

プレフェミンに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任はゼリア新薬工業株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ゼリア新薬工業株式会社

目 次

1. 資料概要	3
1.1. 再審査申請品目の概要	3
1.2. 承認時の状況	3
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理	3
1.2.2. 薬物動態	4
1.2.3. 臨床試験成績の概要	4
1.2.4. 承認条件	5
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯	5
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	5
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯	5
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	5
1.3.4. 国内における使用状況	6
1.3.5. 外国における承認、販売状況	7
1.4. 安全性に関する検討	7
1.4.1. 副作用・感染症発現状況	7
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	8
1.4.3. 安全性に関する措置	10
1.4.4. 安全性に関する研究報告	10
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	10
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果	10
1.4.7. その他の安全性に関する事項	10
1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	11
1.5. 有効性に関する検討	23
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果	23
1.5.2. 有効性に関する措置	26
1.5.3. 有効性に関する研究報告	26
1.5.4. その他の有効性に関する事項	27
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	27
1.6. 総合評価	27
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	27
1.6.2. 承認条件の見直しの要否	27
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否	27
1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	27
1.7. 引用文献の一覧	28

1. 資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 の記載のとおり

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

(1) 作用機序

月経前症候群の病因のひとつにプロラクチンの分泌異常が知られており、月経前症候群におけるチェストベリーエキスの薬理作用について、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欧州において長年にわたり研究されている。完全には明らかになっていないが、チェストベリー乾燥エキスを有効成分とする本剤の月経前症候群の症状の改善効果には、ドパミン D₂ 受容体刺激作用によるプロラクチン分泌の抑制が関与していると考えられる。

(2) 薬効薬理

① ドパミン D₂ 受容体を介するプロラクチン分泌抑制作用

・ ドパミン D₂ 受容体への結合能

仔ウシ線条体標本の培養液を用いて、ドパミン D₂ 受容体に対する [³H]-スピペロン結合阻害試験をした結果、本剤 5 ロットはいずれもドパミン D₂ 受容体への結合能を示し、これら 5 ロットのドパミン D₂ 受容体への結合能の強度 (IC₅₀ 値: 40、61、65、66 及び 69 µg/mL) は同等なものであり、ロット間に差異は認められなかった¹⁾²⁾。

・ ドパミン D₂ 受容体への刺激作用

[³H]-コリンを取り込ませたラット線条体組織を用いて、電気刺激 (2 Hz, 2 ms, 12 mA, 2 min) 誘発アセチルコリン遊離を測定した結果、本剤 (70 µg/mL) は、アセチルコリン遊離を 40±1.4% に抑制した。この抑制作用は、ドパミン D₂ 受容体拮抗薬であるスピペロンで阻害された¹⁾²⁾。

② ドパミン受容体を介する他の薬理作用

・ ドパミン D₃ 受容体への結合能

ヒトドパミン D₃ 受容体を発現させた CHO 細胞の培養液を用いて、ドパミン D₃ 受容体に対する 7-hydroxy [³H]-DPAT 結合阻害試験をした結果、本剤 (0.001~10 µg/mL) はドパミン D₃ 受容体に結合能を示した (IC₅₀ 値: 2.5 µg/mL)³⁾。

・ 中枢神経系に関する薬理作用

ラットに経口投与し、脳波及び運動量の測定をした。本剤は、海馬及び網様体の脳波にはほとんど影響を及ぼさなかったが、前頭皮質及び線条体の脳波に変化が認められ、運動量を増加させた。ドパミン D₂ 受容体拮抗薬である L741,626 (2 mg/kg) により、本剤の前頭皮質における脳波の反応は阻害されたが、線条体の脳波及び運動量の反応は阻害されな

かった⁴⁾。

1.2.2. 薬物動態

本剤の有効成分であるチェストベリー乾燥エキスの主たる活性を示すと推測される成分は明確になっていないことから、その吸収、分布、代謝及び排泄については明らかになっていない。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

国内での承認時までの臨床試験は、第Ⅲ相臨床試験⁵⁾の1試験であり、安全性及び有効性に関する概要を以下に示す。

(1) 第Ⅲ相臨床試験

月経前症候群患者 69 例を対象にした多施設共同非盲検非対照試験にて、本剤を 1 回 1 錠、1 日 1 回、月経 3 周期間投与した。月経前症候群の診断は、DSM-III-R に基づき行われ、治験期間は観察期（月経 2 周期間）及び治療期（月経 3 周期間）の計月経 5 周期間であった。

登録症例 69 例のうち 2 例が本剤投与中止例となり、投与中止症例は、中止時の安全性の調査項目のデータはあり安全性解析対象には採用とし、中止時の有効性の調査項目のデータ（VAS スコア及び医師による全般的評価）はなく有効性解析対象には不採用とした。

① 安全性

本試験でみられた有害事象は全て自覚症状・他覚所見に関するものであり、臨床検査に関する有害事象は報告されなかった。有害事象の発現割合は 11.6%（8 例/69 例）、副作用の発現割合は 1.4%（1 例/69 例）であった（承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式 2 の記載のとおり）。副作用として報告されたアレルギー性皮膚炎は既知の事象であり、程度は中等度、本剤との因果関係は「おそらく関連あり」とされた。本事象は投与 1 日目に発現し、発現 46 日目に回復した。その他の有害事象は全て治験薬との因果関係が「関連なし」とされた。

有害事象として報告された 8 例 8 件（発現割合：11.6%）の事象のうち、5 例 5 件（発現割合：7.2%、膀胱炎：1 件、鼻咽頭炎：2 件、背部痛：1 件、頻発月経：1 件）は軽微と判断され、残り 3 例 3 件（発現割合：4.3%、感染性皮膚炎：1 件、喘息：1 件、アレルギー性皮膚炎：1 件）は中等度と判断された。また、副作用として 1 例 1 件（発現割合：1.4%）の事象（アレルギー性皮膚炎：1 件）が報告された。なお、有害事象及び副作用とも、高度と判断された事象はなかった。また、重篤な有害事象は報告されなかった。

② 有効性

1) 視覚的アナログスケール（Visual Analog Scale：VAS）スコア

月経前症候群の 10 症状（「いらいら感」、「抑うつ気分」、「怒り」、「頭痛」、「腹部膨満」、「乳房の張り」、「肌あれ」、「疲労倦怠感」、「睡眠障害（眠気）」及び「睡眠障害（不眠）」）に対する VAS スコアに及ぼす本剤の効果を検討した結果、全ての症状の VAS スコアは月

経 1 周期で著明に減少し、3 周期まで経時的にスコアが減少した。また、全ての評価時期で観察期からの変化量に統計学的に有意な減少が認められた。

2) VAS 合計スコア

月経前症候群の 6 症状（「いらいら感」、「抑うつ気分」、「怒り」、「頭痛」、「腹部膨満」及び「乳房の張り」）の VAS スコアを合計したスコア（VAS 合計スコア）を算出し、VAS 合計スコアに及ぼす本剤の効果を検討した結果、VAS 合計スコアは 1 周期で著明に減少し、3 周期まで経時的にスコアが減少した。また、全ての評価時期で観察期からの変化量に統計学的に有意な減少が認められた。

3) 医師による全般的評価のスコア

医師による全般的評価のスコア（5 段階評価）は、観察期では全例がスコア 3（症状は高度である）以上であったが、1 周期より、スコア 3 以上の症例数が経時的に減少した。一方、スコア 0（症状はみられない）と評価された症例は、観察期で 0 例、1 周期で 3 例、2 周期で 2 例、3 周期で 9 例であり、3 周期で著しく症例数が増加した。また、全ての評価時期で観察期からの変化量に統計学的に有意な減少が認められた。

4) 有効割合

有効割合（各時期の VAS 合計スコアが観察期の VAS 合計スコアと比較し、50%以上減少した症例（有効例）の解析対象集団に対する割合）は、1 周期で 64.2%、2 周期で 80.6%、3 周期で 91.0%であり、3 周期まで経時的に増加した。

1.2.4. 承認条件

本剤は、医薬品リスク管理計画策定の対象外である。

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

該当なし

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

別紙様式 3 の記載のとおり

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

該当なし

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

本剤は、医薬品リスク管理計画策定の対象外である。要指導医薬品の製造販売後調査等基本計画書に基づき実施した使用成績調査及び特定使用成績調査の概要については、別紙様式 5 の

再審査申請資料概要

記載のとおり。製造販売後データベース調査及び製造販売後臨床試験は、該当なし。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

該当なし

1.3.4. 国内における使用状況

(1) 出荷数量の推移

再審査期間中の出荷数量の推移を、報告回毎に一覧表にした（表 1.3.4.1.-1 の記載のとおり）。

表 1.3.4.1.-1 出荷数量及び推定使用患者数の推移

報告回	期 間	出荷数量	原体 (原生薬換算)	推定使用 患者数
第 1 回	2014 年 04 月 03 日～ 2015 年 04 月 02 日			
第 2 回	2015 年 04 月 03 日～ 2016 年 04 月 02 日			
第 3 回	2016 年 04 月 03 日～ 2017 年 04 月 02 日			
第 4 回	2017 年 04 月 03 日～ 2018 年 04 月 02 日			
第 5 回	2018 年 04 月 03 日～ 2019 年 04 月 02 日			
第 6 回	2019 年 04 月 03 日～ 2020 年 04 月 02 日			
第 7 回	2020 年 04 月 03 日～ 2021 年 04 月 02 日			
第 8 回	2021 年 04 月 03 日～ 2022 年 04 月 02 日			
累 計				

(2) 推定使用患者数

再審査期間中の推定使用患者数を、以下の計算式により算出した。

推定患者数＝出荷数量／1 症例あたりの推定投与量

なお、1 症例あたりの推定投与量は、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXとした。再審査期間中の推定使用患者数は、XXXXXXXXXXであった（表 1.3.4.1.-1 の記載のとおり）。

1.3.5. 外国における承認、販売状況

本剤は、チェストツリー（*Vitex agnus-castus* L.）の果実であるチェストベリーの乾燥エキスを有効成分とする製剤である。本剤はスイスで初めて承認され、2021 年 11 月現在、14 カ国の外国で承認、販売されている（表 1.3.5.-1 の記載のとおり）⁶⁾。

表 1.3.5.-1 外国における承認、販売状況（2021 年 11 月現在）

承認国名	承認年月日	承認された効能・効果
スイス*	1999/04/28	月経前症候群／月経周期の乱れ
メキシコ	1999/12/06	月経前症候群／月経困難症
オーストラリア	2000/11/15	月経前症候群
ハンガリー	2001/02/19	月経前症候群／月経周期障害
ポーランド	2004/04/30	月経前症候群
ラトビア	2004/08/02	月経前症候群
エストニア	2005/06/17	月経前症候群
リトアニア	2005/12/21	月経前症候群
オーストリア	2011/12/14	月経前症候群
大韓民国	2013/06/05	月経前症候群／月経周期障害
ウクライナ	2015/09/25	月経前症候群
カザフスタン	2017/12/13	月経前症候群／月経不順
ベラルーシ	2018/05/30	月経前症候群／月経周期障害
イスラエル	2020/04/19	月経前症候群

*:IBD(国際誕生日)を有する国

1.4. 安全性に関する検討

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

(1) 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に入手した「使用上の注意」から予測できない副作用は 241 例 273 件であった。器官別大分類ごとによる集計では「生殖系および乳房障害」72 例 74 件と最も多く、次いで「胃腸障害」67 例 70 件、「神経系障害」53 例 53 件等であった。なお、感染症は認めなかった（別紙様式 9 の記載のとおり）。

(2) 重篤な副作用

再審査期間中に入手した重篤な副作用は「乳癌」の 1 例 1 件であった。感染症は認めなか

った（別紙様式 10 の記載のとおり）。

「乳癌」は、「使用上の注意」から予測できない副作用であったが、本剤との関連性は不明確であった。

なお、本剤に係る副作用・感染症報告は、製造販売承認時より全て電子的に報告を実施した。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

本剤は、医薬品リスク管理計画策定の対象外であるが、要指導医薬品の製造販売後調査等基本計画書に基づき実施した。

(1) 使用成績調査

- 副作用・感染症の発現状況

使用成績調査における安全性解析対象症例 5,667 例のうち、副作用は 417 例に認められ、副作用の発現割合は 7.36%であった。なお、感染症は認めなかった。安全性解析対象除外症例のうち、契約違反症例の 1 例で「下痢」（既知・非重篤）を発現し、自発報告症例とした。

器官別大分類ごとによる集計では「生殖系および乳房障害」237 例（4.18%）と最も多く、次いで「胃腸障害」78 例（1.38%）、「皮膚および皮下組織障害」58 例（1.02%）等であった。

主な副作用は「月経遅延」65 例（1.15%）、「月経障害」58 例（1.02%）、「頻発月経」41 例（0.72%）であった。なお、重篤な副作用は「乳癌」1 例（0.02%）であった（別紙様式 15 プレフェミン使用成績調査の記載のとおり）。

- 安全性に影響を与えると考えられる要因

安全性解析対象症例における患者背景別副作用発現割合の集計解析の結果、「アレルギー歴」の有無、「合併症」の有無、「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無、「併用薬剤の使用状況」の有無及び「総服用量（錠）」において、副作用発現割合に有意な差が認められた。

「アレルギー歴」の有無別については、一般的にアレルギー歴をもつ患者は、アレルギー歴があること自体が副作用発現のリスク因子の一つと考えられることから、「あり」群の副作用発現割合が高くなったものと考えられたが、「あり」群において、1%以上の発現割合を示した副作用は、「月経遅延」「月経障害」「頻発月経」「そう痒症」及び「月経過多」であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」、且つ「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向は認めなかった。

「合併症」の有無別については、「あり」群において副作用の発現割合が高くなった要因として、「併用薬剤の使用状況あり」の割合が影響を及ぼした可能性が考えられたが、「合併症あり」群において 1%以上の発現割合を示した副作用は、「月経障害」「月経遅延」「頻発月経」「そう痒症」「月経過多」及び「不正子宮出血」であり、いずれも「非重篤」であった。「月経障害」「月経遅延」「頻発月経」「そう痒症」及び「月経過多」については、「使用上の注意」から予測できる「既知」の副作用であり、特に問題となる傾向は認めなかった。また、「不正子宮出血」は「使用上の注意」から予測できない「未知」の副作用であ

ったが、転帰については「不明」を除き、いずれも「軽快」または「回復」が認められており、特に問題となる傾向は認めなかった。

なお、腎疾患又は肝疾患を合併する患者においては、いずれも副作用の発現は認められていないことから、腎疾患及び肝疾患の合併による副作用の発現への影響はなかった。

「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無別については、「あり」群において副作用の発現割合が高くなった要因として、「併用薬剤の使用状況あり」の割合が影響を及ぼした可能性が考えられたが、「月経前症候群治療薬の使用歴あり」群において 1%以上の発現割合を示した副作用は、「月経障害」「月経遅延」及び「頻発月経」であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」、且つ「非重篤」であり、特に問題となる傾向は認めなかった。

「併用薬剤の使用状況」の有無別については、「あり」群において副作用の発現割合が高くなった要因を確認するため、併用薬剤の種類別に副作用発現割合を調べたが、顕著に副作用発現割合が高い傾向を示す併用薬剤はなく、有意差を示した明確な要因は不明であった。

なお、「併用薬剤の使用状況あり」群において 1%以上の発現割合を示した副作用は、「月経遅延」「頻発月経」及び「月経障害」であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」、且つ「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向は認めなかった。

「総服用量（錠）」の区分別については、総服用量が最も少ない区分の「0< ≤30」において最も副作用発現割合が高くなった。「0< ≤30」で最も副作用発現割合が高くなった理由としては、主に「胃腸障害」や「皮膚および皮下組織障害」において、総服用量（錠）の増加に伴い副作用の発現割合が低下する傾向が認められていることから、本剤に対する過敏反応等の服用初期に発現した副作用により中止に至っている症例が多いことが影響を及ぼしている可能性が考えられた。

なお、当該群で 1%以上の発現割合を示した副作用は、「月経遅延」及び「月経障害」であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」、且つ「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向は認めなかった。

以上より、副作用発現割合が高くなった群においては、特に問題となる傾向は認められなかった。従って、「使用上の注意」の改訂等の追加の安全対策は不要と判断した。

(2) 特定使用成績調査

使用成績調査にエントリーされた症例の中で、3 ヶ月以上の服用例を抽出し、長期服用における安全性を確認した。安全性解析対象症例 2,054 例のうち、副作用は 126 例に認められ、副作用の発現割合は 6.13%であった。なお、感染症は認めなかった。

器官別大分類ごとによる集計では「生殖系および乳房障害」87 例（4.24%）と最も多く、次いで「胃腸障害」17 例（0.83%）、「神経系障害」12 例（0.58%）等であった。

主な副作用は「月経障害」22 例（1.07%）、「頻発月経」22 例（1.07%）、「月経遅延」21 例（1.02%）であった。なお、重篤な副作用は「乳癌」1 例（0.05%）であった（別紙様式 15 プレフェミン特定使用成績調査の記載のとおり）。

1.4.3. 安全性に関する措置

再審査期間中、国内における緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。また、外国措置報告もなかった。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中、安全性に関する研究報告はなかった。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

(1) 小児

該当なし

(2) 高齢者

使用成績調査において1例収集されたが、副作用の発現は認めなかった。
なお、自発報告では収集はなかった。

(3) 妊婦

使用成績調査において9例収集されたが、副作用の発現は認めなかった。
なお、自発報告では収集はなかった。

追跡調査の協力が得られなかった3例を除き、全ての症例において無事に出産されており、母子ともに異常は認められなかった。

(4) 腎機能障害を有する患者

使用成績調査において6例収集されたが、副作用の発現は認めなかった。
なお、自発報告では収集はなかった。

(5) 肝機能障害を有する患者

使用成績調査において5例収集されたが、副作用の発現は認めなかった。
なお、自発報告では収集はなかった。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

該当なし

1.4.7. その他の安全性に関する事項

承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項はなく、また、特に必要と考えられる事項もなかった。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

(1) 重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用は「乳癌」の1例1件のみであった（別紙様式10の記載のとおり）。

「乳癌」に対する安全対策の検討結果は以下の通りである。

1) 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

1-1) 乳癌（XXXXXXXXXX）

本症例（30歳代女性）は、月経前症候群（症状：イライラ、怒りっぽい、乳房のはり）に対して本剤の服用を開始した。開始から約5ヵ月後、胸のしこりを認めたことから、本剤の服用は中止（本剤は計3箱（90錠）服用）された。その後、病理検査等によりステージⅠの浸潤性乳癌（腫瘍の大きさ：視触診2cm、超音波検査1.7cm）と診断され、乳房（右）全摘手術を実施し、ホルモン療法治療を開始の上、経過観察となった。

乳癌発症の推定時期等の見解は得られていないが、本剤を服用した約5ヵ月の間に本剤により乳癌が発症し、腫瘍が2cmの大きさまで成長するとは考え難く、乳癌は本剤服用前から既に発症していたものと考えられたが、薬剤師及び処置医ともに本剤との関連性を明確に否定されていないことから、企業としても否定できない症例と判断した。

従って、本剤との関連性が明確ではなく、また、現在までに集積が本症例の1件のみであることから、「使用上の注意」を改訂するには根拠が十分ではないと判断し、「使用上の注意」への追記等は不要とした。

(2) 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は241例273件であった（別紙様式9の記載のとおり）。重篤な副作用は「乳癌」の1例1件であったが、詳細については、前項を参照するものとする。

「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用については、関連性が高い（関連あり）と判断した症例が5件以上収集された事象について、「使用上の注意」への追記等の必要性を検討した。検討の結果、「使用上の注意」への追記等が必要な事象はなかった。

また、「関連あり」と判断した症例が5件未満の副作用については、本剤による副作用として根拠となり得る症例の集積が不十分と考え、「使用上の注意」への追記等は不要と判断した。

なお、再審査期間中に収集した各事象の安全対策の検討結果は以下の通りである。

1) 感染症および寄生虫症

1-1) 乳腺炎

乳腺炎の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

2) 血液およびリンパ系障害

2-1) 貧血

貧血の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

3) 免疫系障害

3-1) アレルギー性浮腫

アレルギー性浮腫の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

4) 内分泌障害

4-1) 高プロラクチン血症

高プロラクチン血症の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

5) 代謝および栄養障害

5-1) 食欲亢進

食欲亢進の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

5-2) 食欲減退

食欲減退の集積件数は3件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6) 精神障害

6-1) 無感情

無感情の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6-2) 抑うつ気分

抑うつ気分の集積件数は2件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6-3) うつ病

うつ病の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6-4) 不眠症

不眠症の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6-5) 易刺激性

易刺激性の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6-6) リビドー減退

リビドー減退の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

6-7) 中期不眠症

中期不眠症の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7) 神経系障害

7-1) 注意力障害

注意力障害の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-2) 浮動性めまい

浮動性めまいは12件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は2件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が5件、情報不足の症例が5件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-3) 頭痛

頭痛は19件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は3件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が6件、情報不足の症例が10件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-4) 感覚鈍麻

感覚鈍麻の集積件数は2件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-5) 錯感覚

錯感覚の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-6) 傾眠

傾眠は16件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は3件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が9件、情報不足の症例が4件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-7) 振戦

振戦の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

7-8) 平衡障害

平衡障害の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

8) 眼障害

8-1) 結膜出血

結膜出血の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

9) 耳および迷路障害

9-1) 耳痛

耳痛の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

9-2) 耳漏

耳漏の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

9-3) 耳鳴

耳鳴の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

10) 心臓障害

10-1) 動悸

動悸の集積件数は4件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

11) 血管障害

11-1) ほてり

ほてりの集積件数は3件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

12) 呼吸器、胸郭および縦隔障害

12-1) 咽喉乾燥

咽喉乾燥の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

12-2) 呼吸困難

呼吸困難の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

12-3) 喉頭不快感

喉頭不快感の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13) 胃腸障害

13-1) 腹部不快感

腹部不快感は7件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は

2 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 1 件、情報不足の症例が 4 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-2) 腹部膨満

腹部膨満は 5 件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は 2 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 2 件、情報不足の症例が 1 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-3) 腹痛

腹痛は 18 件集積された。

本剤投与後に発現し、本剤中止にて速やかに回復を認め、本剤との関連性が高いと考えられる症例が 5 件集積されたことから、「使用上の注意」に「腹痛」を追記する必要があると判断し、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に「使用上の注意」の改訂について相談を実施した。しかしながら、総合機構により、月経に関する情報が乏しく、原疾患である月経前症候群の症状や月経による影響を除外できず、「使用上の注意」に「腹痛」を追記するには根拠が不足していると判断された。

従って、今後は月経前症候群の具体的な症状や月経に関する情報等についても情報収集を行い、必要に応じて随時検討を行うこととした。

13-4) 下腹部痛

下腹部痛は 7 件集積された。

本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 4 件、情報不足の症例が 3 件であり、本剤との関連性が高いと判断した症例の集積はなかった。

従って、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-5) 上腹部痛

上腹部痛は 7 件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は 1 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 2 件、情報不足の症例が 4 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-6) 便秘

便秘は 13 件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は

1 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 9 件、情報不足の症例が 3 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-7) 消化不良

消化不良の集積件数は 2 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-8) 胃酸過多

胃酸過多の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-9) 口内炎

口内炎の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-10) 嘔吐

嘔吐の集積件数は 4 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-11) 排便困難

排便困難の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-12) 口腔そう痒症

口腔そう痒症の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

13-13) 軟便

軟便の集積件数は 3 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

14) 皮膚および皮下組織障害

14-1) ざ瘡

ざ瘡は 5 件集積された。

本剤服用後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は

2 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 1 件、情報不足の症例が 2 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

14-2) 脱毛症

脱毛症の集積件数は 2 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

14-3) 皮膚乾燥

皮膚乾燥の集積件数は 2 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

14-4) 多汗症

多汗症の集積件数は 2 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

14-5) 皮膚刺激

皮膚刺激の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

14-6) 色素沈着障害

色素沈着障害の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

15) 筋骨格系および結合組織障害

15-1) 背部痛

背部痛の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

15-2) 顎痛

顎痛の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

15-3) 筋骨格硬直

筋骨格硬直の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は

不要と判断した。

16) 生殖系および乳房障害

16-1) 乳房腫瘍

乳房腫瘍の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-2) 乳房痛

乳房痛は5件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は3件のみであり、残りは、情報不足の症例が2件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-3) 乳房腫脹

乳房腫脹は7件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は2件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が2件、情報不足の症例が3件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-4) 月経困難症

月経困難症は13件集積されているが、発現した症状は全て月経痛であった。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は2件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が6件、情報不足の症例が5件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-5) 乳汁漏出症

乳汁漏出症の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-6) 月経中間期出血

月経中間期出血については、生理の周期の変化である可能性も考えられるが、周期の変化との報告ではなく、不正出血あるいは排卵出血と報告されたために「使用上の注意」からは予測できないと判断した症例である。

月経中間期出血は33件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は

2 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例等が 16 件、情報不足の症例が 15 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-7) 乳頭痛

乳頭痛の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-8) 排卵痛

排卵痛の集積件数は 3 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-9) 月経前症候群

本事象は、本剤服用前の月経前症候群の症状にはなかった「PMS 様症状（吐き気、めまい、歯の痛み）」が認められたことから「使用上の注意」からは予測できないと判断した症例である。

しかしながら、集積件数は 1 件のみであり、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-10) 子宮痛

子宮痛の集積件数は 2 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-11) 膣分泌物

膣分泌物は 6 件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は 2 件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 3 件、情報不足の症例が 1 件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

16-12) 排卵障害

排卵障害の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17) 一般・全身障害および投与部位の状態

17-1) 胸痛

胸痛の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-2) 不快感

不快感の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-3) 顔面浮腫

顔面浮腫の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-4) 異常感

異常感の集積件数は4件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-5) 倦怠感

倦怠感は8件集積された。

本剤投与後に発現し、中止にて回復しており、本剤との関連性が高いと判断した症例は2件のみであり、残りは、本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が3件、情報不足の症例が3件であった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であり、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-6) 浮腫

浮腫の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-7) 末梢性浮腫

末梢性浮腫の集積件数は4件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-8) 発熱

発熱の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-9) 顔面腫脹

顔面腫脹の集積件数は1件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

17-10) 異物感

異物感の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

18) 臨床検査

18-1) 体重増加

体重増加は 5 件集積された。

本剤以外の要因による可能性が考えられる症例が 4 件、情報不足の症例が 1 件であり、本剤との関連性が高いと判断した症例の集積はなかった。

従って、本剤との関連性が明確ではないことから「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

18-2) 肝機能検査値上昇

肝機能検査値上昇の集積件数は 1 件のみであった。

従って、根拠となり得る症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」の追記等は不要と判断した。

(3) 安全性に関する措置

再審査期間中に安全性に関する措置報告の収集はなかった。

(4) 安全性に関する研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告の収集はなかった。

(5) 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

再審査期間中に収集した特定の背景を有する患者において、副作用の発現は認められなかった。

(6) 追加のリスク最小化計画の実施結果

該当なし

(7) その他の安全性に関する事項

承認時の臨床試験と比較して、使用成績調査で発現した副作用発現割合が高かったこと及び有害事象の種類が異なったことについて検討した。承認時までの試験では、服用者本人が詳細に記載する PMS 日誌や病院の医師による定期的な問診等の詳細な情報により、有害事象の該当性や本剤服用との因果関係を判定していたのに対して、本調査では、上記のような詳細な情報を得ることが出来ない状況で、薬剤師が本剤投与後に発現した好ましくない事象を調査し、本剤との因果関係を完全に否定できないままに副作用として扱われた症例が多くなったと推察された。また、本調査の服用者は、服用理由である月経前症候群の諸症状や月経周期あるいは経血量の変動などの月経に関連した症状に対する感受性が強く敏感であり、服用前の症状の有無や強弱等の状況と比較することなく、「好ましくない」事象として訴えられたことも、副

作用発現割合が高かったこと及び有害事象の種類が異なったことの一因と考えられたが、使用成績調査で収集された情報は、既知で非重篤な副作用がほとんどであり、特に問題なる傾向は認められなかった。」

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

本剤は、医薬品リスク管理計画策定の対象外であり、実施した使用成績調査及び特定使用成績調査の結果の概要を以下に記載した。

(1) 使用成績調査

- 有効率

有効性解析対象症例の 4,243 例に対し、有効性解析対象アンケート最終時点でのプレフェミンの効き目で、「よく効いた」、「効いた」又は「少し効いた」と判断された症例を「有効」とし、「変わらない」又は「悪くなった」と判断された症例を「無効」として有効率を算出した。その結果、最終時点の有効率は、80.70% (3,424 例／4,243 例) であった（表 1.5.1.-1 の記載のとおり）。

再審査申請資料概要

表 1.5.1.-1 患者背景別有効症例率

要因項目	層別区分	症例数	有効性		有効率 (%)	検定 (1) Fisherの直接確率法 (2) χ^2 検定	
			有効	無効			
有効性解析対象症例		4,243	3,424	819	(80.70)		
年齢 (歳)	18 ≤ < 65	4,243	3,424	819	(80.70)	-	
	65 ≤	0	0	0	-		
	不明・未記載	0	0	0	-		
年齢 (10歳毎)	18 ≤ < 20	63	58	5	(92.06)	(2) p=0.0771 N.S.	
	20 ≤ < 30	1,385	1,124	261	(81.16)		
	30 ≤ < 40	1,701	1,377	324	(80.95)		
	40 ≤ < 50	1,021	812	209	(79.53)		
	50 ≤ < 60	72	52	20	(72.22)		
	60 ≤	1	1	0	(100.00)		
	不明・未記載	0	0	0	-		
妊娠の有無	なし	4,235	3,417	818	(80.68)	(1) p=1.0000 N.S.	
	あり	8	7	1	(87.50)		
	不明・未記載	0	0	0	-		
アレルギー歴	なし	3,688	2,993	695	(81.16)	(1) p=0.0578 N.S.	
	あり	522	405	117	(77.59)		
	不明・未記載	33	26	7	(78.79)		
合併症	なし	3,776	3,050	726	(80.77)	(1) p=0.5264 N.S.	
	あり	445	354	91	(79.55)		
	不明・未記載	22	20	2	(90.91)		
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	3,595	2,896	699	(80.56)	(1) p=0.8267 N.S.	
	あり	627	508	119	(81.02)		
	不明・未記載	21	20	1	(95.24)		
併用薬剤の使用状況	なし	2,955	2,414	541	(81.69)	(1) p=0.0195 *	
	あり	1,275	1,002	273	(78.59)		
	不明・未記載	13	8	5	(61.54)		
総服用量 (錠)	30	1,992	1,517	475	(76.15)	(2) p<0.0001 ***	
	30 < ≤ 60	695	568	127	(81.73)		
	60 < ≤ 90	1,413	1,205	208	(85.28)		
	90 <	142	133	9	(93.66)		
	不明	1	1	0	(100.00)		
総服用期間 (日) (休薬期間も含む)	30	1,790	1,375	415	(76.82)	(2) p<0.0001 ***	
	30 < ≤ 60	806	634	172	(78.66)		
	60 < ≤ 90	1,388	1,185	203	(85.37)		
	90 <	258	229	29	(88.76)		
	不明	1	1	0	(100.00)		

* : p<0.05、*** : p<0.001、N.S. : 有意差なし

・ 有効性に影響を与えると考えられる要因

有効性解析対象症例における患者背景別の最終時点の有効率は、表 1.5.1.-1 の記載のとおりであった。統計学的解析は χ^2 検定又は Fisher の直接確率法にて p 値を求め、有意水準を 5%とした(「不明・未記載」は検定から除いた)。その結果、「併用薬剤の使用状況」の有無、「総服用量 (錠)」及び「総服用期間 (日) (休薬期間も含む)」において、有効率に有意な差が認められた。「併用薬剤の使用状況」の有無別では、「あり」群の有効率は、78.59% (1,002 例/1,275 例) であり、「なし」群の 81.69% (2,414 例/2,955 例) と比べて有意に低かった (p<0.05) が、有効率の差は大きくなかった。「総服用量 (錠)」の区分別の有効率では有意な差が認められ (p<0.001)、服用量 (錠) の区分が「30」、「30 < ≤ 60」、「60 < ≤ 90」及び「90 <」と大きくなるほど、その有効率は 76.15% (1,517 例/1,992 例)、81.73% (568 例/695 例)、85.28% (1,205 例/1,413 例) 及び 93.66% (133 例/142 例) と高率になった。「総服用期間 (日) (休薬期間も含む)」の区分別の有効率では有意な差が認められ (p<0.001)、総服用期間 (日) (休薬期間も含む) の区分が「30」、「30 < ≤ 60」、「60 < ≤ 90」及び「90 <」と大きくなるほど、その有効率は 76.82% (1,375 例/1,790 例)、78.66% (634 例/806 例)、85.37% (1,185 例/1,388 例) 及び 88.76% (229 例/258 例) と高率になった。

再審査申請資料概要

(2) 特定使用成績調査

・ 有効率

有効性解析対象症例の 1,441 例に対し、有効性解析対象アンケート最終時点でのプレフェミンの効き目で、「よく効いた」、「効いた」又は「少し効いた」と判断された症例を「有効」とし、「変わらない」又は「悪くなった」と判断された症例を「無効」とし、有効率を算出した。その結果、最終時点の有効率は、86.61%（1,248 例／1,441 例）であった（表 1.5.1.-2 の記載のとおり）。

表 1.5.1.-2 患者背景別有効症例率

要因項目	層別区分	症例数	有効性		有効率 (%)	検定 (1) Fisherの直接確率法 (2) χ^2 検定
			有効	無効		
有効性解析対象症例		1,441	1,248	193	(86.61)	
年齢（歳）	18 ≤ < 65	1,441	1,248	193	(86.61)	-
	65 ≤	0	0	0	-	
	不明・未記載	0	0	0	-	
年齢（10歳毎）	18 ≤ < 20	12	11	1	(91.67)	(2) p=0.5495 N.S.
	20 ≤ < 30	410	361	49	(88.05)	
	30 ≤ < 40	605	527	78	(87.11)	
	40 ≤ < 50	387	326	61	(84.24)	
	50 ≤ < 60	27	23	4	(85.19)	
	60 ≤	0	0	0	-	
	不明・未記載	0	0	0	-	
妊娠の有無	なし	1,439	1,246	193	(86.59)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	2	2	0	(100.00)	
	不明・未記載	0	0	0	-	
アレルギー歴	なし	1,256	1,095	161	(87.18)	(1) p=0.1279 N.S.
	あり	181	150	31	(82.87)	
	不明・未記載	4	3	1	(75.00)	
合併症	なし	1,282	1,110	172	(86.58)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	156	135	21	(86.54)	
	不明・未記載	3	3	0	(100.00)	
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	1,217	1,046	171	(85.95)	(1) p=0.1082 N.S.
	あり	220	198	22	(90.00)	
	不明・未記載	4	4	0	(100.00)	
併用薬剤の使用状況	なし	889	777	112	(87.40)	(1) p=0.2653 N.S.
	あり	550	469	81	(85.27)	
	不明・未記載	2	2	0	(100.00)	
総服用量（錠）	90	1,299	1,115	184	(85.84)	(2) p=0.0607 N.S.
	90 < ≤ 180	104	96	8	(92.31)	
	180 < ≤ 360	37	36	1	(97.30)	
	360 <	1	1	0	(100.00)	
	不明	0	0	0	-	
総服用期間（日）（休薬期間も含む）	90	1,202	1,035	167	(86.11)	(2) p=0.4929 N.S.
	90 < ≤ 180	164	145	19	(88.41)	
	180 < ≤ 360	54	50	4	(92.59)	
	360 <	21	18	3	(85.71)	
	不明	0	0	0	-	

N.S.：有意差なし

・ 有効性に影響を与えると考えられる要因

有効性解析対象症例における患者背景別の最終時点の有効率は、表 1.5.1.-2 の記載のとおりであった。統計学的解析は χ^2 検定又は Fisher の直接確率法にて p 値を求め、有意水準を 5%とした（「不明・未記載」は検定から除いた）。その結果、「年齢（歳）」、「年齢（10 歳毎）」、「妊娠」の有無、「アレルギー歴」の有無、「合併症」の有無、「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無、「併用薬剤の使用状況」の有無、「総服用量（錠）」及び「総服用期間（日）（休薬期間を含む）」のいずれの要因項目においても、有効率に有意な差が認められなかった。

・ 承認時までの試験との比較

本調査の有効性判定は 5 段階評価方式であり、承認時までの試験では「いらいら感」、「抑

うつ気分」、「怒り」、「頭痛」、「腹部膨満」及び「乳房の張り」の6症状の視覚的アナログスケール（VAS）スコア方式であり、評価方法が異なるため比較が困難であるが、本調査では「よく効いた」、「効いた」及び「少し効いた」を「有効」、「変わらない」及び「悪くなった」を「無効」として有効割合を算出し、承認時までの試験では、6症状のVAS合計スコアが観察期のVAS合計スコアに対して50%以上減少した場合に「有効」として有効割合を算出することで、比較検討した。承認時までの試験では1日1回、1回1錠の服用を継続した対象症例にて、月経3周期までの周期ごとの有効性評価を実施したため、本剤の服用状況を揃えるために、3ヵ月分（90錠）の服用を継続しており1ヵ月分（30錠）の包装単位ごとの有効性が記入されている本調査の有効性解析対象症例（1,441例）の内、服用3ヵ月分のアンケート時点で服用期間（休薬期間も含む）が61から90日間までの症例（1,321例）を抽出した。

本調査の該当症例における「服用1ヵ月分」、「服用2ヵ月分」及び「服用3ヵ月分」に相当する服用期間（日）が「 $0 < \leq 30$ 」、「 $30 < \leq 60$ 」及び「 $60 < \leq 90$ 」の各時期における有効率（各時期において収集されたアンケート用紙に記載のプレフェミンの効き目をもとに算出）と、承認時までの試験の有効性解析対象症例（67例）における月経1周期、2周期及び3周期の各時期における有効率を比較したところ、それぞれ62.23%、80.85%及び86.90%に対して64.18%、80.60%及び91.04%であり、有効率の経過について同様の傾向が示唆され、特に問題となる傾向は認められなかった（表1.5.1.-3の記載のとおり）。

表 1.5.1.-3 特定使用成績調査及び承認時までの試験との有効率の比較

製造販売後調査：調査名 プレフェミン特定使用成績調査

承認時まで：試験名 ZO-Y49第Ⅲ相臨床試験－月経前症候群患者に対するZO-Y49の安全性及び有効性の検討－

調査・試験	判定時期	症例数	有効性		有効率(%)
			有効	無効	
製造販売後調査	服用1ヵ月分	1,321	822	499	62.23
	服用2ヵ月分	1,321	1,068	253	80.85
	服用3ヵ月分	1,321	1,148	173	86.90
承認時までの試験	月経1周期	67	43	24	64.18
	月経2周期	67	54	13	80.60
	月経3周期	67	61	6	91.04

1.5.2. 有効性に関する措置

再審査期間中、国内における有効性に関する措置はなかった。また、外国措置報告もなかった。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中、有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

承認審査時に指摘として製造販売後に求められた事項はなく、また、特に必要と考えられる事項もなかった。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

使用成績調査における最終時点の有効率は、80.70%であった。患者背景別の最終時点の有効率では、「併用薬剤の使用状況」の有無、「総服用量（錠）」及び「総服用期間（日）（休薬期間を含む）」において、有意な差が認められたが、いずれにおいても明らかに有効性が低下する要因は見出されなかった。また、服用量の増加及び服用期間の長期化により高い有効性を示し、特に有効性に問題となる傾向はなかった。

特定使用成績調査における最終時点の有効率は、86.61%であった。本調査の有効性の評価方法は、承認時までの試験の方法とは異なるため比較が困難であるが、長期服用症例における有効性の経過について比較をすると、同様の傾向が示唆され、特に問題となる傾向はなかった。患者背景別の最終時点の有効率では、有意な差を認めた要因項目はなかったが、明らかに有効性が低下する要因は見出されなかった。また、長期服用においても高い有効性を示し、特に有効性が低下するような問題となる傾向はなかった。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の結果から、特に問題となる事項は認められず、承認された用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

該当なし

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の結果から、特に問題となる事項は認められず、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

該当なし

1.7. 引用文献の一覧

- 1) Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine*. 2000; 7(5): 373-81.
- 2) Berger D. Vitex agnus castus: Unbedenklichkeit und wirksamkeit beim prämensturellen syndrom, wirkprinzipien und wirkmechanismen eines neu entwickelten extraktes. Thesis University of Basel. 1998.
- 3) Simmen U, Löchner C, Jordan M, Schaffner W, Meier B. Multiple batch affinity of a chaste tree (Vitex-agnus-castus L.) extract (Ze 440) to dopamine D₃ receptors. 51st Annual Congress Medicinal Plant Research. 31.8. - 4.9.2003; Kiel, Germany.
- 4) Brattström A, Dimpfel W, Koetter U, Käufeler R. CNS dopamine agonistic action of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in freely moving, chronically instrumented animals. *Planta Med*. 2007; 73 - SL_033
- 5) ゼリア新薬工業株式会社 社内資料：ZO-Y49 第Ⅲ相臨床試験－月経前症候群患者に対する ZO-Y49 の安全性及び有効性の検討－ 治験総括報告書
- 6) Max Zeller Söhne AG. Periodic Safety Update Report for active substance: Agnus castus dry extract Ze 440. Date of Report, 2021 November 26.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：22600APX00214000

承認年月日：2014 年 4 月 3 日

薬効分類：87510

再審査期間：8 年

販売名：プレフェミン

有効成分名：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

含量及び剤形：1 錠中にチェストベリー乾燥エキス 40 mg を含有する錠剤

用法及び用量：成人女性（18 歳以上）1 回 1 錠、1 日 1 回服用する。

効能又は効果：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

薬価収載年月日：該当なし

発売年月日：2014 年 9 月 10 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし

備考：

- ・ 本製品は医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件になっていない品目である。
- ・ 調査報告の担当者： [REDACTED] [REDACTED] 連絡先：TEL [REDACTED]

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 ZO-Y49第III相臨床試験－月経前症候群患者に対するZO-Y49の安全性及び有効性の検討－

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	69
副作用等の発現症例数	1
副作用等の発現割合	1.45%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.45%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.45%)

MedDRA/J version(23.1)

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2021 年 10 月	[相談すること] の「2.」の服用後の副作用に、 「 <u>消化器</u> ： <u>吐き気</u> 、 <u>下痢</u> 」を追記。	自主改訂

使用成績調査の概要

調査の名称：プレフェミン使用成績調査	
目的	承認申請時までには得られていない安全性及び有効性のデータを幅広い服用者から収集する必要があると判断し、次の事項を把握することを目的とした。 (1) 未知の副作用（特に重篤な副作用について） (2) 医薬品の使用実態下における副作用発生状況 (3) 安全性または有効性に影響を与えられとされる要因
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	モニター店での服用者アンケート方式による調査
対象患者	1 ヶ月以上の服用例
実施期間	調査期間：2014 年 9 月 10 日～2021 年 2 月 17 日
目標症例数	5,000 例
観察期間	各症例の最終アンケート用紙に記載のモニター店における回収日まで
実施施設数	1,957 施設
収集症例数	5,709 例
安全性解析対象症例数	5,667 例
有効性解析対象症例数	4,243 例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： 2016 年 2 月 22 日 調査対象者について、調査にエントリーできる時期は初回購入時のみでなく、2 箱目以降購入時から出来るよう「調査方法の説明書」及び「アンケート用紙」を変更した。

使用成績調査の概要

調査の名称：プレフェミン特定使用成績調査	
目的	長期服用における安全性及び有効性について確認することを目的とした。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	モニター店での服用者アンケート方式による調査
対象患者	3 ヶ月以上の服用例（使用成績調査より抽出）
実施期間	調査期間：2014 年 9 月 10 日～2021 年 2 月 17 日
目標症例数	300 例
観察期間	各症例の最終アンケート用紙に記載のモニター店における回収日まで
実施施設数	1,053 施設
収集症例数	2,054 例
安全性解析対象症例数	2,054 例
有効性解析対象症例数	1,441 例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： 2016 年 2 月 22 日 調査対象者について、調査にエントリーできる時期は初回購入時のみでなく、2 箱目以降購入時から出来るよう「調査方法の説明書」及び「アンケート用紙」を変更した。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	241	273	1	1	240	272
感染症および寄生虫症	1	1			1	1
乳腺炎	1	1			1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物	1	1	1	1		
乳癌	1	1	1	1		
血液およびリンパ系障害	1	1			1	1
貧血	1	1			1	1
免疫系障害	1	1			1	1
アレルギー性浮腫	1	1			1	1
内分泌障害	1	1			1	1
高プロラクチン血症	1	1			1	1
代謝および栄養障害	4	4			4	4
食欲亢進	1	1			1	1
食欲減退	3	3			3	3
精神障害	7	8			7	8
無感情	1	1			1	1
抑うつ気分	2	2			2	2
うつ病	1	1			1	1
不眠症	1	1			1	1
易刺激性	1	1			1	1
リビドー減退	1	1			1	1
中期不眠症	1	1			1	1
神経系障害	53	53			53	53
注意力障害	1	1			1	1
浮動性めまい	12	12			12	12
頭痛	19	19			19	19
感覚鈍麻	2	2			2	2
錯感覚	1	1			1	1
傾眠	16	16			16	16
振戦	1	1			1	1
平衡障害	1	1			1	1
眼障害	1	1			1	1
結膜出血	1	1			1	1
耳および迷路障害	3	3			3	3
耳痛	1	1			1	1
耳漏	1	1			1	1
耳鳴	1	1			1	1
心臓障害	4	4			4	4
動悸	4	4			4	4
血管障害	3	3			3	3
ほてり	3	3			3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3			3	3
咽喉乾燥	1	1			1	1
呼吸困難	1	1			1	1
喉頭不快感	1	1			1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
胃腸障害	67	70			67	70
腹部不快感	7	7			7	7
腹部膨満	5	5			5	5
腹痛	18	18			18	18
下腹部痛	7	7			7	7
上腹部痛	7	7			7	7
便秘	13	13			13	13
消化不良	2	2			2	2
胃酸過多	1	1			1	1
口内炎	1	1			1	1
嘔吐	4	4			4	4
排便困難	1	1			1	1
口腔そう痒症	1	1			1	1
軟便	3	3			3	3
皮膚および皮下組織障害	13	13			13	13
ざ瘡	5	5			5	5
脱毛症	2	2			2	2
皮膚乾燥	2	2			2	2
多汗症	2	2			2	2
皮膚刺激	1	1			1	1
色素沈着障害	1	1			1	1
筋骨格系および結合組織障害	3	3			3	3
背部痛	1	1			1	1
顎痛	1	1			1	1
筋骨格硬直	1	1			1	1
生殖系および乳房障害	72	74			72	74
乳房腫瘍	1	1			1	1
乳房痛	5	5			5	5
乳房腫脹	7	7			7	7
月経困難症	13	13			13	13
乳汁漏出症	1	1			1	1
月経中間期出血	33	33			33	33
乳頭痛	1	1			1	1
排卵痛	3	3			3	3
月経前症候群	1	1			1	1
子宮痛	2	2			2	2
膣分泌物	6	6			6	6
排卵障害	1	1			1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	23	23			23	23
胸痛	1	1			1	1
不快感	1	1			1	1
顔面浮腫	1	1			1	1
異常感	4	4			4	4
倦怠感	8	8			8	8
浮腫	1	1			1	1
末梢性浮腫	4	4			4	4
発熱	1	1			1	1
顔面腫脹	1	1			1	1
異物感	1	1			1	1
臨床検査	6	6			6	6
体重増加	5	5			5	5
肝機能検査値上昇	1	1			1	1

MedDRA/J version(24.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。

「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、1件として計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数								
	2014/04/03 ～ 2015/04/02	2015/04/03 ～ 2016/04/02	2016/04/03 ～ 2017/04/02	2017/04/03 ～ 2018/04/02	2018/04/03 ～ 2019/04/02	2019/04/03 ～ 2020/04/02	2020/04/03 ～ 2021/04/02	2021/04/03 ～ 2022/04/02	再審査期間中 の合計
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1	0	0	0	0	0	1
乳癌	0	0	1	0	0	0	0	0	1
出荷数量									

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 プレフェミン使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5,667
副作用等の発現症例数	417
副作用等の発現割合	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (0.02%)
* 乳腺炎	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.02%)
* 乳癌	1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	3 (0.05%)
* 食欲亢進	1 (0.02%)
* 食欲減退	2 (0.04%)
精神障害	22 (0.39%)
不安	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	1 (0.02%)
抑うつ気分 ^{注)}	4 (0.07%)
* うつ病	1 (0.02%)
* 不眠症	1 (0.02%)
* 易刺激性	1 (0.02%)
易刺激性 ^{注)}	9 (0.16%)
* リビドー減退	1 (0.02%)
* 中期不眠症	1 (0.02%)
中期不眠症 ^{注)}	1 (0.02%)
気分動揺	5 (0.09%)
神経系障害	47 (0.83%)
* 注意力障害	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.02%)
* 頭痛	7 (0.12%)
頭痛 ^{注)}	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	2 (0.04%)
* 傾眠	11 (0.19%)
傾眠 ^{注)}	12 (0.21%)
* 平衡障害	1 (0.02%)
眼障害	3 (0.05%)
* 結膜出血	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.02%)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5,667
副作用等の発現症例数	417
副作用等の発現割合	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
耳および迷路障害	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.05%)
血管障害	3 (0.05%)
* ほてり	3 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	1 (0.02%)
胃腸障害	78 (1.38%)
* 腹部不快感	4 (0.07%)
腹部不快感 ^{注)}	1 (0.02%)
* 腹部膨満	3 (0.05%)
腹部膨満 ^{注)}	1 (0.02%)
* 腹痛	11 (0.19%)
腹痛 ^{注)}	3 (0.05%)
* 下腹部痛	3 (0.05%)
下腹部痛 ^{注)}	2 (0.04%)
* 上腹部痛	3 (0.05%)
* 便秘	12 (0.21%)
便秘 ^{注)}	1 (0.02%)
下痢	18 (0.32%)
* 消化不良	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)
悪心	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.05%)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5,667
副作用等の発現症例数	417
副作用等の発現割合	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
皮膚および皮下組織障害	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.05%)
ざ瘡 ^{注)}	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	2 (0.04%)
皮膚乾燥 ^{注)}	5 (0.09%)
紅斑	1 (0.02%)
* 多汗症	1 (0.02%)
そう痒症	28 (0.49%)
発疹	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.09%)
背部痛	2 (0.04%)
* 顎痛	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)
筋骨格硬直 ^{注)}	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.02%)
* 乳房痛	3 (0.05%)
乳房痛 ^{注)}	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	4 (0.07%)
乳房腫脹 ^{注)}	8 (0.14%)
* 月経困難症	9 (0.16%)
月経過多	29 (0.51%)
月経障害	58 (1.02%)
月経遅延	65 (1.15%)
不規則月経	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)
* 排卵痛	3 (0.05%)
頻発月経	41 (0.72%)
* 月経前症候群	1 (0.02%)
月経前症候群 ^{注)}	5 (0.09%)
陰部そう痒症	2 (0.04%)
* 子宮痛	1 (0.02%)
* 膣分泌物	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.02%)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5,667
副作用等の発現症例数	417
副作用等の発現割合	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)
* 倦怠感	5 (0.09%)
倦怠感 ^{注)}	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.02%)
浮腫 ^{注)}	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	2 (0.04%)
末梢性浮腫 ^{注)}	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)
臨床検査	4 (0.07%)
* 体重増加	4 (0.07%)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注) : 月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[] : 重篤

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 プレフェミン特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	2,054
副作用等の発現症例数	126
副作用等の発現割合	6.13%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.05%)
* 乳癌	1 (0.05%)
	[1]
精神障害	7 (0.34%)
* 抑うつ気分	1 (0.05%)
* 不眠症	1 (0.05%)
* 易刺激性	1 (0.05%)
易刺激性 ^{注)}	4 (0.19%)
* 中期不眠症	1 (0.05%)
気分動揺	1 (0.05%)
神経系障害	12 (0.58%)
* 注意力障害	1 (0.05%)
* 浮動性めまい	2 (0.10%)
* 頭痛	2 (0.10%)
頭痛 ^{注)}	2 (0.10%)
* 感覚鈍麻	1 (0.05%)
* 傾眠	2 (0.10%)
傾眠 ^{注)}	3 (0.15%)
血管障害	1 (0.05%)
* ほてり	1 (0.05%)
胃腸障害	17 (0.83%)
* 腹部不快感	1 (0.05%)
* 腹部膨満	1 (0.05%)
* 腹痛	3 (0.15%)
* 下腹部痛	1 (0.05%)
* 上腹部痛	1 (0.05%)
* 便秘	3 (0.15%)
下痢	4 (0.19%)
* 胃酸過多	1 (0.05%)
悪心	2 (0.10%)
* 嘔吐	1 (0.05%)
* 排便困難	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	11 (0.54%)
紅斑	1 (0.05%)
そう痒症	9 (0.44%)
発疹	3 (0.15%)
* 色素沈着障害	1 (0.05%)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	2,054
副作用等の発現症例数	126
副作用等の発現割合	6.13%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
生殖系および乳房障害	87 (4.24%)
* 乳房腫脹	1 (0.05%)
* 月経困難症	4 (0.19%)
月経過多	11 (0.54%)
月経障害	22 (1.07%)
月経遅延	21 (1.02%)
* 不正子宮出血	4 (0.19%)
* 排卵痛	1 (0.05%)
頻発月経	22 (1.07%)
* 月経前症候群	1 (0.05%)
月経前症候群 ^{注)}	2 (0.10%)
* 子宮痛	1 (0.05%)
* 膣分泌物	3 (0.15%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (0.34%)
* 胸痛	1 (0.05%)
* 倦怠感	1 (0.05%)
倦怠感 ^{注)}	3 (0.15%)
* 末梢性浮腫	1 (0.05%)
* 異物感	1 (0.05%)
臨床検査	3 (0.15%)
* 体重増加	3 (0.15%)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注) : 月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[] : 重篤