

いては、諸外国と同様に、薬事承認の判断とは別立てで第三者機関による臨床試験成績のリアルタイムな評価に基づく保険償還可否判断をする世界へと生まれ変わる時期であることを強調して稿を終わりたい<sup>9)10)</sup>。

## 文 献

- 1) 津谷喜一郎, 清水直容・編. 医薬品適応外使用のエビデンス. 東京: デジタルプレス; 1999.
- 2) 猿田亨男, 川合眞一, 新 博次, ほか. 医薬品の必須適応拡大についての専門医の見解—日本臨床薬理学会拡大学術委員会による調査—. 臨床薬理 1997; 28: 729-41.
- 3) 厚生科学研究費 厚生科学研究オーファンドラッグ開発研究事業「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」班(主任研究者: 津谷喜一郎), 平成9年度研究報告書. 1998.
- 4) 津谷喜一郎. 医薬品の適応外使用—20世紀のエビデンス—. 東京: ライフサイエンス出版; 2004.
- 5) 藤原康弘. 2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について—適応外使用とブリッジング試験を巡って—(第9回新薬審査部門定期説明会). 医薬品研究 2001; 32: 639-51.
- 6) 平成22年2月8日 第1回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 参考資料5-2. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9s.pdf>.
- 7) 藤原康弘. 抗がん剤の適応拡大—適応外使用通知及び抗がん剤併用療法に関する検討会について. 臨床医 2005; 31: 1272-5.
- 8) 厚生労働省. 抗がん剤併用療法に関する報告書について. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html>.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「国内未承認医薬品に関する調査研究」班(主任研究者: 黒川 清), 平成15年度総括・分担研究報告書. 2004.
- 10) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「医薬品の適応外使用の適正化に関する調査研究」班(主任研究者: 黒川 清), 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005.
- 11) 稲角嘉彦. 未承認薬使用問題検討会議について. Cancer Frontier 2006; 8: 165-9.
- 12) 厚生労働省. 平成22年度診療報酬改定について. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken12/index.html>.

\* \* \*

## 特別発言：日本における医薬品開発と 国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し私案\*

藤原 康弘\*\*

Key Words : compassionate use, reimbursement, health insurance, drug approval, off label usage

第9回のフォーラム各演者の発表を踏まえ、国民皆保険制度を堅持しつつ、日本の医薬品開発能力がアジアさらには世界をリードできる体制に戻るために、そして国民がドラッグラグという不利益を被らないためには、いかなる社会システムの構築が必要となるかの私案を提示したい。

まず、第I相試験に関連するものとしては、すでに演者が指摘しているように<sup>1)</sup>(図1)、高度医療評価制度においてファースト・イン・マン試験を対象外としている現行規定は改める必要がある。Good manufacturing practice (GMP)対応でモノが製造され、good laboratory practice (GLP)対応の前臨床試験(毒性試験)を経て、ICH-M3<sup>2)</sup>あるいはICH-S9<sup>3)</sup>準拠であれば、高度医療評価制度下でのファースト・イン・マン試験の実施は認めるべきである。それにより、これまでアカデミアで行われてきた品質担保のない数例から10例程度の被験者を対象とするfeasibility trialの質が向上し、ベンチャー企業や大手製薬企業とアカデミアとの臨床開発早期段階でのリスク分担につながると考える。なお、高度医療評価制度下で実施する臨床試験については省令GCP (J-GCP)対応というより英語版ICH-GCP対応とすることで臨床試験の倫理性・科学性の担保を行うべきであろう。また、治験届けとは異なる米国のnon-commercial IND (research INDとも呼ば

れる)<sup>4)</sup>に似た臨床試験の届出制度も創設すべきと考える。

承認後の適応外薬を用いる臨床研究に関連するものとしては、これもすでに演者が指摘しているように<sup>1)</sup>(図2)、術後補助化学療法のような効能・効果などの追加に際して、J-GCP対応の治験や製造販売後臨床試験でなくても、高度医療評価制度下あるいは臨床研究に関する倫理指針<sup>5)</sup>のもとで実施された医師主導臨床試験で、その結果が学術論文となり、世界的に評価の定まった学術雑誌に掲載されれば、当該論文をもって、いわゆる2課長通知<sup>6)</sup>を利用した薬事法承認につながる<sup>7)</sup>ことを厚生労働省は明言すべきである。なお、適応外薬を用いる臨床試験を実施できる医療機関は後述するように限定すべきと考える。一方、社会保険診療報酬支払い基金の審査情報提供委員会による適応外使用の保険償還可能判断のスキームに治験以外の臨床試験結果を反映させる、日本版「コンペンディア制度」<sup>8)9)</sup>を創設すれば、国内既承認薬の適応外使用に伴うドラッグラグ問題(特にがんの領域においては海外においても当該適応の薬事承認がないことが多いため、実際にはインシュアランス・ギャップ(ラグ)とでも呼ぶべき問題)は大幅に改善される。ただし、コンペンディア制度の導入には、医薬品副作用被害救済制度 (<http://www.pmda.go.jp/>)

\* Personal proposal for fundamental reform in the relationship between drug development and universal health insurance system in Japan.

\*\* Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

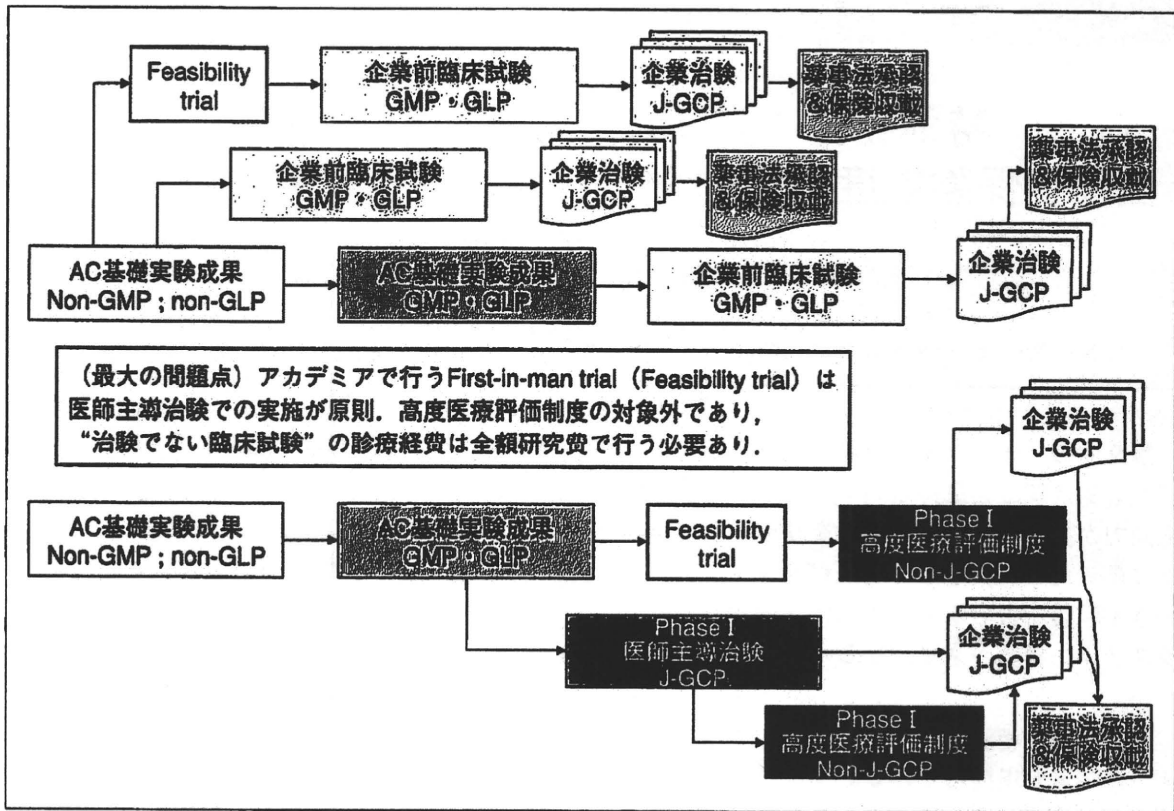


図1 アカデミア発の基礎研究から承認まで

GCP : good clinical practice, GLP : good laboratory practice, GMP : good manufacturing practice (文献より改変)

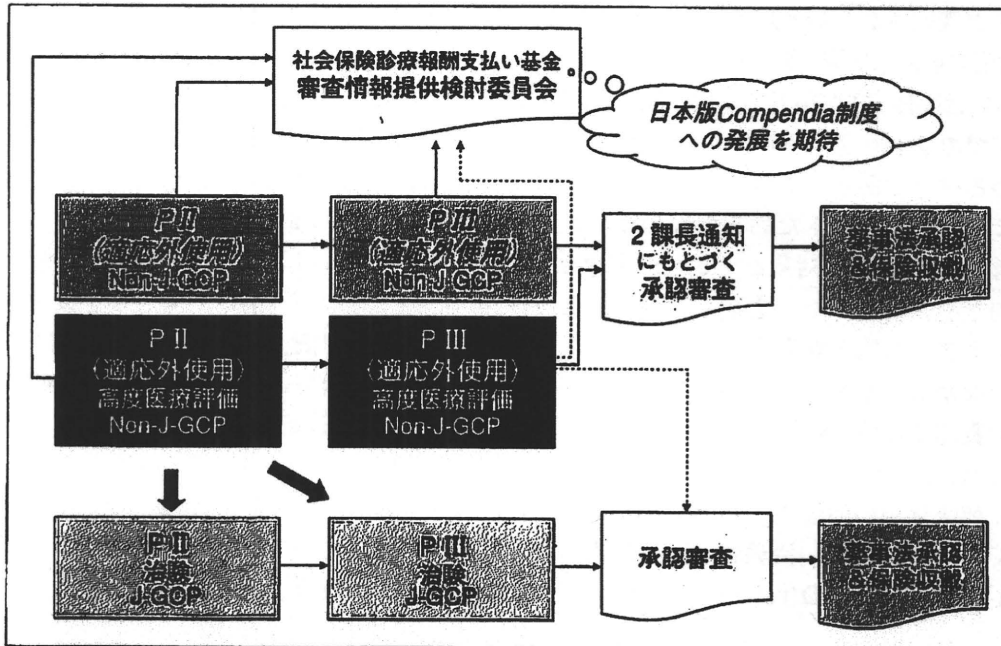


図2 アカデミア発の臨床試験成果の診療への利用；適応使用問題の解消に有効

(文献より改変)

kenkouhigai/help.html)において内外のエビデンスに基づく適正使用であれば適応外使用であっ

ても救済制度の対象になると医薬品医療機器総合機構(PMDA)が明言する必要がある。なお、

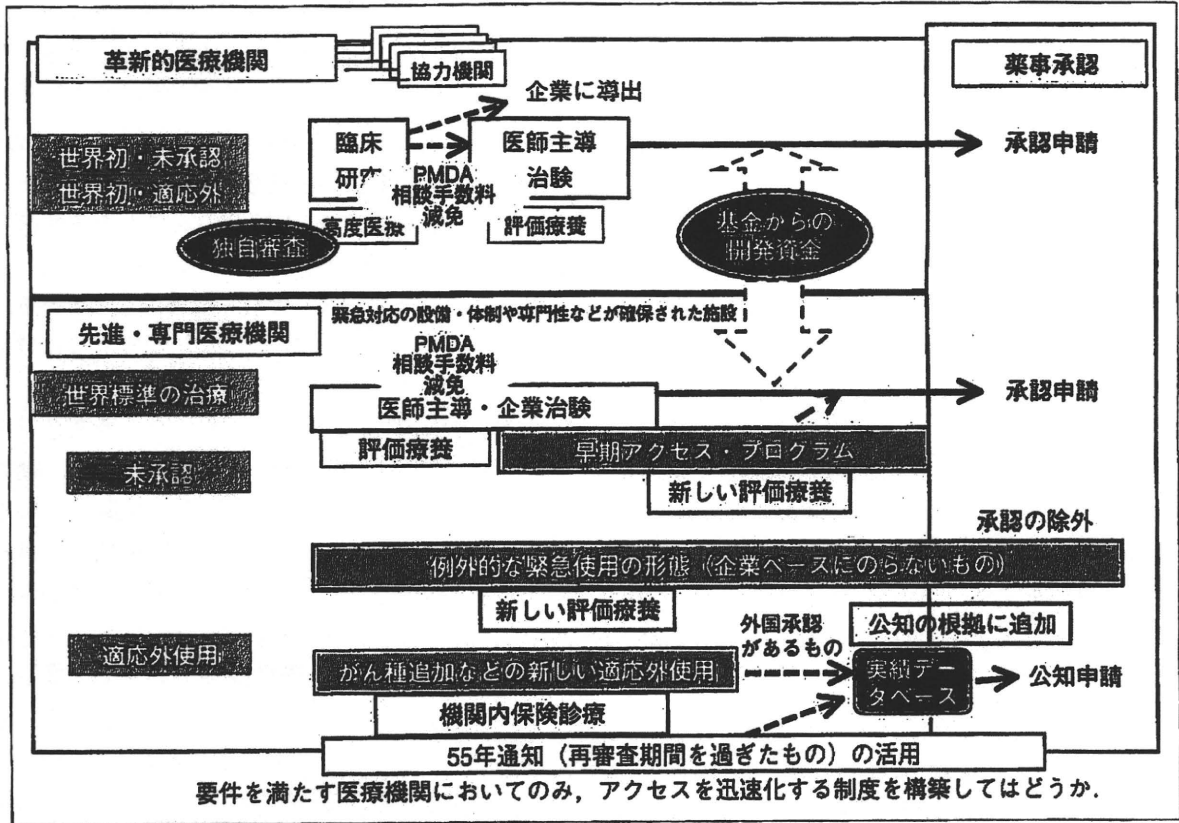


図3 イノベーションから承認まで(将来像)

第177回中央社会保険医療協議会総会(2010年8月25日)における議論によると、薬事法上未承認の適応であっても、疾病の治療上、医学的に妥当な形で薬剤が使用されている場合には救済の対象となる場合がある旨の説明が厚労省からなされている (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000qb1d.html>). とはいえ、医薬品副作用被害救済制度ではそもそも抗がん剤や免疫抑制剤が対象外となっていることから、これらを除外している現行規定を改め、すべての薬剤を救済制度の対象とすることも望まれる。さらに、審査情報提供委員会ではなく、日本医学会加盟の学会にエビデンス評価を委託して適応外使用の保険償還可否判断をさせる方がいいようにも思える。

なお、臨床研究において発生する重篤な健康被害をカバーしてくれる医師向け補償保険商品が抗がん剤や免疫抑制剤を対象に含めるよう損害保険会社に働きかけるか、フランスの国立医療事故補償公社(ONIAM; オニアム)のように国が主体的に臨床研究に関する補償への対応をし

てくれる仕組みをわが国に創設するかは、今後、さらなる議論が必要である。

将来、日本のライフサイエンスの発展と国民の健康を自国発の技術や医薬品で守っていくためには、臨床研究・臨床開発を巡る社会制度の抜本的な見直しが必要である。その基本は、イノベティブな医療は科学性・倫理性の担保された臨床試験を経なければ世界に広まらないという認識を持つこと、ならびに、イノベティブな医療の提供や高度な臨床研究の実施は限定した医療機関でのみ可能にすることである。当該医療機関は全国で数施設程度の革新的医療機関と都道府県に数施設程度の先進・専門医療機関に分けて以下に述べる制度を運用することを提言したい(図3)。

世界標準の治療については、いわゆる55年通知<sup>10)</sup>を利用すればどんな医療機関であっても実施は可能である。しかし、55年通知は再審査期間を終えた医薬品にしか適用されないので、先進・専門医療機関においては、再審査期間内の医薬



品であっても、日本では適応外使用だが、世界標準の治療である場合には機関内限定で保険診療を可能にするとよいと考える。この仕組みで得られた診療データは、1か所のデータベースに集積し、相当数の症例が得られた段階で、先述の2課長通知によって公知申請を企業に求め、薬事法上の承認取得まで移行することが望ましい。治験が終了し承認の得られるまでの審査期間中には、欧米で広く利用されているexpanded access program (EAP) (米国ではtreatment INDと呼ばれる)<sup>4)</sup>の日本版「早期アクセス・プログラム」を導入することで、患者の有望な医薬品へのアクセス機会を前倒しで確保する仕組み創設も重要である。その際、2005年1月に、当時の混合診療問題を巡る議論を受けて設置された厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議とともに創設された「追加的治験」、「安全性確認試験」の仕組みが<sup>5)</sup>、ほとんど機能しないまま終焉を迎えた二の舞を踏まない制度設計が重要である。さらに、現在、「仏作って魂入れず」状態になっている医師主導治験制度についても十分な公的研究資金(1件あたり年間1~2億円程度)を投入できるように厚生科学研究費や文部科学研究費の運用を変更するとともに、研究者向けのPMDAの相談手数料の減免措置も実現する必要があるだろう。

医療全体のセーフティーネットとしての例外的な緊急使用[海外ではコンパッション・ユース(CU)制度と呼ばれていることが多い(米国ではemergency use IND)<sup>4)</sup>]の制度導入が非常に重要である。ただし、CUはドラッグラグの解決策というより、臨床試験に参加することで種々の医薬品へのアクセスを保証することが原則<sup>12)</sup>で、臨床試験の症例選択基準から外れるような患者に、本人の自己責任のもとで医薬品を提供する制度であること<sup>13)14)</sup>がよく理解されていないので、制度導入にあたって、国民への周知が必要である。

一方、治験の実施、製造販売承認、保険償還がなじまない稀少疾患[厚生労働省のオーファン疾患の定義よりも少ない患者数(年間患者数1,000人以下?)の疾患を想定]を巡る海外既承認治療薬については、患者が個人輸入してクリニック

や医療機関で個別に投与してもらう現行の仕組みを改め、CU制度のもとで国の管理下で輸入した医薬品を、限定した医療機関で一定のプロトコルに基づいて投与することが望ましいと思う。フランスで長い歴史を持つATU<sup>13)</sup>のイメージである。このようなCU制度の対象となる医薬品は薬事法の承認・健康保険下での保険診療での使用というスキームにはなじまないものであり、承認の対象外として扱うべきものであると考える。

革新的医療機関は世界のどこでも承認されていない未承認物質や世界初の適応外効能・効果あるいは用法・用量に関する臨床試験・治験を推進する機関としたい。革新的医療機関で実施する高度医療評価制度下での臨床試験は高度医療評価会議・先進医療評価会議での審査を免除され、機関の倫理審査委員会での審査・承認だけで高度医療評価制度・先進医療制度下での試験実施をできるようにすべきである(独自審査)。また、革新的医療機関はいわゆるacademic CROとして医師主導治験の治験調整事務局機能や複数の生物統計家を擁し、データセンター機能も充実したものである必要があり、米国NIHのClinical and Translational Science Awards (CTSA) (<http://www.ctsaweb.org/>)研究助成対象機関<sup>15)</sup>に並ぶ能力が必要とされると考える。

これらの新しい枠組みを整備していく過程で忘れてはならないことは、現在の逼迫する国の財政状況のもと、国民皆保険制度を維持しつつ臨床試験、CU制度、適応外使用薬を使う診療をうまく実現する仕組みを作り上げることだと思う。薬事承認をつかさどる組織とは別の、英国National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)のような組織が保険償還の可否判断を臨床試験結果を踏まえた費用対効果分析、言い換えれば、高額な薬剤費に見合う臨床的な意義が臨床試験結果で裏づけられているのか否かの分析を行いつつ、一方で、NICE評価で保険償還不可とされた抗がん剤の薬剤費を国の設立した基金[Cancer Drugs Fund; 年間約2億ポンド(260億円)]が面倒をみるような英国型の体制にすることも一案ではある<sup>16)</sup>。しかし、筆者は消費税を欧米並の税率に上げて社会保障目的税化す

ることで医療財源を確保することに加え、EAPやCUのような診療に近い形態で使われる薬剤の薬剤費、臨床試験・医師主導治験における薬剤費、さらには研究的診療経費(画像診断費用など)などを企業や国民からの寄附で設置する開発基金でフォローする方策も考えるべきときであるように思う。

診療に係るエビデンスの成熟は、臨床研究から保険診療となるまでシームレスに徐々に進んでいくものであり、日本のように薬事承認を境に研究と診療が途切れている社会ではなく、研究費のみで実施する臨床試験にはじまり、健康保険からの支払いと患者自己負担割合を徐々に増やしていく access with evidence generation [AEG; access with evidence development (AED) と称される場合もある] という概念で医療の進歩を支えようという考え方<sup>17)</sup>が、今、世界共通の認識になりつつあることを紹介して稿を終えたい。

#### 文 献

- 1) 藤原康弘. 高度医療評価制度. 腫瘍内科 2010 ; 5 : 419-25.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 薬食審査発0219第4号(2010年2月19日). Availale from : URL : [http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5\\_m3r2\\_10\\_02\\_19.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf).
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて. 薬食審査発0604第1号(2010年6月4日). Availale from : URL : [http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9\\_10\\_6\\_4.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf).
- 4) 米国のIND (investigational new drug) 制度の概要を説明するFDAのサイト [cited 2010 Dec 4]. Availale from : URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm>.
- 5) 山下紀子, 藤原康弘. 臨床研究に関する倫理指針. 日病薬誌 2010 ; 46 : 343-346.
- 6) 厚生省健康政策局研究開発振興課, 厚生省医薬安全局審査管理課. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 研第4号 医薬審第104号(1999年2月1日). Availale from : URL : <http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1999/990201/990201a.pdf>.
- 7) 藤原康弘. 2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について—適応外使用とブリッジング試験を巡って—(第9回新薬審査部門定期説明会). 医薬品研究 2001 ; 32 : 639-51.
- 8) 藤原康弘. 抗がん剤の適応拡大—適応外使用通知及び抗がん剤併用療法に関する検討会について. 臨床医 2005 ; 31 : 1272-5.
- 9) Sox HC. Evaluating off-label uses of anticancer drugs : time for a change. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 353-4.
- 10) 厚生省保険局(社会保険診療報酬支払基金理事長あて). 保険診療における医薬品の取扱いについて. 保発第51号(1980年9月3日). 2003 [cited 2010 Dec 4]. Availale from : URL : <http://square.umin.ac.jp/massie-tmd/chiken.html>.
- 11) 稲角嘉彦. 未承認薬使用問題検討会議について. Cancer Frontier 2006 ; 8 : 165-9.
- 12) EUのガイドライン(2007年7月19日). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004. 2007.
- 13) 藤原康弘. 第一回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム イントロダクション「フォーラムの目指すところ: 未承認薬へのアクセスを例に」. 癌と化学療法 2007 ; 34 : 281-3.
- 14) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 未承認薬のコンパッションエート使用. 薬理と治療 2010 ; 38 : 109-50.
- 15) Zerhouni EA. Translational and clinical science—time for a new vision. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1621-3.
- 16) 英国厚生省(Department of Health)プレスリリース. 2010 Oct 27 [cited 2010 Dec 4]. Availale from : URL : [http://www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleases/DH\\_120941](http://www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleases/DH_120941).
- 17) Carbonneil C, Quentinand F, Lee-Robin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. Int J Technol As-

sess Health Care 2009 ; 25 Suppl 2 : 56-67.

<Abstract>

**Personal proposal for fundamental reform in the relationship between drug development and the universal health insurance system in Japan.**

by

Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.

from

Department of Breast and Medical Oncology,  
National Cancer Center Hospital, Tokyo, JAPAN

In light of the presentations at the 9th forum, I would like to present my personal opinion about the establishment of a social system in Japan that would successfully merge drug development and universal health insurance coverage. With this system, drug development in Japan will again be able to lead the world including Asia while maintaining the current insurance system. Further, Japanese people would not suffer the disadvantage of drug lag.

\* \* \*

千葉大学, 京都大学(医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学), 慶應義塾大学 共同シンポジウム

## 治験と臨床研究の統一は可能か

— 臨床試験の科学性と倫理性の向上, 新たな制度と環境を求めて —  
シンポジウム

臨床医からの提言：国民皆保険制度下での治験, 高度医療評価  
制度と従来型医師主導臨床研究の協同システムの確立が必須

国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 科長兼副院長 (経営担当)

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 特任教授 藤原 康弘

がんセンター病院の藤原でございます。

私が黒川先生と川上先生から与えられた命題は, 日本にリサーチ IND の制度——リサーチ IND は, 今日来られている方々で知らない方は多分いないと思うので——治験届とは別に, 「日本で行われている臨床試験がきちんと行われているかどうかということを一応届け出制にして, 医療機関外でのチェックもしていきましょう」という仕組みを導入するためには, どうしたら良いかという提言をさせていただきます。

これまでの演者の方々の話を聞いていても, 歯に何か挟まったような感じなので, もう少し直接的に, どういう問題があるかということを示していきたいと思えます。

日本の問題点は, この全体像でいつも私は話をするのですが, 基礎研究から臨床研究を経て日常診療に至るまでの流れがシームレスでなく, ごく初期の部分のみに傾注し過ぎてきたことです。Seeds と書きましたけれども, いろいろな種です。技術の Seeds でも良いです。医薬品の Seeds でも良いですけれども, これが日常診療に行くまでは, 一昨年に「サイエンス」で面白いペーパーがありましたが, どんな技術でも, どんな医薬品でも, Seeds がみつかって, 診療に広く導入されるまでに大体 4 半世紀かかります, これは歴史的に明らかなのです (図 1)。

日本がこれまで行ってきたことは, 大学を中心に——Seeds の最初のところ——Seeds を発見して, 「ネイチャー」, 「サイエンス」, 「セル」に論文を書いて, Pilot Study を患者さん数人に行って, 「後はどうぞ企業さんやってください, 私は次の研究に傾注します」, ということが日本の今までの臨床研究の在り方の歴史です。

ただ, 創薬開発, あるいは医薬品, 医療機器の開発というものは, その後, I, II, III 相というステップもあります。これは治験であろうと, 臨床試験であろうと同じです。薬事法の傘下にあるものと, それ以外のものでもすべて同じ, I, II, III とステップを踏んで, さらにフェーズ IV, 製販後臨床試験なども経ますし, もっと進めれば, メタ・アナリシスとか, 大規模疫学研究, 様々なステップを経て, 皆さんが病院に行ったときに受ける治療が完成するのです。これを理解している人が日本の政治家, あるいは官庁の人の中に非常に少ないのです。「臨床研究の最も初期のここさえやれば, こっち, 医療までトランスレーションは何とかなる」と思っているのが日本です。このことを皆さん, よく覚えておいてください。

かたや日本以外の国はどうでしょうか。よく, 日本以外は北朝鮮ぐらいしか承認されていないとか, ドラッグ・ラグの話になりますけれども, こういう社会システムとしても, 日本以外

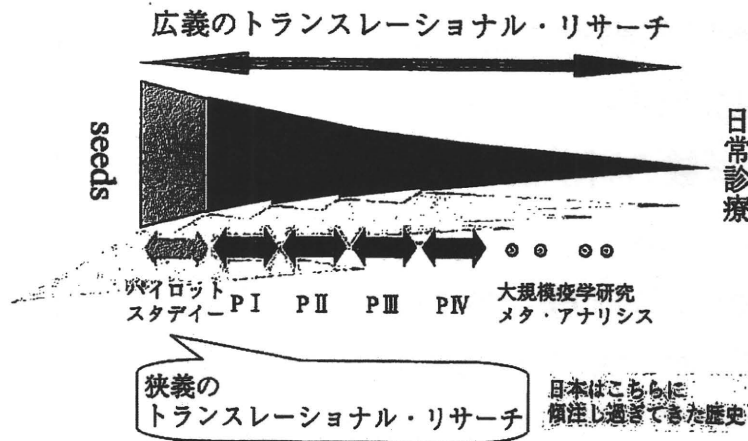


図 1

International Journal of Technology Assessment in Health Care, 25:Supplement 2 (2009), 56-67.  
 Copyright © Cambridge University Press, 2009  
 doi:10.1017/S0266462309990699

A common policy framework for evidence generation on promising health technologies  
 Oliver Gohmert, Philippe Gosselin, Gun-Ho Lee-Stubbs  
 Pierre Audouard, Anthony de Wit  
 for the European Network for Health Technology Assessment (ENHTA)

AEG : Access with Evidence Generation

Table 4. Degree of implementation of AEG Mechanisms by Various Countries

Country	Marketing approval		Coverage decision		
	Medicine	Medical device	Medicine	Medical device	Procedure
Canada (Ostetric)	+++ <sup>h</sup>	+++	+++	+++	+++
Spain	+++ <sup>h</sup>	+++	+++	+++	+++
Austria	+++ <sup>h</sup>	+++	+++	+++	+++
US	+++ <sup>h</sup>	+++	+++	+++	+++
England/Wales	+++ <sup>h</sup>	++	+++	+++	+++
France	+++ <sup>h</sup>	++	+++	+++	+++
Germany	+++ <sup>h</sup>	++	++	+++	+++
Sweden	+++ <sup>h</sup>	++	++	+++	++
Belgium	+++ <sup>h</sup>	-	+++	++	-
Italy	+++ <sup>h</sup>	-	+++	++	++
Netherlands	+++ <sup>h</sup>	-	+++	++	++
Switzerland	+++ <sup>h</sup>	+++	-	-	+++
Austria	+++ <sup>h</sup>	-	++	++	++
Denmark	+++ <sup>h</sup>	-	++	++	++
Latvia	+++ <sup>h</sup>	+++	-	-	-
Portugal	+++ <sup>h</sup>	+++	-	-	-
Finland	+++ <sup>h</sup>	+++	-	-	-
Poland	+++ <sup>h</sup>	-	-	-	-
Iceland	+++ <sup>h</sup>	-	-	-	-
Estonia	+++ <sup>h</sup>	-	-	-	-
Slovenia	+++ <sup>h</sup>	-	-	-	-
Cyprus	+++ <sup>h</sup>	-	-	-	-
Norway	+++ <sup>h</sup>	-	-	-	-

Note: +++: full AEG; ++: partial AEG; +: partial AEG; -: No AEG; AEG implemented by EMA and applicable in European Countries; <sup>h</sup>: country-specific AEG implemented at national level.

図 2

は整備されているのですけれども、日本は整備されていないのが実態です。

図 2 は、2009 年に “International Journal of Technology Assessment in Health Care” という雑誌をたまたまみつけたのですけれども、その雑誌に出てきた論文で、この言葉を覚えていただきたいのです — “Access with Evidence Generation” です。医療技術や創薬に対するアクセスというのは、段階的にエビデンスがつくられていることによって達成されていくのです。つまり、0、1 ではないのです。医学というのは二進法ではありません。こういう流れがあるのです。日本はこの流れを理解せずに、官庁の方々も、大学の方々も、我々病院の人間もこれまで過ごしてきたことが問題で、エビデンスをつくりながら、要するにデータをつくりながら、いろいろな技術へのアクセスを醸成していくという考え方、パラダイムシフトが皆さん方に求められていると思います。



では、今の仕組みの中でそういうことができないかという、できるのです。先ほど霜鳥さんが、平成14年の医師主導治験の導入もお話しされていましたが、私どものセンター病院でも医師主導治験、頑張って8個ぐらい行いました。お金も企業治験に比べたら格安でできるにもかかわらず、厚生科学研究費のいろいろな評価では、お金がかかると批判され、心苦しい限りです。ランダムイズドフェーズII, 100例規模の治験を年間1億の予算でやるのです。今日、ここへ企業の方々が来られていたらびっくりするような低額なお金でやっているのに、厚生科学研究の評価委員会では、「何でこんなに金がかかるのか」というコメントが返ってくるのです。そういうアカデミアの理解のレベルの中で医師主導治験をやれということ自体がおかしいのです。例えばランダムイズドフェーズIIIを治験としてやるのだったら10億とか20億、すぐかかるのですけれども、そのお金がかかるということを認識せずに研究費の準備もせずに医師主導治験制度をつくったというのはやはり問題です。医師主導治験をやるなら、それなりの科学研究費をきちんと用意するというのが——研究開発振興課、厚生科学課と審査管理課のすり合わせだと思います——そういう概念がこれまでなかったのです。だから、もう一度、そういう問題を整理して、今日お話しします。

高度医療評価制度というものが2～3年前にできました。私は、この評価の厚生労働省の委員もやっています。医師主導治験を自分でもたくさんやりました。そういう経験を踏まえてフェーズI, POC試験のような早期の臨床開発を今後どう産学が連携して進めていけば良いかを提言します。

図3はビジーな図ですが、一番見てほしいのは下のところです。ACというのはアカデミアという意味なのですが、大学などで基礎研究の成果がたくさん出てきます。日本の大学は素晴らしいですね。このパワーは素晴らしい。世界一流です。Non-GLPとかGMPと書きましたけれども、大学の先生は知らなくてもいいのですが、基礎研究成果はどんどん出

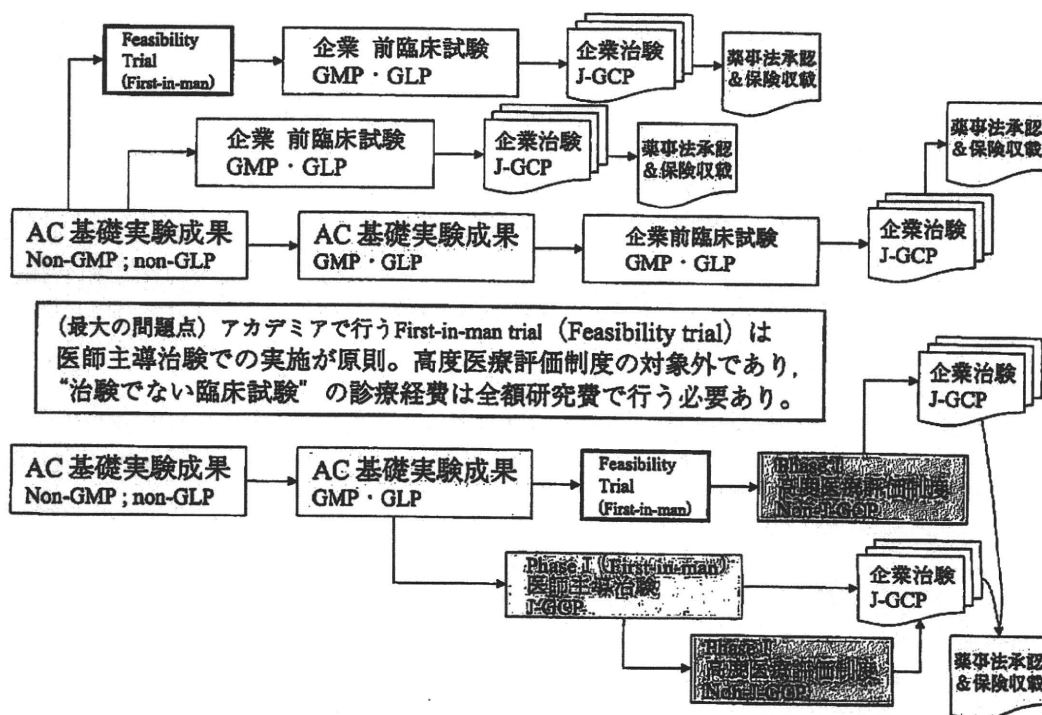


図3 アカデミア (AC) 発の基礎研究から承認まで (Phase I 前後を焦点として)

てきます。その後に GMP 対応、GLP 対応の前臨床試験の段階になると、できる大学は少し少なくなってきましたけれども、それでもそこそこの成果が出ています。こういう流れの後に、ヒトに初めて投与する段階になるのが通常の創薬開発の流れです。それは Feasibility trial と言っても良いかもしれません。First-in-man でも良いです。

企業が治験をやる場合には、First-in-man trial は薬事法に則って、日本では治験という仕組みで行われます。海外では、別にそこまで薬事法を細かく規定していないので、あまり First-in-man については規制が厳しくないところもあります。これを医師主導治験としてやろうとすると、GCP 問題だけではなくて、GLP の対応、GMP の対応、あるいはヒューマンリソースの問題で非常に難しいのが日本の実態です。こういう仕組みを実現できる体制に日本をしないといけません。

今、文部科学省が旧帝大を中心に Translational Research の体制整備を進めており、Translational Research Center がいろいろな大学にできています。ただし、蓋を開けてみると、人材がいないのです。私も PMDA におりましたけれども、PMDA 出身の人たちがいろいろなところを兼任していたりとか、最初は東大にいたら、次は東北大に行ったりとか、そういうことばかりなのです。自前で育てている大学はあまりないのです。そういう現状の中で、このレベルにいきなり行けるかというところ、中々難しいところがあります。神戸の先端医療振興財団が多分ここを非常に熱心にこれまでやってきたので、ああいうところでもっとこれが進むといいかもしれないですけれども、財源とか人が足りているかというところ、「ノー」です。このようなものももっとたくさん日本の中になんかいないといけません。

よく新聞に出ますね。「がんワクチンの臨床試験が始まりました」とか、「新しい siRNA がヒトに応用できそうです」とか、しかし、そのような研究というのは大学の中では監督されて実施されていますけれども、高度医療評価制度などで大学から出てくる臨床試験とか IC フォームを読ませていただくと、かなり問題のあるものが多いのです。つまり、機関の倫理委員会のレベルで科学的・倫理的審査が 100% うまくいっているかというところ、必ずしもそうっていないのが日本の現状です。

そういう中で First-in-man trial を医療機関任せにしてやらせていいのかという疑問があります。ここにリサーチ IND、あるいは届け出や評価を外部でするプロセスを入れないと、被験者の安全性、参加してくれる患者さんの安全性は守られません。

次にもう少し Seeds の臨床開発のステップが進んでいった段階での現行の枠組みの改正について提言してみましょう。

図 4 です。治験で II 相、III 相と進んで、承認審査を経て、薬事法の承認を得て、さらに保険収載というプロセスを経て、皆さんの日常診療に使えるというのが通常の流れです。しかし薬事法の承認の有無に固執しているのは日本だけなのです。皆さん海外に行って、ドラッグ・ラグとかデバイス・ラグの話なども聞かれるかもしれませんが、日本ほどは困っていないのです。

先ほど、日本はプロフェッショナリズムを尊重して、医師は処方権があると言いましたけれども、それは保険診療という大きな枠組みの中でやっていることなので、保険という枠組みでものすごい縛りがあるのです。海外はそんなに縛りはありません。保険と臨床研究の両立、共同をどのように進めていくかという提言するために、図 4 をつくりました。

今は GCP、薬事法対応の治験のデータでしか承認とか保険収載の可否判断は、できないのです。しかし実は「社会保険診療報酬支払い基金」と書いてありますけれども、そこに審査情報提供委員会というのがあって、保険適用の可否判断に治験以外のデータを使って、保険適用可能ですよ時々言っている組織があるのです。レセプトの電子化に従って、適応外使用を医師が保険病名を駆使して処方すると、患者さんが、自分の病気でない名前がついていたりする

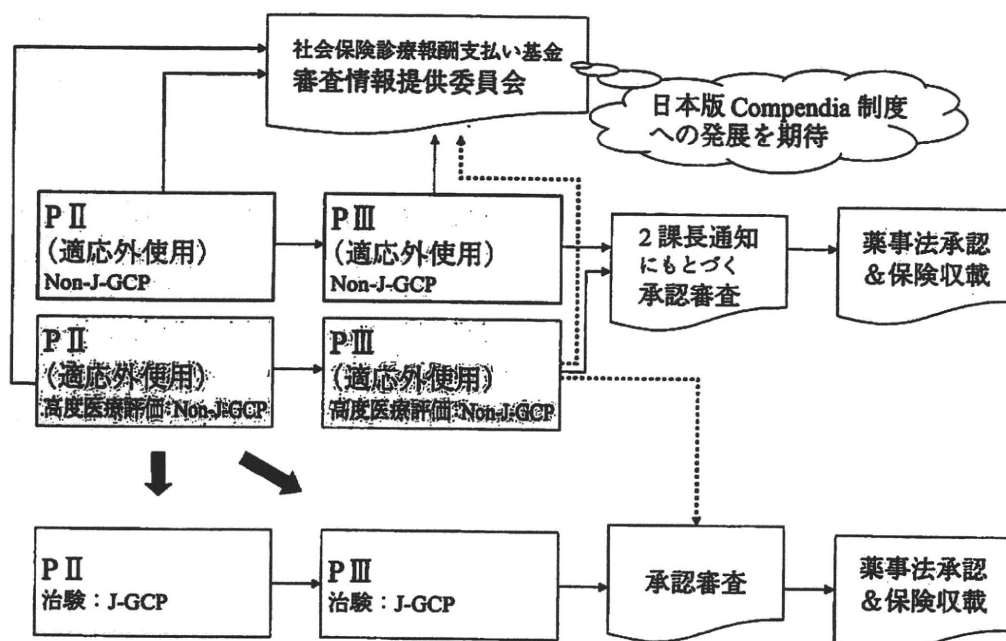


図4 アカデミア (AC) 発臨床試験成果の診療への利用「適応外使用の解消に有効」

のを見て気づくのです。「それではまずい」というので、審査情報提供委員会を始めたのかもしれない。診療報酬支払い基金の審査情報提供委員会というのは、これまでに2回、治験を全然経ていない、いろいろな効能に関して、それを「保険診療の中で使う」という査定をしないでくれ」という指導の文書を出しています。

この仕組みをうまく利用すれば良いのです。例えば高度医療評価制度、あるいはそれ以外の大学などでやっている Non-J-GCP のフェーズⅡとかフェーズⅢでも良いデータが出れば、例えば Lancet とか New England Journal に掲載されることはあります。そういう良い雑誌に出たときに、そのデータを使って審査情報提供委員会でみてもらって、「これは保険でも認めてもいいですよ」というものが出てくれば、どんどん保険収載してあげれば良いのです。そうすれば、わざわざ治験で大規模なものをやり、その結果をずっと待っている必要は全くありません。あるいは、薬事法の承認絶対という——これは官庁の方々に多いのですけれども——そういう人たちの希望を叶えるのであれば、研究開発振興課と審査管理課が出している2課長通知等を用いて、公知申請のトラックにのっけて、治験ではないこういうデータを使って承認審査をして、薬事法の承認と保険収載に繋がるファーストトラックを使えば良いと思うのです。

審査情報提供委員会以外にも、例えば学会が保険収載の判断をするというトラックも、日本ではつくっても良いかもしれません。私も学会のいろいろな仕事をしていますが、そういう活動の中で感じるのは、専門性の高い学会になればなるほど、自分が汗をかいて責任をとろうとしないのです。例えば「ガイドラインをつくって、それで訴えられたらどうしようか」ということを必ず気にします。もしこの審査情報提供委員会と同じような役割、保険収載可否の判断を学会がしても良いとした場合に、学会が出したガイドラインによって患者さんに何か健康被害が起きたら、必ず訴えられるリスクが生じます。学会の先生たちはそこが非常に怖いのです。でも、それについて腹をくくって臨まないと、これは日本以外のすべての国でこういう仕組みが整備されて動いていますから、将来、外国から馬鹿にされる事態になると思います。

最後、あと10分ほどです。今までの薬事制度も踏まえて、日本の社会システムの仕組みを変え、治験と臨床研究の統一化が必要という観点からお話をします(図5)。

イノベーションから承認までと書きましたけれども、日本で治験とか臨床試験とかにこだわっているのは、すべての医師のレベルがそんなに均一ではないからです。必ずどこかの病院に行っても最低限の良い医療は受けられます。これはアメリカよりも格段に良いです。アメリカの病院などに行くと、とんでもない医療をするところがたくさんありますけれども、日本はそこまではいかない。でも、先進的な医療とか研究的な医療を受けようとする、あまりそういうノウハウとか蓄積のないところから、蓄積がしっかりしているところまで、どこでも臨床研究ができるのです。

だから、皆さん、その辺のクリニックに行くと、「私は、癌のワクチン療法とか、樹状細胞療法をやってます」という話をよく耳にしたいと思います。あれは患者さんから詐欺まがいな金をとっているだけなのです。180万とか300万とか、信じられません。研究なのに金をとるのです。研究段階なのですから本来、無償でやるべきなのです。でも、それを多くのクリニックでやっているのが日本なのです。何年それを繰り返しても、最初に示した日常診療には繋がりません。

これを是正するためにはどうしたら良いかという、そういう研究的な診療、革新的な技術の開発ができるのは、限定した医療機関にするべきだと思うのです。画期的な医療とか先進的な医療をする機関を都道府県に幾つかつければ……。アクセスが問題だという患者さんが出てくるかもしれませんが、アクセスを平等にすると、危険性も増すのです。ですから、そこは少し目をつぶっていただいて、県庁所在地でも良いですし、同じ県の中の東西南北に1個ずつでも良いのですけれども、そのぐらいの医療機関であれば、そこに行けば高度な研究的診療、あるいは高度な医療を受けられるということにするというのが、まず大事だと私は思いま

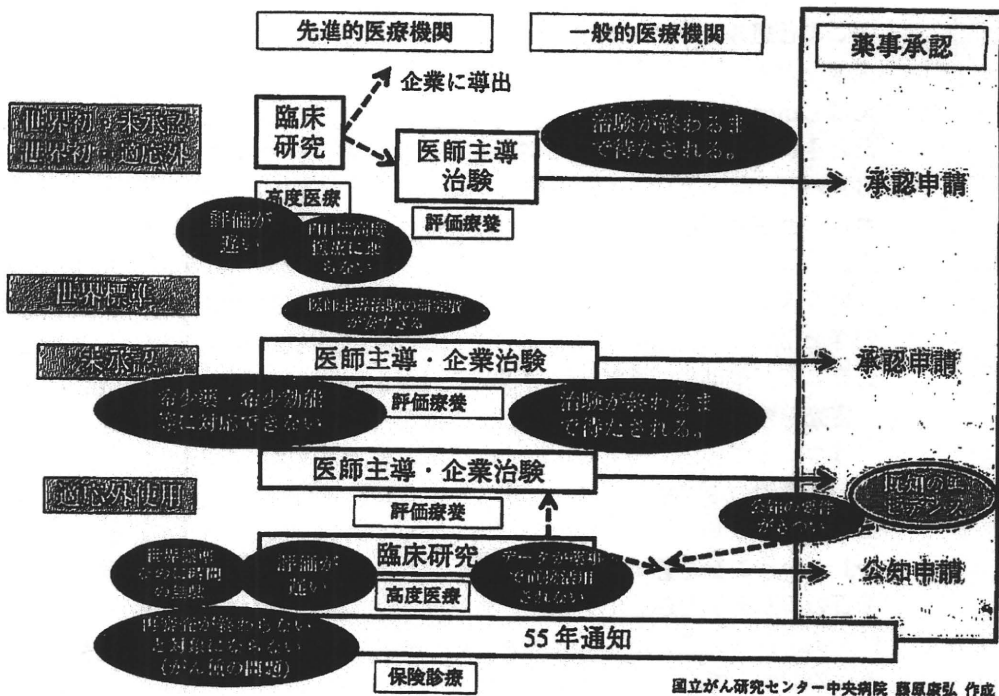


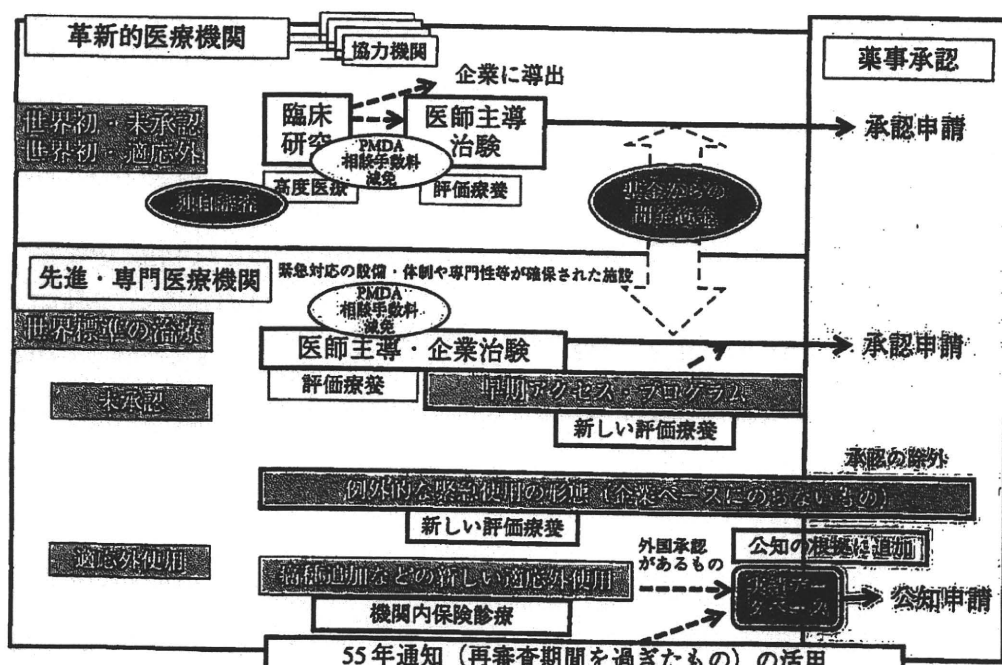
図5 イノベーションから承認まで (今の姿とアクセス問題)

す。

図6は、ドラッグ・ラグの解決策として私が考えている全体像なのですけれども、解説します。医療機関をまず限定して、あとはCompassionate Use制度の整備が大切です。ここでは例外的使用と書いていますけれども、難病あるいは希少疾病の人たちなどに治験を要求するというのは酷な話なのです。「年間全国で100人とか1,000人しか患者さんのいない病気で治験をやってください、治験を10年かけて行い、それで承認申請を企業にお願いします」と言っても、企業は開発するヒトの件費も出ないです。ペイしないです。製販後のファーマコビジランスをやらされても、ますます赤が出るのです。そういうところは社会として救ってあげないといけないので、Compassionate Use、あるいは、あらゆる手段のアクセスを使って国が面倒をみるという仕組みを——まず根幹——これはセーフティーネットと私は思っていますけれども、そういうものを用意する必要があると思います。

それ以外に、治験などが終わった後に承認申請の期間中、PMDAの審査は最近1年半ぐらいかかりますけれども、その間をフォローする早期アクセス・プログラム、海外ではExpanded Access Programといったりしますが、治験が終わってフェーズⅢも良いデータが出ている。これは絶対、承認になるだろうというものに関しては、この仕組みを使って、シームレスに患者さんたちが新しい技術、あるいは医薬品に早い時期からアクセスできれば良いと思っています。

それから、ここは、さっき言った医師主導治験、あるいは高度医療評価制度を使った仕組みを「どんどん活用しましょう、その代わりに、すごく限定した機関で、なおかつ自前で審査もさせてあげましょう」という仕組みの導入が必要です。先ほど文部科学省のTRの施設が必ずしも人材豊富ではないと言っていますけれども、それでも他のところに比べたら良いですし、今後どんどん育ってくると思います。例えば京都大学の川上先生のところでも育てていますし、私



要件を満たす医療機関においてのみ、アクセスを迅速化する制度を構築してはどうか。

図6 イノベーションから承認まで (将来像)



が客員をしています東京大学の医薬品評価にもたくさんの大学院生さんが入っていますし、そういう人たちがどんどん卒業してくれば、自前で高度医療評価制度とか医師主導治験の審査、実施ができる人たちが増えてきます。そういうときになって初めて自前の高度医療評価制度、医師主導治験、PMDAにわざわざ行かなくても、「TRの拠点で審査をしてあげて、それを進めて終われば、結果を承認申請に使う」という仕組みになれば良いと思います。

最後に、財源の話をしてします。私の抄録にも書きましたけれども、どのパートも、どのプレーヤーもお金を持っていないのです。私も研究者も持っていません。国もそんなにはありません。企業さんもピカ新と呼ばれるもの以外に対して開発を投入する力はありません。ですから、みんながお金を出し合う。あと国民もです。皆さんがお金を出し合って開発基金をつくれいろいろな解決への道筋がみえてくると思います。例えばイタリアなどは既にそういう基金を今運用しています。寄附を集めて、それでオーファンの臨床試験、あるいはファーマコビジランスを推進するという仕組みをつくっています。これはイギリスもそうです。いろいろなファンド、The Wellcome Trustとか、いろいろな寄附金を集めて研究費を出す財団がありますけれども——そういうものを使って臨床研究を支えてあげれば良いと思います。

経済産業省、文部科学省、厚生労働省、それぞれの人がばらばらに考えて施策を行っても仕方がないのです。みんないろいろな問題点を既に把握している訳ですから、その把握していることをすべて一挙に解決しないと、何も進みません。今日来られている井村先生が総合科学技術会議の議員さんであったころに、臨床研究を巡ってはどのような問題点があるかということプレゼンされているのです。それは2000年代の初めです。今は2010年、もう10年経ちましたけれども、問題点は同じなので、それを早く各省、あるいは皆さん、政治家の人も含めてきちんと手を取りあって解決すれば、既存の仕組みの中で十分に解決できると私は思っております。

ご清聴ありがとうございました。

## Participation of elderly patients in registration trials for oncology drug applications in Japan<sup>†</sup>

K. Yonemori<sup>1,2\*</sup>, A. Hirakawa<sup>1</sup>, N. Komiyama<sup>1</sup>, T. Kouno<sup>2</sup>, M. Ando<sup>2</sup>, Y. Fujiwara<sup>2</sup>, T. Urano<sup>1</sup>, H. Akagawa<sup>1</sup>, H. Maruyama<sup>1</sup> & S. Toyoshima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo; <sup>2</sup>Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Received 20 October 2009; revised 8 February 2010; accepted 10 February 2010

**Background:** The objective of this study was to evaluate the age-based enrolment of cancer patients into registration trials of new drug applications or expanding the indications for use.

**Materials and methods:** The data from 234 registration trials in Japan and overseas of 43 drugs, which were reviewed by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan between 1999 and 2008, were retrospectively analyzed according to the age distribution of enrolled patients. The age distribution of the Japanese cancer population was derived from Cancer Statistics in Japan 2003 and Annual Report on Health, Labour and Welfare 2003–2004.

**Results:** In the Japanese cancer population, the estimated median age of cancer patients is 70 years, and 66% of cancer patients are aged 65 years or more. The estimated median age of cancer patients in all registration trials conducted in Japan was 59 years, whereas it was 55 years in the registration trials conducted overseas. The proportion of patients aged 65 years or more enrolled in registration trials conducted in Japan was 35%; this number was 28% in registration trials conducted overseas.

**Conclusion:** Elderly patients are underrepresented in oncology registration trials in Japan.

**Key words:** cancer, clinical trial, elderly patient, new drug application

### Introduction

Cancer is a disease of the elderly, with 60% of patients aged 65 years or more [1]. The elderly population in Japan has considerably increased when compared with the numbers in the other countries [2]. Twenty-two percent of the Japanese population was aged 65 years or more in 2008, and approximately 41% of the Japanese population will be aged 65 years or more by 2055.

Many studies reported that elderly cancer patients are generally underrepresented in cancer clinical trials [3, 4]. Previous studies by clinical trial groups (i.e. SWOG, NCI, NCIC CTG) reported the overall population of patients aged 65 years or more in clinical trials were 25%, 32%, 22%, whereas corresponding numbers in the cancer population of these countries were 63%, 61%, 58%, respectively [5–7]. In oncology registration trial, the United States (US) Food and Drug

Administration (FDA) reported that the overall proportion of patients aged 65 years or more enrolled in the registration trials was 36%, whereas the corresponding number for the US cancer population was 60% [8], which is slightly higher than that reported in studies by clinical trial groups.

The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) is a Japanese regulatory agency working in conjunction with the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) [9]. The major roles of the PMDA are to conduct drug and medical device reviews, evaluate postmarketing safety, and provide relief services with regard to adverse effects of drugs. The PMDA conducts scientific reviews of marketing authorization applications for pharmaceuticals and medical devices and also clinical trial consultations. On the basis of these reviews, the MHLW approves new drug applications (NDAs) or extension of indications (EI) for Japan. The PMDA has also analyzed the median age of patients enrolled in 68 registration trials of NDA or EI approved in Japan from 1999 to 2005 [10]. This study also reported that the median age of patients enrolled in the registration trial conducted in Japan was lower than that of the Japanese cancer population, but the proportion of patients aged 65 years or more was not investigated. In this study, we evaluated elderly cancer patient enrollment of registration trials for the application of NDA or EI approved in Japan between 1999 and 2008. For each type of cancer, drug, and application, the estimated median age of the

\*Correspondence to: Dr K. Yonemori, Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 103-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511; Fax: +81-3-3542-3815; E-mail: kyonemor@ncc.go.jp

<sup>†</sup>The views expressed are the result of independent work and do not represent the viewpoints or findings of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

This study was presented as a part of 10th meeting of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), 15–17 October 2009, Berlin, Germany.

patients enrolled in registration trials conducted in Japan were respectively compared with those conducted in countries other than Japan as well as the Japanese cancer population overall. Similarly, the rate of enrollment of patients aged 65 years or more was compared with the corresponding rates in overseas trials and the Japanese cancer population.

## materials and methods

### registration trial data sources

Data from patients enrolled in registration trials, which included trials conducted in Japan and overseas, for NDA or EI of oncology drugs, or drugs for supportive care of cancer, reviewed by the PMDA between 1999 and 2008, were extracted from the review reports of the PMDA and the documents submitted by the application sponsors, which have been publicly released on the websites of the PMDA and the Japan Pharmacists Education Center [11, 12]. This study excluded data from phase I oncology registration trials because these trials generally included patients with any type of cancer. Global registration trials including patients in Japan and overseas were also excluded. For each registration trial, data with respect to the type of cancer, drug, treatment, application, region, median age of patients enrolled in the registration trial, and percentage of patients aged 65 years or more were collected.

### age distributions of Japanese and US cancer populations

For each type of cancer and all cancers combined, the median age and the proportion of patients aged 65 years or more in the Japanese cancer population were estimated as follows. We obtained the age-specific incidence from Cancer Statistics in Japan 2003 [13], and the population by age group from the Annual Report on MHLW 2003–2004 [14], and multiplied them to estimate the number of age-specific, newly diagnosed cancer patients. The median age and the proportion of patients aged 65 years or more were calculated on the basis of the number and ages of newly diagnosed cancer patients. For each type of cancer and all cancers combined, the median age and the proportion of patients aged 65 years or more in the US cancer population, from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program for the period 2002–2006 and released by the National Cancer Institute, were used as a reference for the age distribution of patients enrolled in overseas registration trials [15].

### comparisons of age distribution between registration trials and general cancer populations

For each type of cancer and all cancers combined, we calculated the average median age and the average proportion of patients aged 65 years or more enrolled in registration trials conducted in Japan, and we compared that data with the data from trials conducted overseas and Japanese and US cancer populations. Comparisons were also made for each type of drug, treatment, or application.

## results

### registration trials

An overview of the 234 registration trials of 43 drugs (32 NDA and 11 EI) analyzed in this study is given in Table 1. The trials were conducted on 19 cytotoxic drugs, 6 small molecular target drugs, 5 hormonal drugs, 4 antibody drugs, 3 supportive care drugs, and 6 miscellaneous drugs.

### comparison of median age

Table 2 shows the estimated median age of patients in Japanese and US cancer populations and the distribution of the median

Table 1. Background data of 234 registration trials

Variables	Number of trials (%)
Region	
Japan	78 (33.1)
Overseas	156 (66.1)
Phase	
I/II	15 (6.4)
II	165 (70.5)
III	54 (23.1)
Type of drug	
Cytotoxic	99 (42.3)
Molecular target	36 (15.4)
Antibody	43 (18.4)
Hormonal	32 (13.7)
Supportive care	10 (4.3)
Miscellaneous	14 (5.9)
Type of cancer	
Solid cancer	186 (79.5)
Hematologic malignancy	48 (20.5)
Type of application	
New drug application	170 (72.7)
Extension of indications	64 (27.4)

age of patients in registration trials for each type of cancer and all cancers combined. The average median age of cancer patients in the 234 registration trials was 59 years, whereas it was 55 years in the registration trials conducted overseas and 70 years in the Japanese cancer population. For each type of cancer except for uterine cancer, the average median age of patients in the registration trials was lower than the estimated median age of the Japanese cancer population but was similar to that in the case of the overseas registration trials. It should be noted that the difference in the median age between the registration trials and the Japanese cancer population was smaller in patients with breast and prostate cancer than in those with other solid cancers. On the other hand, the average median age of patients enrolled in registration trials for hematologic malignancies was more than 10 years lower than the estimated median age of the Japanese cancer population. Additionally, for each cancer and all cancers combined, with the exception of liver and prostate cancer, the average median age of patients in registration trials conducted overseas was lower than the estimated median age of the US cancer population.

Table 3 shows the distribution of median age for each type of drug and application in Japan and overseas. In Japan and overseas, the average median age was approximately 60 years for all types of drugs except for supportive care drugs. The average median age in NDA trials was higher than that in those studying EI by approximately 5 years.

### comparison of the proportion of patients aged 65 years or more

Of the 234 registration trials, the 66 registration trials were available to obtain the data pertaining to the proportion of patients aged 65 years or more from the data sources. Table 4 shows the estimated proportion of patients aged 65 years or more in Japanese and US cancer populations and the

**Table 2.** Estimated median age of the cancer population and distribution of median age in the registration trials in Japan and overseas

Type of cancer	Region	Estimated median age <sup>a</sup>	Number of trials	Average median age	30-34 years	35-39 years	40-44 years	45-49 years	50-54 years	55-59 years	60-64 years	65-69 years	70-74 years
CNS	Japan	63	1	53	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Overseas	56	4	51	0	0	1	0	2	1	0	0	0
Oral/pharynx	Japan	67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Overseas	62	11	56	0	0	0	1	0	8	2	0	0
Lung	Japan	73	10	66	0	0	0	0	0	0	2	7	1
	Overseas	71	12	61	0	0	0	0	0	3	8	1	0
Gastric	Japan	70	2	56	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	Overseas	71	4	58	0	0	0	0	1	3	0	0	0
Liver	Japan	70	2	64	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Overseas	64	1	69	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Gall-bladder	Japan	76	1	61	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Overseas	64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Colon	Japan	70	13	62	0	0	0	0	0	3	9	1	0
	Overseas	71	27	62	0	0	0	0	0	6	17	3	1
Kidney	Japan	70	2	61	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Overseas	64	6	59	0	0	0	0	0	4	2	0	0
Bladder	Japan	73	5	66	0	0	0	0	0	0	1	2	2
	Overseas	73	5	66	0	0	0	0	0	0	3	0	2
Pancreas	Japan	73	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Overseas	72	4	62	0	0	0	0	0	0	4	0	0
Skin	Japan	75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Overseas	60	1	59	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Breast	Japan	57	23	55	0	0	1	2	8	7	4	1	0
	Overseas	61	36	57	0	0	1	4	10	5	5	11	0
Uterus	Japan	53	3	63	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	Overseas	62	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ovary	Japan	59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Overseas	63	1	62	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Prostate	Japan	74	5	69	0	0	0	0	0	0	1	1	3
	Overseas	68	9	71	0	0	0	0	0	0	0	3	6
Lymphoma	Japan	70	4	42	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	Overseas	64	2	35	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Myeloma	Japan	74	2	60	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	Overseas	70	4	62	0	0	0	0	0	0	4	0	0
Leukemia	Japan	67	5	52	0	1	0	1	0	2	1	0	0
	Overseas	66	29	54	3	0	3	2	3	5	12	1	0
Total	Japan	70	78	59	1	2	4	4	9	18	23	13	7
	Overseas	66	156	55	4	1	5	7	16	36	58	20	9

<sup>a</sup>Estimated median ages for the overseas group are values of the US cancer population. CNS, central nervous system.



**Table 3.** Distribution of median age for each type of drug and application in Japan and overseas

	Region	Number of trials	Average median age	30–34 years	35–39 years	40–44 years	45–49 years	50–54 years	55–59 years	60–64 years	65–69 years	70–74 years
<b>Type of drugs</b>												
Cytotoxic	Japan	44	60	1	2	0	0	8	6	13	11	3
	Overseas	55	60	1	0	1	1	8	10	25	7	2
Molecular target	Japan	7	59	0	0	0	0	0	4	3	0	0
	Overseas	29	58	0	0	2	2	2	8	13	2	0
Antibody	Japan	4	58	0	0	0	0	0	3	1	0	0
	Overseas	39	58	0	0	0	3	5	17	10	2	2
Hormonal	Japan	14	60	0	0	1	1	0	4	5	1	2
	Overseas	18	65	0	0	1	0	0	0	5	8	4
Supportive care	Japan	3	48	0	0	0	2	1	0	0	0	0
	Overseas	7	42	3	1	1	1	0	0	0	0	1
Miscellaneous	Japan	6	62	0	0	0	1	0	1	1	1	2
	Overseas	8	61	0	0	0	0	1	1	5	1	0
<b>Type of application</b>												
NDA	Japan	48	62	0	1	0	1	3	12	15	10	6
	Overseas	122	60	1	0	2	4	12	33	47	17	6
EI	Japan	30	56	1	1	1	3	6	6	8	3	1
	Overseas	34	55	3	1	3	3	4	3	11	3	3

NDA, new drug application; EI, extension of indications.

distribution of the proportion of patients aged 65 years or more in the registration trials for each type of cancer and all cancers combined. The average proportion of patients aged 65 years or more in 26 registration trials conducted in Japan was 35%; the corresponding number was 28% in the 40 registration trials conducted overseas and 66% in the Japanese cancer population. For each type of cancer except for uterine cancer, the average proportion of patients aged 65 years or more in registration trials was lower than the estimated proportion of patients aged 65 years or more in the Japanese cancer population, although the number of trials was small. In Japan and overseas, the average proportion of patients aged 65 years or more in registration trials for prostate cancer was more than 80%. The average proportion of patients aged 65 years or more in registration trials conducted in Japan was similar to that of the trials conducted overseas for lung cancer, gastric cancer, kidney cancer, breast cancer, prostate cancer, and lymphoma.

Table 5 shows the distribution of the proportion of patients aged 65 years or more for each type of drug and application in Japan and overseas. The average proportions of patients aged 65 years or more in registration trials conducted in Japan for cytotoxic, molecular target, and hormonal drugs were the same. Additionally, the average proportion of patients aged 65 years or more in registration trials conducted in Japan for NDA was higher than that in the trials conducted to study EI. These trends were also observed in registration trials conducted overseas.

## discussion

The present study indicated that the estimated median age of patients and the proportion of patients aged 65 years or more in the registration trials conducted in Japan were almost the same as those in overseas trials for each type of cancer and all

cancers combined, but was lower than the estimated values of the Japanese cancer population. The proportion of patients aged 65 years or more in the registration trials conducted in Japan was similar to that reported in studies by clinical trial groups and FDA (35% versus 25%, 32%, 22%, and 36%) [5–8]. Our study confirmed that elderly patients were underrepresented in the registration trials and that this is a significant problem observed worldwide.

Registration trials for NDA or EI are generally conducted in patients of all ages, and their results are reviewed by the relevant regulatory agency in order to evaluate the generalizability of efficacy and safety for the general cancer population. Evidence based on the results of registration trials with lower enrollment of elderly patients may not be entirely suitable for elderly cancer patients. Effective strategies are needed to include an adequate number of elderly patients in registration trials and to conduct specific clinical trials in order to evaluate the risks and benefits of cancer therapies in them [7, 16]. The following approaches may be useful in motivating pharmaceutical companies and investigators to conduct registration trials or postmarketing studies for elderly patients: (i) prioritizing a review if the application includes data from a registration trial conducted specifically for elderly patients, (ii) making it mandatory for pharmaceutical companies to conduct postmarketing studies if subgroup analyses reveal differential toxicity profiles or safety risks for elderly patients, and (iii) establishing a research grant to encourage clinical trial groups to conduct postmarketing studies that include elderly patients.

Similarly, the underrepresentation of elderly patients in Japan and other countries may be attributed to the following barriers [3, 4, 17]: (i) trial-design barriers whereby elderly patients do not meet the eligibility requirements because of comorbidities or deteriorating organ or psychological function;



**Table 4.** Estimated proportion of cancer patients aged 65 years or more and distribution of the proportion of patients aged 65 years or more in registration trials in Japan and overseas

	Region	Estimated proportion <sup>a</sup> , %	Number of trials	Average of proportion, %	0–19%	20–39%	40–59%	60–79%	80–100%
Type of cancer									
CNS	Japan	47	1	22	0	1	0	0	0
	Overseas	35	4	8	4	0	0	0	0
Oral/pharynx	Japan	57	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	43	2	0	2	0	0	0	0
Lung	Japan	77	2	47	0	1	0	1	0
	Overseas	68	2	38	0	2	0	0	0
Gastric	Japan	68	1	17	1	0	0	0	0
	Overseas	64	2	23	1	1	0	0	0
Liver	Japan	71	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	49	1	61	0	0	0	1	0
Gall-bladder	Japan	83	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	49	—	—	0	0	0	0	0
Colon	Japan	66	2	26	1	1	0	0	0
	Overseas	65	3	48	0	1	2	0	0
Kidney	Japan	66	2	39	0	1	1	0	0
	Overseas	50	4	31	1	2	1	0	0
Bladder	Japan	76	3	48	0	0	0	0	0
	Overseas	72	—	—	0	1	1	1	0
Pancreas	Japan	74	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	68	1	46	0	0	1	0	0
Skin	Japan	77	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	41	1	33	0	1	0	0	0
Breast	Japan	33	10	22	4	5	1	0	0
	Overseas	41	8	36	2	1	5	0	0
Uterus	Japan	27	1	65	0	0	0	1	0
	Overseas	43	—	—	0	0	0	0	0
Ovary	Japan	38	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	47	—	—	0	0	0	0	0
Prostate	Japan	87	2	83	0	0	0	1	1
	Overseas	62	3	84	0	0	0	1	2
Lymphoma	Japan	63	1	0	1	0	0	0	0
	Overseas	50	2	0	2	0	0	0	0
Myeloma	Japan	78	1	46	0	0	1	0	0
	Overseas	64	—	—	0	0	0	0	0
Leukemia	Japan	57	—	—	0	0	0	0	0
	Overseas	54	7	6	6	1	0	0	0
Total	Japan	66	26	35	7	10	4	4	1
	Overseas	55	40	28	18	9	9	2	2

<sup>a</sup>Estimated proportion of patients aged ≥65 years mentioned for the overseas group are values of the US cancer population. CNS, central nervous system.

(ii) physicians tending to have a negative bias against the enrollment of elderly patients; and (iii) patient factors including a desire to choose their own treatment, distance from the treatment institution, and socioeconomic factors. Most elderly patients are willing to consider participation in cancer clinical trials, but they do not appear to actively seek out clinical trials and few seem to be informed of the availability of clinical trials [18].

In addition to the abovementioned barriers, the present study showed that both Japanese and overseas researchers may tend to enroll a higher number of elderly patients in trials for treatments with lower toxicity than in those for treatments with higher toxicity. For breast and prostate cancers, the differences

in the estimated median age of patients and the proportion of patients aged 65 years or more between the registration trials and general cancer populations in Japan and overseas were relatively small, probably because the registration trials for evaluating hormonal drugs for these cancers, which are comparatively less toxic, included more elderly patients than the registration trials for the other cancers [7]. In Japan and overseas, the estimated median age of patients and the proportion of patients aged 65 years or more in registration trials for hematologic malignancies were lower than those in the registration trials for solid cancers. Investigators may hesitate to enroll elderly patient with hematologic malignancies since these