



Zulassung von Medizinprodukten in Japan



Vorwort

Japan ist der zweitgrößte Markt für Medizinprodukte auf der Welt. Dabei stellt für Hersteller von Medizinprodukten die dortige Produktzulassung eine besondere Herausforderung dar, unter anderem aufgrund der japanischen Sprache und des komplexen Zulassungsprozesses.

Die Ernennung des Market Authorization Holders (MAH), die Registrierung von Produktionsstätten und die Erfüllung der MHLW Ministerial Ordinance No. 169 sind nur einige Hürden, die Sie als Hersteller von Medizinprodukten für die japanische Zulassung zu meistern haben. Dabei gilt: Je höher die Risikoklasse des Medizinprodukts, desto aufwendiger ist der Zulassungsprozess.

Erfahren Sie in unserem eBook, welche Anforderung für Ihr Medizinprodukt in Japan gelten und wie diese für eine erfolgreiche Markteinführung zu erreichen sind.

Zuständige Behörden

Für die Zulassung von Medizinprodukten sind zwei Behörden zuständig: das Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales ([Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW](#)) und die Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte ([Pharmaceuticals and Medical Device Agency, PMDA](#)).

Das MHLW trägt administrative Aufgaben wie das Erstellen von Richtlinien oder Entscheidungen im gesetzgeberischen Sinne. Auch überwacht die Behörde die Aktivitäten der Behörde PMDA.

Für die Durchführung der eigentlichen Zulassungsverfahren einschließlich aller Teilschritte wie z.B. der Bewertung der Dossiers und der Durchführung von Inspektionen bis hin zu den behördlichen Vigilanzaufgaben ist die PMDA als sozusagen "technischer Arm" des MHLW zuständig. Sie ist auch für die Produktevaluierung und für die Sicherheitsmaßnahmen nach dem Inverkehrbringen verantwortlich.

Die Agentur ist in die drei Abteilungen Produktevaluierung, Sicherheit/Regulatory Science und Entschädigung/Administration gegliedert. Hierbei ist der Bereich der Medizinprodukte bei der Produktevaluierung und der Sicherheit angesiedelt. Dazu gibt es noch eine Abteilung Audit, die direkt dem Direktor untersteht.

Regulatorische Ebenen

Die Anforderungen an Medizinprodukte in Japan sind auf mehreren Ebenen organisiert. Auf Gesetzesebene sind die Anforderungen im [Pharmaceutical and Medical Device Act \(PMD Act\)](#) geregelt. Dieser bildet den gesetzlichen Rahmen für Medizinprodukte, Arzneimittel, IVDs, Kosmetik und regenerativen und zellulären Therapieprodukten.

Unter dem Gesetz steht die Kabinettsverordnung [„Verordnung zur Durchsetzung des Gesetzes zur Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Produkten einschließlich Arzneimitteln und Medizinprodukten“](#).

Unter der Kabinettsverordnung folgen Verordnungen auf Ministerialebene. Auf dieser Ebene wurden unter anderem Verordnungen zu Good Laboratory Practice (GLP), Good Clinical Practice (GCP), Good Quality Practice (GQP) und Good Vigilance Practice (GVP) verabschiedet. Auf Ministerialebene werden auch Notifizierungen veröffentlicht, die zum Beispiel die Grundlegenden Anforderungen, Zertifizierungskriterien oder die Klassifizierung von Medizinprodukten beschreiben.

Auf der untersten Ebene gibt es die behördliche Notifizierung. Auf dieser werden Guidance Dokumente herausgegeben, wie zum Beispiel allgemeine Informationen zum Zulassungsprozess oder Leitlinien zur klinischen Bewertung.

Der PMD Act

Der Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD) Act trat 2014 in Kraft und bildet den regulatorischen Rahmen für Arzneimittel, Medizinprodukte, regenerative medizinische Produkte, zelluläre Therapien, Gentherapien und Kosmetika. Die Umsetzung des PMD Act ist durch die „Verordnung zur Durchsetzung des Gesetzes zur Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Produkten einschließlich Arzneimitteln und Medizinprodukten“ (Regulation for Enforcement of the Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices) geregelt. 2022 kam es durch MHLW No. 128 zu einer Teilrevision dieser Verordnung. Diese Verordnung führte das e-Labeling für bestimmte Medizinprodukte ein.

Definitionen – Um welches Medizinprodukt handelt es sich?

Unter Artikel 2(4) im PMD Act ist das Medizinprodukt in Japan wie folgt definiert:

Der im Gesetz verwendete Begriff „Medizinprodukt“ bezieht sich auf Vorrichtungen oder Instrumente usw., die zur Diagnose, Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten bei Menschen oder Tieren oder zur Beeinflussung des Aufbaus oder der Funktion des menschlichen oder tierischen Körpers bestimmt sind (mit Ausnahme von Produkten der regenerativen Medizin) und die

durch eine Kabinettsverordnung festgelegt werden.

Neben der allgemeinen Definition für Medizinprodukte teilt der PMD Act Medizinprodukte abhängig vom Kontrollgrad in verschiedene Typen ein:

- » **Specially-controlled medical device:** Hochrisikoprodukte, die aufgrund potenziell schwerwiegender Risiken für Gesundheit und Sicherheit strenger Überwachung bedürfen (Risikoklassen III und IV).
- » **Controlled medical device:** Produkte mit bedeutenden, aber weniger kritischen Risiken im Vergleich zu specially-controlled devices, die dennoch sorgfältiges Management erfordern (Risikoklasse II).
- » **General medical device:** Niedrigrisikoprodukte mit minimalem Schadenpotenzial, die grundlegender Regulierung bedürfen (Risikoklasse I).
- » **Specially designated maintenance required medical device:** Produkte, die aufgrund eines hohen Risikos bei unsachgemäßer Wartung spezialisiertes Wissen und Fähigkeiten für ihre Instandhaltung erfordern.
- » **Regenerative medicine product:** Produkte, die aus menschlichen oder tierischen Zellen gewonnen werden und darauf abzielen, Körperstrukturen zu reparieren oder zu bilden oder Krankheiten zu behandeln.
- » **Biological Product:** Produkte, die aus menschlichen oder tierischen Materialien hergestellt werden und besondere gesundheitliche und hygienische Überlegungen erfordern.
- » **Specified Biological Product:** Biologische Produkte, die spezifische Maßnahmen zur Vermeidung von Gesundheitsgefahren nach der Verteilung erfordern.
- » **In-vitro diagnostic:** Diagnosetools, die außerhalb des Körpers zur Diagnose von Krankheiten verwendet werden und keinen direkten Kontakt mit Menschen oder Tieren haben.

Zulassungsverfahren

Für den Marktzugang von Medizinprodukten in Japan müssen im Wesentlichen vier Bedingungen erfüllt werden: die Ernennung eines lokalen Repräsentanten (MAH/DMAH), die Akkreditierung des Herstellers, die Erfüllung der Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem (QMS) und die Produktregistrierung.

Ernennung eines lokalen Repräsentanten – MAH/DMAH

Ausländische Hersteller müssen einen lokalen Repräsentanten ernennen. Dies kann entweder der sogenannte **Market Authorization Holder (MAH)** oder der **Designated Market Authorization Holder (DMAH)** sein. Die Anforderungen an den MAH/DMAH sind in der Verordnung MHLW MO 94 (*QMS Structure Regulation*) festgelegt. Der MAH/DMAH stellt

den Antrag zur Produktregistrierung und muss die QMS-Anforderungen des Herstellers gemäß *Ministerial Ordinance No. 169* sicherstellen. Darüber hinaus ist der MAH/DMAH für die Qualitätssicherung und die Marktüberwachung der registrierten Medizinprodukte in Japan zuständig.

MAH/DMAH müssen zudem folgende Bedingungen erfüllen:

- » Geschäftsadresse in Japan
- » Erhalt einer Geschäftslizenz durch das MHLW
- » Erfüllung von Personalressourcen:
 - **General Manager** mit Gesamtverantwortung für die Sicherheit und Qualität der Produkte
 - **Qualitätsmanager**
 - **Sicherheitsbeauftragter**

Market Authorization Holder MAH (seihan)

Der MAH ist der Lizenzhalter des Medizinprodukts. Basierend auf der Risikoklasse des Medizinprodukts wird der MAH unter Artikel 23-2(1) im PMD Act in drei Klassen unterteilt:

1. **First class:** MAH darf für alle Risikoklassen I bis IV ernannt werden. Der General Manager darf nicht die Rolle des Sicherheitsbeauftragten einnehmen.
2. **Second class:** MAH darf für Risikoklassen I und II ernannt werden. Der General Manager darf zusätzlich entweder die Rolle des Qualitätsmanagers oder die des Sicherheitsbeauftragten einnehmen.
3. **Third class:** MAH darf für Risikoklasse I ernannt werden. Eine Person darf die Rollen des General Manager, des Qualitätsmanagers und es Sicherheitsbeauftragten einnehmen.

Designated Market Authorization Holder DMAH (sennin seihan)

Alternativ zum MAH ist die Ernennung des DMAH möglich. Diese Option steht für Hersteller von Medizinprodukten der Klasse II, III und IV zur Verfügung. Im Vergleich zum MAH ist der DMAH nicht der Besitzer der Lizenz, sondern der ausländische Hersteller. In diesem Fall würde der Hersteller die Rolle des **Foreign Restrictive Authorization Holder (FRAH)** einnehmen.

Die Aufgaben der einzelnen Akteure verteilen sich wie folgt:

MAH	FRAH	DMAH
Lizenzinhaber	Lizenzinhaber	Inländische Qualitätskontrollpflichten
Inländische Qualitätskontrollpflichten		Vigilanz
Vigilanz		

Akkreditierung des Herstellers

Hersteller müssen sich gemäß Artikel 13-3 des PMD Act und Artikel 114-15 (1) der Verordnung zur Durchsetzung des PMD Act durch das MHLW akkreditieren lassen (Foreign Manufacturer Registration, FRM). Zur Registrierung gehört die Auflistung der Entwicklungs- und Produktionsstätten (Zulieferer ausgenommen) sowie das Lagerhaus in Japan. Hierzu muss das Formblatt [Form No. 63-5](#) ausgefüllt werden. Begleitende Dokumente sind hier unter anderem der Lebenslauf des Repräsentanten bzw. Geschäftsführers, Grundrisse der Einrichtung(en) und eine Liste der Medizinprodukte. Die Einreichung erfolgt durch den MAH/DMAH.

Die Akkreditierung ist **fünf Jahre gültig** und eine Erneuerung muss, sofern erwünscht, beantragt werden. Bestimmte Änderungen, die die Akkreditierung betreffen müssen innerhalb von 30 Tagen gemeldet werden:

- » Name des Repräsentanten
- » Name oder Adresse der Produktionseinrichtung
- » Größere Änderungen bei Gebäuden oder Einrichtungen z. B. Erweiterung der Produktionsstätte
- » Erweiterte Akkreditierung durch z.B. Hinzufügen neuer Kategorien

Erfüllung der QMS-Anforderungen

Bevor ein Hersteller sein Medizinprodukt in Japan registrieren kann, muss er den Nachweis zur Erfüllung des QMS gemäß nationalen Anforderungen erbringen. Die Anforderungen an das QMS in Japan sind in der *Ministerial Ordinance No. 169 (the Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In-Vitro Diagnostics, MHLW MO 169)* festgelegt. Nach der initialen Publikation 2004 erfolgten mehrere Revisionen; am 26. März 2021 wurde MHLW MO 169 mit ISO 13485: 2016 harmonisiert. MAH und die registrierten Produktionsstätten mussten die Anforderungen bis 25. März 2024 erfüllen.



Wichtig:

Neben der Harmonisierung mit ISO 13485:2016 gibt es unter MHLW MO 169 Ergänzungen und zusätzliche Anforderungen, die in den Kapiteln 3 bis 6 gelistet sind.

Zeitverlauf der QMS-Inspektion



1. Antrag auf QMS-Inspektion

Der Hersteller stellt durch den MAH/DMAH einen Antrag auf QMS-Inspektion. Je nach Risikoklasse und dem Faktor, ob das Medizinprodukt einen Zertifizierungsstandard (Certification standard, CS) vorweisen kann, wird die Inspektion entweder durch die PMDA oder einer akkreditierten Stelle (Registered certification body, RCB) durchgeführt. Neuartige, Zell- und Gewebebasierte Medizinprodukte werden durch die PMDA inspiziert. Auch Klasse II und III Produkte ohne CS, sowie Klasse IV Produkte übernimmt die PMDA. Die Inspektion für Klasse II und III Produkte mit CS erfolgt durch eine RCB.



Hinweis:

Hersteller von **Klasse I Medizinprodukten** sind zwar von der QMS-Inspektion befreit, dennoch müssen sie nach wie vor ihre Produktions- und Entwicklungsstätten registrieren lassen. Auch das Lagerhaus in Japan muss den Anforderungen gemäß MHLW MO 169 entsprechen.

Folgende Dokumente müssen für den Antrag eingereicht werden:

Position	Dokumente	Scope
1	ISO 13485 Zertifikat, Auditbericht etc.	Produktionsstätte
2	Herstellungsprozess	Medizinprodukt
3	Überblick über den Inhalt der Aktivitäten und Dokumente der Produktionsstätten, die die gegenseitigen Beziehungen des QMS zwischen dem MAH und den Produktionsstätten aufzeigen können.	Produktionsstätte
4	Grundriss der Produktionsstätte	Produktionsstätte
5	Produktliste	Produktfamilie

2. Entscheidung: On-site- oder Desktop-Inspektion?

Nach der Einreichung werden die Dokumente begutachtet und eine Entscheidung darüber getroffen, ob die Inspektion vor Ort durchgeführt wird oder ob eine Dokumentenprüfung ausreichend ist. Die Bewertung erfolgt anhand von beispielsweise vergangenen QMS-Inspektionsberichten, Berichten über unerwünschte Ereignisse oder Rückrufe und generellen Risiken und Komplexität des Medizinprodukts.

On-site-Inspektion

Nach der Antragsstellung informiert die PMDA den Hersteller über eine geplante Inspektion und verlangt weitere Dokumente vom Hersteller, z.B. das QM-Handbuch, QMS-Prozesse etc. Diese müssen entweder in englischer oder japanischer Sprache vorliegen. Danach erfolgt die QMS-Inspektion vor Ort. Nach der Inspektion wird ein Bericht erstellt, in dem die

Nichtkonformitäten gelistet werden. Dem Hersteller wird eine Frist von 30 Tagen für einen Plan bzw. Bericht zur Behebung der Nichtkonformitäten eingeräumt. Der ganze Vorgang dauert ca. vier Monate.

In der Regel wird die Inspektion durch zwei Auditoren mit Dolmetschern durchgeführt. Die Dauer beträgt zwei bis vier Tage. Der Hersteller wird ca. sechs Wochen vorher über die Inspektion informiert.

Desktop Inspektion

Kommt es zu einer Desktop Inspektion, so werden folgende Dokumente angefordert:

Dokument	Inhalt	Scope
Layout des gesamten Werksgeländes	Luftbild oder Lageplan des Werksgeländes	Produktionsstätte (ausgenommen Entwicklungsstätte)
Grundriss	Reinraumtauglichkeit Differenzialdruck Liste oder Layout der repräsentativen Fertigungs- und Prüfeinrichtungen	Produktionsstätte (ausgenommen Entwicklungsstätte)
Organigramm	QMS-Handbuch	Produktionsstätte
QMS	Grundriss der Produktionsstätte	Produktionsstätte
Liste der, mit dem QMS identifizierten, Dokumente	Einschließlich Bezeichnung, Anzahl und Aufbewahrungsfrist der QMS-Kontrolldokumente	Produktionsstätte
<i>Seihin hyojun sho</i>	Device master record	Medizinprodukt
Stand Validierung des Herstellungsprozesses	Liste mit Herstellungsprozess, Herstellungsort und Datum der Validierung.	Medizinprodukt



Wichtig:

Sollte aus Sicht der PMDA die Antworten nicht erfolgen, nicht zufriedenstellend oder Dokumente nicht verständlich sein, kann es zu einer Inspektion vor Ort kommen.

3. Konformitätsbewertung

Zur Bewertung der Nichtkonformitäten erfolgt eine Notenvergabe von 1-4. Als Referenz dient hierzu das Dokument GHTF/SG3/N19:2012. Nach Ausstellung des Ergebnisberichts haben Sie je nach Note folgende Fristen einzuhalten:

Note 1: Vorlage eines Verbesserungsplans oder -berichts innerhalb von 30 Tagen

Note 2 und 3: Vorlage eines Verbesserungsberichts innerhalb von 30 Tagen

Note 4: Vorlage eines Verbesserungsberichts innerhalb von 15 Tagen

Die Bestätigung der Wirksamkeit der Maßnahmen wird bei der nächsten Inspektion überprüft.

4. Ausstellung Zertifikat und Inspektionsbericht

Nach der Inspektion aller Entwicklungs- und Produktionsstätten einschließlich des japanischen Lagerhauses und der Behebung der Nichtkonformitäten wird das QMS-Zertifikat und der Auditbericht ausgestellt. Wie bei ISO 13485 verfügt das Zertifikat nach JIS Q 13485 eine Gültigkeit von drei Jahren.

Medical Device Single Audit Program (MDSAP)

Das MDSAP soll es den Prüforganisationen ermöglichen, eine einmalige Prüfung eines Medizinprodukteherstellers durchzuführen, die die einschlägigen Anforderungen der am Programm teilnehmenden Regulierungsbehörden für Medizinprodukte erfüllt.

Das MHLW und die PMDA nehmen seit Juni 2015 an dem Programm teil.

Hersteller, die über ein Zertifikat nach MDSAP verfügen, das den Bereich Japan abdeckt, können dieses durch den MAH/DMAH bei der PMDA einreichen. Dadurch reduziert sich der Aufwand der einzureichenden Dokumente. Des Weiteren ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Inspektion nicht vor Ort ausgeführt wird, sondern die Inspektion durch ein Desktopaudit durchgeführt wird.

Produktregistrierung

Die Anforderungen zur Produktregistrierung hängen im Wesentlichen von der Risikoklasse, der Produktkategorie und der anwendbaren Registrierungsform ab.

Klassifizierung

In Japan sind Medizinprodukte in die vier Risikoklassen I, II, III und IV unterteilt. Das Klassifizierungssystem leitet sich aus dem Dokument „Principles of Medical Devices Classification“ der Global Harmonization Task Force (GHTF) ab. Hierbei stellt Klasse I das geringste Risiko dar während Medizinprodukte der Klasse IV das höchste Risiko zugeordnet wird (bei der GHTF ist die Klassifizierung in A, B, C und D unterteilt, wobei A die niedrigste und D die höchste Risikoklasse darstellt).

Produktcodierung JMDN

Die Klassifizierung der Medizinprodukte selbst folgt einem System der Produktcodierung. Diese sind in der Datenbank [Japanese Medical Device Nomenclature \(JMDN\)](#) hinterlegt. Die JMDN verfügt über eine Onlinerecherchefunktion, in der nach dem JMDN-Code des Medizinprodukts gesucht werden kann. Alternativ sind die JMDN-Codes als [PDF](#) verfügbar.

Ein Eintrag unter JMDN beinhaltet die Nomenklatur, Definition, den JMDN-Code, die Risikoklasse und Klassifizierungsregel. Darüber hinaus ist im Eintrag vermerkt, ob für das Medizinprodukt ein Zertifizierungsstandard (CS) hinterlegt ist.

Diese Zertifizierungsstandards sind mit den meisten ISO/IEC Standards harmonisiert. Wenn ein Medizinprodukt einen CS vorweisen kann, dann ist dieser Typ bereits in Japan zugelassen und der Hersteller kann auf diesen verweisen. Dadurch verringert sich der Aufwand der Einreichung.

Weitere Informationen im JMDN-Eintrag ist die Checkliste der Grundlegenden Anforderungen, Referenzen zu weiteren Standards und verwandte Zertifizierungskriterien.

Novel, Improved, Generic/me too

Neben der Klassifizierung und dem JMDN-Code gibt es noch eine weitere Kategorisierung. Abhängig davon, ob ein Medizinprodukt des gleichen Typs in Japan bereits zugelassen ist oder nicht, gibt es folgende drei Kategorien:

» **Generic devices/me too:** „Substantially equivalent“

Diese Produkte gleichen im Wesentlichen bereits auf dem Markt befindlichen Produkten und können die Sicherheit und Wirksamkeit durch nicht-klinische Nachweise erbringen.

» **Improved:** „not substantially equivalent, but not novel“

Die Sicherheit und Wirksamkeit können u.U. nicht durch nicht-klinische Nachweise belegt werden; dann ist eine klinische Studie erforderlich.

» **Novel:** „New“

Die Eigenschaften des Medizinprodukts unterscheiden sich wesentlich von den in Japan zugelassenen Produkten (z.B. in Bezug auf Prinzip, Verwendungsmethode, Wirksamkeit etc.).



Hinweis:

Sind Sie unsicher bei der Klassifizierung? Sie können sich durch die PMDA beraten lassen – allgemeine Beratungen sind in der Regel gebührenfrei!

Einreichungsformen: *todokede, ninsho oder shonin?*

Die zuvor genannten Faktoren bestimmen den Einreichungspfad und die zu begutachtende Stelle (MHLW oder RCB) und ergeben somit die zu wählende Einreichungsform für Ihr Medizinprodukt.

Für Medizinprodukte der Klasse I (General MDs) ist kein Zulassungsverfahren erforderlich, sondern eine **Notifizierung** bei der PMDA ausreichend. Diese wird im Japanischen *todokede* genannt.

Für die Notifizierung reicht der MAH/DMAH neben den Herstellerangaben allgemeine Informationen zum Medizinprodukt wie Zweckbestimmung, Handelsname, Wirkweise, Leistungsmerkmale, Spezifikationen und Lagerungsbedingungen bei der PMDA ein. Darüber hinaus ist ein weiterer Bestandteil ein Entwurf der japanischen Gebrauchsanweisung. Dazu ist der Hersteller zur Einhaltung der [Grundlegenden Anforderungen \(Essential Principles\)](#) seines Medizinprodukts gemäß MHLW Notifizierung 122 verpflichtet. Es erfolgt keine eingehende Überprüfung seitens der PMDA.

Der **Zertifizierungsprozess** (Pre-market certification, japanisch: ninsho) ist für die meisten Klasse II und für einige Klasse III Medizinprodukte anwendbar. Voraussetzung für dieses Verfahren ist, dass das entsprechende Medizinprodukt einen **Zertifizierungsstandard vorweisen kann**.

Medizinprodukte mit einem Zertifizierungsstandard werden nicht durch das MHLW zugelassen; die Bewertung erfolgt durch eine registrierte Zertifizierungsstelle (RCB). Bei diesen handelt es sich um unabhängigen Drittparteistellen, die durch das MHLW akkreditiert wurden. Beispiele hierfür sind TÜV Süd, TÜV Rheinland, DEKRA und BSI Group. Eine [Übersicht der verfügbaren RCB](#) ist auf der japanischen Webseite des MHLW veröffentlicht.

Der Hersteller muss für sein Medizinprodukt die Grundlegenden Anforderungen erfüllen. Dazu muss er durch den MAH/DMAH eine technische Dokumentation im Format der **STED (Summary of Technical Documentation)** zur Verfügung stellen, der diese ins Japanische übersetzt und danach beim RCB einreicht. Auch sind Entwurf des japanischen Labelings und Information zur Vermarktung in anderen Ländern Teil der Einreichungsdokumentation.



Hinweis:

Die technische Dokumentation für Klasse II, III und IV Medizinprodukte muss im STED-Format nach GHTF in japanischer Sprache eingereicht werden. Die begleitenden Dokumente wie Testberichte brauchen nicht übersetzt werden. Ausnahme bildet das japanische Labeling, das als Entwurf eingereicht wird. Die inhaltlichen Anforderungen sind in der Notifizierung *PFSB/ELD/OMDE (Yakushokuki) Notification No. 0216003* festgelegt.

Fällt ein Medizinprodukt unter die Kategorie „me too“ und ist der Nachweis zur Sicherheit und Wirksamkeit mit nicht-klinischen Tests nicht erforderlich, so ist der Nachweis zur Er-

füllung der Grundlegenden Anforderungen ausreichend.

Medizinprodukte der Klasse II und III für die es keine Zertifizierungsstandards gibt, sowie alle Produkte der Klasse IV werden durch die Behörde MHLW zugelassen. Die Überprüfung der Einreichungsdokumentation erfolgt durch die PMDA. Dieses **Zulassungsverfahren** wird Pre-market approval (im Japanischen *shonin*) genannt.

Aufgrund der fehlenden Zertifizierungsstandards erfolgt die Überprüfung der Konformität auf Basis von Zulassungskriterien (Approval Criteria) und Überprüfungsleitlinien (Review Guidelines).

„**Zulassungskriterien**“ sind die Kriterien, deren Einhaltung für die behördliche Zulassung von Medizinprodukten geprüft wird. „Zulassungskriterien“, die sich aus ISO- oder IEC-Normen usw. zusammensetzen, sind im Prinzip für Produkte bestimmt, die in Bezug auf Struktur, Verwendung, Indikationen und Leistung im Wesentlichen gleichwertig mit bereits zugelassenen Produkten sind (Generic/me too) und für die keine klinischen Daten vorgelegt werden müssen.

Die „**Überprüfungsleitlinien**“ werden vom MHLW spezifiziert und beschreiben die wichtigsten technischen Anforderungen und/oder Akzeptanzkriterien, die für die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Medizinprodukten erforderlich sind, obwohl für die einzelnen technischen Anforderungen keine spezifischen Leistungsgrenzen festgelegt werden. Die „Überprüfungsrichtlinien“ gelten für Medizinprodukte, die den auf dem japanischen Markt befindlichen Vorgängerprodukten im Wesentlichen gleichwertig sind, sowie für verbesserte Medizinprodukte (improved). Für einige verbesserte Medizinprodukte können klinische Prüfdaten erforderlich sein. Neue Medizinprodukte (new) fallen nicht in diesen Anwendungsbereich.



Hinweis:

- » Sie müssen für Ihre Produkte immer den Nachweis zur Erfüllung der [Grundlegenden Anforderungen \(Essential Principles\)](#) erbringen.
- » Für Produkte der Klasse II, III und IV muss die technische Dokumentation im STED-Format eingereicht werden
- » Für Produkte, für die Sicherheit und Wirksamkeit nicht durch präklinische Daten und Literaturdaten ausreichend nachgewiesen werden können oder die als „new“ eingestuft werden, müssen klinische Studien eingereicht werden.

Klinische Studien

Für Medizinprodukte, die als neu/neuartig oder als improved gelten, und dessen Sicherheit und Wirksamkeit durch nicht-klinische Nachweise nicht ausreichend belegt werden können, muss eine klinische Studie eingereicht werden. Die Entscheidung, ob eine klinische Studie für die Produktzulassung erforderlich ist, ist in der Notifizierung PFSB/ELD/OMDE Notification No. 08040 beschrieben. Die Anforderungen sind in der Ministerialverordnung MHLW MO 36 Good Clinical Practice for Medical Devices (J-GCP) festgelegt.



Hinweis:

Im Ausland durchgeführte klinische Studien können vom MHLW akzeptiert werden. Die Bedingungen hierfür sind in den folgenden Notifications festgelegt:

- » [„Handling of the data of clinical studies for medical devices conducted in foreign countries“](#) (Notification Yakuhatsu No. 479) und
- » [„Handling of clinical study data on medical devices which was carried out in foreign countries“](#) (Notification Yakoshokukihatsu No. 0331006).

Überblick Klassifizierung und Regulierung von Medizinprodukten in Japan

Risiko	Bezeichnung	Regulatorische Anforderung	
Klasse I	General MD	<i>todokede</i> Selbstdeklaration, Notifizierung	
Klasse II	Controlled MD	<i>ninsho</i>	<i>shonin</i>
Klasse III	Specially Controlled MD	Zertifizierung durch RCB, wenn CS vorhanden	Zulassung durch MHLW (Begutachtung durch PMDA), wenn CS nicht vorhanden
Klasse IV	Specially Controlled MD	<i>shonin</i> Zulassung durch MHLW (Begutachtung durch PMDA)	

Dauer der Einreichungsverfahren

<i>todokede</i>	<i>ninsho</i>	<i>shonin</i>
ca. 1 Monat	ca. 4 Monate	9-15 Monate (ohne klinische Studie) 16-18 Monate (mit klinischer Studie)

Nach der Zulassung

Zertifikat und Labeling

Nach der erfolgreichen Notifizierung, Zertifizierung oder Zulassung des Medizinprodukts wird das Zertifikat ausgestellt. Das Zertifikat enthält Angaben zum Medizinprodukt aus dem STED (z.B. Merkmale, Materialien, Handhabung, Prüfnormen etc.).

Zertifikate in Japan haben eine **unbegrenzte Gültigkeitsdauer**. Allerdings sind Änderungen am Produkt die das Zertifikat betreffen meldepflichtig. Zudem muss für den weiteren Marktzugang die Herstellerregistrierung sowie die Aufrechterhaltung des QMS gemäß MHLW MO 169 (außer bei Klasse I Medizinprodukten) sichergestellt werden.

Nach dem Erhalt des Produktzertifikats kann das **japanische Labeling** – Produktlabel und IFU – finalisiert werden. Die Angaben zum Labeling in japanischer Sprache sind im PMD Act Artikel 63 und in den Artikeln 222 bis 228 der Verordnung zur Umsetzung festgelegt. Unter anderem sind folgende Angaben verpflichtend:

- » Angaben zum MAH/DMAH
- » Angaben zum legalen Hersteller
- » Indikation
- » Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen
- » Datum der Erstellung/Revision
- » Japan Standard Commodity Classification Nummer
- » Therapeutische Kategorie
- » Regulatorische Klassifizierung
- » Bezeichnung

Die Teilrevision der Verordnung zur Umsetzung des PMD Act ([MHLW No. 128](#)) führte das **e-Labeling** für bestimmte Medizinprodukte ein. Das e-Labeling muss folgende Elemente enthalten:

- » Elektronische Packungsbeilagen
- » Revisionshistorie der Vorsichtsmaßnahmen (Precautions)
- » Überprüfungsbericht/Nachuntersuchungsbericht
- » Yellow letter (Dear Healthcare Professional Letters)

Der MAH/DMAH ist verantwortlich für die Implementierung des e-Labeling. Hierzu muss er sicherstellen, dass der Anwender über die speziell entwickelte App den Barcode identifizieren kann.

Der Hersteller kann das Labeling über einen externen Dienstleister erstellen lassen oder den MAH/DMAH für die Erstellung beauftragen. Falls der Hersteller sich für die erste Option entscheidet, kann der MAH/DMAH das japanische Labeling inhaltlich überprüfen.

Als Teil des QMS gemäß MHLW MO 169 ist es Herstellern zudem möglich, das Labeling vor Ort im japanischen Lagerhaus anbringen zu lassen. Da das japanische Lagerhaus Teil des QMS in Japan ist, benötigt es für die Einfuhr keine gesonderte Kennzeichnung. Erst wenn das Medizinprodukt das japanische Lagerhaus verlässt, gilt es als „in Verkehr gebracht“.

Marktüberwachung

In Japan ist der MAH/DMAH für die Marktüberwachung der zugelassenen Medizinprodukte verantwortlich. Die Anforderungen sind in der Ministerialverordnung Good Vigilance Practice for drugs, quasi-drugs, cosmetics, and medical devices (MHLW Ministerial Ordinance No.135 of 2004, GVP Ordinance) hinterlegt.

Unerwünschte Ereignisse

Der Hersteller ist verpflichtet, unerwünschte Ereignisse, die sowohl in Japan als auch im Ausland passieren durch den MAH/DMAH der Behörde zu melden. Die Meldepflicht ist in Artikel 68-10 des PMD Act festgelegt.

Abhängig davon, ob das unerwünschte Ereignis in Japan oder im Ausland auftritt, gelten unterschiedliche Meldefristen.

Ein Ereignis aufgrund von Fehlfunktion, Ausfall, Bruch, Leck, Störung usw. eines Medizinprodukts, was zu einem schwerwiegenden Gesundheitsschaden führt, muss innerhalb von 30 Tagen gemeldet werden. Falls das Ereignis vorhersehbar war (weil es z.B. bereits in der Packungsbeilage/IFU genannt wird) und es keinen nachvollziehbaren Trend des unerwünschten Ereignisses gibt, liegt die Frist bei 15 Tagen.

Bei Schaden an der Gesundheit im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt gelten die aufgelisteten Fristen in der folgenden Tabelle:

Grad des Schadens an der Gesundheit		Beschreibung in der IFU	Frist Japan	Frist Ausland
Schwerwiegend	Tod	nicht bekannt	15 Tage	15 Tage
		bekannt	15 Tage	15 Tage (ohne Trend)
				30 Tage (bei allen anderen Fällen)
	Alle anderen Fälle	nicht bekannt	15 Tage (ohne Trend)	15 Tage
		bekannt	30 Tage (bei allen anderen Fällen)	15 Tage (ohne Trend)
	Nicht schwerwiegend	nicht bekannt	Jährlicher PMS-Bericht	-
		bekannt	-	-

* Wenn es für das aufgetretene, unerwünschte Ereignis kein nachvollziehbarer Trend festgestellt werden kann.

Ein Bericht über unerwünschte Infektionen ist in folgenden Fällen innerhalb von 15 Tagen zu melden:

	Schaden an der Gesundheit	Beschreibung in der IFU	Frist
Japan	Schwerwiegend	Unbekannt	15 Tage
		Bekannt	15 Tage
	Nicht schwerwiegend	Unbekannt	15 Tage
		Bekannt	-
Ausland	Schwerwiegend	Unbekannt	15 Tage
		Bekannt	15 Tage
	Nicht schwerwiegend	Unbekannt	-
		Bekannt	-

Studienberichte müssen innerhalb von 30 Tagen eingereicht werden. Berichte über Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld (Field Safety Corrective Actions, FSCA) im Ausland sind innerhalb von 15 Tagen einzureichen.

Rückruf

Hersteller die für ihr Medizinprodukt einen Rückruf in Japan einleiten wollen, der aufgrund aufgetretener unerwünschter Ereignisse in Verbindung mit dem Produkt stehen, sind gemäß Artikel 68-10 (1) des PMD Act verpflichtet, dies gegenüber dem MHLW durch den MAH/DMAH zu melden. Außerdem müssen Hersteller einen Statusbericht zu dem Rückruf beim MHLW melden. Rückrufe von Medizinprodukten werden auf der [PMDA Webseite](#) auf Japanisch veröffentlicht.

Dabei wird nach drei Klassen des Rückrufs unterschieden:

- » **Klasse I:** Verwendung des Produkts kann zu schweren Gesundheitsschäden oder zum Tod führen.
- » **Klasse II:** Verwendung des Produkts kann wahrscheinlich zu vorübergehenden oder medizinisch heilbaren Gesundheitsschäden führen oder die Gefahr ernsthafter Gesundheitsschäden ist unwahrscheinlich ist.
- » **Klasse III:** Unwahrscheinlich, dass die Verwendung des Produkts eine Gesundheitsgefahr darstellt.

Meldung von Änderungen

Nach der Vermarktung sind bestimmte Änderungen am Medizinprodukt gegenüber dem MHLW meldepflichtig. Der PMD Act unterscheidet hierbei zwischen

- » genehmigungspflichtigen Änderungen (Partial Change Amendment, PCA) gemäß Artikel 14(9) und
- » nicht-genehmigungspflichtige Änderungen (Minor Change Notification, MCN) gemäß Artikel 14(10)



Generell gilt:

- » Änderungen, die die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Medizinprodukts beeinflussen, können als PCA betrachtet werden.
- » Änderungen, die eine minimale oder gar keine Auswirkung auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Medizinprodukts haben, können als MCN betrachtet werden

Für den Fall einer dieser o.g. Änderungen muss ein Änderungsantrag mit den entsprechenden Nachweisen gestellt werden. Der Hersteller darf erst nach der Genehmigung

durch die Behörde die Änderung umstellen. Das Zertifikat wird neu ausgestellt und die Änderung wird in der Revisionshistorie des Zertifikats festgehalten.

Zusammenfassung

Japan weist eine langjährige Erfahrung in der Regulierung von Medizinprodukten auf. Dies zeigt sich nicht nur an den komplexen regulatorischen Anforderungen im Land selbst, sondern auch in der Bestrebung in der Harmonisierung auf internationaler Ebene sowie an der aktiven Teilnahme an internationalen Programmen wie am MDSAP oder in der GHTF. Japan ist nach wie vor der zweitgrößte Markt für Medizinprodukte und aufgrund seiner Offenheit für Innovation für viele Hersteller ein attraktiver Markt.

Take-Home Messages

- » Beachten Sie, dass einige für die Zulassung notwendigen Dokumente in der japanischen Sprache eingereicht werden müssen.
- » Ein Großteil der technischen Dokumentation wird aufgrund internationaler Harmonisierungsbestrebungen in Japan akzeptiert.
- » Die japanischen QMS-Anforderungen sind mit der ISO 13485:2016 harmonisiert, es gilt jedoch zusätzliche Anforderungen zu beachten.
- » Die Produktregistrierung (todokede, ninsho und shonin) ist von der korrekten Klassifizierung und Kategorisierung Ihres Produktes abhängig.
- » Nutzen Sie bei Unsicherheiten die Beratungsangebote der zuständigen Behörden.