

再審査報告書

平成 27 年 4 月 23 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	アロマシン錠 25mg
有効成分名	エキセメスタン
申請者名	ファイザー株式会社*
承認の 効能・効果	閉経後乳癌
承認の 用法・用量	通常、成人にはエキセメスタンとして 1 日 1 回 25mg を食後に経口投与する。
承認年月日	平成 14 年 7 月 5 日
再審査期間	8 年**
備考	* : ファルマシア株式会社からファイザー株式会社に承継された（平成 15 年 8 月 1 日）。 ** : 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査及び臨床試験の概略

製造販売後調査は、肝機能障害又は腎機能障害を有する進行・再発閉経後乳癌患者に対するアロマシン錠 25mg（以下、「本剤」）の安全性を検討することを主な目的として、特定使用成績調査 1 件（以下、「本調査」）が実施された。本調査の目標登録例数は 300 例とされ、うち肝機能障害患者及び腎機能障害患者各 30 例が目標症例数とされた。また、観察期間については、肝機能障害又は腎機能障害を有しない患者では最大 24 週間、また肝機能障害又は腎機能障害を有する患者では最大 48 週間とされ、中央登録方式により平成 16 年 10 月から平成 19 年 7 月までに 57 施設で実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

製造販売後臨床試験は、以下の 2 件が国内で実施され、うちアナストロゾール（以下、「ANA」）を対照群とした製造販売後臨床試験は承認条件（閉経後乳癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。）に対する対応として実施された。

1) タモキシフェンを対照群とした製造販売後臨床試験

ホルモン受容体陽性でホルモン療法未治療の進行・再発閉経後乳癌患者を対象に、本剤とタモキシフェンクエン酸塩（以下、「TAM」）の有効性（主要評価項目：無増悪生存期間、以下、「PFS」）を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験（971-ONC-0028-084 試験、以下、「084 試験」）が平成 13 年 10 月から平成 16 年 12 月までに 17 施設で実施された。目標症例数は少なくとも各群 20 例と設定された。なお、本剤及び TAM の用法・用量は、いずれも承認用法・用量のとおり設定された。

2) アナストロゾールを対照群とした製造販売後臨床試験

ホルモン受容体陽性でホルモン療法及び化学療法未治療の進行・再発閉経後乳癌患者を対象に、本剤と ANA の無増悪期間（以下、「TTP」）の非劣性を検証することを目的とした二重盲検無作為化比較試験（A5991048 試験）が平成 17 年 1 月から平成 22 年 12 月までに 64 施設で実施された。主要評価項目は独立評価委員会（以下、「IRC」）の判定に基づく TTP、また、目標症例数は各群 133 例と設定された。なお、A5991048 試験における本剤及び ANA の用法・用量は、いずれも承認用法・用量のとおり設定された。

2. 特定使用成績調査

2-1. 安全性

本調査の調査票収集症例 451 例のうち、初回処方日以降来院なし、再調査不能の各 1 例を除外した、449 例が安全性評価対象症例とされた。当該 449 例のうち、肝機能障害患者は 54 例、腎機能障害患者は 50 例であった。

本調査において、本剤との因果関係を否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 58 例 74 件に認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 12.9%（58/449 例）であった。4 件以上認められた副作用は、関節痛 12 件、肝機能異常 10 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加 5 件、ほてり及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加各 4 件であった。また、重篤な副作用は 2 例 2 件に認められ、内訳は狭心症、肝機能異常の各 1 件であったが、いずれも軽快又は消失・回復が確認された。なお、安全性解析対象から除外された症例 2 例（初回処方日以降来院なし、再調査不能各 1 例）のうち再調査不能の 1 例において、調査票に記載された範囲で副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、年齢、使用理由、閉経後年数、肝機能障害の有無、肝機能障害の程度、腎機能障害の有無、腎機能障害の程度、既往歴の有無、合併症の有無、エストロゲン受容体（ER）/プロゲステロン受容体（PgR）（それぞれ陽性又は陰性）、Performance Status（以下、「PS」）、併用薬の有無、非薬物療法の有無が検討された（有意水準：5%、検定方法：Fisher Exact 検定又は Cochran-Armitage 検定（Exact 法））。その結果、年齢（60 歳未満/60 歳以上 65 歳未満/65 歳以上、 $p < 0.05$ ：Fisher Exact 検定）、使用理由（進行・再発乳癌又は術後補助療法、 $p < 0.05$ ：Fisher Exact 検定）、PS（0/1/2/3/4、 $p < 0.05$ ：Cochran-Armitage 検定（Exact 法））について、要因別の副作用発現率に統計学的な有意差が認められた。また、使用理由と PS との間には相関が認められたこと、併用薬の種類別に安全性への影響の有無を検討したところ H₂ 遮断薬が抽出されたこと等を踏まえ、年齢、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、PS、H₂ 遮断薬の有無の 5 項目について、ロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を調整した解析が行われた。その結果、年齢（60 歳未満/60 歳以上 65 歳未満/65 歳以上、 $p < 0.05$ ）、PS（0 又は 1 以上、 $p < 0.05$ ）、H₂ 遮断薬の有無（ $p < 0.05$ ）について、要因別の副作用発現率に有意差が認められた。

申請者は、本調査で得られた本剤の安全性について、以下のように説明している。

本調査で得られた副作用発現率は、承認申請時の臨床試験（2 つの国内第 II 相試験の併合解析）における副作用発現率 54.3%（57/105 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

交絡因子を調整した解析で要因別の副作用発現率に有意差が認められた 3 つの因子（年齢、PS、H₂ 遮断薬の有無）について、詳細な検討を行った。60 歳以上 65 歳未満の患者、PS 0 の患者、H₂ 遮断薬併用ありの患者において、副作用発現率が高かったものの、その原因を特定することは困難であった。また、それぞれの要因別の各部分集団で発現した副作用の転帰、重篤性等を確認したものの、年齢別、PS 別、H₂ 遮断薬の有無別で、新たな安全上の懸念は認められていないと考えた。

以上より、申請者は本剤の安全性について、本調査結果に基づく新たな対応は不要と考えた。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 449 例から、合計 80 例（除外理由（重複あり）として、有効性評価判定不能 77 例、有効性評価判定条件満たさず 5 例）を除外した、369 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ガイドライン ver1.0 日本語訳 JCOG 版」に基づき、本剤投与開始 24 週間後に行われた。また、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者のうち、本剤の投与が 24 週間を超えて継続されている症例では、48 週間後に再度効果判定が行われた。

進行・再発乳癌患者に本剤が投与された症例 50 例のうち、完全奏効（以下、「CR」）は 1 例、部分奏効（以下、「PR」）は 5 例であり、奏効率は 12.0%（6/50 例）であった。また、術後補助療法として本剤が投与された症例 319 例のうち、観察期間中に再発した症例は 3 例

であった。なお、腫瘍縮小効果の判定が可能な症例数が限定的であることから、有効性に影響を及ぼす要因については検討を実施しなかった。

申請者は、本調査で得られた本剤の有効性について、以下のように説明している。

本調査で得られた奏効率は、承認申請時の臨床試験結果（国内後期第Ⅱ相試験 24.2%（8/33例））と比較して低かった。当該原因について検討した結果、本調査における ER/PgR 陽性の比率が低かったこと、観察期間の相違及び実施時期の違いによる判定基準の相違の影響が考えられた。なお、有効性解析対象除外症例のうち標的病変の評価がされた症例を含めた 77例で腫瘍縮小効果を検討した結果、CR は 6 例、PR は 12 例、奏効率は 23.4%（18/77 例）であり、承認申請時の臨床試験結果と同程度の奏効率であった。

以上より、申請者は本剤の有効性について、本調査結果に基づく新たな対応は不要と考えた。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における安全性が検討された。また、肝機能障害患者及び腎機能障害患者では、長期（24 週を超えて最大 48 週）投与時の安全性が検討された。なお、小児及び妊産婦は、本調査で登録されなかった。

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）における副作用発現率は、それぞれ 9.4%（17/181 例）及び 15.3%（41/268 例）であり、明らかな差異は認められなかった。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例 11.1%（6/54 例）、非合併例 13.2%（52/394 例）であり、明らかな差異は認められなかった。また、肝機能障害患者における発現時期別の副作用発現率は、投与開始 4 週間以内が 5.7%（3/54 例）、4 週超～24 週間以内が 3.7%（2/54 例）、24 週超～48 週間以内が 1.9%（1/54 例）であり、長期投与により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例 12.0%（6/50 例）、非合併例 13.1%（52/398 例）であり、明らかな差異は認められなかった。また、腎機能障害患者における発現時期別の副作用発現率は、投与開始 4 週間以内が 4.0%（2/50 例）、4 週超～24 週間以内が 6.0%（3/50 例）、24 週超～48 週間以内が 2.0%（1/50 例）であり、長期投与により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における安全性について、問題となる要因は認められなかったと説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果に基づく新たな注意喚起の実施等の対応は不要と判断した。

3. 製造販売後臨床試験

3-1. タモキシフェンを対照群とした製造販売後臨床試験（971-ONC-0028-084 試験）

3-1-1. 有効性

084 試験に組み入れられた 47 例（本剤群：20 例、TAM 群：27 例）全例が有効性及び安全性解析対象症例とされた。主要評価項目とされた PFS の中央値 [95%信頼区間（以下、「CI」）]（カ月）は、本剤群で 10.91 [5.55, 24.44]、TAM 群で 3.81 [3.29, 11.14] であり、TAM 群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.75 [0.4, 1.4] であった（ $p=0.3696$ ：log-rank 検定）。

3-1-2. 安全性

084 試験において、副作用は本剤群で 14 例 37 件、TAM 群で 17 例 82 件に認められ、副作用発現率は本剤群で 70.0%（14/20 例）、TAM 群で 63.0%（17/27 例）であった。本剤群で 2 件以上認められた副作用は、ほてり 4 件、嗜眠及び γ -GTP 増加各 3 件、うつ病、多汗及び血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加各 2 件であった。一方、TAM 群で 4 件以上に認められた副作用は、ほてり 12 件、嗜眠 7 件、ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加各 5 件、悪心及び食欲不振各 4 件であった。なお、本剤群で認めら

れた重篤な有害事象は2例3件（悪心及び下痢の1例2件、膝蓋骨骨折の1例1件）であったが、本剤との因果関係はいずれも否定された。

申請者は、084試験で得られた本剤の有効性及び安全性の結果から新たな懸念点は認められておらず、追加の対応が必要な状況ではないと説明している。また、084試験成績については、公表論文（J Clin Oncol 2008; 26:4883-4890）等を含めて情報提供を行った、と説明している。

3-2. アナストロゾールを対照群とした製造販売後臨床試験（A5991048試験）

3-2-1. 有効性

A5991048試験に組み入れられた298例のうち、合計6例（投与後の有効性評価のない症例5例、対象疾患でないことが判明した症例1例）を除外した、Full Analysis Set（以下、「FAS」）の292例（本剤群：147例、ANA群：145例）が有効性解析対象症例とされた。主要評価項目とされたIRCの判定に基づくTTPの結果からは、ANA群に対する本剤群の非劣性は検証*されなかった（下表）。

*：検証仮説は、ANA群に対する本剤群のハザード比の95%CIの上側限界が1.25を超えないこととされた。

TTPの解析結果（IRC判定、FAS）

	本剤群：147例	ANA群：145例
イベント例数（%）	103（70.1）	114（78.6）
打ち切り例数（%）	44（29.9）	31（21.4）
中央値 [95%CI]（カ月）	13.8 [10.8, 16.5]	11.1 [10.8, 16.6]
調整済みハザード比*1 [95%CI]	1.007 [0.771, 1.317]	

*1：割付け時の病巣部位、TAM等の抗エストロゲン剤による術後補助療法、パミドロン酸二ナトリウム及びゾレドロン酸水和物の使用状況を共変量として調整したCox回帰モデル

3-2-2. 安全性

A5991048試験に組み入れられた298例（本剤群：149例、ANA群：149例）全例が安全性解析対象症例とされた。本剤群及びANA群の有害事象の発現状況の概要は下表のとおりであった。

有害事象の発現状況の概要

	本剤群：149例		ANA群：149例	
	全有害事象	副作用	全有害事象	副作用
有害事象発現件数	687	316	796	290
有害事象発現例数（%）	136（91.3）	106（71.1）	131（87.9）	89（59.7）
重篤な有害事象発現例数（%）	19（12.8）	6（4.0）	19（12.8）	5（3.4）
Grade 3/4の有害事象発現例数（%）*1	28（18.8）	13（8.7）	27（18.1）	9（6.0）
Grade 5の有害事象発現例数（%）*2	3（2.0）	1（0.7）	1（0.7）	0
有害事象による投与中止例数（%）	10（6.7）	5（3.4）	9（6.0）	3（2.0）
有害事象による減量例数（%）	1（0.7）	1（0.7）	0	0
有害事象による休薬例数（%）	13（8.7）	6（4.0）	6（4.0）	3（2.0）

*1：Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0（以下、「CTCAE ver.3.0」）による分類

*2：試験薬投与開始日から投与終了7日後までに観察された有害事象による死亡

いずれかの投与群で5%以上の患者に発現した副作用は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で5%以上の患者に発現した副作用

器官別大分類 MedDRA基本語（ver.13.1）	例数（%）			
	本剤群：149例		ANA群：149例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	8（5.4）	0	2（1.3）	0
臨床検査				
血中ALP増加	9（6.0）	0	5（3.4）	0
γ-GTP増加	15（10.1）	4（2.7）	5（3.4）	1（0.7）

器官別大分類 MedDRA 基本語 (ver.13.1)	例数 (%)			
	本剤群：149 例		ANA 群：149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重増加	11 (7.4)	0	5 (3.4)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	9 (6.0)	1 (0.7)	6 (4.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	25 (16.8)	1 (0.7)	25 (16.8)	0
筋骨格硬直	17 (11.4)	0	11 (7.4)	0
神経系障害				
感覚鈍麻	12 (8.1)	0	9 (6.0)	0
血管障害				
ほてり	33 (22.1)	0	22 (14.8)	0
高血圧	8 (5.4)	1 (0.7)	10 (6.7)	2 (1.3)

死亡に至った事象は、本剤群で3例（急性心筋梗塞、肺転移、乳癌が各1例）、ANA群で1例（全身健康状態低下）に認められ、このうち、本剤群の急性心筋梗塞1例は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤群で認められた重篤な副作用（死亡を含む）は、急性心筋梗塞、プリンツメタル狭心症、虚血性大腸炎、蜂巣炎、帯状疱疹、食欲減退が各1例であった。一方、ANA群で認められた重篤な副作用は、悪心、嘔吐、肝機能異常、圧迫骨折、食欲減退、脳梗塞、急性腎不全、肺気腫が各1例であった。

申請者は、A5991048試験で得られた本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

EORTC 10951試験において、本剤群のPFS（中央値）は9.9カ月と報告されている（J Clin Oncol 2008; 26:4883-90）。また、他のアロマターゼ阻害剤の臨床試験において、ANA及びレトロゾールのTTP（中央値）はそれぞれ11.3カ月及び9.4カ月と報告されている（Breast Cancer Res Treat 2004; 85:247-54、J Clin Oncol 2003; 21:2101-9）。A5991048試験において主要評価項目とされたIRCの判定に基づくTTPについて、本剤のANAに対する非劣性は検証されなかったが、本剤群のTTP（中央値）は13.8カ月であり、上記の公表文献における有効性の結果と比較して明らかな差異は認められていないと考える。以上より、A5991048試験の結果は、進行・再発閉経後乳癌患者に対する一次治療としての本剤の有効性を否定するものではなく、A5991048試験の本剤群で認められた有害事象からは、新たな安全上の懸念は認められないと考える。また、A5991048試験成績については、公表論文（Breast Cancer Res Treat 2013; 139:441-451）等を含めて情報提供を行った、と説明している。

機構は、084試験及びA5991048試験結果から新たな対応の必要性は認められていないとの申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は85例107件であり、その内訳は特定使用成績調査2例2件、製造販売後臨床試験12例13件、自発報告71例92件であった。重篤な副作用は73例93件であり、うち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は52例60件、使用上の注意から予測できる（以下、「既知」）副作用は25例33件であった（重複例あり）。また、死亡に至った副作用は5例6件であり、すべてが未知の副作用であった。

再審査期間終了以降から平成26年10月31日までに機構に報告された重篤な副作用は53例68件であり、このうち、未知の副作用は35例41件、既知の副作用は19例27件であった（重複例あり）。また、死亡に至った副作用は認められなかった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成26年10月31日までに報告された未知の重篤な副作用のうち、3件以上集積された事象は、間質性肺疾患が4例4件、帯状疱疹、食欲減退、高血圧、発疹が各3例3件であった。死亡に至った未知の副作用は5例6件であり、

脳梗塞、心停止、急性心筋梗塞、心筋梗塞、劇症肝炎、肝機能異常が各 1 件であった。なお、死亡に至った既知の副作用は認められなかった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 26 年 10 月 31 日までに感染症報告は報告されていない。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

再審査申請時に未知の重篤な副作用のうち食欲減退、高血圧及び発疹は、添付文書の「その他の副作用」の項に記載されているものの、重篤な事象の発現は予測できないため未知と判断した。しかしながら、いずれの報告についても患者背景、症例経過等の情報が不足しており、本剤と副作用発現との因果関係が明確でないことから、更なる注意喚起は不要と考える。また、間質性肺疾患及び帯状疱疹については、本剤以外の要因が考えられる等、本剤との因果関係が明確でない症例がほとんどであり、本剤との関連性を特定し得る症例の十分な集積がないことから、現時点で新たな注意喚起の実施は不要と考える。死亡に至った未知の副作用のうち脳梗塞、心停止、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び劇症肝炎はいずれも基礎疾患、合併症、前治療薬又は併用薬の関与が考えられ、本剤との関連性は低いと考える。以上を踏まえ、未知の重篤な副作用については、今後とも発現状況に十分留意し、必要に応じて適切に対応することとした。

また、既知の重篤な副作用のうち、3 件以上集積された事象は、肝機能異常 16 件*、血中 ALP 増加 6 件、 γ -GTP 増加、肝障害が各 5 件、AST 増加、ALT 増加が各 4 件、腰椎骨折、骨粗鬆症が各 3 件であった。肝機能異常、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、肝障害、AST 増加、ALT 増加については添付文書の「重大な副作用」の項、腰椎骨折及び骨粗鬆症については「その他の副作用」の項で注意喚起を行っていることから、現時点では新たな対応は不要と考える。

*：「使用上の注意」で致死的な転帰となる恐れがある旨を記載していないため未知と判断した、死亡に至った肝機能異常 1 件を含む。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 26 年 10 月 31 日までに、相互作用に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 10 年 12 月に英国で初めて承認され、平成 26 年 10 月 31 日時点において米国、フランス、ドイツ等の 117 カ国で承認されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 26 年 10 月 31 日までに、本邦において緊急安全性情報の配布等の重大な措置はなかった。

再審査期間中に報告された外国措置報告は 3 件であり、いずれも安全性に係る報告であった。うち 2 件は、CCDS の改訂に関する措置報告であり、改訂に伴い CCDS に追記された骨への影響及び肝機能障害に係る注意喚起については、本邦においても添付文書で同様に注意喚起を行った。別の 1 件は、米国での添付文書改訂に伴い Patient Package Insert が改訂されたことに関するもので、当該改訂により追記された事象のうち、本邦の添付文書の使用上の注意に記載されていなかった脳卒中及び息切れについては、CCDS において注意喚起されておらず、また、国内で関係する症例の集積が認められないことから、新たな注意喚起は不要と考えた。なお、再審査期間終了以降から平成 26 年 10 月 31 日までに報告された外国措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は 8 件であり、いずれも安全性に係る報告であった。うち 7 件は、本剤投与による骨への影響に関する報告であり、平成 19 年 3 月に添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項において、骨密度等の骨状態の定期的な観察を推奨する旨の注意喚起を追記した。別の 1 件は、マウスにおけるがん原性試験結果に係る報告であり、平成 17 年 5 月に添付文書の「その他の注意」の項に当該試験結果を追記した。なお、再審査期間終了以降から平成 26 年 10 月 31 日までに報告された研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

8. 承認条件

本剤は、①閉経後乳癌に対するホルモン療法において、TAM をはじめとする既承認ホルモン薬と本剤との使い分けが明確になっていないこと、及び②閉経後乳癌に対する術後補助療法において、本剤をはじめとするアロマターゼ阻害剤の治療上の位置付けが明確になっていないことを考慮し（「平成 14 年 5 月 9 日付け衛研発第 2686 号エキセメスタン審査報告書 46 頁」参照）、承認条件として「閉経後乳癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。」が付されており、申請者は、「3-2. アナストロゾールを対照群とした製造販売後臨床試験（A5991048 試験）」の項に示す製造販売後臨床試験を実施し、当該試験結果を報告している。

機構は、以下のように考える。

A5991048 試験において、閉経後乳癌患者に対する本剤の有効性及び安全性が検討されたことから、承認条件については対応されていると判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上