

図5 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
GCP：good clinical practice

作られるエビデンスをもとに、新医薬品・新医療機器を迅速に日常の保険診療へ導入する仕組みとして、米国のコンペンディア制度²⁰⁾に倣った制度(すでに、診療報酬支払基金の中に設置している審査情報提供検討委員会^{21)~23)}および作業委員会²³⁾の充実と情報公開を図ればよい)をわが国に早急に整備すべきであると提案して、稿を終えたい。

文 献

- 1) 藤原康弘. 抗悪性腫瘍薬の適応外使用. 西條長宏・編. 癌治療の新たな試み 新編III. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2005. p. 766.
- 2) 座談会. 混合診療問題・未承認薬問題が治験制度にもたらすインパクト. 臨床評価 2005; 32: 149 [資料として, 昭和55年9月3日 厚生省保険局長通知 保発第51号「保険診療における医薬品の取扱いについて」(いわゆる「55年通知」)が掲載されている].
- 3) 厚生労働省. 第1回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会議事次第. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0607-9.html>
- 4) がんになった時わかる健康保険の使えない危機(平成19年11月7日 東京地方裁判所による混合診療の原則禁止は違法であるとの判決を巡る原告のサイト). Available from: URL: <http://www.kongoshinryo.net/>
- 5) 平成19年11月27日 平成19年度 第9回規制改革会議 議事録. Available from: URL: http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/minutes/meeting/2007/9/item07_9_summary.pdf
- 6) 平成19年12月14日 平成19年 第30回 経済財政諮問会議 説明資料等. Available from: URL: <http://www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2007/1214/agenda.html>
- 7) 平成19年12月25日 平成19年 第11回 規制改革会議 配布資料 規制改革推進のための第2次答申. Available from: URL: http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2007/1225/item071225_02.pdf
- 8) 平成20年1月31日 第4回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会議事録. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/txt/s0131-3.txt>
- 9) 平成20年3月27日 厚生労働省告示第129号. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/03/dl/tp0305-1dd.pdf>
- 10) 高度医療評価制度について. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>
- 11) 先進医療に係る通知, 届出書等の様式及びその記載要領等について. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>

- www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html
- 12) 高度医療評価会議の審議の実際. Available from : URL : 第1回資料(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html>), 第10回議事録(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/txt/s0723-1.txt>), 第10回資料(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/s0723-20.html>)
- 13) 規制改革推進のための3か年計画(再改定)平成21年3月31日閣議決定. Available from : URL : <http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2009/0331/index.html>
- 14) 米国Investigation New Drug (IND)申請. Available from : URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm> [なお, 医療機器の場合にはInvestigational Device Exemption (IDE)申請の仕組みがある ; <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>]
- 15) 藤原康弘. 本邦における医師主導の臨床研究. 最新医学 2006 ; 61 : 1577.
- 16) Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Clinical Trial Policies. Available from : URL : <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
- 17) 藤原康弘. 臨床研究を巡る各種基盤整備の必要性. 木村廣道・監修. 医療経営イニシアティブ. 東京 : かんき出版 ; 2007. p. 242.
- 18) Tunis SR, Pearson SD. Coverage options for promising technologies ; Medicare's 'Coverage with Evidence Development'. Health Affairs 2006 ; 25 : 1218.
- 19) Centers for Medicare & Medicaid Services Coverage with Evidence Development. Available from : URL : http://www.cms.hhs.gov/CoverageGenInfo/03_CED.asp#TopOfPage
- 20) Sox HC. Evaluating Off-Label Uses of Anticancer Drugs : Time for a Change. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 353.
- 21) 社会保険診療報酬支払基金. 審査情報提供事例 薬剤. Available from : URL : <http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html>
- 22) 社会保険診療報酬支払基金. 第14回「審査情報提供検討委員会」及び第32回「審査に関する支部間差異解消のための中央検討委員会」を開催. Press Release No.039(2010年1月29日). Available from : URL : http://www.ssk.or.jp/pressrelease/pdf/pressrelease_039.pdf
- 23) 平成19年10月11日 首相官邸 高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部(IT戦略本部)第4回医療評価委員会 ヒアリング資料(厚生労働省提出). p. 17. Available from : URL : http://www.kantei.go.jp/singi/it2/iryoku/kaisai_h19/dai4/siryoku1.pdf

* * *

特集

医師主導型臨床試験

乳がん領域における実施状況*

山本 春風**
安藤 正志**
藤原 康弘**

Key Words : breast cancer, UMIN, clinical trial

はじめに

乳がんは女性悪性腫瘍の中でも高頻度に発生する腫瘍であり、日本における2004年女性がん罹患数の1位(2位:胃がん, 3位:結腸がん, 4位:子宮がん, 5位:肺がん), 2008年がん死亡数の5位(1位:肺がん, 2位:胃がん, 3位:結腸がん, 4位:膵臓がん)を占める¹⁾。世界的にみると年40万人以上の乳がん患者が死亡しており、罹患数に至っては100万人とも言われており近年増加傾向にある²⁾。その中でも一部の先進国では乳がんの年齢調整死亡率は1990年ごろより減少傾向に転じており、マンモグラフィーを含めた検診の普及、術後補助療法の進歩などがその要因としてあげられている。さらに、米国に至っては年齢調整罹患率も、人口10万人あたりで1980年代の105.6から2000年の151.3をピークに減少傾向となり、2005年には126.2へ減少しており、更年期障害に対するホルモン補充療法使用頻度の低下などの関連性が示唆されている³⁾。一方、日本では、罹患率(人口10万人あたり)は24.3(1980年), 57.7(2000年), 77.5(2005年), 死亡数も4,141人(1980年), 9,171人(2000年), 11,797人(2008年)と依然増加傾向にある(図1)¹⁾。生活様式の西洋化, 女性の晩婚化, 少産化などがそ

の原因と推測されている。

乳がんの治療は、外科治療、放射線治療、薬物療法(化学療法、ホルモン療法、分子標的治療薬)に分類される。乳がんは他がん種と比較し、原発巣が小さくても潜在的に遠隔臓器に転移をきたしている可能性があり、比較的早期から術後薬物療法の適応となる。術後治療はホルモン受容体やHER2蛋白過剰発現の有無などでホルモン療法や抗がん剤治療を組み合わせる治療が行われている。抗がん剤感受性が比較的良好であり、薬物も化学療法、ホルモン療法、分子標的治療薬と種類も多く、治療成績の向上を目指して現在に至るまでにさまざまな臨床試験が行われている。

乳がん領域臨床試験の実施状況

国内での乳がん領域臨床試験実施状況を知るために、2005年6月より本格稼働を開始した大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)によるUMIN臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)に登録されている臨床試験を調査した。

2010年6月の時点で、現在実施中の乳がん臨床試験数は105試験であった。2004年の部位別がん罹患数上位5疾患と実施中の臨床試験数を比較したものが表1である。1年間での罹患数であるため、各がん種における患者総数をみても

* Current status of clinical trials in breast cancer.

** Harukaze YAMAMOTO, M.D., Masashi ANDO, M.D. & 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癌・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Division of Breast Cancer & Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

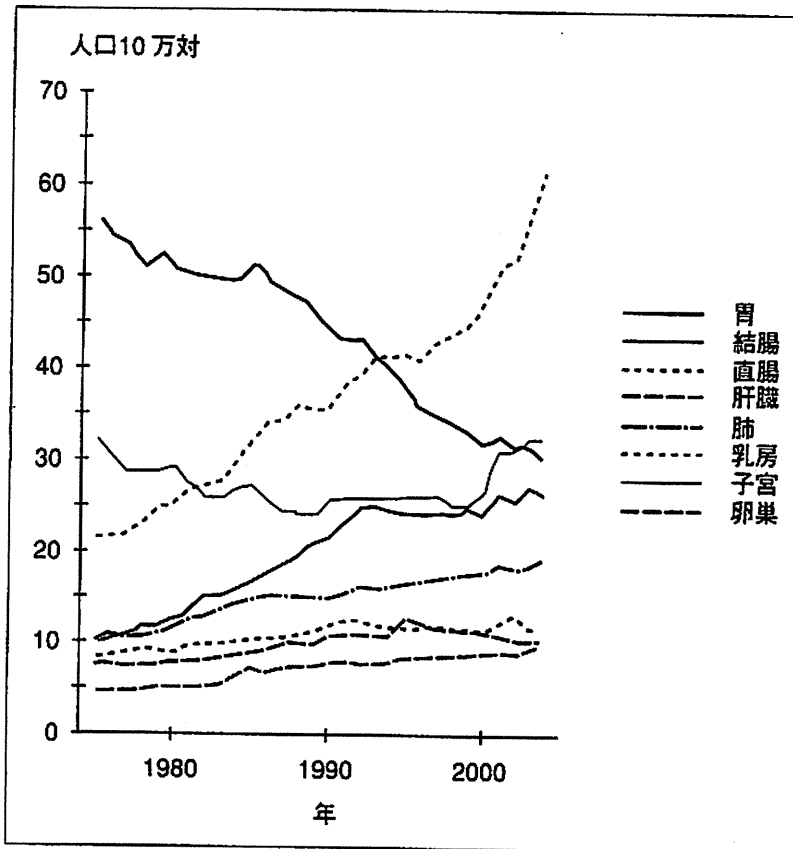


図1 部位別がん年齢調整罹患率の推移
(国立がんセンターがん対策情報センター資料より引用改変)

表1 部位別がん罹患数と臨床試験数

部位	罹患数	臨床試験数	罹患数/臨床試験数
胃がん	109,722	109	1094.6
大腸がん	98,055	135	726.3
肺がん	80,106	250	320.4
乳がん	50,549	105	481.4
肝臓がん	41,515	108	384.4

2004年部位別がん罹患数上位5がん種(文献¹⁾より)と、現在実施中の臨床試験数から算出した比(2004年罹患数/臨床試験数)

のではないが、その罹患数と臨床試験数の比をみることで1つの臨床試験に割り当てることができる症例の比率を参考程度に知ることができる。胃がんは罹患数/臨床試験数の比が大きく、胃がん患者数に対する現在実施中の臨床試験数は少ないと考えられた。一方、肺がんはその比が小さく、患者数に比して実施中の臨床試験数が多いと考えられる。乳がんの比は表に示したがん種の中では中間であった。

105試験中の対象症例は、乳がん術前34試験、乳がん術後28試験、進行再発乳がん26試験、乳がん手術関連3試験、その他(トランスレーショ

ナルリサーチなど)14試験であった。乳がん術前化学療法が23試験と最も多かった(図2)。試験の内容をみると同様の症例を対象としているものが散見されたが、ホルモン療法において内容が同一のものが目立ち、進行再発乳がんホルモン療法の1種類、術前ホルモン療法の2種類、計3種類(8試験)が同一コンセプトの臨床試験であった。対象試験phaseは、第I相4試験、第II相(I/II相も含む)69試験、第III相12試験であり、その多くを第II相試験が占めていた(図3)。第III相試験を行っているのは4つの臨床試験グループと2つの施設であり、そのうち1つの臨

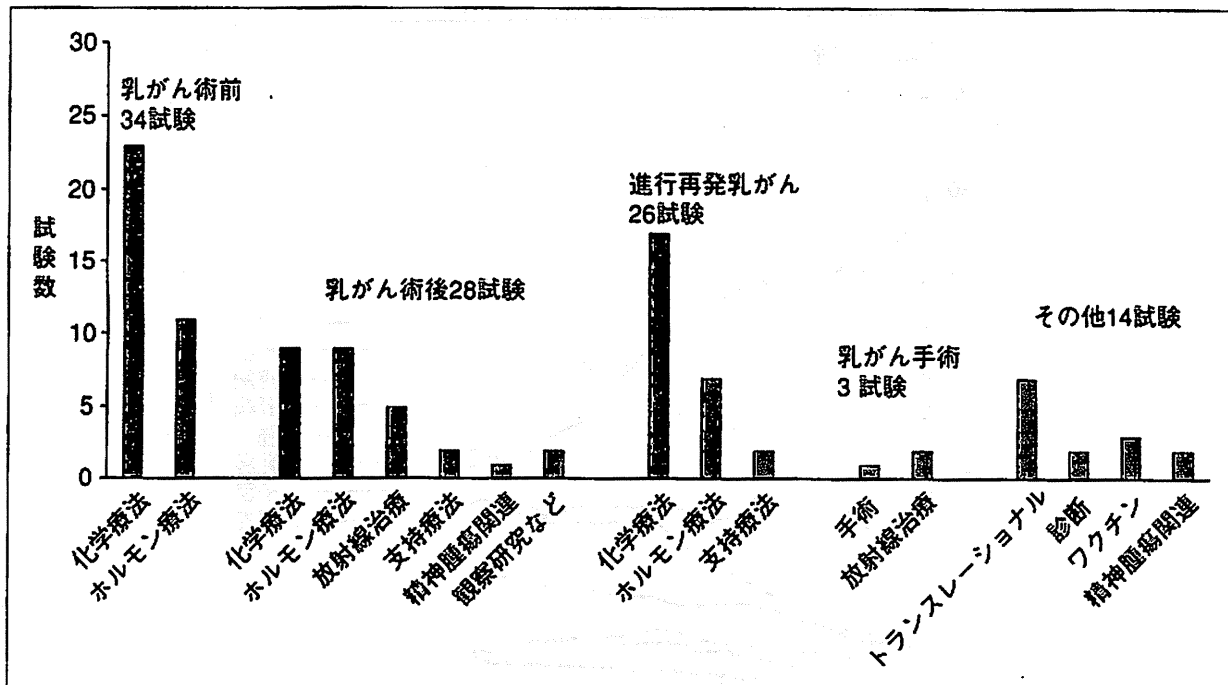


図2 実施中の乳がん領域臨床試験内容(1)

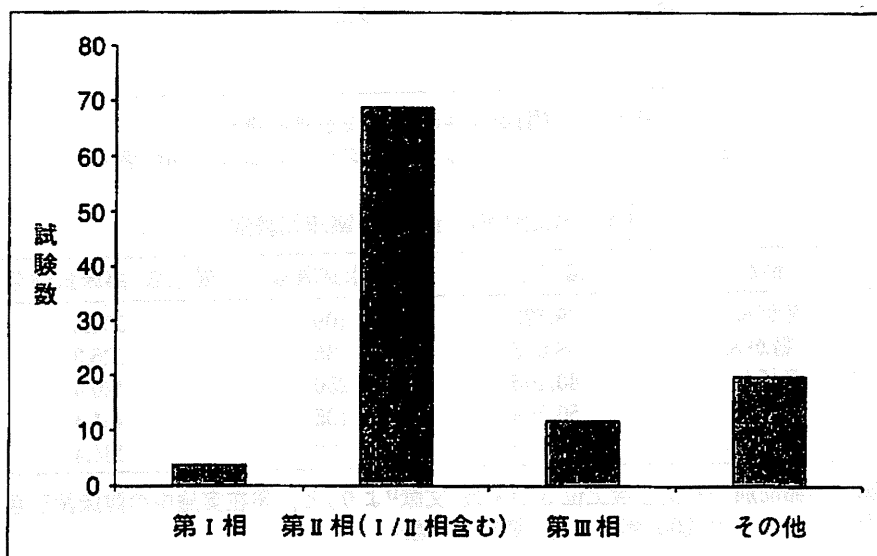


図3 実施中の乳がん領域臨床試験内容(2)

床試験グループが7試験を行っていた。乳がん臨床試験グループは17グループあり、1つの試験グループが実施している試験数の中央値は1試験(range 1~15)であった。1試験のみを実施しているものが10グループと大半を占め、7試験が2グループ、15試験を実施しているグループが1つあった。厚生労働省もしくは文部科学省の公的研究費の給付を受けているものが9試験、財源不明なものは50試験であった。

考 察

治験とは承認申請することを目的とし、薬事法を遵守して行われるものである。一方、臨床試験は薬事法の規制を受けることなく実施可能で、日常臨床で生じた疑問やニーズを解決する手段となる。特に医薬品の適応外使用、複数の治療の組み合わせによる治療効果の増強や稀少疾患に対する治療法の開発など製薬会社が興味を払わない領域は、医師が主体となって行う臨

表 2 著名雑誌に掲載された日本論文数

雑誌名	1990~2000年		2001~2010年	
	(A)日本からの論文数/掲載全論文数	(B)日本からの論文数/掲載全論文数	(A)日本からの論文数/掲載全論文数	(B)日本からの論文数/掲載全論文数
Ann Intern Med	3/490(0.61%)	26/6,030(0.43%)	3/392(0.77%)	19/5,593(0.34%)
BMJ	0/688(0%)	20/26,346(0.07%)	3/983(0.31%)	21/21,341(0.10%)
Lancet	9/1,769(0.51%)	98/28,063(0.35%)	16/1,106(1.45%)	189/18,832(1.00%)
NEJM	4/1,136(0.35%)	54/13,647(0.40%)	7/1,145(0.61%)	60/14,137(0.42%)
JCO	29/2,006(1.45%)	68/4,655(1.46%)	51/2,995(1.70%)	141/9,782(1.44%)

1990~2000年, 2001~2010年までの期間をPubMedで検索.

(A): 検索を“human”, “clinical trial”に限定した場合, (B): 検索に限定を加えなかった場合

Ann Intern Med: Annals of Internal Medicine, BMJ: British Medical Journal, NEJM: The New England Journal of Medicine, JCO: Journal of Clinical Oncology (文献⁴⁾より引用改変)

床試験による成績の公表が医療の進歩につながっていく。逆の見方をするならば、臨床試験を計画するにあたりまず考えなければならないのは、その試験結果により医療の進歩にどのように貢献できるかである。たとえば、今まで行われたことのない治療の組み合わせの効果をみたいということで臨床試験を計画した場合、その結果をもって現在の標準治療よりも治療効果が向上する、もしくは副作用の軽減が可能など標準治療を変えるような第III相試験であるか、もしくは将来的に第III相試験を計画するための前段階となり得るものかを考えなければならない。何らかの原因で症例数の集積が困難という理由で第III相試験が組めない場合もある。その場合でも、その試験結果が出ることで現在の治療法に有意な影響をもたらすものとなり得るかどうかは十分に考慮して計画しなければならない。そうでなければ、試験実施責任医師・機関のただの興味本位の試験ということになってしまう。

研究成果がどの程度臨床的に貢献できているかを類推する一つ的手段として、藤原は臨床医学の著名雑誌にどの程度日本からの論文が掲載されているかを調査し報告している⁴⁾。そこでは1990年から2000年までの調査が行われていたため、今回新たに2001年から2010年までの10年間の調査を加え比較したものが表2である。The New England Journal of Medicine, Lancet, Annals of Internal Medicineへの日本からの論文掲載数は10年前と比較し、Lancetでやや増加がみられるものの大きな変化はなく1%未満である。また、腫瘍分野の著名雑誌であるJournal of Clinical

Oncologyでの論文掲載数は上記3雑誌と比べ多いものの2%弱であり、大規模臨床試験結果となるとごく稀である。著名雑誌に掲載される論文は現場の医師が参照することが多く、日常診療行為の意志決定に多大な影響を与える。したがって、臨床研究では大規模な第III相試験が著名雑誌には掲載されやすいと考えられる。以前より日本の研究者は基礎研究領域では他国に引けをとらないだけの成績を残せるものの、日常診療行為に直接影響をもたらすような臨床試験を計画・実施することは不得手であると言われている。雑誌掲載論文数のみから判断すると10年前と比較して、その領域において明らかな進歩があったとは言えない。

今回、乳がん領域での国内臨床試験実施状況の調査を行った。他がん種との比較でみると、乳がんの臨床試験数は飛び抜けて多いというわけではない。しかしながら、現在計画・実施されている105試験のうち70%弱が第II相であり、第III相試験でも症例数が300例を超える規模のものは9例のみであったということに加え、同様の症例を対象とした試験が目立った。また、現在乳がん領域の臨床試験を実施している組織は17グループあるが、そのうちの10グループは1試験のみしか実施していなかった。さらに、大部分が第II相試験であり、第III相試験を行っているのは4グループのみであった。多くの症例を短時間で効率的に集積できることがグループで行うことの最大の利益と考えられるので、その臨床試験は単施設で行うものより規模も試験結果が与えるインパクトも大きくなるよう計画する

ことが望ましいと考えられる。

2009年4月に厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針が改定された。今回、主に倫理審査委員会の機能強化、健康被害への補償、研究者等の臨床研究関連の教育受講義務(臨床研究機関の長による教育・研修環境整備義務)、臨床研究計画の事前登録、臨床研究における重篤な有害事象・不具合の報告義務、研究進捗と終了報告の義務などについて改定があった。これら改定により改定前と比べて多くの規制や種々の義務が臨床研究責任者に課せられるようになった。そのため、これまで以上に臨床試験を計画・実施することに困難を伴うこととなったが、逆にそれら規制が臨床試験の適正な計画・運用につながり、臨床グループのインフラ整備が促進され、より有意義な多施設共同試験が実施されるようになることが期待される。

おわりに

わが国の乳がん患者数は着実に増加傾向にあり、女性のがん罹患数の第1位になっている。がん医療でよく言われる国内治療の均てん化は患者数の多い乳がん領域において無視できない課題であるが、それと同時に臨床試験などで乳がん治療の発展に貢献することもそれと同様もしくはそれ以上に重要なことである。

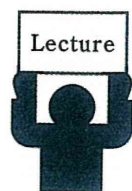
これまでの乳がんはホルモン受容体発現状況、HER2過剰発現の有無により治療方針が決められていた。Down-stagingや予後の改善を目指して術前化学療法が着目されるようになり、さらに術前化学療法の病理学的治療効果が予後を反映し、特に腫瘍細胞が完全に消失した病理学的完全奏効(pathological complete response: pCR)は、pCRに至らない症例に比べて予後が良好ということが判明した⁵⁾。それを受けて近年primary endpointをpCR率に設定し、さまざまな臨床試験が行われてきた。

また、乳がんではいち早くマイクロアレイによる網羅的発現解析が行われ、遺伝子発現プロフィールに基づいたintrinsic subtype(luminal A型, luminal B型, HER2-enriched型, basal-like

型, normal-like型)の分類が提唱された⁶⁾。現在乳がん領域の治療はその分類に基づいた治療体系への移行という大きな変換期に来ている。Basal-like型乳がんの多くがホルモン受容体陰性、HER2過剰発現なしのいわゆるtriple negative乳がんであり、さらにその遺伝子解析によりpoly-ADP-ribose-polymerase(PARP)-1など新たに有望な標的が見つかった。それまでホルモン療法もtrastuzumabも効果がない乳がんとして日陰の存在であったtriple negative乳がんに注目が集まってくるなど、乳がん治療は新たな発展の時期に来ているようである。これら新たな潮流に遅れることなく、さらにはその発展に貢献できるよう国内臨床試験が充実していくことが望まれる。

文 献

- 1) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 850-8.
- 2) Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al. Triple-negative breast cancer—current status and future directions. *Ann Oncol* 2009; 20: 1913-27.
- 3) Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152-61.
- 4) 藤原康弘. 本邦における医師主導の臨床研究. *最新医学* 2006; 61: 1577-83.
- 5) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 96-102.
- 6) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10869-74.



解説

高度医療評価制度*

藤原 康弘**

Key Words : highly advanced medical technology assessment system, registration trial, clinical trial, off-label usage

制度が生まれた背景

平成11年初頭, 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 医薬安全局審査管理課長連名での課長通知平成11年2月1日研第4号・医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9r.pdf>) (「2課長通知」, 「104号通知」, 「公知申請の通知」などの名称で呼ばれている; なお, その後平成18年5月22日医政研発第0522001号・薬食審査発第0522001号「適応外使用に係る医家向け医療機器の取扱いについて」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/02/dl/s0227-10n.pdf>)という医療機器版の「公知申請の通知」も発出されている)により, 一定の条件を満たす根拠を有し医学・薬学上公知とみなされる医薬品の適応外使用については, 製薬企業による新たな治験の実施を経ず, 薬事法上の適応拡大(承認)が可能となった¹⁾。この公知申請の制度導入によって, 研究者が主体となって実施する臨床試験(薬事法, ひいてはgood clinical practice(GCP)に準拠する「治験」とは異なるもの)によって確立した(前述課長通知はすでに終了した臨床試験を念頭に置いている)新たな治療法が, 「薬事法による承認」というプロセスを経て, 最終的に保険診療下での実施が可能になるという道筋が開かれたのである。しかしながら, 一方で, 前述の課長通知に従い公知申請を経て薬事承認に至るには,

まず, 適応外使用をしながら(健康保険法傘下にある療養担当規則に従えば, 本来保険診療下で, 適応外使用あるいは研究的な診療である臨床試験はできない)臨床試験を保険診療下で実施し, その結果をもとに承認申請資料を作成しなければならないという矛盾を孕ませたままの制度発足になってしまっていることも事実である。

この薬事法の承認あるいは認証が得られていない(適応外使用も含まれる)医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術(医薬品投与も含む)について, 特殊な環境(治験など)以外では保険との併用が認められないとする, いわゆる混合診療問題を巡るここ数年来の動きの中で生まれたのが高度医療評価制度である。混合診療問題が最初に注目されたのは平成16年末である²⁾。この動きの中で未承認薬使用問題検討会議が設置され, さらには平成18年10月の健康保険法等の一部改正により「特定療養費制度」が「保険外併用療養費制度」[保険外併用療養は評価療養(治験, 旧来の高度先進医療はこの「評価療養」に分類された)と差額ベッド代に代表される「選定療養」の2つに区分された]と名前を変えて発足, 従来あった「高度先進医療」は「先進医療」という制度に置き換わった。この先進医療においては, 薬事法の承認の得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う技術は平成20年3月末をもって対象から外れることとされ, 外れることとなった技術を平成19年6月に発足した「臨床的な使用確認試験」に開

* Highly advanced medical technology assessment system.

** Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 国立がん研究センター中央病院臨床試験・治療開発部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Department of Clinical Trial Coordination and Developmental Therapeutics, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

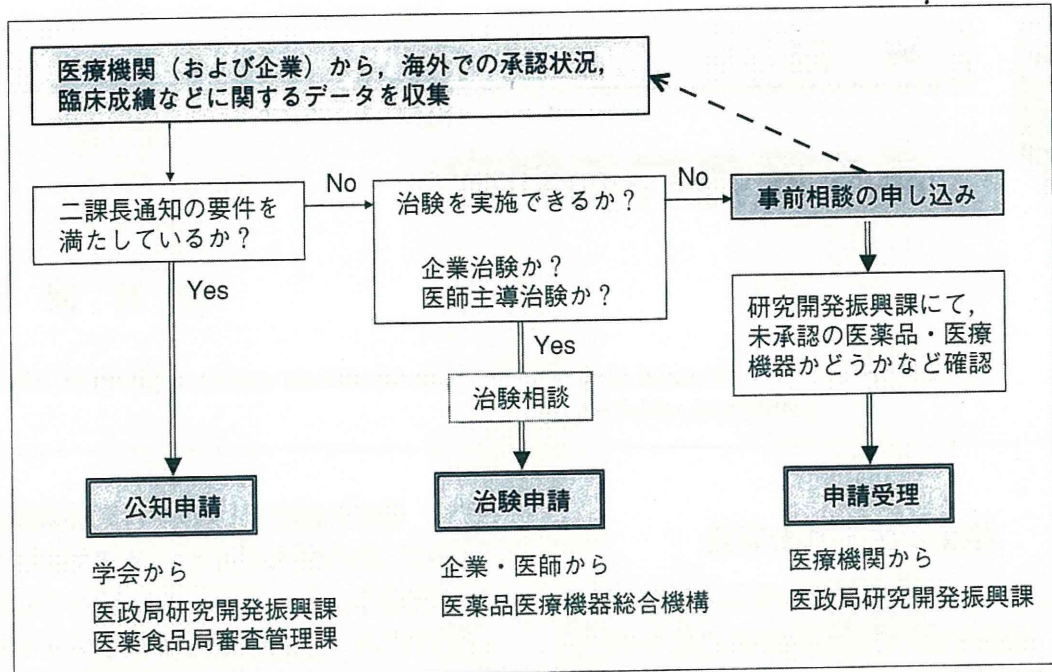


図1 高度医療申請までの流れ

する検討会の中で引き続き保険との併用を認めるか否かの評価が開始された³⁾。この検討の真只中であつた平成19年11月7日に東京地方裁判所で混合診療の原則禁止は違法であるとの判決があり⁴⁾、同年11月27日に規制改革会議の場での医療技術の保険併用についての問題提起がなされたことを受けて⁵⁾、同年12月14日の経済財政諮問会議での議論を経て⁶⁾、同年12月25日に出た規制改革推進のための第2次答申の中で制度創設がうたわれ⁷⁾、発足したのが高度医療評価制度である⁸⁾。

平成21年3月31日付けの厚生労働省医政局長通知(医政発第0331021号)および平成20年3月31日付けの厚生労働省保険局医療課長通知(保医発第0331003号)に運用詳細の定められている「高度医療評価制度」は別名、「第3項先進医療」とも呼ばれるが、これは当該制度が平成20年3月27日付けの厚生労働省告示第129号の第3項⁹⁾(臨床的な使用確認試験⁹⁾が高度医療評価制度に移行することを受けて設定)ではじめて言及されたことによるものである。

対象と施設要件^{10)~12)}

高度医療評価制度の対象は上述した薬事法の承認あるいは認証が得られていない医薬品・医

療機器の使用を伴う医療技術と、薬事法の承認あるいは認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術である。通知では医療技術となっているが、実際には、未承認医薬品(first-in-human trialは除く)や適応外医薬品の投与をする臨床試験も対象に含まれる。

高度医療を実施する医療機関としては、特定機能病院と①緊急時の対応が可能な体制を有し、②医療安全対策に必要な体制を有する病院のうち、臨床研究に関する倫理指針に適合した研究実施体制を持ち、使用する医薬品・医療機器の管理体制と入手方法などが適切で、かつ医療機関の長が院内で行われている高度医療について実施責任医師と研究内容などを把握できる体制が確保されていることという施設要件が設定されている。診療所についても実施可能施設とすべきであると、「規制改革推進のための3か年計画」(平成21年3月31日閣議決定)では述べられており¹³⁾、今後の推移に注目が必要である。

高度医療の内容要件^{10)~12)}

通知には種々の要件が記載されてはいるが、要は、きっちりとした臨床試験のプロトコールと同意説明文書が作成できており、実施する施

(別添)

FAX : 03-3503-0595

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

<u>医療機関名</u>	
<u>担当者の所属及び氏名</u>	
<u>連絡先</u>	TEL : FAX : e-mail :
<u>医療技術名</u>	
<u>使用する医薬品又は医療機器</u> (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
<u>相談希望日時</u> (原則、平日の午後2時～5時)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
<u>訪問予定者の氏名</u> (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください。)	

※ 事前相談の申し込みにあたっては、下記の書類を当方分として3部ご準備ください。

(1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
(2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

図2 高度医療に係る事前相談申込書

設の倫理審査委員会の承認が得られていれば問題ない。なお、いわゆる「昭和55年通知」²⁾を利用すれば可能となる診療については、わざわざ高度医療評価制度を利用する必要はないのではないかと筆者は思う。

一方、臨床試験データの信頼性確保につとめるよう、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究の場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制などが確保されていることの2点は要件と

されているが、省令GCPに準拠することを求められているものではないことをわれわれは認識し、高度医療評価制度下での臨床試験の実施に臨むことが肝要である。

諸手続きの流れ^{10)~12)}

高度医療評価制度を利用した臨床試験を実施するにあたっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前相談することが求められていることは特筆すべきである。図1に示すようなフロー

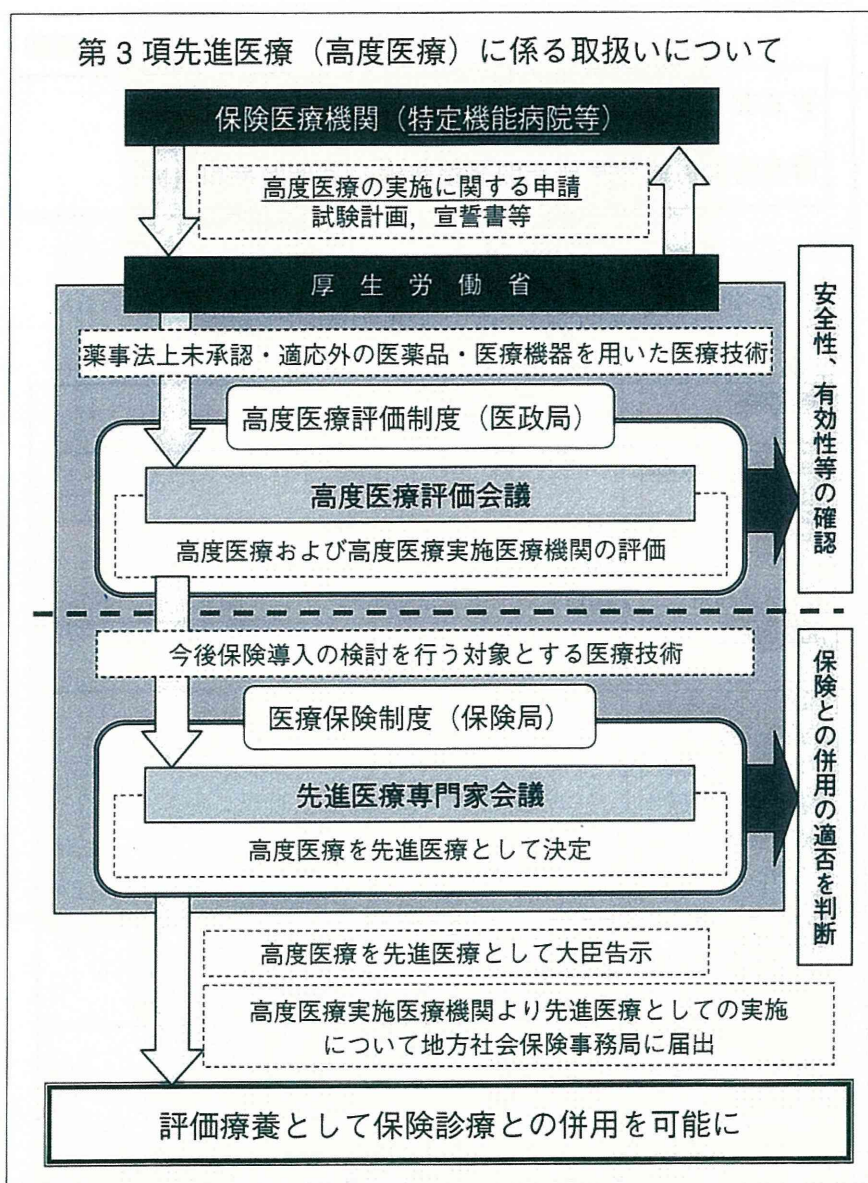


図3 高度医療評価制度の全体の流れ

(平成20年5月28日 第1回高度医療評価会議 資料3-2；<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0528-8d.pdf>より引用改変)

チャートにより当該相談を実施することができるか否かを判断することが、最初のステップとなる。このフローチャートにより高度医療評価制度での臨床試験の実施が可能であると判断したら、次に平成21年3月31日厚生労働省医政局長通知「高度医療に係る申請等の取扱いおよび実施上の留意事項について」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.pdf>)を参照しながら「高度医療に係る事前相談申込書」(図2)を記載し、厚生労働省医政局研究開発振興課・高度医療担当宛にFAXし、当該課での事前相談を受けることとなる。この相談の後、医療機関の長が高

度医療実施申請書(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.doc>) (記載要領は<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1b.pdf>を参照)を厚生労働省医政局長宛に提出し、高度医療評価会議での評価、さらには保険局医療課が事務局を勤める先進医療専門家会議においての評価を経て、厚生労働大臣から結果通知が出される。その結果は、地方社会保険事務局より申請者に連絡され、評価療養として臨床試験を保険診療と併用して行うことが可能となるのが大きな流れである(図3)。

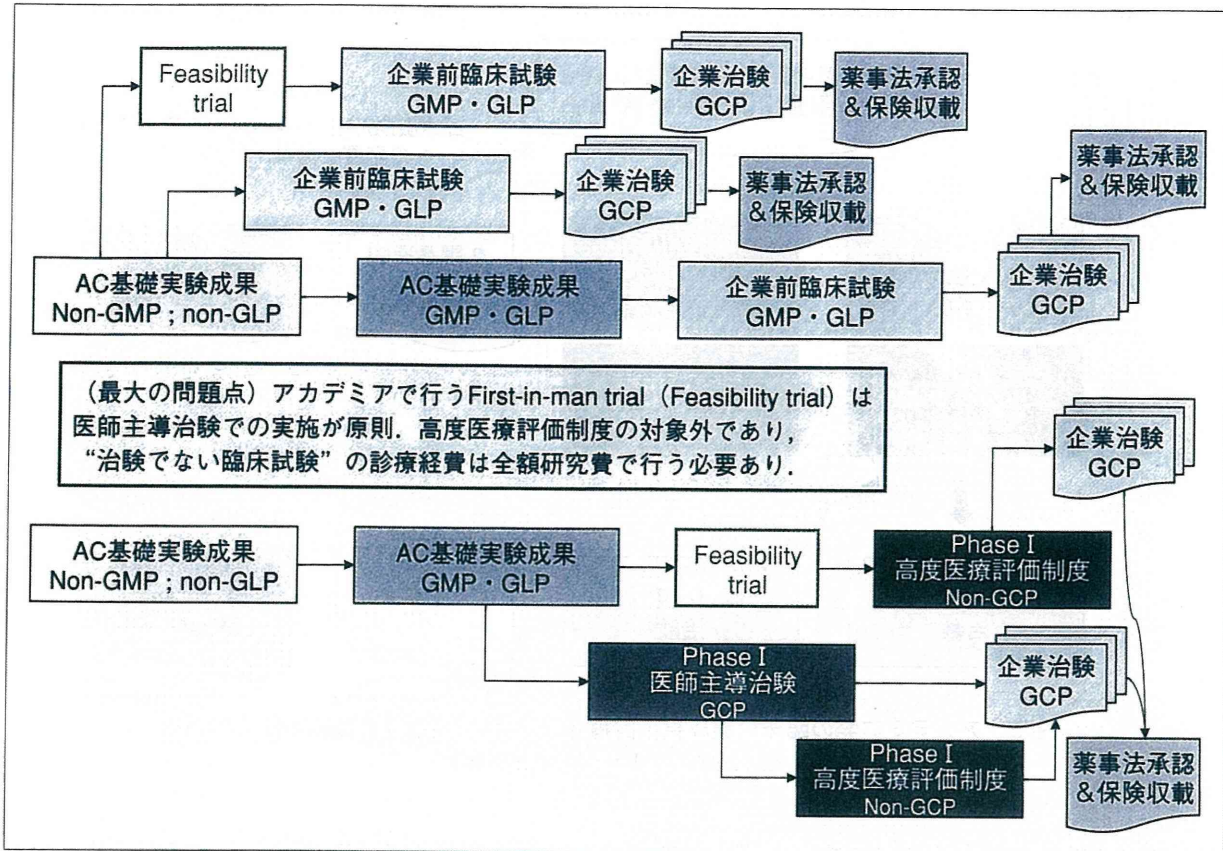


図4 アカデミア発の基礎研究から承認まで
 GCP : good clinical practice, GLP : good laboratory practice, GMP : good manufacturing practice

高度医療から薬事承認・保険収載へ

現在の日本では薬事法承認と保険診療に直接つながる臨床試験としては企業治験、医師主導治験、高度医療評価制度下での臨床試験[平成22年2月25日第14回高度医療評価会議で高度医療評価制度下で実施した臨床試験は「治験の計画根拠に使用することは、現在でも可能である」と明示された(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0225-8j.pdf>)]がある。それに加えてこれまでわれわれが多く行ってきた通常の臨床試験(臨床研究)をどう組み合わせ、新医薬品や新医療技術のシーズを日常診療(保険診療)に導入していくのかを、われわれは常に考えておく必要がある、筆者は図4,5に示すような流れを想定している。臨床研究者の方々には、これを参考に、自分たちの臨床研究のロードマップを常に頭の中で描いておいていただきたいと思う。

なお、平成21年9月30日の第11回高度医療評価会議での最終的な議論(<http://www.mhlw.go.jp/>

shingi/2009/09/txt/s0930-25.txt)を踏まえ、高度医療評価制度はfirst-in-human trial (FIH)を対象としないと決定されたため、FIHについては、遺伝子治療研究や幹細胞研究でない限り、相変わらず医療機関外からの科学的・倫理的評価を受けにくい状況が続いており、米国のresearch IND (non-commercial IND)制度¹⁴⁾に倣った仕組みを本邦に早急に導入することで解決を図るべきであると考えられる。

おわりに

今後、世界ではじめて使用するような医薬品や技術は医師主導治験あるいは企業治験のトラックに乗せる一方で、適応外使用の医薬品・医療機器を用いる臨床試験については米国で2000年代から導入されているClinical Trial Policy¹⁵⁾¹⁶⁾やCoverage with Evidence Development^{17)~19)}の仕組みを参考に高度医療評価制度を充実して臨床研究を合法的に混合診療として実施できる体制の整備を図ることに加え、これら臨床試験から

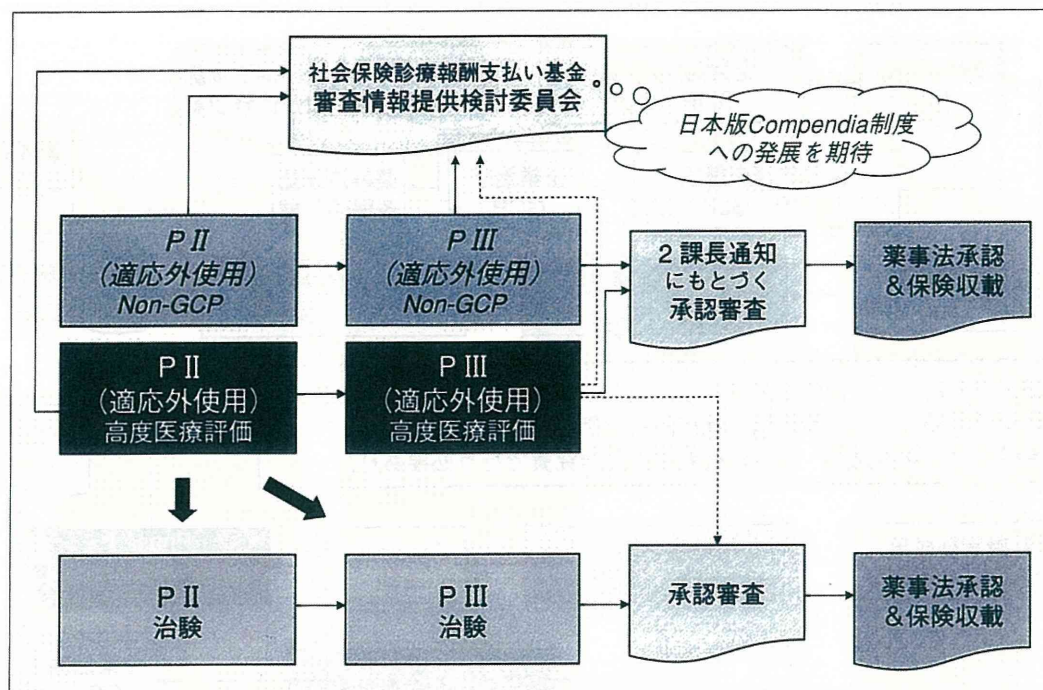


図5 アカデミア発の臨床試験成果の診療への利用；適応使用問題の解消に有効
GCP：good clinical practice

作られるエビデンスをもとに，新医薬品・新医療機器を迅速に日常の保険診療へ導入する仕組みとして，米国のコンベンディア制度²⁰⁾に倣った制度(すでに，診療報酬支払基金の中に設置している審査情報提供検討委員会^{21)~23)}および作業委員会²³⁾の充実と情報公開を図ればよい)をわが国に早急に整備すべきであると提案して，稿を終えたい。

文 献

- 1) 藤原康弘. 抗悪性腫瘍薬の適応外使用. 西條長宏・編. 癌治療の新たな試み 新編III. 大阪：医薬ジャーナル社；2005. p. 766.
- 2) 座談会. 混合診療問題・未承認薬問題が治験制度にもたらすインパクト. 臨床評価 2005；32：149 [資料として，昭和55年9月3日厚生省保険局長通知 保発第51号「保険診療における医薬品の取扱いについて」(いわゆる「55年通知」)が掲載されている].
- 3) 厚生労働省. 第1回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会 議事次第. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0607-9.html>
- 4) がんになった時わかる健康保険の使えない危機(平成19年11月7日東京地方裁判所による混合診療の原則禁止は違法であるとの判決を巡る原告のサイト).
- 5) 平成19年11月27日 平成19年度 第9回規制改革会議 議事録. Available from : URL : http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/minutes/meeting/2007/9/item07_9_summary.pdf
- 6) 平成19年12月14日 平成19年 第30回 経済財政諮問会議 説明資料等. Available from : URL : <http://www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2007/1214/agenda.html>
- 7) 平成19年12月25日 平成19年 第11回 規制改革会議 配布資料 規制改革推進のための第2次答申. Available from : URL : http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2007/1225/item071225_02.pdf
- 8) 平成20年1月31日 第4回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会 議事録. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/txt/s0131-3.txt>
- 9) 平成20年3月27日 厚生労働省告示第129号. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/03/dl/tp0305-1dd.pdf>
- 10) 高度医療評価制度について. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>
- 11) 先進医療に係る通知，届出書等の様式及びその記載要領等について. Available from : URL : <http://www.kongoshinryo.net/>

- www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html
- 12) 高度医療評価会議の審議の実際. Available from : URL : 第1回資料(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html>), 第10回議事録(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/txt/s0723-1.txt>), 第10回資料(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/s0723-20.html>)
- 13) 規制改革推進のための3か年計画(再改定)平成21年3月31日閣議決定. Available from : URL : <http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2009/0331/index.html>
- 14) 米国Investigation New Drug (IND)申請. Available from : URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm> [なお, 医療機器の場合にはInvestigational Device Exemption (IDE)申請の仕組みがある ; <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>]
- 15) 藤原康弘. 本邦における医師主導の臨床研究. 最新医学 2006 ; 61 : 1577.
- 16) Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Clinical Trial Policies. Available from : URL : <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
- 17) 藤原康弘. 臨床研究を巡る各種基盤整備の必要性. 木村廣道・監修. 医療経営イニシアティブ. 東京 : かんき出版 ; 2007. p. 242.
- 18) Tunis SR, Pearson SD. Coverage options for promising technologies ; Medicare's 'Coverage with Evidence Development'. Health Affairs 2006 ; 25 : 1218.
- 19) Centers for Medicare & Medicaid Services Coverage with Evidence Development. Available from : URL : http://www.cms.hhs.gov/CoverageGenInfo/03_CED.asp#TopOfPage
- 20) Sox HC. Evaluating Off-Label Uses of Anticancer Drugs : Time for a Change. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 353.
- 21) 社会保険診療報酬支払基金. 審査情報提供事例 薬剤. Available from : URL : <http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html>
- 22) 社会保険診療報酬支払基金. 第14回「審査情報提供検討委員会」及び第32回「審査に関する支部間差異解消のための中央検討委員会」を開催. Press Release No.039(2010年1月29日). Available from : URL : http://www.ssk.or.jp/pressrelease/pdf/pressrelease_039.pdf
- 23) 平成19年10月11日 首相官邸 高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部(IT戦略本部)第4回医療評価委員会 ヒアリング資料(厚生労働省提出). p. 17. Available from : URL : http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryuu/kaisai_h19/dai4/siryuu1.pdf

* * *

Participation of elderly patients in registration trials for oncology drug applications in Japan[†]

K. Yonemori^{1,2*}, A. Hirakawa¹, N. Komiyama¹, T. Kouno², M. Ando², Y. Fujiwara², T. Urano¹, H. Akagawa¹, H. Maruyama¹ & S. Toyoshima¹

¹Office of New Drug V, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo; ²Breast 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

[†]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 ^a	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	1	0	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	1	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	1	4	9	18	23	13	7
	Overseas	66	156	55	4	1	5	7	16	36	58	20	9

^aEstimated 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
Type of drugs												
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
Type of application												
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

Type of cancer	Region	Estimated proportion ^a , %	Number of trials	Average of proportion, %	0–19%	20–39%	40–59%	60–79%	80–100%
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

^aEstimated 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

Table 5. Distribution of the proportion of patients aged 65 years or more for each type of drug and application in Japan and overseas

	Region	Number of trials	Average of proportion	0–19%	20–39%	40–59%	60–79%	80–100%
Type of drugs								
Cytotoxic	Japan	6	34	1	3	1	1	0
	Overseas	7	18	5	1	1	0	0
Molecular target	Japan	5	34	1	2	2	0	0
	Overseas	12	29	4	5	2	1	0
Antibody	Japan	1	18	1	0	0	0	0
	Overseas	2	0	2	0	0	0	0
Hormonal	Japan	8	34	2	4	1	0	1
	Overseas	10	53	1	1	5	1	2
Supportive care	Japan	2	0	2	0	0	0	0
	Overseas	6	0	6	0	0	0	0
Miscellaneous	Japan	4	59	0	1	0	3	0
	Overseas	3	41	0	2	1	0	0
Type of application								
NDA	Japan	20	39	3	10	3	3	1
	Overseas	32	36	10	9	9	2	2
EI	Japan	6	19	4	0	1	1	0
	Overseas	8	0	8	0	0	0	0

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

patients might experience increased toxicity and show relatively poor survival as compared with younger patients [7, 19–21].

There are some particular barriers in Japan, which differ from those observed overseas. Because of cultural barriers, the implications and necessity of clinical trials are not known to a majority of the Japanese population [22]. Additionally, in Japan, more elderly people live in provinces than in major metropolitan areas [23] and may not have much opportunity to participate in clinical trials as compared with patients living in major metropolitan areas containing most institutions that conduct clinical trials. Elderly patients may not be motivated enough to participate in clinical trials because their medical expenses are quite low owing to the subsidy offered by the national medical insurance system [24]. Additionally, past experiences such as infection caused by the use of HIV- or hepatitis C-contaminated blood products may dissuade elderly patients from enrolling in clinical trials [25, 26]. Furthermore, since the PMDA had not made it mandatory to conduct a phase III trial for NDAs or EIs in oncology until 2006 [27], single-arm phase I/II or II trials with a small sample size were frequently conducted, and researchers might avoid enrolling elderly patients in such trials.

Effective measures against these barriers would include conducting educational exhibits and making announcements via mass media in order to increase the awareness of the importance of clinical trials among the general and elderly population. It is important that ‘industrial, government, and academia’ emphasize the implications and necessity of clinical trials for the elderly patients.

funding

Research grant (H21-005) from the Ministry of Health, Labour and Welfare (for research on infrastructure development for clinical trials).

disclosure

All authors declare no potential conflict of interest.

references

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7–33.
- Cabinet Office, Director-General for Policies on Cohesive Society. White paper on Aging Society, Tokyo: Cabinet Office 2009; 2–5.
- Ford JG, Howerton MW, Lai GY et al. Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer* 2008; 112: 228–242.
- Townsend CA, Selby R, Siu LL. Systemic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3112–3124.
- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061–2067.
- Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1383–1389.
- Yee KWL, Pater JL, Pho L et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1618–1623.
- Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trial for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4626–4631.
- Farrell AT, Papadouli I, Hori A et al. The advisory process for anticancer drug regulation: a global perspective. *Ann Oncol* 2006; 17: 889–896.
- Hori A, Shibata T, Kami M et al. Age disparity between a cancer population and participants in clinical trials submitted as a new drug application anticancer drugs in Japan. *Cancer* 2007; 109: 2541–2546.
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Public assessment report http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html (last accessed 20 October 2009).
- Japan Pharmacists Education Center. Public assessment report <http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html> (last accessed 20 October 2009).
- Nomura K. Cancer Statistics in Japan 2003. Tokyo: Foundation for Promotion Cancer Research 2003.