再審査報告書

平成 30 年 1 月 9 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	フィズリン錠 30 mg
有効成分名	モザバプタン塩酸塩
申請者名	大塚製薬株式会社
承認の効能・効果	異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
承認の用法・用量	通常、成人にはモザバプタン塩酸塩として 30 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
承認年月日	平成 18 年 7 月 26 日
再審査期間	10 年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、フィズリン錠 30 mg（以下、「本剤」）の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的として、承認条件*に基づき、全例調査方式により、観察期間を本剤投与開始から投与終了又は中止後 1 カ月までとして、平成 18 年 10 月から平成 27 年 7 月まで実施され、国内 170 施設から 287 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。

*承認条件：

治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 287 例から、過去 6 カ月以内に本剤を再投与された症例 50 例[1)]及び未契約医師により調査票が記載された症例 1 例を除く 236 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 16.1%（38/236 例）であり、承認時までの国内臨床試験（異所性抗利尿ホルモン症候群患者及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、「SIADH」）患者を対象とした反復経口投与試験各 1 試験）における副作用発現率 39.3%（11/28 例）と比較して高くなかった。本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「臨床検査」5.5%（13/236 例）、「代謝および栄養障害」4.7%（11/236 例）、「肝胆道系障害」3.0%（7/236 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」2.1%（5/236 例）及び「神経系障害」1.3%（3/236 例）であった。本調査で発現した主な副作用は、高カリウム血症 5 件、低カリウム血症、肝機能異常及び血小板数減少各 4 件、肝障害及び血中尿素増加各 3 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、年齢層、SIADH 確定診断日から投与開始日までの期間、本剤投与開始前の飲水制限の有無、原疾患の罹病期間、合併症の有無、合併症の種類別（腎機

1) 過去 6 カ月以内に本剤の再投与が確認された症例は、初回投与時の症例と同一症例として取り扱った。

能障害、肝機能障害、高カリウム血症、低血圧・循環不全等）の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無、医薬品の副作用歴の有無、併用薬の有無、薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤の有無、ループ利尿薬の有無、併用療法の有無、併用療法の種類別（放射線、輸血、手術、麻酔、透析、理学-作業療法、食事療法及びその他）の有無、1 日平均投与量、投与日数、総投与量、減量投与の有無及び投与時期が検討された。その結果、飲水制限の有無、併用療法の有無及び併用療法（食事療法）の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与開始前の飲水制限「有」の症例の副作用発現率は 20.4%（35/172 例）であり、飲水制限「無」の症例 4.7%（3/64 例）と比較して高かった。本剤投与開始前の飲水制限「有」の症例のみに認められた主な副作用として、高カリウム血症 5 件、低カリウム血症、肝機能異常及び血小板数減少各 4 件、並びに意識変容状態、悪心、口渇、発疹及び肝酵素上昇各 2 件が報告された。飲水制限による脱水に関連すると考えられる意識変容状態及び口渇を呈した 4 例において脱水は報告されておらず、その他症例においても脱水に関連する副作用は認められず、当該副作用は飲水制限が原因で発現した所見とは考えにくい。以上より、本剤投与前の飲水制限「有」の症例に特有の副作用発現傾向は認められないと考え、現時点で新たな対応は不要と判断した。

併用療法「有」の症例の副作用発現率は 22.9%（24/105 例）であり、併用療法「無」の症例 10.7%（14/131 例）と比較して高かった。併用療法として検討した、放射線、輸血、手術、麻酔、透析、理学-作業療法、食事療法のうち、食事療法「有」の症例の副作用発現率は 32.3%（10/31 例）であり、食事療法「無」の症例 13.7%（28/205 例）と比較して高かった。明確な理由は不明であるが、食事療法を必要とする患者は、必要としない患者と比べて病態がより重度である可能性があり、病態がより重度の患者ほど副作用発現リスクが高いことから、副作用発現率が高くなったと考える。食事療法「有」の患者に特有の副作用発現傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の本剤の安全性に関する申請者の説明を了承した。

2-2　有効性

安全性解析対象症例 236 例のうち、本剤投与後に有効性評価項目が一度も測定されていない症例 1 例を除いた 235 例が有効性解析対象症例とされた。本剤の有効性は、異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による SIADH における低ナトリウム血症の全般的改善度を医師が判断することにより、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「著明悪化」及び「判定不能」の 8 段階で判定された。有効性解析対象症例から「判定不能」23 例及び未記載 9 例を除いた 203 例における「著明改善」、「改善」及び「やや改善」の患者の割合（以下、「改善率」）は、52.7%（107/203 例）であった。承認時までの臨床試験（異所性抗利尿ホルモン症候群患者を対象とした反復経口投与試験）では、全般的改善度を指標に本剤の有効性を評価していないため、臨床試験において評価項目とされた血清ナトリウム濃度の推移及び臨床症状（食欲低下、嘔気・嘔吐、頭痛、中枢神経性症状及び口渇）の消失・改善について、使用成績調査と比較した。臨床試験における血清ナトリウム濃度（平均値±標準偏差）（測定症例数）は、本剤投与前 122.8±6.7 mEq/L（16 例）、本剤 7 日間投与の 24 時間後 133.3±8.3 mEq/L（14 例）であった。使用成績調査における血清ナトリウム濃度（平均値±標準偏差）（測定症例数）は、本剤投与前 121.9±7.4 mEq/L（226 例）、本剤投与 8 日目 128.9±6.2 mEq/L（79 例）であった。いずれも初回投与時から緩やかな上昇傾向が認められ、本剤投与前に比べ高い血清ナトリウム値を維持していた。臨床症状について、臨床試験では、初回投与前に食欲低下、嘔気・嘔吐、頭痛、中枢神経性症状及び口渇の症状を呈した患者はそれぞれ 8 例、5 例、5 例、4 例及び 4 例であった。本剤投与 8 日目において、食欲低下 8 例中 3 例及び口渇 4 例中 2 例では症状が変わらなかったが、他の症例では全ての症状が消失又は軽快した。使用成

績調査では、初回投与前及び投与 3 日目において各臨床症状が認められた被験者の割合はそれぞれ、食欲低下は 66.1%（144/218 例）及び 47.6%（100/210 例）、嘔気・嘔吐は 32.6%（71/218 例）及び 14.7%（31/211 例）、頭痛は 14.3%（31/217 例）及び 5.2%（11/210 例）、中枢神経性症状は 35.3%（77/218 例）及び 19.8%（42/212 例）、口渇は 13.8%（30/217 例）及び 9.4%（20/212 例）であり、本剤投与 3 日目までに認められた症状は投与 8 日目まで持続した。以上より、申請者は、臨床試験と使用成績調査での血清ナトリウム濃度の推移及び臨床症状の発現状況は同様の傾向であったと説明した。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、年齢層、SIADH 確定診断日から投与開始日までの期間、飲水制限の有無、原疾患の罹病期間、合併症の有無、合併症の種類別（腎機能障害、肝機能障害、高カリウム血症、低血圧・循環不全）の有無、既往歴の有無、併用薬の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量、投与日数、総投与量、4 日以上投与した症例の 3 日目の全般的改善度及び再投与の有無が検討された。その結果、SIADH 確定診断日から投与開始日までの期間、肝機能障害の有無及び 4 日以上投与した症例の 3 日目の全般的改善度において、改善率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。なお、肝機能障害の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

SIADH 確定診断日から投与開始日までの期間が「5 日未満」、「5 日以上 10 日未満」、「10 日以上 15 日未満」、「15 日以上 20 日未満」及び「20 日以上」の症例における改善率はそれぞれ 61.3%（46/75 例）、50.0%（21/42 例）、60.0%（9/15 例）、54.2%（13/24 例）及び 38.3%（18/47 例）であった。一般的に診断早期に治療を行うことで改善率が高くなると考えられ、それが反映された結果と考える。

4 日以上投与した症例の 3 日目の全般的改善度について、3 日目に改善（著明改善 5 例、改善 43 例及びやや改善 40 例）と判断された症例の改善率は、著明改善 80.0%（4/5 例）、改善 69.8%（30/43 例）及びやや改善 75.0%（30/40 例）であった。本剤の添付文書にて「投与開始 3 日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き 7 日間まで継続投与することができる」規定であるにも関わらず、投与開始 3 日目の全般的改善度が「やや悪化」の 4 例、「悪化」の 2 例及び「著明悪化」の 1 例で本剤投与が継続された理由は不明である。当該患者の割合は 3.0%（7/235 例）と少数であったが、添付文書による注意喚起を継続する。なお、当該患者での最終の改善率は、3 日目が「やや悪化」の患者では 25.0%（1/4 例）、「悪化」及び「著明悪化」では 0%であった。

以上より、申請者は、本剤の有効性に関して、現時点で新たな対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、高カリウム血症を有する患者及び低血圧・循環不全を有する患者）について、使用成績調査におい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された。なお、本調査において小児患者への使用はなかった。申請者は、以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 165 例収集された。高齢者における副作用発現率は 15.2%（25/165 例）であり、非高齢者 18.3%（13/71 例）と比較して高くなかった。高齢者で発現した主な副作用は、肝障害及び血中尿素増加各 3 件、並びに高カリウム血症、低カリウム血症、意識変容状態、肝機能異常、血小板数減少及び肝酵素上昇各 2 件であった。高齢者においてのみ、肝障害、血中尿素増加、意識変容状態及び肝酵素上昇が認められた。肝障害及び肝酵素上昇について、使用成績調査では非高齢者において認められていないものの、肝障害関連事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）、肝機能異常）が認められている。血中尿素増加は、使用成績調査では非高齢者には認められ

ていないものの、承認時までの臨床試験において非高齢者に当該事象が認められている。意識変容状態は 2 例に認められたが、癌の脳転移や肺炎からの発熱による影響と考えられること、症例数が少なく、本薬との関連性の評価は困難である。以上を踏まえると、現時点ではこれらの事象は高齢者において特異的に発現するものとは考えておらず、現行の添付文書での注意喚起を継続し、引き続き今後の情報の集積に応じて、さらなる注意喚起の必要性について検討を行う。

有効性解析対象症例として、164 例収集された。高齢者における改善率は 53.9%（76/141 例）であり、非高齢者 50.0%（31/62 例）と比較して顕著な違いは認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 3 例収集された。腎機能障害「有」の症例における副作用発現率は 33.3%（1/3 例）であり、腎機能障害「無」の症例 15.9%（37/233 例）と比較して高かった。腎機能障害「有」の症例で発現した副作用は、浮腫、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加及び血小板数減少各 1 件であった。

有効性解析対象症例として 3 例収集されたが、改善率は 0%（0/3 例）であり、腎機能障害「無」の症例 53.5%（107/200 例）と比較して低い傾向が認められた。本調査で収集された腎機能障害「有」の症例は 3 例と少数であり、詳細な検討は困難であるが、腎機能障害「有」の症例 3 例とも全般的改善度は「不変」とされ、「悪化」又は「著明悪化」とは判断されていないこと、及び血清ナトリウム濃度の改善が認められたことを踏まえれば、当該患者において本剤の有効性が減弱していると判断する十分な根拠はなく、現時点で新たな対応は不要と判断した。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 10 例収集された。副作用の発現は認められなかった。

肝機能障害「有」の症例における改善率は 20.0%（2/10 例）であり、肝機能障害「無」の症例 54.4%（105/193 例）と比較して低かった。本調査で収集された肝機能障害「有」の症例は 10 例と少数であり、詳細な検討は困難であるが、本剤と同様の作用機序を有するトルバプタンの使用成績調査（肝性浮腫）の中間解析結果から、有意差はないものの、肝臓癌等の肝機能障害の重症度の悪化に伴いトルバプタンの効果が低下する可能性が示唆されている（*Hepatol Res* 2017;doi:10.1111/hepr.12852）。本剤の使用成績調査における肝機能障害を有する患者 10 例の合併症は、肝転移 3 例、肝膵転移及び肝機能障害 2 例、並びに肝臓癌、C 型肝炎及び慢性肝障害 1 例であり、トルバプタンと同様に本剤についても肝機能障害「有」の症例において改善率が低くなった可能性は否定できないと考える。一方、肝機能障害「有」の症例で改善と判断されなかった 8 例のうち、5 例は「不変」と判断されたこと、3 例は「やや悪化」と判断されたが肝転移及び肝膵転移等の重度肝機能障害を有している患者であること、血清ナトリウム濃度の改善は全ての肝機能障害「有」の症例で認められていたこと、及び承認時までの臨床試験に組み入れられた対象集団に肝機能障害患者は含まれておらず、使用成績調査と臨床試験成績とを比較することには限界があることを踏まえれば、当該患者において本剤の有効性が減弱していると判断する十分な根拠はなく、現時点で新たな対応は不要と判断した。

高カリウム血症を有する患者：安全性解析対象症例として 3 例収集されたが、副作用は認められなかった。

有効性解析対象症例として 2 例収集され、改善率は 100%（2/2 例）であった。

低血圧・循環不全を有する患者：安全性解析対象症例として 37 例収集された。低血圧・循環不全「有」の症例における副作用発現率は 18.9%（7/37 例）であり、低血圧・循環不全「無」の症例 15.6%（31/199 例）と比較して有意差は認められなかった。本調査で収集された低血圧・循環不全「有」の副作用発現症例は 7 例と少数であり、詳細な検討は困難であった。副作用の発現状況を確認すると、低血圧・循環不全「有」の症例 1 例において重篤な肝障害が認められたものの、転帰は回復であった。肝障害につい

ては添付文書での使用上の注意から予測できるものであるため、新たな対応は不要と考える。

有効性解析対象症例として 37 例収集された。低血圧・循環不全「有」の症例における改善率は 43.3%（13/30 例）であり、低血圧・循環不全「無」の症例 54.3%（94/173 例）と比較して有意差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（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、高カリウム血症を有する患者及び低血圧・循環不全を有する患者）について、現時点で新たな対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 18 例 28 件（いずれも使用成績調査）であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 6 例 6 件（肝障害 2 件、高カリウム血症、口渇、血中尿素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件）であり、転帰の内訳は回復 3 件、軽快 1 件及び未回復 2 件であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 13 例 22 件（血小板数減少 3 件、肝酵素上昇、低カリウム血症及び意識変容状態各 2 件、肺炎、白血球減少症、浮動性めまい、意識消失、起立障害、狭心症、誤嚥、誤嚥性肺炎、気胸、悪心、嘔吐、筋痙縮及び死亡各 1 件）であり、転帰の内訳は回復 6 件、軽快 6 件、未回復 5 件及び死亡 5 件であった。転帰が死亡の 3 例について、申請者は以下のように説明した。

1 例目（意識変容状態及び誤嚥各 1 件）は、前立腺癌を原疾患とし、高血圧、心房細動等多くの合併症を有する 8[redacted]歳男性で、肺炎と診断された 2 日後に死亡した。肺炎の発症には原疾患の進行による全身状態の悪化、意識障害に伴う誤嚥等が関与したと考えられ、肺炎と本剤との関連性は否定された。

2 例目（肝酵素上昇 2 件）は、小細胞肺癌を原疾患とし、高血圧や認知症を合併した 8[redacted]歳女性であり、本剤投与中止 20 日後に死亡した。本剤投与中に追加された薬剤はなく、本剤投与開始 6 日目に、本剤投与開始 25 日前と比較してアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）は 201 から 283 IU/L、及び γ-GTP は 60 から 134 IU/L に増加し、ALP 値については死亡日前日までその上昇が維持（293 IU/L）された。当該事象と本剤との関連性は否定できないが、臨床検査値の推移より、当該事象が死亡に直接関与したものとは考えにくく、原疾患である小細胞肺癌の進行に伴う衰弱等に伴い死亡したものと考えられる。

3 例目（死亡 1 件）は、小細胞肺癌を原疾患とし、脳新生物、高血圧等多くの合併症を有する 7[redacted]歳男性で、本剤投与開始 4 日目に発熱及び意識障害を発現し、肺炎と診断された後、本剤を含む全ての内服薬の投与を中止した。本剤投与中止 6 日後に低ナトリウム血症を発現し、未回復のまま転院した。その後死亡が確認されたが、本剤との関連性は否定された。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は 26 例 42 件（このうち、重篤な副作用は 13 例 22 件）であった。主な副作用は、血小板数減少 4 例（重篤 3 例）、低カリウム血症 4 例（重篤 2 例）、意識変容状態 3 例（重篤 2 例）、筋痙縮（重篤 1 例）、悪心（重篤 1 例）及び発疹各 2 例であり、申請者は以下のように説明した。

血小板数減少（4 例 4 件）が発現した症例では、卵巣癌の骨転移、放射線治療、アムルビシン投与、肺癌の進行による骨髄浸潤、原疾患である肺癌の増悪が血小板数減少、及び血小板数減少が既知の医薬品の併用（ランソプラゾール及びフェニトイン等）が血小板数減少の原因と考えられた。

低カリウム血症（4 例 4 件）が発現した症例のうち、1 例ではフロセミド投与が原因であると考えられた。本剤との関連が不明又は明確でないとされた 3 例のうち、1 例では血小板数減少が既知の併用薬（セ

ンノシド及びプレガバリン等）を複数投与しているため本剤以外の薬剤による影響が考えられ、2 例では低カリウム血症発現後、処置なしで回復したことから、新たな対応は不要と考える。

意識変容状態（3 例 3 件）が発現した症例では、肺小細胞癌を原疾患とした脳転移の多発、前立腺癌の進行に伴う全身状態の悪化、肺癌に伴う肺炎が原因であると考えられた。

筋痙縮（2 例 2 件）が発現した症例では、肺小細胞癌を原疾患とした脳転移の多発、及び転移性脳腫瘍と SIADH による低ナトリウム血症を併発したことが原因と考えられた。

悪心（2 例 2 件）が発現した症例のうち、1 例ではシスプラチン投与が原因と考えられた。小細胞肺癌を原疾患とする 1 例では、抗がん剤投与時には副作用の発現は認められず、本剤投与開始翌日に悪心が発現し、本剤投与中止後に改善した経過から、本剤の関連が疑われるが、悪心が既知の併用薬（イリノテカン及びカルボプラチン等）を複数服用しており、本剤以外の薬剤による影響も考えられた。

発疹（2 例 2 件）が発現した症例では、顆粒球減少症による免疫不全が疑われたこと、及び本剤以外に発疹が既知の薬剤（ファモチジン及びインドメタシン等）と併用されていたこともあり、本剤との関連性は明確にはできなかった。

再審査期間中に、感染症報告はなかった。

以上より、申請者は、再審査期間中に収集した再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用について検討した結果、本剤との因果関係を強く示唆する症例は集積されておらず、現時点において「使用上の注意」の改訂等の新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないと説明し、機構はこれを了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、カンデサルタンシレキセチル（以下、「CSC」）との相互作用が疑われる症例が 1 例報告され、申請者は以下のように説明した。

当該症例（男性・5[redacted]歳）は、肺小細胞癌を原疾患とし、高血圧症に対して CSC 4 mg を内服中の症例で、本剤投与開始翌日にカリウム値上昇をきたし（後に医師により高カリウム血症と診断）、相互作用の可能性があると判断され、CSC の投与を中止、その 5 日後に本剤の投与を終了した。本剤の投与終了 15 日後、カリウム値は改善した。その後、CSC の投与が再開され、本剤も 7 日間再投与されたが、有害事象の発現は認められなかった。3 度目の本剤投与開始翌日（2 度目の本剤投与終了 80 日後）に高カリウム血症が発現したためにカリウム制限等の処置を開始したが（本剤は効果が認められなかったため 5 日間で投与終了）、CSC の投与は継続されていた。2 度目の本剤投与時に高カリウム血症は発現しなかったこと、3 度目の本剤投与時に高カリウム血症は発現したものの肺小細胞癌の悪化や腎不全の影響も考えられることから、高カリウム血症の発現が、本剤と CSC との相互作用によるものかは明確にはできなかった。また、本剤と CSC との併用例は本症例以外に 11 例報告されており、有害事象として高カリウム血症が 1 例で発現しているが、その他の症例では報告されていない。本剤による高カリウム血症発現については既に添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載していることから、現時点で新たな対応は不要であると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施されていない。

本剤は、再審査申請時点で、外国における承認取得及び販売は行われていない。再審査期間中に報告された国外の措置は 1 件であり、申請者は以下のように説明した。

韓国食品医薬品安全庁（KFDA）により、乳糖を含有するすべての経口剤及び注射剤について、使用上の注意に、ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース-ガラクトース吸収不良等の遺伝的な問題を有する患者には使用しないよう記載することを指示する通知が発出されたとの報告である。国内において、同様の安全性情報は集積されておらず、現時点で使用上の注意の改訂は不要と考えるが、本剤の安全管理情報について今後も収集を続け、適切に対応する予定である。

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、報告された研究報告はなかった。

7. 承認条件

本剤の承認時に、「治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」が承認条件とされた。申請者は、承認条件への対応について、以下のとおり説明した。

本剤の使用については、適格症例として登録された症例に対してのみ本剤を該当医療機関へ納入する体制とすることで、本剤の投与状況について全使用症例を把握した。使用成績調査として調査票記載対象症例の全例である 287 例について、安全性及び有効性の解析を実施・検討した結果、本剤の安全性及び有効性に対する懸念は認められず、再審査期間中に得られた情報に基づき、現時点で対応が必要な問題点はないと考えている。

機構は、以下のように考える。再審査申請時までに本剤が投与された全例について調査票が収集され、使用成績調査において収集された症例における安全性及び有効性データから、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められていないと判断することは可能と考える。したがって、機構は、本承認条件は満たされているものと判断した。

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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上