

## 再審査報告書

平成 29 年 4 月 18 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イトリゾール内用液 1%
有 効 成 分 名	イトラコナゾール
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承認の効能・効果	<p>1. 真菌感染症 [適応菌種] アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属 [適応症] 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> <p>3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p>
承認の用法・用量	<p>1. 真菌感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症 通常、成人には20 mL（イトラコナゾールとして200 mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20 mL、1日量の最大は40 mLとする。 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症 通常、成人には20 mL（イトラコナゾールとして200 mg）を1日1回空腹時に経口投与する。</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、<u>20 mL（イトラコナゾールとして200 mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20 mL、1日量の最大は40 mLとする。</u></p> <p>3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 通常、成人には<u>20 mL（イトラコナゾールとして200 mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20 mL、1日量の最大は40 mLとする。</u></p>
承認年月日	<p>1. 平成 18 年 7 月 26 日（口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症）</p> <p>1. 平成 23 年 9 月 26 日（真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症）</p> <p>2. 3. <u>平成 23 年 9 月 26 日</u></p>
再 審 査 期 間	<p>1. 口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症：4 年</p> <p>1. 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症：再審査期間付与なし</p> <p>2. <u>イトリゾール注 1%の残余期間（平成 24 年 10 月 19 日まで）</u></p> <p>3. <u>4 年</u></p>

備	考	下線部分：今回の再審査対象
---	---	---------------

## 1. 製造販売後調査全般について

イトリゾール内用液 1%（以下、「本剤」）の安全性又は有効性について検討することを目的に、平成 23 年 10 月 1 日から平成 26 年 9 月 30 日までの期間に、目標例数を 303 例〔真菌感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症）患者 39 例（以下、「真菌感染症」）及び真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症患者 21 例（以下、「FN」）、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者 243 例（以下、「予防」）として、中央登録方式による特定使用成績調査（以下、「本調査」）が実施された。その結果、国内 52 施設より 326 例が収集された。なお、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. 特定使用成績調査の概要

### 2-1.安全性

安全性について、収集された 326 例から 2 例（前治療として本剤を使用、投与開始 8 日目に降に登録<sup>1)</sup>各 1 例）を除く 324 例（真菌感染症 40 例、FN 34 例、予防 250 例）が安全性解析対象症例とされた。副作用は 86 例 113 件認められ、副作用発現割合は 26.5%（86/324 例）（真菌感染症 45.0%〈18/40 例〉、FN 26.5%〈9/34 例〉、予防 23.6%〈59/250 例〉）であった。器官別大分類別の副作用発現割合は、胃腸障害 9.0%（29/324 例）、肝胆道系障害 5.2%（17/324 例）、代謝および栄養障害 4.9%（16/324 例）、「臨床検査」3.1%（10/324 例）等であった。基本語別の副作用及び件数は悪心 16 件、低カリウム血症及び肝障害各 11 件等であった。対象別の内訳は、真菌感染症では肝機能異常 5 件、心不全 4 件、下痢及び発熱各 2 件等、FN では低カリウム血症 2 件、口内炎、そう痒症、全身性皮疹、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件であった。予防では、悪心 16 件、肝障害 10 件、低カリウム血症 9 件、下痢 7 件、食欲減退 5 件等であった。死亡は 1 例（74 歳、男性、肝障害）に認められた。重篤な副作用は 26 例 30 件（8.0%：26/324 例）であり、肝障害 6 件、心不全 4 件、低カリウム血症、肝機能異常及び血小板数減少各 3 件等であった。対象患者別の内訳は、真菌感染症では 9 例 10 件（心不全 4 件、肝機能異常 3 件、下痢、血小板数減少及び白血球数減少各 1 件）であり、発現率は 22.5%（9/40 例）、FN では血中クレアチニン 1 例 1 件であり、発現率は 2.9%（1/34 例）、予防では 16 例 19 件（肝障害 6 件、低カリウム血症 3 件、低ナトリウム血症、好中球数減少及び血小板数減少各 2 件等）であり、発現率は 6.4%（16/250 例）であった。未知の副作用は、低ナトリウム血症 2 件、真菌感染、副

<sup>1)</sup> 計画書において、前治療として本剤が投与された症例は除外と規定。登録は投与開始 7 日以内と規定。

鼻腔炎、好中球減少症、過敏症、抗利尿ホルモン不適合分泌、しゃっくり、肝腫大及び肝障害各 1 件であった。安全性解析対象除外症例において、副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢別、身長別、体重別、BMI 別、診療区分別、既往歴の有無別、合併症の有無別、アレルギー既往歴の有無別、アレルギー合併の有無別、前治療歴の有無別、本治療への切り替え理由別、1 日平均投与回数別、投与期間別、総投与量別、併用薬剤の有無別、併用療法の有無別、併用禁忌薬の有無別、併用注意薬の有無別、血中イトラコナゾール濃度の測定実施の有無別、最終診断明別、初発副作用発現までの総投与量別、初発副作用発現までの投与期間別、患者要約（患者転帰、診療区分）別の副作用発現割合について部分集団解析が実施された。その結果、発現割合が異なる傾向が認められた因子は、性 [男性 21.9% (46/210 例)、女性 35.1% (40/114 例)]、体重 [45 kg 未満 49.0% (25/51 例)、45 kg 以上 22.2% (59/266 例)]、1 日平均投与量 [200 mg 未満 66.7% (6/9 例)、200 mg 25.3% (79/312 例)、200 mg 超 400 mg 未満 0% (0/1 例)、400 mg 50.0% (1/2 例)]、及び最終診断名（適応症）[真菌感染症 45.0% (18/40 例)、FN 26.5% (9/34 例)、予防 23.6% (59/250 例)] であった。

本調査における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明した。

調査における副作用発現割合は、承認時の国内臨床試験における副作用発現割合 54.4% (98/180 例)<sup>2)</sup> を上回ることはなく、発現した副作用についても承認時と比較して明らかな違いは認められなかった。また、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子について、性別では、女性における発現割合が男性より高かったが、男女別の体重（45 kg 未満、45 kg 以上）の分布を踏まえると、女性では 45 kg 未満の割合が高く、後述する体重との交絡の可能性があると考えた。なお、女性において認められた副作用の種類は、男性と同様に、悪心、低カリウム血症、肝障害等であった。体重別では、45 kg 未満の集団における副作用発現割合が 45 kg 以上の集団と比較して高かったが、45 kg 未満の患者で認められた副作用の種類は、45 kg 以上の患者と同様、低カリウム血症、悪心、肝障害等であった。1 日平均投与量では、200 mg 未満及び 400 mg の集団における副作用発現割合が高かったが、200 mg 未満の集団における評価例数は 9 例、400 mg は 2 例と少なく、結論することは困難と考えた。最終診断名（適応症）では、真菌感染症患者における副作用発現割合が予防投与の集団と比較して高かったが、真菌感染症患者においては予防投与例と比較して全身状態が悪化していた可能性があると考えた。なお、それぞれの最終診断名（適応症）において認められた副作用は、肝機能異常、下痢、低カリウム血症等であり、明らかな違いは認められなかったと考える。

<sup>2)</sup> 口腔咽頭カンジダ症（125 例）、真菌感染症（32 例）、FN（23 例）の各患者を対象とした国内試験の併合解析の結果。発現した主な副作用は、下痢、低カリウム血症、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン増加、肝障害、悪心、 $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加等であった。

また、本調査において、肝障害 1 例は転帰死亡に至ったが、本症例は非ホジキンリンパ腫患者で、本剤投与開始 6 日後に肝障害が発現した。その後、原疾患である非ホジキンリンパ腫の進行（肝浸潤による肝不全）がみられ、肝障害発現から約 1.5 ヶ月後、肝脾腫の悪化もあり最終的に播種性血管内凝固を呈して死亡した。本剤投与後に肝障害が認められたが、死亡との関連については、原疾患進行による影響も考えられた。なお、肝障害については、現行添付文書の重大な副作用の項に肝障害、黄疸が発現する可能性について記載し、その他の副作用の項には高ビリルビン血症を記載し、注意喚起していることから、追加の安全対策を講じる必要はないと考える。

以上より、本剤の安全性について、新たな問題点は認められなかったことから、添付文書の改訂等の対応は不要と考える。

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、本調査に基づく本剤の安全性について、現時点では特段の新たな対応は不要と判断した。

## 2-2.有効性

安全性解析対象症例 324 例から 67 例 [投与開始 8 日目以降に登録 1 例<sup>3)</sup>、有効性判定不能 55 例、有効性評価未実施 7 例、有効性評価期間外<sup>4)</sup> 4 例] を除いた 257 例が有効性解析対象症例とされた。真菌感染症、FN 及び予防の有効率（有効症例数/有効性評価対象症例数）は、それぞれ 88.0%（22/25 例）、79.2%（19/24 例）、91.8%（191/208 例）<sup>5)</sup> であった。承認時の真菌感染症（国内臨床試験）、FN（国内臨床試験）及び予防（海外臨床試験）の有効率は、それぞれ 62.1%（18/29 例）、80.0%（16/20 例）及び 23.9%（48/201 例）<sup>6)</sup> であった。

以上より、調査における本剤の有効性について、90%以上の有効率であり特段の問題はなかったと考える旨、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の有効性について現時点において特段の新たな対応は不要と判断した。

## 2-3.特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用症例の患者）については、本調査において収集された症例より抽出され、それぞれの安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児、妊産婦の症例は収集されなかった。また、本剤 200 mg 超/日を投与した症例、深在性真菌症の予防におい

<sup>3)</sup> 本症例については、有害事象が発現していたため安全性解析対象症例には含まれていた。

<sup>4)</sup> 観察期間（投与開始から 12 週間）終了日±2 週間の期間に有効性を評価することが計画されていた。

<sup>5)</sup> 「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」に対する有効性は、担当医師が本剤投与開始日から 12 週間あるいは治療終了又は中止時の臨床症状等から総合的に判断して「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で評価された。

<sup>6)</sup> 予防に対する有効性評価項目として真菌感染症発症率が設定された。

て血中イトラコナゾール濃度を測定した症例における本剤の安全性及び有効性についても検討された。

結果について、申請者は以下のように説明している。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象症例として181例<sup>7)</sup>が収集され、副作用は51例63件に認められた。副作用発現割合は28.2%（51/181例）であり、非高齢者の副作用発現割合は24.5%（35/143例）であった。高齢者で認められた副作用は低カリウム血症、悪心、食欲減退、肝障害、肝機能異常等であり、非高齢者とほぼ同様であった。死亡は1例（74歳、男性、肝障害）に認められ、担当医師は、原疾患の非ホジキンリンパ腫の肝浸潤の影響もあり、本剤との因果関係を可能性小と評価している。重篤な副作用の発現割合は8.8%（16/181例）であり、内訳は低カリウム血症、肝障害（74歳、男性、死亡例、「2-1.安全性」、「3.副作用及び感染症」の項参照）、肝機能異常、血小板数減少等であった。有効性解析対象症例として145例<sup>8)</sup>が収集され、有効率は89.7%（130/145例）であり、非高齢者では91.1%（102/112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として8例<sup>9)</sup>が収集され、副作用は3例6件に認められた。腎機能障害の有無別での副作用発現割合は「有」37.5%（3/8例）、「無」26.3%（83/316例）であった。腎機能障害を有する患者で認められた副作用は真菌感染、低カリウム血症、心不全、肝機能異常、薬疹、発熱であり、腎機能障害を有さない患者とほぼ同様であった。重篤な副作用は25.0%（2/8例）に認められ、内訳は低カリウム血症及び心不全であった。有効性解析対象症例として6例<sup>10)</sup>が収集され、腎機能障害の有無別での有効率は、「有」66.7%（4/6例）、「無」90.8%（228/251例）であった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として15例<sup>11)</sup>が収集され、副作用は5例5件に認められた。肝機能障害の有無別での副作用発現割合は、「有」33.3%（5/15例）、「無」26.2%（81/309例）であった。肝機能障害を有する患者で認められた副作用は肝障害、肝機能異常、下痢であり、肝機能障害を有さない患者とほぼ同様であった。重篤な副作用は20.0%（3/15例）に認められ、内訳は肝障害、肝機能異常であった。有効性解析対象症例として14例<sup>12)</sup>が収集され、肝機能障害の有無別での有効率は、「有」は100%（14/14例）、「無」89.7%（218/243例）であった。

<sup>7)</sup> 予防投与の高齢者は131例。副作用発現割合は22.9%（30/131例）。

<sup>8)</sup> 予防投与の高齢者の有効率は91.1%（102/112例）。

<sup>9)</sup> 予防投与の腎機能障害を有する患者は4例、副作用発現割合は25.0%（1/4例）。

<sup>10)</sup> 予防投与の腎機能障害を有する患者の有効率は66.7%（2/3例）。

<sup>11)</sup> 予防投与の肝機能障害を有する患者は9例、副作用発現割合は22.2%（2/9例）。

<sup>12)</sup> 予防投与の肝機能障害有患者の有効率は100%（9/9例）。

**長期使用の患者**：本剤が 84 日<sup>13)</sup> を超えて投与された症例は 78 例<sup>14)</sup> であった。本剤の長期使用例における副作用は 19 例 26 件に認められ、副作用発現割合は 24.4% (19/78 例)、84 日以下使用例における副作用発現割合は 27.2% (67/246 例) であった。長期使用例で認められた副作用は低カリウム血症、肝障害、下痢等であり、84 日以下の使用例における副作用とほぼ同様であった。長期使用例における重篤な副作用の発現割合は、7.7% (6/78 例) であり、内訳は低カリウム血症、肝障害等であった。長期使用例における有効性解析対象症例として 48 例<sup>15)</sup> が収集され、有効率は 100% (48/48 例)、84 日以下の使用例では 88.0% (184/209 例) であった。

**200mg 超/日投与の患者**<sup>16)</sup>：安全性解析対象症例として 3 例 (FN 1 例、予防 2 例) 収集され、副作用は予防投与患者 400 mg/日投与の 1 例に下痢が認められたが、転帰は回復であった。有効性については 2 例収集され、いずれも有効であった。

**深在性真菌症の予防投与時の PK モニタリング症例**：深在性真菌症の予防投与時においては血中薬物濃度測定を行うことが望ましい<sup>17)</sup> 旨が、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起されている。本調査において、イトラコナゾールの血中濃度が測定された症例は 9 例であり、うち 5 例に副作用が認められ、これら 5 例の血中イトラコナゾール濃度 (トラフ値) は、59.7 ng/mL、347 ng/mL、1,108.9 ng/mL、1,179 ng/mL、1,243.8 ng/mL であり、副作用が発現しなかった症例においても同様<sup>18)</sup> の分布であった。また、有効性は有効性評価未実施の 1 例を除き全て有効であった。

以上より、イトラコナゾールの血中濃度が測定された症例について、評価例数が少なく血中濃度と本剤の安全性及び有効性との関連について検討することは困難であるが、特別な背景を有する患者及び 200mg 超/日投与の患者、深在性真菌症の予防投与時の PK モニタリング症例について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段の問題はなかったと考える。

<sup>13)</sup> 国内試験では本剤の投与期間は 12 週間と設定され、12 週間以上の投与例は長期投与例とされた。

<sup>14)</sup> 真菌感染症 17 例、FN 2 例、予防投与 59 例。注射剤からの切り替え例は 2 例 (真菌感染症) であり、この 2 例に副作用は認められなかった。切り替え例の副作用は、低カリウム血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 件であり、いずれも非重篤で転帰は回復であった。

<sup>15)</sup> 予防投与の長期使用患者の有効率は 100% (38/38 例)。

<sup>16)</sup> 承認用法・用量は海外第Ⅲ相試験及び海外ガイドラインにおける推奨用量と必ずしも合致した用法・用量でなかったことから、承認時、200mg 超/日投与症例の安全性について情報収集することとされていた。

<sup>17)</sup> 承認時、血中イトラコナゾール濃度の個体間変動が大きいこと、予防においては、治療とは異なり症状や徴候を指標に投与計画を策定できないことから、深在性真菌症の予防において PK モニタリングを行い、十分な曝露が得られていることを確認することが有用と考えられ、血中イトラコナゾール濃度を測定することが望ましいと添付文書で注意喚起されている。

<sup>18)</sup> 副作用無しの症例における血中イトラコナゾール濃度 (トラフ値) は 199 ng/mL、162.9 ng/mL、628.6 ng/mL、328.7 ng/mL、5,057 ng/mL であった。

機構は以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく特別な背景を有する患者等について、現時点において特段の新たな対応は不要と判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用は71例112件<sup>19)</sup>〔特定使用成績調査26例30件、自発報告（文献・学会報告含む）45例82件〕であり、感染症報告例はなかった。再審査申請時点の未知重篤な副作用は、30例42件であった。2件以上の報告があった未知重篤な副作用は、全身性真菌症3件、トリコスポロン感染、低ナトリウム血症、呼吸不全各2件であり、これらの転帰は、死亡2件、未回復1件、回復4件、不明2件であった。転帰死亡例は、6例8件（前述の未知重篤な副作用において、転帰死亡であった2件を含む）であり、その内訳はリンパ腫及び呼吸不全1例2件、呼吸不全及び多臓器不全1例2件、成人T細胞リンパ腫・白血病1例1件、形質細胞性骨髄腫、肺扁平上皮癌、肝障害各1例1件であった。

上記の副作用発現状況について、申請者は以下のとおり説明している。

死因と副作用の関連について、リンパ腫及び呼吸不全の1例は、原疾患である悪性リンパ腫の病勢進行の影響、呼吸器不全及び多臓器不全1例も合併症の造血器悪性腫瘍の影響、肝障害1例については、原疾患である非ホジキンリンパ腫の病勢進行の影響等、いずれの症例も原疾患や合併症によるものと報告医師により判断されており、明確な関連を示す症例は認められなかった。上記の未知重篤な副作用も含め、再審査期間申請時点において未知副作用については、いずれも原疾患や合併症の影響、詳細情報不足等の理由により本剤との関連が明確な症例は少ないことから現時点での対応は不要とし、引き続き同様の報告の収集に努め、必要に応じて適切に対応する。なお、間質性肺疾患については、国内において因果関係が否定できない症例の集積が認められたことから、添付文書への追記について再審査申請時に検討し、再審査期間終了後の措置にはなるが、添付文書の「重大な副作用」の項に追記した（平成28年1月）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応は不要と判断した。

### 4. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用により副作用が発現したと疑われた報告件数は10件であった。これら報告について、申請者は以下のとおり説明している。

5件はボルテミゾブとの併用により末梢性ニューロパチー等の副作用の報告、3件はタクロリムスとの併用により免疫抑制剤濃度が減少又は増加したとの報告、1件はビンクリスチンとの併用による末梢性ニューロパチーの副作用、1件はニフェジピンとの併用による心不

<sup>19)</sup> 使用理由別の報告数：真菌感染症30例50件、FN：1例1件、予防：35例56件、不明：5例5件。

全、末梢性浮腫等が認められたとの報告であった。いずれの併用薬も本剤の添付文書の使用上の注意「相互作用（併用注意）」の項において既に注意喚起されている薬剤であり、特段の対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 措置報告

本剤は平成 28 年 3 月時点において、米国、英国、ドイツをはじめ海外 76 カ国で承認され、66 カ国で販売されている。再審査期間中（平成 23 年 9 月 26 日から平成 27 年 9 月 25 日まで）に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国は本邦を含めてない。また、海外における措置報告として 4 件が機構へ報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

報告の内容は企業中核データシート（CCDS）、米国添付文書（USPI）の改訂において、相互作用として経ロミダゾラム、ニソルジピン、フェロジピン、トリアゾラム、ロバスタチン、シンバスタチン、麦角アルカロイド、エルゴメトリン、エルゴタミン、メチルエルゴメトリン、メサドンの追記及び、交差耐性に関する内容の追記であった。国内の対応として、エルゴメトリン、メチルエルゴメトリンについては併用禁忌と設定・追記した（平成 25 年 7 月）。その他の薬剤については、国内未販売のロバスタチン及びメサドン以外は既に添付文書の相互作用（併用注意）の項において注意喚起がなされている薬剤であったため、対応は不要と判断した。交差耐性については、CCDS にフルコナゾール耐性の全身性カンジダ症に対して、イトラコナゾールは感受性を示さない可能性があるため投与前に感受性試験の実施が推奨されるという内容の追記であったが、機構と協議の上、添付文書改訂の根拠としては情報不足のため現時点では対応せず、今後も引き続き関連の情報を収集し、適宜対応することとなった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関して機構に報告された研究報告は 1 件であった。これについて、申請者は以下のとおり説明している。

報告内容は、本剤とボルテゾミブとの併用による重度のボルテゾミブ誘発性末梢ニューロパチー発現のリスク増加の可能性に関するものであり、ボルテゾミブとの併用については、添付文書の使用上の注意「相互作用（併用注意）」の項において既に注意喚起している。

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（薬事法第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