

チェストベリー乾燥エキスリスク評価について

成分・含量	チェストベリー乾燥エキス 40 mg (原生薬換算 180 mg)
薬効分類	生薬
投与経路	経口
販売名(製造販売業者)	プレフェミン
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。
承認年月日	2014年4月3日
製造販売開始日	2014年9月10日
評価を行う理由	2022年4月2日の再審査期間終了見込みに伴い、一般用医薬品としての販売の可否について判断を行うため
製造販売後調査概要 (P.7~第7回安全性定期報告書)	調査期間:2014年4月3日~2021年4月2日 特別調査:5,709症例 副作用:417例544件(7.36%) うち重篤な副作用:乳癌1件 未知の副作用:不正子宮出血 ¹ 19件、下痢 ² 17件、悪心 ² 14件等 一般調査(データロック日:2022年2月8日) 副作用:75例86件 うち重篤な副作用:なし 未知の副作用:月経中間期出血 ¹ 10件、頭痛10件、腹痛7件等 1 MedDRAのバージョン変更に伴い、特別調査においては「不正子宮出血」として報告を集積している事象について、一般調査では「月経中間期出血」とされている。 2 2021年10月に、「吐き気」と「下痢」を使用上の注意に追記
医薬品医療機器法第68条の10第1項に基づき、製造販売業者が報告した副作用の個別症例報告	第7回安全性定期報告書データロック後に、製造販売業者が報告した副作用の個別症例報告 2021年4月3日~2022年1月31日:0件
使用上の注意の改訂の指導	なし

【参考】

本剤と類似の有効成分等を含む医薬品はない。

企業提出資料一覧

要指導医薬品製造販売後安全性調査報告書	p.3
別紙 1 乳癌に対する見解	p.4
表 重篤副作用症例一覧表	p.5
表 未知・非重篤副作用別発現症例一覧表	p.6・p.7
新要指導医薬品に関する安全性定期報告書	p.8～p.29
添付文書	p.30・p.31
チェックシート	p.32・p.33

要指導医薬品製造販売後安全性調査報告書

販売名	プレフェミン	承認番号・年月日	22600APX00214000 2014年4月3日
		有効成分名	チェストベリー乾燥 エキス
製造販売後調査期間	使用成績調査 特定使用成績調査	2014年9月10日～2021年4月2日	
調査施設数	使用成績調査	1,957軒	
	特定使用成績調査	1,053軒	
調査症例数	使用成績調査	5,709例	
	特定使用成績調査	2,054例	
出荷数量	錠		
調査結果の概要	<p>使用成績調査では、安全性解析対象症例の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。特定使用成績調査では、安全性解析対象症例の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。一般調査では、副作用は220例に認められた。なお、総合機構に報告すべき研究報告はなかった。</p>		
副作用種類別発現状況	第7回安全性定期報告書 別紙様式1-2、別紙様式2及び別紙様式3のとおり		
副作用発現症例一覧表	表Ⅰ（製造販売後調査重篤症例） 表Ⅱ（一般調査における未知非重篤症例）のとおり		
調査結果に関する見解と今後の安全対策	<p>目標症例5,000例として発売時から実施していた使用成績調査が当該調査単位期間中で終了となったことから、当該調査単位期間終了日までに使用成績調査を含め、その他の国内すべての情報源から集積された「未知」の副作用について、「使用上の注意」への追記の必要性を検討した。</p> <p>その結果、「悪心」、「下痢」および「腹痛」については、いずれも非重篤であるが、それぞれ31件、26件および18件収集され、このうち、本剤との関連性が高いと考えられる症例が「悪心」および「下痢」各10件、「腹痛」5件集積されたことから、「使用上の注意」に「悪心、下痢、腹痛」を追記する必要があると判断した。（なお、「腹痛」については、総合機構により、集積された症例は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ないため「使用上の注意」に「腹痛」を追記するには根拠不足と判断された。従って、現時点では措置不要と判断し、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していくこととした。）</p> <p>なお、一般調査において報告された「頭痛」10件については、一般使用者からの報告により情報不足の症例が多く、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考えられる症例は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り、本剤との関連性が明確ではないことから、措置不要と判断し、今後も同様の症例の集積に努めることとした。</p> <p>総合機構に報告した重篤の副作用は、「乳癌」の1件であり、本剤の「使用上の注意」に記載のない「未知」の副作用であった。本剤服用後に早期乳癌と診断されているものの、本剤との関連性が明確ではなく、また、現在までの集積が本症例の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不十分なため、措置不要と判断し、今後も同様の症例の集積に努めることとした（詳細は別紙1のとおり）。</p> <p>その他の「未知」の副作用については、本剤継続中に回復している症例や、本剤以外の要因が疑われる症例等、関連性が不明確な症例が多く、本剤との関連性が高いと判断できる症例の集積に乏しいことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を要する事項はないと判断した。</p> <p>なお、今後も引き続き適正な使用のために必要な情報の収集並びに検討を随時行い、必要に応じて安全確保措置を講じていく。</p>		
備考	<p>販売開始日：2014年9月10日 企業名：ゼリア新薬工業株式会社 担当者名：安全管理部</p>		

別紙1

総合機構に報告した副作用は、「乳癌」の1件であり、本剤の「使用上の注意」に記載のない「未知」の副作用であった。

本症例はイライラ、怒りっぽい、乳房の張りなどの月経前症候群の症状に対して、本剤の服用が開始された。開始1ヵ月以内（1箱目服用中）に生理周期の乱れ（正常周期から40日に変化）が発現したものの、本剤の服用は継続し、翌月には生理の周期は正常に戻っている。

本剤服用から約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、病理検査等により浸潤性乳癌と診断されている。検査の結果は、乳癌のステージ：I、病気分類（TNM分類）：T1c、N0、M0。腫瘍の大きさ：視触診2cm、超音波検査1.7cmであった。患者は乳房（右）全摘手術を実施し、ホルモン療法治療を開始の上、経過観察されている。

なお、腫瘍の悪性度（グレード）や腫瘍の増殖（成長）速度、乳癌発症の推定時期等の情報は得られなかった。

一般的には、乳癌の進行は長期的な過程を辿ると言われている。

浸潤性乳癌のサブタイプ全ての平均腫瘍体積倍加時間（腫瘍の体積が2倍になるのにかかる時間）（VDT）は282日（範囲：46-749日）であるとの報告があり [1]、浸潤性乳癌の平均滞在期間は、マンモグラフィから臨床的に検出可能な大きさに増殖（成長）するまでに約1.7年、中央値は約1.3年との報告もある [2]。

さらに、若い女性においては、癌細胞がより活動的で増殖（成長）速度が速い可能性があるが、ある研究では、急激に増殖（成長）する乳癌でさえ、単一の細胞から発見可能な塊に増殖（成長）するまでには何年もかかることが示唆されており、Kopansによる乳癌の増殖（成長）モデルに基づく、発症した非浸潤性乳管癌（DCIS）細胞が触診可能な2cmの浸潤性の塊に成長するには、高悪性度の癌では10年、中悪性度の癌では20年、低悪性度の癌では30年かかる」と報告されている [3]。

また、本症例は本剤服用開始約5ヵ月後に早期乳癌（浸潤性乳癌：ステージI）と診断されているが、患者は本剤服用時点で乳房の張りから乳房の痛みへの症状の変化を認めている。この症状の変化については、既に発症していた乳癌の進行に伴う症状の現れであった可能性も考えられた。

以上より、乳癌発症の推定時期等の見解は得られていないものの、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、乳癌は本剤投与前から既に発症していたものと考えられたが、XXXXXXXXXX報告者（薬剤師）は「本剤との因果関係は考え難いが、あまりにもタイミングがよすぎるので因果関係が分からない」と考えられており、処置医も乳癌に対する本剤の影響については「不明」との見解で、薬剤師およ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評価した。なお、海外においても乳癌の報告例はなく、海外・国内合わせても報告は本症例の1件のみである。また、子宮癌や卵巣癌の報告もない。

従って、本症例については、本剤服用後に早期乳癌と診断されているものの、本剤との関連性が明確ではなく、また、現在までの集積が本症例の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不十分なため、措置不要と判断し、今後も同様の症例の集積に努めることとした。

引用文献:

[1] Förnvik et al. Radiat Prot Dosimetry. 2016; 169(1-4):151-157

[2] Michaelson et al. J Womens Imaging. 2003; 5:11-19

[3] Kopans Daniel B., Breast Imaging. 2006; 3rd Edition, Page 91-92, Lippincott Raven

調査単位期間：
 2014年4月3日～2021年4月2日
 (データロック日：2022年2月8日)

表 I

重篤副作用症例一覧表

副作用の種類		番号	性別	年齢	副作用 発現年月日	転帰	副作用の 区分	報告の種類	識別番号
器官別大分類	基本語又は慣用語								
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)	* 乳癌	1	女	3歳	██████████	回復したが 後遺症あり	副作用	使用成績調査	██████████

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用

MedDRA/J version(24.1)

調査単位期間：
2014年4月3日～2021年4月2日
(データロック日：2022年2月8日)

未知・非重篤副作用別発現症例一覧表

表Ⅱ

番号	副作用の種類		性別	年齢	副作用 発現年月日	転帰	報告の種類
	基本用語	MedDRAコード					
1	嘔吐	10047700	女	20歳代	2014/11	回復	自発報告
2	背部痛	10003988	女	20歳代	2014/11	不明	自発報告
2	下腹部痛	10000084	女	20歳代	2014/11	不明	自発報告
3	腹部不快感	10000059	女	40歳代	不明	不明	自発報告
4	月経中間期出血	10022559	女	21歳	2014/12/21	不明	自発報告
5	浮動性めまい	10013573	女	不明	2014/12/08	回復	自発報告
6	月経困難症	10013935	女	40歳代	2015/02	不明	自発報告
7	腹痛	10000081	女	50歳代	2015/02	不明	自発報告
8	月経中間期出血	10022559	女	20歳代	2015/03/01	不明	自発報告
9	脱毛症	10001760	女	30歳代	2015/02	不明	自発報告
10	頭痛	10019211	女	20歳代	2015/03	不明	自発報告
11	腹痛	10000081	女	21歳	2014/12/01	回復	自発報告
12	頭痛	10019211	女	31歳	2014/12/04	回復	自発報告
13	月経困難症	10013935	女	30歳代	不明	不明	自発報告
14	発熱	10037660	女	30歳代	2015/05/25	回復	自発報告
15	月経困難症	10013935	女	不明	不明	不明	自発報告
16	頭痛	10019211	女	30歳代	2015/06/07	不明	自発報告
17	上腹部痛	10000087	女	30歳代	2015/06/16	不明	自発報告
18	異常感	10016322	女	30歳代	2015/06/29	回復	自発報告
19	頭痛	10019211	女	不明	2015/07	不明	自発報告
20	口腔そう痒症	10052894	女	不明	不明	不明	自発報告
21	月経中間期出血	10022559	女	20歳代	2015/08	回復	自発報告
22	子宮痛	10046809	女	30歳代	2015/06/16	回復	自発報告
23	乳房腫脹	10006312	女	30歳代	2015/08	不明	自発報告
24	動悸	10033557	女	30歳代	不明	不明	自発報告
24	呼吸困難	10013968	女	30歳代	不明	不明	自発報告
25	末梢性浮腫	10030124	女	20歳代	2015/09/01	不明	自発報告
26	腹痛	10000081	女	30歳代	不明	不明	自発報告
27	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2015/09	不明	自発報告
28	月経中間期出血	10022559	女	不明	2015/10/05	回復	自発報告
29	月経中間期出血	10022559	女	41歳	2015/09/30	不明	自発報告
30	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	不明	回復	自発報告
31	抑うつ気分	10012374	女	30歳代	2015/10	不明	自発報告
32	便秘	10010774	女	20歳代	2015	不明	自発報告
33	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2015/11/03	不明	自発報告
34	頭痛	10019211	女	20歳代	2015/12/04	不明	自発報告
35	下腹部痛	10000084	女	30歳代	2016/01/09	回復	自発報告
36	上腹部痛	10000087	女	30歳代	2016/03/10	不明	自発報告
37	下腹部痛	10000084	女	30歳代	不明	回復	自発報告
37	頭痛	10019211	女	30歳代	不明	回復	自発報告
38	振戦	10044565	女	不明	2016/07	不明	自発報告
39	異常感	10016322	女	40歳代	2016/07	不明	自発報告
40	乳房痛	10006298	女	40歳代	2017/02	不明	自発報告
41	乳房腫脹	10006312	女	40歳代	2017/02	不明	自発報告
42	ざ瘡	10000496	女	20歳代	不明	回復	自発報告
43	頭痛	10019211	女	不明	2017/05	不明	自発報告
44	乳汁漏出症	10017600	女	30歳代	2017/07	不明	自発報告

未知・非重篤副作用別発現症例一覧表

表Ⅱ

番号	副作用の種類		性別	年齢	副作用 発現年月日	転帰	報告の種類
	基本用語	MedDRAコード					
45	乳房腫脹	10006312	女	30歳代	2017/10	不明	自発報告
46	上腹部痛	10000087	女	20歳代	2017/11	不明	自発報告
47	腹痛	10000081	女	30歳代	不明	不明	自発報告
48	月経困難症	10013935	女	不明	不明	不明	自発報告
49	脱毛症	10001760	女	30歳代	2018/08	軽快	自発報告
50	腹部不快感	10000059	女	不明	不明	回復	自発報告
51	上腹部痛	10000087	女	3歳	2018/07/28	回復	自発報告
52	倦怠感	10025482	女	不明	2019/02/14	不明	自発報告
53	傾眠	10041349	女	30歳代	不明	不明	自発報告
54	腹部不快感	10000059	女	4歳	不明	不明	自発報告
55	腹痛	10000081	女	不明	不明	不明	自発報告
56	ざ瘡	10000496	女	不明	不明	軽快	自発報告
57	倦怠感	10025482	女	不明	2019/07/18	軽快	自発報告
57	腹痛	10000081	女	不明	2019/07/18	軽快	自発報告
58	浮動性めまい	10013573	女	不明	不明	不明	自発報告
58	不快感	10013082	女	不明	不明	不明	自発報告
59	傾眠	10041349	女	不明	不明	不明	自発報告
60	下腹部痛	10000084	女	4歳	不明	回復	自発報告
61	食欲減退	10061428	女	不明	不明	不明	自発報告
61	浮動性めまい	10013573	女	不明	不明	不明	自発報告
61	腹痛	10000081	女	不明	不明	不明	自発報告
62	浮動性めまい	10013573	女	40歳代	2019/11/04	回復	自発報告
63	月経中間期出血	10022559	女	40歳代	2019/11/07	不明	自発報告
64	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2019/12/05	不明	自発報告
65	傾眠	10041349	女	20歳代	2020/03/09	回復	自発報告
65	異常感	10016322	女	20歳代	2020/03/18	回復	自発報告
66	体重増加	10047899	女	20歳代	2020/04	不明	自発報告
67	腠分泌物	10046901	女	30歳代	2020/05	不明	自発報告
68	錯感覚	10033775	女	不明	2020/06/09	不明	自発報告
68	末梢性浮腫	10030124	女	不明	2020/06/14	不明	自発報告
69	乳房痛	10006298	女	不明	不明	不明	自発報告
70	頭痛	10019211	女	40歳代	2020/07/29	不明	自発報告
71	傾眠	10041349	女	2歳	不明	不明	自発報告
72	浮動性めまい	10013573	女	4歳	2020/10/13	不明	自発報告
73	無感情	10002942	女	30歳代	2020/11	不明	自発報告
73	倦怠感	10025482	女	30歳代	2020/11	不明	自発報告
74	頭痛	10019211	女	30歳代	2020/12	軽快	自発報告
75	頭痛	10019211	女	50歳代	2021/03/15	回復	自発報告
75	腹部膨満	10000060	女	50歳代	2021/03/15	回復	自発報告

調査単位期間：2014年04月03日～2021年04月02日（データロック日：2022年02月08日）

副作用の用語は、MedDRA/J version(24.1)を使用。

新要指導医薬品に関する安全性定期報告書

医薬品の名称	販売名	プレフェミン	承認番号	22600APX00214000
			承認年月日	2014年4月3日
	一般的名称	チェストベリー乾燥エキス	薬効分類	87510
			国際誕生日	1999年4月28日
調査対象の効能又は効果	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、気分変動			
調査対象の用法及び用量	成人女性（18歳以上）1回1錠、1日1回服用する。			
再審査期間	8年	指定日	—	
調査単位期間	2020年4月3日～ 2021年4月2日	報告回数	第7回	
出荷数量	[redacted]錠 原体：[redacted]kg （原生薬換算：[redacted]kg）	含量及び剤形	1錠中、チェストベリー乾燥エキス40mg（原生薬換算180mg）を含む錠剤	
調査実施状況	別紙様式1のとおり			
調査結果の概要	別紙1のとおり			
副作用等の発現状況	別紙様式1-2、別紙様式2及び別紙様式3のとおり			
副作用等の発現症例一覧	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している。			
適正使用等確保措置	当該調査単位期間内に適正使用等確保措置は講じなかった。			
その他の適正使用情報	特になし			
調査結果を踏まえた今後の安全対策	別紙2のとおり			
備考	販売開始日：2014年9月10日 調査報告の担当者：安全管理部 [redacted] 連絡先： [redacted]			

上記により安全性定期報告を行います。

2021年5月28日

住所：東京都中央区日本橋小舟町10-11

氏名：ゼリア新薬工業株式会社

代表取締役社長 伊部 充弘

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

製造販売後調査等の実施状況の概要

使用成績調査	実施の状況（調査施設数、調査症例数等）及び今後の調査における対応案	<p>1. 調査の目的 次の事項を把握することを目的とする。 (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たと考えられる要因</p> <p>2. 調査予定症例数：5,000 症例</p> <p>3. 調査対象者：1 ヶ月以上の服用例</p> <p>4. 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</p> <p>5. 調査の実施予定期間：製造販売承認後 8 年間 なお、販売開始から 1 年間に特に重点期間とし、1,000 例を目標に調査を実施する。</p> <p>6. 使用成績調査にて、以下の者に服用された場合、安全性を確認する。 (1) 服用期間中に妊娠が発覚した場合 (2) 腎機能障害を有する者に服用された場合 (3) 肝機能障害を有する者に服用された場合</p> <p>7. 実施の状況 調査開始日から第7回の調査期間の終了日まで、5,709例を収集した。</p>		
特定使用成績調査		実施の有無	収集症例数	実施の状況及び今後の調査における対応案
	小児に対する調査	無	—	実施しない。
	高齢者に対する調査	無	—	実施しない。
	妊産婦に対する調査	無	—	実施しない。
	腎機能障害を有する患者に対する調査	無	—	実施しない。
	肝機能障害を有する患者に対する調査	無	—	実施しない。
長期使用に関する調査	有	2,054 例	<p>1. 調査の目的 長期服用における安全性および有効性について確認する。</p> <p>2. 調査予定症例数：300 症例</p> <p>3. 調査対象者：3 ヶ月以上の服用例（使用成績調査より抽出）</p> <p>4. 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</p> <p>5. 調査の実施予定期間：製造販売承認後 8 年間</p> <p>6. 実施の状況 調査開始日から第 7 回の調査期間の終了日まで、2,054 例を収集した。</p>	
その他の特定使用成績調査	無	—	実施しない。	
製造販売後臨床試験	実施の状況（試験施設数、試験症例数等）及び今後の試験における対応案	無	—	実施しない。

調査結果の概要

1. 承認時までの副作用・感染症の発現状況

承認時までの副作用の発現状況は、「第 III 相臨床試験（非盲検試験）」の試験結果をもとに、別紙様式 1-2 に示した。承認時までの安全性解析対象症例 69 例のうち、副作用は 1 例に認められ、副作用の発現割合は 1.45%であった。副作用の種類は、「アレルギー性皮膚炎」の 1 例であった。

2. 使用成績調査について

2.1. 症例の構成

使用成績調査の開始日（2014 年 9 月 10 日）から第 7 回安全性定期報告調査単位期間の終了日までにおけるアンケート用紙回収症例は、5,709 例であった。

安全性解析対象症例は、アンケート用紙回収症例の 5,709 例から、契約違反症例の 10 例、未契約症例の 1 例、重複症例の 15 例及び本剤未服用症例の 16 例を除く、5,667 例とした。また、有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例の 5,667 例から、適応外使用症例の 6 例、有効性不明・未記載症例の 1 例及び 2 箱目以降からエントリーした症例の 854 例を除く、4,806 例とした（図 1）。

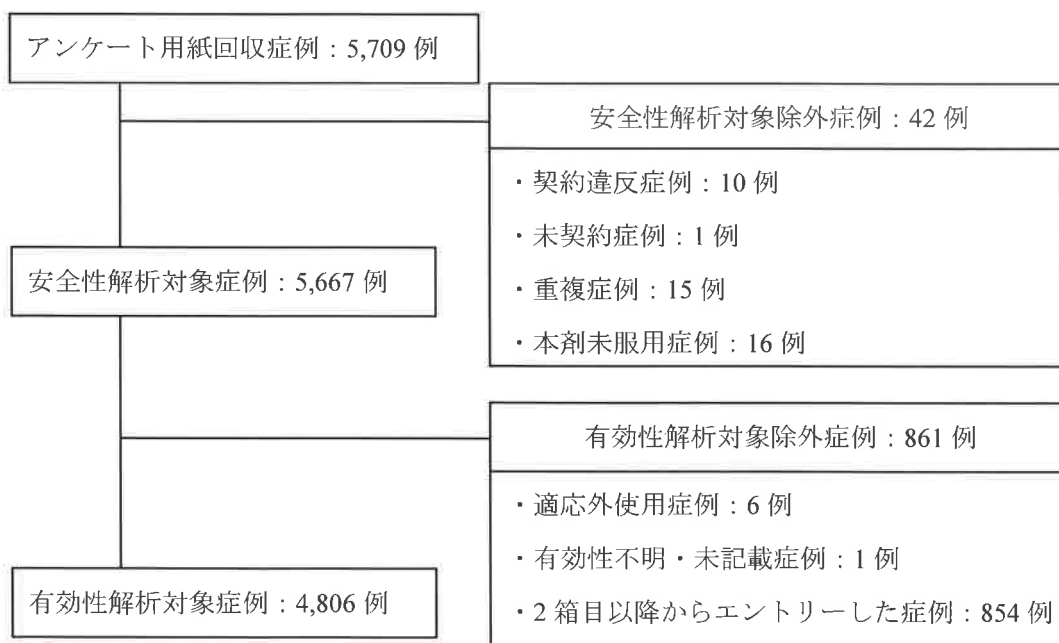


図 1 症例構成

2.2. 安全性について

2.2.1. 副作用・感染症の発現状況

1) 副作用・感染症の発現状況

安全性解析対象症例の 5,667 例のうち、副作用は 417 例認められ、副作用の発現割合は 7.36%であった（別紙様式 2：使用成績調査参照）。主な副作用の種類は、「月経遅延」65

例 (1.15%)、「月経障害」58例 (1.02%)、「頻発月経」41例 (0.72%)、「月経過多」29例 (0.51%) 及び「そう痒症」28例 (0.49%) であった。いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であった。なお、「月経障害」において、転帰が「未回復」の症例が1例あったが、本症例はその後来店がないため「未回復」ではあるが調査終了とした症例である。それ以外の事象の転帰については「不明」なものを除き、いずれも「軽快」または「回復」が認められた。

本剤の「使用上の注意」から予測できない「未知」で「非重篤」な副作用のうち、転帰が「未回復」の症例は、「浮動性めまい」の1例のみであった。本剤中止後症状は軽減したものの、軽いめまいが続いているとのことから「未回復」とした症例であったが、医療機関への受診は要しておらず、軽微なものであった。それ以外の事象の転帰については「不明」を除き、いずれも「軽快」または「回復」が認められた。

「重篤」な副作用としては、本剤の「使用上の注意」から予測できない「未知」の副作用である「乳癌」1例 (0.02%) のみが認められたが、本剤との関連性は不明確であった。

2) 発現時期別の副作用・感染症発現状況

服用開始から副作用発現までの発現時期別の状況一覧表(累積)を表1に示した。発現時期別の副作用発現割合は、服用開始後1ヵ月以内の「0< ≤30」で307例 (5.42%)、服用開始後1~2ヵ月の「30< ≤60」で79例 (2.31%)、服用開始後2~3ヵ月の「60< ≤90」で33例 (1.41%)、服用開始後3ヵ月超の「90<」で11例 (1.82%) であり、3ヵ月までの期間では服用開始後1ヵ月以内が最も高かった。主な副作用の種類は、服用開始後1ヵ月以内の期間では「月経遅延」36例 (0.64%)、「月経障害」31例 (0.55%) 及び「そう痒症」24例 (0.42%)、服用開始後1~2ヵ月の期間では「月経遅延」21例 (0.61%)、「月経障害」17例 (0.50%) 及び「頻発月経」10例 (0.29%)、服用開始後2~3ヵ月の期間では「月経障害」8例 (0.34%)、「月経遅延」7例 (0.30%) 及び「頻発月経」6例 (0.26%) であり、長期服用に相当する服用開始後3ヵ月超の期間では「月経過多」2例 (0.33%)、「月経障害」2例 (0.33%) 及び「頻発月経」2例 (0.33%) であった。

表1. 使用成績調査における発現時期別の副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	発現時期 (日)					計
	0 < ≤ 30	30 < ≤ 60	60 < ≤ 90	90 <	不明	
安全性解析対象症例数	5,664	3,416	2,345	605	3	5,667
副作用等の発現症例数	307	79	33	11	0	417
副作用等の発現割合	5.42%	2.31%	1.41%	1.82%	-	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 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	-	-	1 (0.04%)	-	-	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 (0.17%)	-	1 (0.02%)
* 乳腺癌	-	-	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 食欲不振	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
精神障害	16 (0.28%)	4 (0.12%)	2 (0.09%)	-	-	22 (0.39%)
不安	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
抑うつ気分 ⁽¹⁾	4 (0.07%)	-	-	-	-	4 (0.07%)
* うつ病	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 易刺激性	-	-	1 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
* 易刺激性 ⁽¹⁾	8 (0.14%)	1 (0.03%)	-	-	-	9 (0.16%)
* リビドー減退	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症 ⁽¹⁾	-	-	1 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
気分動揺	3 (0.05%)	2 (0.06%)	-	-	-	5 (0.09%)
神経系障害	43 (0.76%)	3 (0.09%)	-	1 (0.17%)	-	47 (0.83%)
* 注意力障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	5 (0.09%)	1 (0.03%)	-	-	-	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 頭痛	7 (0.12%)	-	-	-	-	7 (0.12%)
頭痛 ⁽¹⁾	7 (0.12%)	1 (0.03%)	-	-	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.02%)	-	-	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 傾眠	10 (0.18%)	1 (0.03%)	-	-	-	11 (0.19%)
傾眠 ⁽¹⁾	12 (0.21%)	-	-	-	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
眼障害	2 (0.04%)	1 (0.03%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
血管障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* ぼてり	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
胃腸障害	68 (1.20%)	7 (0.20%)	3 (0.13%)	-	-	78 (1.38%)
* 腹部不快感	3 (0.05%)	-	1 (0.04%)	-	-	4 (0.07%)
腹部不快感 ⁽¹⁾	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
腹部膨満 ⁽¹⁾	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	7 (0.12%)	3 (0.09%)	1 (0.04%)	-	-	11 (0.19%)
腹痛 ⁽¹⁾	2 (0.04%)	1 (0.03%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
下腹部痛 ⁽¹⁾	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	2 (0.04%)	1 (0.03%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 便秘	11 (0.19%)	1 (0.03%)	-	-	-	12 (0.21%)
便秘 ⁽¹⁾	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 下痢	16 (0.28%)	1 (0.03%)	-	-	-	17 (0.30%)
下痢 ⁽¹⁾	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 消化不良	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 悪心	13 (0.23%)	1 (0.03%)	-	-	-	14 (0.25%)
悪心 ⁽¹⁾	2 (0.04%)	1 (0.03%)	1 (0.04%)	-	-	4 (0.07%)
* 口内炎	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)

時 期	発現時期 (日)					計
	0 < ≤ 30	30 < ≤ 60	60 < ≤ 90	90 <	不明	
安全性解析対象症例数	5,664	3,416	2,345	605	3	5,667
副作用等の発現症例数	307	79	33	11	0	417
副作用等の発現割合	5.42%	2.31%	1.41%	1.82%	-	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	47 (0.83%)	7 (0.20%)	1 (0.04%)	3 (0.50%)	-	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* ざ瘡 ^(注)	2 (0.04%)	2 (0.06%)	-	-	-	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	1 (0.02%)	1 (0.03%)	-	-	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 ^(注)	4 (0.07%)	1 (0.03%)	-	-	-	5 (0.09%)
紅斑	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 多汗症	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	24 (0.42%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	1 (0.17%)	-	28 (0.49%)
発疹	17 (0.30%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	1 (0.17%)	-	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	-	-	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.09%)	-	-	-	-	5 (0.09%)
背部痛	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 顎痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 ^(注)	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	147 (2.60%)	62 (1.81%)	24 (1.02%)	7 (1.16%)	-	237 (4.18%)
* 乳房腫痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 乳房痛 ^(注)	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	4 (0.07%)	-	-	-	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 ^(注)	8 (0.14%)	-	-	-	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	5 (0.09%)	3 (0.09%)	1 (0.04%)	-	-	9 (0.16%)
月経過多	19 (0.34%)	7 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.33%)	-	29 (0.51%)
月経障害	31 (0.55%)	17 (0.50%)	8 (0.34%)	2 (0.33%)	-	58 (1.02%)
月経遅延	36 (0.64%)	21 (0.61%)	7 (0.30%)	1 (0.17%)	-	65 (1.15%)
不規則月経	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	15 (0.26%)	3 (0.09%)	1 (0.04%)	-	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 排卵期痛	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
頻発月経	23 (0.41%)	10 (0.29%)	6 (0.26%)	2 (0.33%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
月経前症候群 ^(注)	4 (0.07%)	-	1 (0.04%)	-	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 膣分泌物	4 (0.07%)	1 (0.03%)	-	-	-	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (0.32%)	2 (0.06%)	2 (0.09%)	-	-	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	5 (0.09%)	-	-	-	-	5 (0.09%)
倦怠感 ^(注)	4 (0.07%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	-	-	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
浮腫 ^(注)	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	1 (0.02%)	-	1 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 ^(注)	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	3 (0.05%)	1 (0.03%)	-	-	-	4 (0.07%)
* 体重増加	3 (0.05%)	1 (0.03%)	-	-	-	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

2.2.2. 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の副作用発現割合は、表 2 の通りであった。統計学的解析は χ^2 検定または 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、「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「総服用期間（日）（休薬期間を含む）」において、副作用発現割合に有意な差が認められた。

表2. 患者背景別副作用発現症例率（使用成績調査）

要因項目	層別区分	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	検定 (1) Fisherの直接確率法 (2) χ^2 検定
安全性解析対象症例		5,667	417	(7.36)	
年齢 (歳)	0 ≤ <18	3	0	(0.00)	(2) p=0.8530 N.S.
	18 ≤ <65	5,662	417	(7.36)	
	65 ≤	1	0	(0.00)	
	不明・未記載	1	0	(0.00)	
年齢 (10歳毎)	0 ≤ <10	0	0	-	(2) p=0.1294 N.S.
	10 ≤ <20	93	2	(2.15)	
	20 ≤ <30	1,792	122	(6.81)	
	30 ≤ <40	2,243	161	(7.18)	
	40 ≤ <50	1,439	123	(8.55)	
	50 ≤ <60	95	9	(9.47)	
	60 ≤	4	0	(0.00)	
	不明・未記載	1	0	(0.00)	
妊娠の有無	なし	5,658	417	(7.37)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	9	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
アレルギー歴	なし	4,854	318	(6.55)	(1) p<0.0001 ***
	あり	700	91	(13.00)	
	不明・未記載	113	8	(7.08)	
合併症	なし	4,957	339	(6.84)	(1) p<0.0001 ***
	あり	597	73	(12.23)	
	不明・未記載	113	5	(4.42)	
合併症 (腎疾患)	なし	5,548	412	(7.43)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	6	0	(0.00)	
	不明・未記載	113	5	(4.42)	
合併症 (肝疾患)	なし	5,549	412	(7.42)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	5	0	(0.00)	
	不明・未記載	113	5	(4.42)	
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	4,676	314	(6.72)	(1) p<0.0001 ***
	あり	879	98	(11.15)	
	不明・未記載	112	5	(4.46)	
併用薬剤の使用状況	なし	3,978	244	(6.13)	(1) p<0.0001 ***
	あり	1,672	171	(10.23)	
	不明・未記載	17	2	(11.76)	
総服用量 (錠)	0 < ≤30	2,462	210	(8.53)	(2) p=0.0911 N.S.
	30 < ≤60	985	65	(6.60)	
	60 < ≤90	1,777	121	(6.81)	
	90 < ≤120	149	10	(6.71)	
	120 < ≤150	71	3	(4.23)	
	150 < ≤180	57	3	(5.26)	
	180 < ≤210	18	1	(5.56)	
	210 < ≤240	23	0	(0.00)	
	240 < ≤270	16	1	(6.25)	
	270 < ≤300	27	0	(0.00)	
	300 < ≤330	9	2	(22.22)	
	330 < ≤360	37	0	(0.00)	
	360 <	33	1	(3.03)	
	不明	3	0	(0.00)	
	総服用期間 (日) (休業期間も含む)	0 < ≤30	2,248	188	
30 < ≤60		1,071	73	(6.82)	
60 < ≤90		1,740	114	(6.55)	
90 < ≤120		221	24	(10.86)	
120 < ≤150		77	5	(6.49)	
150 < ≤180		61	1	(1.64)	
180 < ≤210		23	4	(17.39)	
210 < ≤240		30	0	(0.00)	
240 < ≤270		19	2	(10.53)	
270 < ≤300		25	0	(0.00)	
300 < ≤330		13	3	(23.08)	
330 < ≤360		47	0	(0.00)	
360 <		89	3	(3.37)	
不明		3	0	(0.00)	

N.S. : 有意差なし

「アレルギー歴」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 13.00% (91 例/700 例) であり、「なし」群の 6.55% (318 例/4,854 例) と比べて有意に高かった (p<0.001)。「合併症」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 12.23% (73 例/597 例) であり、「なし」群の 6.84% (339 例/4,957 例) と比べて有意に高かった (p<0.001)。「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 11.15% (98 例/879 例)

であり、「なし」群の 6.72% (314 例/4,676 例) と比べて有意に高かった ($p<0.001$)。「併用薬剤の使用状況」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 10.23% (171 例/1,672 例) であり、「なし」群の 6.13% (244 例/3,978 例) と比べて有意に高かった ($p<0.001$)。「総服用期間 (日) (休薬期間を含む)」の区分別の副作用発現割合では、有意な差が認められ ($p<0.01$)、3 ヶ月までの期間では「 $0 < \leq 30$ (1 ヶ月以内)」の副作用発現割合が 8.36% (188 例/2,248 例) と最も高く、「 $30 < \leq 60$ (1~2 ヶ月間)」及び「 $60 < \leq 90$ (2~3 ヶ月間)」の副作用発現割合は、それぞれ 6.82% (73 例/1,071 例) 及び 6.55% (114 例/1,740 例) であった。長期服用に相当する 3 ヶ月超の服用期間区分においては、症例数が少なく発現割合の変動が大きかったが、3 ヶ月超の集団全体の副作用発現割合は 6.94% (42 例/605 例) であった。

2.2.3. 特定の背景を有する患者

特定の背景を有する患者における副作用発現状況は、表 2 の通りであった。

(1) 妊婦

本調査における、「妊娠」の症例は 9 例あったが、副作用の発現はなかった。

(2) 腎機能障害を有する者

本調査における、「腎疾患」の症例は 6 例あったが、副作用の発現はなかった。

(3) 肝機能障害を有する者

本調査における、「肝疾患」の症例は 5 例あったが、副作用の発現はなかった。

(4) 小児

本調査における、「15 歳未満」の症例はなかった。

(5) 高齢者

本調査における、「65 歳以上」の症例は 1 例あったが、副作用の発現はなかった。

2.3. 有効性について

2.3.1. 有効率

有効性解析対象症例の 4,806 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、78.40% (3,768 例/4,806 例) であった (表 3)。

2.3.2. 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 3 の通りであった。統計学的解析は χ^2 検定または 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 (10 歳毎)」、「併用薬剤の使用状況」の有無、「総服用期間 (日) (休薬期間を含む)」及び「総服用量 (錠)」において、有効率に有意な差が認められた。

表3. 患者背景別有効症例率（使用成績調査）

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		4,806	3,768	1,038	(78.40)	
年齢 (歳)	18 ≤ < 65	4,806	3,768	1,038	(78.40)	-
	65 ≤	0	0	0	-	
	不明・未記載	0	0	0	-	
年齢 (10歳毎)	18 ≤ < 20	77	68	9	(88.31)	(2) p=0.0495 *
	20 ≤ < 30	1,576	1,233	343	(78.24)	
	30 ≤ < 40	1,897	1,503	394	(79.23)	
	40 ≤ < 50	1,176	909	267	(77.30)	
	50 ≤ < 60	79	54	25	(68.35)	
	60 ≤	1	1	0	(100.00)	
	不明・未記載	0	0	0	-	
妊娠の有無	なし	4,798	3,761	1,037	(78.39)	(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	4,181	3,295	886	(78.81)	(1) p=0.0779 N.S.
	あり	590	446	144	(75.59)	
	不明・未記載	35	27	8	(77.14)	
合併症	なし	4,277	3,361	916	(78.58)	(1) p=0.2305 N.S.
	あり	505	385	120	(76.24)	
	不明・未記載	24	22	2	(91.67)	
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	4,063	3,182	881	(78.32)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	720	564	156	(78.33)	
	不明・未記載	23	22	1	(95.65)	
併用薬剤の使用状況	なし	3,362	2,668	694	(79.36)	(1) p=0.0192 *
	あり	1,429	1,090	339	(76.28)	
	不明・未記載	15	10	5	(66.67)	
総服用量 (錠)	0 < ≤ 30	2,484	1,811	673	(72.91)	(2) p<0.0001 ***
	30 < ≤ 60	715	585	130	(81.82)	
	60 < ≤ 90	1,463	1,237	226	(84.55)	
	90 < ≤ 120	67	60	7	(89.55)	
	120 < ≤ 150	23	22	1	(95.65)	
	150 < ≤ 180	15	15	0	(100.00)	
	180 < ≤ 210	7	7	0	(100.00)	
	210 < ≤ 240	5	5	0	(100.00)	
	240 < ≤ 270	4	4	0	(100.00)	
	270 < ≤ 300	3	3	0	(100.00)	
	300 < ≤ 330	5	5	0	(100.00)	
	330 < ≤ 360	13	12	1	(92.31)	
	360 <	1	1	0	(100.00)	
	不明	1	1	0	(100.00)	
	総服用期間 (日) (休業期間も含む)	0 < ≤ 30	2,266	1,662	604	
30 < ≤ 60		841	657	184	(78.12)	
60 < ≤ 90		1,434	1,214	220	(84.66)	
90 < ≤ 120		129	112	17	(86.82)	
120 < ≤ 150		30	27	3	(90.00)	
150 < ≤ 180		16	15	1	(93.75)	
180 < ≤ 210		10	10	0	(100.00)	
210 < ≤ 240		8	8	0	(100.00)	
240 < ≤ 270		8	7	1	(87.50)	
270 < ≤ 300		8	8	0	(100.00)	
300 < ≤ 330		8	6	2	(75.00)	
330 < ≤ 360		15	14	1	(93.33)	
360 <		32	27	5	(84.38)	
不明		1	1	0	(100.00)	

N.S. : 有意差なし

「年齢 (10 歳毎)」の区分別の有効率では有意な差が認められ ($p<0.05$)、20 歳以上 50 歳未満の 10 歳毎の年齢区分での有効率は同程度であり、症例数が少ない区分であるが「18 ≤ < 20」及び「50 ≤ < 60」の有効率は、それぞれ 88.31% (68 例/77 例) 及び 68.35% (54 例/79 例) であった。「併用薬剤の使用状況」の有無別では、「あり」群の有効率は、76.28% (1,090 例/1,429 例) であり、「なし」群の 79.36% (2,668 例/3,362 例) と比べて有意に低かった ($p<0.05$)。「総服用期間 (日) (休業期間を含む)」の区分別の有効率では有意な差が認められ ($p<0.001$)、3 ヶ月以内の服用期間では、「0 < ≤ 30 (1 ヶ月以内)」の有効率は 73.35% (1,662 例/2,266 例) と低く、「60 < ≤ 90 (2~3 ヶ月間)」の有効率は 84.66% (1,214 例/1,434 例) と高かった。長期服用に相当する 3 ヶ月超の服用期間区分においては、症例数が少なく有効率の変動が大きかったが、3 ヶ月超の集団全体の有効率は 88.64% (234 例/264 例) であった。「総服用量 (錠)」の区分別の有効率では有意な差

が認められ ($p<0.001$)、90錠以内の服用量では「 $0< \leq 30$ (30錠以内)」の有効率は72.91% (1,811例/2,484例)と低く、「 $60< \leq 90$ (61~90錠)」の有効率は84.55% (1,237例/1,463例)と高かった。長期服用に相当する90錠超の服用量区分においては、症例数が少なく有効率の変動が大きかったが、90錠超の集団全体の有効率は93.71% (134例/143例)であった。

3. 特定使用成績調査について

3.1. 症例の構成

安全性解析対象症例は、使用成績調査の安全性解析対象症例の5,667例より、本剤服用期間3ヵ月未満症例又は服用量90錠未満症例3,613例を除く、2,054例とした。また、有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例の2,054例から、適応外使用症例の2例、有効性不明・未記載症例の1例、2箱目以降からエントリーした症例の533例及び有効性解析用服用期間3ヵ月未満症例又は有効性解析用服用量90錠未満症例の30例を除く、1,488例とした(図2)。

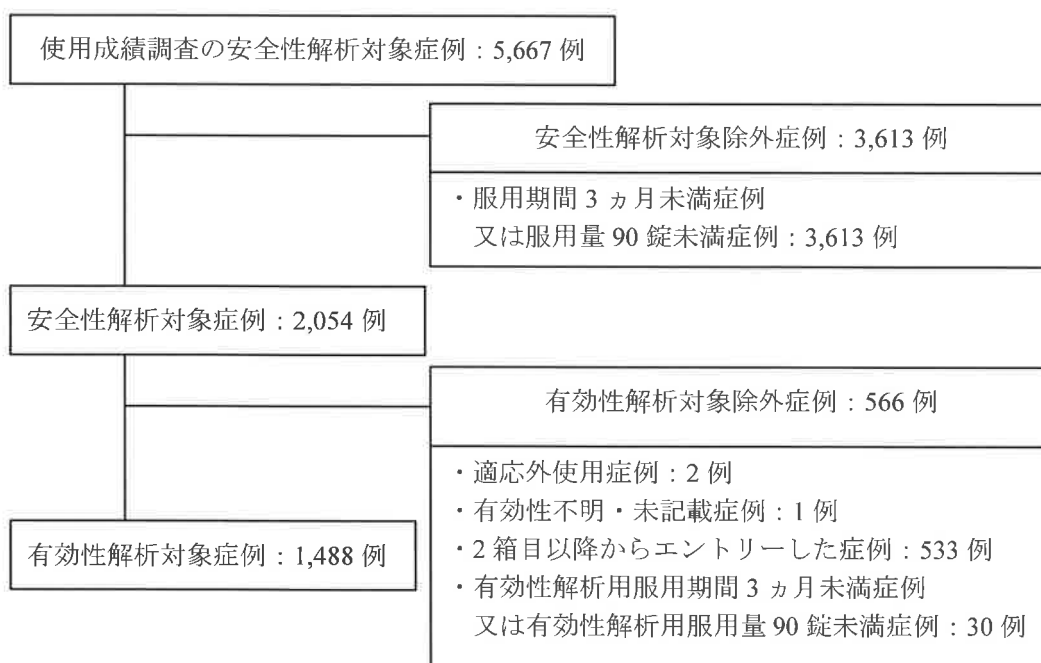


図2 症例構成

3.2. 安全性について

3.2.1. 副作用・感染症の発現状況

1) 副作用・感染症の発現状況

安全性解析対象症例の2,054例のうち、副作用は126例認められ、副作用の発現割合は6.13%であった(別紙様式2：特定使用成績調査参照)。主な副作用の種類は、「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。

「重篤」な副作用として「乳癌」1例(0.05%)が認められた。本剤の「使用上の注意」からは予測できない「未知」の副作用であったが、本剤との関連性は不明確であった。

2) 発現時期別の副作用・感染症発現状況

服用開始から副作用発現までの発現時期別の状況一覧表（累積）を表4に示した。

表4. 特定使用成績調査における発現時期別の副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	発現時期(日)						計
	0 < < 90	90 ≤ < 180	180 ≤ < 270	270 ≤ < 360	360 ≤	不明	
安全性解析対象症例数	2,053	2,053	288	181	126	1	2,054
副作用等の発現症例数	117	7	4	0	1	0	126
副作用等の発現割合	5.70%	0.34%	1.39%	0.00%	0.79%	-	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 (袋胞およびポリープを含む)	-	-	1 (0.35%)	-	-	-	1 (0.05%)
* 乳癌	-	-	1 (0.35%)	-	-	-	1 (0.05%)
精神障害	7 (0.34%)	-	-	-	-	-	7 (0.34%)
* 抑うつ気分	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 不眠症	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 易刺激性	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
易刺激性 ^(注)	4 (0.19%)	-	-	-	-	-	4 (0.19%)
* 中期不眠症	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
気分動揺	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
神経系障害	11 (0.54%)	1 (0.05%)	-	-	-	-	12 (0.58%)
* 注意力障害	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 浮動性めまい	2 (0.10%)	-	-	-	-	-	2 (0.10%)
* 頭痛	2 (0.10%)	-	-	-	-	-	2 (0.10%)
頭痛 ^(注)	2 (0.10%)	-	-	-	-	-	2 (0.10%)
* 感覚鈍麻	-	1 (0.05%)	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 傾眠	2 (0.10%)	-	-	-	-	-	2 (0.10%)
傾眠 ^(注)	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)
血管障害	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* ぼてり	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
胃腸障害	17 (0.83%)	-	-	-	-	-	17 (0.83%)
* 腹部不快感	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 腹部膨満	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 腹痛	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)
* 下腹部痛	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 上腹部痛	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 便秘	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)
* 下痢	4 (0.19%)	-	-	-	-	-	4 (0.19%)
* 胃酸過多	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 悪心	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
悪心 ^(注)	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 嘔吐	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 排便困難	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.39%)	1 (0.05%)	1 (0.35%)	-	1 (0.79%)	-	11 (0.54%)
紅斑	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
そう痒症	8 (0.39%)	1 (0.05%)	-	-	-	-	9 (0.44%)
発疹	2 (0.10%)	-	1 (0.35%)	-	-	-	3 (0.15%)
* 色素沈着障害	-	-	-	-	1 (0.79%)	-	1 (0.05%)
生殖系および乳房障害	79 (3.85%)	6 (0.29%)	2 (0.69%)	-	-	-	87 (4.24%)
* 乳房腫脹	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 月経困難症	4 (0.19%)	-	-	-	-	-	4 (0.19%)
月経過多	9 (0.44%)	1 (0.05%)	1 (0.35%)	-	-	-	11 (0.54%)
月経障害	20 (0.97%)	2 (0.10%)	-	-	-	-	22 (1.07%)
月経遅延	20 (0.97%)	1 (0.05%)	-	-	-	-	21 (1.02%)
* 不正子宮出血	3 (0.15%)	1 (0.05%)	-	-	-	-	4 (0.19%)
* 排卵痛	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
頓発月経	20 (0.97%)	1 (0.05%)	1 (0.35%)	-	-	-	22 (1.07%)
* 月経前症候群	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
月経前症候群 ^(注)	2 (0.10%)	-	-	-	-	-	2 (0.10%)
* 子宮痛	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 陰分泌	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (0.34%)	-	-	-	-	-	7 (0.34%)
* 胸痛	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 倦怠感	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
倦怠感 ^(注)	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)
* 末梢性浮腫	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
* 異物感	1 (0.05%)	-	-	-	-	-	1 (0.05%)
臨床検査	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)
* 体重増加	3 (0.15%)	-	-	-	-	-	3 (0.15%)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

McDRA/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

発現時期別の副作用発現割合は、服用開始後3ヵ月未満の「0 < < 90」で117例(5.70%)、服用開始後3~6ヵ月の「90 ≤ < 180」で7例(0.34%)、服用開始後6~9ヵ月の「180 ≤ < 270」で4例(1.39%)、服用開始後9~12ヵ月の「270 ≤ < 360」で0例(0.00%)、服

服用開始後 12 ヶ月以上の「360≦」で 1 例 (0.79%) であった。服用開始後 3 ヶ月未満の期間の副作用発現割合が最も高く、3 ヶ月超の服用期間では症例数が少なかったが、いずれも低かった。服用開始後 3 ヶ月未満の期間において発現した主な副作用の種類は、「月経障害」20 例 (0.97%)、「月経遅延」20 例 (0.97%) 及び「頻発月経」20 例 (0.97%) であった。

3.2.2. 安全性に影響を与えられ得る要因

安全性解析対象症例における患者背景別の副作用発現割合は、表 5 の通りであった。

表5. 患者背景別副作用発現症例率 (特定使用成績調査)

要因項目	層別区分	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	検定 (1) Fisherの直接確率法 (2) χ^2 検定
安全性解析対象症例					
年齢 (歳)	0 ≦ < 18	0	0	-	(2) p=0.7982 N.S.
	18 ≦ < 65	2,053	126	(6.14)	
	65 ≦	1	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
年齢 (10歳毎)	0 ≦ < 10	0	0	-	(2) p=0.9178 N.S.
	10 ≦ < 20	20	1	(5.00)	
	20 ≦ < 30	562	31	(5.52)	
	30 ≦ < 40	838	53	(6.32)	
	40 ≦ < 50	590	37	(6.27)	
	50 ≦ < 60	42	4	(9.52)	
	60 ≦	2	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
妊娠の有無	なし	2,052	126	(6.14)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	2	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
アレルギー歴	なし	1,744	95	(5.45)	(1) p=0.0015 **
	あり	268	29	(10.82)	
	不明・未記載	42	2	(4.76)	
合併症	なし	1,774	103	(5.81)	(1) p=0.0585 N.S.
	あり	231	21	(9.09)	
	不明・未記載	49	2	(4.08)	
合併症 (腎疾患)	なし	2,004	124	(6.19)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	1	0	(0.00)	
	不明・未記載	49	2	(4.08)	
合併症 (肝疾患)	なし	2,003	124	(6.19)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	2	0	(0.00)	
	不明・未記載	49	2	(4.08)	
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	1,660	87	(5.24)	(1) p=0.0003 ***
	あり	345	37	(10.72)	
	不明・未記載	49	2	(4.08)	
併用薬剤の使用状況	なし	1,316	68	(5.17)	(1) p=0.0163 *
	あり	735	58	(7.89)	
	不明・未記載	3	0	(0.00)	
総服用量 (錠)	90	1,613	105	(6.51)	(2) p=0.3351 N.S.
	90 < ≦ 120	149	10	(6.71)	
	120 < ≦ 150	71	3	(4.23)	
	150 < ≦ 180	57	3	(5.26)	
	180 < ≦ 210	18	1	(5.56)	
	210 < ≦ 240	23	0	(0.00)	
	240 < ≦ 270	16	1	(6.25)	
	270 < ≦ 300	27	0	(0.00)	
	300 < ≦ 330	9	2	(22.22)	
	330 < ≦ 360	37	0	(0.00)	
	360 <	33	1	(3.03)	
	不明	1	0	(0.00)	
	総服用期間 (日) (休薬期間も含む)	90	1,474	88	
90 < ≦ 120		212	21	(9.91)	
120 < ≦ 150		76	4	(5.26)	
150 < ≦ 180		57	1	(1.75)	
180 < ≦ 210		22	4	(18.18)	
210 < ≦ 240		29	0	(0.00)	
240 < ≦ 270		19	2	(10.53)	
270 < ≦ 300		25	0	(0.00)	
300 < ≦ 330		12	3	(25.00)	
330 < ≦ 360		47	0	(0.00)	
360 <		80	3	(3.75)	
不明		1	0	(0.00)	

N.S. : 有意差なし

統計学的解析は χ^2 検定または 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、「アレルギー歴」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「総服用期間（日）（休薬期間を含む）」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」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 10.82%（29 例／268 例）であり、「なし」群の 5.45%（95 例／1,744 例）と比べて有意に高かった（ $p<0.01$ ）。「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 10.72%（37 例／345 例）であり、「なし」群の 5.24%（87 例／1,660 例）と比べて有意に高かった（ $p<0.001$ ）。「併用薬剤の使用状況」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 7.89%（58 例／735 例）であり、「なし」群の 5.17%（68 例／1,316 例）と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。「総服用期間（日）（休薬期間を含む）」の区分別の副作用発現割合では、有意な差が認められ（ $p<0.01$ ）、「90（3 ヶ月）」の副作用発現割合は 5.97%（88 例／1,474 例）であった。3 ヶ月超の服用期間区分においては、副作用発現症例数が少なく、発現割合の変動が大きかったが、3 ヶ月超の集団全体の副作用発現割合は 6.56%（38 例／579 例）であった。

3.3. 有効性について

3.3.1. 有効率

有効性解析対象症例の 1,488 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、85.89%（1,278 例／1,488 例）であった（表 6）。

3.3.2. 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最終時点の患者背景別の有効率は、表 6 の通りであった。統計学的解析は χ^2 検定または 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、有効率に有意な差を認めた要因項目はなかった。

表6. 患者背景別有効症例率（特定使用成績調査）

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		1,488	1,278	210	(85.89)	
年齢 (歳)	18 ≤ < 65	1,488	1,278	210	(85.89)	-
	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=0.7615 N.S.
	20 ≤ < 30	424	368	56	(86.79)	
	30 ≤ < 40	623	538	85	(86.36)	
	40 ≤ < 50	401	337	64	(84.04)	
	50 ≤ < 60	28	24	4	(85.71)	
	60 ≤	0	0	0	-	
妊娠の有無	なし	1,486	1,276	210	(85.87)	(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	1,298	1,122	176	(86.44)	(1) p=0.1421 N.S.
	あり	186	153	33	(82.26)	
	不明・未記載	4	3	1	(75.00)	
合併症	なし	1,325	1,138	187	(85.89)	(1) p=0.9047 N.S.
	あり	160	137	23	(85.63)	
	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	1,256	1,072	184	(85.35)	(1) p=0.2159 N.S.
	あり	228	202	26	(88.60)	
	不明・未記載	4	4	0	(100.00)	
併用薬剤の使用状況	なし	919	795	124	(86.51)	(1) p=0.3992 N.S.
	あり	567	481	86	(84.83)	
	不明・未記載	2	2	0	(100.00)	
総服用量 (錠)	90	1,345	1,144	201	(85.06)	(2) p=0.4117 N.S.
	90 < ≤ 120	67	60	7	(89.55)	
	120 < ≤ 150	23	22	1	(95.65)	
	150 < ≤ 180	15	15	0	(100.00)	
	180 < ≤ 210	7	7	0	(100.00)	
	210 < ≤ 240	5	5	0	(100.00)	
	240 < ≤ 270	4	4	0	(100.00)	
	270 < ≤ 300	3	3	0	(100.00)	
	300 < ≤ 330	5	5	0	(100.00)	
	330 < ≤ 360	13	12	1	(92.31)	
	360 <	1	1	0	(100.00)	
	不明	0	0	0	-	
	総服用期間 (日) (休業期間も含む)	90	1,244	1,061	183	
90 < ≤ 120		124	107	17	(86.29)	
120 < ≤ 150		29	27	2	(93.10)	
150 < ≤ 180		14	13	1	(92.86)	
180 < ≤ 210		9	9	0	(100.00)	
210 < ≤ 240		7	7	0	(100.00)	
240 < ≤ 270		8	7	1	(87.50)	
270 < ≤ 300		8	8	0	(100.00)	
300 < ≤ 330		7	5	2	(71.43)	
330 < ≤ 360		15	14	1	(93.33)	
360 <		23	20	3	(86.96)	
不明		0	0	0	-	

N.S. : 有意差なし

4. 副作用・感染症症例報告・研究報告

当該調査期間内に、医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）に報告した重篤な副作用症例はなかった（別紙様式3参照）。

また、総合機構に報告すべき研究報告及び外国措置報告に該当する情報もなかった。

別紙様式1-2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 第III相臨床試験（非盲検試験）

	承認時迄の状況
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2：使用成績調査

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%)
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%)

別紙様式2：使用成績調査

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)
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	17 (0.30%)
下痢 ^{注)}	1 (0.02%)
* 消化不良	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)
* 悪心	14 (0.25%)
悪心 ^{注)}	4 (0.07%)
* 口内炎	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.05%)
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%)

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)
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%)
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

別紙様式2：特定使用成績調査

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%)
精神障害	11
	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	1 (0.05%)
悪心 ^{注)}	1 (0.05%)
* 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%)

別紙様式2：特定使用成績調査

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)
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

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							再審査期間中の合計	備考
	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		
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	1	
* 乳癌	0	0	1	0	0	0	0	1	
出荷数量 原体 (原生薬換算)	錠 kg	錠 kg	錠 kg	錠 kg	錠 kg	錠 kg	錠 kg		

*: 「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)

調査結果を踏まえた今後の安全対策

当該調査単位期間内に医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用はなかった（別紙様式3参照）。また、総合機構に報告すべき研究報告及び外国措置報告に該当する情報もなかった。

当該調査単位期間内に使用成績調査より収集した非重篤な「未知」の副作用は、「不正子宮出血」の1例1件であった。また、自発報告から収集した非重篤な「未知」の副作用は14例19件であり、主なものは、「悪心」4件、「頭痛」3件、「下痢」2件であった。いずれも転帰が不明な症例を除き、軽快または回復が認められた。

また、目標症例5,000例として発売時から実施していた使用成績調査が当該調査単位期間中で終了となったことから、当該調査単位期間終了日までに使用成績調査を含め、その他の国内すべての情報源から集積された「未知」の副作用について、「使用上の注意」への追記の必要性を検討した。

その結果、「悪心」、「下痢」および「腹痛」については、いずれも非重篤であるが、それぞれ31件、26件および18件収集され、このうち、本剤との関連性が高いと考えられる症例が「悪心」および「下痢」各10件、「腹痛」5件集積されたことから、「使用上の注意」に「悪心、下痢、腹痛」を追記する必要があると判断した。

その他の「未知」の副作用については、本剤継続中に回復している症例や、本剤以外の要因が疑われる症例等、関連性が不明確な症例が多く、本剤との関連性が高いと判断できる症例の集積に乏しいことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を要する事項はないと判断した。

なお、今後も引き続き適正な使用のために必要な情報の収集並びに検討を随時行い、必要に応じて安全確保措置を講じていく。



西洋ハーブ チェストベリー配合

プレフェミン®

月経前症候群治療薬



- 「プレフェミン」は、チェストベリーのエキスを有効成分とした月経前症候群（PMS＝プレ・メンストラル・シンドローム）の不快な症状を緩和する医薬品です。

⚠ 使用上の注意

してはいけないこと



(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください

- (1)授乳中の人。
- (2)本剤又はチェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2. 本剤を服用している間は、次の食品を摂取しないでください

チェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）を含む食品

相談すること



1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1)医師の治療を受けている人。
- (2)薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (3)漢方製剤を服用している人。
- (4)次の診断を受けた人。うつ病
- (5)月経周期に関連なく乳房のはり、しこりがある人。
- (6)月経不順の人。

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
* 消化器	吐き気、下痢
その他	月経異常（生理の周期や経血量の変化等）

3. 1ヵ月程度服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

4. 症状の改善がみられても3ヵ月を超えて続けて服用する場合は、定期的に医師に相談してください

その他の注意

- (1)服用を開始した際に、月経前の諸症状がより強くあらわれる場合がまれにあります。
- (2)妊婦又は妊娠していると思われる人が服用するお薬ではありません。また、妊娠中の安全性については確立されていません。

【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



①乳房がはる

②頭痛がする

③イライラする

④怒りっぽい

⑤気分変調

〔用法・用量〕

次の1回量を服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人女性（18歳以上）	1錠	1回
18歳未満	服用しないでください。	

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1)定められた用法・用量を守って、毎日服用してください。また、月経開始直後から飲み始めた場合、1ヵ月程度で症状の改善を自覚できる可能性が高いです。
- (2)飲み忘れを防止するために、服用しやすい時間を定め、毎日決まった時間に服用してください。
- (3)錠剤の取り出し方
図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。）



〔成分〕 1日量（1錠）中

チェストベリー乾燥エキス 40mg（チェストベリー 180mgに相当） 添加物として、無水ケイ酸、ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、プロピレングリコール及び酸化チタンを含有する。（チェストベリー乾燥エキス40mgには、チェストベリー抽出物20mgと添加物20mgが含まれます。）

〔保管及び取扱い上の注意〕

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります。）
- (4)使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。

本剤のご使用により、変わった症状があらわれるなど、何かお気付きの点がございましたら、お買い求めのお店又は下記までご連絡頂きますようお願い申し上げます。
ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 電話 03-3661-2080
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
受付時間 9:00~17:50（土・日・祝日を除く）



製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社

東京都中央区日本橋小舟町10-11

ホームページ <https://www.zeria.co.jp/>

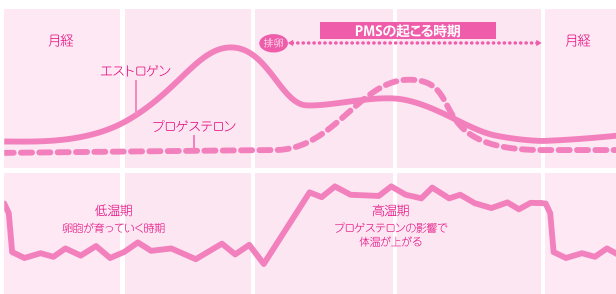
プレフェミンはゼリア新薬工業株式会社の登録商標です。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構 https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html
電話 0120-149-931(フリーダイヤル)



－月経前症候群（PMS＝プレ・メンストラル・シンドローム）って？－



●PMSとは、月経前に始まり、月経が始まるとともなくなる身体的または精神的に不快な様々な症状です。

これらの症状は月経前の黄体期にあらわれることから、女性ホルモン（プロゲステロンやエストロゲンなど）の急激な変動が原因のひとつと考えられています。

－PMSと上手に付き合うには？－

- 不規則な生活、食事、嗜好品、運動、喫煙等の生活習慣の改善によっても、PMSの症状の緩和が期待されます。医薬品のほか、生活習慣の改善をお勧めします。

- 月経前症候群 (PMS) は、「月経開始の3~10日位前から始まる精神的、身体的症状で、月経開始とともに減退ないし消失する」という周期性を特徴とする女性特有の疾患です。
- 「プレフェミン」は、チェストベリーのエキスを有効成分としたPMSの不快感を緩和する医薬品です。

チェックシート

「プレフェミン」を購入される前に、このフローチャートに従って、薬剤師と確認しつつ、この医薬品が使用できることをチェックしてください。

はい・いいえでお答えください (該当するチェック欄に☑を記入してください)。

(1) 身体的又は精神的に不快な下記の症状が1つ以上ありますか？

身体的症状:乳房のはり、頭痛
精神的症状:イライラ、怒りっぽい、気分変動

これらの症状は、身体的及び精神的に不快な次の諸症状とともにあらわれることがあります:乳房の痛み、肌あれ・にきび、下腹部のはり、眠気又は不眠、疲労倦怠感、腰痛、むくみ、下腹部痛、のぼせ、憂うつ、落ち着かない、緊張感等

(2) 上記の症状は月経開始前に始まり、月経開始とともになくなりますか (直近数ヵ月)？

いいえ

症状が月経周期に関連なくみられる場合は他の疾患の可能性がありますので、医療機関を受診してください。

はい

(3) 次のいずれかに当てはまりますか？

- うつ病の診断を受けたことがある。
- 月経周期に関連なく乳房のはり、しこりがある。
- 月経不順である。

はい

他の疾患の可能性がありますので、医療機関を受診してください。

いいえ

(4) 身体的又は精神的な症状が重く、日常生活に著しい支障が生じていますか？

例えば、仕事や学校に行けない、家事などの社会的活動ができない、対人関係が著しく悪くなるなど。

はい

身体的又は精神的症状が特に強い場合は別の疾患の可能性がありますので、医療機関を受診してください。

いいえ

(5) 次のいずれかに当てはまりますか？

- 授乳中である。
- 本剤又はチェストベリー (別名チェストツリー、アグニ) によりアレルギー症状を起こしたことがある。

はい

服用しないでください。

いいえ

(6) 次のいずれかに当てはまりますか？

- 医師の治療を受けている。
- 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある。
- 漢方製剤を服用している。

はい

服用する前に医師又は薬剤師にご相談ください。

いいえ

上記(1)及び(2)の「はい」のチェック欄に☑が、(3)~(6)の「いいえ」のチェック欄に☑が記入されている。

(1)及び(2)のチェック欄に「はい」、(3)~(6)のチェック欄に「いいえ」をチェックされた方は、「プレフェミン」の服用が可能です。薬剤師から説明を受け、「使用者向け情報提供資料」及び「使用上の注意」をよく読んで上でご購入してください。また、本剤を服用している間は、チェストベリー (別名チェストツリー、アグニ) を含む食品を摂取しないでください。



ゼリア新薬
ZERIA

何かご不明な点がございましたら、薬剤師にご相談ください。

- 月経前症候群 (PMS) は、「月経開始の3~10日位前から始まる精神的、身体的症状で、月経開始とともに減退ないし消失する」という周期性を特徴とする女性特有の疾患です。
- 「プレフェミン」は、チェストベリーのエキスを有効成分としたPMSの不快感を緩和する医薬品です。
- 本剤の効果が認められた場合でも、女性特有疾患の発見のために、医療機関（特に産婦人科専門医）への定期的な受診をお勧めします。

チェックシート

「プレフェミン」を継続購入される前に、このフローチャートに従って、薬剤師と確認しつつ、この医薬品が使用できることをチェックしてください。

はい・いいえでお答えください（該当するチェック欄に☑を記入してください）。

(1) 前回の服用中に以下の症状、あるいは他に気になる症状があらわれましたか？

発疹・発赤、かゆみ、吐き気、下痢、月経異常（生理の周期や経血量の変化等）

はい

副作用の可能性がある
ので、医療機関を受診してください。

↓ いいえ

(2) 本剤を1ヵ月程度服用しても症状がよくなりませんか？

(3) 次のいずれかに当てはまりますか？

- うつ病の診断を受けたことがある。
- 月経周期に関連なく乳房のはり、しこりがある。

はい

他の疾患の可能性があり
ますので、医療機関を受診してください。

↓ いいえ

(4) 身体的又は精神的な症状が重く、日常生活に著しい支障が生じていますか？

例えば、仕事や学校に行けない、家事などの社会的活動ができない、対人関係が著しく悪くなるなど。

はい

身体的又は精神的症状が特に強い場合は別の疾患の可能性
がありますので、医療機関を受診してください。

↓ いいえ

(5) 次のいずれかに当てはまりますか？

- 授乳中である。
- 本剤又はチェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）によりアレルギー症状を起こしたことがある。
- チェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）を含む食品を摂取している（本剤を服用している間は、これら食品を摂取しないでください）。

はい

服用しないでください。

↓ いいえ

(6) 次のいずれかに当てはまりますか？

- 医師の治療を受けている。
- 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある。
- 漢方製剤を服用している。

はい

服用する前に医師又は薬剤師にご相談ください。

↓ いいえ

☐上記(1)~(6)の「いいえ」のチェック欄に☑が記入されている。

(1)~(6)のチェック欄に「いいえ」をチェックされた方は、「プレフェミン」の服用が可能です。薬剤師から説明を受け、「使用者向け情報提供資料」及び「使用上の注意」をよく読んで上でご購入してください。また、症状の改善がみられても3ヵ月を超えて続けて服用する場合は、定期的に医師に相談してください。



何かご不明な点がございましたら、薬剤師にご相談ください。