

再審査報告書

平成 29 年 4 月 5 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ベセルナクリーム 5%
有効成分名	イミキモド
申請者名	持田製薬株式会社
承認の 効能・効果	① 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る） ② <u>日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）</u>
承認の 用法・用量	① 尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る） 疣贅部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹼を用い、水又は温水で洗い流す。 ② <u>日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）</u> <u>治療部位に適量を 1 日 1 回、週 3 回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹼を用い、水又は温水で洗い流す。4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。</u>
承認年月日	① 平成 19 年 7 月 31 日 ② <u>平成 23 年 11 月 25 日</u>
再審査期間	① 8 年 ② <u>4 年</u>
備 考	なし

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ベセルナクリーム 5%（以下、「本剤」）について、日常診療下において日光角化症の患者に 4 週間塗布後 4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布した後、4~8 週間の経過観察を行った際の、安全性及び有効性を検討すること、病変が消失した症例については最長 12 カ月間の後観察を行い、再発又は有棘細胞癌の発現の有無について検討することを目的に、目標症例数を 500 例とし、平成 24 年 4 月から平成 27 年 8 月までの約 3 年 5 カ月の間に中央登録方式にて実施され、国内 127 施設から 794 例の症例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 794 例から、計 26 例（初回以降来院せず 17 例、前治療に本剤使用 7 例、塗布開始日より 14 日を超えた登録 2 例及び重複登録 1 例〈除外理由の重複含む〉）を除外した 768 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 28.1%（216/768 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの国内後期第 II 相試験（以下、「国内臨床試験」）における副作用発現率 90.5%（57/63 例）より高くなる傾向は認められなかった。

主な副作用（発現率 1 %以上）は、適用部位紅斑 17.4 %（134 件）、適用部位びらん 8.1 %（62 件）、適用部位痂皮 6.0 %（46 件）、適用部位分泌物 4.3 %（33 件）、適用部位そう痒感及び適用部位疼痛各 1.6 %（各 12 件）、適用部位皮膚剥脱 1.0 %（8 件）であり、多くが局所皮膚反応及び塗布部位反応であり、承認時までの国内臨床試験及び海外臨床試験と同様の傾向であった。

副作用の程度は、軽度 20.8 %（160/768 例）、中等度 6.6 %（51/768 例）、重度 0.7 %（5/768 例）であり、重篤な副作用は認められなかった。重度の副作用は 5 例 13 件であり、適用部位紅斑及び適用部位痂皮各 3 件、適用部位刺激感 2 件、適用部位皮膚剥脱、適用部位浮腫、適用部位疼痛、適用部位分泌物及び食欲減退が各 1 件であった。承認時までの国内臨床試験と同様の傾向であった。

副作用の転帰は、回復 259 件、軽快 66 件、未回復 3 件、不明 6 件であり、副作用が認められた 334 件の 97 %（325/334 件）が回復又は軽快した。

各期間中の副作用の発現割合について検討された。なお、本剤の承認用法は「4 週間塗布後、4 週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに 4 週間塗布する。」であることから、初回の 4 週間塗布から病変消失の評価までを「コース 1」、2 回目の 4 週間塗布から病変消失の評価までを「コース 2」とする。各期間中に本剤を塗布した症例のうちの、その期間中に副作用が発現した症例の割合は、コース 1 が 26.3 %（202/768 例）、コース 2 が 4.1 %（18/437 例）、コース 2 終了時以降が 2.9 %（1/35 例）であった。なお、承認時までの国内臨床試験では、コース 1 が 81.0 %（51/63 例）、コース 2 が 58.5 %（31/53 例）であり、本調査の副作用発現までの期間は承認時までの国内臨床試験と同様の傾向であった。

承認時までの国内臨床試験において患者数が限られていた禿頭部の病変を有する症例について、目標症例数 25 例とし、安全性解析対象症例 768 例のうち、禿頭部の病変を有する症例 59 例が収集された。塗布部位別における、本剤塗布対象部位に発現した副作用の発現率は、顔面 27.9%（198/710 例）、禿頭部 20.3 %（12/59 例）、顔面又は禿頭部以外 8.3 %（1/12 例）であり、塗布部位別による大きな違いはなかった。本剤適用部位以外に発現した副作用（紅斑 2 件、食欲減退、浮動性めまい、頭痛及び鼻漏各 1 件）については、全てが顔面の塗布症例に発現し、禿頭部の塗布症例では認められなかった。副作用の程度は、いずれの塗布部位においてもほとんどが軽度又は中等度であった。なお、承認時までの国内臨床試験における塗布部位別の副作用発現率は、顔面 89.8 %（53/59 例）、禿頭部 100 %（4/4 例）、海外臨床試験における局所皮膚反応発現率は、顔面 97.4 %（112/115 例）、禿頭部 97.8 %（134/137 例）であった。

なお、安全性解析対象除外症例 26 例及び回収不能症例 9 例における副作用は 6 件であり、その内訳は、適用部位紅斑 4 件、適用部位刺激感 1 件、適用部位潰瘍 1 件であり、いずれも軽度であった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、妊娠の有無、年齢、入院・外来の別、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、併存症の有無、皮膚分類（Japanese skin type〈JST〉分類）、本剤塗布対象部位（重複あり）、日光角化症診断時（本剤塗布開始時）の組織診断の有無、本剤塗布対象部位における日光角化症病変の罹患期間・前治療歴とその内容、特殊集団別、併用薬の有無（有害事象処置薬を除く）、併用療法の有無、塗布開始時の日光角化症病変の大きさ（長径）と数について検

討された。その結果、塗布開始時の日光角化症病変の大きさ（長径）における解析で副作用発現率に有意差が認められた。この項目について、申請者は以下のように説明した。

塗布開始時の日光角化症病変の大きさ（長径）について、副作用発現率は 5 mm 未満が 23.2 %（13/56 例 15 件）、5 mm 以上 10 mm 未満が 25.3 %（66/261 例 97 件）、10 mm 以上 20 mm 未満が 27.8 %（87/313 例 142 件）、20 mm 以上が 36.2 %（50/138 例 80 件）であり、いずれの長径においても認められた副作用の多くが適用部位における反応であり、副作用の程度も大きな違いが認められないことから、特筆すべきリスクはないと考える。なお、承認時までの国内臨床試験においては面積別による解析が行われ、副作用発現率は、10 cm² 以下が 89.7 %（52/58 例）、10 cm² 超が 100.0 %（5/5 例）であった。

休薬に至った副作用は 2.6 %（20/768 例）27 件であり、その内訳は、適用部位紅斑 9 件、適用部位びらん 8 件、適用部位疼痛 3 件、適用部位痂皮及び適用部位皮膚剥脱が各 2 件、適用部位刺激感、適用部位そう痒感及び適用部位分泌物が各 1 件であり、全て適用部位における副作用であった。副作用の程度は軽度又は中等度であり、重篤な副作用は認められず、いずれも発現から 3～91 日目に回復又は軽快した。休薬時点での塗布部位の状態（程度）は軽度 20 件、中等度 7 件であった。全てがコース 1 において休薬を開始しており、休薬期間は 1～36 日間（平均 13.3 日間）であった。休薬した 20 例はいずれも塗布再開したが、そのうち 1 例は、軽度の適用部位びらんで休薬した後、塗布再開後に中等度の適用部位びらんが発現し、塗布中止となった。なお、承認時までの国内臨床試験において休薬に至った副作用は 9.5 %（6/63 例）11 件であり、その内訳は、適用部位紅斑 3 件（重度 2 件、中等度 1 件）、適用部位潰瘍 2 件（重度 1 件、中等度 1 件）、適用部位痂皮（重度）、適用部位分泌物（中等度）、適用部位皮膚剥脱（中等度）、適用部位そう痒感（中等度）、適用部位疼痛（軽度）及びリンパ節炎（中等度）が各 1 件であり、1 例 1 件（リンパ節炎）を除き、塗布部位又は周辺部位に発現した局所皮膚反応又は塗布部位反応であった。全ての副作用が発現から 15～68 日目に回復した。全てがコース 1 において発現し、休薬回数は 1～3 回であった。休薬した 6 例のうち 4 例は休薬後塗布を再開し、1 例は休薬後経過観察期に移行して終了し、1 例は休薬後治験中止となった。

塗布中止に至った副作用は 3.5 %（27/768 例）49 件であり、その内訳は、適用部位紅斑 10 件、適用部位びらん及び適用部位痂皮が各 8 件、適用部位疼痛 7 件、適用部位分泌物 4 件、適用部位そう痒感、適用部位潰瘍、適用部位刺激感及び適用部位皮膚剥脱が各 2 件、適用部位浮腫 1 件であり、適用部位以外として、食欲減退（重度）、紅斑（中等度）及び頭痛（軽度）が各 1 件であった。副作用の程度は軽度 16 例 24 件、中等度 9 例 16 件、重度 2 例 9 件であり、重篤な副作用は認められず、27 例のうち転帰が確認できなかった 4 例を除き、塗布中止後、副作用発現から 7～233 日目に回復又は軽快した。適用部位に発現した副作用の塗布中止時点での状態（程度）は軽度 24 件、中等度 9 件、重度 8 件及び不明 5 件であった。塗布中止に至った副作用 49 件のうち 47 件はコース 1 において塗布中止、1 件はコース 2 の塗布終了 4 日後に副作用により中止、残り 1 件はコース 1 において休薬により副作用が回復した後、コース 2 において塗布再開後に副作用により中止した。なお、承認時までの国内臨床試験において塗布中止に至った副作用は 1.6 %（1/63 例）3 件（適用部位紅斑、適用部位潰瘍、適用部位そう痒感）であり、いずれも局所皮膚反応又は塗布部位反応であった。いずれも中等度であり、塗布開始 7 日目に発現し、17 日目に休薬した後、21 日目に塗布を

中止した。副作用の発現から 22 日目に適用部位そう痒感が消失し、43 日目に適用部位紅斑及び適用部位潰瘍が消失した。

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、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 13 例（顔面又は禿頭部以外の日光角化症に本剤を塗布した 9 例〈左耳介 2 例、耳介、耳、頸部、胸、右手背、右手首、両前腕各 1 例〉、日光角化症以外の疾患に本剤を使用した 4 例〈脂漏性角化症、頭部の基底細胞癌、顔面の有棘細胞癌、顔面の扁平苔癬様角化症各 1 例〉）を除いた 755 例が解析対象とされた。有効性の評価は、本剤塗布対象部位における日光角化症病変の消失率、日光角化症病変の個数減少率、未消失症例における日光角化症病変の大きさ（長径）の変化、治療中に顕在化した潜在性病変の有無とその転帰について検討された。また、日光角化症病変の消失例に対して病変の消失を確認した日から 12 カ月間の後観察を行い、病変再発の有無又は有棘細胞癌発現の有無が視診で確認された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

日光角化症病変の消失は、視診により確認し、本剤塗布対象部位における全ての日光角化症病変について、紅斑部位の残存、色素斑の残存、角化部/萎縮部位の残存、丘疹/肥厚/結節部位の残存、痂皮部位/糜爛部位の残存、その他の日光角化症を疑う所見の残存、以上の所見がなくなった場合が「消失」とされた。日光角化症病変の消失率は 67.5 %（510/755 例）であり、承認時までの国内臨床試験における消失率 63.5 %（40/63 例）及び海外臨床試験（1473-IMI Q 試験と 1487-IMI Q 試験）における消失率 53.7 %（66/123 例）並びに 59.7 %（77/129 例）より低くなる傾向は認められなかった。塗布期別の病変消失率は、コース 1 終了時では 31.7 %（239/755 例）、コース 2 終了時では 65.6 %（495/755 例）、コース 2 終了時以降で 67.5 %（510/755 例）であり、多くの症例でコース 2 の治療が必要であった。塗布期別の病変消失率についても、承認時までの国内臨床試験と同様の傾向であった。

日光角化症病変の個数減少率は 71.4 ± 44.3 % であり、承認時までの国内臨床試験における個数減少率 66.9 ± 48.8 % を下回る傾向は認められなかった。

未消失症例 245 例における日光角化症病変の大きさ（長径）の変化を検討した結果、塗布開始時に認められた日光角化症病変 409 個のうち 44.7 %（183/409 個）は大きさの区分に変化が認められなかったが、45.7 %（187/409 個）は消失又は縮小した。なお、10 mm 以上 20 mm 未満の病変の 3.2 %（5/157 個）及び 5 mm 以上 10 mm 未満の 2.6 %（4/152 個）が増大した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性（日光角化症病変の消失率）に影響を及ぼす背景因子として、性別、妊娠の有無、年齢、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、併存症の有無、皮膚（JST）分類、本剤塗布対象部位（重複あり）、日光角化症診断時（本剤塗布開始時）の組織診断の有無、本剤塗布対象部位における日光

角化症病変の罹患期間・前治療歴とその内容、特殊集団別、併用薬の有無、本剤塗布対象部位への使用の有無、併用薬の使用目的、塗布開始時の日光角化症病変の大きさ（長径）、塗布開始時の日光角化症病変の数について検討された。その結果、併存症の有無（「併存症なし」と比較し「併存症あり」で消失率が低下）、本剤塗布対象部位における日光角化症病変の罹患期間（罹患期間が長くなるに伴い消失率が低下）、塗布開始時の日光角化症病変の数（「1個」と比較し「2個以上」で消失率が低下）において有意差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

各項目について、病変の消失率が最も低い群における消失率（62.7%、62.2%及び54.2%）でも、承認時までの臨床試験における基剤群での消失率（国内臨床試験27.1%〈16/59例〉及び海外臨床試験14.6%〈18/123例〉）又は日光角化症病変の自然消褪率26%より低くなる傾向は認められないことから、特筆すべき集団はないと考える。

塗布部位別の日光角化症病変の消失率について検討された。その結果、顔面68.9%（480/697例）、禿頭部61.4%（35/57例）であり、塗布部位別による大きな違いはなかった。なお、承認時までの塗布部位別の病変消失率は、国内臨床試験では顔面59.3%（35/59例）、禿頭部25.0%（1/4例）、海外臨床試験（1473-IMI試験及び1487-IMI試験）では顔面61.2%（41/67例）及び64.6%（31/48例）、禿頭部44.6%（25/56例）及び49.4%（40/81例）であった。

また、塗布部位別の日光角化症病変の個数減少率は、顔面（705例）では71.7±44.3%、禿頭部（58例）では68.0±44.4%であった。さらに、病変の大きさ（長径）の変化は、顔面では44.1%（162/367個）、禿頭部では59.5%（25/42個）が消失又は縮小した。なお、病変の大きさが増大した割合は、10mm以上20mm未満の病変は、顔面では3.6%（5/137個）、禿頭部では0%（0/20個）であり、5mm以上10mm未満の病変は、顔面では2.9%（4/140個）、禿頭部では0%（0/12個）であった。以上より、病変の個数減少率及び大きさ（長径）の変化について、塗布部位別による大きな違いは認められなかった。

治療中に顕在化した潜在性病変の有無及びその転帰について検討された。その結果、有効性解析対象症例755例のうち3例（0.4%）に新規病変が発現したが、塗布終了後の評価時にはいずれも消失していた。

2-2-3 日光角化症病変の再発又は真皮内浸潤性の有棘細胞癌の発現

日光角化症病変が消失した症例を対象に、病変消失後12カ月間の後観察を実施し、再発又は真皮内浸潤性の有棘細胞癌の発現について検討された。

病変の再発について、有効性解析対象症例における消失症例510例のうち240例で後観察終了までに再発の有無が確認され、後観察期間（病変消失後396日目まで）における再発率は15.8%（38/240例）であった。投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における再発率は承認時までの国内臨床試験における再発率0%（0/32例）よりも高値であるものの、海外臨床試験（1518-IMI試験及び1524-IMI試験）における再発率（39.0%〈23/59例〉及び17.4%〈12/69例〉）と同程度又はより低かった。

有棘細胞癌発現について、消失症例510例のうち212例で後観察終了までに真皮内浸潤性の有棘細胞癌の発現の有無が確認され、後観察期間（病変消失後386日目）に真皮内浸潤性の有棘細胞癌

の発現が1例認められたが本剤との因果関係は否定された。また、後観察期間終了後（病変消失後415日目）に真皮内浸潤性の有棘細胞癌の発現が1例報告されたが本剤との因果関係は否定された。さらに、コース2の塗布期間中に皮膚有棘細胞癌の発現が1例認められたが本剤との因果関係は否定された。日光角化症から真皮内浸潤性の有棘細胞癌への進展率は国内では9.4%（123/1,315例）、海外では0.025～16%と報告されており（Skin Cancer 9: 18-26, 1994、Lancet 1: 795-797, 1988、J Am Acad Dermatol 42: 23-24, 2000）、本剤の使用成績調査における発現率は国内報告と比べて高くなることはなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児症例、妊婦症例は収集されなかった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

高齢者（65歳以上）：高齢者は日光角化症の好発年齢層であり、本調査においても、安全性解析対象症例中92.8%（713/768例）が65歳以上の高齢者であった。高齢者において、28.3%（202/713例）318件の副作用が認められた。副作用はいずれも非重篤であった。一方で、65歳未満においては、25.5%（14/55例）16件の副作用が認められた。65歳以上及び65歳未満のいずれにおいても、主な副作用は適用部位の反応であり、副作用発現状況に大きな違いはなかった。また、有効性解析対象症例中93.0%（702/755例）が65歳以上の高齢者であった。これら65歳以上の病変消失率は67.5%（474/702例）であり、65歳未満の患者での消失率67.9%（36/53例）と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例中2.1%（16/768例）が肝機能障害を有する患者であり、内訳はC型肝炎5例、原発性胆汁性肝硬変、B型肝炎及び慢性C型肝炎が各2例、慢性B型肝炎、肝機能異常、肝硬変、C型肝炎/肝癌及びC型肝炎/肝硬変は各1例であった。18.8%（3/16例）6件の副作用が認められ、全て適用部位の反応であった。いずれも非重篤であり、休薬又は塗布中止を要することなく回復した。有効性解析対象症例中2.1%（16/755例）であり、肝機能障害を有する患者における病変消失率は、症例数は少ないものの、56.3%（9/16例）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例中1.2%（9/768例）が腎機能障害を有する患者であり、内訳は慢性腎臓病4例、腎不全2例、高カリウム血症、腎症及び膜性糸球体腎炎が各1例であった。22.2%（2/9例）4件の副作用が認められ、全て適用部位の反応であった。いずれも非重篤であり、休薬又は塗布中止を要することなく回復した。有効性解析対象症例中1.2%（9/755例）であり、腎機能障害を有する患者における病変消失率は、症例数は少ないものの、55.6%（5/9例）であった。

機構は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

日光角化症の再審査期間中に自発報告（文献・学会報告、規制当局からの報告等を含む）で収集された副作用は247例483件であり、そのうち日光角化症使用例は90例184件、尖圭コンジローマ使用例は91例172例、適応外使用例は43例82件、使用理由不明は23例45件であった。機構に報告された重篤な副作用は13例17件（既知9例13件、未知4例4件）であり、そのうち日光角化症使用例は5例5件、尖圭コンジローマ使用例は6例10件、適応外使用例は1例1件、使用理由不明は1例1件であった。

日光角化症使用例での重篤な副作用の内訳は、未知である帯状疱疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）、既知である発疹、適用部位潰瘍及び適用部位びらん各1件であり、転帰は全て回復又は軽快であった。なお、発疹の1例は再審査期間終了後において、非重篤であり転帰は回復であったと報告された。適応外使用例及び使用理由不明例での重篤な副作用は、既知である発熱（転帰は回復）及び適用部位潰瘍（転帰は不明）各1件であった。

日光角化症使用例での未知で重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

帯状疱疹については、60歳代の女性に本剤塗布開始44日目（塗布終了15日後）に発現し、入院治療後退院し転帰は軽快であった。帯状疱疹の発現部位は本剤塗布部位と近接しているものの異なる部位であり、帯状疱疹が軽快した後の本剤再塗布時には副作用の発現は認められなかったことから偶発的な事象と考えるが、本剤塗布後に発現したことから因果関係を否定できないとした。

SJSについては、80歳代の男性に3クール目の本剤塗布開始16日目にSJS様の全身の皮疹を発現し、入院治療後退院し回復した。病理所見では細胞浸潤が少なく固定薬疹的であったため、「SJS様の皮疹」とされた。患者は計9剤の併用薬剤のうち7剤は1年以上服用しており、残りの2剤も副作用発現後に一時的に投与中止されたが、再投与時には再発が認められなかった。本剤投与後に発現したことから、因果関係が疑われるとした。

日光角化症の再審査期間中における使用成績調査及び自発報告のうち、未知の副作用は44例57件であり、そのうち日光角化症使用例は25例30件、尖圭コンジローマ使用例は11例14件、適応外使用例は4例8件、使用理由不明は4例5件であった。2件以上認められた未知で非重篤な副作用は、日光角化症使用例では適用部位血腫3件、紅斑3件、嘔吐2件、尖圭コンジローマ使用例では肛門性器疣贅3件、背部痛2件であった。集積数が少なく本剤との因果関係が明確でないことから、現時点では新たな対応は不要と考える、と申請者は説明した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 重大な措置、海外からの情報

イミキモド外用剤は平成23年9月時点で「日光角化症」の効能で米国、欧州を含め48の国と地域で承認されている。再審査期間中に国内における緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。

5. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は安全性に関する研究報告 1 報であり、野生型マウスに Toll 様受容体 7 (TLR-7) 作動薬であるイミキモドを局所に過量投与した場合、TLR-7 の活性化によりループス様全身性自己免疫疾患が発症することが示された非臨床試験の研究報告であったが、過量投与による TLR-7 の過剰な活性化に起因する毒性と考えられ、臨床において承認用法・用量で使用した場合は同様の自己免疫に由来する全身性エリテマトーデス、ループス腎炎が発生する可能性は極めて低く、特段の措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上