

審議結果報告書

平成 26 年 2 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プレフェミン

[一 般 名] チェストベリー乾燥エキス

[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 7 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 1 月 29 日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 26 年 1 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	プレフェミン
[一般名]	チェストベリー乾燥エキス
[申請者名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 7 日
[剤形・含量]	1錠中にチェストベリー乾燥エキス40mgを含有する錠剤
[申請区分]	一般用医薬品 区分(1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 26 年 1 月 15 日作成

[販売名] プレフェミン
[一般名] チェストベリー乾燥エキス
[申請者名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 7 日
[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 月経前の次の諸症状（月経前症候群）の緩和：
乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調
[用法・用量] 成人女性（18 歳以上） 1 回 1 錠、 1 日 1 回服用する。

審査報告

平成 26 年 1 月 15 日

1. 申請品目

[販売名]	プレフェミン
[申請者名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 7 日
[剤形・成分・含量]	1錠中にチェストベリー乾燥エキス 40mg を含有する錠剤 チェストベリー乾燥エキス 40mg は、チェストベリー抽出物 ¹ 20mg 及び [] 20mg を含有する。(原生薬換算 180mg)
[申請時効能・効果]	・月経前症候群に伴う月経前の次の諸症状の緩和：いらいら、怒りっぽい、 []、[]、[]、[]、[]、[]、 []、[]、[]、頭痛、[]、乳房のはり、[]、[]、 []、[]、[]、 ・[]
[申請時用法・用量]	成人（15 歳以上） 1 回 1 錠、 1 日 1 回服用する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、チェストベリーの []%エタノール抽出物を半量含むチェストベリー乾燥エキス（以下、「本薬」）を有効成分とする新有効成分含有医薬品であり、本邦で初めて月経前症候群（以下、「PMS」）の諸症状の緩和に対する一般用医薬品である。

本剤は、Max Zeller Söhne AG（スイス）により開発され、1999 年スイスにおいて、一般用医薬品として承認された「月経前の諸症状（月経前症候群：PMS）の緩和」等を効能・効果とする Prefemin Filmtabletten と同一の製剤である。2013 年 10 月現在、効能・効果は一様ではないが、スイス、オーストリア等 15 カ国において一般用医薬品として承認されている。

チェストベリーは、欧州ではギリシャ・ローマ時代より月経不順、乳房痛等様々な婦人科疾患の治療に伝統的に用いられてきた。今も月経周期異常、乳房痛、不妊症及び PMS の治療薬として研究されており、複数の公定書等（欧州薬局方、スイス薬局方、英国薬局方、フランス薬局方、ドイツコミッション E モノグラフ及び WHO 植物薬モノグラフ）に記載されている。また、欧州医薬品庁の Community herbal モノグラフでは、チェストベリーの 60%エタノール抽出乾燥物（原生薬比 6～12：1）が 1 日量 180mg（原生薬換算量）で、有効性及び安全性が実証された well-established use とされている。

欧州各国では、本薬以外のチェストベリーエキス（以下、「本薬外エキス」）を有効成分とする多数の一般用医薬品が販売され、本邦及び米国では本薬外エキスを配合したサプリメントが販売されている。海外での本剤の定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）にて報告された副作用は、表 1 のとおりであ

¹チェストベリーから []%エタノールで抽出された抽出物

る。

表1 自発報告された本剤の副作用一覧
(1999年4月30日～2012年5月31日、販売錠数約 [] 錠)

器官別大分類	基本語 MedDRA/J (バージョン 15.1)	重篤件数	非重篤件数
心臓障害	頻脈	0	1
耳および迷路障害	回転性めまい	0	1
内分泌障害	排卵遅延	0	1
眼障害	眼部腫脹	0	1
胃腸障害	悪心	0	5
	上腹部痛	0	4
	腹痛	0	3
	便秘	0	1
	腹部膨満	0	1
	歯肉出血	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	0	2
	疲労	0	1
	倦怠感	0	1
	悪寒	0	1
	薬物相互作用	0	1
	薬物不耐性	0	1
	疼痛	0	1
感染症および寄生虫症	膿疱性皮疹	0	1
傷害、中毒および処置合併症	妊娠時の母体の曝露	0	1
	舌損傷	0	1
臨床検査	体重増加	0	5
	血圧上昇	0	2
	凝固因子増加	1	0
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0	1
	四肢不快感	0	1
神経系障害	頭痛	0	4
	記憶障害	0	1
	精神的機能障害	0	1
	嗅覚錯誤	0	1
	浮動性めまい	0	1
精神障害	不安	0	2
	リビドー減退	0	1
	リビドー消失	0	1
	気分変化	0	1
	感情不安定	0	1
	攻撃性	0	1
	怒り	0	1
	嫌悪	0	1
	不眠症	0	1
	抑うつ気分	0	1
	涙ぐむ	0	1
	腎および尿路障害	膀胱刺激症状	0
尿失禁		0	1
生殖系および乳房障害	頻発月経	0	4
	不正子宮出血	0	4
	乳房不快感	0	3
	不規則月経	0	3
	月経過多	0	2

	希発月経	0	2
	月経遅延	0	1
	過少月経	0	1
	乳房痛	0	1
	無月経	0	1
	月経困難症	0	1
皮膚および皮下組織障害	発疹	0	8
	ざ瘡	0	5
	多汗症	0	3
	そう痒症	0	3
	色素沈着障害	0	2
	血管浮腫	1	0
	全身性皮疹	1	0
	そう痒性皮疹	0	1
	アレルギー性皮膚炎	0	1
	寝汗	0	1
	紅斑	0	1
	皮膚障害	0	1
	蕁麻疹	0	1
	血管障害	深部静脈血栓症	1
総計		4	111

PMS は、社会生活に困難をきたす患者を除いた場合、重篤な疾患ではないが周期的に女性の QOL を低下させており、社会的損失に繋がるものである。これまで本邦において、PMS の軽度な症状の緩和に対する一般用医薬品はないため、非薬物療法と並行して本剤を適切に使用する場合には、症状の改善が期待でき、国民の新たなニーズに対応し社会に貢献できるとされている。また、本剤の販売を通じ PMS の啓発を行うことで認知度を高め、PMS を病気と認識しないまま受診せず適切な治療を受けられていない患者に、受診や治療の機会を与えることもできるとされている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) チェストベリー

1) 基原及び生産

チェストベリーは、チェストツリー (*Vitex agnus-castus* L.) の乾燥した成熟果実であり、欧州薬局方に「Agnus Castus Fruit」として収載されている。本剤に用いるチェストベリーは、XXXXXXXXXXにXXXXXXXXXXされたチェストツリーから収穫した果実であり、XXXXXXXXXXが規定するガイドライン (Good Agricultural XXXXXXXXXX) に準じ、栽培、収穫、加工及び保管されている。

2) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、基原、含量、生薬の性状 (XXXXXXXXXX)、確認試験 (XXXXXXXXXX)、純度試験 (XXXXXXXXXX)、乾燥減量、灰分及び定量法 (HPLC) が設定された。

(2) 本薬

1) 製造方法

チェストベリーをXXXXXXXXXX%エタノールにて抽出、XXXXXXXXXX、造粒、乾燥させる。XXXXXXXXXXとする。

2) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状 ()、確認試験 ()、純度試験 ()及び定量法 (HPLC) が設定された。

(3) 本剤

1) 製造方法

本薬、賦形剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤、可塑剤、光沢化剤を混合し、フィルムコーティング錠とする。

2) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状 ()、確認試験 ()、製剤均一性、崩壊性及び定量法 (HPLC) が設定された。

<審査の概略>

機構は、 Chestberry、本薬及び本剤の規格について、 () で設定されている規格項目及び試験方法は全て設定し、日局と異なる試験方法は日局に準じるよう求めた。

申請者は、 Chestberry について () を、本薬について () を、本剤について () を追加設定した。また、申請者は、 Chestberry の () へ変更したが、 Chestberry の ()、本薬の ()、本剤の () は、 () を設定すると説明した。

機構は、回答を了承した。

機構は、本薬及び本剤の製造方法がスイスでの承認時以降変更されたことから、本剤のスイスでの承認申請に際して提出された臨床試験に用いられた製剤と、本剤の品質の同等性について説明するよう求めた。

申請者は、 () と説明した。

機構は、回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された試験の概略>

(1) 本薬

本薬の安定性試験は表 2 のとおりである。

表 2 本薬の安定性試験

試験名	ロット数	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験①	() ロット	25℃	60%RH	()	36 カ月
長期保存試験②	() ロット	()	()	()	

いずれの試験においても経時的な変化は認められなかったことから、本薬は、 () で室温保存するとき 3 年間は安定であると判断された。

(2) 本剤

本剤の安定性試験は表3のとおりである。

表3 本剤の安定性試験

試験名	ロット数	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■ロット	25℃	60%RH	PTP包装	36カ月
加速試験	■ロット	40℃	75%RH		6カ月

長期保存試験において、全ての測定項目で変化は認められなかった。加速試験において、性状（色調）に変化が認められたが、その他の測定項目で変化は認められなかった。以上から、本剤は PTP 包装で室温保存するとき3年間は安定であると判断された。

<審査の概略>

機構は、本剤の苛酷試験を実施していないか尋ねた。

申請者は、

と回答

した。

機構は、回答を了承した。

機構は、提出された安定性試験及び回答から、本薬及び本剤の安定性に大きな懸念はないと考える。

二. 薬理作用に関する資料

<提出された試験の概略>

本薬で実施したとされる試験は以下のとおりである。なお、安全性薬理試験については実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ドパミン D₂ 受容体に対する結合能

仔ウシ線条体標本を用いたドパミン D₂ 受容体における³H]-スピペロン結合阻害試験において、本薬5ロットは何れもドパミン D₂ 受容体への結合能を示し、結合能は同等であることが示された。

2) ドパミン D₂ 受容体に対する刺激作用

³H]-コリンを取りこませたラット線条体標本を用いて、電気刺激による³H]-コリンの遊離に対する抑制を指標にドパミン D₂ 受容体への刺激作用を検討した。その結果、本薬は³H]-コリンの遊離を抑制し、この抑制作用はスピペロンで阻害されたことから、本薬のドパミン D₂ 受容体への刺激作用が示された。

3) ドパミン受容体を介する他の薬理作用

① ドパミン D₃ 受容体に対する結合能

ドパミン D₃ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いた 7-hydroxy³H]-DPAT 結合阻害試験において、本薬のドパミン D₃ 受容体への結合能が示された。

② ラットの脳波及び運動量に対する影響

ラットに本薬を経口投与したとき、前頭皮質及び線条体において脳波の変化が認められ、運動量が増加（時間経過に伴った運動量減少を抑制）した。ドパミン D₂ 受容体拮抗薬により、前頭皮質における脳波の変化が阻害されたが、線条体における脳波の変化及び運動量の増加は阻害されなかったことから、前頭皮質の変化はドパミン D₂ 受容体を介した作用であり、その他の変化はドパミン D₂ 受容体以外を介

した作用である可能性が示された。

4) その他の薬理作用

①オピオイド受容体に対する結合能、②エストロゲン受容体に対する作用、③ヒスタミン H₁ 受容体に対する作用、④γアミノ酪酸 (GABA) 受容体に対する作用、⑤セロトニントランスポーターに対する作用、⑥アセチルコリン遊離に対する作用及び⑦ノルアドレナリン遊離に対する作用が検討された。その結果、本薬のオピオイドμ、κ、δ 受容体に対する結合能、エストロゲン受容体作用及びアセチルコリン遊離抑制作用が示されたが、その他の作用は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) ヒト前立腺上皮細胞の増殖抑制作用

ヒト前立腺上皮細胞 (BPH-1、LNCaP、PC-3) の培養液に本薬を添加した結果、細胞増殖を抑制した。

<審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験について、PMS の病因の一つにプロラクチンの分泌異常が知られており、海外ではチェストベリーのドパミン D₂ 受容体を介したプロラクチン分泌抑制作用が長年にわたり研究されていることから、「ドパミン D₂ 受容体に対する結合能」等を評価することは妥当と考える。

機構は、ドパミン受容体のうち D₂ 以外のサブタイプを介した薬理作用、ドパミン D₂ 受容体を介したプロラクチン分泌抑制以外の薬理作用及び末梢においてドパミン様作用を示す可能性について考察するよう求めた。

申請者は、次のとおり説明した。本薬外エキスについてドパミン D₁ 受容体に対する結合能が、本薬についてドパミン D₃ 受容体に対する結合能が確認されている (二項 (1) 3) ①) が、作用機序は明確になっていない。ドパミン受容体を介した主な薬理作用は、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系及び胃腸管系等多岐にわたるが、このうち中枢神経系については、本薬のラット経口投与試験 (二項 (1) 3) ②) で、ドパミン D₂ 受容体に関与する前頭皮質における脳波の変化が確認されている。ただし、脳波の最大変化を示した量 (25mg/kg) は臨床用量 (40mg/50kg) の 31 倍にあたることから、本剤服用時にこれらの作用が発現する可能性は低いと考える。また、末梢におけるドパミン様作用については、薬理試験において心血管系、呼吸器系、腎/泌尿器系及び胃腸管系への影響は認められていないことから、ドパミン様作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、本薬はオピオイドμ、κ、δ受容体に親和性を示し、これらの受容体を介する薬理作用を示す可能性が示唆されることから安全性について見解を説明するよう求めた。

申請者は、オピオイド受容体に関連する副作用として、連用による依存性、呼吸抑制、錯乱、せん妄、咽頭浮腫、気管支痙攣、無気肺、麻痺性イレウス及び中毒性巨大結腸等が知られているが、海外での臨床試験等及び本邦での臨床試験において報告はないことから、これらの作用を示す可能性は低いと考えると説明した。

機構は、回答を了承した。

機構は、安全性薬理及びその他の薬理作用について、公表文献等も含め情報を整理し考察するよう求めた。

申請者は、次の通り説明した。チェストベリーが収載されているドイツコミッション E モノグラフ、EMA Assessment Report、The European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO) モノグラフ、WHO 植物薬モノグラフ及び American Herbal Pharmacopoeia に安全性薬理の情報はなく、

エストロゲン、プロゲステロン及びオピオイド受容体に関連した作用、アセチルコリン遊離に対する作用、メラニン産生作用、メラトニン分泌作用、細胞増殖抑制作用並びに抗菌・抗真菌作用等が報告されているが、本薬の効力を裏付ける作用として説明できるものではない。本薬及び本薬外エキスの非臨床試験では、呼吸器系への影響は認められず、中枢神経系への影響として、ラット経口投与試験（二項（1）3）②）で脳波に対する影響、心血管系への影響として、ラット 28 日間反復投与毒性試験（へ項（2）1））で乳酸デヒドロゲナーゼ活性の低下、ラット 26 週間反復投与毒性試験（へ項（2）2））で副腎重量の減少、腎／泌尿器系への影響として、ラット 26 週間反復投与毒性試験（へ項（2）2））でナトリウム、カリウム及びβグロブリンの増加が認められている。ただし、これらは全て軽微な変化であり大きな懸念はないと考える。また、ドパミン及びオピオイド受容体を介する薬物で報告されている胃腸管系への作用については、関連する異常は認められず、海外での臨床試験等及び本邦での臨床試験において重篤な有害事象は認められていない。以上より、本薬が呼吸器系、中枢神経系、心血管系及び腎／泌尿器系へ影響を及ぼす可能性は低く、胃腸管系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

機構は、回答を了承した。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬又は本剤を用いた体内動態試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、本薬又は本剤を用いた体内動態試験を省略する妥当性について説明を求めた。

申請者は、チェストベリーは有効性に関与する成分が特定されていないため、有効性に関与する成分について試験を実施することは困難であると説明した。

機構は、植物の抽出エキスは多くの場合、特定成分による薬効を期待するものではないことを踏まえ、申請者の説明を了承し、省略することで差し支えないと判断した。

ヘ. 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬又は本剤を用いた毒性試験は実施されていない。53～70%エタノール等で抽出された本薬外エキスをを用いた毒性試験については以下のとおりである。なお、がん原性試験については、非臨床の遺伝毒性試験や反復投与毒性試験においてがん原性を示唆する所見が認められておらず、また、海外における使用実績において悪性腫瘍の発症を疑う報告がないことから実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットに、2000mg/kg を経口及び腹腔内投与した結果、死亡例はなく、一般状態に異常は認められなかった。剖検では、ラット腹腔内投与試験にて、胃と肝臓の癒着、胃と脾臓の癒着及びニクズク肝が認められたが、いずれも軽度な変化であった。以上より、概略の致死量はいずれも 2000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 28 日間反復経口投与毒性試験

ラットに、50、200 及び 1000mg/kg/日 を 28 日間経口投与した結果、死亡例はなく、200mg/kg/日以上の群で、ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少及び脾臓における赤血球を主体とした造血巣の軽度な増加が認められ、1000 mg/kg/日群で、流涎、黒色便、被毛の乱れ、赤血球数の減少、網赤血球数の増加、尿酸・乳酸デヒドロゲナーゼ活性の低下、総ビリルビン・γ-グルタミルトランスフェラーゼ活

性の増加及び肝臓の絶対重量の増加が認められた。以上より、無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。

2) 26 週間反復経口投与毒性試験

ラットに、40、200 及び 1000mg/kg/日を 26 週間経口投与した結果、死亡例が 200 及び 1000 mg/kg/日群で認められた。ただし、1000 mg/kg/日群は誤投与によるものであった。40 mg/kg/日以上群で、尿酸・総ビリルビンの一過性の減少及び炎症や退行性変性を伴わない軽度の肝細胞肥大が認められた。200mg/kg/日以上群で、一過性の流涎、ヘモグロビン量の一過性の減少、平均赤血球色素濃度の減少、平均赤血球容積の一過性の増加、プロトロンビン時間の短縮、アスパラギン酸トランスフェラーゼ活性の減少、ナトリウム・βグロブリンの増加、グルコースの一過性の増加及びアルブミンの一過性の減少が認められた。1000mg/kg/日群で、体重増加の抑制、相加的摂餌量の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、平均赤血球容積・中蛍光網状赤血球比率・高蛍光網状赤血球比率・血小板数・網赤血球数の増加、ヘモグロビン量・赤血球数・ヘマトクリット値・低蛍光網状赤血球比率の減少、尿素・クレアチニン・総脂質・総コレステロール・トリグリセリド・リン脂質・乳酸デヒドロゲナーゼ活性・γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性・カルシウム・カリウムの増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の減少、無機リン・クロール・α1 グロブリンの一過性の増加、リン脂質・γグロブリンの一過性の減少、肝臓重量の増加及び副腎重量の減少が認められた。40mg/kg/日投与群で認められた所見については、用量依存性が認められなかったこと及び認められた所見の程度が軽度であったことより、無毒性量は 40mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いる小核試験及びラットの初代培養肝細胞を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、遺伝毒性を示さないと判断された。

(4) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠期・授乳期経口投与試験

ラットに、0.216、1.08 及び 2.16mL/kg/日を、雄は交配 10 週間前から安楽死させるまで、雌は交配 14 日前から妊娠 19 日目まであるいは分娩後 28 日目まで経口投与した結果、雌雄親動物の生殖機能（交配行動、受胎能及び一般生殖能）、F1 世代の身体的発達、行動及び生殖機能（交配行動、受胎能及び一般生殖能）並びに F2 世代に影響は認められず、また、雌雄親動物及び F1 世代に一般毒性兆候は認められなかった。以上より、雌雄親動物及び胚・胎児の無毒性量は 2.16mL/kg/日と判断された。

2) 器官形成期経口投与試験

ラットに、0.34、1.335 及び 2.67mL/kg/日を妊娠 6 から 15 日目まで経口投与した結果、母動物では一般毒性兆候は認められなかった。胎児では、2.67 mL/kg/日群で生存胎児重量の有意な増加が認められた。以上より、母動物の無毒性量は 2.67mL/kg/日、胚・胎児の無毒性量は 1.335 mL/kg/日と判断された。

3) 器官形成期経口投与試験

ウサギに、0.2、0.8 及び 2.0mL/kg/日を妊娠 6 から 18 日目まで経口投与した結果、母動物では 2.0 mL/kg/日群で着床数の僅かな減少が認められ、胎児では 2.0 mL/kg/日群で平均生存胎児数の僅かな減少、吸収胚数（後期吸収胚数）の増加傾向、生存胎児重量の増加傾向及び胎盤重量の増加が認められたが、いずれも対照群との間に有意な差は認められなかった。以上より、母動物の無毒性量は 2.0mL/kg/日、

胚・胎児の無毒性量は 0.8mL/kg/日と判断された。

4) 器官形成期単回腹腔内投与試験

マウスに、0.045mg/kg を妊娠 7、8 又は 9 日目に腹腔内投与した結果、胎児頭臀長・胎盤重量・胎児重量・胎盤長の増加及び眼球の大きさの減少が認められ、中軸骨格異常の発現率が高い傾向が示された。

<審査の概略>

機構は、本薬又は本剤を用いた毒性試験を省略する妥当性について説明を求めた。

申請者は、次のとおり説明した。器官形成期単回腹腔内投与試験以外の試験で用いられたエキスは 53～70%エタノールで抽出されたものであるため、■%エタノールで抽出する本薬と類似しており、これら試験は欧州各国での承認時に評価されている。また、器官形成期単回腹腔内投与試験で用いられたエキスは、引用元に抽出溶媒が明記されていないが、50%エタノールと推定できることから参考となる情報である。

機構は、回答を了承した。

機構は、生殖発生毒性試験において、妊娠ラット及びウサギにおける経口投与試験では胎児の発生に及ぼす影響は認められていないものの、マウスにおける腹腔内投与試験では胎児の発生に影響を与える可能性が示唆されたことについて、本薬外エキスを腹腔内投与した際と経口投与した際に生じる代謝物等の情報から、この現象を説明できるか見解を示したうえで、妊婦における安全性情報について説明するよう求めた。

申請者は、次のとおり説明した。本薬外エキスを腹腔内投与した際と経口投与した際に生じる代謝物等の情報がないことから、胎児の発生に及ぼす影響と代謝物の関連性を説明することはできない。ヒトにおける妊娠期間中の本剤の服用に関する安全性について情報はなく、PSUR や本剤以外のチェストベリー製剤に関して WHO 医薬品副作用情報収集センター、ドイツ連邦医薬品・医療機器研究所、オーストラリア医薬品副作用諮問委員会及び英国医薬品医療製品規制庁へ報告された有害事象のうち、胎児に及ぼす影響に関する報告はない。チェストベリーが記載されているドイツコミッション E モノグラフ、ESCOPE モノグラフ、WHO 植物薬モノグラフ、EMA Assessment Report 及び American Herbal Pharmacopoeia では、妊婦における安全性に関する情報はないことから、妊娠中の人への投与は避けるべきであると述べられている。そのため、本剤は「妊娠中の人」を禁忌とする。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、妊婦を禁忌とすると本剤服用中に妊娠やその可能性が判明した服用者に過度の不安を与えてしまうこと、妊娠ラットやウサギにおける経口投与試験では特段の所見は認められておらず胎児への影響に大きな懸念はないと考えられることから、妊婦に対し禁忌とする必要はないと考える。ただし、海外での使用実績においても、妊婦に対する安全性は確認されていないことから、その点に関して添付文書等において注意喚起するよう求めた。なお、PMS は妊娠中は発現しないため、本来的には本剤を服用する必要性はないと考えられる。

申請者は、了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本剤の臨床試験については、平成 19 年 3 月 22 日付薬食審査発第 0322001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて」に基づき、本剤と品質が同等と考えられる製剤を用いて実施され海外の審査当局に承認申請資料として提出された比較臨床試験 2 試験と、日本人における安全性の確認を主たる目的とした臨床試験 1 試験が提出された。本剤の臨床試験の一覧を表 4 に

示す。

海外での臨床試験のうち、ト-2 は、Max Zeller Söhne AG がスイス当局に承認申請資料として提出した試験である。ト-1 は、同社が

実施された試験である。

その後、同社は、オーストリア当局へ当該試験を提出し承認を取得した。

表4 本剤の臨床試験成績一覧

地域	試験名 実施年	試験デザイン	対象	例数	投与量 (mg/日) チェストベリー抽出物	投与回数 投与期間	主な評価項目
海外	ト-2 19/19	多施設共同無作為化 プラセボ対照二重盲検比較試験	PMS	178	20	1日1回 月経3周期	6症状のVAS 合計スコアの ベースライン からの変化量
	ト-1 20/20	多施設共同無作為化 プラセボ対照二重盲検比較試験 (用量反応試験)	PMS	162	8	1日1回 月経3周期	6症状のVAS 合計スコアの ベースライン からの変化量
					20		
国内	ト-4 20/20	多施設共同 非盲検非対照試験	PMS	69	20	1日1回 月経3周期	6症状のVAS 合計スコアの ベースライン からの変化量

(1) 海外臨床試験ト-2

ドイツにおいて、PMS 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、本剤又はプラセボを1日1回1錠月経3周期経口投与する多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。

総登録例数 178 例 (本剤群 92 例、プラセボ群 86 例) のうち、投与終了時における有効性の調査項目のデータがない 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例) を除く 170 例 (本剤群 86 例、プラセボ群 84 例) が有効性及び安全性の ITT (Intent-to-treat) 解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 6 症状 (いらいら感、気分変調、怒り、頭痛、乳房の張り、腹部膨満などの月経症状) の VAS 合計スコアの変化量 (ベースラインから投与終了時まで) は、本剤群で -128.5、プラセボ群で -78.1 であり、両群の間に有意差が認められた (表 5)。副次的評価項目である各症状の VAS スコアの変化量は表 5 のとおりであり、「腹部膨満などの月経症状」を除く 5 症状について両群の間に有意差が認められた。

安全性について、有害事象は本剤群で 4.7% (4/86 例)、プラセボ群で 3.6% (3/84 例) に認められた。内訳は、本剤群で、ざ瘡、多発性膿瘍、不正子宮出血、蕁麻疹が各 1 例、プラセボ群で、ざ瘡、月経開始の早まり、胃不調各 1 例であった。有害事象は全て、程度は軽微、転帰は回復であり、本剤群の有害事象は全て本剤との因果関係なしと判断された。

表5 各症状のスコア変化量

	ベースライン値の平均値		変化量の平均値 (Mann-Whitney の順位和検定)			
	本剤 (n=86)	プラセボ (n=84)	本剤 (n=86)	プラセボ (n=84)	p 値	
主要評価項目 6 症状の VAS 合計スコア (mm)	263	256	-128.5	-78.1	0.001	
副次的評価項目 各症状の VAS スコア (mm)	いらいら感	53.5	55.3	-28.9	-18.2	0.001
	気分変調	50.2	49.6	-28.7	-17.6	0.001
	怒り	38.4	36.8	-22.1	-11.7	0.001
	頭痛	40.3	30.3	-17.8	-5.9	0.002
	腹部膨満など の月経症状	39.2	43.2	-12.4	-13.7	N.S.
	乳房の張り	41.6	41.0	-18.6	-9.4	0.001

(2) 海外臨床試験ト-1

ドイツにおいて、PMS 患者を対象に至適用量を確認することを目的として、チェストベリー抽出物として 8、20、30mg を含む製剤又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠月経 3 周期経口投与する多施設共同無作為化二重盲検試験が実施された。なお、チェストベリー抽出物として 20mg を含む製剤は、本剤と同一である。

総登録例数 162 例 (8mg 群 42 例、20mg 群 41 例、30mg 群 39 例、プラセボ群 40 例) の全例が安全性の解析対象集団とされ、20 例 (同意撤回 7 例、来院せず 1 例、治験責任医師の長期間の病気療養 10 例、妊娠を希望 1 例、プラセボによる頭痛発現 1 例) を除く 142 例 (8mg 群 36 例、20mg 群 35 例、30mg 群 36 例、プラセボ群 35 例) が有効性の ITT 解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 6 症状 (いらいら感、気分変調、怒り、頭痛、腹部膨満、乳房の張り) の VAS 合計スコアの変化量 (ベースラインから投与終了時まで) は、8 mg 群で -14.4、20 mg 群で -211.1、30 mg 群で -190.3、プラセボ群で -32.5 であり、プラセボ群と 20mg 群及び 8mg 群と 20mg 群の間に有意差が認められたが、20mg 群と 30mg 群の間には認められなかった。

安全性について、有害事象は 20mg 群で 2.4% (1/41 例)、プラセボ群で 2.5% (1/40 例) 認められた。20mg 群の 1 例では、軽微な血圧上昇が認められたが、試験期間中に回復し、投与が継続され、本剤との関連性はないと判断された。プラセボ群の 1 例では、頭痛が認められ、投与が中止された。また、臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。

(3) 国内臨床試験ト-4

本邦において、PMS 患者を対象に、本剤の安全性を確認することを主たる目的として、本剤を 1 日 1 回 1 錠月経 3 周期経口投与する多施設非盲検非対照試験が実施され、総登録例数 69 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象が 11.6% (8/69 例) 認められた。内訳は、軽微が 5 例 (膀胱炎 1 例、鼻咽頭炎 2 例、背部痛 1 例、頻発月経 1 例)、中等度が 3 例 (感染性皮膚炎 1 例、喘息 1 例、アレルギー性皮膚炎 1 例) であった。発現時期別に見ると、月経 1 周期で、4 例 (鼻咽頭炎 1 例、喘息 1 例、アレルギー性皮膚炎 1 例、頻発月経 1 例)、月経 2 周期で 3 例 (膀胱炎 1 例、感染性皮膚炎 1 例、背部痛 1 例)、月経 3 周期で 1 例 (鼻咽頭炎 1 例) であった。有害事象による中止は、1 例 (アレルギー性皮膚炎) に認められ、治験薬との因果関係はおそらく関連ありとされ、転帰は回復であった。その他は全て本剤との因果関係なしと判断され、転帰は回復であった。また、臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。

なお、治験中止により有効性のデータがない2例（副作用としてアレルギー性皮膚炎が発現した1例及び治験薬投与開始前に併用禁止薬を服用した1例）を除く67例を対象に、6症状（いらいら感、抑うつ気分、怒り、頭痛、腹部膨満感、乳房の張り）のVAS合計スコアの変化量（ベースラインから各測定時まで）を解析したところ、1周期後が-120.7、2周期後が-145.5、3周期後が-166.5であり、全ての調査時期においてベースラインと比べて統計学的に有意な減少が認められた。

<審査の概略>

機構は、本剤を一般用医薬品として使用するに際し留意すべき事項に関して以下の検討を行った。

○月経前症候群について

PMSは、日本産科婦人科学会用語集（2008年改訂）によると、「月経前3～10日間の黄体期に続く精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減退あるいは消失するもの」を言い、症状は、「いらいら、のぼせ、下腹部膨満感、下腹痛、腰痛、頭重感、怒りっぽくなる、頭痛、乳房痛、落ち着きがない、憂鬱の順に多い」とされている。

本邦においては、日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会が、2011年に「産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2011」（以下、「本邦ガイドライン」）を公表している。その中で、PMSの診断については、推奨度A（実施すること等を強く勧める）として「発症時期、身体的症状、精神的症状から行う」と記載されており、推奨度C（実施すること等が考慮される）として米国産科婦人科学会の診断基準（以下、「ACOG診断基準」：表6）が示されている。

PMSの重症度分類については、本邦ガイドラインにおいて、精神症状が主体で強い場合は月経前不快気分障害（以下、「PMDD」）と呼ぶとされているものの、現状では明確な重症度分類はなされていない。なお、PMDDの診断については米国精神医学会の診断基準（以下、「DSM-IV-TR」）が公表されている。

表6 ACOG診断基準

身体的症状	乳房痛、腹部膨満感、頭痛、手足のむくみ	<診断基準> ①過去3カ月間以上連続して、月経前5日間に、以上の症状のうち少なくとも1つ以上が存在すること。 ②月経開始後4日以内に症状が解消し、13日目まで再発しない。 ③症状が薬物療法やアルコール使用によるものではない。 ④診療開始も3カ月間にわたり症状が起きたことが確認できる。 ⑤社会的または経済的能力に、明確な障害が認められる。
情緒的症状	抑うつ、怒りの爆発、いらだち、不安、混乱、社会からのひきこもり	

PMSの治療は、本邦ガイドラインにおいて、非薬物療法と薬物療法に分けられており、非薬物療法としては生活指導（認知療法、規則正しい生活・睡眠、定期的運動等、重症の場合は仕事の制限等）が記載されている。薬物療法は、軽症の場合は、精神安定剤、利尿剤、鎮痛剤などを用いる他、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯等の漢方薬も用いられており、根本的な治療が必要な場合は、欧米ではSSRIが第一選択であるが、経口避妊薬などの低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬や最終的にGnRHアゴニストによる排卵抑制も選択肢の一つと述べられている。

以上より、機構は、本剤を一般用医薬品として用いるには、販売に際して、使用者の状態の把握、非薬物療法の検討及び本剤の治療対象となるか否かの確認が必要であると考え、申請者に対応を求めた。詳細は「本剤の適正使用について」で述べる。

○本剤の適正使用について

機構は、一般用医薬品としてPMSであることの把握が可能であるかについて申請者の考えを示すよう求めた。

申請者は、次のとおり説明した。PMS は症状が月経前に発現し、月経開始と共に減弱あるいは消失することから、使用者が症状の発現と消失の時期を確認することで把握することは可能であり、PMS と類似の症状が発現する疾患に月経困難症、うつ病及び乳がんがあるが、月経困難症は月経開始に伴い症状が発現する疾患であること、うつ病及び乳がんは月経開始後も症状が消失しない疾患であることから、使用者が症状は月経開始前に始まり月経開始とともに消失することを確認すれば、これらの疾患を除外することができる。

機構は、使用者に疾患の説明をしたうえで、本剤の対象とならない者には必要に応じて積極的な受診勧奨を行い、それ以外の者については、使用期間に一定の縛りを設ければ、本剤を使用することに問題は無いと考える。

機構は、本剤の適正使用に際しては、使用者と薬剤師の間において以下の①②のような取組みが必要と考え、これを補助するセルフチェックシート及び各種情報提供資料を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

①使用者に対する疾患の説明と積極的な受診勧奨

薬剤師が使用者に対して、PMS の疾患的特徴等に係る説明を十分に行い、それに基づいて、使用者が、下記事項等に該当するかの確認を行う。その結果、1 つでも該当するかその可能性がある場合は、薬剤師は使用者に対して積極的に受診勧奨を行う。

- 月経不順である
- 当該症状は月経前に発現し月経開始と共に消失するという周期性を持たない（直近の過去の数カ月）
- PMS と類似の症状を呈する PMS 以外の疾患（うつ病、乳がん等）がある
- 当該症状の重症度が高い（特に、精神症状が強い）
- 上記の他、本剤の服用を禁忌とすべき理由がある（本剤へのアレルギー等）

②非薬物療法と本剤の使用

上記①の検討の結果、使用者が自ら、本剤の使用が適切であると判断できた場合には、薬剤師は、非薬物療法による対応の可能性を使用者と検討したうえで、使用者がそれと並行して希望する場合に本剤の使用を考慮する。

○有効性について

一般用医薬品は、軽度な疾病に伴う症状の改善を目的とするもの²であることから、有効性の評価に際して、そのような者を対象とした評価がなされていることが重要である。

機構は、一般用医薬品である本剤の対象を明確にしたうえで、その対象における有効性を説明するよう求めた。

申請者は、本剤の投与対象は「重症ではない PMS の諸症状を有する者、つまり、日常生活に著しい支障が生じておらず、PMS 治療薬として用いられている利尿剤、消炎鎮痛剤、経口避妊薬、抗うつ薬及び抗不安薬等を使用する必要がない者」を想定しているとし、ト・2 の対象患者は、DSM-III-R（後に PMDD へ名称が変更された「黄体期後期の不機嫌性障害 (LLPDD)」の診断基準）を満たす者のうち、SSRI 等の精神療法を受けている者を除外した患者とされており、一般用医薬品の対象と大きく異なるものではないと述べ、当該対象者において PMS の諸症状に対する有効性が示されていると説明した。

機構は、ト・2 の対象患者は、DSM-III-R の診断基準に合致するため、精神症状が主体で強い者である可能性があるが、精神療法を受けている者等が除外基準とされていることから、どのような重症度であ

²一般用医薬品承認審査合理化等検討会 中間報告書「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」平成 14 年 11 月 8 日

ったのか不明確であると考え。しかし、ト-4 では DSM-III-R の基準を満たし、かつ利尿剤、解熱鎮痛消炎剤（月経期間中は除く）、経口避妊剤、精神神経用剤、抗不安剤及び心理療法等を必要としない者において症状が改善する傾向が見られ、当該対象者は一般用医薬品の対象となるべき者と大きく異なるものではないと考えられること、さらに、本剤は海外において長年にわたり一般用医薬品として使用実績があることから、本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

○安全性について

海外及び本邦での臨床試験における有害事象の発現頻度は、ト-2 において本剤群 4.7% (4/86 例)、プラセボ群 3.6% (3/84 例)、ト-1 において本剤群 2.4% (1/41 例)、プラセボ群 2.5% (1/40 例)、ト-4 において 11.6% (8/69 例) であり、ト-4 の発現頻度はト-1 及びト-2 の本剤群と比べて高い傾向が認められた。ト-1、ト-2、ト-4 において認められた有害事象は表 7 のとおりであり、これらのうち重症度が中等度のものは、ト-4 で認められた感染性皮膚炎 1 例、アレルギー性皮膚炎 1 例、喘息 1 例で、その他は全て軽微なものであった。

副作用は、海外での臨床試験では報告されず、本邦での臨床試験においてアレルギー性皮膚炎が 1.4% (1/69 例) 報告された。

表 7 ト-1、ト-2、ト-4 における有害事象 (例数)

	ト-2	ト-1	ト-4
ざ瘡	1		
不正子宮出血	1		
多発性膿瘍	1		
蕁麻疹	1		
血圧上昇		1	
膀胱炎			1
感染性皮膚炎			1
鼻咽頭炎			2
喘息			1
アレルギー性皮膚炎			1
背部痛			1
頻発月経			1

海外での本剤の PSUR (1999 年 4 月 30 日～2012 年 5 月 31 日、販売錠数約 [] 錠) では、重篤例が 2 例 (血管浮腫及び全身性発疹 1 例、深部静脈血栓症及び凝固因子増加 1 例)、非重篤例が 70 例報告された。血管浮腫及び全身性発疹を認めた 1 例は長期間にわたり本剤を継続服用した後、片頭痛治療薬 (Omida DHU Schuessler Salt No.7 口腔錠 (リン酸マグネシウム)) を併用し、併用 16 日目に症状が発現したが、両剤を投与中止後に症状が消失した。本症例について [] は、時間的な関係から本剤との因果関係がある可能性は考えられず、口腔錠に起因すると考えるのが妥当であるとしたが、スイス当局は本剤との関連性ありと判断した。深部静脈血栓症及び凝固因子増加を認めた 1 例は本剤以外に 2 剤 (Yams (ワイルドヤム)、Milk Thistle (オオアザミ)) を併用しており、服用期間・用量及び転帰等が不明であることから、[] は本剤との関連性は評価不能としたが、スイス当局は関連があるかもしれないと判断した。報告されたその他の副作用では、月経異常 (器官別大分類では「生殖系および乳房障害」) に該当するものが最も多く、内訳は頻発月経 4 件、不正子宮出血 4 件、乳房不快感 3 件、不規則月経 3 件、月経過多 2 件、希発月経 2 件、月経遅延 1 件、過少月経 1 件、乳房痛 1 件、無月経 1 件、月経困難症 1 件であった。

Daniele らの報告によると、本剤以外の他の Chestberry 製剤の自発報告のうち、重篤な有害事象

はスティーブンス・ジョンソン症候群 1 例、流産 1 例、肝炎 1 例、緑内障（例数不明）及び末梢虚血 1 例であったが、投与量、投与期間及び因果関係は不明であった³。

機構は、安全性について以下のように考える。本邦での臨床試験の有害事象発現頻度は、海外での臨床試験と比べて高い傾向がみられたが、これは本邦において偶発的な有害事象が多く発生したためとされており、重篤なものではなく、アレルギー性皮膚炎を発現した 1 例を除き本剤との因果関係はないと判断されていることから、特段の問題は認められない。アレルギー性皮膚炎については、海外では副作用として発疹やかゆみへの注意喚起がなされており、このような副作用が発現した場合、適切な対応を図る必要があることから、本邦の添付文書においても、直ちに使用を中止して医師又は薬剤師に相談するよう記載する必要がある。この他、海外では PSUR で報告された月経異常についても注意喚起がなされていることから、本邦でも同様な対応が必要である。

機構は、薬物相互作用に関する試験が実施されていないことから、本剤以外も含めチェストベリー製剤と他の医薬品等との相互作用について、公表文献等も含め情報を整理し考察するよう申請者に求めた。

申請者は次のとおり説明した。ESCOPE モノグラフ、WHO 植物薬モノグラフ、EMA Assessment Report 及び American Herbal Pharmacopoeia において、チェストベリーは、ドパミン受容体を介した相互作用を起こす可能性があることと記載されており、チェストベリー製剤（ドイツ）の添付文書では、ドパミン受容体拮抗薬との併用で相互の作用減弱が起こる可能性があることと記載がある。PSUR では、薬物相互作用として、本剤とメチルフェニデートの併用により攻撃性及び抑うつ気分を引き起こし、本剤休薬 4 日後に回復した 1 例が報告されており、スイス当局及び [] は本剤と関連があるかもしれないと判断した。公表文献では、本薬外エキスの CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、当該エキスの CYP 阻害作用が示された⁴。しかし、ヒトでの相互作用に関する公表文献等はないこと及び PSUR における報告は 1 例であり重篤例ではないことから相互作用に関して大きな懸念はないと考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、本剤は長期服用されることが想定されるため、長期の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は次のとおり説明した。本邦での臨床試験において服用日数が 100 日を超える 7 例で認められた有害事象は 1 例（膀胱炎）であり、本剤との因果関係はないと判断された。同試験における副作用は、月経 1 周期に認められたアレルギー性皮膚炎のみであり、投与期間の延長に伴い副作用発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、本剤は、海外において 3 カ月以上の服用が推奨されており、最大服用期間の設定はされていない。よって、本剤を長期間服用した際の安全性に特段の問題はなく最大服用期間を設定する必要はないと考える。

機構は、「用法・用量について」で述べるとおり服用期間を設定するよう求め、申請者は了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

機構は、効能・効果の設定根拠を示すよう申請者に求めた。

申請者は、次のとおり説明した。 [] の効能・効果を考慮し「月経前症候群に伴う月経前の次の諸症状の緩和」と記載したうえで、 [] 諸症状及び [] 「月経前症候群」 [] 諸症状を [] 設定した。また、Prefemin Filmtabletten

³Daniele C,Thompson Coon J,Pittler MH,Ernst E.Vitex agnus castus:a systematic review of adverse events. Drug Saf .2005; 28(4):319-32.

⁴Ho SH, Singh M, Holloway AC, Crankshaw DJ. The effects of commercial preparations of herbal supplements commonly used by women on the biotransformation of fluorogenic substrates by human cytochromes P450.Phytother Res.2011;25(7):983-9.

の効能・効果のうち「月経周期異常に伝統的に使用されている」を MedDRA/J の用語及び既承認の一般用医薬品の効能・効果を参考に「 」として設定した。

機構は、本邦で医薬品としてチェストベリー製剤を使用するのは初めてであるため、多岐にわたる PMS の諸症状のうち本剤の有効性が確認された症状を明確に示す必要があることから、ト-2 においてプラセボ群との間に有意差が認められた 5 つの症状（いらいら感、気分変調、怒り、頭痛、乳房の張り）とすることが適切と考える。また、これら 5 つの症状は、本邦で 2005 年～2007 年に女性 2300 人を対象に行った調査⁵において、PMS の諸症状のうち訴えが多いとされた症状（イライラする、乳房緊張感がある、怒りやすくなる、腹部膨満感がある、頭痛がある、憂鬱になる）に該当するため、本疾患の症状を網羅するものと考えられることから適切と考える。以上より、機構は、効能・効果を変更するよう求めた。

申請者は、「月経前の次の諸症状（月経前症候群）の緩和：乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調」とすると回答した。

機構は、回答を了承した。

用法・用量について

機構は、対象者を 15 歳以上とすることについて、18 歳未満では月経周期が安定していない等投与対象として適切かどうかの判断が困難な場合も少なくないこと及び本邦での臨床試験において 18 歳未満の服用経験がないことを踏まえ、見直す必要がないか説明を求めた。

申請者は、18 歳未満における本剤の安全性は十分に確認されていないことから、対象者を 18 歳以上へ変更すると回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、本剤の服用期間について、海外では少なくとも 3 カ月間の継続服用が推奨され、上限は規定されていないが、本邦では適正使用及び安全性の観点から、以下のとおりとするよう申請者に求めた。まず、本申請に際して提出された臨床試験成績より有効性及び安全性が類推できる最小期間を目安とすべきであると考え、本邦での臨床試験で、各症状の VAS スコアが月経 1 周期においてベースラインと比べて統計学的に有意に減少していることから、服用開始から 1 カ月経っても症状がよくなる場合は、他の疾患である可能性を考慮し、医師又は薬剤師に相談すること。次に、上記臨床試験だけでなく海外での無作為化二重盲検比較試験も月経 3 周期までしか実施されていないため、症状が改善されても服用開始から 3 カ月以降も継続して服用する場合は、医師又は薬剤師に相談すること。さらにそれらに伴い、本剤の包装単位を 1 カ月服用分とすること及び、使用者と薬剤師が服用期間（購入回数）を把握できるように体裁の購入カードを配付すること。

申請者は、了承し、添付文書に以下のとおり記載した。

- 1 カ月程度服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。
- 症状の改善がみられても 3 カ月を超えて続けて服用する場合は医師又は薬剤師に相談すること。

また、機構は、1 カ月後に効果の判定を行うことから、その際に効果を自覚できる可能性が高い服用開始時期を使用者や薬剤師が把握できるような対策を講じるよう求めた。

申請者は、ト-2 では、服用開始 1 カ月後に本剤の有効性は評価されておらず説明できないが、本邦での臨床試験では月経開始直後から約 1 カ月間の服用で効果を自覚できる可能性があると考えられることから、その旨を情報提供すると回答した。

機構は、回答を了承した。

⁵独立行政法人 労働者健康福祉機構 「女性の疾患内容及と就労の有無並びに労働の内容との関連についての研究、開発、普及」研究報告書 平成 20 年 4 月

使用上の注意（案）について

「使用上の注意」は平成 23 年 10 月 14 日薬食安発 1014 第 4 号・薬食審査発 1014 第 5 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意」に従って記載が整備され、前述した検討結果が反映された。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、要指導医薬品⁶に該当すると判断する。

[効能・効果]	月経前の次の諸症状（月経前症候群）の緩和： 乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調
[用法・用量]	成人女性（18 歳以上） 1 回 1 錠、 1 日 1 回服用する。

⁶薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律（平成 25 年 12 月法律第 103 号）による改正後の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 4 条第 5 項第 4 号の厚生労働省令で定める期間を超えないもの等のうち、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの。