

事例 4. Rofecoxib (非ステロイド系鎮痛薬 COX-2 阻害薬 米国商品名 Vioxx、国内未承認)

1998 年、Merck 社は FDA に対して Vioxx の承認を申請。このときの承認申請資料における全被験者数は 5000 名を越えていた。また、1999 年 1 月より、Merck 社は VIGOR 試験（消化器系副作用が他の NSAIDs より少ないことを検証）を開始した。1999 年 5 月、Vioxx は関節炎の疼痛緩和、成人の急性疼痛緩和、月経時痛の治療を効能として承認を取得した。また、Merck 社は同年 11 月から APPROVe 試験（大腸ポリープ予防効果の検証）を開始した。

2000 年 6 月に、VIGOR 試験結果が FDA に提出されたが、Vioxx 群では心血管系イベントが増加していた。2001 年 2 月、FDA は Arthritis Advisory Committee を開催、心血管リスクについて議論の結果、添付文書改訂が指示された。

2002 年 4 月には、関節リウマチの効能追加が承認された。また、添付文書に心血管リスクと高用量（50mg/日）の 5 日を越える使用禁止が記載された。

2004 年 9 月、APPROVe 試験の 36 ヶ月の結果より、投与群における心血管リスクの増大を理由に効果安全性評価委員会が試験中止を勧告した。この後まもなく Merck 社は Vioxx の market withdrawal を発表した。この事実は、学会誌等でも大きく取り上げられ、専門家の間でも議論が続いている。また、2004 年 11 月には米国議会で公聴会が開かれ、FDA も出席して証言している (<http://www.senate.gov/finance/sitepages/hearing111804.htm>)。

参考：

- 1) Vioxx (rofecoxib).
(<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/default.htm>)
- 2) Topol EJ. Failing the public health-Rofecoxib, Merck, and the FDA. N Engl J Med 2004;351:1707-1709.

米国における Market withdrawal の事例からいえることは、規制当局による通常の審査を経た承認薬でも、市販後に重篤な副作用が発見され発売中止となる医薬品が稀ならず存在するという点である。発売から重篤な副作用が発見され発売中止となるまでに 1 年から数年を要することもあり、生活習慣病領域のように市販直後より多数の患者に処方された場合には、副作用発現例数が多数になることも稀ではない。また、Vioxx の事例などをみると、治験で数千人規模のデータを収集していても、副作用を予測することは困難であった。

D. 考察

今までみてきたことは、生活習慣病領域の全ての疾患或いは病態に適用されることではない。例えば心移植を必要とする重症心不全や、症例数の少ない不整脈などの特殊な病態、

また希少疾病とみなされる疾患などの治療薬は、本稿の冒頭に掲げた「多数の患者が長期間連用する」という特徴からはずれるであろうし、短期間の症状改善や生活の質の向上を目標とするなど、「長期の生命予後」とは異なる治療目標を立てるべき場合もある。このような場合は、それぞれの疾患の治療の必要性等をよく検討し、個々に対応する必要があるであろう。

また、生活習慣病領域以外でも、慢性疾患における適応外使用について考える際には、本稿と同様の留意点が適用されると思われる。

以下に、本稿で述べた留意点についてまとめる。

- 1) 生活習慣病領域（他領域の慢性疾患でも同様）の治療目的に合致した効果を図るためには、原則として大規模で長期の臨床試験が必要である。
- 2) 海外での承認内容（特に用法・用量）をそのまま国内の承認内容とすることは、ときとして不適切である可能性がある。
- 3) 通常の審査を経て承認された薬剤においてもなお、予想外の有害事象が出現する可能性が否定できない。

これらの留意点から導かれることは、多数の患者に投与される可能性のある薬剤については安易に治験を省略して承認を認めるべきではないということである。むしろ、今まで日本が不得意とし、海外での実施に頼らざるを得なかった大規模臨床試験が国内で実施できるように、医療機関等における実施基盤と資金面の整備を可及的速やかに実行すべきである。そのためには、

- ① 現状では製薬会社に全面的に任されている第Ⅲ相治験や市販後臨床試験と同程度の臨床試験を公的研究費を含む複数の fund によって産官学共同で実施できるような制度の創設、
- ② 現在の医師主導治験の研究推進事業を大幅に拡大した大型で長期の公的研究の導入、
- ③ 大学病院やナショナルセンターといった中核的医療機関に、多施設共同臨床試験の中央事務局機能及びデータセンター機能を持つプラットフォームを整備するなどの、大規模臨床試験実施支援策を講じていく必要がある。また、卒前・卒後の医学教育に臨床研究に関する教育を取り入れ、臨床現場の医師の臨床研究に対する知識と能力を高める必要がある。

さらに、国際共同開発が主流となってきた現状で、有効性が見込まれる薬剤の承認を国内の長期臨床試験の結果を待って遅らせるなどということは、事実上不可能であるし、医学の進歩に遅れ、ひいては国民の福利厚生への阻害因子となる可能性もある。グローバル化の波に柔軟に対応しつつ、薬剤の有効性と安全性を担保していくためには、承認前の治験の実施状況やその結果によっては、専門的医療機関のみに限定的に承認したり、投与対象患者を登録制にするなどして、有効性・安全性を確認しつつ使用拡大を図る等の柔軟な

システムも必要ではないだろうか。また、適応外使用薬剤の治験外の臨床試験を登録制とし、臨床試験の中で使用できるとともに、試験結果を承認申請資料の一部として使用可能とするといった方法も、米国などの制度を参考に考えていく余地があると思われる。

E. 結論

上の本研究班の検討結果を踏まえ、本邦における「適応外使用」に係る実質的諸問題の解決を図るために、引き続き必要な検討を継続し、その結果を法規制等の改正につなげていく必要がある。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

本研究結果に直接関係する研究発表等を行われていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当する事実・予定はない。

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域

総括研究者：黒川 清 （東京大学先端科学技術研究センター 客員教授）
分担研究者：小野 俊介 （金沢大学大学院自然科学研究科 助教授）
土田 尚 （国立成育医療センター総合診療部 医師）
藤原 康弘 （国立がんセンター中央病院通院治療センター 医長）
山本 晴子 （国立循環器病センター内科脳血管部門/臨床研究センター
治験推進室 医長）

研究要旨

小児科領域における医薬品の適応外使用とは、小児に対する有効性及び安全性が十分には検討されていない状態の薬を治療を目的として使用するということであるが、これには成人における適応外使用と同様にその疾病に対する適応を取得していない場合に加え、成人では用法・用量が定められているが、小児ではそれらが検討されていないような場合も含んでいる。日本の小児科の日常臨床で使用されている75%近くの医薬品には、小児に対する添付文書上の明確な用法・用量の記載がない。さらには、試薬の転用や施設での化学合成、剤形変更等も行われている。適応外あるいは承認すらない医薬品の小児科領域における使用状況を解決することは、小児に最良の薬物治療を提供するためには不可欠である。

小児科領域における医薬品の適応外使用問題の解決のためには、小児治験や臨床試験のインフラストラクチャー整備（各小児医療施設の整備はもとより、中央で支援するための施設への集中的整備も必要である）、小児治験や臨床試験の方法論の確立（小児臨床試験や臨床疫学についての教育を受けた人材の育成等を含む）、添付文書整備のルールの見直しと明確化、製薬企業へのインセンティブと小児治験の義務化、オーファンドラッグ制度を含む小児医薬品開発の支援体制の整備等の対応策を先行する米国や欧州での状況を参考に日本の事情も考慮しつつ検討すべきである。

A. 研究目的

本分担研究では、1) 小児科領域の適応外使用の現状やその発生する背景状況を明らかにし、2) 米国や欧州での状況や進行している対応策について調査し、3) 日本の対応状況も踏まえて、日本の小児科領域医薬品適応外使用の根本的解決の方策について、小児科医の視点から検討した。

B. 研究方法

本研究班の総括研究者、分担研究者及び規制当局担当者による問題点の抽出のための検討会議を開催し、各研究者の専門領域における適応外使用の実態を報告・検討した。検討にあたっては、日本において小児科領域の医薬品の適応外使用解決に向けて行われてきた種々の活動、日・米・欧の規制当局等が提供する医薬品関連情報をインターネット検索した結果及び分担研究者が行った米国・欧州の調査結果を参考にした。

C. 結果

1. 適応外使用とは何かー適応外使用の現状とその理由

1.1 小児科領域における適応外使用の現状

日本の小児科領域における適応外使用とその問題について類型分類は以下のとおりである^{1), 2), 3), 4)}。

① 当該有効成分が日本で承認されていない医薬品

①-1 海外（欧米）において承認済みだが、日本では未承認の医薬品

例：ジアゾキサイド（高インスリン血性低血糖症）

高インスリン血性低血糖症は、早期に適切な治療が行われないと永続的な脳障害を残す重篤な疾患である。高インスリン血性低血糖症に対する治療薬は教科書的にも第1選択薬はジアゾキサイドであり、安全性も高いとされるが、日本ではいまだに承認されていない。個人輸入により対応している⁵⁾。

例：システアミン（シスチン蓄積症）

試薬システアミンを使用。シスチン蓄積症は無治療の場合、成長障害、代謝異常及び多臓器不全をもたらす。システアミンの投与がシスチン蓄積症の経過を改善すると報告されている⁶⁾。海外では承認されているが、個人輸入した場合には1ヶ月に8万円程の費用がかかるため、国内では試薬のシステアミンを使用している施設が多い。

①-2 海外（欧米）・日本ともに未承認の医薬品

② 当該有効成分が日本で承認されている医薬品

②-1 承認内容とは別の効能・効果での使用

例：アルギニン製剤（承認された適応症は、先天性尿素サイクル異常症又はリジン尿性蛋白不耐症における血中アンモニア濃度の上昇抑制等）

海外承認はない（海外において、ミトコンドリア脳筋症あるいは Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke (MELAS) に対する承認はない。イタリアでは日本（10%溶液）とは濃度違いの製剤（5%溶液）が存在するが、適応は成

長ホルモンの分泌付加テストである。その他、欧米では、健康食品（サプリメント）として使用されている。欧米の一部で、院内製剤として尿素サイクル異常症に内服処方されている）。ミトコンドリア脳筋症、特に MELAS における脳卒中発作の急性期とその予防に使用されている。その有効性について本邦から論文発表されている⁷⁾。国内では年間 50 例程度が、ミトコンドリア脳筋症として発見されるが、MELAS はその約 30%であるので、MELAS としては、年間 15 例程度が発見されると考えられる。国内における MELAS 患者は、平成 14 年の調査で、240 症例程度であった。このため、採算性の問題から企業が開発に乗り出すことをためらっていると考えられる。

- ②-2 承認内容とは別の投与対象（年齢や疾患）への使用（投与対象が不明確な承認の場合を含む）

例：フェノバルビタール（新生児けいれん）

けいれんの適応はあるが、新生児けいれんの適応はない。添付文書上、成人の用法・用量が示され、年齢、症状により適宜増減するとあるが、小児に関する具体的記載はない。フェノバルビタールは水に極めて溶けにくく、筋注用注射剤には局所麻酔剤や溶解補助剤等の有機溶剤が使用されており、静脈内への投与は不可とされている。それにもかかわらず、筋注剤を静注に転用して使用している。

- ②-3 その他（別の投与経路、用法・用量等。②-1、②-2 と重複することも多い）

例：アセトアミノフェン細粒

小児科領域で最も一般的に処方される解熱剤がアセトアミノフェンであるにもかかわらず、細粒の添付文書では、成人の用法・用量が示され、年齢、症状により適宜増減するとあり、小児等への投与では、「小児等に対する安全性は確立していない。」となっている。また教科書的投与量は 7~15mg/kg を 6~8 時間おきで頓用であるが、剤形等によって記載がまちまちである。例えば、アンヒバ[®]坐薬は、1 日 1 回投与となっている。アセトアミノフェンの用法・用量は投与経路によらない。したがって、坐薬の添付文書記載どおりとすれば、期待される効果がみられずに、医薬品を使用した意味が見出せないということにもなりかねない。坐薬を教科書的投与量、即ち臨床での治療量で使用すれば、保険で査定される可能性がある。成人の用法・用量は示されているものの、年齢、症状により適宜増減、小児等に対する安全性は確立していないとなっている細粒の添付文書からは、臨床での治療量に関する適正な用法・用量についての情報は得られない。

例：硫酸ゲンタマイシン注射薬

ゲンタマイシンは点滴静注することが世界の常識であり、用量も 2.5mg/kg 1 日 3 回（新生児以外）が標準である。しかしながら、我が国の添付文書では用法・用量は、「小児では 1 回 0.4~0.8mg/kg を 1 日 2~3 回筋肉内注射する。点滴静注においては 30 分~2 時間かけて注入する。」小児等への投与は、「(1) 筋肉内注射

の場合－低出生体重児、新生児における筋肉内注射での安全性は確立していない。

(2) 点滴静注の場合－低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における点滴静注での安全性は確立していないので、これらの患者には点滴静注で使用しないこと。〔使用経験が少ない。〕」となっている。

例：フェノバルビタール（既出）

③ 日本で承認されているが、海外（欧米）では未承認の医薬品

例：アルギニン製剤（既出）

小児科領域で適応外使用されている医薬品については、国内で承認されていても、小児（あるいは特定の年齢層）の必要な適応や明確な用量がない等に加え、小児での安全性は確立していないかのように安全性の記載が不十分、不適切である等の問題があり、そのカテゴリー分けはやや複雑である。

1.2 小児科領域における適応外使用の問題点についての考察

小児科領域の医薬品は、歴史的に長く孤児的状态（Therapeutic Orphan）で放置されてきた。これは、1960年代に Shirkey が指摘して以来、現在に至るまで続いている⁸⁾。

平成12年、ICH（International Conference on Harmonization、日米EU医薬品規制調和国際会議）における合意（ICH Topic E-11、Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population）に基づき、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成12年12月15日、医薬審第1334号⁹⁾）が定められ、国際的にも広く小児用医薬品開発の意義は高まりつつある^{10)、11)、12)}。しかしながら、こどもたちに使用される可能性のある、すべての医薬品について、必要な小児治験が実施され、適応が取得されているという、本来あるべき適正な薬物治療は、日本では未だに実現されていない。

その結果、年齢等に応じたより細かな投与量の設定が行われるべき小児用医薬品では、正確な用法・用量の添付文書への記載が不可欠であるにもかかわらず、日本の小児科の日常臨床で使用されている75%近くの医薬品には、添付文書上の用法・用量の明確な記載がない^{13)、14)}。

狭義の適応外使用は、承認された効能・効果もしくは用法・用量で使用される場合以外を指すが、小児科領域における適応外使用は、添付文書上、「小児等における安全性が確立されていない」場合の使用等も含まれている。実際に小児科から処方された医薬品の調査では、小児の用法・用量が添付文書に具体的に記載されていたものは約20%であり、適宜増減するという記載のあったものが約20%、さらに小児への適応に関して何らかの記載があったものは約70%であったと報告されている¹³⁾。この報告では、禁忌あるいは投与しない旨の記載のあったものも数%存在していた。使用経験がない、使用経験が少ない、現在までのとこ

る十分な臨床成績が得られていない等が添付文書に括弧書きで付け加えられているものも含めて、安全性が未確立とされているものは約 40%であった¹³⁾。

適応外使用以前の問題ではあるが、小児科領域では個人輸入、試薬の転用や施設での化学合成等も実際に行われている。前述したジアゾキサイドは個人輸入の代表例であり、システアミンは試薬の転用の例である。ワルファリン（錠剤を粉砕する）、フルコナゾール（カプセルをはずす）、ミダゾラム（静注製剤を経口投与する）等、小児に明らかに必要な医薬品でも未だに適切な製剤がないのは大きな問題である。これらも小児科領域においては、広義の適応外使用問題と言えよう。

このように、こどもたちに対する有効性及び安全性が十分には検討されていない医薬品をその治療のためと称して、大切なこどもたちに使用することは、こどもたちに最良の医療としての薬物療法を提供するべきであるという国民全体の責務を放棄することに他ならない。

また、適応外の医薬品が投与された場合には、薬事法の定める一連の安全性確保システム、例えば市販後調査等の対象とならないことも多い。市販後調査の対象にならないとすれば、十分な安全性の確認がなされないことになる。日常診療下で投与された場合の予期できない重篤な副作用の発現の把握、品質や有効性に関する情報の把握もできない。治験では対象にできなかった患者、例えば小児の特別調査があったとしても適正に結果が反映されない等の点において問題となる。

医薬品副作用被害救済制度の補償給付対象外となる可能性もある。独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度の Q&A によると、救済制度は医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による健康被害者に対して各種の副作用救済給付を行うものであり、「適正な使用」とは、原則的には医薬品の容器あるいは添付文書に記載されている用法・用量及び使用上の注意に従って使用されることが基本となるが、個別の事例については、現在の医学・薬学の学問水準に照らして総合的な見地から判断される。

1.3 小児科領域において適応外使用が発生する、あるいは治験が円滑に進まない理由

① 小児治験の体制（インフラストラクチャー）が脆弱である

小児治験に慣れた医師や Clinical Research Coordinator（治験コーディネーター、CRC）が少ない上に、小児治験では成人よりも医師や CRC 等のマンパワーが必要であることが理解されていない。また、小児科臨床医は臨床で忙しくならざるを得ず、治験を含む臨床研究にまで時間を割けないという現実がある。こども病院等では地方自治体の小児治験体制整備に対する理解がないために、CRC の雇用さえできない施設が多い。このような状況では、たとえ製薬企業が治験をやろうとしても、実施施設が足りないこととなる。また、現場の医師が治験を実施しても、施設からも学会からも業績としては評価されないのが現状である。これらの状況を改善し、インフラストラクチャーを強化しない限り、小児治験の本格的推進は難しい。

② 小児治験の方法論が十分に確立されていない

製薬企業や臨床現場に小児治験を実施したいという考えがあったとしても、方法論が十分に検討されていない、あるいは小児の特性を十分に理解した開発担当者がいないために、適切なプロトコルが作成されないケースも多い。例えば、小児の有効性のエンドポイントが定まっていない、あるいはサロゲートエンドポイントを決定する議論も十分にはなされていない。さらに、小児治験プロトコルに対する的確なアドバイスも受けられない。このように小児治験の方法論が十分に確立されていない、あるいは理解されていないことが適切な治験実施の支障となっている。

また、小児治験でのインフォームドコンセント、インフォームドアセントの取得等、成人以上に倫理面における配慮が必要であることから、できない、やらないという意見があるが、多くの場合そのようなことはない。適切なデザインの治験をタイムリーに新規性が高い時期（即ち一般的な適応外使用が行われる前）に行えば、インフォームドコンセントとアセントの取得が大きな障害物にはならないと考える。

③ 規制する側の問題

③-1 製薬企業に対して治験を要請するシステムがない

必要性の高い小児用医薬品について製薬企業に伝える体制、またそれらを開発することを義務とする体制がないことが挙げられる。製薬企業側に、小児科領域での医薬品のニーズが高いことの認識が必ずしも十分であるとは言えない。小児科医側にも、小児用医薬品を適応外のまま使用しているという認識がなくまた、医薬品の正確な臨床上の位置付けや必要性を十分に理解していない面がある。仮に、製薬企業側にニーズが理解されているとしても、米国のように臨床現場のニーズに基づいて製薬企業に治験を要請（実質上の治験の義務化）するシステムがないために、製薬企業は小児治験を実施しないままになっている。

③-2 製薬企業へのインセンティブがない

一般的には小児科領域では市場が小さい場合が多く、利益が出にくいと考えられるので、製薬企業は治験の計画、実施に積極的ではないことが多い。小児用医薬品として市販されていたものでも不採算となれば、製薬企業では供給停止とせざるを得ない。

さらに小児科領域で使用するためには、多くの場合新しい剤形を開発する必要があるが、市場性の低さや汎用性の小ささから新剤形を開発してもメリットに乏しい。現行では、小児用製剤が開発された、あるいは小児のための入れ目違い製剤が追加された等の際に、小児専用製剤のための十分な薬価の加算が制度としてはない。小児用製剤を開発することによる、既にある成人薬価算定の見直しもない。実際に、学会からの要望で小児用製剤を開発しても、赤字にならないような薬価が付かずに製薬企業と行政との間で

もめることがある（例：アミノフィリン）。小児用製剤開発に対する薬価の見直しの他、米国での特許期間の延長等も製薬企業へのインセンティブと考えられるが、これらが無い現状では、製薬企業に小児治験を求めることは極めて困難である。

2. 諸外国の状況－適応外使用の状況及び対応策（米国及び欧州）

2.1 米国の小児科領域における適応外使用状況及び対応策

米国での小児科領域における適応外使用の状況も、1990年代前半までは、現在の日本と大きな違いはなかった。米国において比較的短い時間に組織立てて小児臨床試験の推進の体制が整ってきた理由には、1) 米国には臨床試験や治験に対する臨床現場での理解があったこと、2) それまでもそれぞれの施設での小児臨床試験や治験の経験があったこと、3) 小児臨床試験を推進することの必要性を議会等に学会や親の会から訴え続けていたこと等があり、この問題に取り組んでいこうとする、行政、小児科医、製薬企業、そして社会全体の協力があったことも大きいという¹⁵⁾。米国では、HIV感染小児に対する医薬品の必要性から、小児臨床試験の重要性が強調されてきたという事情もある¹⁶⁾。

以下に、米国での小児科領域における適応外使用の状況及び対応策について、年代順に概略を示す。

① 1977年 Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations¹⁷⁾

米國小児科学会薬事委員会において、小児科領域での医薬品評価の研究のための倫理的取り扱い等についてのガイドラインが発表された。ここでは、成人用医薬品に適用されるものと同じ質及び基準の適切かつよくコントロールされた小児試験を求めている。この後、1979年、FDAは添付文書に、更に小児の情報を盛り込むために、添付文書上に小児の項を付け加えた¹⁸⁾。

しかしながら、1980年代は、小児に対する治療法のほとんどが小児における試験を経ないものであった。その後、1990年代になってHIV感染治療のための医薬品がさかんに開発されたが、小児には使用できる医薬品がなく、HIV感染小児が死亡するということをも契機として、National Institutes of Health (NIH) と U.S. Food and Drug Administration (FDA) の双方に小児臨床試験の開発を促進する取り組みを推進させることになった¹⁶⁾。

② 1993年 Network of Pediatric Pharmacology Research Unit Network (PPRU Network)

PPRUがNIH下のNational Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) 主導で設置された。現在、全米13箇所の医療機関（そのうち11箇所は小児病院）の小児臨床薬理研究部門がネットワーク施設に選定され、公的研究費を受託している。PPRU Networkの目的は、新規の医薬品及び既に市販されている医薬品について、小児での使

用における安全性及び有効性を評価すること、小児の臨床薬理学的研究を促進すること等とされている。米国では臨床試験や治験に対する臨床現場での理解もあり、それまでもそれぞれの施設での小児臨床試験や治験の蓄積があったことに加え、小児病院に患者が集中していたこと、製薬企業や NICHD の経済的援助もあったこと等にもより、PPRU Network の構築を円滑に開始できたと考えられている¹⁵⁾。なお、NICHD からの年間予算は 13 施設に対して総額 450 万ドル(1 施設最高額実績 34 万 7 千ドル=当時約 4100 万円)で、それに加えて 1 施設あたり、フルタイムのスタッフ 4 名分の人件費、5 年間で 5 万ドルの備品費、年間 2 万ドルの消耗品費が与えられる¹⁹⁾。

③ 1994 年 FDA Final Rule (Pediatric Labeling and Extrapolation)²⁰⁾

これは添付文書における小児の使用の項をより充実させるための FDA の通知である。製薬企業に対して、添付文書における小児の項を、適切によくコントロールされた成人試験や小児使用を支持する情報に基づいて修正できるかどうか既存のデータを再検討すること、もしそのような医薬品があれば、小児の適応を取得するための申請をすべきであることを求めている。なお、必ずしも小児での臨床試験を新たに実施することは要求されていない。疾患の経過や医薬品の有効性が小児と成人で似ていて、小児患児にも成人の有効性データが外挿できると考えられる場合には、添付文書における小児の項を修正できると示されている。しかしながら、製薬企業への義務化がなかったため、この後に承認された小児用医薬品数には増加がほとんど見られなかった。

④ 1997 年 FDA Modernization Act (FDAMA)²¹⁾

FDA 近代化法。米国連邦議会が立法化した。この FDA 近代化のための法案の中で、FDA が製薬企業に発した Written Request の要件を満たす小児臨床試験を実施した場合、製薬企業に対して新規の医薬品には 6 ヶ月の特許権を延長することや市販薬には 6 ヶ月市場独占権を延長することとした。その対象となる小児に必要性の高い医薬品リストが作成された。米国では、特許期間切れと同時に一般医薬品を製造販売する企業が急速にシェアを伸ばすために、特許期間が 6 ヶ月延長されるメリットは大きいとされ¹⁵⁾、これにより小児治験推進のための強力な「飴」が整備された。このインセンティブの効果で数十の医薬品の添付文書の改訂が行われた。この中には、日本小児科学会分科会がプライオリティリストに挙げた医薬品も多く含まれている¹⁹⁾。

⑤ 1998 年 FDA Final Rule (Pediatric Studies Required)²²⁾

小児への必要性が高いと考えられる新規の医薬品及び生物学的製剤について、製薬企業が承認申請をする前に、小児臨床試験が必要であるとし、実質上小児に必須な医薬品の治験を義務化した。新規医薬品については、小児に治療上のベネフィットのないものや相当数の患児(年間 50000 例と定義された)に使用されていないものには免責条項も

示されている。成人での有効性及び安全性の収集が十分でなければ、小児治験を遅らせることができる等、適切な判断があれば、承認後まで小児治験の実施を延期することも許されている。また特許切れの医薬品についても、小児患者に危険を課す形で相当数の患者に使用されている薬や既存の治療よりベネフィットのある薬に対しては、小児を対象とした治験をFDAが要求できることになった。

⑥ 2001年 ICH Topic E-11

日米EUのICHにおける合意（ICH Topic E-11、Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population）に基づき、平成12年、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成12年12月15日、医薬審第1334号）が定められた⁹⁾。成人で開発が行われている段階において、その医薬品が小児にも使用されると推定されるのであれば、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきであることが示された。なお前述のように、ICH Topic E-11の合意以前から既に米国では、小児用医薬品の開発に関する対応策が実施されていた。欧州でも、ICH Topic E-11の合意直後に小児用医薬品規制措置案（後述）等が発表された。しかしながら日本では、このガイダンスは実効となったものの、小児用医薬品の開発を実行するための具体的方策が立てられなかったために、結局、小児用医薬品開発は欧米程には進んでいない。

⑦ 2002年 Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)²³⁾

米国厚生省により、FDAMAを補完するために、期間限定法であったFDAMAの小児治験のインセンティブ等の期限延長を求める報告書（FDAMAは2002年1月1日まで）が連邦議会に提出された。これにより、BPCAが成立し、2007年10月1日までその施行が延長された形となり、インセンティブ（給）は現在でも有効である。承認された医薬品の使用が小児に対してベネフィットをもたらすものであるならば、治験を実施する必要があることが示されている。厚生大臣が、FDA局長と小児科領域の研究の専門家とも議論しNIH所長を通じ、小児試験が必要とされる医薬品のリストを公表することとされた。製薬企業がWritten Requestに同意しなければ、NIH（NICHD）が小児試験に取り組むこととなる。小児市場独占権（6ヶ月）の与えられた品目には、安全性報告を公表することが課せられている（はじめの1年間）。治験対象は薬を実際に必要とする年齢群で、必要であれば新生児も含まれることとされている。米国厚生省により、FDAの中に、小児に関するすべての活動への協力・促進に責任を負うべく、Office of Pediatric Therapeuticsが設置された。その他、適時の添付文書改訂、小児情報を添付文書に加えるときの迅速な審査等も盛り込まれている。

BPCA 抜粋：医薬品の試験の研究費（Sec. 3.）－医薬品の小児試験のためのプログラム

1. 小児試験が必要とされる開発すべきプライオリティの高い医薬品のリストを公表する。
2. PPRU 等、質の高い試験実施施設を小児臨床試験のための規約に盛り込む。
3. 規約や添付文書改正のプロセス。－独占権のない医薬品に対するリストに基づいた Written Request を公表する。報告やデータで添付文書変更できるかの再検討や治験の内容を製薬企業と交渉する。
4. 政府歳出予算の承認。－実施のために 2002 会計年（初年）に国庫で 2 億ドル用意する。

この結果として、FDAMA 実効後に添付文書が改訂された医薬品は 87 品目となっている（2005 年 1 月 7 日現在）。Written Request が出されたのは 298 品目（690 試験）であり、426 試験での総患児数は 43381 人以上であった（2005 年 2 月 28 日現在）。特許権が切れた医薬品で FDA が Written Request を出したものも 10 品目となっている（2005 年 2 月 15 日現在）²⁴⁾。

⑧ 2003 年 Pediatric Research Equity Act (PREA) ²⁵⁾

2000 年 12 月、1998 年の FDA Final Rule の下に、FDA が小児試験の提出を要求することはできないと、FDA が the Association of American Physicians and Surgeons（米国内科医外科医協会、AAPS）、the Competitive Enterprise Institute（企業競争研究所、CEI）や Consumer Alert（消費者警報団体）を含むいくつかの団体から連邦政府裁判所に提訴され、2002 年 10 月連邦政府裁判所により、この通知に対する無効判決が下された。その上告は断念され、この規定を法制化（⑤参照）するために議員、学会や親の会等が連邦議会に働きかけた。

FDA による医薬品の承認段階で、小児に関するデータを提出することが義務付けられた（いわゆる飴と鞭の「鞭」にあたる）。オーファンドラッグについては、別に規定されている。2007 年 10 月 1 日までの期限付きである。

PREA 抜粋：新規医薬品及び生物学的製剤の小児使用の研究（Sec. 2.）

1. 新有効成分、新効能、新用量、新用法及び新投与経路の場合。それぞれの年齢層に適する剤形で安全性及び有効性等が評価できるデータが含まれるべきである。成人と同じ疾患、効能であるならば、小児の PK 試験等が必要である。
2. 市販されている医薬品及び生物学的製剤の場合は、協議後、承認された効能でかなりの小児に使用されると判断した場合等には、製薬企業に小児の評価データを提出するよう要求できる。

2.2 欧州の小児科領域における適応外使用状況及び対応策

欧州での小児科領域における適応外使用の状況も、米国や日本と大きく変わりはないと考えられている。対応策については、米国を追っているが、米国での轍を踏まぬように配慮を試みているようである。以下、概説する^{26)、27)、28)、29)}。

欧州においては、1997年 European Medicines Agency (EMA) の欧州委員会で、小児の医薬品開発については、法律強化が必要であるという結論になった。

2001年、小児臨床試験における保護基準を設けた Good Clinical Practice (GCP) に関する指針が採択された。

2002年、ICHガイドラインが、欧州のガイドラインとして採択された。

2002年2月、委員会により、Better Medicines for Children と呼ばれる諮問文書が発表された。小児用医薬品規制措置案である。委員会の Better Regulation for Europe を踏まえて、すべての主要な規制について経済的、社会的、環境的影響を調べるため、広範な影響調査が行われた。並行して委員会は、2003年5月に薬務委員会に特許又は特許補完証明書で保護されている医薬品に対する法律提案の概要を協議するため、非公式の草稿を提示した。

また、Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) により、小児臨床薬理の専門家、臨床試験の計画家、各分野の小児科専門医等で構成される、Paediatric Expert Group (PEG、小児科専門集団) が創設された。PEG は、CHMP の他の作業部門(安全性、有効性、医薬品安全対策、品質)や Committee for Orphan Medical Products (COMP) ともリンクして活動できるように繋がりが確保されており、小児用医薬品の開発等に関するすべての問題点について、EMA やその科学委員会、CHMP 及び COMP 等に助言したり、必要な策を講じたりすることができる。

更に、2004年3月には、小児治験推進のための本格的立法案が作成され、2004年12月、法律案として議会に諮ることが決定された。内容には、EMA 内の小児専門委員会 (Paediatric Board、PB) の設置、小児研究計画 (Paediatric Investigation Plan、PIP) の PB への提出義務、インセンティブや義務化等の条項が盛り込まれている。医薬品の治験届提出前の段階で PIP が必要とされ、PIP は治験届提出前に PB へ提出され、PIP の内容について、評価、議論、合意される。この時点で必要と考えられれば、PB は PIP の変更を求めることができる。また、PB は治験実施を求めることもできる (治験の要請権)。

小児治験を実施した際のインセンティブとして、特許権を6ヶ月延期すること、特許権の切れたものには10年のデータプロテクションを与えること等も挙げられている。その他、EMA が小児年齢層で必要な臨床試験を実施するための総合的なネットワークの開発等について協力すること、EMA による治験実施についてのアドバイス (日本での治験相談にあたる) が無料で受けられること、小児用医薬品の申請手数料の軽減等の支援策のインセンティブも盛り込まれている。

2.3 考察

小児科領域における適応外使用の背景については、根本的に欧米と日本で大きな違いはない。しかしながら、その対応策の検討及び実施については、欧米に比較して大きく遅れを取っていると云わざるを得ない。欧米がとった対応策が最善かどうかという議論は、日本の事情も考慮した上で十分になされるべきであるが、本邦でも同様の法令の制定が効果的であることは明白であり、早急の検討が必要である。

3. 日本における小児科領域の適応外使用解決への取り組み

日本においても、小児科領域の医薬品の適応外使用解決に向けて、これまで10年以上に渉って様々な活動が行われてきた。

現在の厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」（大西班：主任研究者 大西鐘壽）班会議のメンバーである各日本小児科学会分科会代表委員の協力により、早期承認が必要と考えられる医薬品のプライオリティリストが、既に平成13年度に作成されている。このプライオリティリストに掲載された医薬品については、更に、1) 各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日、研第4号・医薬審第104号）³⁰⁾に則って承認申請が可能であると考えられる医薬品、2) 医師主導治験として実施が可能であると考えられる医薬品、3) 製薬企業に治験実施を働きかけるべき医薬品、4) その他に分ける作業が行われてきたが、分科会毎の理解度の違いによりかなり作業の進捗状況にも差が認められた。

これまで適応外使用通知を活用して承認された小児用医薬品は、川崎病に対するガンマグロブリン大量療法等10品目（平成16年6月時点）に過ぎない。また、製薬企業に働きかけて治験が開始された医薬品も、ウィルソン病に対する酢酸亜鉛等に限られており、既存の枠組みの中で適応外使用解決を行っていくことは、かなり困難であると考えられた。加えて、このプライオリティリストには多くの重要医薬品が掲載されていたものの、プライオリティリスト作成当時、プライオリティの決定方法についての共通認識がなかったために、1) プライオリティが高いとする根拠が不明確な医薬品が散見される、2) 必ずしも網羅的なリストとはなっていない、3) その後のアップデートが行われていない等の根本的な問題もみられた。

ようやく平成16年度より、早期承認のプライオリティが真に高いと考えられる医薬品を網羅的に再検討し、適応外使用の解決をカテゴリー毎に効率的に実施するためのカテゴリー分けの作業が分科会毎に開始されたところである。平成16年度に日本小児科学会薬事委員会により策定され、日本小児科学会でも承認された「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」においても、プライオリティリストの見直しやカテゴリー分け等の活動は後押しされている³¹⁾。

平成 17 年度から厚生労働省が開始する「小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業」においては、5 年間で約 100 品目について小児薬物療法に関する情報収集と使用方法の評価・整理を行うとされている。厚生労働省による検討会において、優先医薬品の決定及びにエビデンスの最終評価を行うと考えられるが、その際にも、前述の再検討されたプライオリティリストやカテゴリー分けは有用であり、医薬品の適応拡大がこの事業を通して迅速に可能になるものと考えられる。

現在の厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究」（石川班：主任研究者 石川洋一）班研究でも小児用医薬品適応外使用実態調査を行っており、その結果を行政側や製薬企業に提示し、治験実施や適応外使用通知を活用した適応拡大についての働きかけに活用されつつある。「小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業」における、拠点医療機関ネットワークからの小児処方の情報収集にも石川班の手法が活用可能であろう。

D. 考察

小児科領域の適応外使用解決成就のための提言

日本における取り組みの現状をみると、あたかもこれで小児の適応外使用はすべて解決するかのようにも錯覚してしまう。しかしながら、「小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業」において、具体的にどの程度のエビデンスがあれば適応拡大が可能かという検討はこれからであり、その結論がどうなるかは不明である。小児科学会アクションプランには、現状では実現していないが、これから働きかける、あるいは変えていくべき事柄が多く盛り込まれており、これらがすべて成就した上で、かつ方法論が整備され、環境も整って、初めて真の適応外使用の解決ができると考えている。

以下に、真に小児科領域の医薬品の適応外使用を解決するために、さらに何を行っていくべきかを提言する。

① 小児科領域の治験及び臨床試験のインフラストラクチャー整備

小児治験を実施しようとする製薬企業の数が増えたとしても、治験を実施できる小児科医や CRC の数が不足している場合は、小児治験の数は増えない。小児治験が遅れる、あるいは行われなければ、その医薬品は結局、適応外で使用されるようになり、いつまでたっても根本的な解決は不可能である。

現状では、最も症例数が多いと考えられる小児医療施設の多くに、CRC 等が整備されていない。管轄都道府県が小児治験の重要性を十分に理解せず、また CRC 設置に対する補助金等も整備されていないからである。小児治験数を増やすことを考えるのであれば、これらの症例の集まる施設の小児治験支援体制を集中的に整備するべきであろう。

小児科領域では平成 16 年 3 月時点において 1 つの医師主導治験が実施中で、3 つに

ついてプロトコルが準備されている状況である。しかしながら、どの治験においても、十分なマンパワーやノウハウが無いために、円滑に進んでいるとは言いがたい。財源を研究費等に頼ることとなるが、公的な研究費は、単年度会計で、用途も制限されていることから、治験のための経費としては非常に使いづらい。研究費のあり方、現行のGCPのあり方（製薬会社の治験をほとんどそのまま読み替えたままのもの）、支援体制の整備、現場でのマンパワー整備等、課題が山積されている。

今のままの状況では、あと数年後には医師主導治験をやりたいと考える医師は誰もいなくなるであろう。国が医師主導治験を推進しようとするのであれば、医師主導治験を取り巻く環境の整備を図るべきである。また、医師主導治験の貴重なノウハウは蓄積していくべきであり、ナショナルセンターのような施設にプロジェクトマネージャー、データマネージャー、生物統計家、臨床薬理学専門家等を集中的に配置し、医師主導治験をはじめとした臨床試験の支援体制を整備することも重要であると考えている。

小児治験のインフラストラクチャーは、同時に臨床試験のインフラストラクチャーとなる。治験と臨床試験のインフラストラクチャーを整備し、治験・臨床試験を理解する小児科医が増えることは、即ち小児科臨床のレベルの向上と、小児科医のレベル向上にも繋がると考えられる。インフラストラクチャー整備の波及効果は大きい。

② 学会等による適応外使用解決に向けての積極的取り組み及び人材の育成

アクションプランをすべて実現するには、膨大な労力が必要となることは明らかであり、学会全体で取り組むべきである。「小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業」を活用する際にも、カテゴリーによっては膨大な数の医薬品が含まれると想定されるために、その作業に相当の人員が必要であると考えられる。抗がん剤併用療法の適応拡大のスキームでは、検討会のワーキンググループが報告書作成作業を行ったが、小児科領域全体ではより多くの作業が発生するであろう。

国内未承認薬については、未承認薬使用問題検討会議において「承認申請のための治験」が必要と判断されても、製薬企業が治験を行わなければ、小児科医が「医師主導治験」を行うことになる。医師主導治験の立案及び実施には、かなりのマンパワーが必要であり、また臨床試験と治験を熟知した小児科医の関与が必須となる。このような人材を育成するためにも、日本で遅れている臨床試験や臨床疫学についての教育を学会のみならず、国を挙げて行うべきである。

③ 添付文書整備のルール（方法論）の明確化

③-1 小児に関する既存の情報を添付文書に盛り込む

現場でよく使用されている医薬品については、文献、正書の記載、海外での承認状況、国内での使用実態調査（含市販後調査）等の情報収集とそれらの評価、確認作業

を通じて、添付文書へ小児に対するデータの変更や追加記載として反映させることで、添付文書情報を充実していくことが可能になると考えられる。

最近では、国内で小児適応の無い医薬品の添付文書にも、海外治験の小児データ等が参考として掲載されることが増えている。同様に、論文の内容や教科書的記載等の既存の情報についても、適切に添付文書に盛り込むことが可能な状況もあると考えられる。

小児に関する情報を適切に添付文書に盛り込むためのルール（方法論）については、是非議論して一般化したルールを定めるべきである。

③-2 添付文書の記載不備の整備

アミノグリコシド系抗生物質の添付文書のように、世界的に標準的な使用方法が確立している同種の医薬品、また、剤形によって用法・用量の記載も異なるアセトアミノフェン製剤等については、そのカテゴリー毎にまとめて、添付文書の記載を見直すことができるような制度を設立するべきである。米国で行われたように、全製薬企業に対して、すべての小児用医薬品について安全性情報の見直しを要請し、一気に添付文書の記載整備や用量等の追加をすることも可能かもしれない。

そのためには製薬企業に対しても、添付文書見直しを要請できるような方策を講じる必要がある。

「小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業」を活用して、情報収集が進んでいく中で、適応拡大に向けての方法論もある程度確立されることになるとは考えられるが、添付文書整備のためのルール作りも同時に行うべきである。

古くから適応外使用されている医薬品については、今更成人と同じレベルの採血点の多い薬物動態試験を実施必要はないものも多いと考えられる。添付文書整備のルール作りの中で、あるいは「小児に対する薬物療法の根拠情報収集事業」作業の中で、どの程度の薬物動態データで承認を可能とするか等についても検討されるべきであろう。

実施する必要のない小児治験を避けるためにも、添付文書整備のルール作りは重要である。小児に関する情報が適切かつタイムリーに記載整備された添付文書があれば、小児科臨床のレベル向上にも繋がる。

④ 承認申請の際に必要と考えられる非臨床試験の見直し

ジアゾキサイドは1960年代に海外で承認され、既に国内外で小児における使用経験が蓄積された、臨床的にも重要な医薬品である。しかしながら、あまりに古い薬であるために、これから国内で開発を行おうとすると様々な非臨床試験を求められる可能性があり、そのために製薬企業の開発意欲を削いでいると考えられる。臨床医から見ると、既に長年に涉ってヒトに投与されているこのような薬にまで、一律に新規医薬

品と同じ非臨床試験を要求する必要性は感じない。このような薬剤についての必要とされるデータについてのルールが作られるべきである。

⑤ 製薬企業へのインセンティブと小児治験の義務化（治験の要請権）

米国では、製薬企業へのインセンティブと小児治験の義務化（治験の要請権）の両方が「飴」と「鞭」として働き、小児治験は急速に進行し、多くの適応外使用が解決されてきた。また欧州においても、非常に類似した法令案がこれから議会にかかり、2006年頃までには制定されると予想されている。

赤字になるような医薬品開発を製薬企業が行うことは難しく、インセンティブは必須であろう。インセンティブとしては、薬価、特許権の延長、治験相談や申請料の無料化、優遇税制等が考えられるが、行政、製薬企業と学会がともに協力して、日本に適したインセンティブを設定しなければならない。

また、臨床現場のニーズに合わせた医薬品開発をするためには、鞭としての「義務化」も必須である。小児治験を義務化するためには、どのような医薬品のプライオリティが高く、その医薬品をどのように評価すれば適応が取得できるかを理解できる人材の育成も重要となる。さらに、米国のFDAのように、小児専門の部門を設定する、または、欧州のように規制当局内、あるいは学会に小児の諮問委員会を設立する等の方策も必要となろう。

⑥ オーフアンドラッグ開発推進のための環境整備

小児科領域の医薬品の適応外使用問題を解決するためには、オーファンドラッグ制度の見直しも大きな意味を持つと考えられることから、最後にまとめておく。

希少疾病治療薬の中には、臨床現場で試薬や合成品等を使用して効果が認められているものの、開発企業がないために医薬品としての日の目を見ていないものもある。このような医薬品の開発を積極的に引き受けてくれる会社は概して小企業であるが、日本には少ない。また小企業にとっては、オーファンドラッグ制度はありがたいとする会社が多いが、現状では改善すべき点もある。例えば、試験研究に直接必要な研究費の上限 1/2 を助成するとされているが、この研究費には最大の開発コストである人件費が考慮されておらず、小企業にとっても十分な助成とはなっていない可能性がある。また、オーファン指定を受けるための資料作成のために疫学的情報が乏しい日本では 5 万人未満とする根拠情報の収集が困難なことも多く、また「開発の可能性」を重視されるが特に新規性の高い医薬品では必ずしも可能性を証明することは容易ではない。さらに薬価についても現行の制度では必ずしも原価計算が行われるわけではなく、将来的な黒字の可能性が見込めないため開発を足踏みする企業も多い。大、中規模の製薬企業がオーファンドラッグを開発する場合、自社で開発した薬に限られる場合がほとんどで、しかも必ずしもオーファン指定を受けることを希望しない企業も多い。

その理由は、特に大企業にとって助成金の額等はさほど大きくなく、将来の収益性のなさを考えるとあまりうまみがない、市販後10年間の全例調査を課される、厳しい経理の監査を受けた経験がある等である。大、中規模の製薬企業にとってオーファンドラッグの開発は、社会的義務を果たす意味からまたは、今後の開発戦略の一環として、採算を度外視してやっている面が多いようであるが、「採算が取れない医薬品」の開発を製薬企業に求めるには限度もある。1品目の開発を快く引き受けた企業も、もう1品目は勘弁して欲しいと次の品目についての学会からの働きかけには難色を示すこともある。多くの製薬企業の本音は、できればオーファンドラッグの開発はしたくない、ということであろう。以上は、現行のオーファンドラッグ制度にみられるいくつかの問題点である。

しばしばオーファンドラッグと同じように語られる小児用医薬品全体であるが、小児用医薬品の中にはさらに、小児特有の疾患で、症例数が非常に少なく重篤で、しかも十分に有効とされる治療法がない希少疾病に対する開発の可能性のあるものも多く存在する。しかしながら、小児科医の期待するように国内での開発は進んでいない。小児科領域におけるオーファンドラッグは、最も開発されにくい医薬品であると言える。このような医薬品の開発にも光が当たるような、オーファンドラッグ開発推進のためのいっそう充実した環境整備は、小児科領域での医薬品の適応外使用解決のためにも必要である。

日本の小児科領域における医薬品適応外使用の適正化のためには、この領域の治験や臨床試験のインフラストラクチャー整備—それは各小児医療施設の整備はもとより、中央で支援するための施設への集中的整備も含むものであるが—が必要である。臨床試験や臨床疫学についての教育が行なわれることにより、臨床試験と治験をよく理解した小児科医やCRCが育成されよう。学会でも「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」の実現に向けて積極的に取り組みがなされていくことも重要である。小児についての情報を充実させるための添付文書整備のためのルールの特典の明確化、製薬企業へのインセンティブと小児治験の義務化（小児治験の要請権）やオーファンドラッグ制度を含む小児医薬品開発の支援体制の整備等の対応策についても考えていかなければならない。先行する米国や欧州での対応策は大いに参考にするべきではあるが、これらの経過をよく吟味し、日本の小児科の置かれた状況も十分考慮した上で、適切な策を講じる必要がある。

日本の将来を担う子どもたちのために、小児の適応外使用を解決し、さらに、新規医薬品の治験を迅速に行なっていかなければならない。海外の治験が終了して数年経ってから国内で治験を行う現状を早く脱却し、世界同時開発に参画できる体制を整備していくべきである。

E. 結論