



Role of Academia in HBD Activities

***Hiroyoshi Yokoi, MD
Fukuoka Sanno Hospital
Fukuoka, Japan***



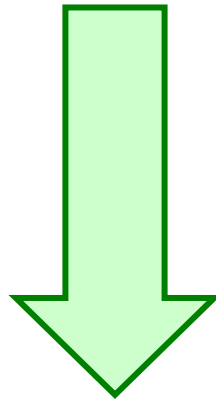
COI Disclosure

First Author : Hiroyoshi Yokoi

- 1.Consultation fees : none
- 2.Stock ownership/ Profit : none
- 3.Patent fees : none
- 4.Remuneration for lecture :none
- 5.Manuscript fees: none
- 6.Trust research/ Joint research funds: none
- 7.Scholarship fund: none
- 8.Affiliation with Endowed Department : none
- 9.Other remuneration such as gifts : none

Circumstance of Medical devices in JP before HBD

Device lag b/w JP and US : 1Y7M (2005)



海外に使われている医薬品が、日本
で使えない「ドラッグ・ラグ」の解消
に向けた動きが進行中、日本の医療現
状は「デバイス（医療機器）・ラグ」
といわれる一つのラグ（時間差）を抱
えている。海外で使われている医療機
器も、国内で承認されるまでに時間差
かかるからだ。欧米が使われている医
療機器の半分が日本では導入されてい
ない。このため欧米は当たり前の物
資が、日本人には確保されない状態があ
る。

「小さい市場規模」
厚労省は、近年を振り返
いておけば、21年
度までの5年計画で、審査を
担当する人員を4人から10
4人に増強、承認期間も米国
並みに短縮する方針だ。た
だ日本の審査基準は欧米に
比べて厳しい。海外で安全性
が確認されても、人体へのリ
スクが大きい機器では試験が
求められ、メーカー側にとっ
て負担となっている。
「市場規模が小さい」とも
「ラグの原因」とする理由もあ
る。世界の医療機器市場は17
年度（21年度）は42%、欧州も
34%を占めるが、日本はわず
か10%。
米国も厳しい審査基準を設
けているが、市場のスケール
メリットがあり、メーカーの
市場競争は激しい。
在日米国工機協会の調査が20
年、欧米のメーカー43社を対
象にした調査によると、
日本で使える欧米製医療機器
の割合は約1/2だった。欧
州は、米国は2:1、日本
で使える製品数は欧米の半分
にすぎない。

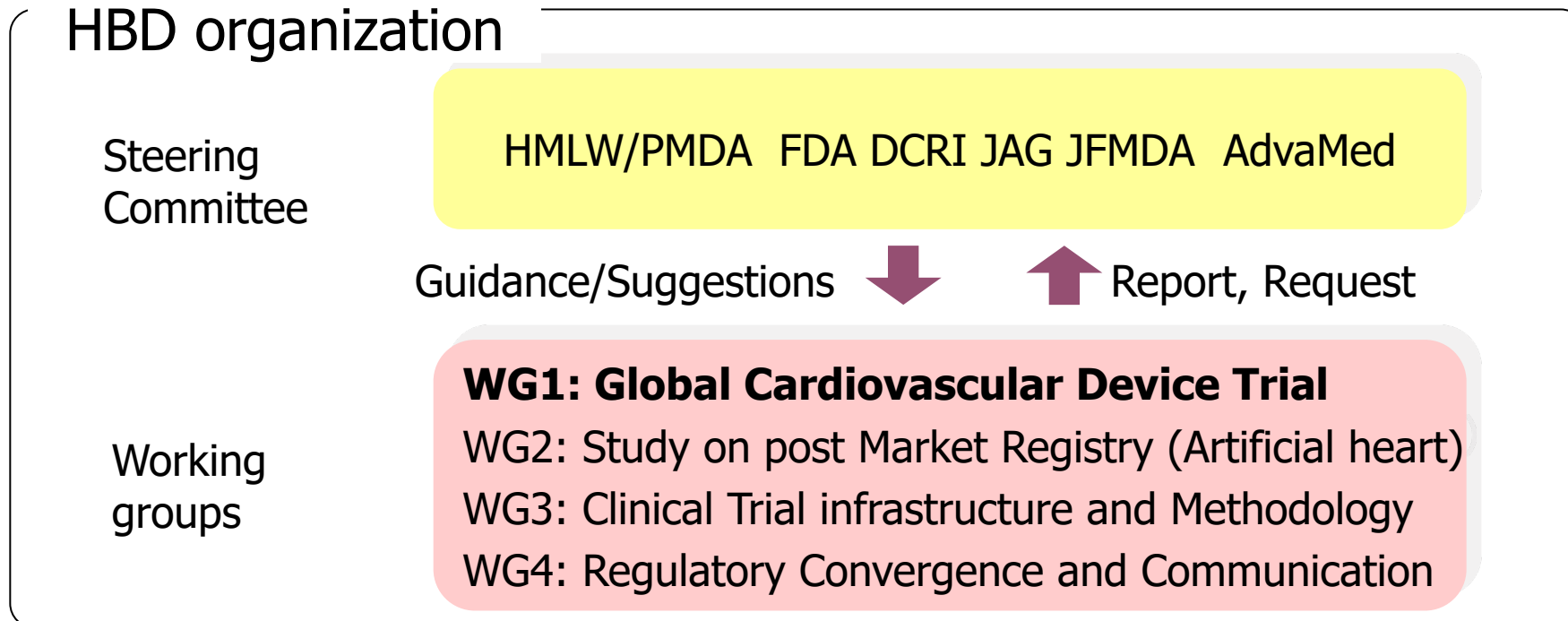
「合理的」承認を
米国製医療機器・IVD工業
会のタイム・ワック部門は
「ラグ解消には、より合理的
な承認システムが必要」と
指摘する。
民間系「医療オンスパ
ー」によると、視力
矯正などの自由診療分野では、
医師が承認済みの個人輸入
品を使っていて、ケースが増え
ていっている。
同会理事長の鈴木利広氏
は「海外で安全性が確認さ
れているが、日本政府が求め
る基準に合っていないが、認
許されていない承認済医療
機器を使うことは薬事法の趣旨
に反する。審査法が格差で
「足らない」とも、厚労省は
承認済導入を促したと断
し、透明性の厚労省「認
許」を提出する方針という。

「デバイス・ラグ」
厚生労働省によると、日本
は米国に比べ、医療機器が承
認されるまでの期間が平均一
年7カ月（平成17年度）も速
い。
「デバイス・ラグが原因で欧
米に大きく後れを取ったのが、
腹部大動脈瘤の治療だ。大動
脈の一部が動脈硬化により
ふさがり、破裂すると、高い確
率で死亡する病気だ。従来
は、腹部を切開き、大動脈
を人工血管に換える手術が主
流だった。
だが、欧米では約10年前か
ら、足の付け根の動脈からス
テントグラフト（バネ状の金
属を取り付けた人工血管）を
挿入する治療法が普及して
いる。開腹手術に比べ、患者へ
の負担が軽減されたためだ。
このステントグラフトが欧州
で承認されたのは、1999
（1）年、米国も2年後に承認
したが、日本で承認されたの
は16年になってからだ。
米国の大学病院でも外科学
教授を務める東京慈恵医大病
院の大塚生教授は「命にか
かわる医療機器の導入には
必腹」と訴える。

- 5-Year Strategy for the Creation of Innovative Pharmaceuticals and Medical Devices
- Action program for acceleration of medical devices review
- HBD (Harmonization By Doing)

Harmonization by Doing (HBD)

- International effort b/w JP and US to conduct global clinical trial and address regulatory barriers that may be impediments to timely device approval

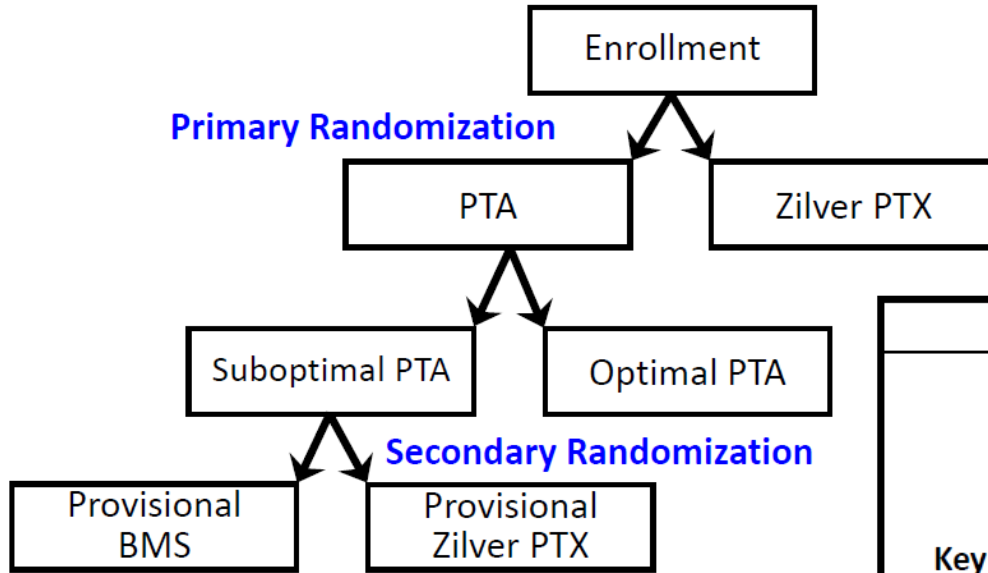


HBD Collaborative Scheme

- Goal
 - To advance both the speed and quality of clinical/statistical consultations and the regulatory review process for potential earlier market access and improved public health benefit.
- Proof of concept examples started in 2009 (1 JP and 1 US)
- Expected advantage and risk

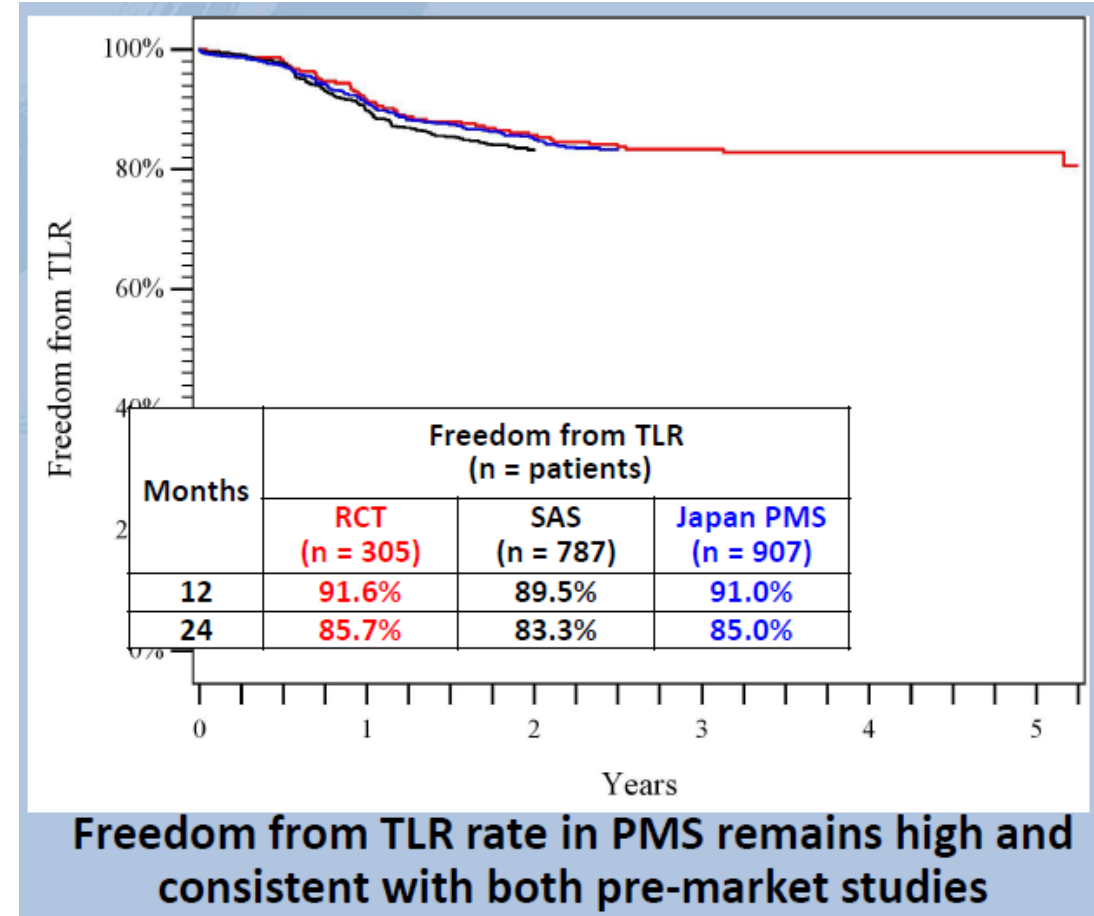
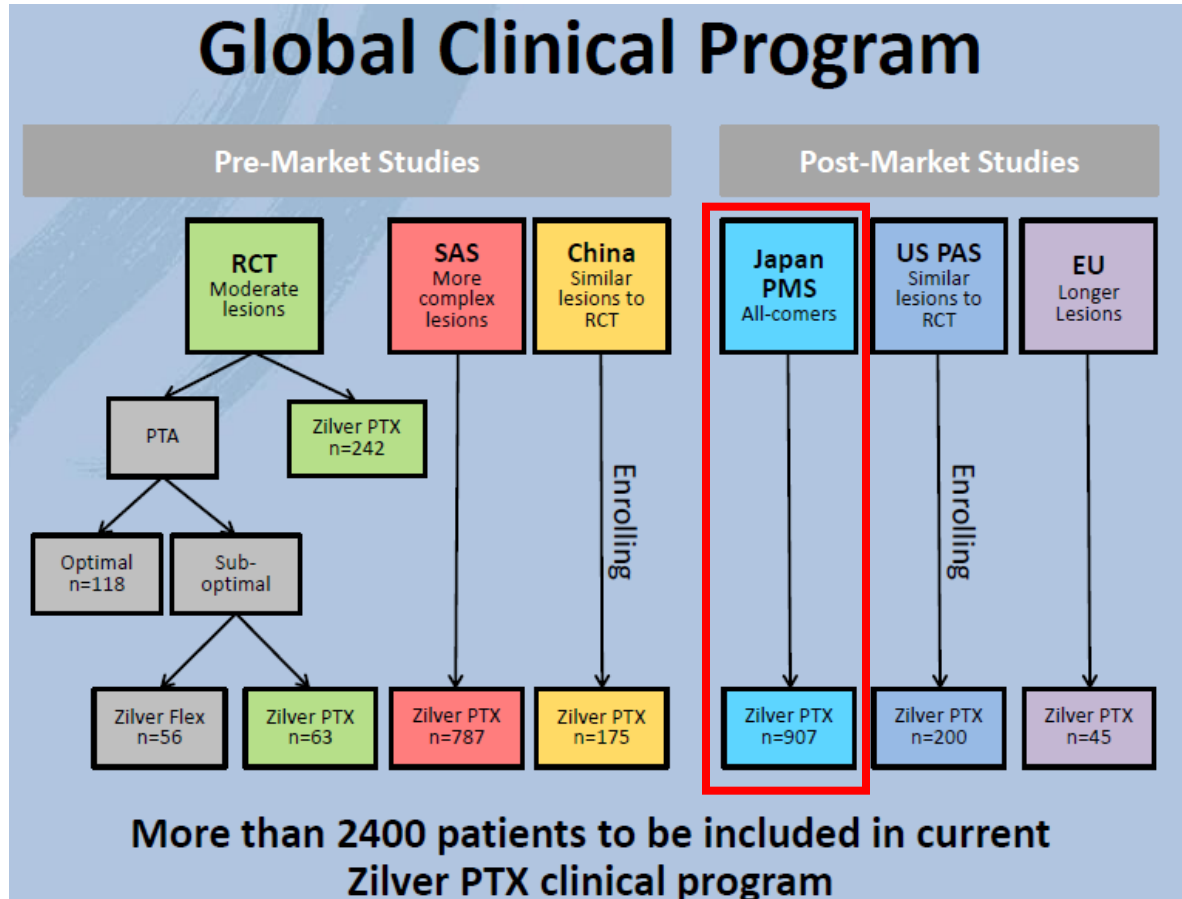
Advantage	Risk
<ul style="list-style-type: none">● Streamline of consultation and Reviewing process● Save trouble/time● Resolution of device-lag	<ul style="list-style-type: none">● Complicated preparation based on current regulation● Requires additional time when authorities have different opinions

Zilver PTX global study



	Zilver PTX RCT	Zilver PTX SAS	Zilver PTX Japan PMS
Key Study Criteria	No significant untreated inflow tract stenosis		ALL patients treated with Zilver PTX enrolled (up to enrollment limit), NO exclusion criteria
	At least one patent runoff vessel		
	Maximum 2 Zilver PTX stents per lesion	Maximum 4 Zilver PTX stents per patient	
	Lesion length ≤ 14 cm	No exclusions	
	One lesion per limb	ISR included	
	No prior stent in SFA	No exclusions	
	Excluded if serum creatinine > 2.0 , renal failure, or dialysis		
Antiplatelets	Clopidogrel or ticlopidine recommended for 60 days, aspirin indefinitely		
Follow-up	5 years	2 years	5 years
Patency	DUS core laboratory analysis	DUS site analysis	
Stent Integrity	X-ray core laboratory analysis		

Zilver PTX Japan PMS

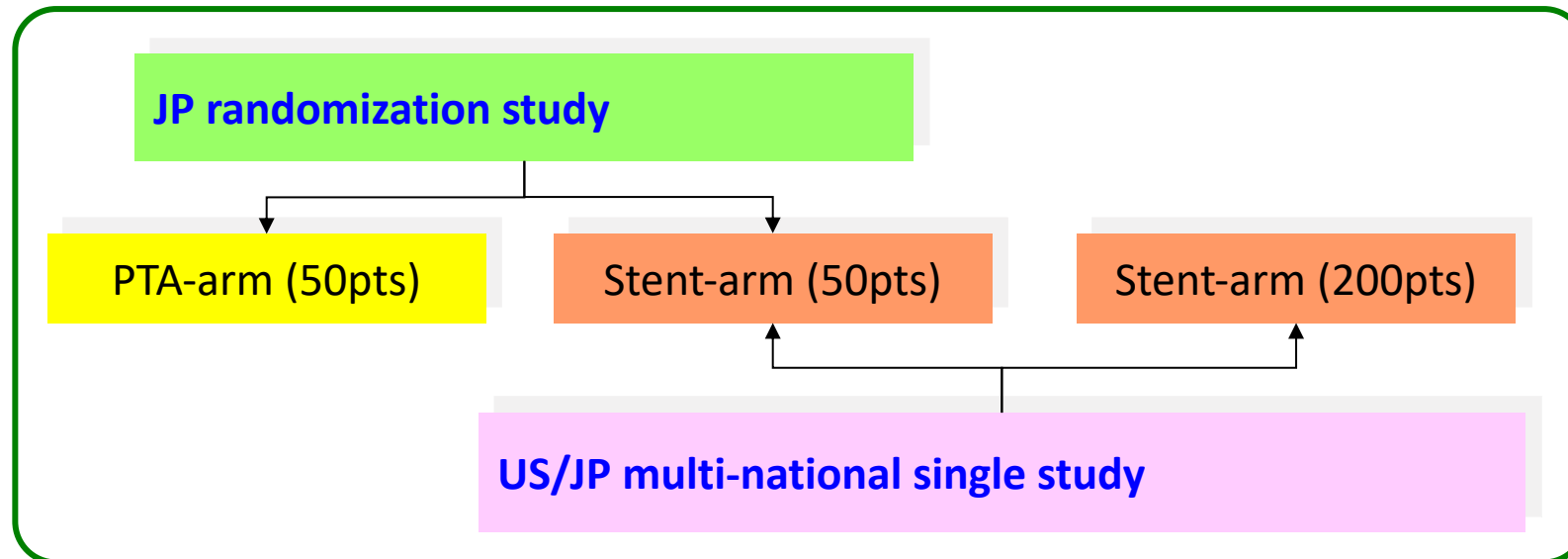


- Used for FDA PMA as RWE

OSPREY

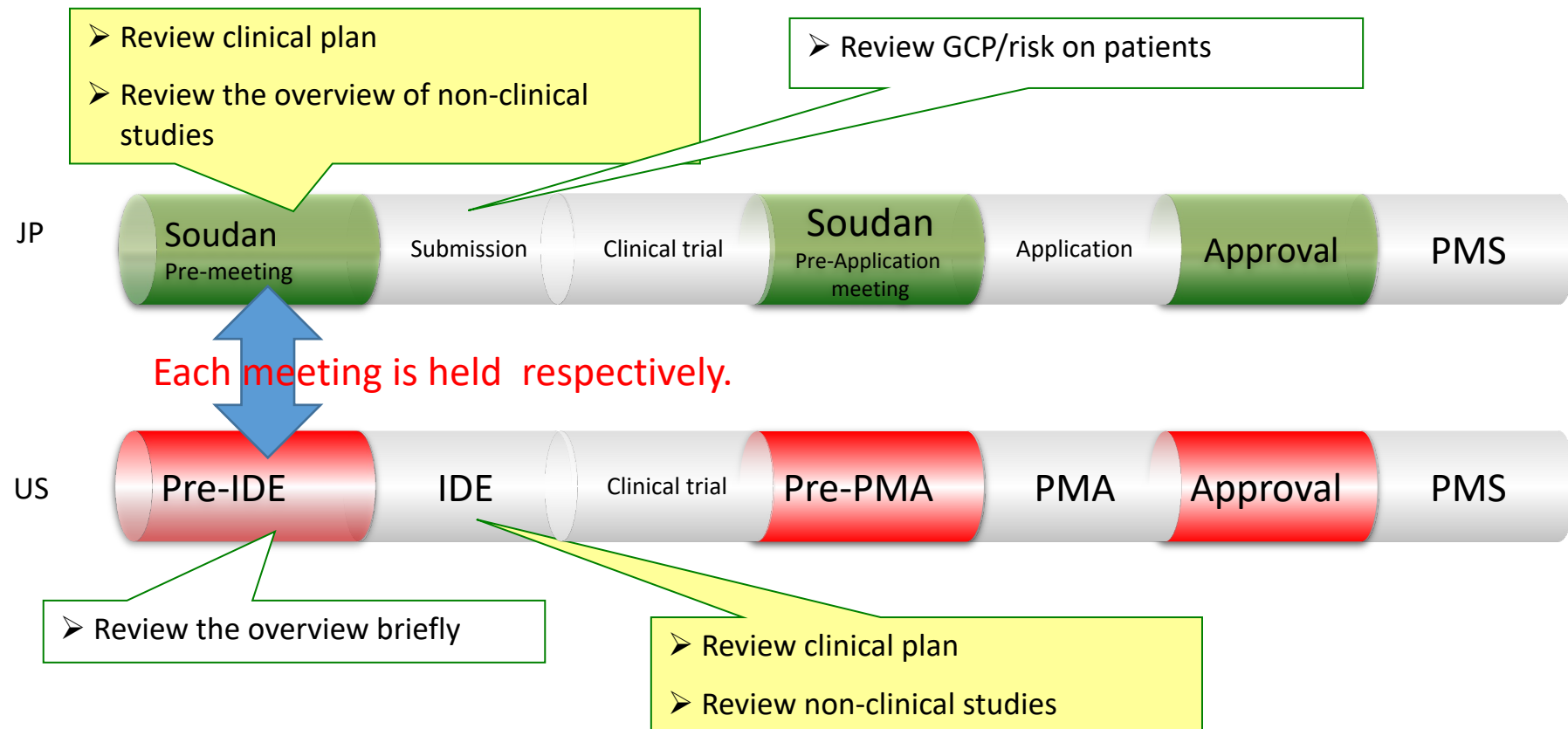
Occlusive/Stenotic Peripheral artery REvascularization studY

- Multi-center/multi-national, prospective study for SFA disease
 - JP arm: randomized trial comparing PTA
 - US arm: single trial

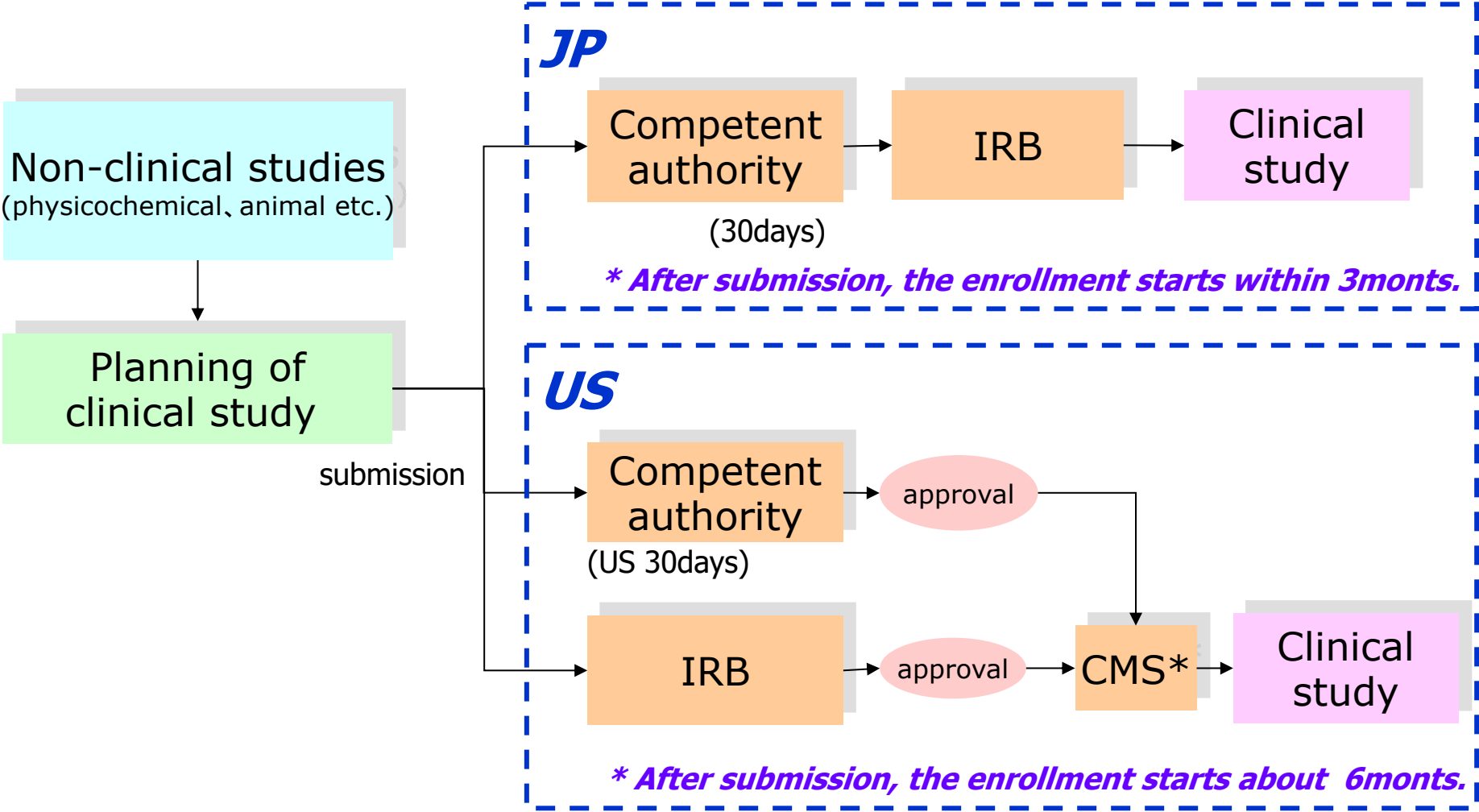


Knowledge: Consultation and Application (2010)

- The overall process for application system was the same between PMDA and FDA. however, the contents had varied at each stage.

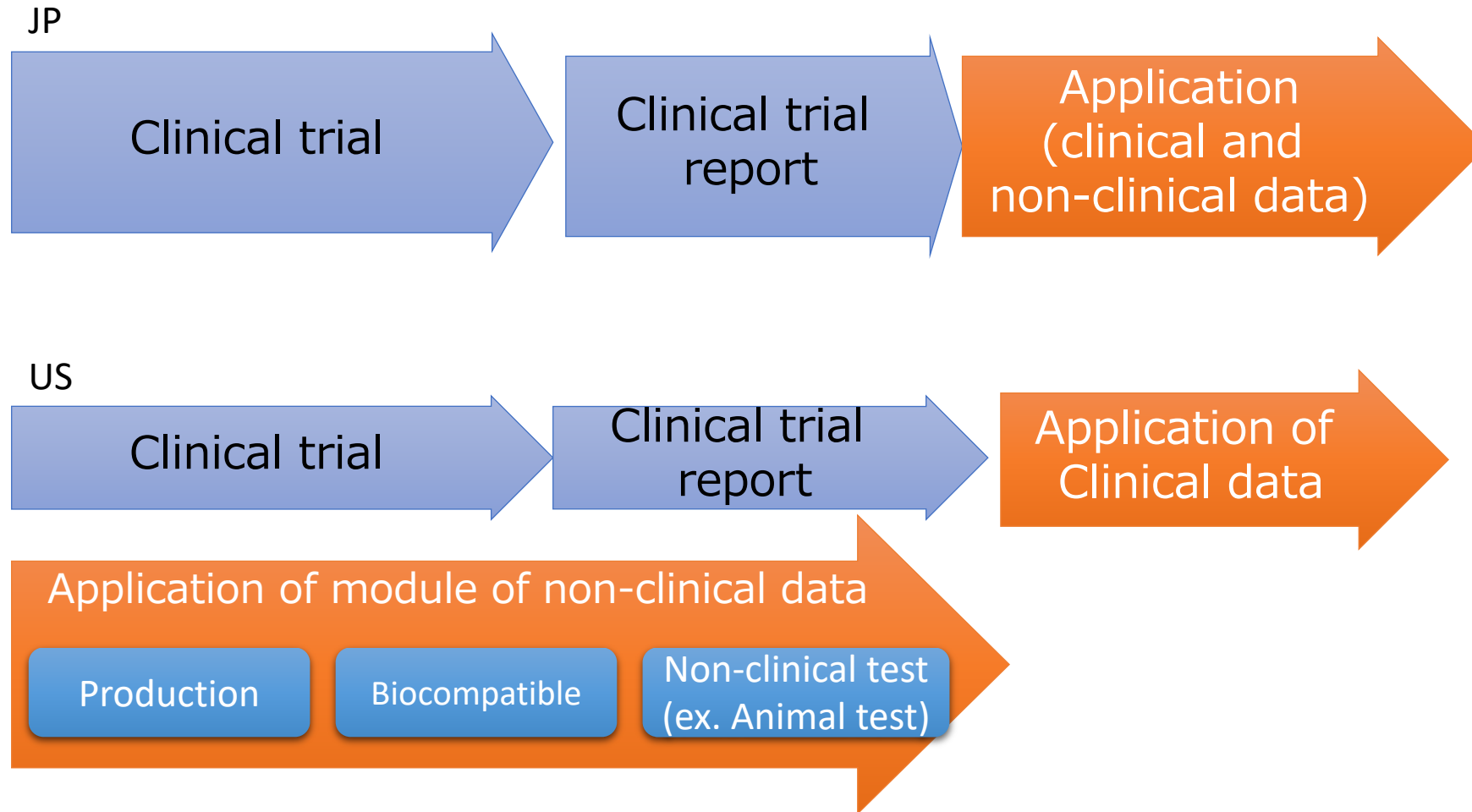


Knowledge: Flowchart of clinical study (2010)



* CMS: Center of Medicare & Medicaid Service

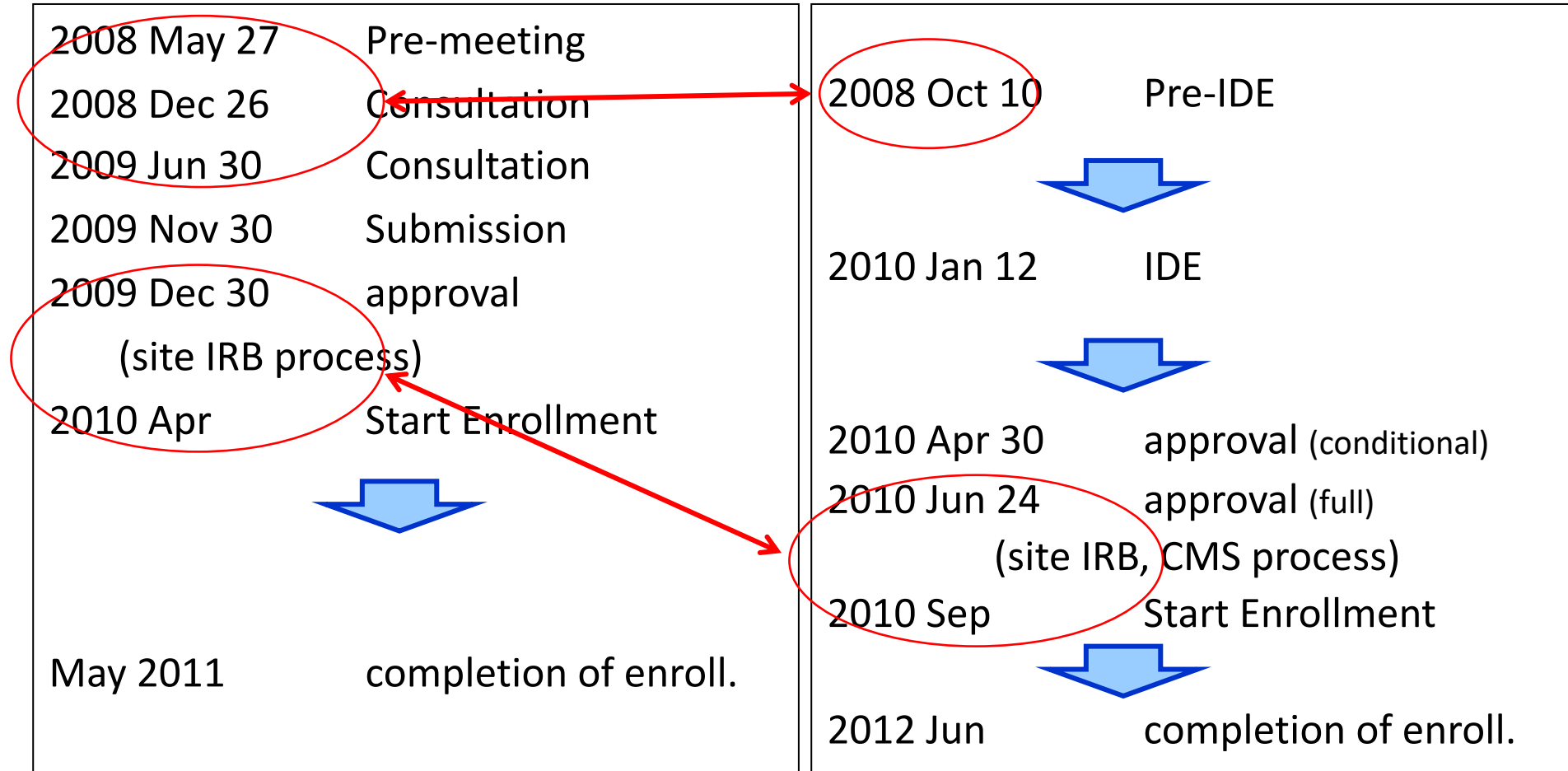
Knowledge: Difference of Review Process (2010)



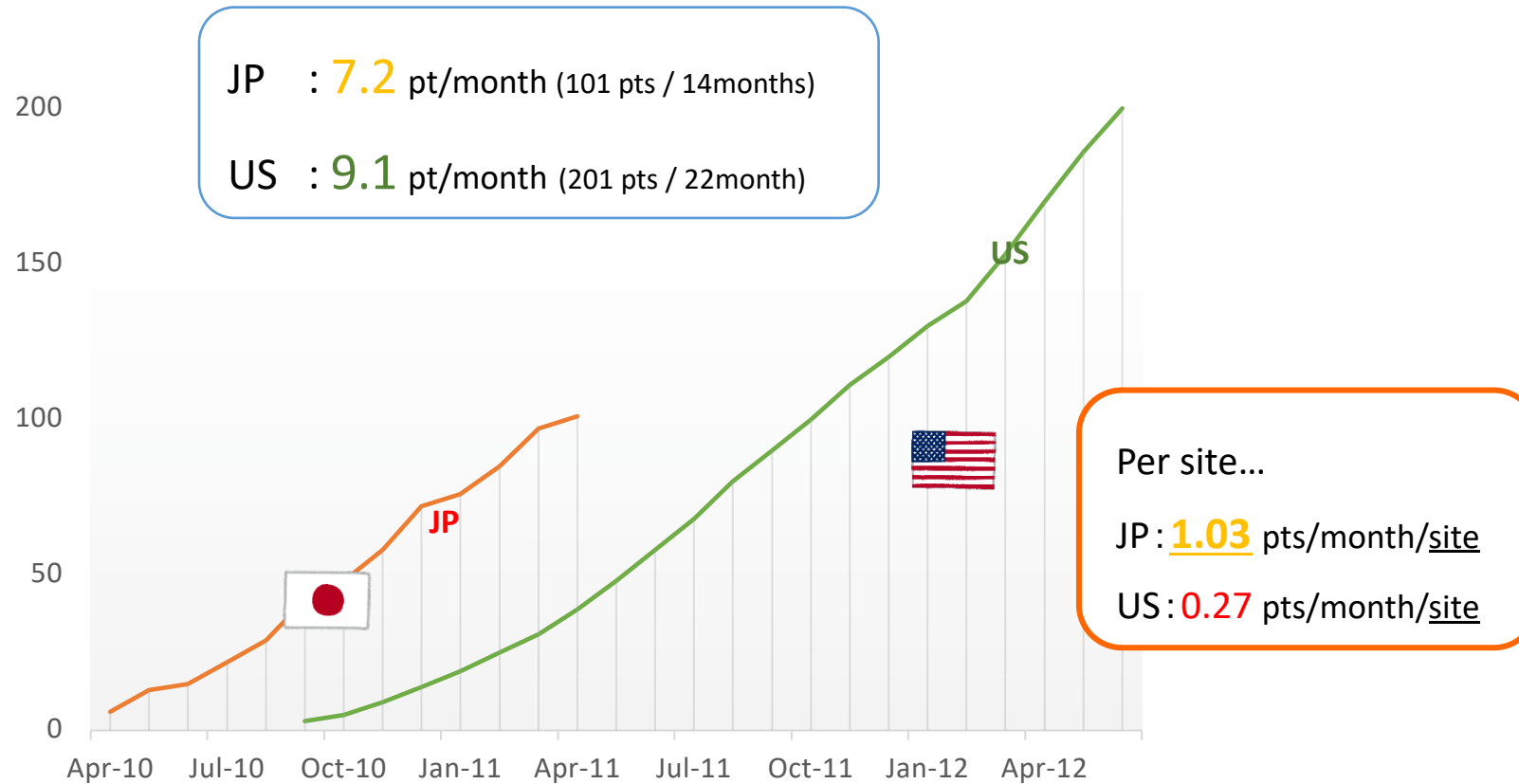
Regulatory timeline b/w JP and US (OSPNEY)

Japan

US



Enrollment speed (OSPNEY)

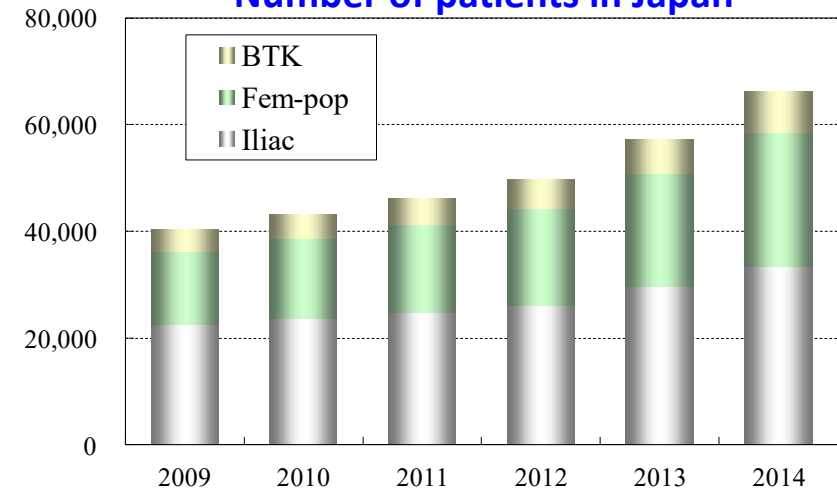


Japan is capable to enroll at high speed and accelerate the global recruiting.

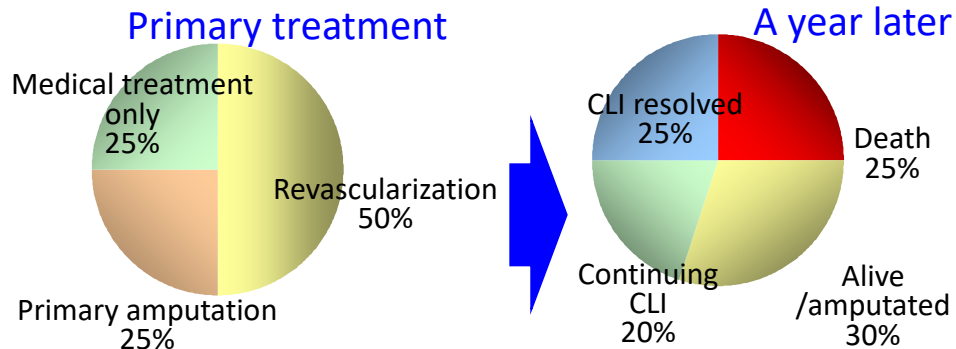
CLI: Critical Limb Ischemia

- New cases in US & Europe
 - 500 to 1,000 patients/1 million/year
 - Growing year by year (+9%)
- Number of patients are also increasing in Japan.
- Prognosis: Severe

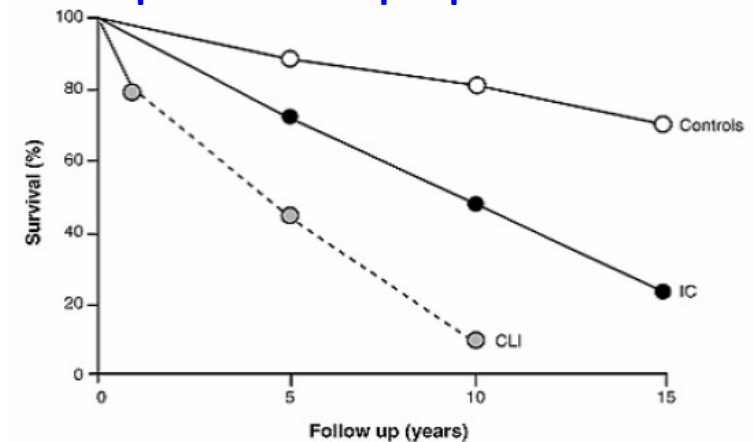
Number of patients in Japan



Fate of the patients presenting with chronic critical leg ischemia (TASC II)



Survival of patients with peripheral arterial disease





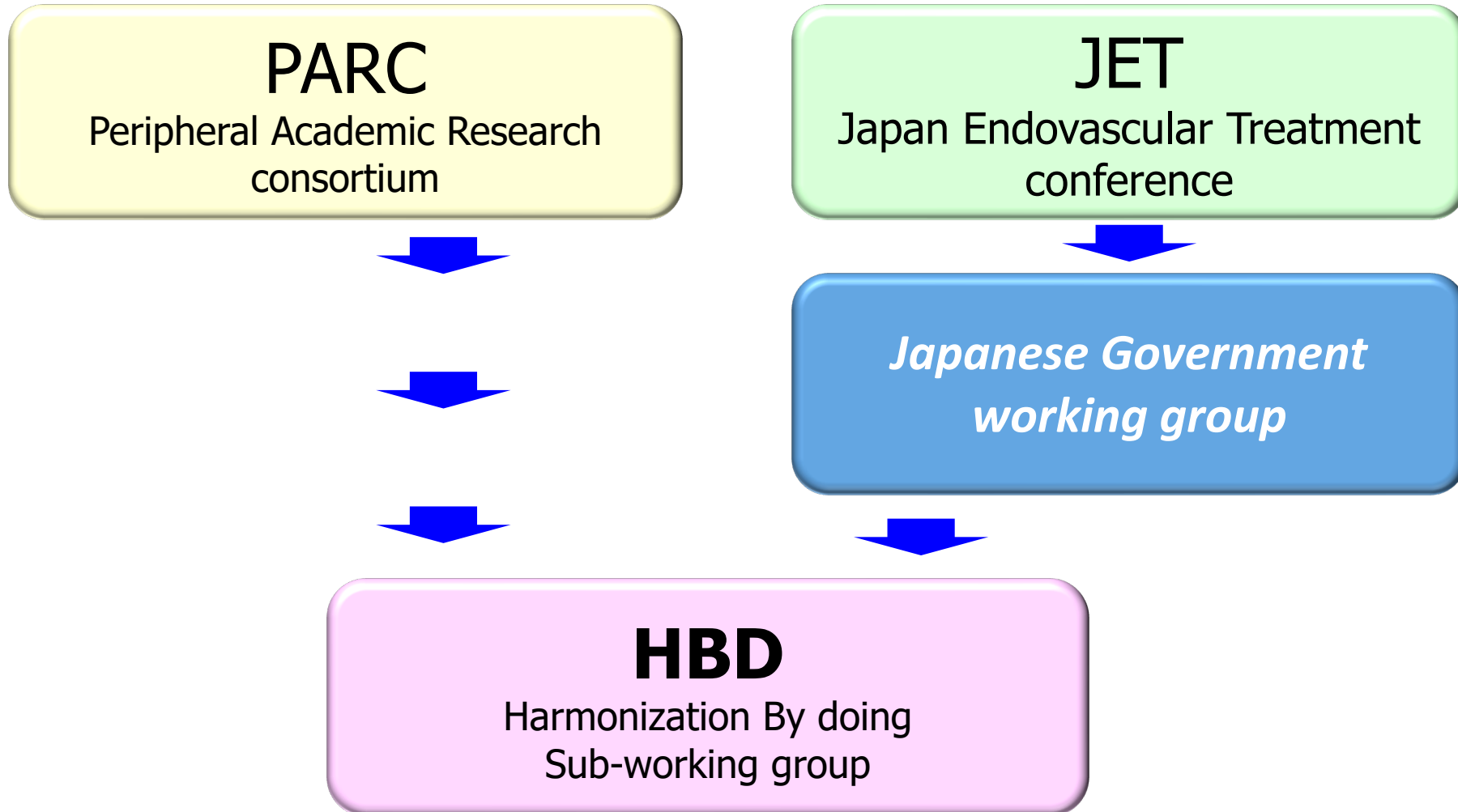
**Endovascular Treatment for Infrainguinal
Vessels in Patients with Critical Limb
Ischemia:**

- OLIVE Registry, a Prospective, Multicenter
Study in Japan with 12-month Follow-up**

**Masato Nakamura¹⁾, Osamu Iida²⁾
on behalf of the OLIVE investigators**

¹ Division of Cardiovascular Medicine, Toho University Ohashi Medical Center,
Japan, ² Cardiovascular Center, Kansai Rosai Hospital,

Global activities for CLI treatment



PARC Peripheral Academic Research Consortium meeting

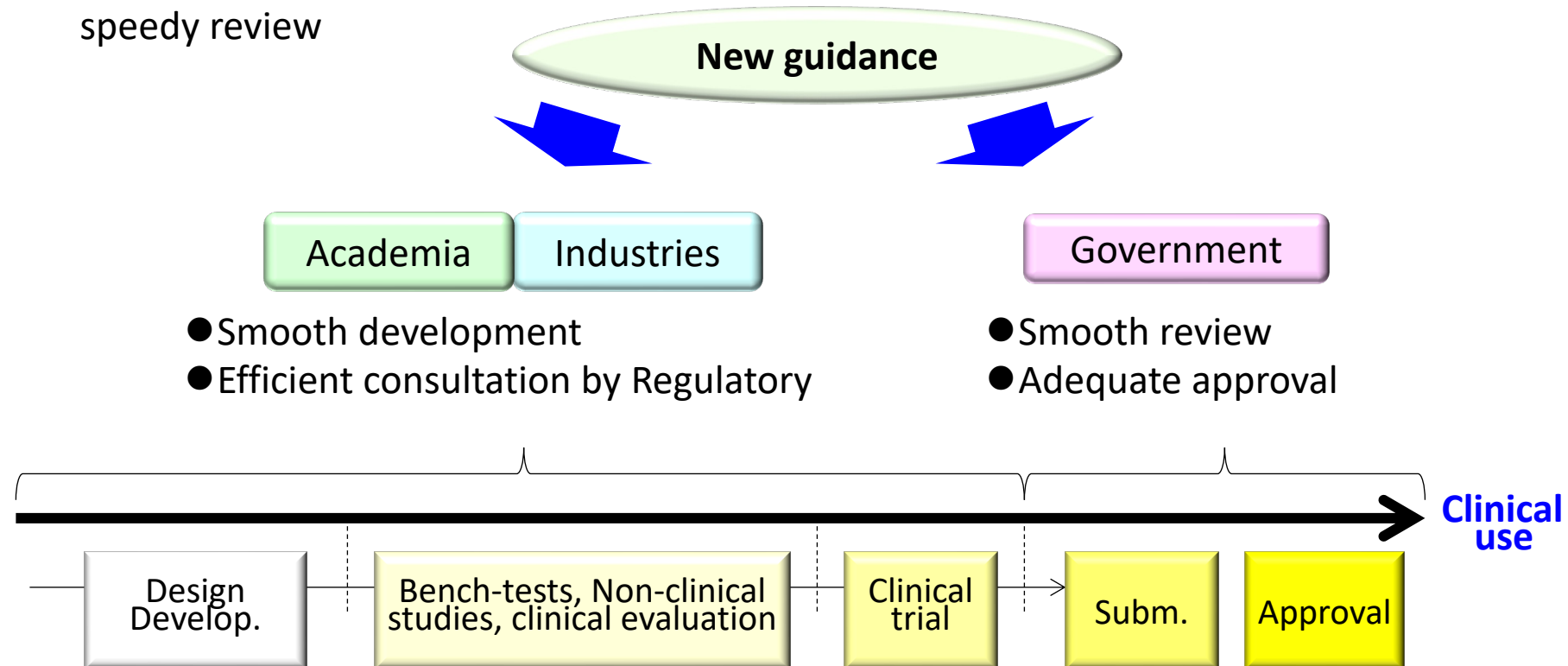
- To determine the definitions for CLI, but NOT protocol
- 4 sub working groups
 - Clinical syndrome
 - Anatomy
 - Acute Procedural Success/Imaging
 - Outcome measurements
- The details were presented as manuscript.

JET Town hall meeting/MHLW WG

- Activity by Japan Endovascular treatment Conference (JET) and MHLW-WG
- Development of guidance for the approval process of brand-new medical devices in Japan
 - Based on the Japanese data
 - Discussing the CLI-guidance from December 2011

Development of guidance for brand-new medical devices in Japan

- Japanese patients should have brand new medical devices available for treatment / diagnosis.
 - This requires smooth development, efficient regulatory process and a smooth and speedy review



Guidances for brand-new devices

平成24年度 次世代医療機器評価指標作成事業

重症下肢虚血分野 審査WG報告書

重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標

1. はじめに

下肢閉塞性動脈硬化症における下肢の予後は総じて良好であるが、一旦重症虚血肢に陥ると予後は不良であり高率に下肢切断に至る。この重症虚血肢は高齢化、透析患者の増加、糖尿病の増加に伴って経年的に増加してきており、臨床における重要性は急速に高まっている。下肢切断は生活の質に影響するのみでなく、その後の予後も不良であるため救肢は国民医療、国民の生活の質向上に大きく貢献すると考えられる。本疾患において救肢のためには血行再建が重要な役割を担うが、自家静脈を用いた外科バイパス術が gold standard の血行再建術である。しかし、カテーテル治療により良好な成績が得られることが相次いで報告され、血行再建術として血管内カテーテル治療は外科バイパス手術の代替の治療法になりえると考えられるようになった。しかし、本治療では血管の長期開存性が低率であり、創傷治癒に至る過程で複数回の治療を要することが少なくない。また、本治療では創傷治癒が遷延化する可能性がある。このため血管開存性向上を目指す医療機器は下肢救肢率の向上、潰瘍治癒期間の短縮につながると考えられる。現在、これら開存性向上につながる可能性を有する医療機器の臨床応用には高いニーズがあり、多くの研究開発が進められている。このような医療機器により高い有効性が得られれば、患者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。



Design Strategies for Global Clinical Trials of Endovascular Devices for Critical Limb Ischemia (CLI)

— A Joint USA-Japanese Perspective —

Hiroyoshi Yokoi, MD; Mami Ho, MD; Shin Iwamoto, PhD; Yuka Suzuki, PhD;
Gary M. Ansel, MD; Nobuyoshi Azuma, MD; Nobuhiro Handa, MD; Osamu Iida, MD;
Koji Ikeda, PhD; Fumiaki Ikeno, MD; Norihiko Ohura, MD; Kenneth Rosenfield, MD;
John Rundback, MD; Hiroto Terashi, MD; Takahiro Uchida, MD;
Yoshiaki Yokoi, MD; Masato Nakamura, MD; Michael R. Jaff, DO

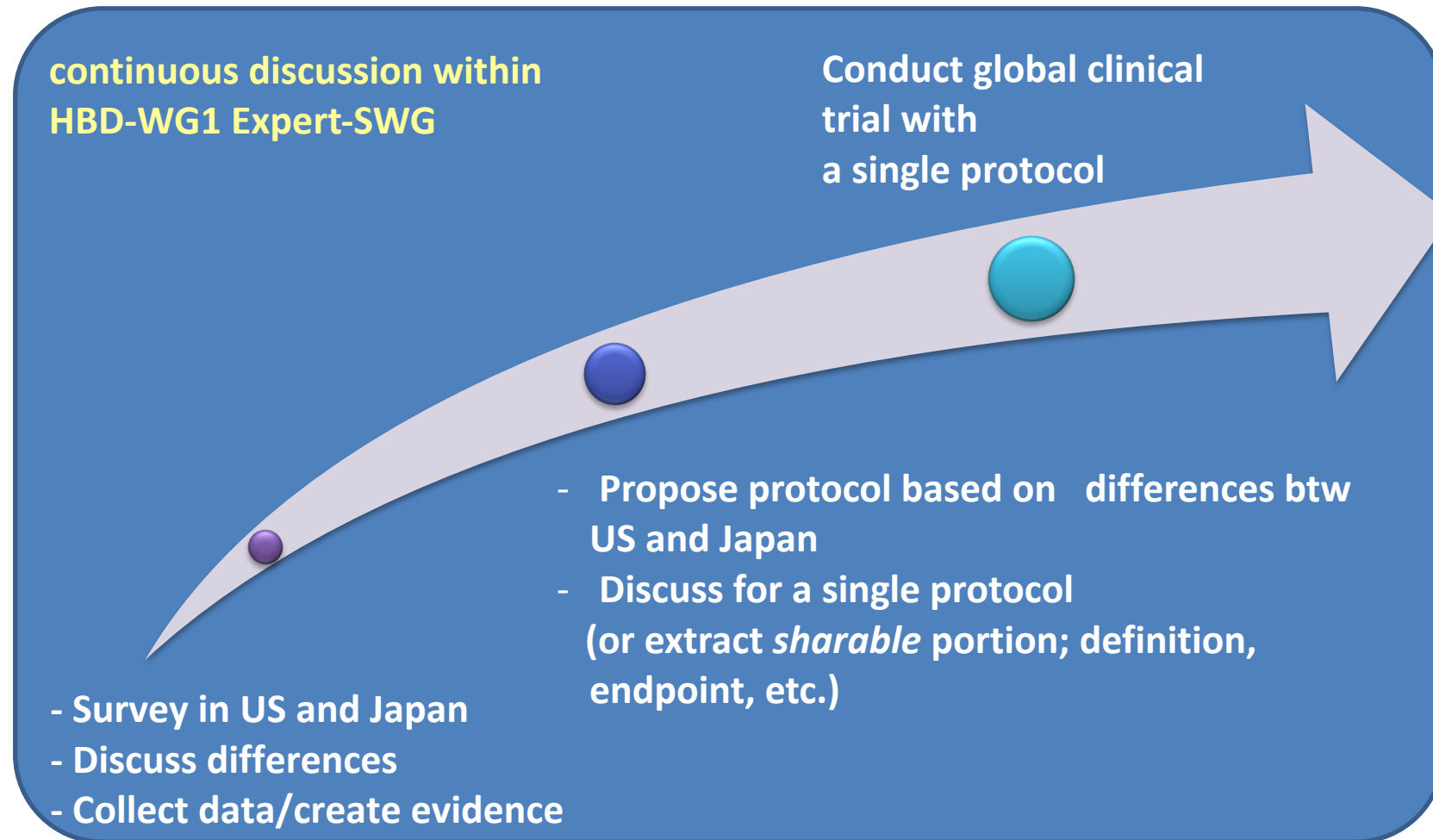
For more than 10 years, the Harmonization by Doing (HBD) program, a joint effort by members from academia, industry and regulators from the United States of America (USA) and Japan, has been working to increase timely regulatory approval for cardiovascular devices through the development of practical global clinical trial paradigms. Consistent with this mission and in recognition of the increasing global public health effects of critical limb ischemia (CLI), academic and government experts from the USA and Japan have developed a basic framework of global clinical trials for endovascular devices for CLI. Despite differences in medical and regulatory environments and complex patient populations in both countries, we developed a pathway for the effective design and conduct of global CLI device studies by utilizing common study design elements such as patients' characteristics and study endpoints, and minimizing the effect of important clinical differences. Some of the key recommendations for conducting global CLI device studies are: including patients on dialysis; using a composite primary endpoint for effectiveness that includes 6-month post-procedure therapeutic success and target vessel patency; and using a 30-day primary safety endpoint of perioperative death and major adverse limb events. The proposed approach will be uniquely beneficial in facilitating both the initiation and interpretation of CLI studies and accelerating worldwide CLI device development and innovation.

Key Words: Critical limb ischemia; Endovascular devices; Global clinical trials; Harmonization by Doing

Value of HBD

- **BEING AWARE and RECOGNIZING** the similarities and differences b/w U.S. and Japan
 - Population characteristics
 - Medical circumstance
 - Approved devices
 - Regulation
- **UNIFIED PROPOSAL** for new idea for global trial / medical process / regulatory process

Moving towards Global Clinical Trials

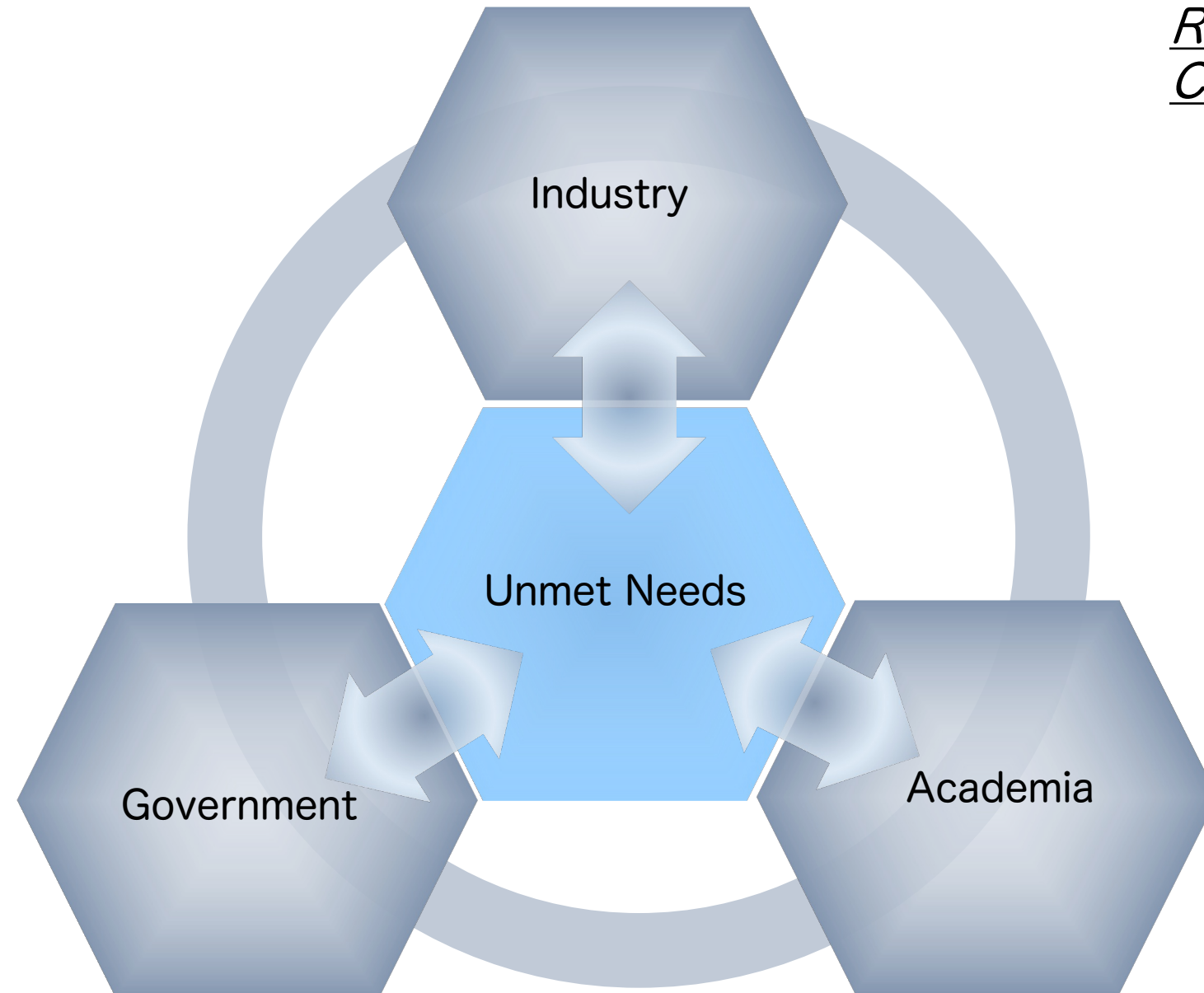
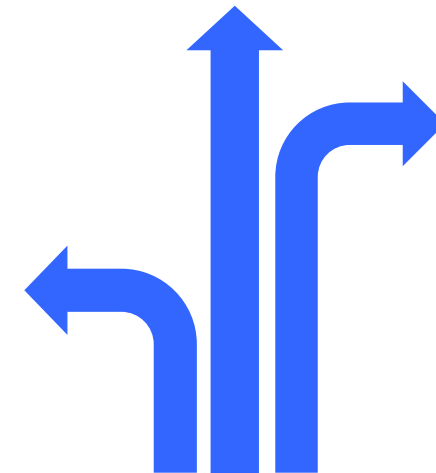


Regulatory Science based Approach

Resolution Demanded by Ceaselessly Changes in Health Care Environment

- Rapidly Changing Demographics
- Arising the cutting edge Technology
- Necessity of Insight on Globalization
- Disparity at the Varied Points of View
- Pursuing Better Life over Disease Treatment

Assessment & Judgement



Current Medical Health Environment

Credential in Cycle

Appropriate Usage

Regulatory Approval

Clinical Practice

- Clinical Needs
- PMS
- Japan in Reimbursement System

- Consultation System
- Regulatory System
- Approval Guidance

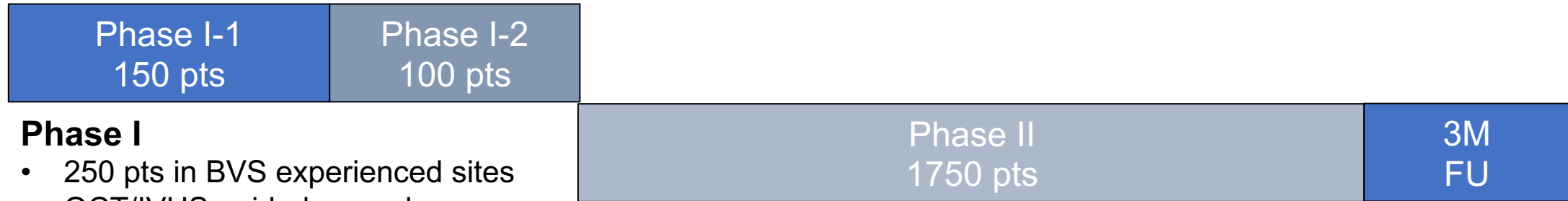
- Consensus with Stakeholder
- Usage Step by Step
- Re-Evaluation System

- Surveillance of Market
- Opened Report from Vigilance
- Adjusting Issue on System

- Classification Process
- Clear Goal
- Regulatory Science Approach

- Consensus Document
- Broaden Technique
- Raising Patient's Benefit

ABSORB GT1 Japan PMS Design



Phase I

- 250 pts in BVS experienced sites
- OCT/IVUS guided procedure mandated
- Simple lesion
- Absorb specific implantation technique

Phase I-1:

- Monitoring of lesion selection and acute imaging results by Corelab

Phase II

- 1750 pts, 200 sites
- OCT/IVUS guided procedure strongly recommended
- Complex lesion may be treated
- Absorb specific implantation technique

Phase I + II

- 2000 pts
- Full commercialization can be initiated once 3M ST rate in 2000 patients is \leq 0.9%
- If ST at 2Y > 1.5% then root cause analysis will be done
- ST review committee throughout the PMS duration

Scaffold Thrombosis to 360 days

	Absorb Japan PMS (135 pts)	Absorb Japan (266 pts)
Acute (day 0)		
- Definite	0.0% (0/135)	0.0% (0/266)
- Probable	0.0% (0/135)	0.0% (0/266)
Sub Acute (1-30 days)		
- Definite	0.0% (0/135)	1.1% (3/265)
- Probable	0.0% (0/135)	0.0% (0/265)
Late (31-90 days)		
- Definite	0.0% (0/135)	0.0% (0/265)
- Probable	0.0% (0/135)	0.0% (0/265)
Overall (0-360 days)		
- Definite	0.0% (0/135)	1.1% (3/265)
- Probable	0.0% (0/135)	0.0% (0/265)
- Definite/Probable	0.0% (0/135)	1.1% (3/265)



Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Konstantinos Katsanos, MD, PhD, MSc, EBIR; Stavros Spiliopoulos, MD, PhD; Panagiotis Kitrou, MD, PhD; Miltiadis Krokidis, MD, PhD; Dimitrios Karnabatidis, MD, PhD

Conclusions—There is increased risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the lower limbs. Further investigations are urgently warranted.

FDA independently analyzes Pivotal study

Figure 13. Forest plot of relative risk for the

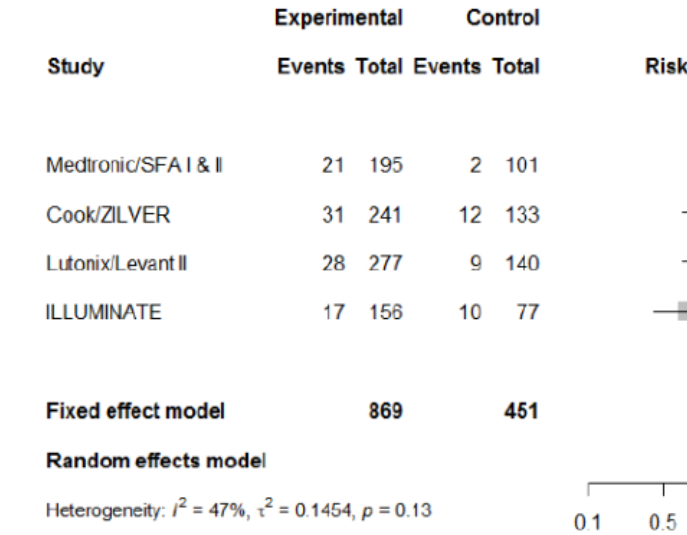


Figure 12. Forest plot of relative

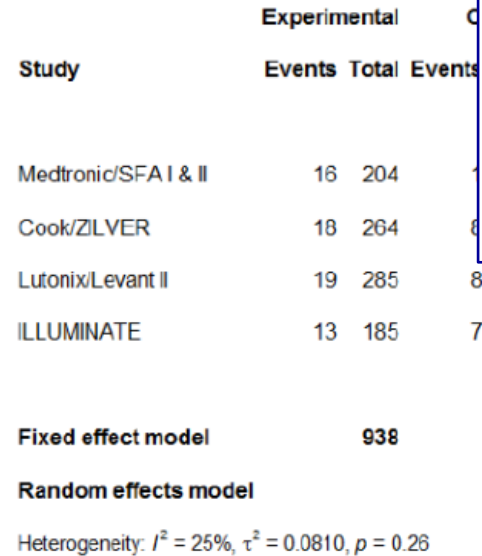
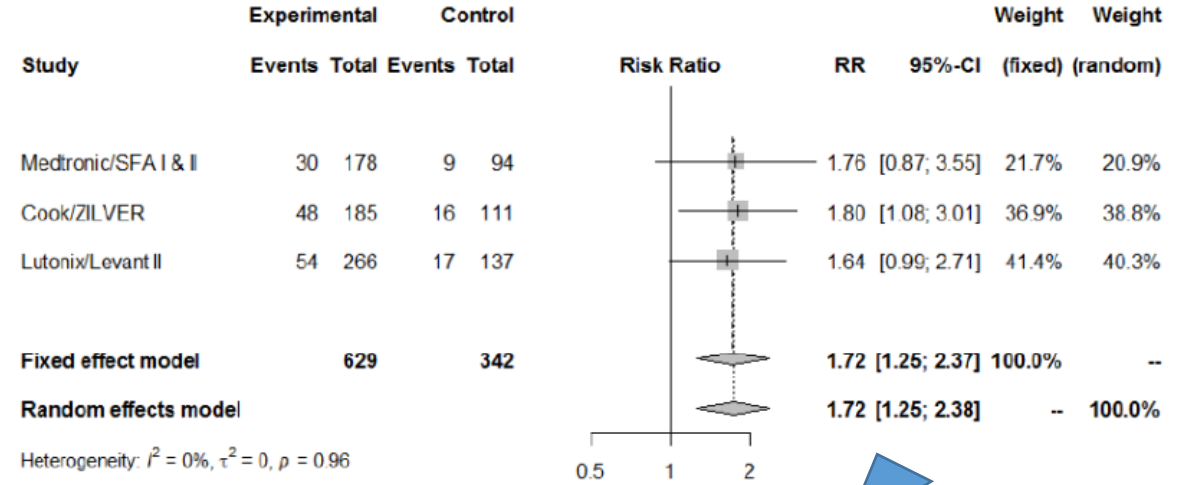
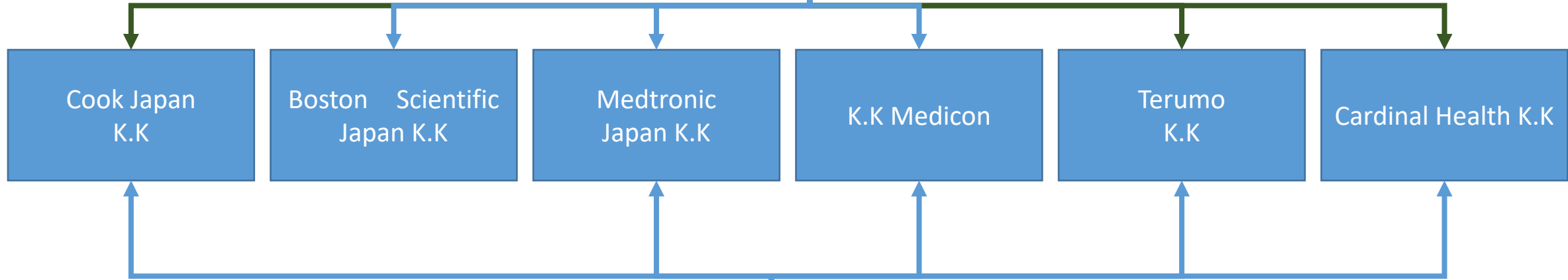


Figure 14. Forest plot of relative risk for the AT population based on 5-year data



Request of cooperation from MHW/PMDA



1. Confidentiality contract, data provision contract

2. provision of data catalog and masked data

JET Corporation
PI. Nakamura
IRB review

MHW、PMDA
Academic society

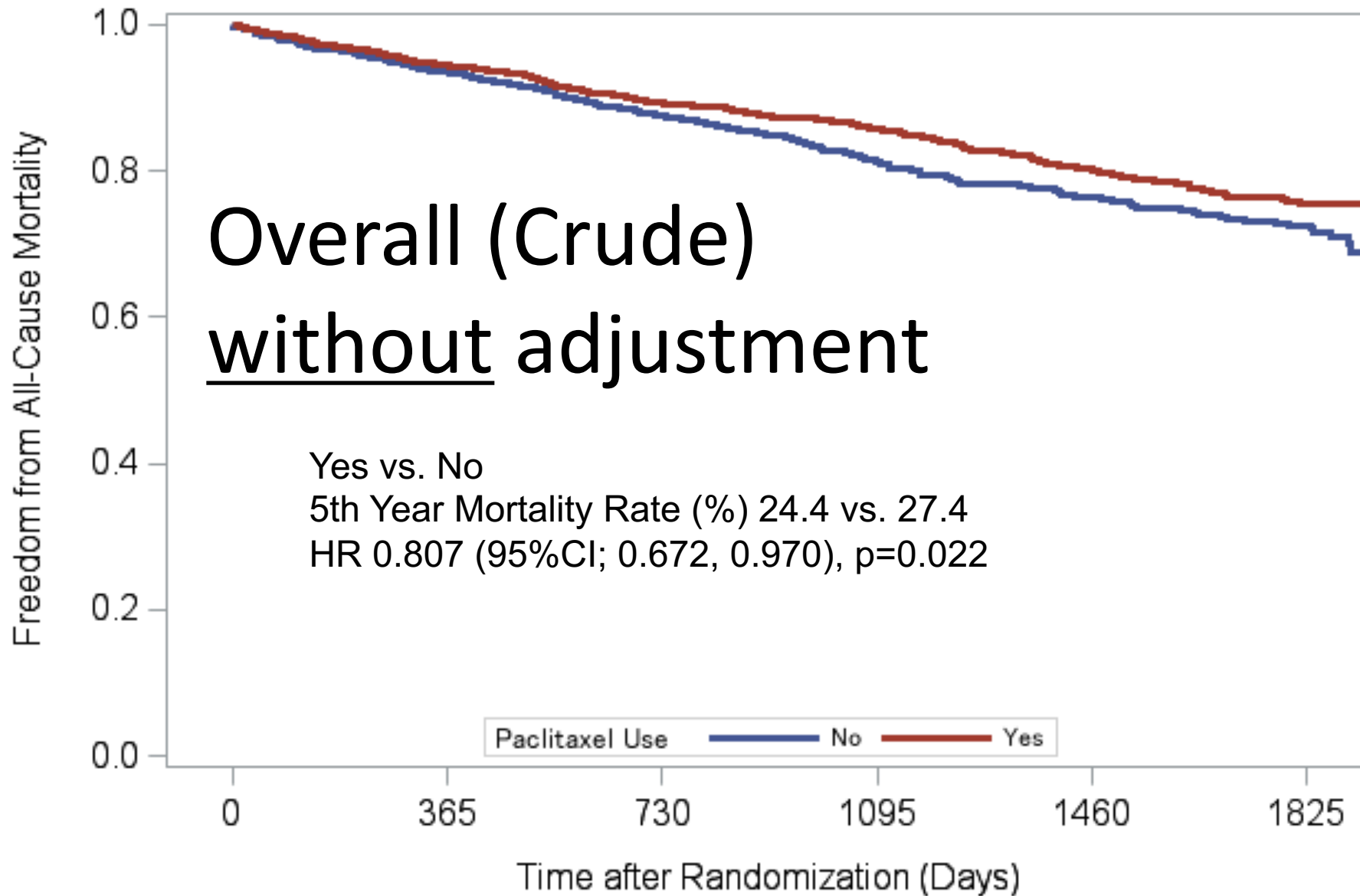
7. sharing of analyzed data

3. Data catalog and masked data

4. Analysis plan, creation of analysis program.
Nakamura、Yokoi、Ueno、Ikeda、Suzuki、Yamaguchi、Takada

5. Analysis in Tohoku University
Clinical data center
Yamaguchi、Takada

6. Feed back of analyzed data



No	1192	1020	884	569	319	191
Yes	1389	1174	883	667	490	239

2022年2月9日

医療関係者各位

持田製薬株式会社

線維素溶解酵素剤
ウロナーゼ静注用6万単位
供給についてのご案内

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、線維素溶解酵素剤「**ウロナーゼ静注用6万単位**」の原薬（日局ウロキナーゼ）は、ヒト尿から分離精製して得た糖蛋白質です。本剤の発売当初は、国内で尿の収集から原薬製造を行っていましたが、国内での尿の収集が困難となったため数回製造所を変更し、現在は、中国の尿を用いて中国製造業者で原薬中間体を製造し、ドイツの製造業者で最終原薬を製造しております。

ウロキナーゼ製剤の尿の調達先は全て中国であり、昨今、中国での近代化策に加えて新型コロナウイルスによる採尿機会の激減や、海外での需要拡大によって、調達が困難な状態となっております。

このような状況の中、直近の原薬が連続して規格不適合となり、品質規格に適合する原薬を入手できず、安定的な製品供給が困難な見通しとなりました。原薬製造業者と調査を進めておりますが、現時点で原因の特定に至っておらず、本剤の弊社からの供給が3月上旬をもって滞る状況となりました。

つきましては、誠に勝手なお願いではございますが、代替薬または代替治療への切り替えをご検討くださいますようお願い申し上げます。

尚、「**ウロナーゼ冠動注用12万単位**」については、当面の在庫を確保しており供給は継続しますが、既存の医療機関様への安定供給の観点から出荷調整を開始させていただきます。

この度は、製薬会社としての重要な使命であります医薬品の安定供給が確保できず、医療関係者の皆様、患者様に多大なご迷惑をお掛けすることとなり、深くお詫び申し上げます。何卒事情をご賢察の上、ご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

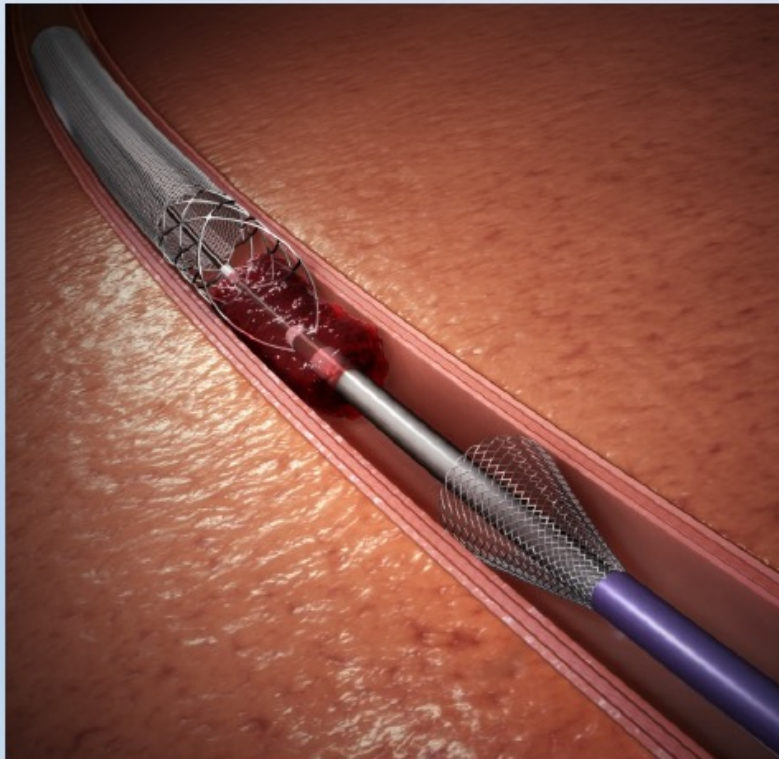
**Urokinase
production will be
halted in Japan in
2022 due to the
spread of COVID-
19 infection**

Industry-government-academia initiatives

- 2022年5月 日本血管外科学会理事会でウロナーゼ問題への3つの提案を決議
- 2022年6月 CVIT、日本IVR学会、日本静脈学会でも同様の3つの提案を決議
- 2022年4～11月 持田製薬やtPA製造会社との複数回の面談
- 2022年7月 上記4学会担当者と厚生労働省旧経済課や医療機器審査課との面談
- 2022年8月 The above four academic societies submitted requests to the Ministry of Health, Labor and Welfare.**
- 2022年9月 Penumbra社と上記4学会の会合開始
- 2022年10月 日本消化器外科学会、日本腹部救急医学会にSMA血栓症専門家参加依頼
- 2022年10月 Penumbra社、朝日インテック社との会合、準備工程の擦り合わせ
- 2022年11月 米国医師へのインタビュー・デバイス有効性についてディスカッション
- 2022年12月 関連学会協議会設立(7学会)
- 2023年4月 Indigo system receives regulatory approval**

血栓溶解療法が不要ない 新しい血栓除去デバイス

Approval of dedicated thrombus
removal device



Conclusion

- There are many opportunities to enhance and streamline the current regulatory processes
- Enhancement of HBD and an improved collaboration scheme will help to accelerate development of new devices and minimize the lag time for patient access
- Through HBD activities, Japan has learned the importance of industry-government-academia collaboration based on trust, and within the universal health insurance system, a system of industry-government-academia collaboration based on regulatory science has been built, contributing to solving new issues.

