

再審査制度の見直し（令和5年4月1日～）に関するQ&A

○本資料で使用する略語一覧

局長通知	「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関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日12畜A第729号農林水産省畜産局長通知）
所長通知	「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関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）
新通知	「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関係事務の取扱いについて」の一部改正について（令和5年3月31日付け4消安第7331号農林水産省消費・安全局長通知）による改正後の局長通知及び「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関係事務の取扱いについて」の一部改正について（令和5年3月31日付け4消安第3190号農林水産省動物医薬品検査所長通知）による改正後の所長通知
旧通知	新通知が施行される前の局長通知及び所長通知
計画書	使用成績調査実施計画書

○目次

・再審査期間中の途中で新通知の適用に切り替える場合について	2
・使用成績調査について	3
・薬剤耐性調査について	5
・再審査の方法等について	6
・その他	8

○再審査期間中の途中で新通知の適用に切り替える場合について

(問1) 新通知の施行時点(令和5年4月1日)に再審査期間中にあった製剤について、当該期間の途中から新通知に基づき使用成績調査を実施する場合、どのように進めればいいのか。 *new*

(答1)

- (1) 再審査期間の途中で新通知の適用に切り替える場合は、製剤の特性や調査の進捗を踏まえて切り替え後の調査方法を検討し、まずは計画書を改訂し、以後はその計画書に基づき調査を実施することが必要です。
- (2) 旧通知に基づいて実施された調査は旧通知に、新通知に基づいて実施された調査は新通知にそれぞれ基づいて審査するため、再審査申請書の添付資料を作成する際には、旧通知に基づく調査結果及び考察と新通知に基づく調査結果及び考察を明確に分けて作成してください(例:別記様式ではそれぞれを分けて表を作成。調査概要では項を分けて記載。)
- (3) なお、製剤としての総合評価(承認内容の変更、見直し等の要否)は、両者の調査結果及び考察から総合的に判断してください。

(問2) 旧通知に基づいて調査を実施した場合でも、その中で新通知に基づくデータが得られていれば(例:安全性対象症例においても効果の程度に関するデータを収集していた、等)、新通知に基づき有効性に影響を与える要因について考察し、再審査申請できるのか。 *new*

(答2)

- (1) 再審査申請書の添付資料の信頼性の基準を定める、動物用医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP省令)(平成17年農林水産省令第33号)では、製造販売業者等が使用成績調査を実施する場合は、計画書を作成し、当該計画書に基づき、製造販売後調査等管理責任者にこれを行わせなければならないと規定されています。
- (2) そのため、新通知に基づき再審査申請する場合は、まずは新通知に基づき計画書を作成(又は計画変更)し、調査を実施し、その結果について考察する必要がある、旧通知に基づき実施した調査について考察のみ新通知に従うことはできません。新通知の施行時点に再審査期間中にあった製剤であっても、すでに旧通知に基づき調査が終了している場合は、旧通知に基づき再審査申請してください。

なお、参考又は補足データとして、新通知に基づき考察した結果を追加で添付することは差し支えありません。

○使用成績調査について

（問3）新通知に基づき計画書を改訂する場合、どのようなポイントで改訂すればいいか。 *new*

（答3）計画書を改訂する際には、特に以下のポイントについてご注意ください。

なお、有効性に影響を与える要因があった場合にそれを使用成績調査の中で確実に検出できるよう、効果の程度の調査項目を適切に設定するとともに、可能な限り使用状況に偏りが無い症例が収集できる調査計画としてください。

- 目標とする調査頭羽数の設定は適切か。
- 改正所長通知の別添4（ガイドライン）の1の（1）のイの②の1ぽつ目に規定された有効性に関する改善度等の調査項目（例：有効、無効、悪化、判定不能）が、製剤の特性に応じて適切に設定されているか。
- 改正所長通知の別添4（ガイドライン）の1の（1）のイの②の2ぽつ目に規定された当該動物用医薬品の副作用として調査する主要な項目が、製剤の特性に応じて適切に設定されているか。
- 有効性及び安全性に影響を与える要因として設定された要因（飼育期、用量、用法、使用方法、使用期間、併用薬剤等）が、製剤の特性に応じて適切に設定されているか（それらの要因を把握できる調査項目・調査票となっているか）。また、要因解析に統計学的手法を用いる場合は、具体的な方法が記載されているか。

（問4）承認に際し、薬事・食品衛生審議会（動物医薬品等部会及び各調査会）において、有効性に関する調査方法について指示があり、計画書を策定していた場合でも、新通知に基づき計画書を改訂すれば、それに従い調査を実施することができるのか。 *new*

（答4）改正所長通知の別添4（ガイドライン）には、「なお、当該動物用医薬品及び動物用再生医療等製品の承認時の条件として付された場合や有効性に係る再評価指定がなされた場合等の本ガイドラインに定める以外の調査が必要な場合は、別途調査を実施するものとする」と記載されています。この「本ガイドラインに定める以外の調査が必要な場合」には、薬事・食品衛生審議会（動物医薬品等部会及び各調査会）に指示された場合も含まれるため、新通知を根拠に計画書を変更することはできません。

（問5）新通知に基づく調査では、一般薬は獣医師の主観による有効性の判定がしやすいと考えられる一方、生物学的製剤については、対象疾病の流行の有無により有効性の判断ができない場合や、効能又は効果が複数（例：〇〇病による△△症状の軽減、体重減少の軽減及び死亡率の低下、等）あって獣医師の主観で判定が難しい場合が考えられるため、データの収集量は従前と変わらず、かえって労力が増えるのではないかと。 *new*

（答5）今回の再審査制度の見直しにより、有効性については、現場の獣医師等の主観で効果の程度を判断することが可能になりました。具体的には、別記様式第一号の「使用理由・使用目的」に、実際の現場での使用理由・使用目的を記載の上、その記載内容に対する効果の程度を、「有効、無効、判定不能」等の簡単な指標で総合的に判断することになります。生物学的製剤においても、対象疾病の流行の有無に関わらず対象動物の症状等から判断いただくことから、データの収集量としては製剤の種類によらず同様であると考えています。

（問6）別記様式第一号の「使用理由・使用目的」欄は、製剤の効能又は効果ではなく、実際の使用理由・使用目的を記載するとされているが、承認外の効能又は効果を目的に使用された症例を含めても問題ないのか。 *new*

（答6）含めることはできます。ただし、再審査は承認された効能又は効果について審査するものであることから、承認された効能又は効果に関する評価が可能な症例数を確保する必要があることに留意してください。なお、効能又は効果、用法及び用量等に関する適用外使用の症例を収集した場合は、安全性又は有効性に影響を与える要因として適用外使用に関する考察を実施してください。

○薬剤耐性調査について

（問7）再審査制度の見直しに伴い、フルオロキノロン系等製剤に関する調査及び報告が廃止されることとなったが、コリスチンについては、「家畜に使用するコリスチン製剤のリスク管理措置について（連絡）」（平成29年9月20日付け29消安第3385号消費・安全局畜水産安全管理課長通知）において、「コリスチン製剤を使用した農場における薬剤耐性の動向調査の強化」を実施することとなっている。コリスチンは、廃止の対象外ということになるのか。 *new*

（答7）フルオロキノロン系等製剤の中には、コリスチンも含まれているため、廃止の対象となります。なお、コリスチンを含むフルオロキノロン系等製剤に対する薬剤耐性の状況については、農林水産省が実施しているJVARMの中で適切な調査を行うことにより、引き続き的確に動向を把握・監視していくこととしています。

（問8）抗菌剤の有効菌種の薬剤感受性調査について、JVARMや文献情報等で代替できるのはどのような場合か。

（答8）当該抗菌剤を使用した動物又はその飼育環境から採取した有効菌種を各60株以上採取し、感受性調査をするのが原則ですが、分離できた菌株数が足りない場合には、同系統の抗菌剤を使用した動物又はその飼育環境由来も可能とします。

さらに、それも困難な場合には有効菌種がJVARMの対象となっている菌種であればJVARMや当該有効菌種に関する文献情報を用いて評価することを可能とします。これらのほか、臨床現場において当該抗菌剤を使用するに当たって実施した薬剤感受性調査の結果を用いて評価することも可能とします。

（問9）製造販売業者が実施するフルオロキノロン系等製剤の指標菌等の薬剤感受性調査結果については、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価のための資料として食品安全委員会に提出されているが、当該調査を実施しなくなった場合に支障を生じないのか。

（答9）指標菌等の薬剤感受性については、JVARMのデータによりその動向を調査・把握していることから、食品安全委員会による食品健康影響評価のためのデータが必要となる場合には、JVARMのデータを提出します。必要に応じてJVARMの充実・強化等も図りつつ食品健康影響評価に必要なデータの収集を実施することとします。

○再審査の方法等について

（問10）旧通知に基づいて再審査申請をし、審査中の製剤について、新通知施行後には審査の方法（視点）が変わるのか。

（答10）

- （１）新通知の施行前に再審査申請した製剤については、旧通知に基づき調査を実施したものであることから、基本的には、審査も旧通知に基づき行われます。
- （２）また、新通知施行時に再審査期間中であって、途中で新通知の適用に切り替えた製剤（旧通知・新通知の両方に基づいて実施された調査で申請された製剤）については、旧通知に基づいて実施された調査は旧通知に、新通知に基づいて実施された調査は新通知にそれぞれ基づいて審査します。なお、もし２つの結果が乖離している場合は、その内容に応じて判断することになります。
- （３）いずれの場合においても、再審査制度の見直しが申請者の方に不利益に働くことが決して無いよう、今般の見直し内容を踏まえつつ、適切な審査が行われるよう取り組んでまいります。

（問11）今後、有効性については再審査の中でどのように評価されるのか。

（答11）見直し後の再審査においては、承認時の臨床試験と同等の条件による調査によって有効性の有無を評価するのではなく、承認された有効性に影響を与える要因を把握することを主な目的とします。

新通知への切り替え後は、これまで安全性について実施していた使用成績調査の中でデータを収集し、得られたデータを分析した結果に基づき、有効性に係る承認拒否事由への該当の有無を判断します。もし使用成績調査において、承認を受けた効能、効果若しくは性能を有しないことを示す症例が収集された場合には、その分析結果について考察を行い提出してください。

（問12）今後、再審査申請時に、有効性についてはこういったデータを提出すればよいのか。再審査申請書や様式の記載内容に変更はあるのか。

（答12）新通知への切り替え後は、再審査申請時に、承認申請時の臨床試験と同等の条件で実施した試験データを提出することは不要としました。使用実態により即した評価を行うため、安全性に関する使用成績調査の中で実際の使用実績に基づくデータを収集することとし、得られたデータを分析した結果を提出いただきます。なお、有効性に影響を与える要因があった場合にそれを使用成績調査の中で確実に検出できるよう、効果の程度の調査項目を適切に設定するとともに、可能な限り使用状況に偏りが無い症例が収集できる調査計画としてく

ださい。

また、有効性に関するデータの提出様式については、再審査制度の見直しに伴い大きく改訂し、また、申請者が作成しやすいように記載事項等についても見直しました。なお、再審査申請書（動物用医薬品等取締規則の様式第17号）に変更はありません。

様式を含めた再審査申請書の添付資料の記載例等については、今後、動物医薬品検査所ホームページに掲載予定です。

（問13）再審査における安全性に関する評価については何か変更はあるのか。

（答13）データの提出様式などが一部改訂されていますが、安全性に関する評価については基本的には変更ありません。申請者の方は、これまで通り使用成績調査の中で個別症例のデータや副作用（不具合）・感染症発現状況のデータを収集し、得られたデータの分析結果について考察を行って提出していただきます。

○その他

（問14）改正所長通知（ガイドライン）に「なお、当該動物用医薬品及び動物用再生医療等製品の承認時の条件として付された場合や有効性に係る再評価指定がなされた場合等の本ガイドラインに定める以外の調査が必要な場合は、別途調査を実施するものとする」とある。

海外臨床試験のみで承認申請した品目や犬及び猫に使用実績のある人用医薬品を愛玩動物用医薬品として特例承認した品目について必要とされている承認後2年以内に行う中間とりまとめについては、「承認時の条件として付された場合」に当たるのか。

（答14）海外臨床試験のみで承認申請した品目や犬及び猫に使用実績のある人用医薬品を愛玩動物用医薬品として特例承認した品目に係る中間とりまとめについては、「承認時の条件として付された場合」には当たりません。再審査制度の見直しを受けて、新制度に基づいた形で中間とりまとめを提出いただくことが可能となります。

（問15）新医薬品等の使用成績に関する報告書（いわゆる使用成績の年次報告）については何か変更はあるのか。

（答15）年次報告の様式や記載内容に変更はありません。

（問16）新通知施行後、新薬の承認審査は厳しくなるのか。（薬事・食品衛生審議会（動物医薬品等部会及び各調査会）の委員は、この見直しについて承知しているのか。）

（答16）今般の見直しは、承認後に行われる再審査の適切な制度運用を行うために実施されたものであり、新薬の承認審査に影響するものではありません。したがって、見直しにより、新薬の承認審査が厳しくなることはございません。

また、本見直しの内容については、動物用医薬品等部会及び各調査会の委員に説明済みです。