審査指定制度に関する理解不足

- 日本法人及びAveXis社は本制度の理解が不足していたとともに、両社の人的リソースを含めた実施体制が不足していた。

#### 先駆け総合評価相談対応

- 日本法人は、先駆け総合評価相談を完了せずに申請した際の影響度を正確に予測できていなかった。

#### 申請後の照会事項対応

- 日米欧三極同時に迅速審査対応を実施したAveXis社のリソースが不足し、AveXis社としても、適切な回答を作成することに時間を要した。日本法人も適切にフォローできなかった。

#### 海外本社と日本法人の意思疎通

- 事前に予測した問題に対し、又は審査対応の遅れが認められた際に、日本法人はその解決・対応のための要望を海外本社に求める等の連携が不十分であった。

- 先駆け審査の指定申請にあたっては、日本法人が率先して先駆け審査指定品目としての対応・体制整備が十分であるかの事前評価を実施する。
- 該当品目が買収企業が有する製品である場合、買収先に日本の規制について十分な理解を得させるため、日本法人からの買収企業へのリソースの提供を早期から積極的に行う。また、国内規制につき実地に指導する。
- 日本で開発及び申請に着手する前に、海外本社の経営陣(買収企業の経営陣を含む)と協議し、必要な体制について申請前に合意・承認を得る。また、先駆け総合評価相談を完了させたうえで申請を行う。
- PMDAからの照会回答作成に当たっては、企業買収・導入品を含め、海外本社及び買収企業と協議の上、回答・進捗管理について日本法人が責任をもって対応する。
- 本審査対応の学びを教訓として、関係者に対し継続した教育を実施する。
- 申請準備の過程で問題が認められた場合、日本法人は早期に規制当局と相談を開始し、先駆け審査指定を維持するか否かも含め、日本法人の責任で本邦における開発及び申請戦略を再検討する。
- 日本の開発組織の変更及び日本を含め全社的な風土改革を行い、日本と海外の組織がミラー化して日本の意見を海外へ直接意見できる繋がりを持つとともに、日本法人の国内申請品目に対する責任・指揮命令系統の明確化を図り、海外本社に一貫性をもった報告・解決策の要望が可能となった。(⇒別紙1参照)
- 日本法人、海外本社、及び買収企業の連携体制の見直しを図った。(⇒別紙1参照)

#### 申請データの信頼性に関する問題

(承認申請後、申請資料の一部についてAveXis社による故意のデータ操作が発覚し、その対応に時間を要した。また、日本法人はその問題を3か月以上把握できていなかった。)

#### 海外法人による買収企業に対する信頼性保証

- 海外本社は、AveXis社買収後も、AveXis社が有する信頼性保証部門の体制を継続・維持することを許容していた。
- その結果、海外本社及び日本法人は、AveXis社の信頼性保証に関する問題点を適時に把握できなかった。

#### 日本法人による申請品目に対する信頼性保証

- 日本法人は、海外で作成された申請資料に対し、日本法人自らが信頼性保証の確認を行うべきという意識や、国内申請における責任意識が低かった。
- 日本法人は、AveXis社による原資料作成プロセスの適切性を事前に確認することはなかった。

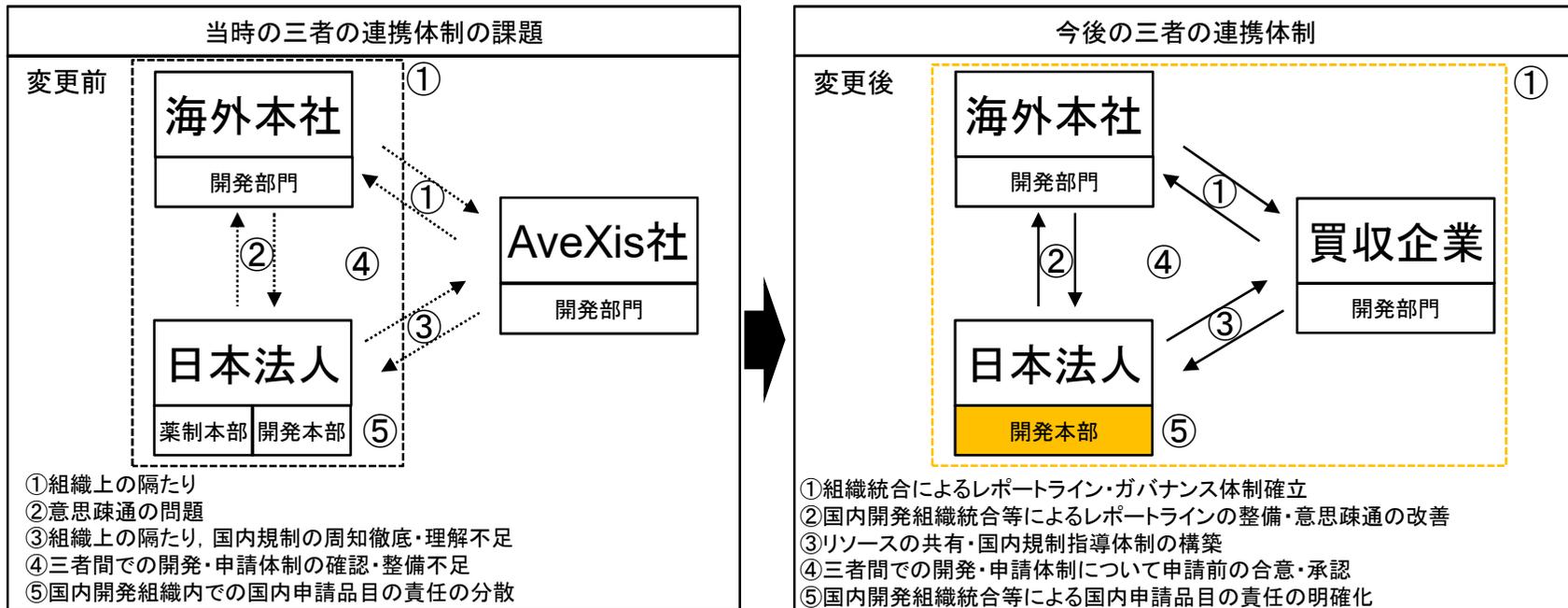
#### データの信頼性に係る問題の規制当局への報告プロセス

- データ不正に係る問題について、日本法人、海外本社、AveXis社とも当局報告に関する明確な社内での取り決めがなかった。

- 買収企業に関して、海外本社は、買収事前調査時から買収後まで一貫した信頼性に係る評価及び管理監督を行う組織を新たに設立し、買収先に対してもNovartis社基準にて徹底した信頼性保証・評価を行うこととした。(⇒別紙2参照)
- 日本法人が国内申請における責任者となり、申請資料に対する信頼性保証が確実になされていることを事前に評価する。
- 日本法人は、Novartis社基準の品質／信頼性の担保が取れないデータは使用せず、やむを得ず使用せざるを得ない場合は、事前に本邦規制当局と合意を得たうえで使用する。(⇒別紙2参照)
- 日本法人、海外本社、AveXis社はSOPを改訂し、データの信頼性に係る問題があった際の当局報告プロセスを新たに設け、原則「データの信頼性に関する重大な問題(疑いの段階を含む)が認められた場合には、5労働日以内に当局に報告する」こととした。(⇒別紙3参照)
- これを受けて日本法人は、全世界の信頼性保証問題の共有を受け、日本の開発部門における信頼性保証に係る意識を醸成及び適時適切対応を行うための体制強化を行うこととした。(⇒別紙2参照)

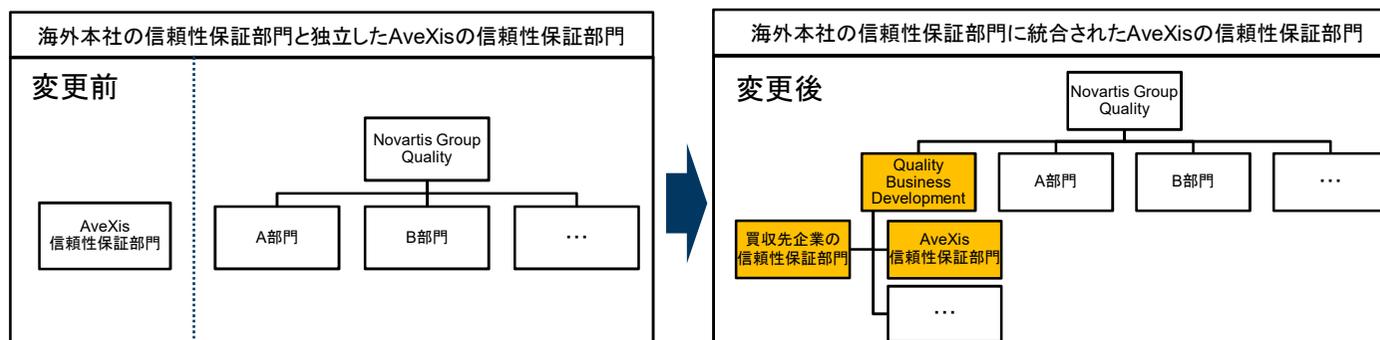
# 別紙1：先駆け申請品目に対する日本を含め全社的な対応について

- これまで日本法人の開発組織は、開発本部と薬制本部の2つの本部から構成されていたが、2020年4月より両本部が統合され、Novartis社の開発組織とミラー化された組織になった。それにより、国内製造販売承認申請を計画する品目の申請の可否判断に係る責任は開発本部長が有する旨が明確化され、指揮命令系統も統一された。
- 国内申請品目に対する日本法人、海外本社、及びAveXis社の三者連携体制について、当時認められた課題を踏まえ、下図のような体制・関係性の見直しを図った。今後企業買収によって三者の連携が必要となる場合（買収後も買収企業がグループ企業の一つとして開発業務を継続する場合）には、新たな連携体制のもと、日本法人と海外本社/買収企業との関係性をより強固にし、三者間の迅速なコミュニケーション、及びアクションが適切に実施される環境となった。



## 別紙2：買収企業に対する信頼性保証の体制確立について

- 海外本社は、買収事前調査時から買収後まで、一貫した信頼性保証に係る評価及び管理監督を行う組織として2019年3月に「Quality Business Development」を設立した。また、その機能をゾルゲンスマでのデータ操作の問題を受け拡充することで、買収先に対しても、Novartis社基準にて徹底した信頼性保証管理・評価を行うこととした。
- 海外本社とAveXis社の信頼性保証部門の統合はすでに完了しており、今後企業買収があった際、新たな買収企業の信頼性保証部門も海外本社のQuality Business Development部門下に統合されることとなる。それにより、信頼性保証に係る海外本社の監査や信頼性保証のガバナンスの対象となり、Novartis社基準での信頼性保証に係るプロセス等を買収先企業に対しても適用する。



- 日本の開発組織の変更及び日本を含め全社的な風土改革により、日本の信頼性保証部門は海外の信頼性部門に直接意見できる繋がりを持ち、また新たに設立したQuality Business Development部門とも直接情報共有や意見交換を行うことで、信頼性にかかる問題の正確で速やかな国内外の共有が可能となった。
- この体制のもと日本法人は、日本の開発本部長が議長を務める会議体にて申請資料の信頼性保証、及びリソースを含む問題を国内申請に先んじて議論することを原則とした。これにより、開発本部長をはじめとする国内開発部門長がリスクを把握し、問題解決にあたることも、リスクの内容に応じて開発本部長が最終的な申請可否判断を行うこととした。加えて、2020年4月以降、当該会議体にて4半期ごとに全世界の信頼性保証に係る問題等を情報共有する運用を開始している。こういった開発組織における信頼性保証に係る意識醸成を継続的に図るとともに、当該情報をもとに、日本法人として適時適切な対応を行っていく体制を構築した。

# 別紙3：データの信頼性に係る問題の規制当局への報告プロセスの確立（関連SOPの改訂概要）について

- 2019年11月25日付で既存の関連SOPを以下のように改訂し、データの信頼性に係る問題があった際の当局報告プロセス及び適用組織の見直しを行った。

主な改訂点	主な改訂内容
データの信頼性に係る問題があった際の当局報告プロセス及びタイムラインの追加	<ul style="list-style-type: none"><li>新たに、データの信頼性に係る問題があった際の当局報告プロセスについて定義し、「承認申請中の品目において、データの信頼性に関する重大な問題（意図したもの/意図しないもの、まだ疑いの段階/すでに確認された段階、いずれの場合においても）が認められた場合には、5労働日以内に当局に報告する（各国規制要件にて別途報告期限等が定められている場合は、当該要件に従う）」こととした。</li></ul>
適用組織の変更	<ul style="list-style-type: none"><li>日本法人を含むNovartis社だけでなく、買収先企業も含むこととした。</li></ul>

- 本SOPの発効以降、データの信頼性に関する重大な問題が発覚した場合、当該SOPに従い日本を含む該当する全ての国でほぼ同じタイミングで各国の規制当局への報告が行われている。
- 報告対象とならない事象であっても、全ての信頼性にかかる問題は海外本社の信頼性保証部門に報告され、評価される手順となっている。さらに、組織変更や新たな手順等により、全世界の信頼性の問題に係る情報が速やかに海外本社から日本を含む各国の信頼性保証部門にも共有される体制となった。