

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス政策研究事業

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの
国際統合化に関する研究
(H29－医薬－指定－004)

平成30年度総括・分担研究報告書
(その2 QMS分野)

研究代表者 櫻井 信豪

平成31年(2019年) 3月

目 次

I 総括研究報告書

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究……………1

櫻井 信豪

II 分担研究報告書

1. 医療機器QMS分野 ……………5

櫻井 信豪 宮本 裕一

厚生労働行政推進調査事業費

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度

総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特定細胞加工物）及び医薬品の流通規制の 4 つの分野に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。

研究の本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

○医薬品 GMP ガイドライン

（1）GMP 省令改正案の検討について

平成 28 年度より GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討を開始した。研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。GMP 省令改正案に盛り込まれた主な項目は、ICHQ10 ガイドラインに示される医薬品品質システムの導入や平成 25 年度に GMP 施行通知を改訂して盛り込んだ、製造管理・品質管理上の重要事項（品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等の参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者の管理）等である。また、GMP 省令改正案を厚生労働省に提出した同時期に、GMP 省令改正案の運用を解説する GMP 施行通知の改訂案も提出した。本年度は、厚生労働省が進める GMP 省令の最終化作業をサポートする傍ら、講演会等で研究班の策定した GMP 省令改正案・施行通知案を周知する活動を重点的に実施した。数多くの講演会等による講演を行ったほか、特に製造業者が導入しにくい製品品質システムについては、少人数によるワークショップ形式で理解を深める取り組みを開始した。来年度は、引き続き国内周知のためにワークショップ形式の周知活動を実施し、そこから浮かび上がる課題等を踏まえ、業界団体が作成する GMP 事例集の作成に協力する予定である。

（2）サイトマスターファイルの事例作成

GMP 調査前に規制当局側に提出する製造所の詳細情報がサイトマスターファイルであるが、平成 28 年度からこの事例作成に着手した。平成 30 年度には、インドネシア、タイ、韓国、台湾、マレーシアの各規制当局と業界団体の協力を得て計画どおり最終化した。

(3) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

PIC/Sの無菌医薬品に関するGMPガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この改訂作業チームに我が国も参画することにした。本研究班では、業界団体等の協力を得ながら、現行のAnnex1から特に改善が必要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果を改訂作業チームに意見提出した。さらに、他のPIC/S加盟当局内での議論を経たAnnex1改訂案でPublic Consultationが平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間に実施された。本研究班ではこれに対する意見を国内意見として取り纏め提出した。現在、Public Consultationで提出された意見をもとにPIC/S加盟当局内でガイドラインの最終化に向けた議論が行われている。

○医療機器 QMS ガイドライン

(1) ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令改正案の作成を行い、厚生労働省に提出した。本年度は省令改正を公布予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説 (案) の作成は来年度を予定している。

(2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 では電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。平成 29 年度は、また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。その結果、我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。そのため、回答した事業者から、紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見が多数あった。そこで、本年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく、米国企業への訪問調査を行った。この内容等を踏まえ、来年度はガイダンス文書作成を検討する予定である。

(3) QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日

薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところであるが、QMS 調査権者によっては、QMS 調査結果報告書の内容がこれに従って記載されていない事例が散見されている。そのため、平成 29 年度に本研究班では QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の作成を開始した。本年度は、この記載事例案を完成させるとともに、これに関するアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資するべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。

○再生医療等製品 GCTP ガイドライン

本研究班では、再生医療等製品の品質の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を提案し、GCTP 上、具体的に製造所で活動すべき項目を明示してきた。平成 28 年度に、特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」が研究成果としてまとめられたことから、この研究成果を参考として、平成 29 年度より、この指針の作成を開始した。本研究班では、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品の本質に関わる問題点を明らかにした。本年度は、抽出した問題点を踏まえ、研究班内で議論を行った結果、「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」を完成させた。また、本指針案の英訳作業も行った。来年度はこの指針案から派生する具体的な課題を考慮した事例集(Q&A)の作成等を行う予定である。

○医薬品流通に関するガイドラインについて

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を平成 28 年度に作成した。平成 29 度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。本年度はこれら意見や提案を踏まえ、「医薬品の適正流通 (GDP) ガイドライン」を完成させ、最終的に厚生労働省から事務連絡として発出された。本年度は、報告会や講演を通じ、普及啓発を行う予定である。

研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

木村和子 金沢大学

詳細内容はそれぞれの分担研究報告書に記載のとおり。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 30 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 宮本 裕一 埼玉医科大学

研究要旨：本研究は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器」という。）に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器製造販売業者及び製造業者（以下「医療機器製造販売業者等」という。）、QMS 調査実施者（以下「調査実施者」という。）の質の向上に寄与すべく実施している。本年度は、平成 31 年 3 月 1 日に完全移行される ISO 13485:2016 準拠の QMS 省令の施行を見据え、その適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、以下の三つの研究課題に取り組んだ。

（1）ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

平成 31 年 3 月 1 日から、QMS 省令のベースとなっている ISO 13485:2003 が、ISO 13485:2016 に完全移行される。QMS 省令第二章は、ISO 13485:2003 と同等であることを公表しているため、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO 13485:2016 に対応させる必要がある。平成 29 度は、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令（案）の作成を行った後、法令用語への修正作業及び難解な用語を分かりやすい言葉に置き換える作業を行い、本年度は省令改正を公布予定であったが、省令の公布が来年度となったため、逐条解説（案）の作成は来年度を予定している。

（2）電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO 13485:2016 への移行に伴い、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。本年度は、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施し、その結果についてまとめた。

文書及び記録に関しては、QMS 省令において取り扱う医療機器の種類に応じて 5 年

間若しくは 15 年間以上の期間保管することが求められている。一方で我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、保管管理に多くのリソースが割かれている。またアンケート結果からも、大多数の事業者から紙媒体の文書・記録を電子媒体に移行するためのガイダンス文書の作成を望む意見があった。そこで、本年度は、電磁的な文書及び記録の保管形態を取り入れている先進的な海外医療機器製造業者を対象に、紙媒体で作成した文書及び記録の電磁的な記録媒体への移行、電磁的な管理の在り方について実態を把握すべく訪問調査を行った。

(3) QMS 調査結果報告書の平準化

平成 29 年度の本研究において、調査実施者における QMS 調査結果報告書（以下「調査報告書」という。）の記載内容の平準化とその充実を図るため調査報告書の記載事例案の作成を行った。本記載事例案は、昨年度 ARCB に提示されておりその内容について周知を行ったところである。本年度は、本記載事例案について ARCB にアンケート調査を行い、その運用状況について確認を行った。また、海外当局との 2 国間での調査報告書の相互受入に資すべく、本記載事例案の英訳作業を実施した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

一般社団法人日本医療機器産業連合会の方々、一般社団法人日本臨床検査薬協会の方々、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会の方々、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会の方々、医薬品関係者、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々

A. 研究目的

平成 26 年 11 月 25 日施行の医薬品医療機器法は、医療機器の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準適合性調査（以下「QMS 調査」という。）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、規制当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。

本研究班では、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、本来の ISO 13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、支障なく対応できるよう、各種ガイダンス文書

を作成し、行政通知、事務連絡等を通して公表してきた。この間、ISO 13485:2016 が平成 28 年 3 月に発行され、経過措置期間である 3 年以内に、ISO 13485:2003 と整合している現行の QMS 省令を、新たに一部の要求事項が強化された ISO 13485:2016 対応のものへと整合させる必要が生じてきた。現行 QMS 省令の制定からわずか 3 年程度しか経過していない状況において、これら要求事項を反映した QMS 省令を新たに制定することは、被調査者である医療機器製造販売業者等はもとより、調査実施者にとっても混乱を生じかねず、新たな QMS 省令の運用指針を明確にする必要がある。

特に電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いられるコンピュータソフ

トウェアに対して、その使用にあたりバリデーションを求める等の要求事項が追加されることについては、文書や記録を電磁的に管理する医療機器製造販売業者等が増加傾向にあるにもかかわらず、既存の関係法令や通知を十分に理解しないまま運用している例も散見され、今般の追加要求事項に対応できる素地があるとは考えにくいことから、平成 29 年度に医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。

我が国の文書及び記録の保管形態は、紙媒体での保管が一般的であり、記録の保管管理に際しスペースの確保、識別、防護のための管理に多くのリソースが割かれている。アンケート調査の結果からもわかるとおり、紙媒体から電磁的な記録媒体での管理への移行の要望も多いことから、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、実態について学ぶ必要があった。

平成 29 年度の本研究においては、調査報告書の平準化による効率的な調査を実現することを目的に調査報告書の記載事例案を作成したところであった。本記載事例案は調査実施者において周知されており、いくつかの機関ではその運用も開始されている。本年度は本記載事例案の最終化に向けてその実効性を確認する目的で、その利用実態についての調査を行った。また、調査報告書の海外当局との相互活用の推進に資するため本記載事例

案の英訳作業を行った。

上述の背景及び昨年度までの研究成果を受け、本研究班では (1) ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成、(2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成、(3) QMS 調査報告書の平準化の検討及び国際的に通用する報告書の作成を促すため、調査報告書の記載事例 (以下「報告書記載事例」という。) の提示、以上三つの課題に取り組む。これにより医療機器製造販売業者等の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すとともに、調査実施者の作成する調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図ることができると考える。

B. 研究方法

研究班は、一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品関係者と QMS 調査を実施する PMDA 及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会 (以下「ARCB」という。) の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 3 項目についての各種検討や文書作成を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、複数の作業班へと分割された。

B-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

ISO 13485:2016 の制定及び JIS Q 13485:2018 の作成に携わった専門家の方々、ISO 13485:2016 を適用規格として QMS を構築した企業の方々及び調査実施

者を中心に、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令（案）の作成を行った。しかしながら本年度予定されていた QMS 省令改正の公布は予定が延期されたため、当初予定されている逐条解説（案）の作成は来年度実施する。

B-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、アンケート調査を平成 30 年 1 月 16 日から 2 月 28 日まで実施した。アンケートの質問項目の作成作業は、研究協力者のうち、国内外の電磁文書記録の管理に対して造詣の深い方々を中心に素案を作成して頂き、これを研究班全員で査読、追記修正を複数回繰り返すかたちで進められた。アンケートは、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、日本製薬団体連合会会長、一般社団法人日本臨床検査薬協会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長宛て協力依頼を行うとともに、上記団体に加盟していない企業からの回答を貰うため、厚生労働省から各都道府県宛、本研究の活動を周知して頂いた。これらのアンケート結果は設問ごとに集計、グラフ化し、結果として電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成の必要性について示唆された。

平成 29 年度の本研究においては、電磁的な文書及び記録の管理に関する国際状況についての理解と医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン（案）」作成時の手順を参考にするた

め、当該ガイドラインの作成に関わった専門家を招き、本研究班員を対象に勉強会を実施した。当該勉強会では医薬品分野における国際的な電磁的な文書及び記録の保管・管理に関するガイドラインの紹介があったが、実際に医療機器の現場で活用できるかは、実態を把握した上で検討する必要があった。このため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、その電磁的な文書及び記録の保管管理の実際について把握することとした。特に本年度実施したアンケートの結果によると、紙媒体で作成した記録の電磁的な記録媒体での管理への移行の要望が多かった。よって本企業訪問に際しては、電磁的記録等の管理の実態のほか、上記移行の経験についてフォーカスした訪問調査とすることとした。

B-3. QMS 調査結果報告書の平準化

平成 29 年度の本研究において作成した調査報告書の記載事例案の利用実態について確認するために、ARCB を対象に添付資料 1 のアンケート表を使った実態調査を行った。また、ARCB 及び PMDA で記載事例案の英訳作業を実施した。

C. 研究結果

C-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

なし

C-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

医療機器製造販売業者等の業態を検討、現状の把握と指針として必要な項目を明らかにするため、アンケート調査を実施

し、結果を集計した。(添付資料 2)。

アンケート結果としてはまず、紙媒体で管理している文書あるいは記録について、電子媒体に移行することを要望する回答が一部実施済みを含めて多数を占める結果となった。これらの移行にあたっての問題点としては、費用、時間等の問題が挙げられており、電子媒体への移行について、注意点、留意点を示したガイダンス文書の作成が望まれる状況であることが示されていた。

アンケート結果から、米国における電子媒体の管理体制の現状把握をすべく、X 社および Y 社の米国施設に対し、添付資料 3 のとおり、訪問調査を実施した。

離れた施設間での情報共有を目的として紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体化する作業を実施していた施設では、当該作業に際しても真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施しており、記録の信頼性を担保していることがわかった。本研究ではこの具体的な事例を収集することができた。

このほか、電磁的な文書・記録の管理に際しては、米国 FDA が発行した医療機器分野に適用される要求事項 (21CFR Part11。以下単に、「Part11」という。) を中心に考えられており、近年発行された医薬品分野における種々の Data Integrity に関するガイドラインは必ずしも意識されていないことがわかった。QMS ソフトウェアバリデーションに際しても、米国 FDA が発行したガイドライン (「General Principles of Software Validation」) を主要な要求事項と捉えられており、上記ガイドラインを参考にし

つつ、リスクマネジメントと各 QMS ソフトウェアの特性に応じた形でバリデーション活動を実施していることがわかった。

C-3. QMS 調査結果報告書の平準化

平成 30 年 11 月よりアンケートを開始し、12 月末までに添付資料 4 のとおり、回答を得た。90%を超える機関より、参考になったという意見が得られたほか、69%の機関から様式若しくは記載方法について自社の調査報告書に反映したとの回答が寄せられた。

このほか、ARCB と PMDA との間で添付資料 5 のとおり調査報告書案の英訳版を作成した。英訳に際しては、直訳に拘らず海外認証機関が使っている用語を使うように留意した。

D. 考察

【ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成】

ISO 13485:2016 への対応は、欧州及びオーストラリアでは平成 31 年 3 月までに、カナダでは平成 31 年 2 月までに対応を完了する予定である。また、米国でも ISO 13485:2016 への法規制上の対応を検討しており、特に日本から海外に医療機器を輸出する企業にとって、その対応は急務である。また、日本の製造管理及び品質管理の水準を国際標準とするために、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令を早期に作成することは大変意義があると考えられる。一方、施行後 5 年を経過しない現行の QMS 省令への対応に苦慮する国内企業も多いことから、今後新たに制定する QMS 省令への対応を滞りなく行うためには、分か

りやすい解釈を示すと共に、講習会等を利用して積極的に周知を図るなど、国内企業に対する継続したフォローアップ活動も重要となる。また、作成した QMS 省令及び逐条解説を各企業に浸透すべく、施行後は講習会等で積極的に周知していきたいと考えている。

【電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成】

QMS 省令で要求される文書、記録の電磁的管理については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（平成 17 年 3 月 25 日付け厚生労働省令第 44 号）、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知）（以下「ERES 指針」という。）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」（平成 26 年 8 月 27 日付け薬食監麻発 0827 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて要求事項が示されているが、QMS 調査実施時において、未だその「真正性」、「見読性」、「完全性」が不十分な電磁的文書、記録を提示されることも多く、適切な文書・記録の電磁的管理に手をこまねいている医療機器製造販売業者等が存在するのが実情である。また、ISO 13485:2016 の発行に伴い QMS ソフトウェアの適用のバリデーションに関する要求が強化され、今後 ISO 13485:2016 に対応した改正が予定される

QMS 省令では、QMS 省令で作成が求められる文書、記録を電磁的に管理するために使用するソフトウェアに対してバリデーションの実施が求められるため、これに対応できる何らかの指針の必要性も考慮しなければならない。研究班にて作成し、医療機器製造販売業者等に実施したアンケート結果において、現状紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行するためのガイダンスの作成が望まれていることが示された。また、現状の国内におけるコンピュータシステムによる文書管理の状況についても、アンケート結果により把握することができた。

本年度は、米国医療機器製造施設に対して訪問調査を実施し、海外の大規模施設における医療機器の電磁的文書及び記録の管理の実態について調査を実施した。アンケートの中で要望が多かった「過去に紙媒体で作成された記録の電磁的記録媒体への移行」について、本研究においてはその具体的事例を収集し提示することが出来た。我が国においても米国の法規制である Part11 同様に ERES 指針の中で、各種記録の保持にあたり真正性、見読性、保存性を求めているところであるが、紙媒体を電磁的媒体に移行する場合においても上記要件に適合することが求められる。本事例は事業者がその対応を検討する上で参考になると思われた。

このほか、医療機器分野の電磁的文書及び記録の管理の分野においては、国際的な大規模施設といえども適用可能な要求事項としては主に Part11 と FDA ガイドラインに限定されており、左記内容を自社の管理ポリシーに落とし込むことで要

求を遵守することを確実にしていた。日本においては、Part11 に相当する要求事項として ERES 指針が平成 17 年に発行されているが、FDA ガイドラインに相当するものは発行されていない。これら要求事項の整備状況も、今後の検討していく中で有益なインプットとなりえるものと思われた。今回訪問を実施した施設では上記に加えて QMS ソフトウェアに対するリスクマネジメントを実施しており、運用する上でのリスクの低減が図られていた。上記措置が医療機器分野に特異的な運用であるかどうか不明であるが、リスク分析による工程分析とそれに対する対応は適切に電磁的文書及び記録を管理する手段として有効ではないかと思われた。

今回の訪問調査及びアンケートの集計結果を踏まえた上で、関係者と議論を行いガイドライン等の作成にあたっていきたい。

【QMS 調査結果報告書の平準化】

平成 29 年度に作成した調査報告書事例案の運用状況についてアンケート調査を実施したところ、比較的肯定的な意見が多く、多くの認証機関でその内容を自社の運用に取り入れていることがわかった。一方でアンケート結果には具体的な事例を提供することによる調査内容の形骸化に対する懸念も示されており、今回の調査報告書事例案の利用にあたり柔軟に対応する必要がある旨周知する必要も示唆された。今回の調査報告書事例案は、調査実施者に対して法的な拘束力を持つものではないが、調査実施者がこれに準じて調査報告書を記載することで国際的

にも十分に受入れられるものになると期待される。今回のアンケートでは、上記のとおり、報告書事例案の周知及び運用が進んでいることが確認できた。

また今年度は、本調査報告書事例案の英訳作業を併せて行うことが出来た。近年 MDSAP や日本・台湾間の調査報告書の受入れなど、実際に国を越えて相互に調査報告書を活用していく枠組みが具体的に提案若しくは実行されている状況であり、本英訳はこれを後押しできるものとして今後活用できるものと期待出来る。

次年度は、改正後の QMS 省令に対応したものとすべく修正を加えるとともに関係者からの意見を聞いたうえで最終化するべく必要な対応をしたい。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料

1. QMS 調査結果報告書の平準化のための検討（アンケート：協力のお願ひ）

2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果
3. 米国医療機器製造業者（2社）に対する訪問調査結果について
4. QMS 調査結果報告書の平準化のための検討：アンケート結果について
5. Example of How to Write QMS Audit Reports

ARCB 関係各位

2018 年 11 月 30 日 調査報告書 WG

QMS 調査結果報告書の平準化のための検討 (アンケート: 協力のお願い)

提出年月日: 2018 年 月 日

機関名: _____

昨年来、厚生労働科学研究班におきましては、「QMS 調査結果報告書の平準化」を1テーマとして活動してきたところですが、平成 29 年度の活動としては、各認証機関からご提供頂きました報告書(標準的な記載例)を基に研究班(調査報告書 WG)にて記載事例(案)を作成し、ARCB 全体会議(2017 年 12 月 15 日 及び 2018 年 4 月 16 日)を通じて共有させて頂きました。この記載事例作成(活用)の趣旨は、会議の席で PMDA(登録認証機関監督課)からもご説明が御座いましたが、平成 30 年度におきましては、この記載事例案が配布された以降、各認証機関での活用状況を把握したく、下記のアンケートにご協力をお願いいたします。

記

設問① :

適当なものに ○印	記載事例案について、現在の対応状況について教えてください。(1~5の中から1つお選びください)
	1. 様式/記載方法、共に全面的に採用している。
	2. 様式は自社基準であるが、記載方法は全面的に採用している。
	3. 様式は自社基準で、記載方法は部分的に採用している。
	4. まだ採用していない。(新 QMS 調査要領が発出されてから採用する予定)
	5. その他 (1. ~4. に該当しない場合は、具体的に教えてください。) ⇒

設問② :

適当なものに ○印	記載事例案について、どういった印象をお持ちでしょうか? (1、2のいずれかをお選びください) また、その理由についても教えてください。
	1. 参考になった。 (理由⇒
	2. 参考にならなかった。 (理由⇒

設問③ : その他ご意見が御座いましたら教えてください。(可能な限り、箇条書き等で簡潔な記載をお願いします。)

(行が足りない場合は、ご自由に追加してください)

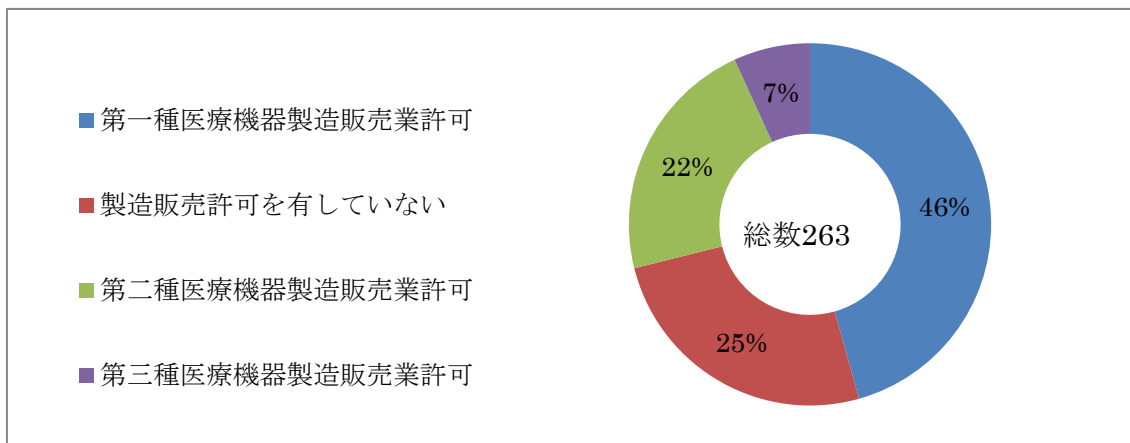
以上

電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果

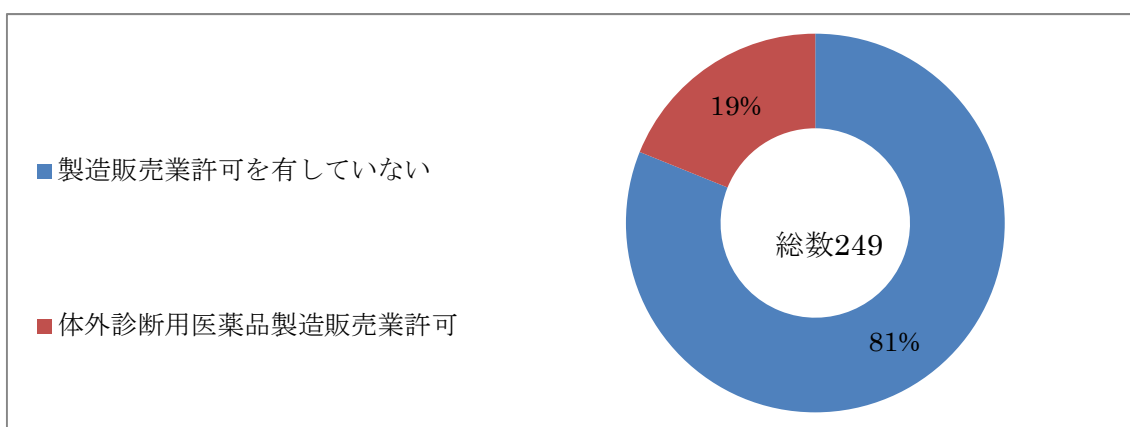
厚生労働科学研究：GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

分担研究：QMS の国際統合化に関する研究

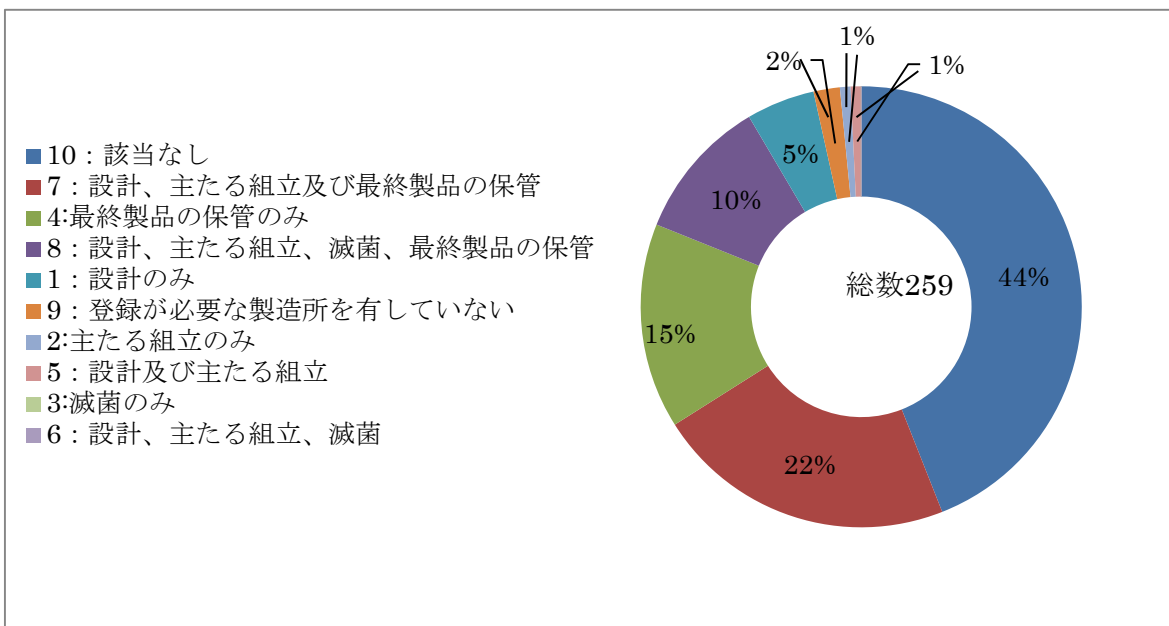
1. 貴社の製造販売業許可(医療機器)



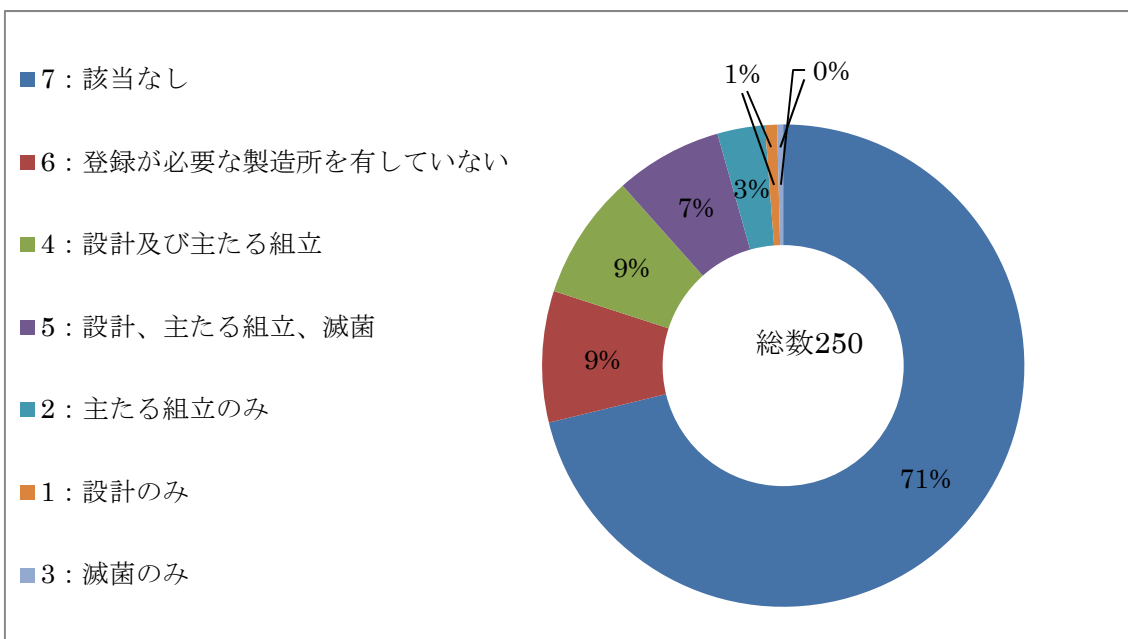
2. 貴社の製造販売業許可(体外診断用医薬品)



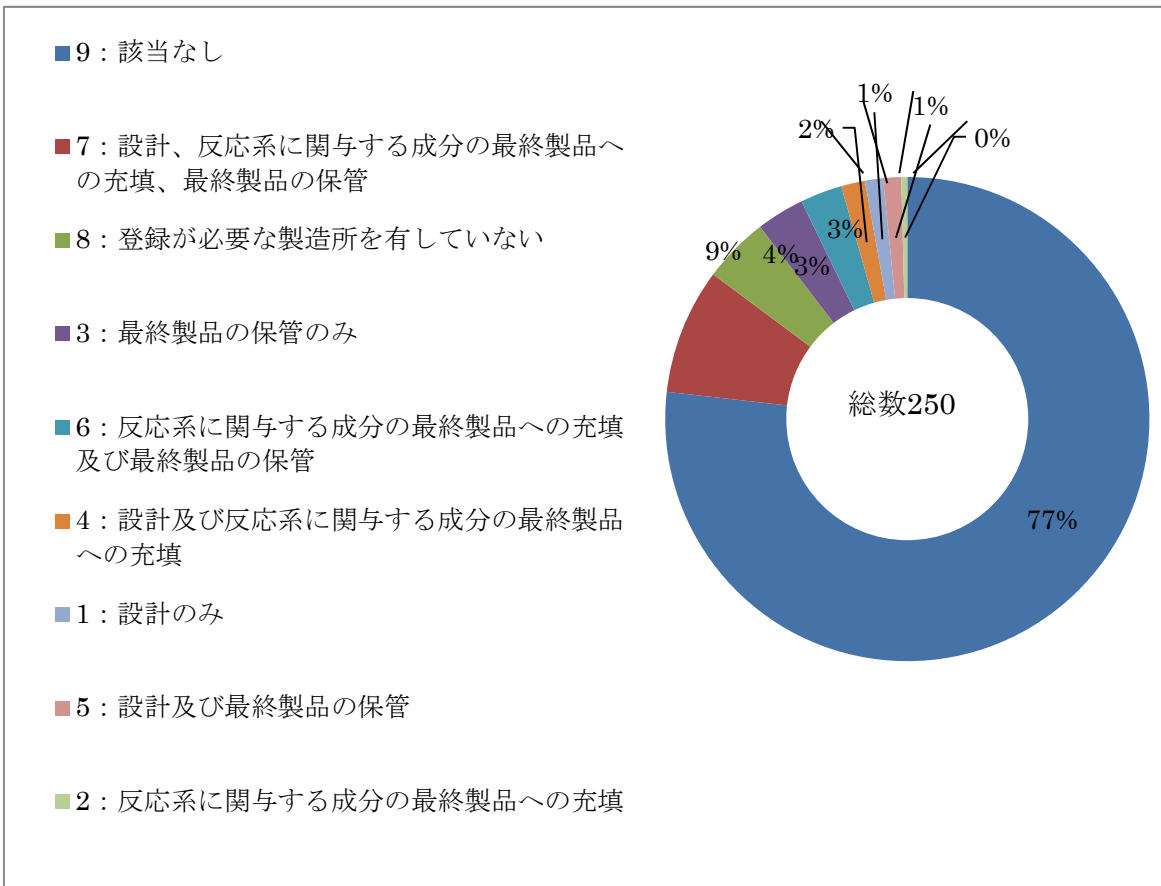
3. 貴社の製造所登録(医療機器・国内)



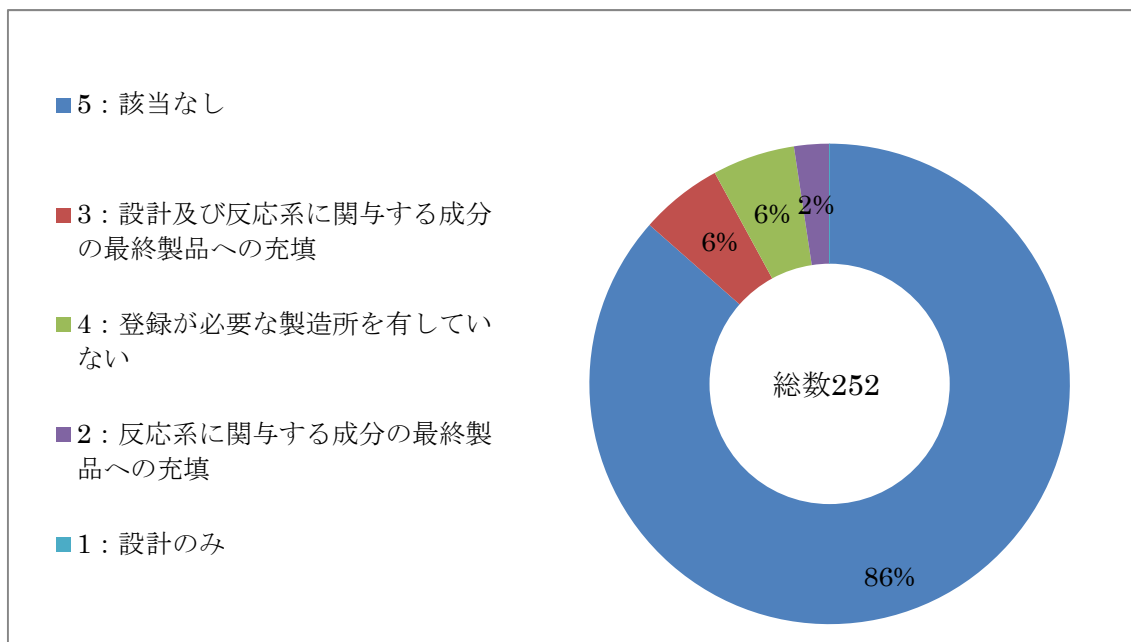
4. 貴社の製造所登録(医療機器・外国)



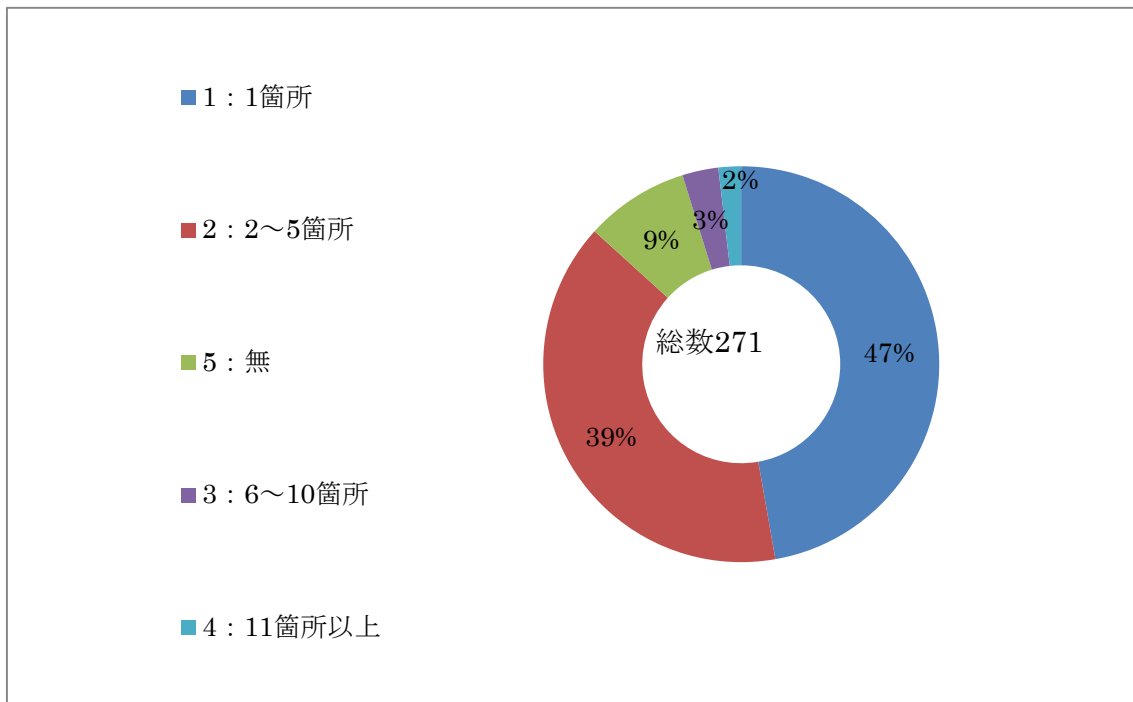
5. 貴社の製造所登録(体外診断用医薬品・国内)



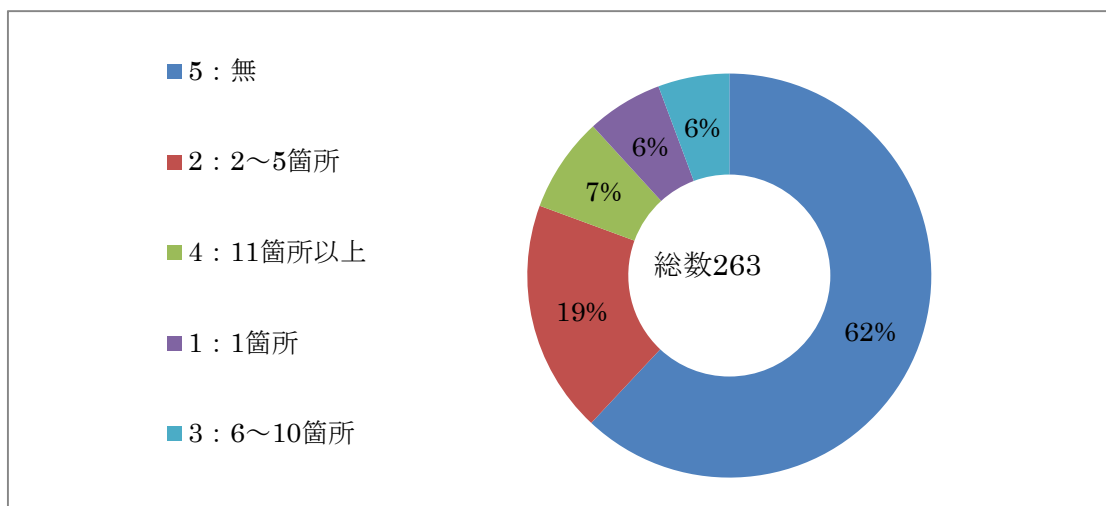
6. 貴社の製造所登録(体外診断用医薬品・外国)



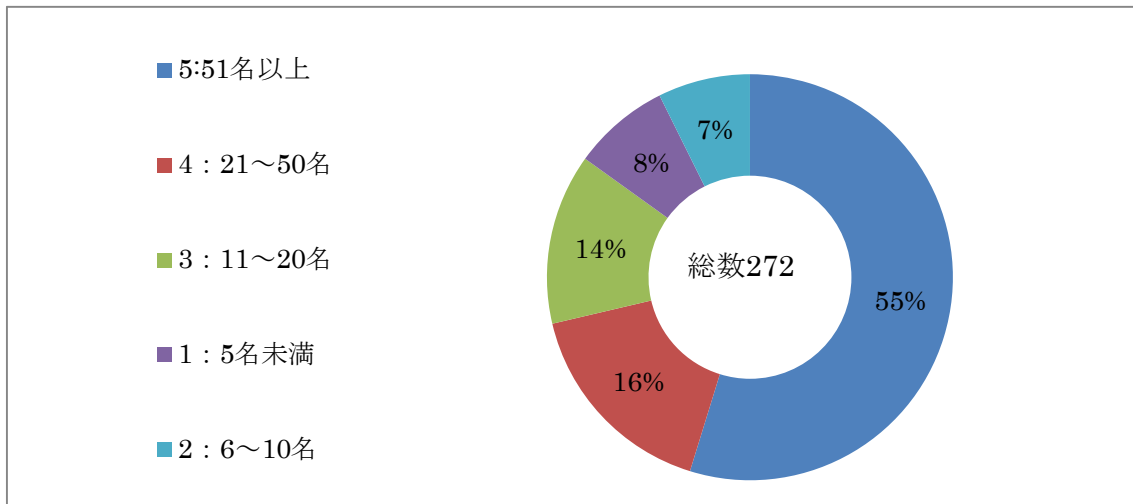
7. 貴社の登録製造所数（国内）注 1)



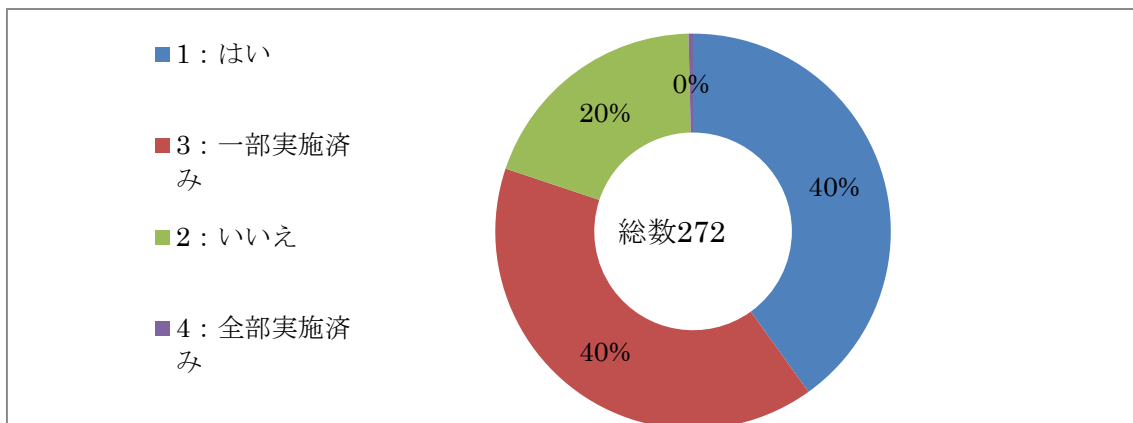
8. 貴社の登録製造所数（外国）注 1)



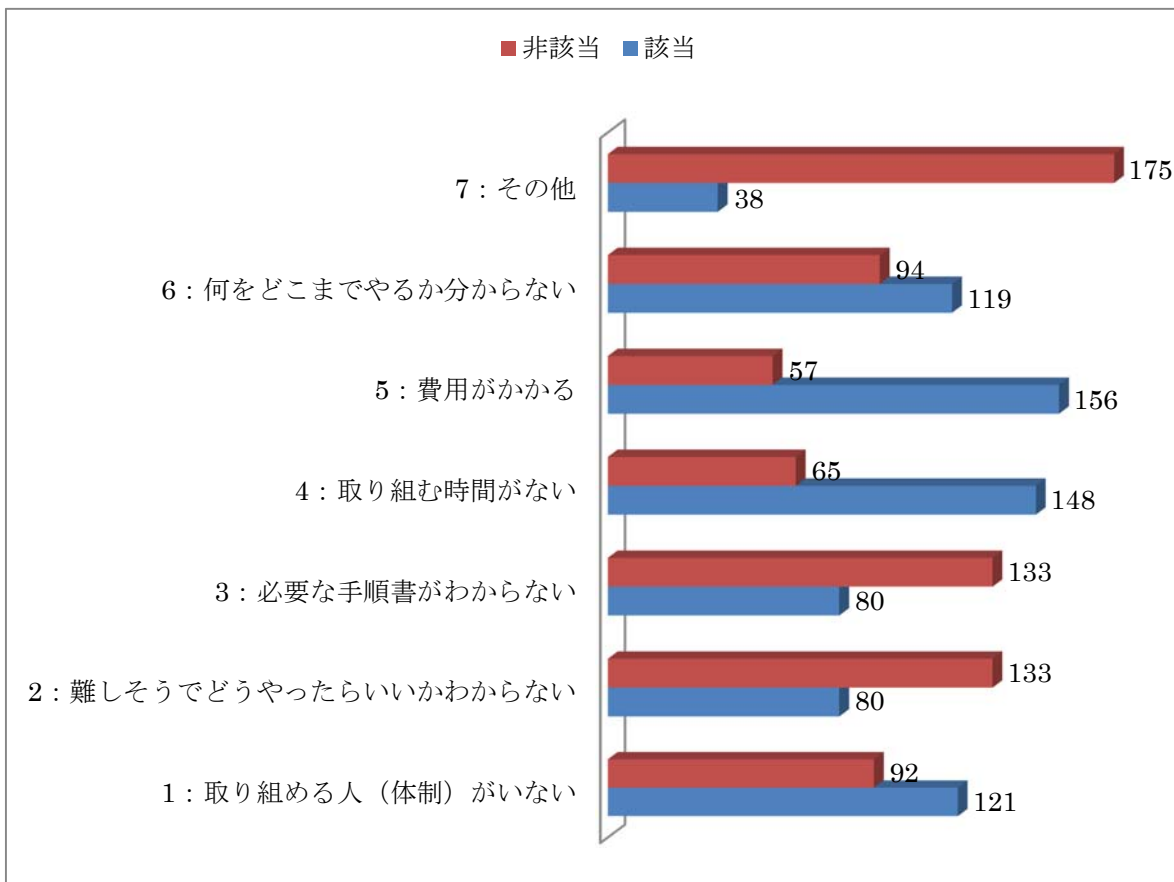
9. 貴社の QMS に関わる従業員数



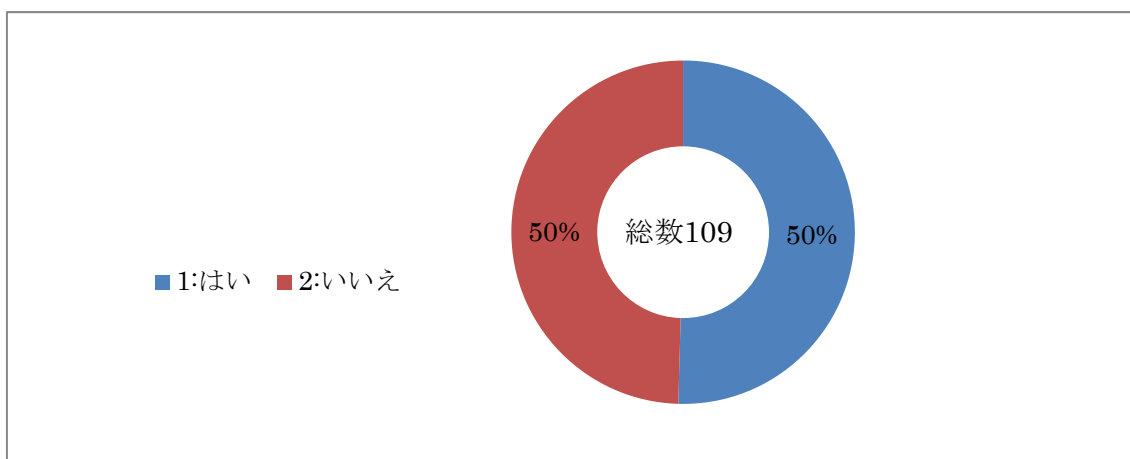
10. 紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行したいですか?



12. (設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 97%
電子媒体による管理へ移行するにあたり問題点、課題は何ですか?(複数回答可)

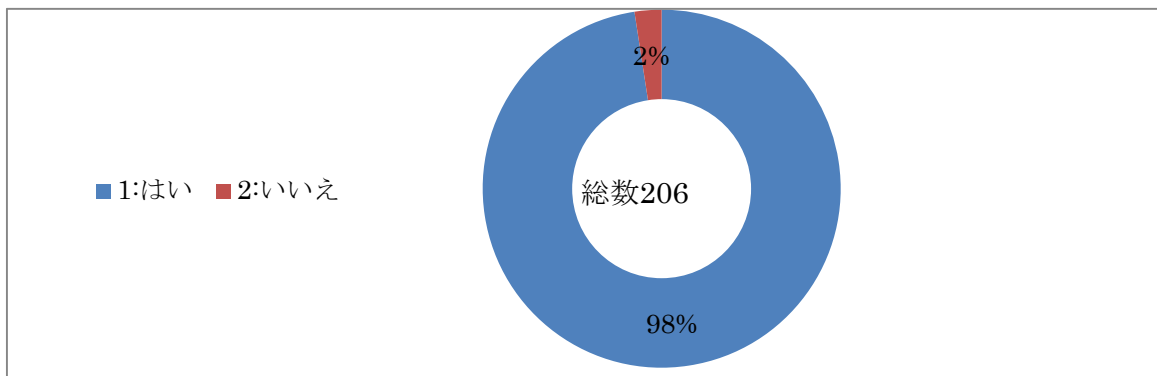


13. (設問 10 で 1 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 100%
紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握しておりますか?

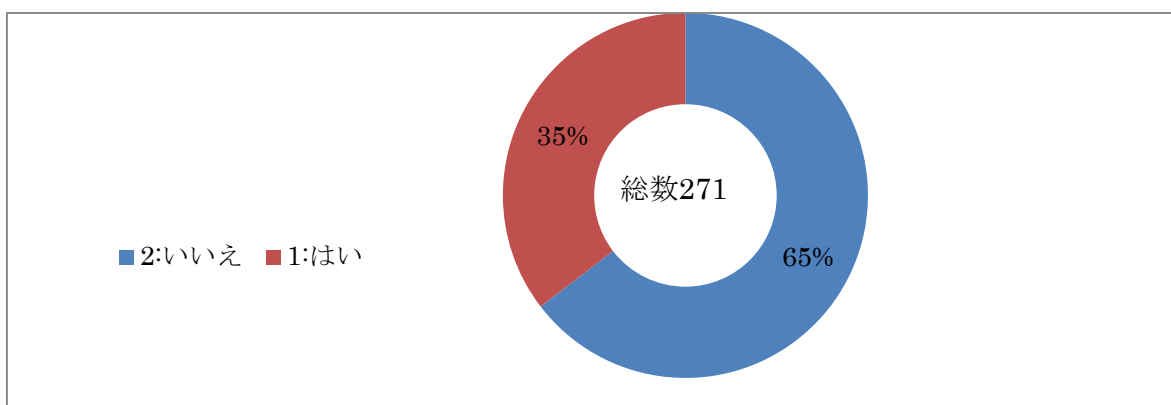


14. (設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 94%
紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握する

ためのガイダンス文書があれば、有用だと思いますか？

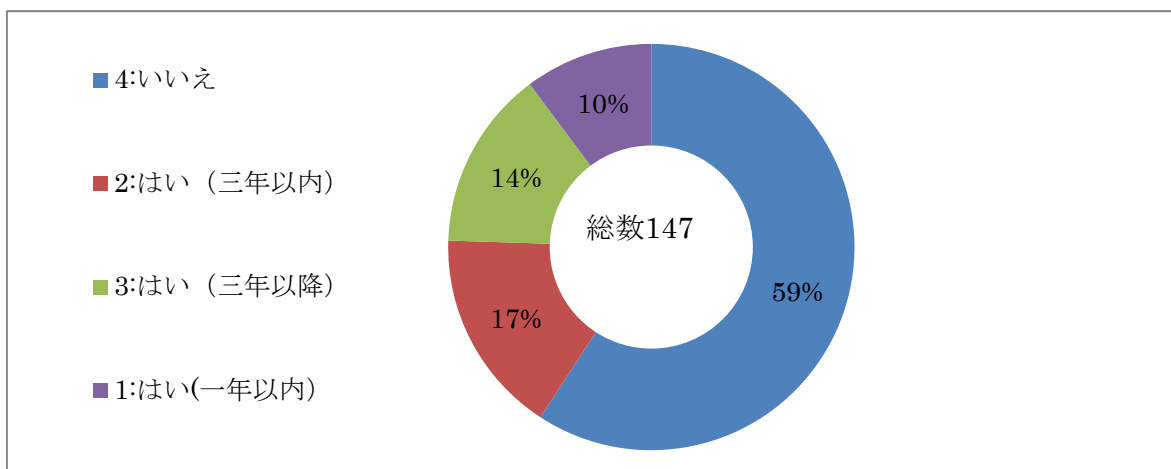


15. 貴社では QMS 省令で求められる文書に対して、コンピュータシステムによる文書管理を行っておりますか？

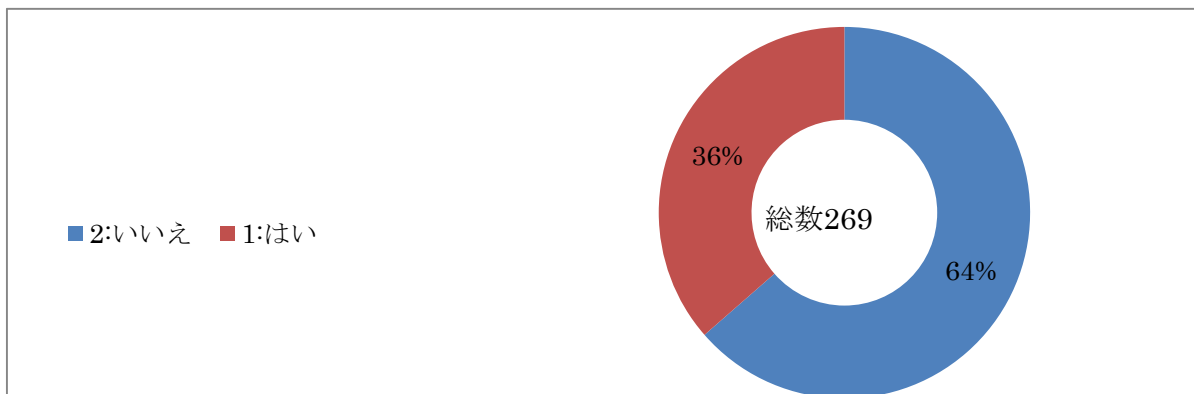


16. (設問 15 で「はい」と回答された方は回答不要です。) 回答率 85%

貴社では QMS 省令で求められる文書に対して、コンピュータシステムによる文書管理の検討又は導入を予定しておりますか？

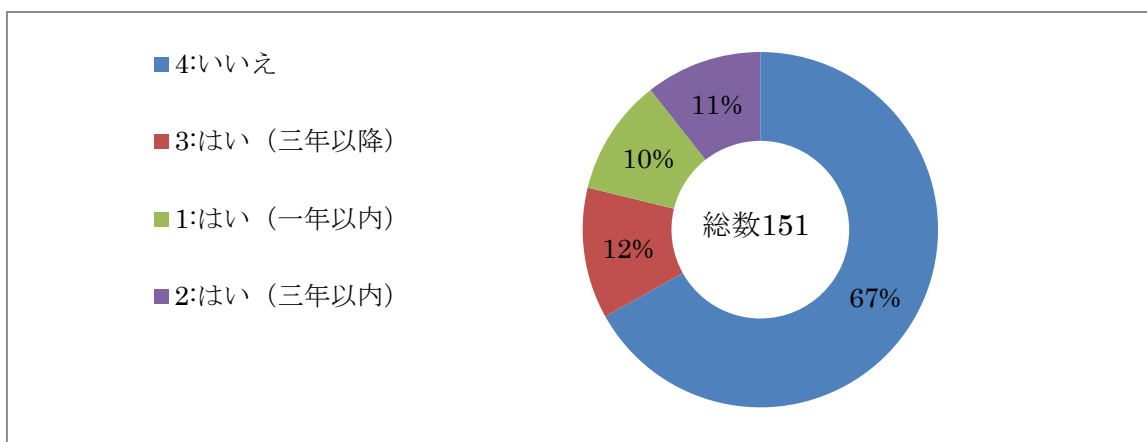


17. 貴社では QMS 省令で求められる記録に対して、コンピュータシステムによる記録管理を行っておりますか？



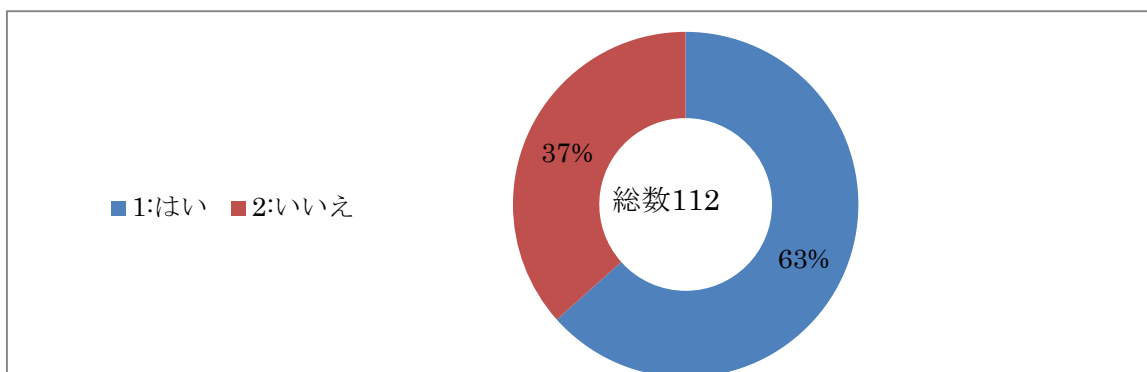
18. (設問 17 で「はい」と回答された方は回答不要です。) 回答率 88%

貴社では QMS 省令で求められる記録に対して、コンピュータシステムによる記録管理の検討又は導入を予定しておりますか?



19. (設問 15 及び 17 のいずれも「いいえ」と回答された方は回答不要です。) 回答率 75%

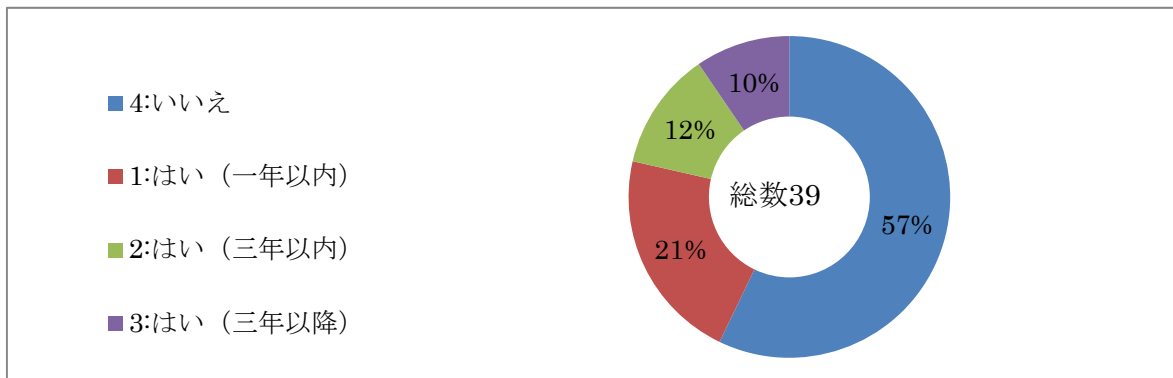
貴社では QMS 省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名を使用しておりますか?



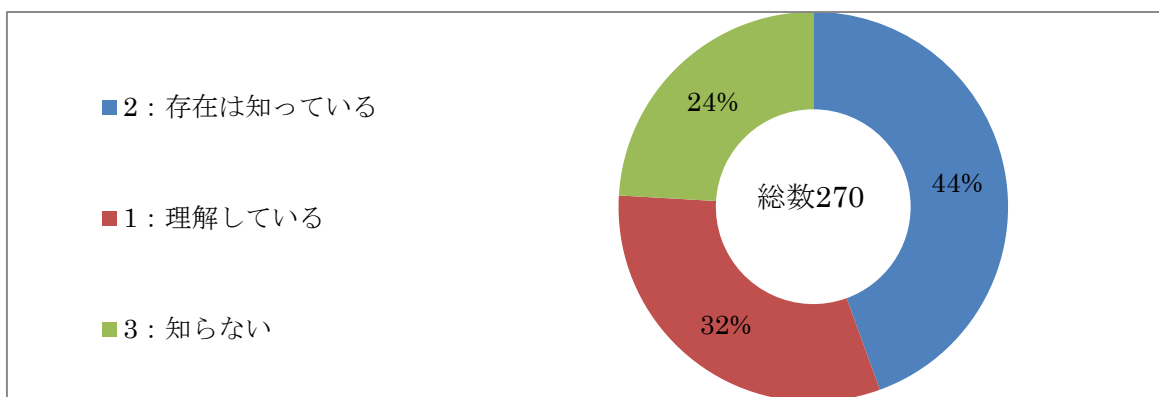
20. (設問 19 で「はい」と回答された方は回答不要です。) 回答率 62%

貴社では QMS 省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名の検討又は導

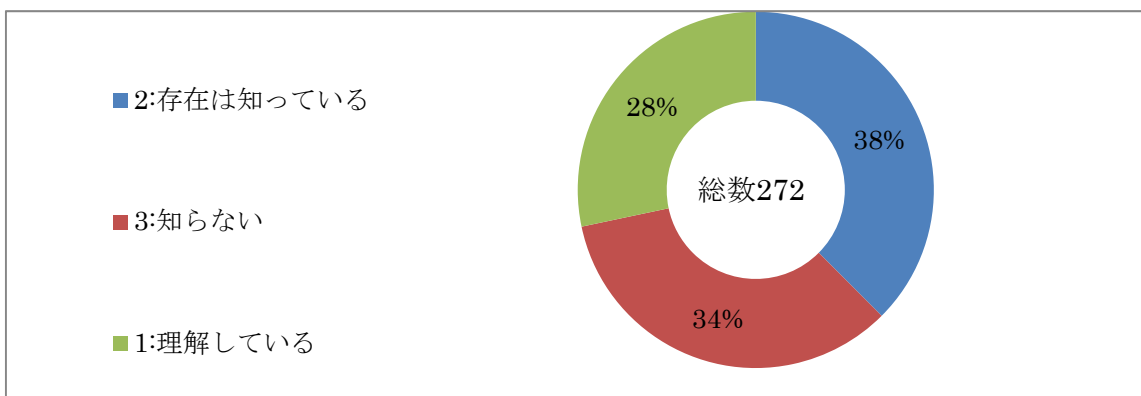
入を予定しておりますか?



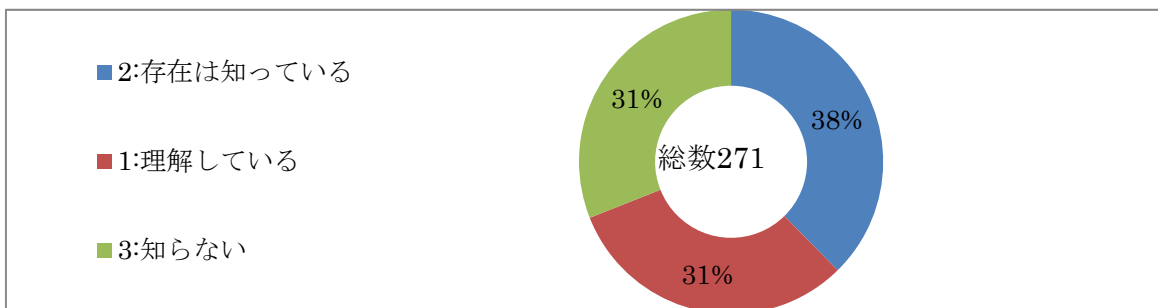
21. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つである平成17年厚生労働省令第44号注2)をご存知ですか?



22. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つであるER/ES指針注3)をご存知ですか?



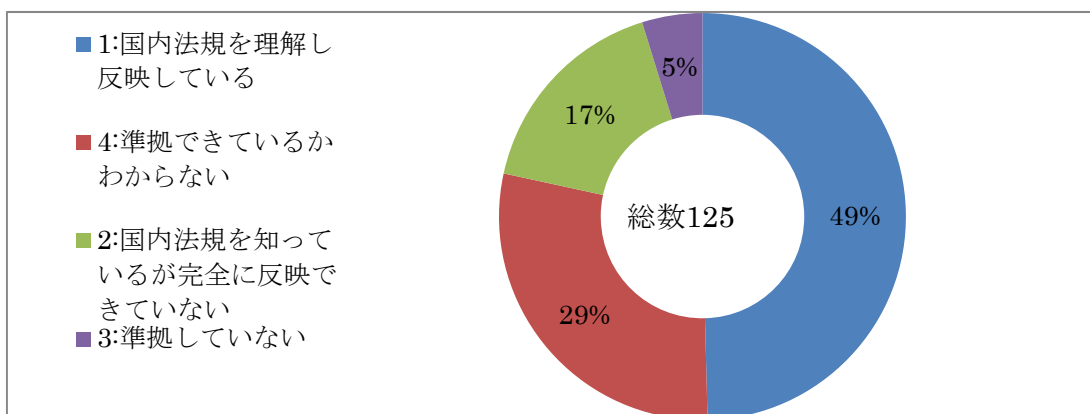
23. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する海外法規(例:FDA Part 11注4)をご存知ですか?



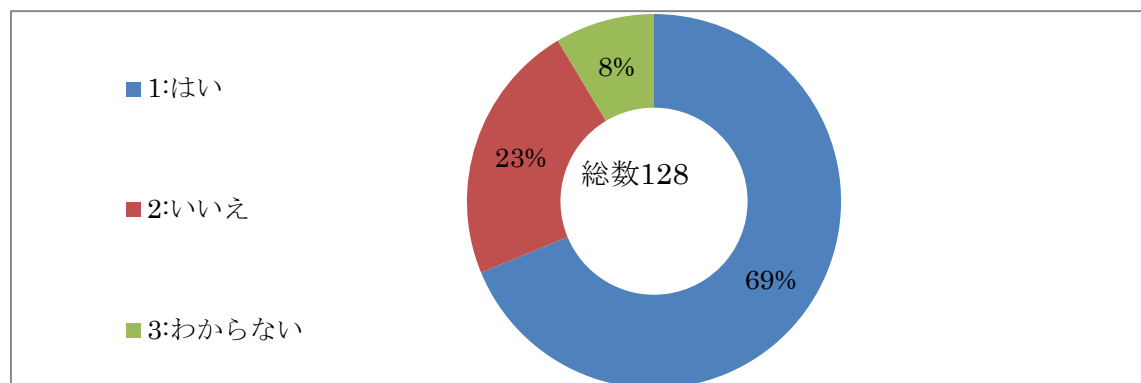
コンピュータシステムにより文書、記録を電磁的に管理している企業にお尋ねします。

(該当しない方は回答不要です)

24. 貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、国内法規の要求事項に準拠していますか？

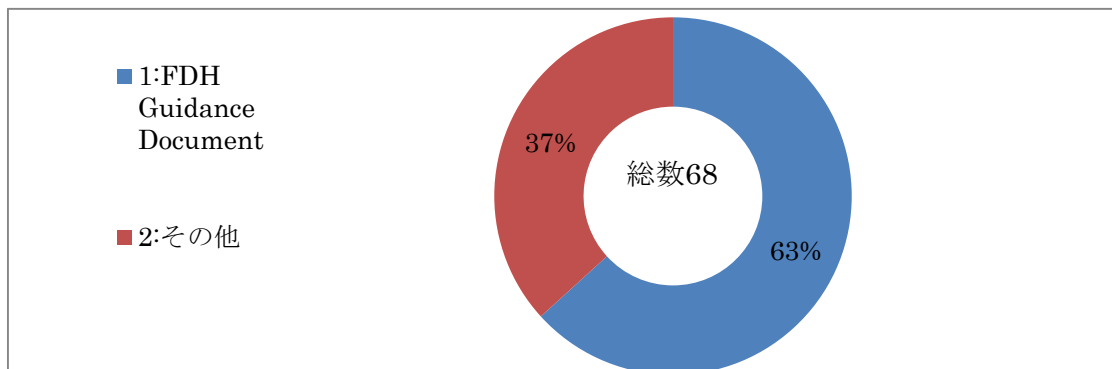


26. 貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施していますか？

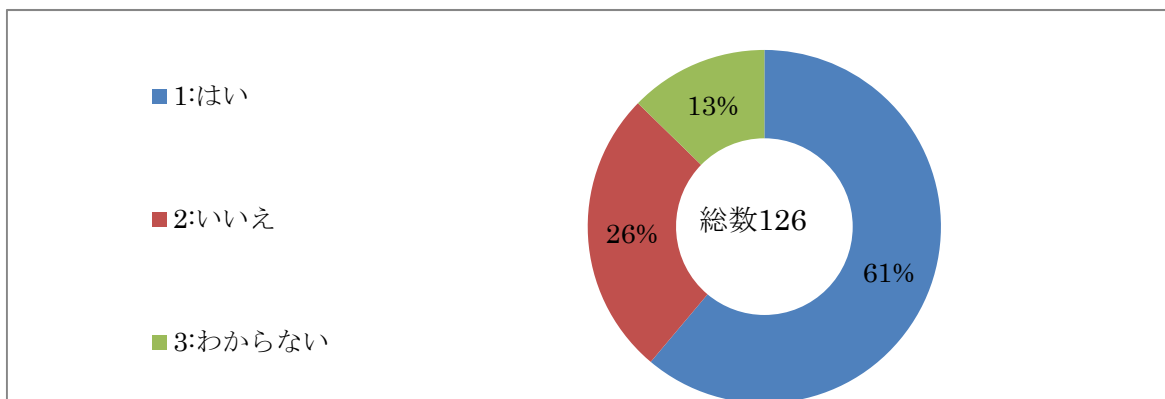


27. (設問 26 で「いいえ」、「わからない」と回答した方は回答不要です。) 回答率 77% 当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施するにあたって、

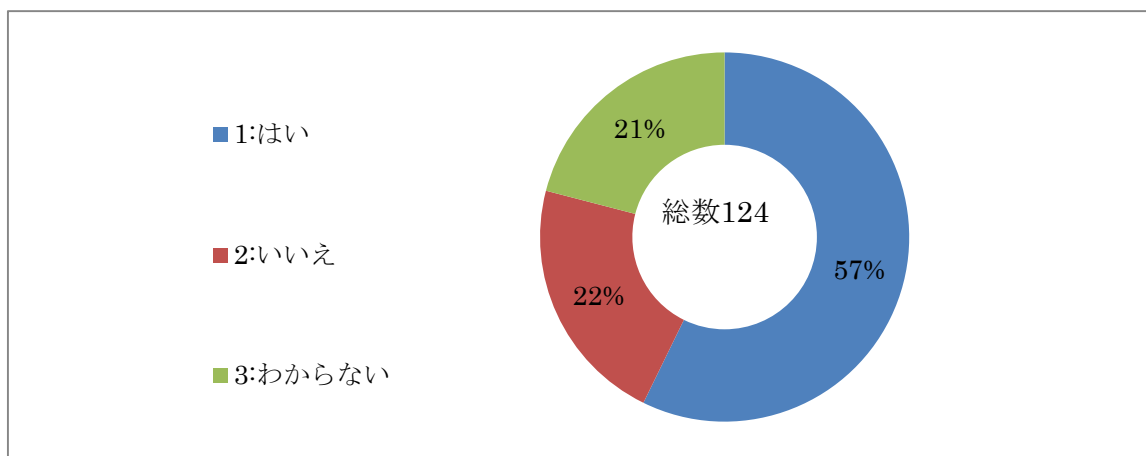
準拠したガイドラインは何でしょうか？



28. 当該コンピュータシステムを使用するにあたり、QMS への影響の程度、重篤度に応じたリスクアセスメントを実施していますか？

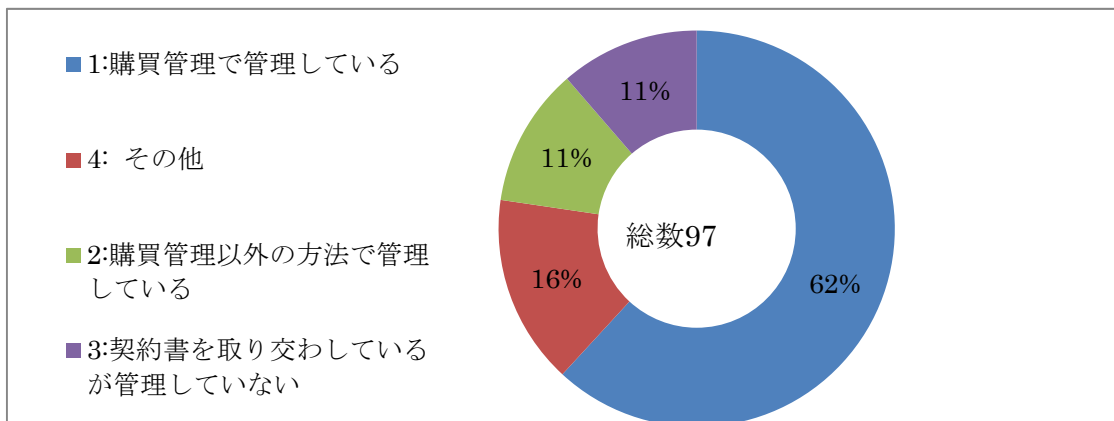


29. コンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理に関して、データインテグリティ 注 5 の担保のための措置について実施していることはありますか？



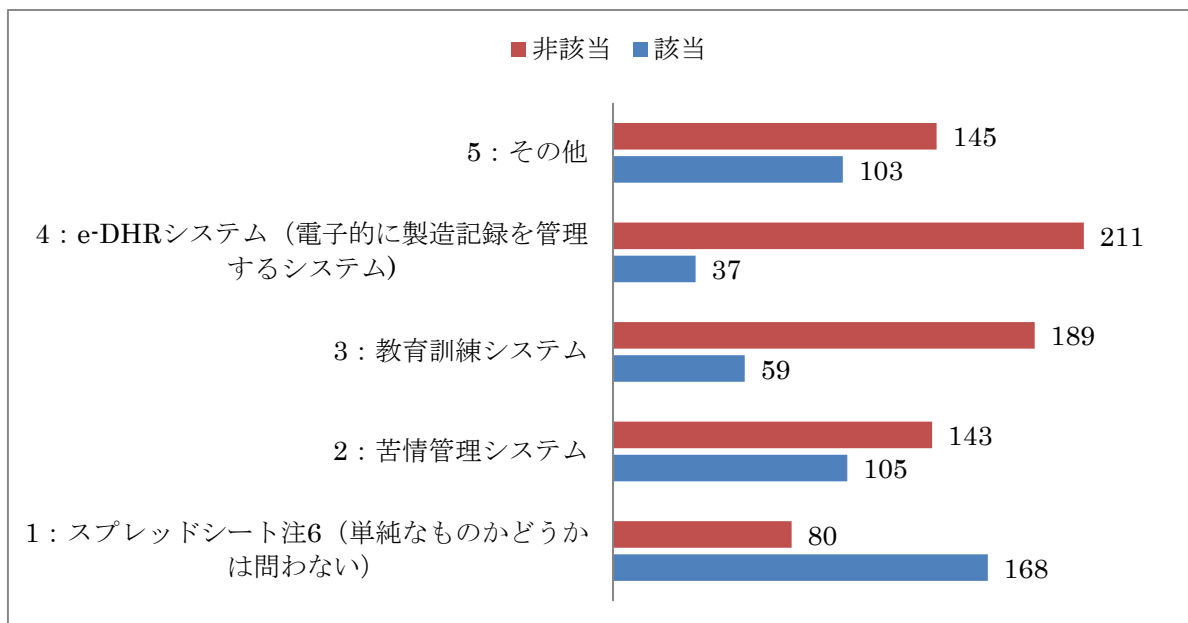
30. 貴社で使用されているコンピュータシステムの開発を外部委託している場合、委託先の管理を行っていますか？

注) 市販のコンピュータシステムをそのまま使用している場合は回答不要です。

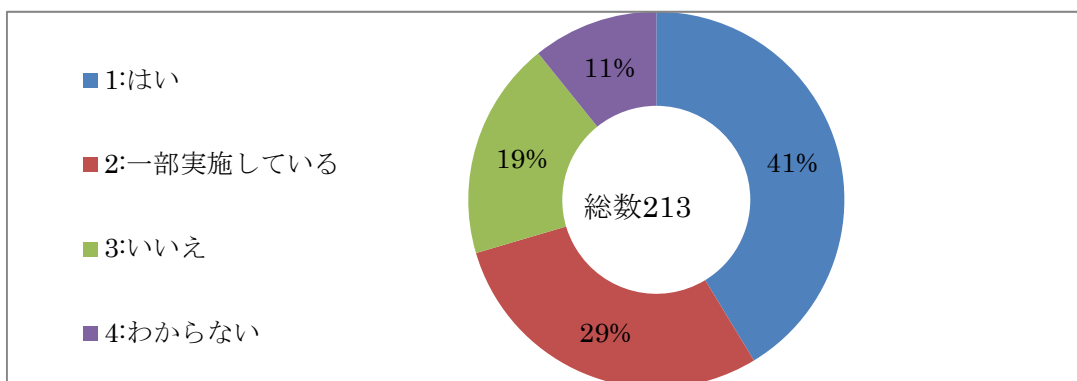


ISO13485:2016 で要求する「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」についてお尋ねします。

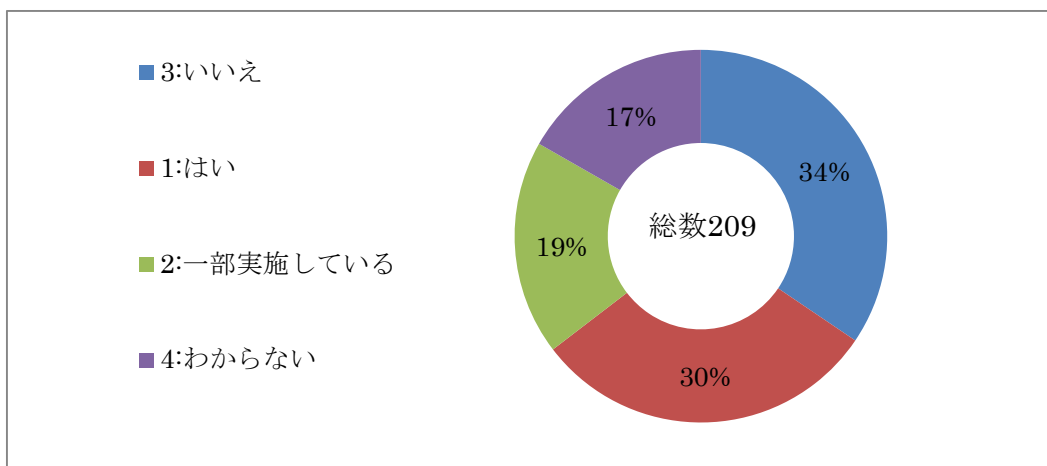
31. 貴社で使用している「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」を選択してください。(複数回答可)



32. 設問 31 で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアについて、その使用にあたりバリデーションを実施していますか?

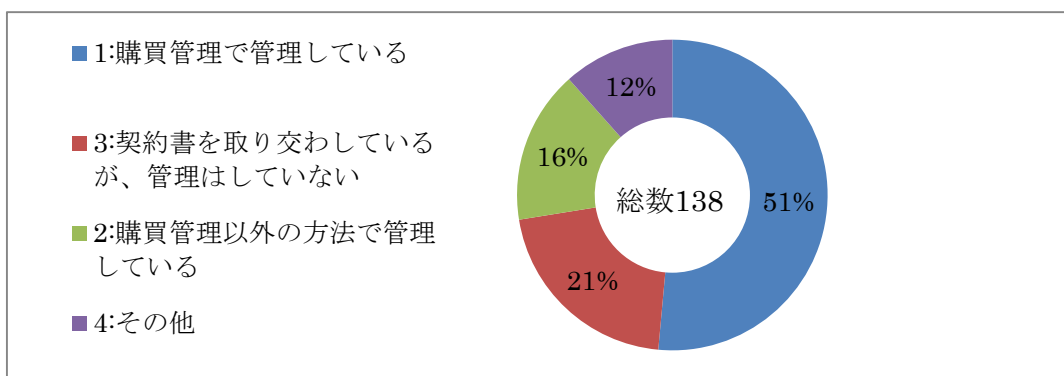


33. 設問 31 で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアについて、その使用にあたり、リスクアセスメントを実施していますか？



34. 設問 31 で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアの開発を外部委託している場合、委託先の管理を行っていますか？

注) 市販のコンピュータシステムをそのまま使用している場合は回答不要です。



米国医療機器製造業者（2社）に対する訪問調査結果について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

平成31年2月

1. 訪問日時

平成31年1月22日（X社）及び平成31年1月24日（Y社）

2. 確認内容

2. 1. 紙媒体で作成した過去の記録の電子媒体への移行について

Q1：紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体へ移行したことがあるか？

X：ない。

Y：ある。

（移行の実績がないX社に対する聴取結果）

Q2：なぜ実施しないのか？

X：紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体へ移行することで、記録の破損や逸失などのリスクを下げることはできるが、これらはコストと直接の関連性がない。移行にかかるコストを考えると、実施する必要性は低い。

（以下のQ3からQ9は、移行の実績があるY社に対する聴取結果）

Q3：なぜ実施したのか？

Y：製造所が複数の拠点に分かれており、ある製造所で製造した中間製品を別の製造所で完成品とする場合がある。複数の製造所の人員が同一の文書を参照できると利便性が高いため、電子媒体への移行を行った。

Q4：紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体へ移行した後に紙媒体の記録を廃棄したか？

Y：紙媒体の記録の廃棄は、各事業部が判断して行う。確認した範囲では、廃棄した実績はない。電子媒体の記録があれば十分であるが、紙媒体の記録も残すことで万全を期している。

Q5：どのように移行作業を実施したか？

Y：従来から取引のある業者に対して事前に要件を定義した上で業務委託した。要件として、成果物が読めること、1ページごとに紙文書と電子データを突合すること等を求めた。移行作業は当該業者の社内手順書に従って教育訓練された作業員が実施し、紙媒体をスキャンして作成したPDFファイルを暗号化してUSBメモリに格納した状態で成果物として納品を受けた。

Q6：移行作業に係るバリデーションを実施したか？

Y：上記の成果物の受け入れに際しては、成果物をシステムに試験的に取り込み、以下の1)から3)の検証作業を実施した。

1) 抜き取りでデータを検索し、該当するデータを検出できるか。

2) データと紙原本の内容が一致するか。

3) 移行作業を指示した書類の数と成果物のデータの数的一致するか。

上記の検証作業のほか、紙媒体で作成した受入検査記録を自社で電子媒体へ移行し、システムに取り込む作業を日常的に行っているが、当該作業に係るバリデーションを実施した実績がある。当該バリデー

ションでは、紙媒体の記録をスキャンして作成したPDFファイルに紙媒体の記録の色が反映されること（色に意味合いがある場合に限る）、300dpiの解像度があること、生成されたPDFファイルがサーバーに適切に搭載されることなどの検証作業を実施した。

Q7：委託先の業者をどのように管理しているか？

Y：上記の委託先業者は、その時点で委託先リストに登録されていた供給者であったため、品質管理監督システムの中でその適格性を確認している。移行作業の委託に際してあらかじめ基準を設定して選定を行ったわけではなく、それまでの取引内容をふまえ、当該業務を行うことができると判断した。

Q8：電子媒体へ移行した後の記録の監査証跡は、システム上どのように処理したか？

Y：システムへの登録以降は、監査証跡が自動的に作成されるようになっている（詳細は、「2.3.文書管理に関する電子システムの管理について」に記載した）。

Q9：電子媒体の記録は、どのようなファイル形式か？

Y：イメージデータ（PDFファイル）として生成される。また、紙媒体の記録に記載した内容を文字情報として認識し、PDFファイル自体ではなく、システムに保持しており、これにより電子媒体の記録に含まれる文字情報による検索が可能である。なお、PDFが最も支持されているファイル形式であることから、この形式を選択した。

2.2. 要求事項について

Q10：ER/ESについて参照している要求事項は何か？

X及びY：CFR Part 11及びFDAガイダンス（General Principles of Software Validation）である。

Q11：医薬品分野のData Integrityに関するガイダンスを取り入れているか？

X：取り入れている。

Y：参考にしているが、要求事項ではないため必須とは考えていない。

Q12：ISO TR 80002—2について考慮しているか？

X：FDAが認定している規格ではないため、考慮していない。

Y：考慮していると思うが、直接の担当ではないためよくわからない。

2.3. 文書管理に関する電子システムの管理について

Q13：電子システムを使用するにあたってパスワードの管理をどのように行っているか？

X及びY：電子システムへのログイン時に、ユーザー名及びパスワードの入力を求めている。パスワードは定期的に変更しており、変更頻度はシステムごとに決めている。パスワードはユーザーごとに固有のものである。

Q14：監査証跡はどのように残されるか？

X：文書の作成・改訂時の確認・承認に際してユーザー名・パスワードの入力、IDカードのPCへの挿入が必要である。確認日、承認日、承認者、確認・承認した文書番号、版番号等の監査証跡はシステム上に自動的に保存される。この他、文書へのアクセスログもシステムに自動的に記録される。また、登録された電子媒体の文書（PDFファイル）の全てのページに正式な文書である旨の透かしを入れている。

Y：文書の作成・改訂時の確認・承認に際してパスワードの入力が必要である。確認日、承認日、承認者

等の監査証跡はシステム上に自動的に保存される。この他、承認者・承認日については、自動的に電子媒体の文書（PDFファイル）の一部として記録される。

Q 1 5 : 監査証跡を定期的に確認しているか？

X及びY : していない。

Q 1 6 : バックアップはどのように行っているか？

X : バックアップは、IT部門が管理している。バックアップの手順は、システムごとに決められており、データはサーバーで安全に管理されている。

Y : バックアップは、データの更新部分のバックアップを毎日、フルバックアップを定期的に行っている。データサーバーは、複数の拠点に設置しており、詳細な管理手順は全社のバックアップ手順に規定している。

Q 1 7 : 電子システムに関する教育訓練をどのように行っているか？

X : 文書管理の責任は、品質システム担当部門が負っており、責任者の権限は、業務分掌に定義している。ユーザーに対して電子システムに関連する手順書のトレーニングを行っているが、ユーザーの役割によってトレーニングの要求が異なる。

Y : ユーザーに対して関連する手順書に関するトレーニングを行っている。文書管理に関する電子システムに関しては、IT部門と文書管理担当部門がそれぞれ違う側面から責任を負っており、それぞれ必要なトレーニングを受けることになっている。

2. 4. QMSソフトウェアのバリデーションについて

Q 1 8 : QMSソフトウェアのバリデーションはどのように実施するか？

X : 以下の1)及び2)のとおり。

1) QMSソフトウェアのバリデーション

QMSソフトウェアのバリデーションの対象となるソフトウェアは使用目的に応じて3種類に分類している。分類ごとに、確認すべき項目を定めているわけではなく、ソフトウェアごとに規制要求事項への適合の必要性等を考慮して設定する。FDAはバリデーションの範囲について明らかにしておらず、検証すべき事項は、特定の要求事項から展開したものではなく自社の経験等に照らして設定している。

2) スプレッドシートのバリデーション

スプレッドシートの中で自動処理を行っていて計算過程を確認できない場合はバリデーションの対象としている。主に機能テストやリスク分析（誤ったデータを受け付けないことの確認等）を行っている。

Y : 機能テスト、非機能テスト（アクセス管理、セキュリティ管理）等を実施する。バリデーションの内容は、対象となるソフトウェアの適用範囲と内容に応じて決定する。

Q 1 9 : QMSソフトウェアに対してリスクマネジメントを実施するか？

X : FMEA等の手法でリスクマネジメントを実施する。

Y : FMEA等の手法でリスクマネジメントを実施するが、ビジネスリスクも考慮に含める。

Q 2 0 : QMSソフトウェアに対する再バリデーションを実施しているか？

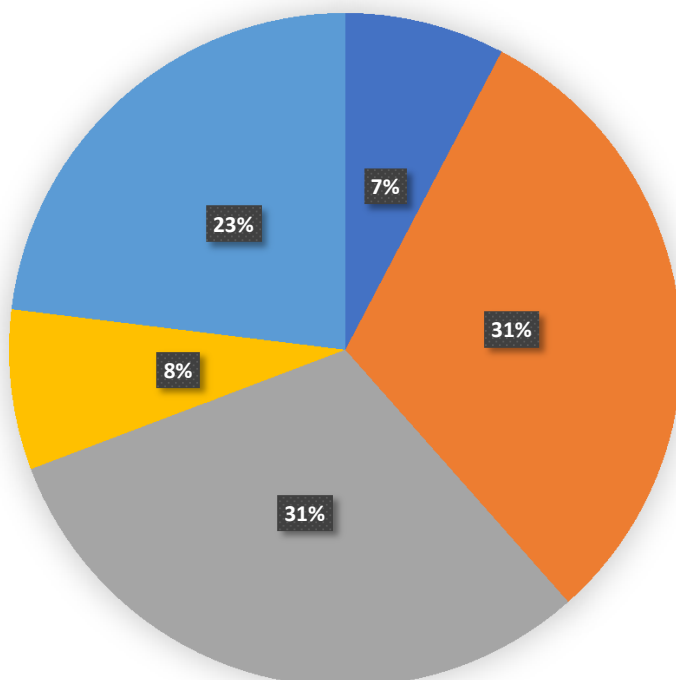
X : 初期のバリデーションとして実際の使用方法を想定したシナリオテストを行っているため、定期的に再バリデーションを行う必要はなく、ソフトウェアの変更時やシステムに係る要求事項が変更された場合に必要に応じて行っている。

QMS調査結果報告書の平準化のための検討:アンケート結果について

対象:医薬品医療機器法登録認証機関(全13機関中、全機関が回答。)

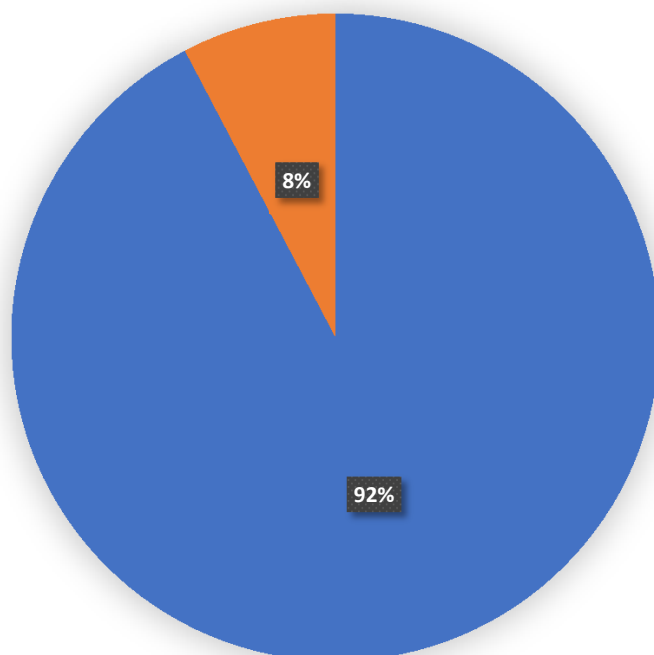
アンケート実施時期:平成30年11月、12月

設問①:記載事例案に対する対応状況について



- 1. 様式/記載方法、共に全面的に採用している。
- 2. 様式は自社基準であるが、記載方法は全面的に採用している。
- 3. 様式は自社基準で、記載方法は部分的に採用している。
- 4. まだ採用していない。(新QMS調査要領が発出されてから採用する予定)
- 5. その他 (1. ~4. に該当しない場合は、具体的に教えて下さい。)

設問②:記載事例案に対する印象について



- 1. 参考になった。
- 2. 参考にならなかった。

Health and Labour Sciences Research Grants
Regulatory Science Policy Research Project for Pharmaceuticals and Medical Devices

Study on Internationally Harmonized Guidelines for Good Manufacturing Practice (GMP), Quality Management System (QMS), Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice (GCTP), and Pharmaceutical Excipients

Example of How to Write QMS Audit Reports

1. Purpose

Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In Vitro Diagnostic Reagents have been set as requirements for manufacturing/marketing of these by Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Ministerial Ordinance No. 169 of 2004 (hereinafter referred to as “QMS Ordinance”).

Audits to confirm compliance with the QMS Ordinance are conducted by 15 audit organizations (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [PMDA] and 14 registered certification bodies as set out in Article 23-2-23 Paragraph 1 of the Act [as of April 1, 2017]) in accordance with the “Guidance on Quality Management System (QMS) Audit” [revised in July 31, 2017, PSEHB/CND Notification No. 0731-11, Administrative Notice of the Compliance and Narcotics Division [CND], Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau [PSEHB], MHLW; hereinafter referred to as “Guidance on Audit”].

The Guidance on Audit was released as the standard operating procedure for QMS audit-related activities, and it provides instructions on how to write a “QMS Audit Report” (hereinafter referred to as “Report”) that has to be prepared by each audit organization in accordance with international standards such as GHTF/SG4/N33R16:2007. However, the guidance hasn’t provided any specific style of the report, and the way of describing audit trail (level of details) for each subsystem, in particular, is left to the discretion of each audit organization.

The Guidance on Audit also specifies that if an on-site audit report that indicates confirmation of compliance by another audit organization within the previous 3 years is submitted, the relevant audit organization is allowed to shift to desktop audit at his/her own discretion. In addition, mutual acceptance of reports between overseas and Japanese regulatory authorities is promoted in recent years. Under these circumstances, our study group decided to provide an example of how to write a Report to enhance the content and ensure consistency, hoping the mutual use of reports prepared by domestic and overseas audit organizations will further be facilitated.

2. Background

- The number of description items and their names shown in this writing example are designed to be consistent, as far as possible, with the description items listed in Attachment 6 of the Notification of the Guidance on Audit. This writing example has been prepared for use for renewal audits of facilities involved in the manufacturing and marketing of medical devices. Each audit organization is expected to flexibly modify the contents of the descriptions on an individual basis.
- In Section 4 (6) “Content of audit” in this example, sample texts are presented for each subsystem listed in “Table 3 Subsystems for Compliance Audit” in the Notification of the Guidance on Audit. On the other hand, in order to emphasize audit items of higher importance, audit trails about representative requirements in each subsystem, as shown in Table 1, are only specified in this guidance as examples. It

should therefore be noted that, when writing an actual QMS Audit Report, each audit organization needs to additionally describe, as appropriate, other audit items than those presented in this guidance shown hereinafter.

Table 1: Requirements Considered during Creation of the Example of How to Write QMS Audit Reports

○: Considered

△: Partially considered

—: Not considered

Subsystem	Related major requirements under the QMS Ordinance	Applicability	Remarks
Management	Article 5 General Requirements for Quality Management System	△	Only Paragraphs 5 and 9 are considered.
	Article 7 Quality Manual	○	
	Article 10 Management Commitment	—	
	Article 12 Quality Policy	○	
	Article 13 Quality Objectives	○	
	Article 14 Quality Management System Planning	—	
	Article 15 Responsibility and Authority	○	
	Article 16 Management Representative	○	
	Article 17 Internal Communication	○	
	Article 18 Management Review	○	
	Article 19 Review Input	—	
	Article 20 Review Output	—	
	Article 21 Provision of Resources	—	
	Article 22 Competence of Personnel Performing Quality-related Duties	○	
	Article 23 Competence, Awareness and Training	○	
	Article 56 Internal Audit	○	
Article 77 Training	—	(Not applicable to this writing example)	
Article 81-2 (4) Training	—	(Not applicable to this writing example)	
Design Control	Article 30 Design and Development Planning	○	
	Article 31 Design and Development Inputs	○	
	Article 32 Design and Development Outputs	○	
	Article 33 Design and Development Review	○	
	Article 34 Design and Development Verification	○	
	Article 35 Design and Development Validation	○	
	Article 35-2 Design Transfer Activities	○	
	Article 36 Control of Design and Development Changes	○	
Article 36-2 Documents Related to Design and Development	○		
Product Documentation	Article 7-2 Product Master File	○	
	Article 26 Planning of Product Realization	△	Only Paragraphs 3 and 4 are considered.
	Article 74 Documents Related to Manufacturing Control and Quality Control	—	
Manufacturing	Article 24 Infrastructure	—	
	Article 25 Work Environment	○	
	Article 25-2 Contamination Control	—	

Article 40 Control of Production and Service Provision	○	
Article 41 Cleanliness of Product and Contamination Control	—	
Article 42 Installation Activities	—	(Not applicable to this writing example)
Article 43 Servicing Activities	—	(Not applicable to this writing example)
Article 44 Particular Requirements for Sterile Medical Devices	—	
Article 45 Validation of Processes for Production and Service Provision	○	
Article 46 Validation of Sterilization Process and Sterile Barrier System-related Process	○	
Article 47 Identification	○	
Article 48 Traceability	○	
Article 49 Traceability of Implantable Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Article 51 Customer Property	—	
Article 52 Preservation of Product	—	
Article 53 Control of Monitoring and Measuring Devices	—	
Article 58 Monitoring and Measurement of Product	○	
Article 59 Particular Requirements for Implantable Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Article 60 Control of Nonconforming Product	○	
Article 60-2 Handling of Pre-delivery Nonconforming Products	○	
Article 60-3 Handling of Post-delivery Nonconforming Products	○	
Article 60-4 Rework	○	
Article 73 Infrastructure of Manufacturing Sites of Marketing Approval Holder, etc. of Specified Biological Medical Devices, etc.	—	(Not applicable to this writing example)
Article 75 Process Control	—	(Not applicable to this writing example)
Article 76 Testing	—	(Not applicable to this writing example)
Article 80 Infrastructure of Registered Manufacturing Sites of Radioactive In Vitro Diagnostic Reagents	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81 Compliance with Regulations for Manufacturing Control and Quality Control of Radioactive In Vitro Diagnostic Reagents	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81-2 Infrastructure of Registered Manufacturing Sites of Marketing Approval Holder, etc. of Re-manufactured Single-use Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81-2 (2) Process Control	—	(Not applicable to this writing example)
Article 81-2 (3) Testing	—	(Not applicable to this writing example)

	Article 81-2 (6) Traceability of Re-manufactured Single-use Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
Corrective Actions and Preventive Actions	Article 54 Measurement, Analysis and Improvement	—	
	Article 55 Feedback	—	
	Article 55-2 Processing of Complaints	—	
	Article 57 Monitoring and Measurement of Processes	—	
	Article 61 Analysis of Data	○	
	Article 62 Improvement	—	
	Article 63 Corrective Action	○	
	Article 64 Preventive Action	—	
Purchasing Control	Article 37 Purchasing Process	○	
	Article 38 Purchasing Information	—	
	Article 39 Verification of Purchased Product	—	
	Article 65 Quality Management System of Registered Manufacturing Site	○	
Documents and Records	Article 6 Documentation of Quality Management System	—	
	Article 8 Control of Quality Management System Documents	○	
	Article 9 Control of Records	○	
	Article 59 Particular Requirements for Implantable Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)
	Article 67 Retention Period of Quality Management System Documents	○	
	Article 68 Retention Period of Records	○	
	Article 78 Control of Documents and Records	—	(Not applicable to this writing example)
	Article 79 Exceptions in Retention of Records	—	(Not applicable to this writing example)
	Article 81-2 (5) Control of Documents and Records	—	(Not applicable to this writing example)
Customers	Article 11 Customer Focus	—	
	Article 27 Determination of Requirements Related to the Product	○	
	Article 28 Review of Requirements Related to the Product	○	
	Article 29 Communication	—	
Marketing Approval Holder, etc.	Article 66 Additional Requirements Regarding Quality Management System	—	
	Article 69 Reporting Adverse Events, etc.	—	
	Article 70 Relationship with Good Vigilance Practice (GVP)	—	
	Article 71 Duties of Marketing Director of Medical Devices	○	
	Article 72 Domestic Quality Assurance Manager	○	
	Article 72-2 Other Items to be Complied	○	
	Article 72-3 Duties of Designated Holder of Marketing Authorization for Foreign-manufactured Medical Devices	—	(Not applicable to this writing example)

QMS Audit Report

To: Managing Director
Kokaken Co., Ltd.

Lead Auditor: Hanako Yamada, Principal Auditor, Kokaken Co., Ltd.
Co-Auditor : Taro Sato, Auditor, Kokaken Co., Ltd.

1. Reference Number: 123456
2. Audit dates
August 8, 2023 to August 10, 2023 (from 9:00 am to 5:00 pm on each day)

3. Data concerning auditee

(1) General information of the audited company and facilities

a. Facility 1:

Name of the audited company	Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited company	3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo
Name of the audited facility	Headquarters Office, Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited facility	3-3-1 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo
Llicense (registration) number and the date of issuance	13B1X12345; November 4, 2021

b. Facility 2:

Name of the audited company	Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited company	3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo
Name of the audited facility	Matsuzaka Plant, Iryokiki Maker Co., Ltd.
Address of the audited facility	231-11 Kamiya-cho, Matsusaka-shi, Mie
Llicense (registration) number and the date of issuance	24BZ111111; November 21, 2021

(2) Summary of the audited facility

a. Number of employees	The number of employees at the audited facilities was 40. 10 employees are involved in the marketing or manufacturing of medical devices in the Manufacturing Department, 2 in the Quality Assurance Department, and 3 in the Quality Control Department.
b. Organization in the QMS	Manufacturing Department, Quality Assurance Department, Quality Control Department, Development Department, Purchasing Department, and General Affairs Department
c. Relationship with the facility that manages QMS	The QMS is mainly managed by Facility 1. Main design, main assembly, and storage of finished products are performed at Facility 2 under the management of Facility 1.
d. Summary of activities undertaken at the audited facilities and outsourced roles	Iryokiki Maker Co., Ltd. is mainly engaged in the development, manufacturing, and marketing of catheters, and manufacturing etc. of precision metal mold components. The sterilization process of the audited product has been outsourced to Mekkin Co., Ltd.
e. Status of related quality management system certification standards, such as ISO13485	Iryokiki Maker Co., Ltd. has acquired ISO13485:2016 certification from ABC Co., Ltd.

(3) Exclusions and non-application of requirements under the QMS Ordinance

The following requirements are not applicable because the company does not handle the pertinent products. Article 42 (Installation Activities), Article 43 (Servicing Activities), Article 49 (Traceability of Implantable Medical Devices), Article 59 (Particular Requirements for Implantable Medical Devices), Article 72-3 (Duties of Designated Holder of Marketing Authorization for Foreign-manufactured Medical Devices, etc.), Chapter 4 (Manufacturing Control and Quality Control of Biological Medical Devices, etc.), Chapter 5 (Manufacturing

Control and Quality Control of Radioactive In Vitro Diagnostic Reagents), and Chapter 5-2 (Manufacturing Control and Quality Control of Re-manufactured Single-use Medical Devices)

(4) Name, address, and process of the critical supplier
Mekkin Co., Ltd.: 3-1 Tahara, Tanigawa-ku, Osaka; Radiation sterilization

(5) Name and title of the authorized person in the audited facility

a. Facility 1

Top Management:	Ichiro Tanaka, Managing Director
Management Representative:	Jiro Tanaka, Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department
Marketing Director of Medical Devices:	Saburo Tanaka, General Manager, Quality Assurance Department
Domestic Quality Assurance Manager:	Saburo Tanaka, General Manager, Quality Assurance Department

b. Facility 2

Technical Supervisor:	Koichi Kita, Manager, First Manufacturing Section, Manufacturing Department
-----------------------	---

(6) Results of previous audit

a. Previous audit

(i) Summary of previous audit	
Audit date:	November 2, 2020
Audit type:	Pre-approval compliance audit
Audit results:	Complied
(ii) Response to previous findings	
Nonconformity 1: (Grade 3)	A case was found in which the testing results provided by the supplier had been checked during the acceptance testing of the catheter shaft, which is the raw material of the audited product, but the acceptance criteria of the purchased product described in the relevant testing result showed a deviation from the purchase specifications under the management of the audited facility.
Follow-ups:	The procedure was revised to ensure that the latest information is provided at the time of on-site supplier audits of suppliers and confirms that the purchasing specifications are appropriate. At the supplier audit of the supplier in July 2021, it was confirmed that this had been conducted in accordance with the revised procedure.

b. Changes from previous audit

NA

c. QMS-related actions, including recall initiation reports etc., taken by the audited company after previous audit

The company initiated a voluntary recall (Class II) of Disposable Medical Device Catheter II (generic name: balloon catheter for stone extraction) on December 12, 2022, because insufficient strength of the joint section between the catheter segment and the balloon portion caused by adhesion failure could not be denied.

(7) Results of inspections/audits by the governments and ISO certification bodies etc.

December 5 to 8, 2022	ABC Co., Ltd.	Complied
June 21 to 25, 2021	ANVISA	Complied
July 6 to 10, 2020	FDA	Complied

4. Data concerning audit

(1) Purpose of audit

To confirm compliance based on the Application for QMS Compliance Audit, dated July 3, 2023.

(2) Standards for audit

QMS Ordinance (revised in XX 2018, MHLW Ministerial Ordinance No. 169 of 2004)

- (3) Type of audit
Periodic post-approval compliance audit
- (4) Scope of audit
The following subsystems as set in Chapter 2 and Chapter 3 of the QMS Ordinance were audited.
 Management, Design Control, Product Documentation, Manufacturing,
 Corrective Actions and Preventive Actions, Purchasing Control, Documents and Records,
 Customers, Marketing Approval Holder, etc.

(5) Audited product and processes in the audited facilities

Trade name:	Disposable Medical Device Catheter
Generic name:	Balloon catheter for stone extraction
Class category:	Class II
Product type category:	Appendix Table 2 General non-active, non-implantable medical device 6B (products subject to transitional actions)
Processes of the audited facilities related to the audited product:	Manufacturing/marketing, design, main assembly, and storage of finished product

- (6) Audit trails
See Attachment.

5. Findings

(1) Contents

Nonconformity # 1: (Grade 1)	Procedure titled “Qualification Criteria” specifies that the internal audit shall be conducted by persons who receive training for the QMS Ordinance, but the internal auditors who conducted the internal audit of 2022 did not receive the training.
Nonconformity # 2: (Grade 3)	Regarding the balloon supplier which was newly adopted in 2021, on-site audit to the supplier which is required by the procedure was not conducted and the supplier was not approved.

(2) Corrective actions and review of the improvements

We confirmed, based on the report on corrective actions to the findings, that corrective actions for the nonconformities were appropriately implemented. It has therefore been decided that there is no effect on the effectiveness of QMS.

Issue date of the nonconformities:	September 29, 2023
Receipt date of corrective action report:	October 10, 2023
Confirmation date of corrective actions:	October 13, 2023
Reviewer of corrective actions:	Hanako Yamada

6. Conclusion

(1) Achievement of the audit objectives

The audit team conducted the audit as per the audit plan and achieved the audit objectives.

(2) Effectiveness of the QMS

We conducted the audit on the status of implementation and maintenance of QMS at the audited facilities within the scope of the audit, and confirmed that the audited facilities have established and are maintaining effective QMS to achieve the quality objectives thereof.

(3) Conformity with the requirements

We judged that there are no particular problems with the compliance of the audited facilities and the product.

Audit results : Complied

Date of decision: November 15, 2023

1. Top Management	
(1) Responder	Ichiro Tanaka (Managing Director), Jiro Tanaka (Manager, Quality Control Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited Processes	Article 5, Article 7, Article 10, Article 12 to Article 23, Article 56
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Procedure for Management Review: SOP010 Version 3 Procedure for Change Control: SOP0014 Version 2 Operating Procedure for Internal Audits: SOP011 Version 4 Procedure for Qualification: SOP012 Version 5 Procedure for Training: SOP013 Version 2 Quality Policy: February 1, 2023 Quality Objectives: February 8, 2023
(4) Records subject to audit	Letter of Appointment of Management Representative: November 1, 2019 Management Review Minutes: February 14, 2023 Quality Meeting Minutes: July 4, 2023 Internal Audit Plan: FM011-01 Version 2, June 1, 2022 Checklist for Internal Audits: FM011-02 Version 4, December 5, 2022 Internal Audit Report: FM011-03 Version 3, December 15, 2022 List of Qualified Personnel for Operations: FM012-01 Version 2, July 28, 2022 Training Result Report: FM013-01 Version 2, March 3, 2022
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Quality Manual</u></p> <p>The “Quality Management System Standard Code” (Quality Manual) covers responses included in the QMS Ordinance revised in XX 2018 and clearly documents non-applicable requirements and their justifiable reasons. The Quality Manual was revised in May 2018 and the contents of the revision have been notified to all involved personnel through various meetings etc.</p> <p><u>Organization</u></p> <p>The responsibilities and authorities of individual departments and members of individual departments are documented in Appendix Table 2 “List of Segregated Duties” of the Quality Manual. Besides the above, a Management Representative was appointed by the Top Management with a “Letter of Appointment,” dated November 1, 2019, and his/her responsibilities and authority have been specified in the Quality Manual. The specified matters have satisfied the contents set forth in Paragraph 2 of Article 16 of the QMS Ordinance.</p> <p><u>Quality Policy and Quality Objectives</u></p> <p>The quality policy was formally expressed by the Top Management as of February 14, 2023. This quality policy was displayed in each office and all employees are instructed to carry the “Mission Statement” that describes the relevant policy with them to ensure the acknowledgement of the statement.</p> <p>The quality objectives are annually established for each department. We confirmed that the</p>

quality objectives of the Quality Control Department and the Manufacturing Department in 2023 are measurable. We also confirmed, based on the minutes of the quality meeting held in July 2023, that quality objectives of the above-mentioned departments had been appropriately evaluated.

Management Review

Management review process was defined in the “Procedure for Management Review.” The procedural document specifies that management review shall be conducted once a year, and also defines the attendees, review items, etc.

We reviewed the record of the management review conducted in February 2023. As a result, we confirmed that management review had taken place in the presence of the management as well as the attendees specified in the procedural document, and that the items specified in the procedural document and the QMS Ordinance had been discussed appropriately.

Internal Communication

The following explanation was provided: The quality meeting is held once a month as one of the processes to facilitate internal communication. We reviewed the minutes of the quality meeting held in July 2023. The quality meeting had been held in the presence of the representatives of Facilities 1 and 2, including the Marketing Director of Medical Devices (concurrently serving as the Domestic Quality Assurance Manager), Management Representative, and the responsible engineering manager, for intra- and inter-facility information sharing.

Change Control

The process for control of process changes was defined in the “Procedure for Change Control.” This procedural document specifies that the assigned person in the relevant department, such as the Quality Assurance Department and the Manufacturing Department, shall evaluate the risk level on the quality management system, product, and regulatory requirements, and record the results in the “Change Application Form.”

Internal Audit

The internal audit process was defined in the “Operating Procedure for Internal Audits.” The procedural document specifies that internal audit shall be conducted once a year. The internal audit in 2022 was conducted in December 2022 using the “Checklist for Internal Audits” as per the “Internal Audit Plan.” The internal audit results were recorded as an “Internal Audit Report.”

“Qualification Criteria” specifies that the internal audit shall be conducted by persons who have completed training for the QMS Ordinance. But the internal auditors who conducted the above internal audit haven’t gotten the training. Therefore, this was identified as a nonconformity (Nonconformity # 1)

The procedural document specifies that findings detected in the internal audit shall be classified as “Nonconformities” or “Observations,” and “Nonconformities” should be controlled in accordance with the “Procedure for Corrective Actions.” We confirmed that the summary of “Nonconformities” and the number of “Observations” found in the internal audit in 2022 were reported at the management review held in February 2023.

Training

	<p>The training process is defined in the “Procedure for Training.” The duties of individual departments and official positions are defined in the “List of Segregated Duties” and the competence required for persons responsible for and assigned to individual duties is defined in the “Eligibility Criteria.”</p> <p>The procedural document specifies that if any additional responsible or assigned person is placed, the relevant person shall undergo the required training based on the “List of Segregated Duties” and “Qualification Criteria,” registered in the “List of Qualified Personnel for Operations,” and then become involved in the relevant operation. After implementation of training, a training record was prepared on an individual basis.</p> <p>We reviewed the “Training Result Report” for an operator who performs catheter tip processing. We confirmed that a person who had been qualified evaluated the catheter tips which were processed by the operator. As a result of the evaluation, the operator had been qualified.</p>
(7) Status of compliance	A nonconformity was found, and we therefore notified the audited company of it as a finding. For the details of the nonconformity and status of improvement, refer to 5. Findings.

2. Design Control											
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Koji Minami (General Manager, Development Department)										
(2) Audited processes	Article 30 to Article 36-2										
(3) Audited documents	Procedure for Design Control: SOP020 Version 8 Procedure for Risk Management: SOP021 Version 6 Design and Development Plan: FM020-01 November 1, 2017, January 26, 2018										
(4) Records subject to audit	Risk Management Report: FM021-03, January 10, 2018, March 20, 2018 Design and Development Input/Output Table: FM020-03, January 19, 2018, February 19, 2018 Design and Development Review Minutes: November 6, 2017, January 26, 2018, February 20, 2018, March 26, 2018 Evaluation Plan for the Strength of the Balloon Joint Section: January 19, 2017 Report on the Result of Testing for the Strength of the Balloon Joint Section: February 12, 2018 Design and Development Validation Plan: February 9, 2018 Design and Development Validation Result Report: March 9, 2018 Report on the Results of Testing for Mass-production Qualifications: March 15, 2018 Sterilization Validation Result Report: February 15, 2018 Report on the Result of Process Validation Related to Requirements for Catheter Shaft Connection: February 9, 2018										
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction										
(6) Content of audit	<p><u>Overview of Design Control Process</u></p> <p>The design control process was defined in the “Procedure for Design Control.” We confirmed that the design control process of the facility consists of the stages shown in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1: Design and Development Stages and Their Activities</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>Main activities</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) Stage 1</td> <td>Design of the plan</td> </tr> <tr> <td>2) Stage 2</td> <td>Development of input and risk management</td> </tr> <tr> <td>3) Stage 3</td> <td>Design verification</td> </tr> <tr> <td>4) Stage 4</td> <td>Validation and design transfer</td> </tr> </tbody> </table> <p>We audited the records of the new design and development project for the product shown in (5) (hereinafter referred to as “this product”) to investigate the status of control of the design control process.</p> <p><u>Design and Development Plan (Stage 1)</u></p> <p>We confirmed that the “Design and Development Plan” had been documented to include review at each stage of design and development, design verification, design validation, the methods to ensure traceability of design and development outputs to design and development inputs and the resources needed, including necessary competence of personnel. The plan also clearly defines the related departments and their responsibilities. We also confirmed that the</p>	Stage	Main activities	1) Stage 1	Design of the plan	2) Stage 2	Development of input and risk management	3) Stage 3	Design verification	4) Stage 4	Validation and design transfer
Stage	Main activities										
1) Stage 1	Design of the plan										
2) Stage 2	Development of input and risk management										
3) Stage 3	Design verification										
4) Stage 4	Validation and design transfer										

“Design and Development Plan” reviewed during the design and development review at Stage 2 was updated to reflect the delay in the original schedule.

Inputs (Stage 2)

Inputs relating to product requirements were clearly documented in the “Design and Development Input/Output Table” and approved during the design and development review. We confirmed that the functional, performance, usability, and safety requirements for the intended use, applicable laws and regulations, risk management outputs, information obtained from previous similar designs, and other requirements are incorporated in the entry fields of the “Design and Development Input/Output Table.”

The risk management procedure was defined in the “Procedure for Risk Management” and outputs are clearly documented in the “Risk Management Report.”

Outputs (Stage 3)

We confirmed that design and development outputs, such as drawings and performance testing, are clearly documented in the field of design output in the “Design and Development Input/ Output Table” and that enables verification against the design and development inputs. It had been approved during the design and development review at Stage 3. We also confirmed, based on the contents of the output field of the “Design and Development Input/ Output Table,” that all outputs conform to inputs.

Design and Development Review

It was specified in the “Procedure for Design Control” that design and development review shall be conducted when proceeding to each of the stages shown in Table 1. It was also specified that each design and development review shall take place in the presence of the persons assigned to the practical operation and the responsible persons in the Quality Assurance Department, Sales/Service Department, Manufacturing Department, Development Department, etc. to ensure that the required review is conducted. We confirmed, based on the “Design and Development Review Minutes,” that design and development review had taken place in the presence of attendees from the specified departments at the required timing of Stage 1 through Stage 4. We also confirmed that the date of review, attendees, and review result are recorded in the minutes.

Design and Development Verification (Stage 3)

We audited the verification process, through sampling, for the strength of the balloon joint section, one of the inputs listed in the “Design and Development Input/Output Table.” As a result, we confirmed that evaluation had been conducted as per the approved “Evaluation Plan for the Strength of the Balloon Joint Section,” and also confirmed, based on the “Report on the Result of Testing for the Strength of the Balloon Joint Section,” that the related requirements are satisfied. We further confirmed that the evaluation methods, including those for when connected to other medical devices, evaluation criteria, and the rationale for sample size are clearly documented in the plan.

Design and Development Validation (Stage 4)

The design and development validation plan for this product was clearly documented in the “Design and Development Validation Plan.” The background of the product used, The rationale

	<p>for the choice of product used for validation, evaluation methods including those for when connected to other products, and rationale for sample size were clearly documented in the plan. We confirmed that the results of confirmation are recorded in the “Design and Development Validation Result Report,” and that the validation had been conducted as per the plan. We also confirmed that the validity of design had been evaluated in a simulated way that clinicians used this product to animals.</p> <p><u>Design Transfer (Stage 4)</u></p> <p>The design transfer process was defined in the “Procedure for Design Control”. The procedure specifies that the appropriateness of the manufacturing process shall be confirmed by using mass-produced sample products before design transfer. In the “Report on the Results of Testing for Mass-production Qualifications,” it was concluded that the manufacturing capacity of the specified manufacturing process satisfied the product requirements and transfer was therefore successful. We also reviewed the following records created during the development, and confirmed that mass-production of sample products had been carried out based on the set values determined during the design and development stage, and that the acceptance criteria are satisfied.</p> <ul style="list-style-type: none">- Report on the Result of Process Validation Related to Requirements for Catheter Shaft Connection <p><u>Control of Design and Development Changes</u></p> <p>The design and development change procedure was defined in the “Procedure for Design Changes.” No changes to the design of this product had been made at this time; however, we confirmed that the procedural document specifies that procedures that should be followed shall be determined depending on the significance level of the change.</p> <p><u>Documents Related to Design and Development</u></p> <p>Records related to the design and development of this product were compiled as a design and development file titled, “Design and Development Records of a Disposable Medical Device Catheter.” We confirmed that an administrative number is assigned to the file, and that it is managed in a form that can confirm the contents of records created during design and development and at updates.</p>
(7) Status of compliance	Complied

3. Product Documentation	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 7-2, Article 26
(3) Audited documents	Procedure for Risk Management: SOP021 Version 6 Product Master File: DMR-002 Version 8, June 1, 2023
(4) Records subject to audit	Risk Management Report: FM021-03 Version 1, February 2, 2023
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p>We confirmed that the Product Master File of the product shown in (5) had been prepared and retained. We also confirmed that the Product Master File specifies all manufacturing processes in each facility and contains elements set forth in Article 7-2 of the QMS Ordinance.</p> <p><u>Risk Management</u></p> <p>The risk management procedure was defined in the “Procedure for Risk Management.” This procedural document specifies that risk analysis, risk control, and residual risk evaluation shall be conducted and the final results shall be recorded in the “Risk Management Report.” Risk analysis had been performed using the Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) and risk identification had been carried out from the aspect of manufacturing process and users. We reviewed the “Risk Management Report” and confirmed that risk management had been conducted in accordance with the procedural document.</p> <p>The “Risk Management Report” had been inputted to the design and development process of this product, and that the contents were confirmed during each design and development review.</p>
(7) Status of compliance	Complied

4. Manufacturing	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Koichi Kita (Manager, First Manufacturing Section, Manufacturing Department), Kozo Nishi (Manager, Quality Control Section, Quality Control Department)
(2) Audited processes	Article 24 to Article 25-2, Article 40, Article 41, Article 44 to Article 48, Article 51 to Article 53, Article 58, Article 60 to Article 60-4
(3) Audited documents	Product Master File: DMR-002 Version 8, June 1, 2023 QC Process Flow Chart (Disposable Medical Device Catheter): QC010 Version 7 Procedure for Balloon Welding (PO5124): SOP041 Version 1 Procedure for Final Testing: SOP042 Version 2 Procedure for Assessment of Product Release: SOP043 Version 3 Procedure for Process Validation: SOP044 Version 1 Procedure for Sterilization Validation: SOP045 Version 2 Procedure for Environment Control: SOP046 Version 2 Procedure for Control of Nonconforming Products: SOP047 Version 5
(4) Records subject to audit	Work Orders and Records for Material Incoming Inspection: FM041 Version 1, June 2, 2023 Work Orders and Records for Operations: FM042 Version 7, June 30, 2023 Sterilization Result Record (Mekkin Co., Ltd.): June 28, 2023 Report on the Result of Assessment of Product Release from the Manufacturing Site: FM043 Version 2, June 30, 2023 Validation Plan: DKK01-01, January 23, 2023 Validation Report: DKK01-03, February 24, 2023 Radiation Dose Audit Report: May 8, 2023 Report on the Results of Measurement of Airborne Particles: June 20, 2023 Report on the Results of Measurement of Airborne Microbes: June 20, 2023 Report on the Results of Measurement of Attached Bacteria: June 26, 2023 Report on the Results of Measurement of Product-attached Bacteria: April 26, 2023 Differential Pressure Control Report: July 3, 2023 Temperature and Humidity Monitoring Results Report: July 4, 2023 Nonconformity Report (NCE#1000): FM047 Version 2, May 9, 2023
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p>We audited the status of manufacturing control and quality control particularly for the product shown in (5) (hereinafter referred to as “this product”) to investigate the status of control of the manufacturing process.</p> <p><u>Manufacturing Control</u></p> <p>Requirements for this product were defined in the “Product Master File,” and the manufacturing process, facilities, processes requiring process validation, etc. are clearly documented in the “QC Process Flow Chart.”</p> <p>We checked the balloon and the catheter shaft connecting process, which is one of the important processes for this product, through sampling as shown below, and confirmed that the control of this process had been conducted in accordance with the procedure.</p> <p>The connection of the balloon and the catheter shaft was performed by laser beam welding.</p>

This welding process is automated, and the setup values (output value and time) for welding are defined in the “Procedure for Balloon Welding.” The procedural document specifies that the operation of the relevant process shall be recorded as “Written Instructions and Records for Operations,” and we confirmed that the date/time, personnel, setup values, etc. of the operation had been recorded therein.

Manufacturing Records

We confirmed in the following manufacturing and testing records of this product (Batch No.: June 30, 2023, Manufacturing No.: KK0630) that the records had been prepared in a way that enables traceability to the raw materials and identification of the quantity manufactured and the quantity approved for distribution.

- “Work Orders and Records for Material Incoming Inspection ”
- “Work Orders and Records for Operations”
- “Sterilization Result Record (Mekkin Co., Ltd.)”
- “Report on the Result of Assessment of Product Release from the Manufacturing Site”

Monitoring and Measurement of Products

The Quality Control Department was supposed to conduct the final testing and the Technical Supervisor was supposed to assess whether to release the product from the manufacturing site or not. The final testing included the visual inspection, dimension test, confirmation of sterilization records, and individual testing methods and frequency are defined in the “Procedure for Final Testing.” The test results were recorded in the “Work Orders and Records for Operations.”

It was specified in the “Procedure for Assessment of Product Release” that the Technical Supervisor shall perform assessment for product release by confirming all manufacturing and quality control records. The results of assessment were recorded in the “Report on the Result of Assessment of Product Release from the Manufacturing Site.”

Identification Control

We confirmed that raw materials before and after acceptance testing, identified by red and green labels, respectively, were stored in the raw material storage area in the warehouse, and those before and after acceptance testing were identified from each other.

The “Work Orders and Records for Operations” was affixed to semi-finished products in the manufacturing process and moved with the products through the process, which enables identification of the products in the different stages..

We confirmed that the products before and after authorization of release are stored separately in individual areas in the warehouse, which enables status identification of the products in relation to release of the products.

Validation of the Manufacturing Process etc.

The processes for validation of the manufacturing process etc. were defined in the “Procedure for Process Validation.” The procedural document specifies that the processes requiring validation shall first be chosen based on the predetermined criteria and the process FMEA results, the processes considered subject to validation shall then be summarized in the “Process Validation Master Plan,” and then validation shall be conducted.

We reviewed the “Validation Plan” and “Validation Report” concerning the strength of the

balloon joint section of this product. As a result, we confirmed that the worst conditions of process parameters had first been examined, and it was confirmed as validation of process performance qualification that the product manufactured on a commercial scale under the specified conditions had satisfied the product specifications. We also confirmed that the method, assessment criteria, and rationale for sample size for evaluation are clearly documented in the Validation Plan.

Validation of the Sterilization Process

The validation procedure of the sterilization process was defined in the “Procedure for Sterilization Validation.” The radiation dose for sterilization was verified using the VDMax25 method, and sterilization validation and dose audit on the radiation sterilization were conducted in accordance with ISO11137-1 and ISO11137-2. Confirmation of qualification at the time of installation and operation was conducted by the outsourced organization. Confirmation of performance qualification was conducted at the manufacturing site, which is the outsourcing organization. We confirmed the “Radiation Dose Audit Report” dated May 2023. Bioburden and absorbed radiation dose falling within the specified ranges was confirmed. It was also tested in the microbiological study that loaded bioburden was killed.

Environmental Monitoring Control

The process for environmental monitoring control in the clean room where assembly and packaging of this product were carried out is defined in the “Procedure for Environmental Control.” The control level of the above clean room was ISO Class 7.

We confirmed that the monitoring of airborne particles, airborne viable, and surface microbial contaminants is conducted once a month at predetermined locations, and that the monitoring of product bioburden is conducted four times a year. As for these monitoring results, reference values (action limit and alert limit) were established. We confirmed the results of monitoring, performed in June 2023, of airborne particles, airborne viable, and surface microbial contaminants did not detect any deviations from the reference values. We also checked the results of monitoring, performed in April 2023, of product bioburden and confirmed that all recorded values were below the reference values.

Control of Nonconforming Product

The nonconforming product control process was defined in the “Procedure for Control of Nonconforming Products.” The procedural document specifies that nonconforming products shall be physically segregated and identified, and that such actions shall be recorded in the “Nonconformity Report.” The procedural document also specifies that investigation of the causes of nonconformity and determination of whether to notify external organizations or not shall be conducted jointly by the assigned persons in the Quality Assurance Department and the Manufacturing Department, and dispositions taken for nonconforming products shall be determined by the director of the Quality Assurance Department.

We reviewed the following records through sampling and confirmed that nonconforming products had been controlled in accordance with the procedure.

- “Nonconformity Report” (NCE#1000): As the response to a case of nonconforming products due to a mix-up of coating solutions for the catheter, the director of the Quality Assurance Department had determined to destruct all the nonconforming products. The reasons

	for the decision and the contents of investigation were recorded in detail in the above Nonconformity Report. The record of disposal of the relevant products was also attached to the report.
(7) Status of compliance	Complied

5. Corrective Actions and Preventive Actions	
(1) Responder	Saburo Tanaka (General Manager, Quality Assurance Department), Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 54 to Article 55-2, Article 57, Article 61 to Article 64
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Procedure for Corrective Actions and Preventive Actions: SOP050 Version 2
(4) Records subject to audit	Quality Meeting Minutes: July 4, 2023 Corrective Action Plan and Report: FM050-01 Version 1, CA#2017017, June 2, 2023
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Data Analysis</u></p> <p>The data analysis process was defined in the “Quality Manual.” The procedural document specifies that items subject to data analysis are “Complaints,” “Nonconformity in the manufacturing process,” “Nonconformity at the supplier side,” “Audits,” etc. and monthly monitoring results shall be confirmed at the quality meetings. We reviewed the minutes of the quality meeting held in July 2018 and confirmed that data analysis had been conducted for the specified items.</p> <p><u>Corrective Actions</u></p> <p>The process for corrective actions was defined in the “Procedure for Corrective Actions and Preventive Actions.” When nonconformity was detected, the content of nonconformity was reviewed and the director of the Quality Assurance Department assessed whether to take corrective actions or not. The procedural document specifies that the Management Representative shall verify that corrective actions taken have no harmful effect and confirm that corrective actions taken are effective, and the director of the Quality Assurance Department shall approve them. The progress status of corrective actions was confirmed at the monthly “Quality Meeting.”</p> <p>We reviewed the following records through sampling and confirmed that control of corrective actions had been conducted in accordance with the procedure.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrective Action Plan and Report (CA#2017017) - Quality Meeting Minutes, July 2023
(7) Status of compliance	Complied

6. Purchasing Control	
(1) Responder	Saburo Tanaka (General Manager, Quality Assurance Department), Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Hiroshi Higashi (General Manager, Purchasing Department)
(2) Audited processes	Article 37 to Article 39, Article 65
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Procedure for Purchasing Control: SOP060 Version 2
(4) Records subject to audit	Suppliers Evaluation Table: FM060-02 Version 1, October 3, 2022 On Site Audit Result Report: June 3, 2022 Periodic Confirmation Result Report: FM090 Version 2, March 9, 2022
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p><u>Supplier Control</u></p> <p>The control process of suppliers of purchased products was defined in the “Procedure for Purchasing Control.” The procedural document specifies that suppliers shall be classified into three categories from A to C depending on the level of effects on the finished product, and items required for pre-selection evaluation (on-site audit, conduct of questionnaires, acquisition of the ISO Certificate, etc.) had been set for each category. As for re-evaluation of suppliers, items required for re-evaluation (data of the acceptance test, status of delivery, periodic on-site audits) and the criteria had been set for each category in the same manner, and we confirmed that the control of suppliers had been conducted, as planned, in accordance with the criteria.</p> <p>We reviewed the re-evaluation records prepared for the supplier of the catheter shaft in 2022. As a result, we confirmed as follows: The company had classified the relevant supplier as the highest-risk Category A, then had not only conducted an on-site audit but had also evaluated the nonconformity rate in the acceptance test and status of delivery in accordance with the procedure, and had confirmed that the relevant supplier satisfied the criteria.</p> <p>We reviewed the evaluation and selection records prepared for the balloon supplier which was newly adopted in 2021 and we found that on-site audit required by the procedure was not conducted and the supplier was not approved. Therefore, this was identified as a nonconformity (Nonconformity # 2).</p> <p><u>Control of Registered Manufacturing Sites</u></p> <p>The process for control of registered manufacturing sites was defined in the “Quality Manual.” The procedural document specifies that the QMS operation status of the registered manufacturing site shall be confirmed, as necessary, for appropriate control, in addition to evaluation of the registered manufacturing site in accordance with the “Procedure for Purchasing Control.” We confirmed that the “Periodic Confirmation Result Report” had been prepared based on the fact that Mekkin Co., Ltd. had performed the sterilization process and that compliance with the QMS Ordinance had been evaluated by an on-site audit as the role of the Marketing Approval Holder.</p>
(7) Status of compliance	A nonconformity was found, and we therefore notified the audited company of it as a finding. For the details of the nonconformity and status of improvement, refer to 5. Findings.

7. Documents and Records	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 6, Article 8, Article 9, Article 67, Article 68
(3) Audited documents	Procedure for Control of Documents and Records: SOP070 Version 6
(4) Records subject to audit	Distribution List: FM070-001 Version 2, September 12, 2022
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Control of Documents and Records</u></p> <p>The process for control of creation and revision of quality management system documents was defined in the “Procedure for Control of Documents and Records.” This procedural document, defines the author, reviewer, and approver of quality management system documents, and also specifies that a predefined person shall review and approve the documents, etc. Original quality management system documents had been managed by paper medium. Documents subject to control were supposed to be identified by a stamp. When quality management system documents were created or revised, the addresses for distribution were recorded in the Distribution List, and obsolete documents were collected. We confirmed that obsolete documents had been segregated and retained to prevent unintended use of them.</p> <p>The process for control of records was defined in the “Procedure for Control of Documents and Records.” The procedure had been established to ensure that records are prepared by paper medium and kept in files by the record creation department.</p> <p><u>Retention Period of Documents and Records</u></p> <p>The retention period of obsolete quality management system documents and records was defined in the “Procedure for Control of Documents and Records.” This procedural document specifies that documents and records shall be retained for “5 years or the shelf life of the product plus 1 year, whichever is longer.” This satisfied the requirements of the QMS Ordinance.</p>
(7) Status of compliance	Complied

8. Customers	
(1) Responder	Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department), Koji Minami (General Manager, Development Department), Kozo Nishi (General Manager, General Affairs Department)
(2) Audited processes	Article 11, Article 27 to Article 29
(3) Audited documents	Iryokiki Maker Price List: Version 120 Procedure for Information Provision to Customers: SOP081 Version 1 Procedure for Customers' Opinion Collection: SOP080 Version 1 Disposable Medical Device Catheter Catalogue 20221101
(4) Records subject to audit	Order Form (Agency: Nakayama Medical Instruments Co., Ltd.) dated March 22, 2023, revised Order Form dated March 24, 2023 Confirmation/Approval Records for Disposable Medical Device Catheter Catalogue Inquiry Form (Yamamoto Hospital) dated April 10, 2022
(5) Audited product	Not limited to specified items.
(6) Content of audit	<p><u>Determination of Requirements Related to Products</u></p> <p><Determination of Customer Requirements Related to Design and Development></p> <p>The Development Department had obtained requests etc. for development of new products or improvement of existing products from the agency. The Development Department clarified product requirements by adding their own requirements considered necessary as the Marketing Approval Holder, which are requirements necessary for designated or intended use, requirements required under laws and regulations [e.g., Japanese Industrial Standards (JIS)] to the obtained information, and incorporates them into the design and development inputs.</p> <p>The need for training of customers was clarified through design and development (usability, risk management, etc.).</p> <p><Determination of Customer Requirements Related to Existing Products></p> <p>Products of which design and development had been completed and which had become available for release on the market were listed with the specific product code in the price list. The agency filled out an order form designated by the audited facility with the information such as the product code, quantity, desired delivery date, and delivery destination (medical institutions etc.), and sent it (via email or fax) to the General Affairs Department of the audited facility.</p> <p><u>Review of Requirements Related to Products</u></p> <p><Review of Customer Requirements Related to Design and Development></p> <p>Design and development inputs, including product requirements, had been confirmed by design and development review and recorded. Training of customers had been planned as design and development outputs (user training plan).</p> <p><Review of Customer Requirements Related to Existing Products></p> <p>The General Affairs Department had confirmed that the product could be delivered as requested by the agency (product in stock or production capacity) based on the transmitted order form, and</p>

	<p>recorded the result in the order form. The General Affairs Department also provided the Manufacturing Department with the instruction to deliver the product in stock or manufacture the product. When the content of the order form was changed, the General Affairs Department confirmed it in the same manner and corrected the instruction for the Manufacturing Department.</p> <p>We confirmed the set of procedures shown above in the order form from the agency Nakayama Medical Instruments Co., Ltd.</p>
(7) Status of compliance	Complied

9. Marketing Approval Holder, etc.	
(1) Responder	Saburo Tanaka (General Manager, Quality Assurance Department), Jiro Tanaka (Manager, Quality Assurance Section, Quality Assurance Department)
(2) Audited processes	Article 66, Article 69 to Article 72-2
(3) Audited documents	Quality Management System Standard Code (Quality Manual): SOP001 Version 3 Operating Procedure for Quality Control: SOP041 Version 2 Procedure for Recall: SOP091 Version 3
(4) Records subject to audit	Record of the Results of Assessment of Product Release on the Market: FM091 Version 1, June 30, 2023 Report on the Result of Assessment of Product Release on the Market: FM092 Version 2 Application Form for Significant Process Changes: FM093 Version 3 Notification Form for Quality etc. Information Processing: FM080-001 Version 1 Agreements for Manufacturing Control and Quality Control (Mekkin Co., Ltd.): June 8, 2018
(5) Audited product	Trade name: Disposable Medical Device Catheter Generic name: Balloon catheter for stone extraction
(6) Content of audit	<p><u>Duties of the Marketing Director of Medical Devices</u></p> <p>It was defined in the “Quality Manual” that the Marketing Director of Medical Devices is the director of the Quality Assurance Department.</p> <p>The duties of the Marketing Director of Medical Devices were also defined in the “Quality Manual.”</p> <p><u>Domestic Quality Assurance Manager</u></p> <p>It was defined in the “Quality Manual” that the Domestic Quality Assurance Manager is the director of the Quality Assurance Department (concurrently serving as the Marketing Director of Medical Devices).</p> <p>The process for assessment to release the product on the market was defined in the “Operating Procedure for Quality Control.” The procedural document specifies that the Technical Supervisor shall assess whether to release the product on the market or not, record the assessment result in the “Record of the Results of Assessment of Product Release on the Market,” and report monthly to the Domestic Quality Assurance Manager through the “Report on the Result of Assessment of Product Release on the Market.” We verified, through sampling, the result of assessment to release the audited product (June 30, 2018, trade name: Disposable Medical Device Catheter, Manufacturing No.: KK0630) had been reported to the Domestic Quality Assurance Manager in accordance with the procedure.</p> <p>We confirmed the following procedure: If a change is made to the manufacturing method, testing method, etc., which may significantly affect the product quality, the information should be provided to the Management Representative and the Marketing Director of Medical Devices. using the “Application Form for Significant Process Changes.” We also confirmed the following procedure: If information related to the product quality etc. is obtained, the information should be provided to the Management Representative and the Marketing Director of Medical Devices. by issuing a “Notification Form for Quality Information Processing,” and corrective actions should be taken as appropriate.</p> <p>The recall process was defined in the “Procedure for Recall.” The procedural document</p>

	<p>specifies that the matter of recall shall be kept in the record and be reported in writing to the Marketing Director of Medical Devices.</p> <p><u>Agreements with the Registered Manufacturing Site</u></p> <p>Facility 1 (Marketing Approval Holder) and Facility 2 (registered manufacturing site) are facilities within the same QMS and under the same legal entity. We confirmed that notification of the Marketing Approval Holder and the responsible person in case of a nonconformity, a change that affects product quality, or a defect, are defined in the Quality Manual.</p> <p>We also confirmed that the Marketing Approval Holder had signed the agreement with Mekkin Co., Ltd., a contract sterilization facility. We also confirmed that this agreement contains the scope of outsourced activities, manufacturing control and quality control methods, prior communication for change-related information, and others.</p>
(7) Status of compliance	Complied