再審査報告書

令和 4年 11月 11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人女性（18歳以上）1回1錠、1日1回服用する。
承 認 年 月 日	平成26年4月3日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 製造販売後調査等の概要

製造販売後調査等として、表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

プレフェミン使用成績調査	
目的	次の事項を調査すること。 (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考えられる要因
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 カ月以上の服用例
実施期間	平成 26 年 9 月 10 日～令和 3 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

表 2 特定使用成績調査の概要

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。
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 カ月以上の服用例（使用成績調査より抽出）
実施期間	平成 26 年 9 月 10 日～令和 3 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

2. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

2.1. 使用成績調査

安全性解析対象 5,667 例のうち 417 例に副作用が認められ、副作用の発現割合は 7.4%であった。主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上）は表 3 のとおりであった。そのうち「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知の」という。）副作用（MedDRA 基本語で 10 例以上）は不正子宮出血 19 例、傾眠 11 例、腹痛 11 例、便秘 12 例であったが、転帰は「不明」を除き、いずれも「軽快」又は「回復」であった。重篤な副作用は乳癌 1 例であった。

承認時までの試験²⁾との副作用及び有害事象の発現割合の比較は表 4 のとおりであり、使用成績調査（以下、「本調査」という。）における副作用発現割合は承認時までの試験より高かった。

¹⁾ 経過から月経前症候群の症状の増悪と判断でき、「使用上の注意」から予測できるため既知とした症例を除いた症例数。

²⁾ 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－

承認時までの試験は治験として実施され、医師が副作用の判定を行っているが、本調査では使用者の主訴を収集して副作用の判定を行っている。そのため、本剤との因果関係を否定する情報がなく、副作用と判断された症例が多くなった結果、本調査の副作用発現割合が高くなったと考える。

また、本調査における本剤の使用者は、月経に関連した症状に対する感受性が強く、これら症状が本剤服用前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本調査の副作用発現割合が高くなった一因と考える。有害事象発現割合は承認時までの試験と大きく異ならず、特に問題となる傾向は認められなかったため、追加の安全対策は不要と判断した。

表 3 使用成績調査における主な副作用

副作用の種類	発現症例数 (発現割合 (%))	
生殖系及び乳房障害		
月経遅延	65	(1.2)
月経障害	58	(1.0)
頻発月経	41	(0.7)
月経過多	29	(0.5)
不正子宮出血	19	(0.3)
乳房腫脹*	12	(0.2)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	28	(0.5)
発疹	21	(0.4)
神経系障害		
傾眠*	23	(0.4)
頭痛*	15	(0.3)
胃腸障害		
下痢	18	(0.3)
悪心	18	(0.3)
腹痛*	14	(0.3)
便秘*	13	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感*	12	(0.2)
精神障害		
易刺激性*	10	(0.2)

*月経前症候群の症状の増悪であり「使用上の注意」から予測できると判断し既知とした症例を除いた症例数はそれぞれ次のとおり：乳房腫脹 4 例、傾眠 11 例、頭痛 7 例、腹痛 11 例、便秘 12 例、倦怠感 5 例、易刺激性 1 例

MedDRA/J version (23.1)

表 4 承認時までの試験との副作用及び有害事象の発現割合の比較

調査・試験	安全性解析対象 症例数	副作用		有害事象	
		発現症例数	発現割合 (%)	発現症例数	発現割合 (%)
使用成績調査	5,667	417	7.4	450	7.9
承認時までの試験	69	1	1.5	8	11.6

患者背景別の副作用発現は表 5 のとおりであった。

アレルギー歴あり群、合併症あり群、月経前症候群治療薬の使用歴あり群、併用薬剤あり群でそれぞれ副作用発現割合が高かった。また、総服用量については、服用量が 30 錠以下で副作用発現割合が最も高く、服用量が増加するにつれて副作用発現割合が低くなった。服用量が 30 錠以下で最も副作用発現割合が高くなった要因として、薬剤の過敏反応として服用初期に起こりやすいと推察される下痢、腹痛、悪心、そう痒症、発疹等の副作用が多かったためと考えた。いずれの群においても全体と比較して副作用発現割合が大きく異なるものではなく、追加の安全対策は不要と判断した。

表 5 患者背景別の副作用発現割合

要因項目	層別区分	症例数	発現症例数	発現割合 (%)
アレルギー歴	なし	4,855	318	6.6
	あり	700	91	13.0
	不明	112	8	7.1
合併症	なし	4,958	339	6.8
	あり	597	73	12.2
	不明	112	5	4.5
月経前症候群 治療薬の使用歴	なし	4,677	314	6.7
	あり	879	98	11.2
	不明	111	5	4.5
併用薬剤	なし	3,978	244	6.1
	あり	1,672	171	10.2
	不明	17	2	11.8
服用量 (錠)	0 < ≤ 30	2,462	210	8.5
	30 < ≤ 60	985	65	6.6
	60 < ≤ 90	1,777	121	6.8
	90 <	440	21	4.8
	不明	3	0	0.0

2.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）に報告した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はなく、未知の重篤な副作用は乳癌 1 例、未知の非重篤な副作用は 240 例 272 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上）は表 6 のとおりであった。

重篤な副作用として報告された乳癌は、本剤を服用開始した約 5 カ月後に胸のしこりを認めたため本剤の服用が中止され、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 2 cm、超音波検査 1.7 cm）と診断されたものである。乳癌発症の推定時期等の情報は得られていないが、本剤を服用した 5 カ月の間に乳癌が発症し、腫瘍が 2cm の大きさになるとは考え難いため、本剤使用前から腫瘍が存在していたものと考えた。

腹痛については、本剤との関連性が高いと考えられる症例が複数集積したことから、「使用上の注意」への追記を検討したが、背景情報が乏しく、原疾患である月経前症候群の症状や月経による影響等、その他の要因による影響を除外できないことから、「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した。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
生殖系及び乳房障害						
月経中間期出血	33	33	0	0	33	33
月経困難症	13	13	0	0	13	13
神経系障害						
頭痛	19	19	0	0	19	19
傾眠	16	16	0	0	16	16
浮動性めまい	12	12	0	0	12	12
胃腸障害						
腹痛	18	18	0	0	18	18
便秘	13	13	0	0	13	13

MedDRA/J version (24.1)

2.3. 長期使用における安全性（特定使用成績調査）

特定使用成績調査として、使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、3 カ月（90 日）以上の使用例を抽出し、長期使用における安全性を確認した。安全性解析対象 2,054 例のうち 126 例に副作用が認められ、主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上）は月経障害 22 例（1.1%）、頻発月経 22 例（1.1%）、月経遅延 21 例（1.0%）、月経過多 11 例（0.5%）であり、全て「使用上の注意」から予測できる副作用であった。重篤な副作用として乳癌が 1 例報告された。

発現時期別の副作用発現割合は表 7 のとおりであり、本剤の長期投与において特に安全性に問題となる傾向は認められておらず、追加の安全対策は不要と判断した。

表 7 発現時期別の副作用発現割合

	症例数	発現症例数	発現割合 (%)
0 < < 90	2,053	117	5.7
90 ≤ < 180	2,053	7	0.3
180 ≤ < 270	288	4	1.4
270 ≤ < 360	181	0	0.0
360 ≤	126	1	0.8
不明	1	0	0.0

3. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

³⁾ 初回服用日に副作用が発現した場合の発現時期を 1 日とする。同一症例で異なる時期に副作用を発現した場合はそれぞれの時期で 1 例として集計。

3.1. 使用成績調査

有効性解析対象 4,243 例のうち、有効性評価⁴⁾で「有効」と判定された症例の割合⁵⁾は 80.7% (3,424 例/4,243 例) であった。

患者背景別の有効割合は表 8 のとおりであり、服用量、服薬期間の増加に伴い、有効割合が高くなった。これらの結果から、一定の有効性は確認できたと考えた。

表 8 患者背景別の有効割合

要因項目	層別区分	症例数	有効症例数	有効割合 (%)
併用薬剤の使用状況	なし	2,955	2,414	81.7
	あり	1,275	1,002	78.6
	不明	13	8	61.5
服用量 (錠)	0 < ≤ 30	1,992	1,517	76.2
	30 < ≤ 60	695	568	81.7
	60 < ≤ 90	1,413	1,205	85.3
	90 <	142	133	93.7
	不明	1	1	100.0
総服用期間 (日) ⁶⁾	0 < ≤ 30	1,790	1,375	76.8
	30 < ≤ 60	806	634	78.7
	60 < ≤ 90	1,388	1,185	85.4
	90 <	258	229	88.8
	不明	1	1	100.0

3.2. 長期使用における有効性 (特定使用成績調査)

特定使用成績調査として、使用成績調査の有効性解析対象症例のうち、3 カ月 (90 日) 以上の使用例を抽出し、長期使用における有効性を確認した。有効性解析対象 1,441 例のうち、有効性評価で「有効」と判定された症例の割合は 86.6% (1,248/1,441 例) であった。

特定使用成績調査及び承認時までの試験との有効割合の比較は表 9 のとおりであった。承認時までの試験では、月経 3 周期までの周期毎の有効性評価を行っているため、特定使用成績調査の有効性解析対象 1,441 例のうち、服用 3 カ月分のアンケート時点で服用期間が 61~90 日間までの症例 (1,321 例) を抽出した。有効割合の経過について承認時までの試験と同様の傾向が示唆され、一定の有効性は確認できたと考えた。

表 9 特定使用成績調査及び承認時までの試験との有効割合の比較

調査・試験	判定時期	症例数	有効症例数	有効割合 (%)
特定使用成績調査	服用 1 カ月分	1,321	822	62.2
	服用 2 カ月分	1,321	1,068	80.9
	服用 3 カ月分	1,321	1,148	86.9
承認時までの試験 ⁷⁾	月経 1 周期	67	43	64.2
	月経 2 周期	67	54	80.6
	月経 3 周期	67	61	91.0

⁴⁾ 月経前症候群の諸症状の緩和について、「よく効いた」、「効いた」、「少し効いた」、「変わらない」、「悪くなった」の 5 区分で評価された。

⁵⁾ 「よく効いた」、「効いた」、「少し効いた」の症例の割合。

⁶⁾ 休薬期間も含む。

⁷⁾ 有効性評価は、「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。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」とした。

4. 重大な措置及び研究報告

チェストベリー乾燥エキスを有効成分として含有する製剤は令和4年10月時点でスイス、オーストリア等14カ国において一般用医薬品として承認、販売されている。

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

5. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上