

薬生機審発0729第1号
令和3年7月29日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

再生医療等製品の変更計画の確認申請等の取扱いについて

令和元年12月4日に公布された医薬品、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等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）による改正後の医薬品、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135号。以下「法」という。）の改正内容の一部については、令和3年8月1日から施行するところです。

今般設けられた再生医療等製品の変更計画の確認及び計画に従った変更に係る事前届出制度（Post-Approval Change Management Protocol ; PACMP）については、下記のとおり取り扱うこととしましたので、御了知の上、貴管内関係団体、関係機関等に周知いただきますよう御配慮願います。なお、この通知は、令和3年8月1日より適用します。

記

第1 本通知の適用範囲

法第23条の25第1項の承認を受けた再生医療等製品のうち、法第23条の32の2（法第23条の39において準用する場合を含む。以下同じ。）の規定に基づき当該再生医療等製品の変更計画を立て、それを実施しようとする者又は選任製造販売業者に実施させようとする者から変更計画の確認申請があった場合に、再生医療等製品の形状、構造、成分、分量又は本質（構成細胞又は導入遺伝子を除く。）、製造方

法、貯蔵方法及び有効期間、規格及び試験方法、製造販売する品目の製造所等に関する変更計画について、所要の確認を行うこととされている。

本通知は、法第 23 条の 32 の 2 の規定に基づく再生医療等製品の変更計画の確認申請に係る品目を対象とするものである。変更計画の確認申請に当たっては、その時点における医学、薬学、工学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された計画により、確認申請に係る再生医療等製品の品質、有効性及び安全性を立証又は推定するための十分な根拠が示される変更計画が立てられる必要がある。

また、変更計画の確認を希望する場合には、当面の間、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)へ相談を申し込み、提出予定の変更計画が、本通知の対象になるかどうかについて事前に助言を受けることとする。

1 変更計画の確認を受けることができるのは、以下の全てに該当する承認事項の変更とする。

(1) 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等の一部を改正する法律の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令(令和 3 年厚生労働省令第 15 号)による改正後の医薬品、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施行規則(昭和 36 年厚生省令第 1 号。以下「規則」という。)第 137 条の 48 の 3 に掲げる事項の変更であること。

(2) 規則第 137 条の 48 の 4 に掲げる変更ではないこと及び変更計画に係る再生医療等製品が規則第 137 条の 48 の 5 に該当するものではないこと。

2 なお、当面、原薬等登録原簿の登録内容に関する変更は対象にしない。

第 2 再生医療等製品変更計画確認申請書の記載事項等について

1 再生医療等製品変更計画確認申請書の記載事項について

変更計画の確認申請においては、規則第 137 条の 48 の 2 第 1 項に定める再生医療等製品変更計画確認申請書に記載する各事項について、変更計画の確認申請を行う品目が既に承認されている場合には承認番号及び承認年月日を、承認申請中の場合にはシステム受付番号及び承認申請年月日を、それぞれ記載すること。また、対面助言を受けていればその番号、規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項に掲げる、再生医療等製品変更計画確認申請書に添付すべき資料(以下「添付資料」という。)の名称、初回承認取得時からの承認事項の変更の経緯を、再生医療等製品変更計画確認申請書の備考欄に記載すること。再生医療等製品変更計画確認申請書は、邦文で記載されたものでなければならない。

2 添付すべき資料の取扱い及び作成上の留意点について

- (1) 添付資料については、規則第 137 条の 25 の規定に基づき収集され、かつ、作成されたものでなければならない。
- (2) 添付資料には、以下を含めること。また、添付資料は、原則として電子的に作成したものを PDF その他の電子ファイルとして提出することとし、これによりがたい場合は当該書類の原本を明瞭にスキャンして PDF に変換したものを提出すること。
- ① 変更計画の内容を反映した承認申請書の修正案及び該当部分の変更前後の比較表（承認申請書新旧対照表案を含む）。（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号イ関係）
- ② 変更計画
変更計画には、以下の内容を含めること。
- 変更内容及びその妥当性を含む詳細な説明（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号イ関係）
 - リスクアセスメントに基づき作成した、変更が品質に及ぼす潜在的な影響を評価する試験又は検討の一覧、並びにそれらの試験方法及び判定基準（特性解析、出荷試験、安定性試験、工程内管理試験等を含む）（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号ロ関係）
 - 承認されている管理戦略への適合性又は予定する変更に伴い必要となる管理戦略の変更に関する考察（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号ハ関係）
 - その他満たすべき条件（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号ニ関係）
 - 該当する場合、同一又は類似製品における過去の経験から得られた、開発、製造、特性解析、出荷試験、安定性試験等のリスクの低減に有用な参考データ（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号ニ関係）
 - 添付文書の変更が見込まれる場合は添付文書案（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号ニ関係）
 - 再生医療等製品適合性確認の申請の要否（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号イ関係）
- ③ 過去に法第 23 条の 25 第 11 項の規定に基づく承認事項の一部変更に係る承認又は規則第 137 条の 29 の規定に基づく軽微変更届出がなされている場合には、初回承認取得時からの承認の経過。また、当該品目の承認書の写し及び当該品目に係る承認又は最後に受けた承認事項一部変更承認以降、変更計画確認申請までに提出された軽微変更届出の写し（規則第 137 条の 48 の 2 第 3 項第 1 号ニ関係）
- (3) コモン・テクニカル・ドキュメント（以下「CTD」という。）形式で変更計画の確認申請を行う場合には、変更計画を含む添付資料は、フレキシブルディスク（以下「FD」という。）申請書内に変更計画ファイルとして添付した上で、モ

ジュール 2.3.R 及びモジュール 3 に格納すること。CTD 形式で変更計画の確認申請を行わない場合には、変更計画を含む添付資料は、FD 申請書内に変更計画ファイルとして添付した上で、「再生医療等製品の製造販売承認申請について」（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食発 0812 第 30 号厚生労働省医薬食品局長通知）記の第 2 別表 1 の 2 及び 3 に格納すること。FD 申請書内に添付する文書並びにモジュール 2.3.R 又は当該別表 1 の 2 及び 3 に格納する文書については邦文とすること。

- (4) 再生医療等製品変更計画確認申請書に添付すべき資料は、原則、邦文で記載されたものでなければならない。ただし、当該添付資料が英文の場合には、添付資料は原文のまま添付することで差し支えないが、原則、邦文で作成した概要（要約）を添付すること。

第 3 変更計画を変更する際の取扱い

- (1) 確認された変更計画を変更しようとするときは、規則第 137 条の 48 の 2 第 2 項に定めるとおり、変更の内容が軽微なものについては、規則第 137 条の 48 の 7 第 1 項の届出にて対応することが可能であるが、軽微な変更ではない変更を行う場合は、法第 23 条の 32 の 2 第 1 項の後段に基づき確認申請が必要となる。規則第 137 条の 48 の 7 第 2 項の各号に掲げるものへの該当性については、必要に応じ総合機構に相談すること。
- (2) 確認を受けた変更計画の変更に係る確認申請を行う場合は、規則第 137 条の 48 の 2 第 2 項の確認申請書の備考欄に、変更計画の変更内容、過去に変更計画の確認を受けた後に法第 23 条の 32 の 2 第 1 項柱書後段の規定による確認申請を行い、確認を受けている場合又は規則第 137 条の 48 の 7 第 1 項に基づく届出を行っている場合には、初回の変更計画の確認を受けたときからの履歴及び変更理由を記載し、第 3 の 1 に沿って確認申請書を作成した上で、第 3 の 2 に掲げる事項のほか、以下の内容を添付資料に含めること。なお、変更計画の変更が生じない箇所については、添付資料の提出を行う必要はないが、当該箇所についての変更がない旨を説明する必要がある。
- ① 再生医療等製品適合性確認の要否が変わるかどうかなを含め、合意した変更計画からの変更点及び変更することの妥当性に関する説明（変更計画案の中に記載すること）
 - ② 法第 23 条の 32 の 2 第 1 項柱書後段の規定による確認申請を行う内容に関して、変更計画の内容を反映した承認申請書の修正案及び該当部分の変更前後の比較表（承認申請書新旧対照表案を含む）
 - ③ これまでの確認結果通知書の写し
 - ④ 規則第 137 条の 48 の 7 第 1 項の規定に基づく届出がなされている場合には、当該届出に関する資料

⑤ 過去に確認を受けた全ての変更計画の写し

なお、変更計画を大幅に変更する必要がある場合には、確認を受けた変更計画の変更に係る確認申請ではなく、別途新たな変更計画の確認申請が必要となる場合もあることから、必要に応じ総合機構と相談すること。

(3) 確認を受けた変更計画の軽微な変更に係る届出を行う場合には、規則第 137 条の 48 の 7 第 1 項の届書に添付する変更計画の変更案に、合意した変更計画からの変更点及び変更することの妥当性に関する説明を記載すること。また、変更計画に定める変更を反映した場合の承認申請書案及び該当部分の変更前後の比較表（承認申請書新旧対照表案を含む）を添付すること。

(4) 変更計画の変更の確認が完了した後においても、確認書を申請者に交付する。

第 4 変更計画に従った変更を行う場合の取扱いについて

1 変更計画に従った変更に係る届書の編集方法

(1) 規則第 137 条の 48 の 13 第 2 項に掲げる、変更計画に従った変更を行う届出の届書において添付すべき資料には、以下を含めること。また、添付すべき資料は、原則として電子的に作成したものを PDF その他の電子ファイルとして提出することとし、これによりがたい場合は当該書類の原本を明瞭にスキャンして PDF に変換したものを提出すること。なお、これらの資料については、確認を受けた変更計画に従い得られた情報を基に作成されたものであること。また、これらの資料について、規則第 137 条の 25 の規定に基づき収集され、かつ、作成された旨の陳述書を提出すること。

- ① 得られた結果が、事前に合意した判定基準に合致する旨の試験成績及び
 概括評価
- ② 再生医療等製品適合性確認が必要な場合には、再生医療等製品適合性確
 認の結果通知書の写し
- ③ 変更計画の内容を反映した承認申請書の修正案の該当部分及び変更前後
 の比較表（承認書の新旧対照表案を含む）
- ④ これまでの確認結果通知書の写し
- ⑤ 規則第 137 条の 48 の 7 第 1 項の規定に基づく届出がなされている場合
 には、当該届出に関する資料
- ⑥ 最新の変更計画
- ⑦ 承認書の写し（過去に承認事項の一部変更承認が行われている場合には、
 当該承認書の写しを含む）
- ⑧ 当該品目に係る承認、前回の一部変更承認又は前回受けた変更計画の確
 認以降、変更計画に従った変更を行う届出までに提出された軽微変更届出
 の写し

2 変更計画に従った変更に係る届出後の取扱い

(1) 変更計画に従った変更が行うことができるようになるまでの日数は、当該届出が受理された日から起算して通常、総合機構の 40 勤務日を経過した後とする。ただし、①変更計画の確認申請を受けることができる事項（規則第 137 条の 48 の 3 の各号に掲げる事項）に係る直近の承認を受けてから、当該事項に関する軽微変更届が提出されておらず、かつ、②変更計画について最後に確認を受けてから規則第 137 条の 48 の 7 の届出を行っていない場合は、届出が受理された日から起算して総合機構の 20 勤務日とする。

(2) 以下の場合には、変更計画に従った変更を行うことができず、法第 23 条の 32 の 2 第 7 項の規定に基づき厚生労働大臣が命じた場合には、その届出に係る変更の中止等、必要な措置を講じることが求められる。また、変更計画に従った変更と認められない変更を行う場合には、当該変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が必要になる。

① 確認された変更計画に従った変更が行われていなかった場合

② 確認された変更計画において期待された試験結果が得られなかった場合

③ 確認された変更計画の変更が行われており、その変更の程度に鑑み、本来は法第 23 条の 32 の 2 第 1 項の申請が必要であったものの、規則第 137 条の 48 の 7 に定める届出で対応されていたこと等が判明した場合

なお、上記②の場合にあつては、変更計画自体の見直しが必要かどうか製造販売業者等において検討の上、必要に応じ総合機構に相談すること。また、確認された変更計画において得られた試験結果等について疑義が生じた場合等、上記①から③に該当するか不明な場合には、厚生労働省及び総合機構における確認を行うことがあること。