



Role of Academia in HBD Activities

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



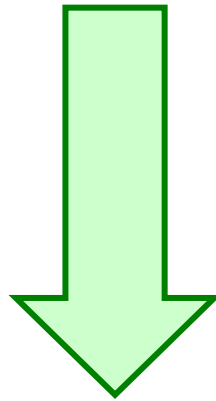
COI Disclosure

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 : 1_Y7_M (2005)



薬だけではない もう一つの時間差

海外で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む中、日本の医療現場には「デバイス（医療機器）・ラグ」というもう一つのラグ（時間差）を抱えている。海外で使われている医療機器

厚生労働省によっても、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1年1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。血腫の一部が動脈壁によりふくみ、破裂するや、高い死亡率で死に至る病気だ。従来は、腹部を切り開き、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るためだ。このステントグラフトが欧州で承認されたのは1997年。米国も2年後に承認したが、日本で承認されたのは18年になってからだ。

米国の大学病院でも外科手術を受け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須」と断言する。

「小さい市場規模」

厚労省も、たまたまを逃がっているわけではない。21年度から5年計画で、審査を担当する人員を40人から104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州に比べて厳しい。海外で安全性が確認されても、人体へのリスクも、国内で承認されるまでに時間がかかるからだ。欧米で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。このため欧米では当たり前の治療が、日本人に施されない実態がある。

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。

「市場規模が小さいこともラグの原因」とする指摘もある。世界の医療機器市場（17年度）で米国は42%、欧州も34%を占めるが、日本はわずか10%。

米国も厳しい審査標準を設けているが、市場のスケールメリットがあり、メーカーの市場をへる効果だ。

在日米国商工会議所が20年、欧米のメーカー43社を対象に実施した調査によると、日本で使える欧米製医療機器の数は欧米の半分以下で、日本では使える製品数は欧米の半分にすぎない。

「合理的に承認を」

米国医療機器・IVD工業会のケイミン・ワグネル氏は「ラジカルには、より合理的な承認システムが必要」と指摘する。

民間団体「国際オンスパン・ヘルス」によると、視力矯正など自由診療分野では、医師が承認済みの輸入品として使っているケースが増えているという。

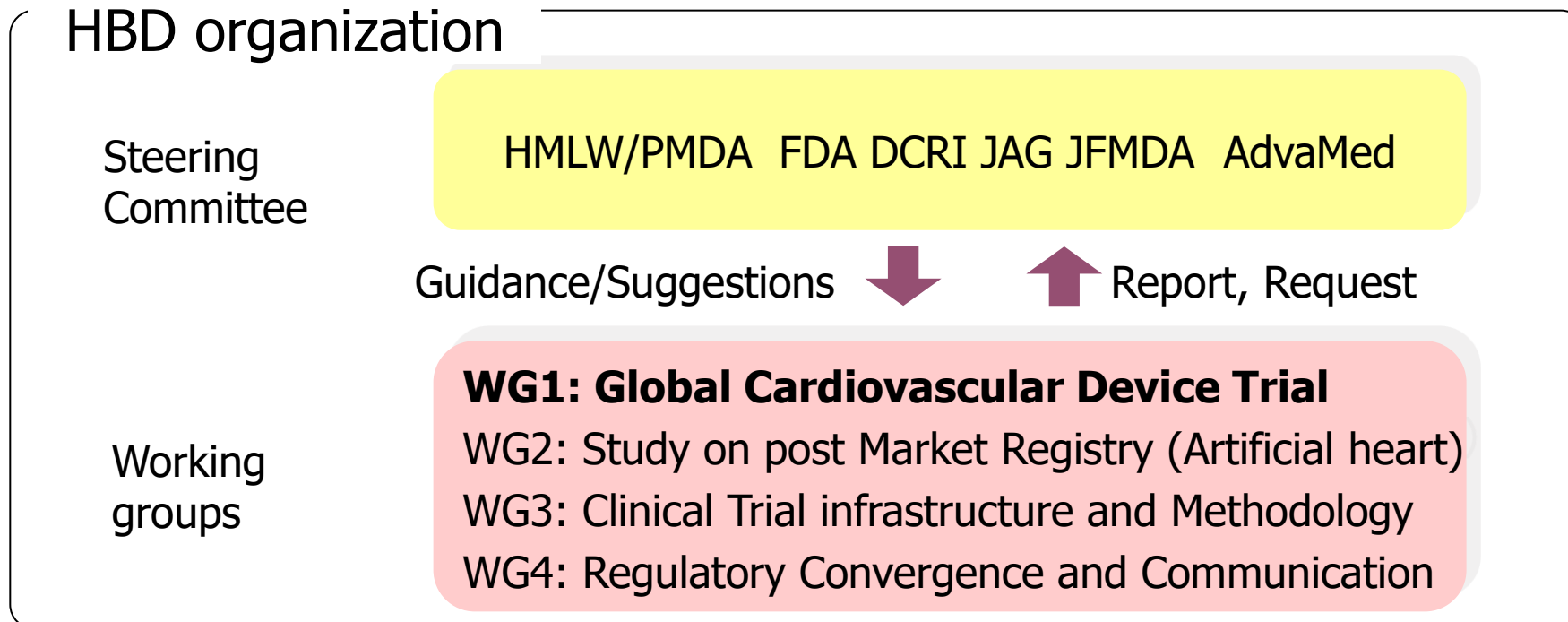
同会代表者の鈴木利広弁護士は「海外で安全性が確認されているが、日本政府が求める基準に適合しているかが確認されないまま承認された医療機器を使うことは薬事法の趣旨に反する。薬事法が骨格にされたためにも、厚労省は実態調査を行うべきだ」と話し、透明にも厚労省に監査書を提出する方針という。

使える医療機器 欧米の半分

- 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

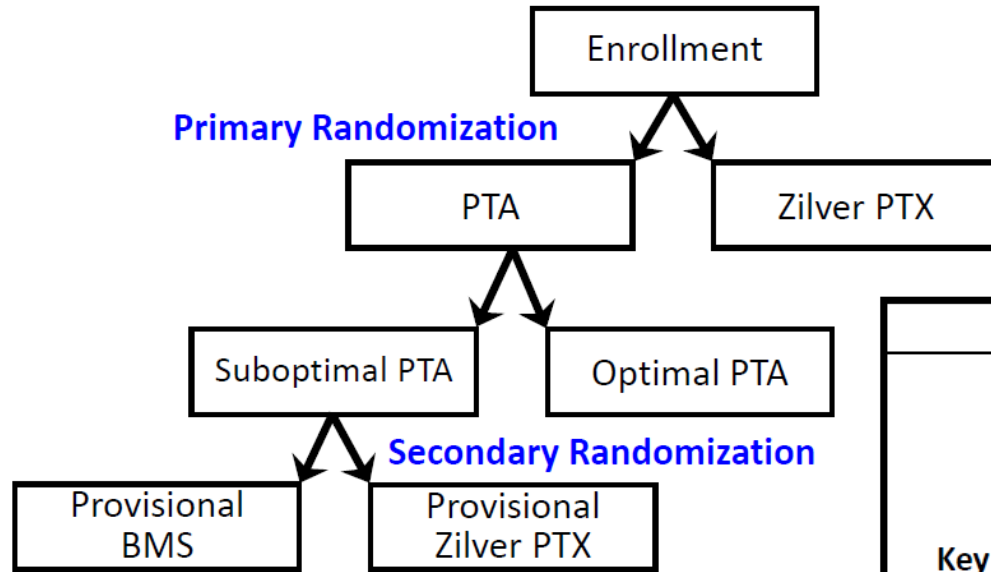


HBD Collaborative Scheme

- 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

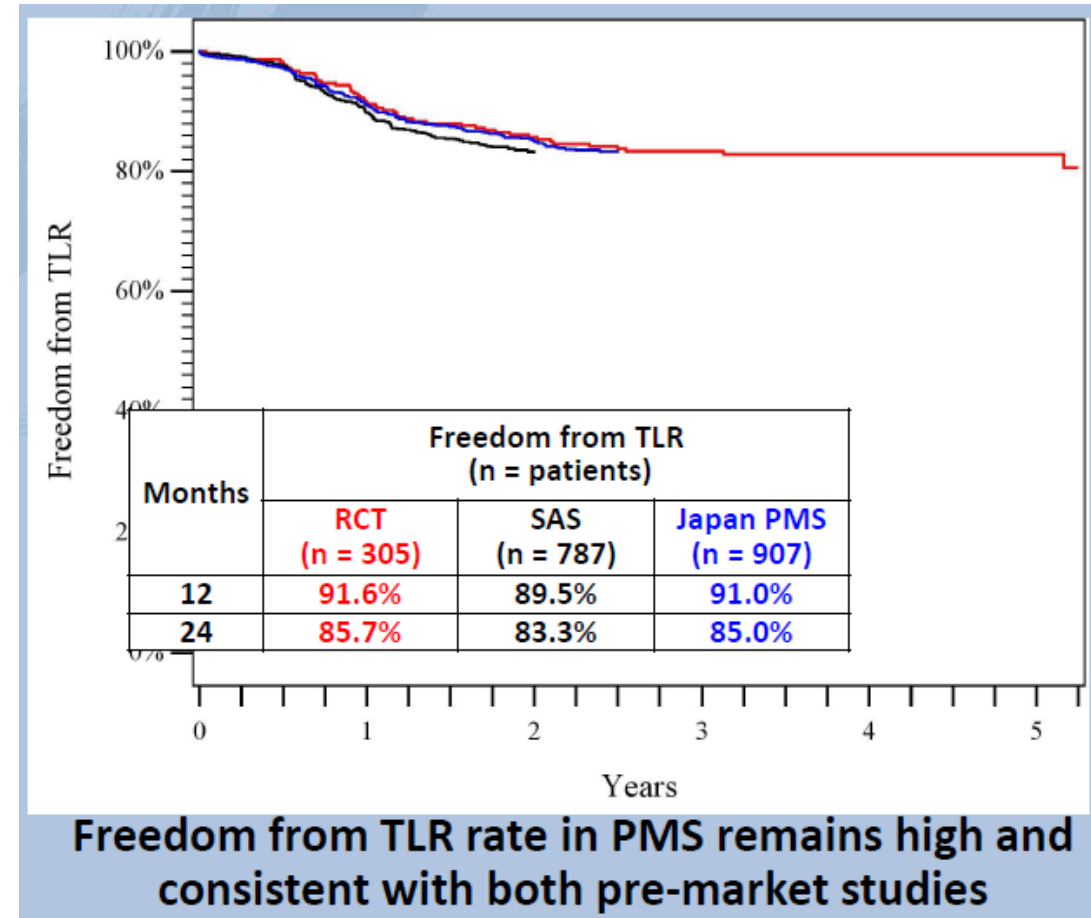
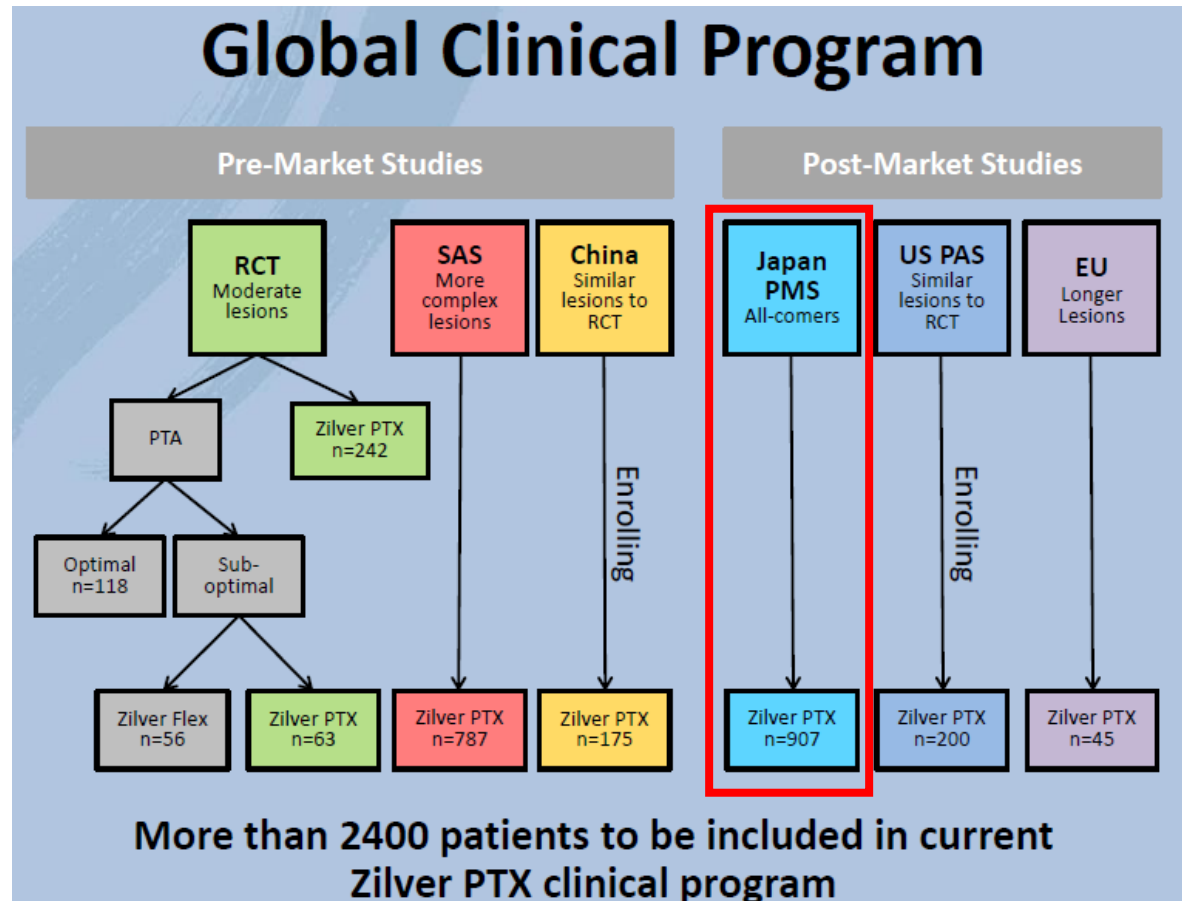
Advantage	Risk
<ul style="list-style-type: none">● Streamline of consultation and Reviewing process● Save trouble/time● Resolution of device-lag	<ul style="list-style-type: none">● Complicated preparation based on current regulation● Requires additional time when authorities have different opinions

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		
	No prior stent in SFA	ISR included	
	Excluded if serum creatinine > 2.0, renal failure, or dialysis	No exclusions	
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

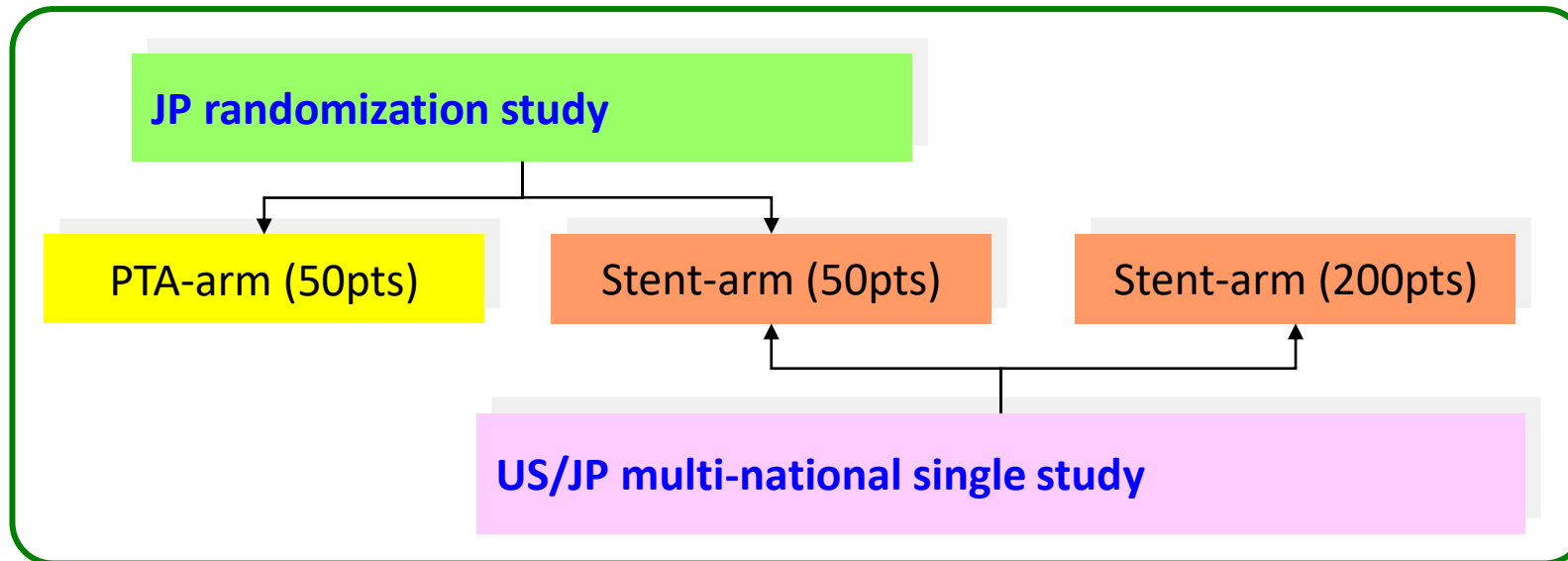


- Used for FDA PMA as RWE

OSPREY

Occlusive/Stenotic Peripheral artery REvascularization study

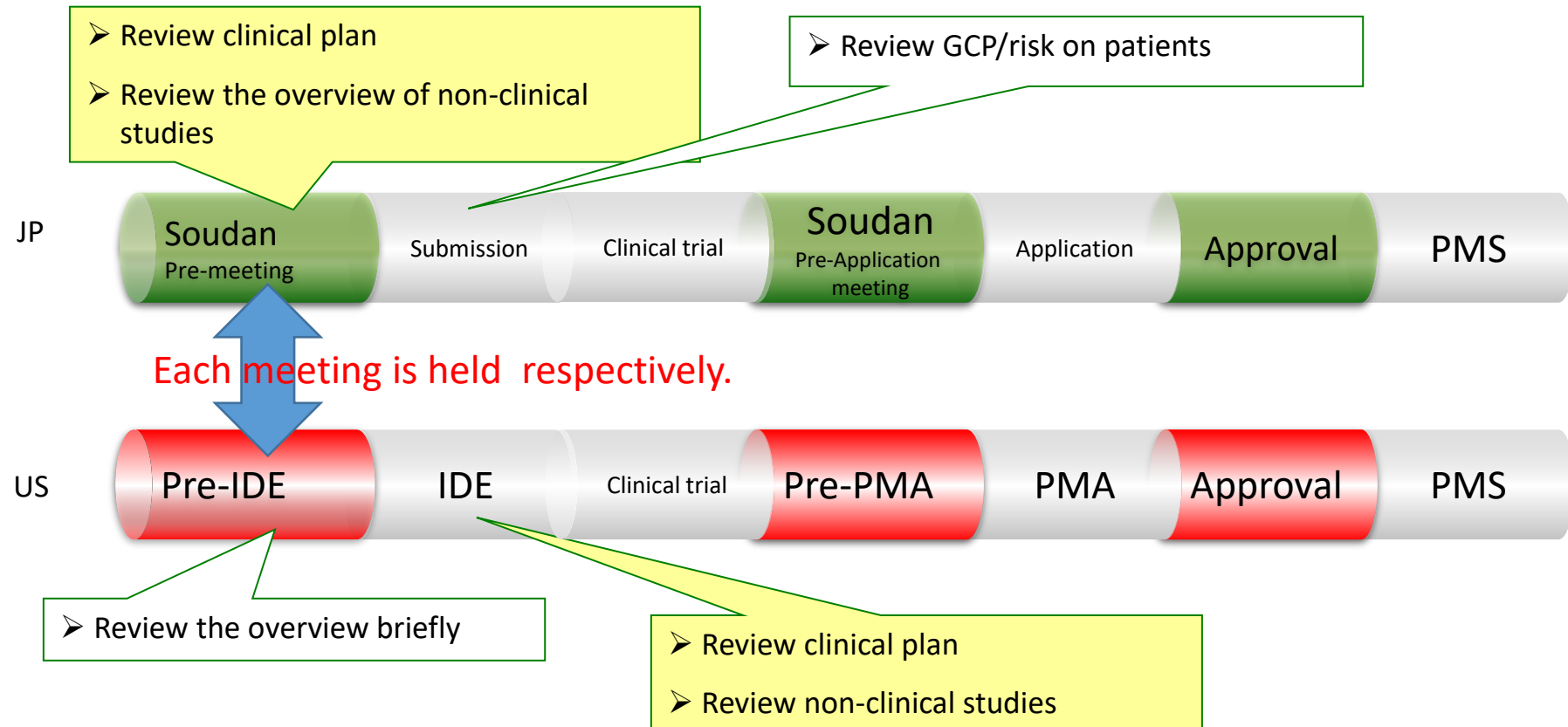
- Multi-center/multi-national, prospective study for SFA disease
 - JP arm: randomized trial comparing PTA
 - US arm: single trial



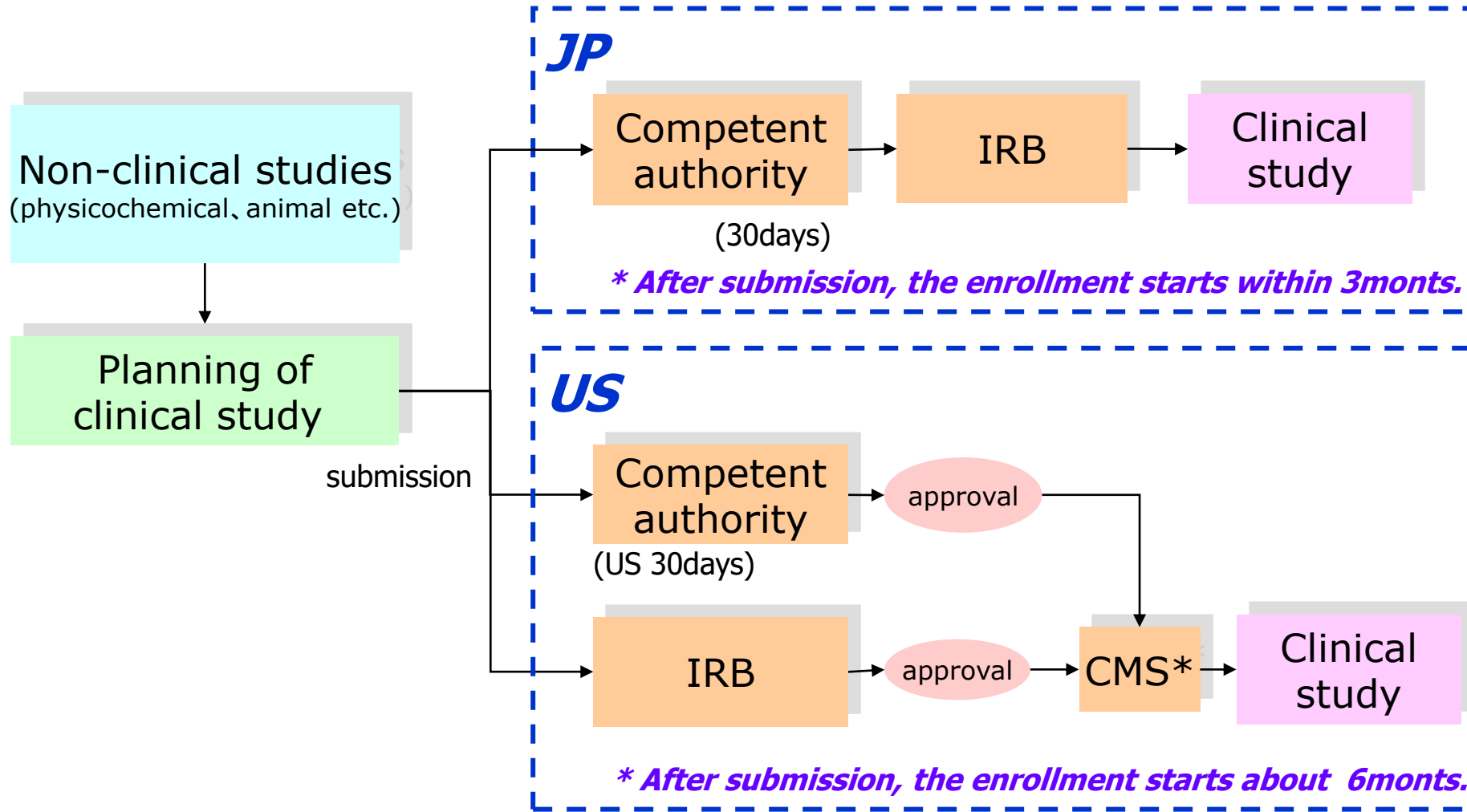
[illegible]

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.

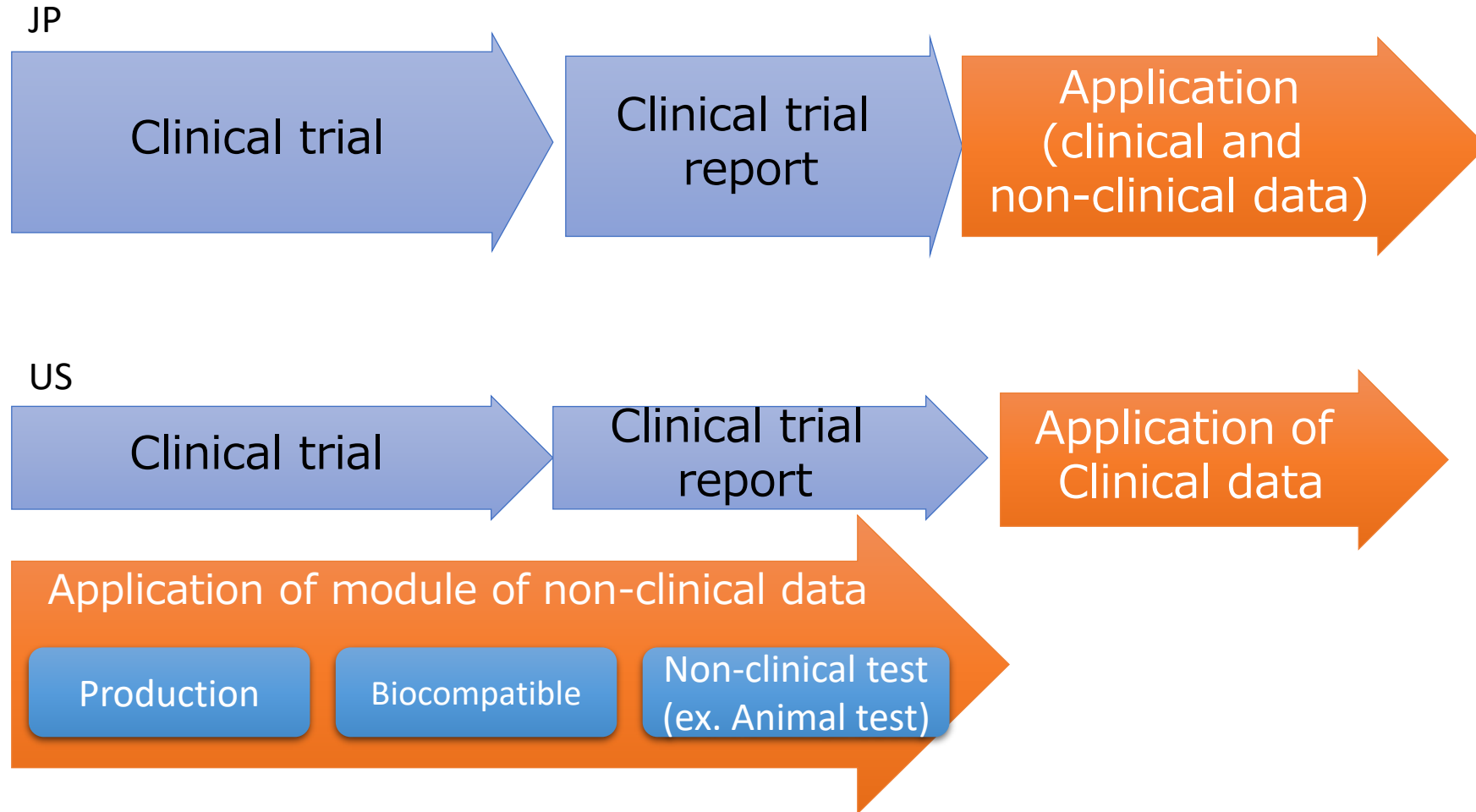


Knowledge: Flowchart of clinical study (2010)



* CMS: Center of Medicare & Medicaid Service

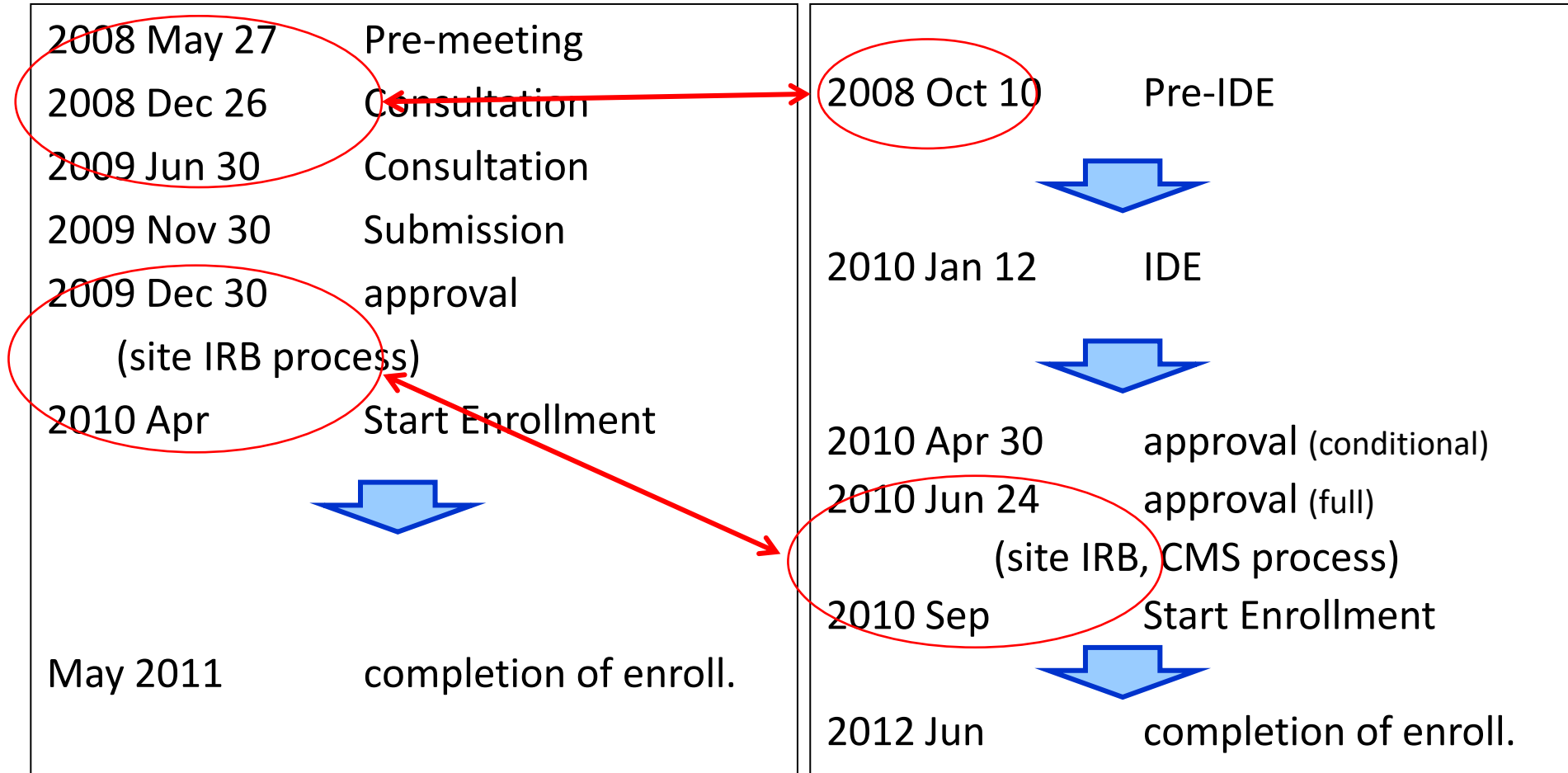
Knowledge: Difference of Review Process (2010)



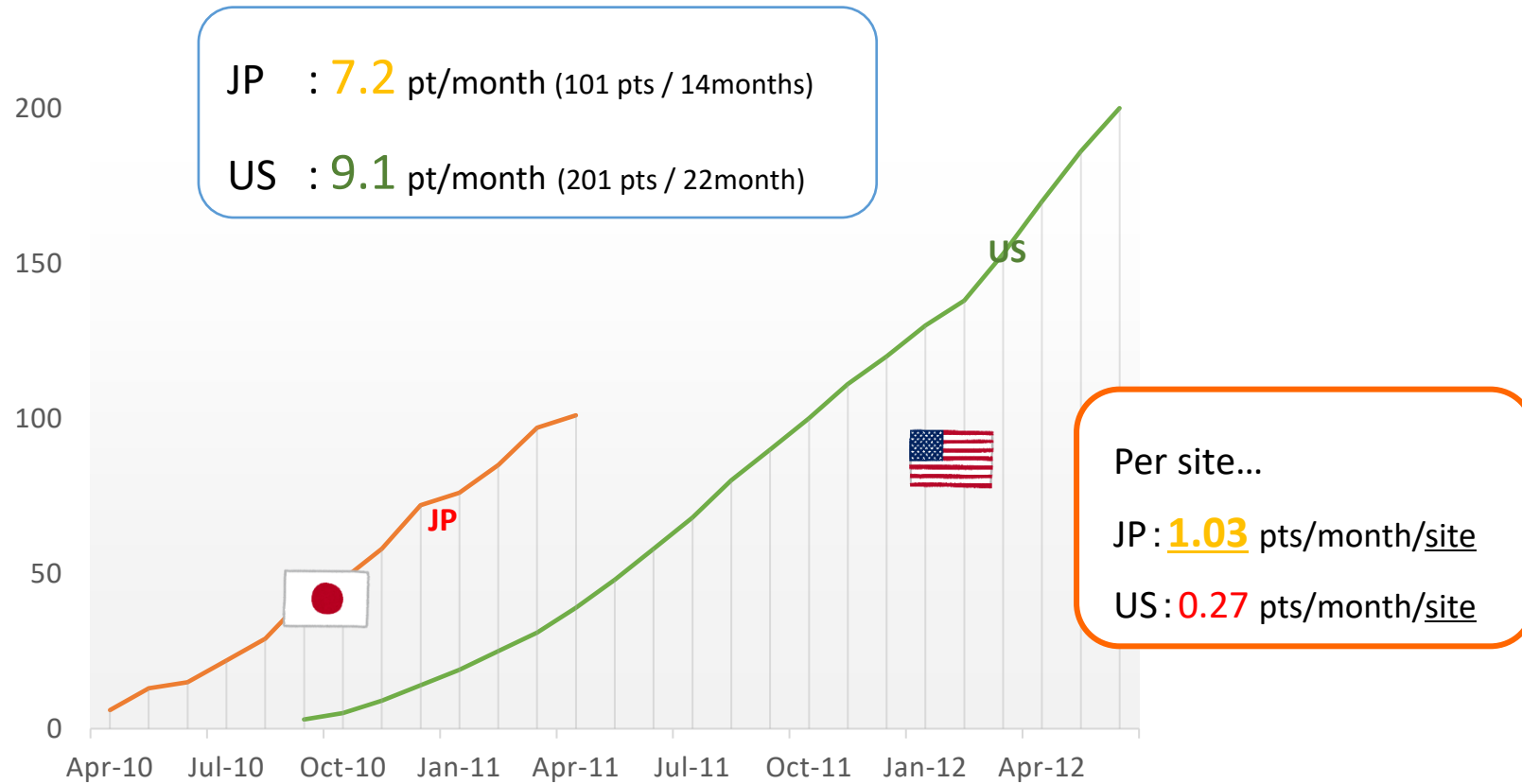
Regulatory timeline b/w JP and US (OSPNEY)

Japan

US



Enrollment speed (OSPREDY)

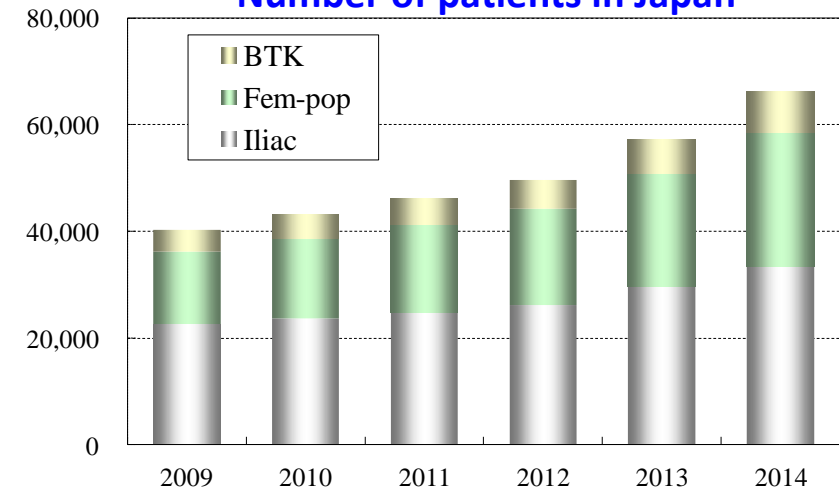


Japan is capable to enroll at high speed and accelerate the global recruiting.

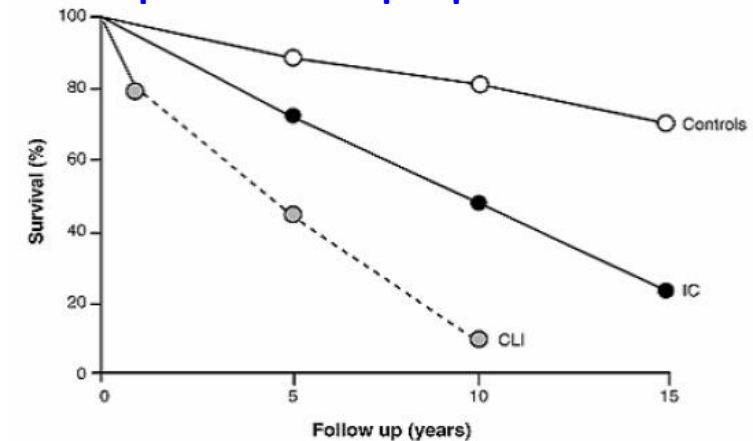
CLI: Critical Limb Ischemia

- 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

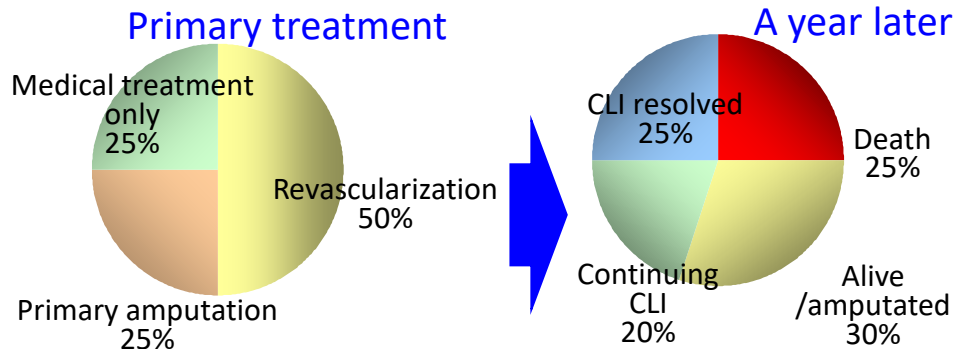
Number of patients in Japan



Survival of patients with peripheral arterial disease



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





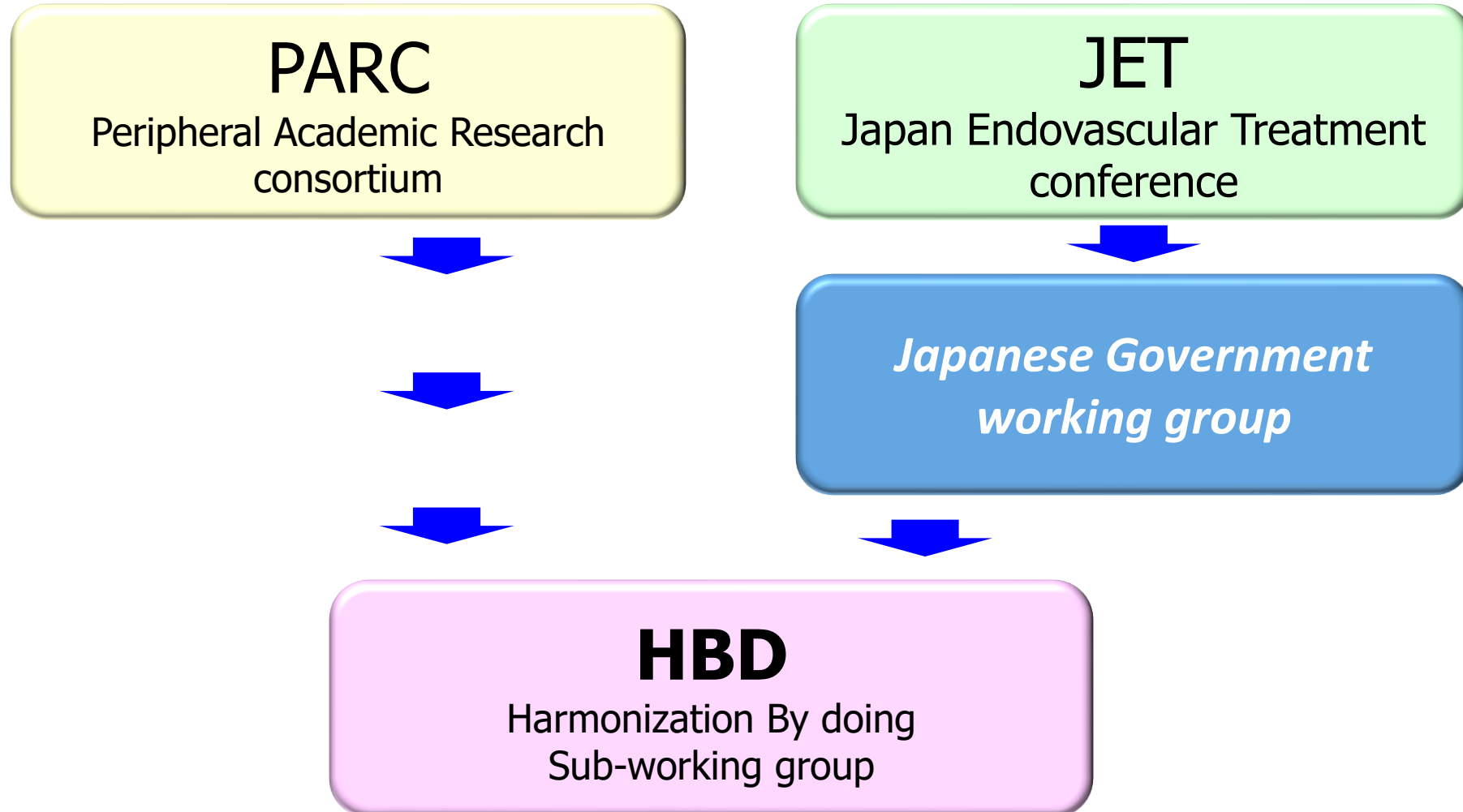
Endovascular Treatment for Infrainguinal Vessels in Patients with Critical Limb Ischemia:

- 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

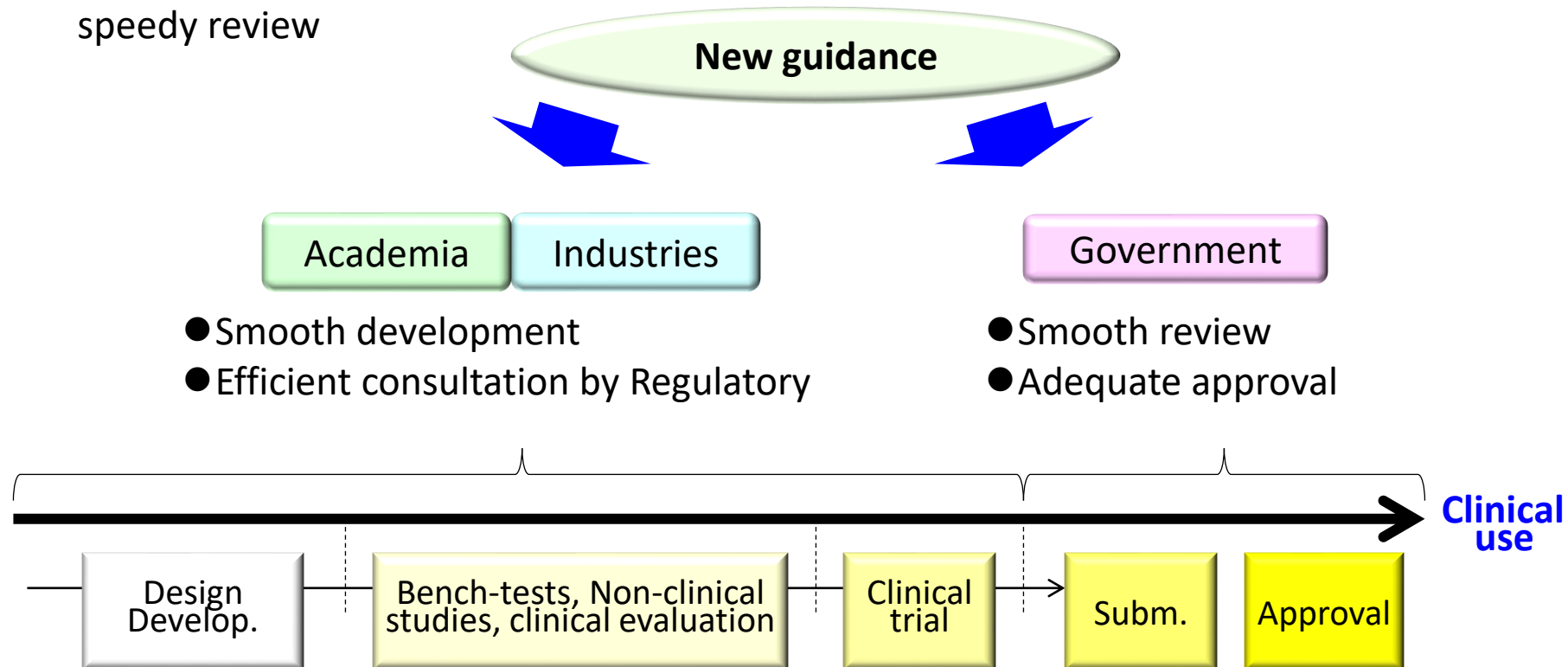
- To determine the definitions for CLI, but NOT protocol
- 4 sub working groups
 - Clinical syndrome
 - Anatomy
 - Acute Procedural Success/Imaging
 - Outcome measurements
- The details were presented as manuscript.

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

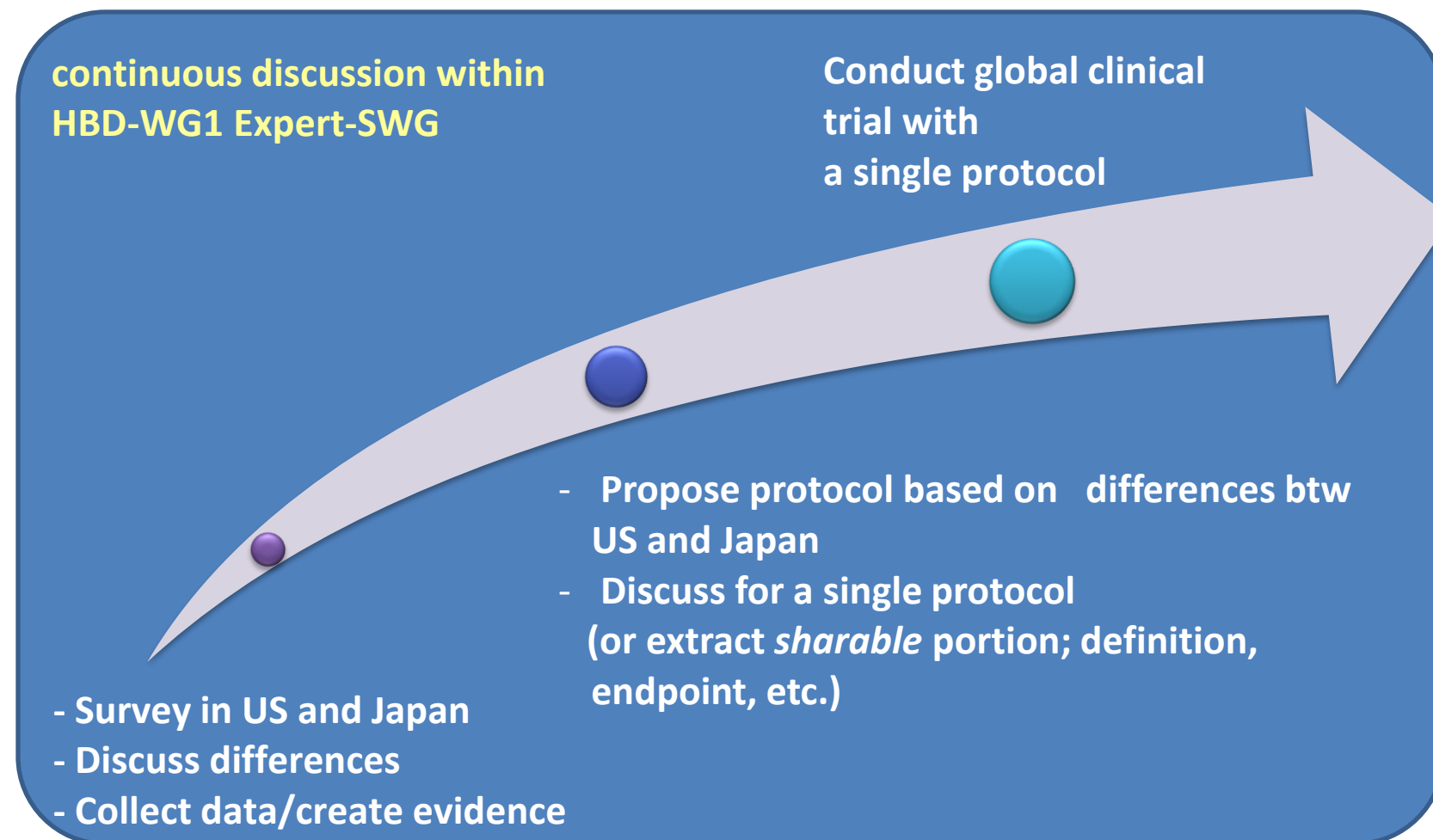
For more than 10 years, the Harmonization by Doing (HBD) program, a joint effort by members from academia, industry and regulators from the United States of America (USA) and Japan, has been working to increase timely regulatory approval for cardiovascular devices through the development of practical 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

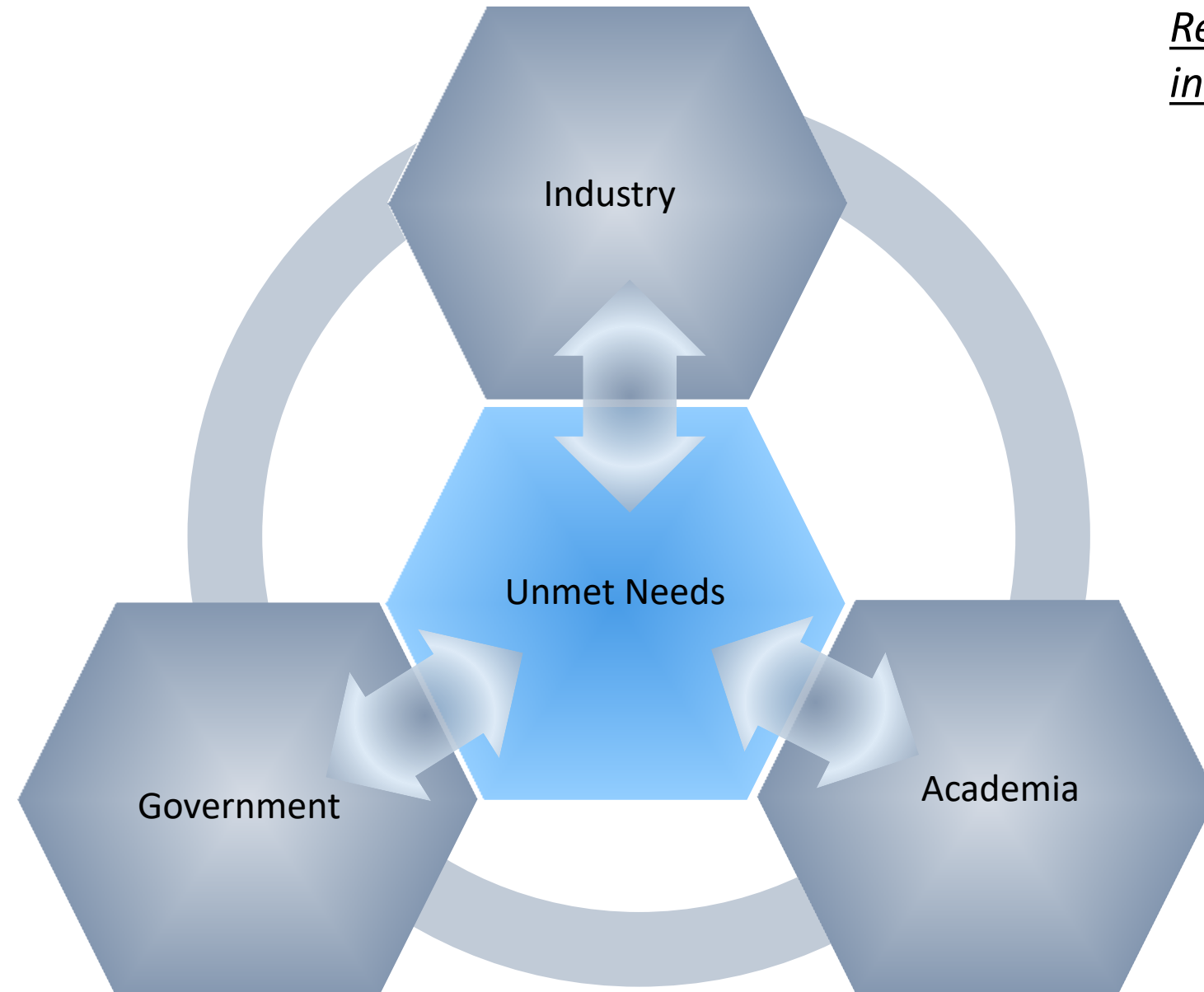
Moving towards Global Clinical Trials



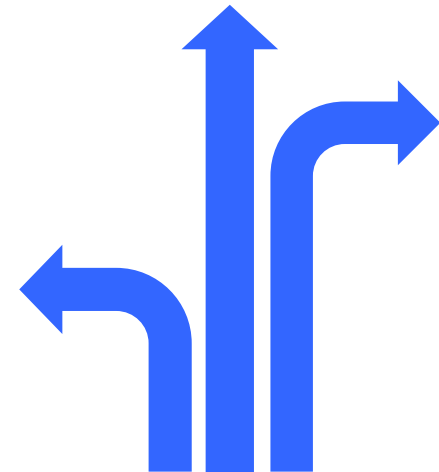
Regulatory Science based Approach

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

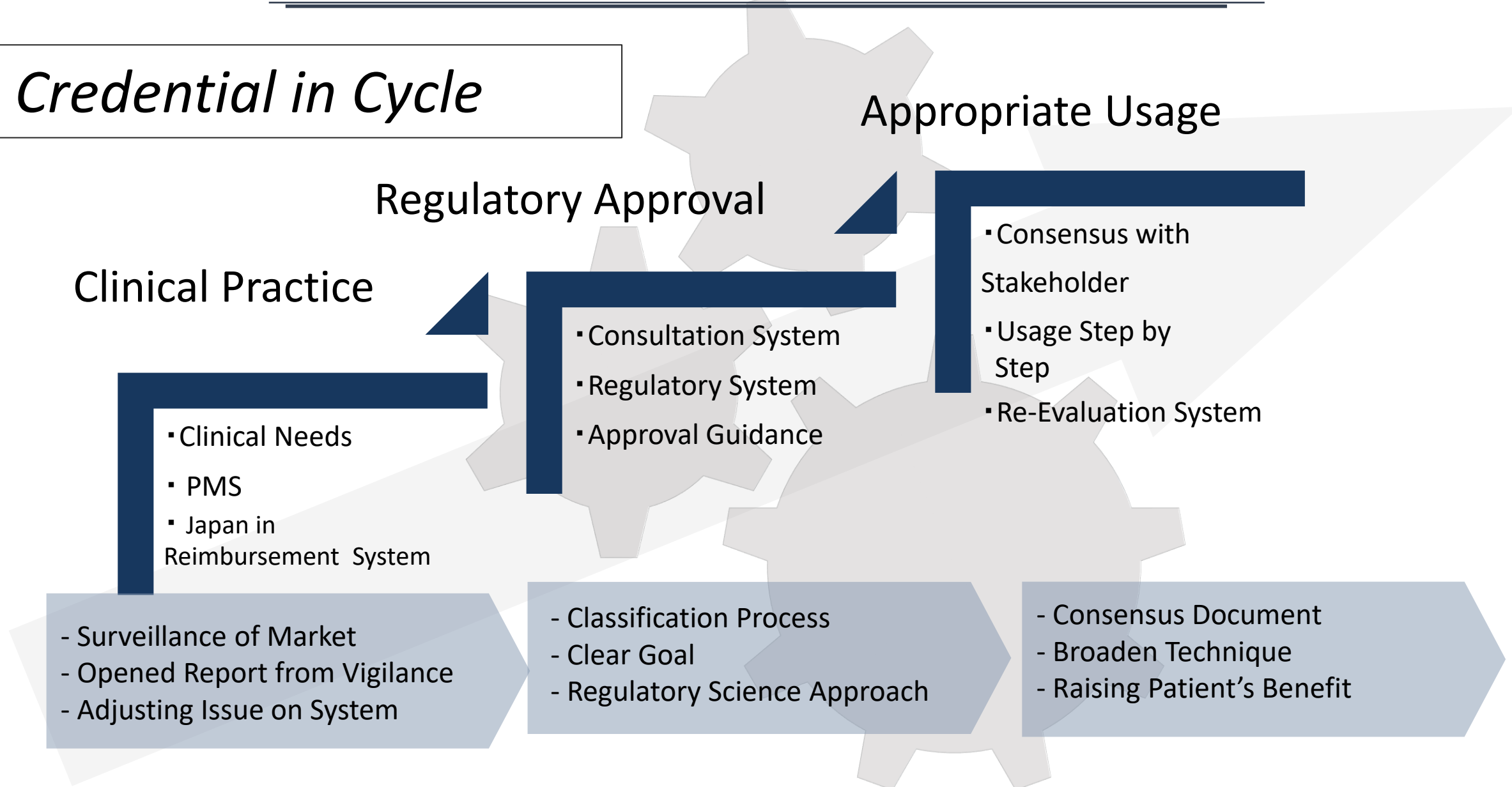


Assessment & Judgement

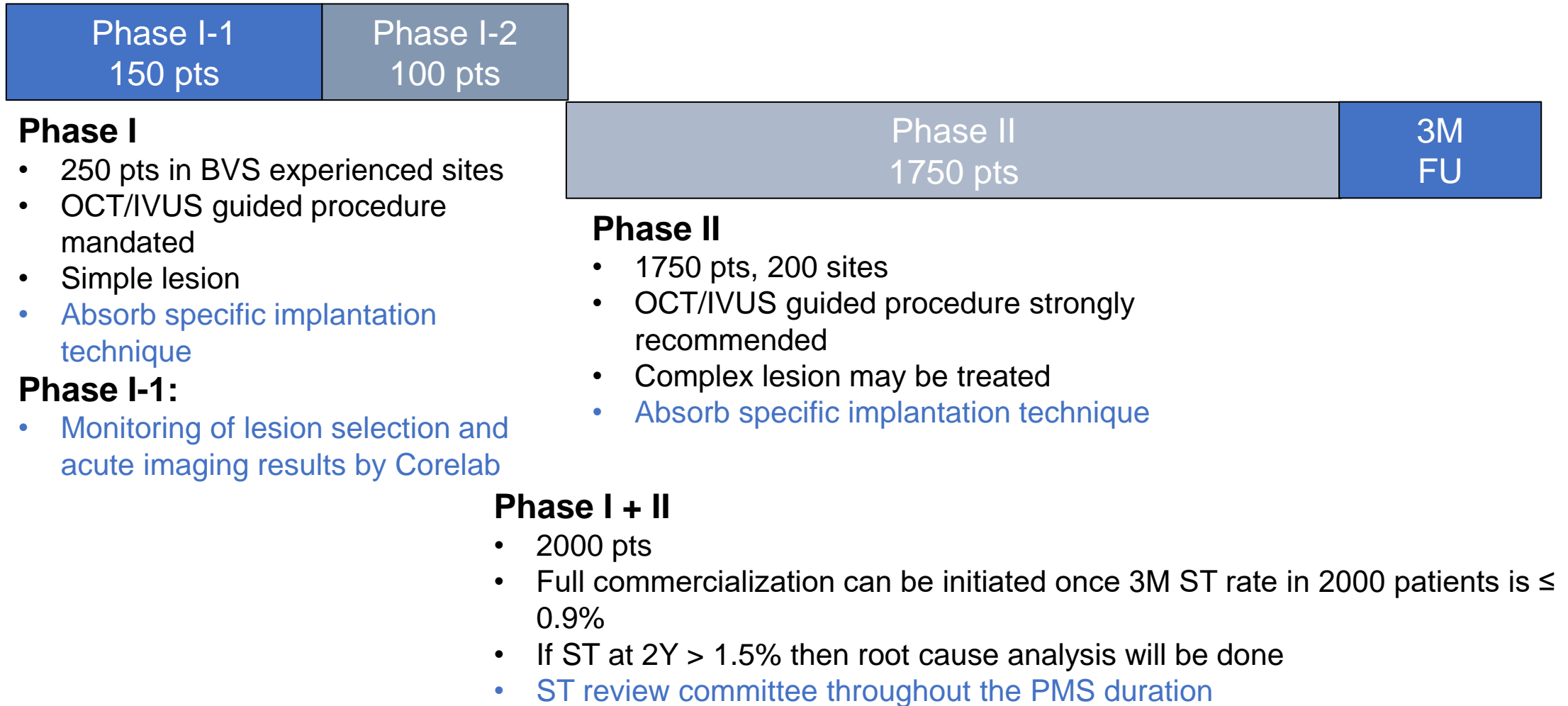


Current Medical Health Environment

Credential in Cycle



ABSORB GT1 Japan PMS Design



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 12. Forest plot of relative

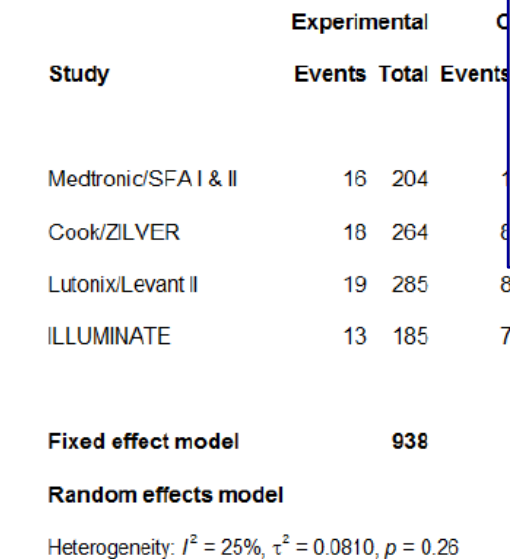


Figure 13. Forest plot of relative risk for the

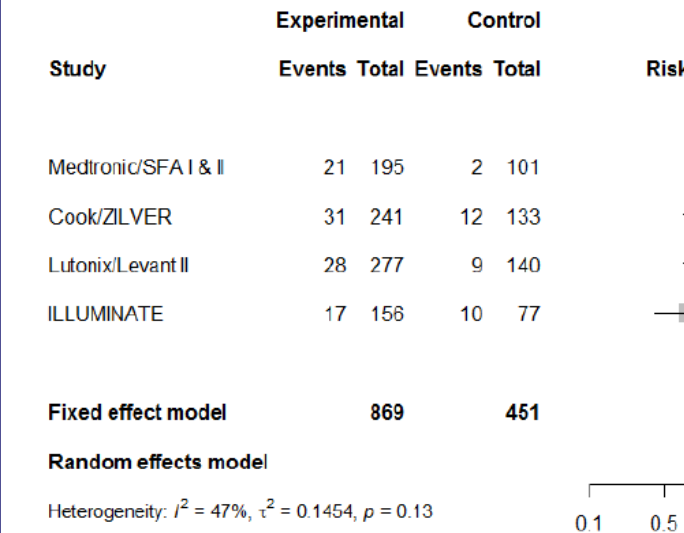
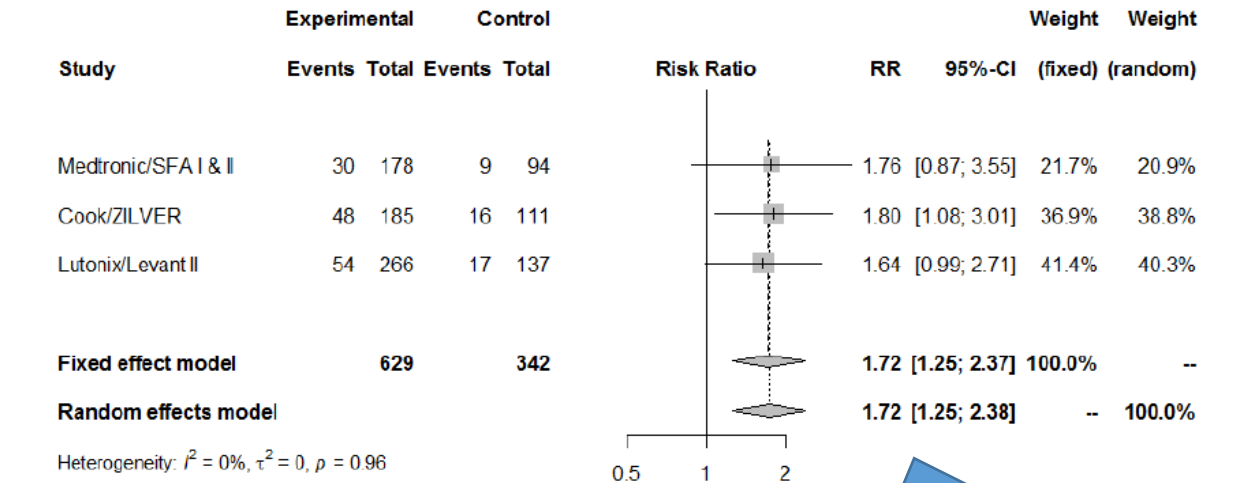
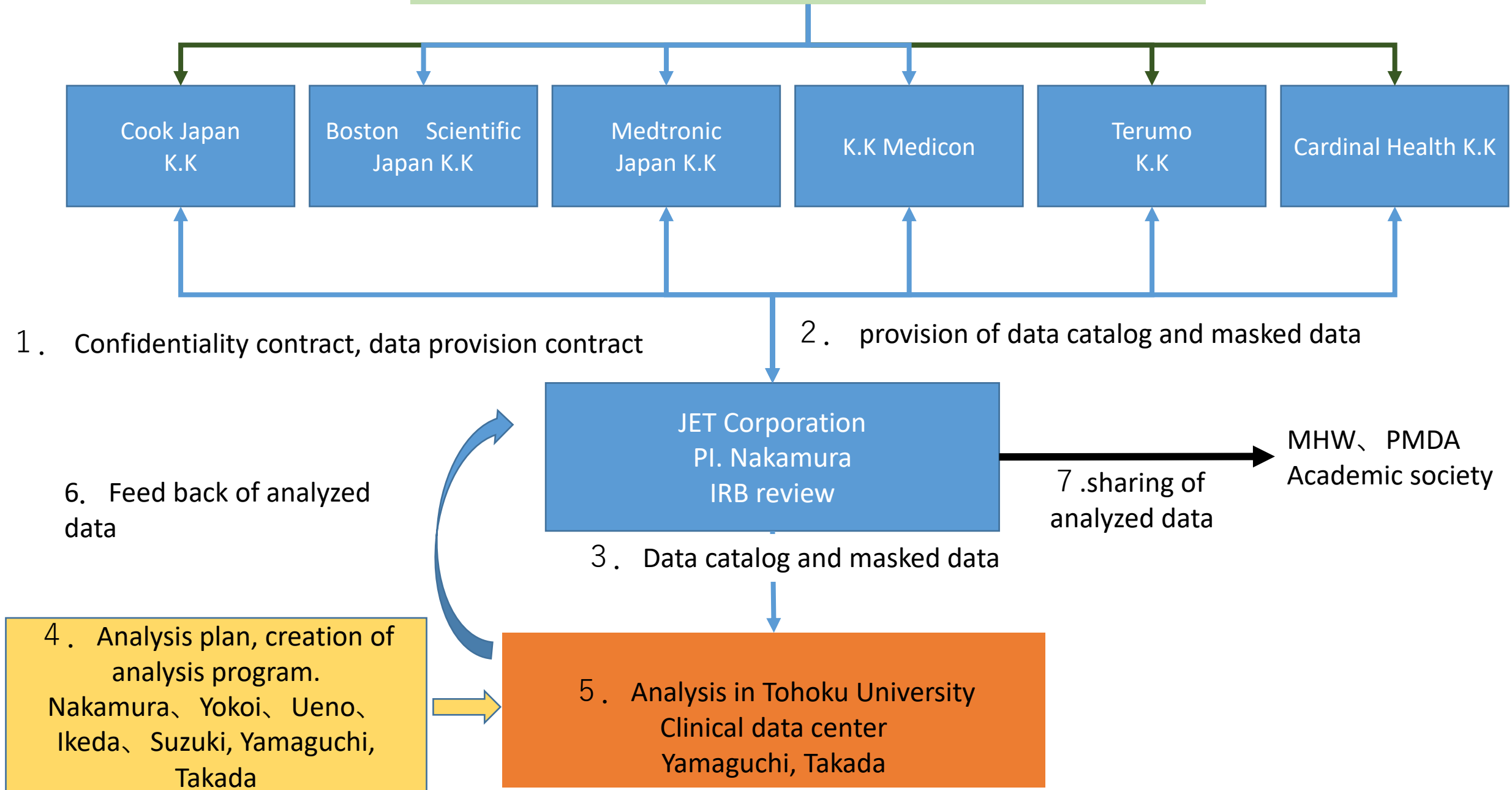
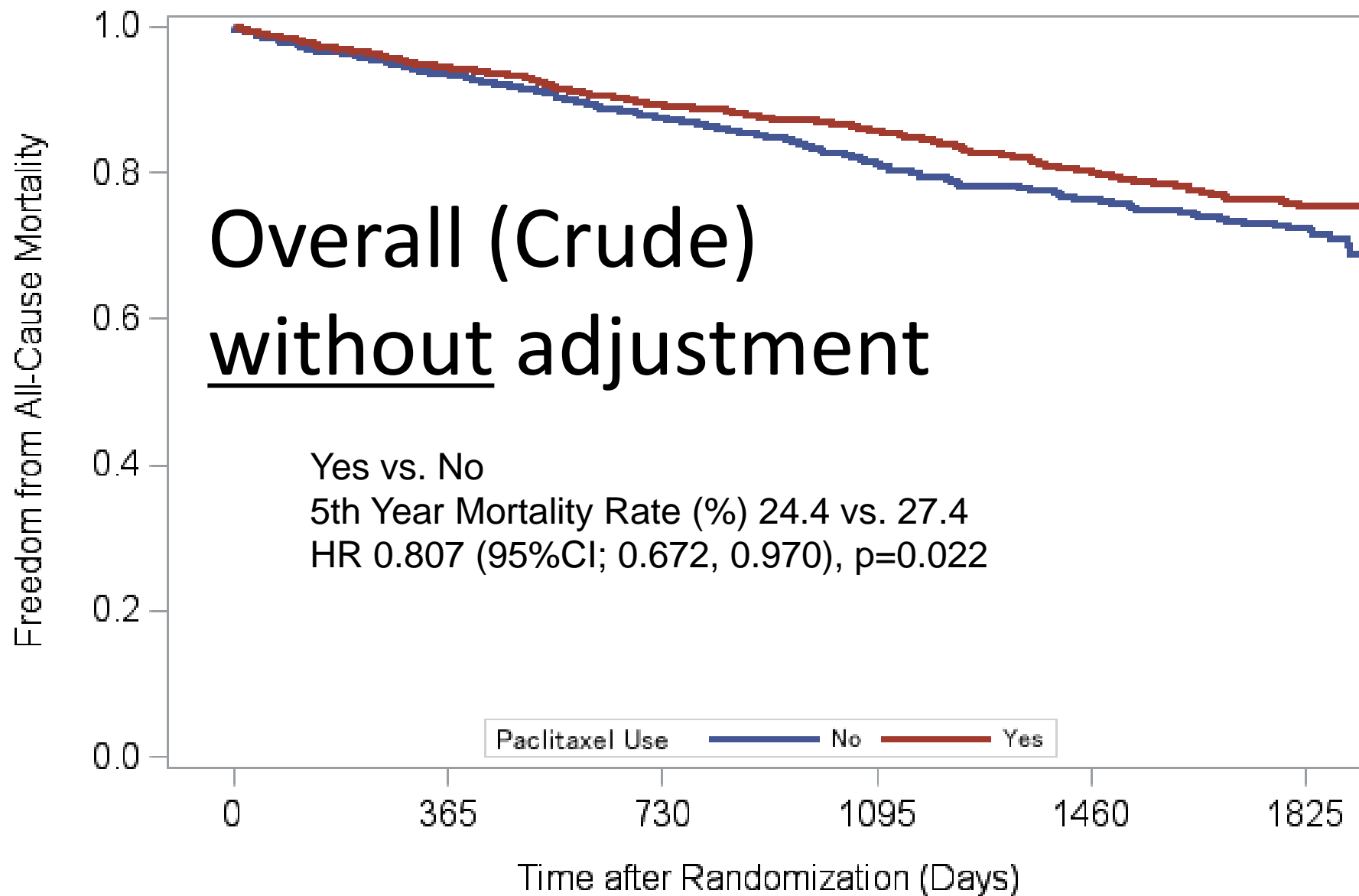


Figure 14. Forest plot of relative risk for the AT population based on 5-year data



Request of cooperation from MHW/PMDA





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います。

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 1 2 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**

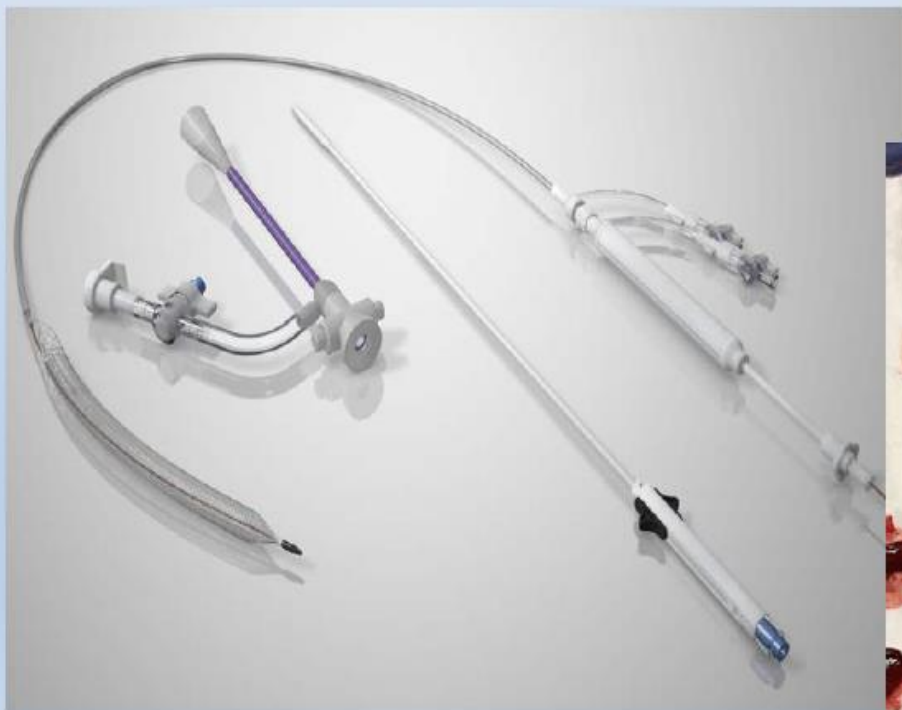
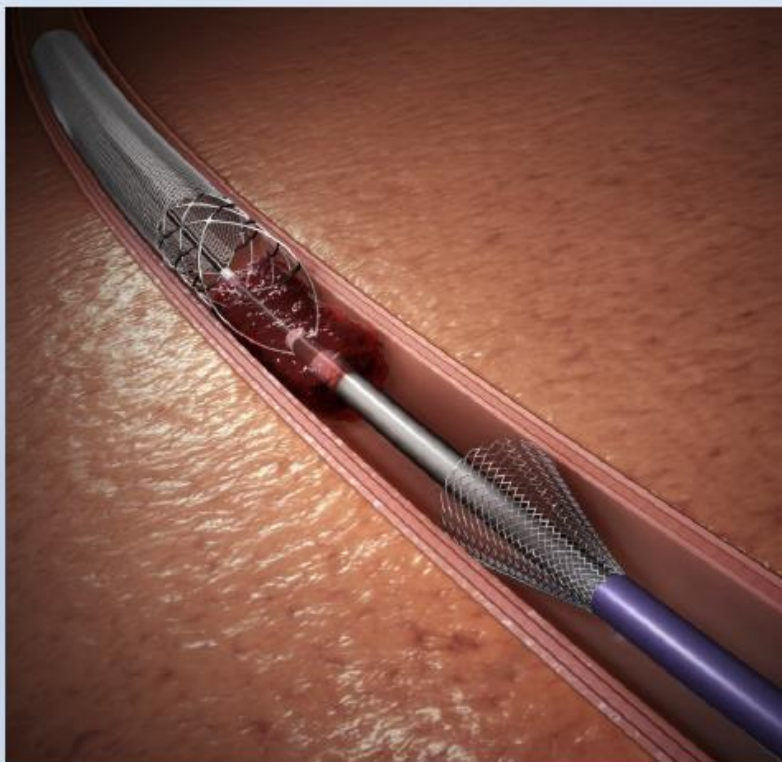
Industry-government-academia initiatives

- 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

血栓溶解療法が必要ない 新しい血栓除去デバイス

Approval of dedicated thrombus
removal device



CVIT2023

過去最高の7000人の参加
脈博へは5000人を超える市民の参加

[ホーム](#)

[開催概要](#)

[会長挨拶](#)

[次期大会会長挨拶](#)

[Faculty](#)

[プログラム](#)

[参加登録](#)

[オンデマンド配信のご案内](#)

[各種ご案内\(参加者・座長・演者\)](#)

[会場アクセス](#)

[English](#)

[Q](#)



第31回日本心血管インターベンション治療学会学術集会

CVIT2023

place

福岡 PayPayドーム
ヒルドン福岡シーホーク

date

2023
8.4 FRI 5 SAT 6 SUN

[日本語](#)

[ENGLISH](#)



CVIT2023 大会テーマ

SDGs for Intervention

Illustration by Teppei Kasahara

この作品は「障がい福祉サービス事業所・PICFA」の協力のもと制作しました。

8月4日（金）

PayPayドーム会場

ヒルトン福岡シーホーク会場

ヒルトン福岡シーホーク
CVIT JAPAN Live 2023

▼ 特設会場

▼ 第1会場
CCS/川崎病/スレンダー

▼ 第2会場
RDN

▼ 第3会場
ACS

▼ 第4会場
Coronary CT

▼ 第5会場
CCS/病理/Registry

▼ 第6会場
シャント/CTEPH/Aorta
Robotic/Radiation Safety

▼ 第7会場
Town Hall Meeting

▼ 第8会場
OMT

▼ 第9会場
Medical Staff 1

▼ 第10会場
PAD

▼ 第11会場
DCB

▼ 第12会場
LIVE CTO

▼ 第13会場
LIVE Bifurcation/Calcification

▼ 第14会場
LIVE SHD

▼ 第15会場
Asia-Pacific

▼ 第16会場
Imaging Physiology


▼ 第17会場
CTO

▼ 第18会場
Heart Failure

▼ 第19会場
Venous



Room 7 Town Hall Meeting

- + 8:30-9:30 Towards SDGs of safety measures and efficiency of clinical trials
 - + 9:30-10:30 SDGs of medical device development - Japanese Style
 - + 10:30-11:30 Development of new CLTI devices
 - + 11:45-12:15 Introduction to HBD
 - + 12:15-13:15 Developing SDGs for digital therapeutic applications - A clinical perspective -
 - + 13:20-14:30 Creating a sustainable RWD utilization infrastructure for indication expansion - Perspectives from industry, government, and academia-
 - + 15:30~16:30 CB 4
 - + 16:40-17:30 Building a foundation for sustainable post-market RWD
 - + 17:30-18:30 Medical device development and SDGs for collaborating with industry, government and academia
- 

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.

