

セリンク口錠 10mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

大塚製薬株式会社

セリシクロ錠 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|------------|-----------|--------------|
| 販売名 | セリシクロ錠10mg | 有効成分 | ナルメフェン塩酸塩水和物 |
| 製造販売業者 | 大塚製薬株式会社 | 薬効分類 | 87 119 |
| 提出年月日 | | 令和5年11月2日 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|---|---|----------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 該当なし | オピオイド系薬剤との併用 肝機能障害患者への投与 自殺行動・自殺念慮 注意力障害・浮動性めまい・傾眠 錯乱・幻覚・解離等の精神症状 敵意・攻撃性 | 該当なし |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| アルコール依存症における飲酒量低減達成後の予後に関する情報 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|--|
| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|---|
| 4. リスク最小化計画の概要 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 医療従事者向け資材：適正使用ガイドの作成、配布 |
| 関連学会と連携した適正使用の推進 |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名： 大塚製薬株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 2019年1月8日 | 薬効分類 | 87119 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 23100AMX00009000 |
| 国際誕生日 | 2013年2月25日 | | |
| 販売名 | セリシクロ錠 10mg | | |
| 有効成分 | ナルメフェン塩酸塩水和物 | | |
| 含量及び剤形 | 1錠中ナルメフェン塩酸塩水和物10.959 mg (ナルメフェン塩酸塩として10 mg) | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として1回 10 mg を飲酒の1~2時間前に経口投与する。ただし、1日1回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1日量は20 mg を超えないこと。 | | |
| 効能又は効果 | アルコール依存症患者における飲酒量の低減 | | |
| 承認条件 | 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。 | | |
| 備考 | | | |

変更の履歴

前回提出日：

2022年1月25日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材「適正使用ガイド」の適正使用委員の所属を更新した。（軽微変更）
2. 通知に基づく様式変更。（軽微変更）
3. 「添付文書」を「電子化された添付文書」または「電子添文」に変更した。（軽微変更）

変更理由：

1. 適正使用委員の所属変更に伴う修正のため。
2. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付 薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため。
3. 記載整備のため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |
|-------------|
| 該当なし |

| 重要な潜在的リスク |
|--|
| オピオイド系薬剤との併用 |
| 重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は μ オピオイド受容体への拮抗作用を有し、オピオイド系薬剤の急激な効果減弱やオピオイド系薬剤の離脱症状を起こすおそれがある。また、本剤によりオピオイド受容体作動薬の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなり、呼吸抑制があらわれるおそれがある。 本剤の海外製造販売後及びオピオイド系薬剤の国内製造販売後において呼吸抑制や離脱症状に関する事象が集積されていることから、オピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）については併用禁忌に設定している。しかしながら、併用注意に設定されている一部のオピオイド系薬剤については、本剤と併用した際の影響が明らかでないため。 |
| 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） 【選択理由】 使用実態下でのオピオイド系薬剤との併用例における副作用の発現状況を把握するため特定使用成績調査を選択した。特定使用成績調査において、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。 |
| リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、 <u>電子化された添付文書（以下、「電子添文」）</u> 「禁忌」、「併用禁忌」及び「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向けの資材：適正使用ガイドの作成、配布 【選択理由】 医療関係者に対しオピオイド系薬剤との併用リスクに関する情報を提供することにより、適正使用の推進を図るため。 |

| | |
|-------------|--|
| 肝機能障害患者への投与 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝機能障害患者に投与することで血中濃度が上昇するおそれがある。アルコール依存症患者は肝機能障害を合併していることがあり、製造販売後において一定の割合で肝機能障害患者への投与が想定されるため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での肝機能障害患者における副作用の発現状況を把握するため特定使用成績調査を選択した。特定使用成績調査において、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向けの資材：適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し肝機能障害患者への投与に関する情報を提供することにより、適正使用の推進を図るため。</p> |
| 自殺行動・自殺念慮 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内で実施した短期プラセボ対照二重盲検試験（以下、国内短期試験）及び国内長期非盲検継続投与試験（以下、国内継続試験）において自殺関連副作用は報告されなかった。</p> <p>海外で実施したアルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験2試験及びプラセボ二重盲検長期試験（組み入れ時の Drinking Risk Level (DRL) が High 以上であった被験者）（以下、海外臨床試験）の統合データにおける自殺関連有害事象の発現率は、本剤群で 0.2%（1/475）及びプラセボ群で 1.4%（5/369）であり、差は認められなかった。</p> <p>一方、アルコール依存症患者には希死念慮があり、自殺関連有害事象の発現率は一般より高いとされている。海外で市販後に本剤と因果関係が否定できない自殺関連有害事象の発現が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 |

| | |
|--|---|
| | <p>【選択理由】</p> <p>国内臨床試験においては自殺関連事象の副作用は報告されておらず、また海外臨床試験においても本剤投与群とプラセボ群で有害事象の発現率に差は認められなかったことから、通常の安全監視活動により自殺行動、自殺念慮に関する事象の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向けの資材：適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対しアルコール依存症患者一般における自殺リスクについて情報提供することにより、適正使用の推進を図るため。</p> |
| | <p>注意力障害・浮動性めまい・傾眠</p> |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内短期試験では注意力障害、浮動性めまい、傾眠等に関する副作用の発現率は本剤群27.5%（119/432）であり、プラセボ群9.8%（24/245）よりも高かった。</p> <p>これらの事象が発現した場合に自動車運転等の機械操作に影響して重大な事故につながるおそれがあるため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における注意力障害、浮動性めまい、傾眠等に関する副作用の発現状況を把握するため特定使用成績調査を選択した。特定使用成績調査において、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 医療従事者向けの資材：適正使用ガイドの作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し注意力障害、浮動性めまい、傾眠等のリスクに対して情報提供すること</p> |

| | |
|----------------|--|
| | により，適正使用の推進を図るため。 |
| 錯乱・幻覚・解離等の精神症状 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内短期試験において精神系の副作用は報告されていないが，国内継続試験では 403 例中 1 例発現した。</p> <p>海外臨床試験の統合データにおける精神系有害事象の発現率は，本剤群で 3.6% (17/475) であり，プラセボ群の 0.3% (1/369) よりも高頻度であった。</p> <p>アルコール依存症患者は精神症状を合併していることがあり，本剤と精神症状との関連性及び臨床的重要度については特定されていないため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における錯乱，幻覚，解離等の精神症状に関する副作用の発現状況を把握するため特定使用成績調査を選択した。特定使用成績調査において，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，電子添文「副作用」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向けの資料：適正使用ガイドの作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供することにより適正使用の推進を図るため。</p> |
| 敵意・攻撃性 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内短期試験では敵意，攻撃性に関する副作用は本剤群 0.9% (4/432) 及びプラセボ群 0% (0/245) であり，国内継続試験では 403 例中 4 例発現した。</p> <p>海外臨床試験の統合データにおける敵意，攻撃性に関する有害事象の発現率は，本剤群で 3.4% (16/475) であり，プラセボ群の 0.8% (3/369) よりも高頻度であった。</p> <p>本剤と敵意・攻撃性との関連性及び臨床的重要度については特定されていないため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） |

| | |
|--|--|
| | <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における敵意，攻撃性に関する副作用の発現状況を把握するため特定使用成績調査を選択した。特定使用成績調査において，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，<u>電子添文</u>「副作用」に易刺激性及び激越を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <p style="padding-left: 40px;">医療従事者向けの資材：適正使用ガイドの作成，配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供することにより適正使用の推進を図るため。</p> |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
| 該当なし |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|-------------------------------|---|
| アルコール依存症における飲酒量低減達成後の予後に関する情報 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤投与により飲酒量低減が達成された後の予後に関する情報が不明のため，使用実態下の情報を収集する。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認）</p> |
| | <p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>アルコール依存症患者に対する本剤の飲酒量低減達成後の予後に関する情報を使用実態下で収集するため，特定使用成績調査を選択した。</p> |

2 医薬品安全性監視計画の概要

| |
|---|
| 通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 |
| <p>通常<small>の</small>医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p> |

追加の医薬品安全性監視活動

特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認）

【安全性検討事項】

オピオイド系薬剤との併用、肝機能障害患者への投与、注意力障害・浮動性めまい・傾眠、錯乱・幻覚・解離等の精神症状、敵意・攻撃性

【目的】

飲酒量低減治療を行うアルコール依存症の患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び飲酒量低減達成後の予後を確認することを目的として、調査を行う。

【実施計画】

- ・ 実施期間：調査期間 2019年10月～2023年3月（3年6ヵ月間）（予定）
登録期間 2019年10月～2021年9月（2年間）（予定）
- ・ 実施方法：EDCを用いた中央登録方式にて実施する。
- ・ 観察期間：本剤投与継続の有無に関わらず、原則として本剤投与開始日から1年間を観察期間とする。ただし、飲酒量低減が未達成でかつ本剤投与中止症例については投与中止から4週間後までを観察期間とする。
- ・ 目標症例数：350例（安全性解析対象症例として）

【実施計画の根拠】

- ・ 実施期間：登録期間2年間、観察期間1年間に加え、調査票回収に要する期間を考慮し、調査期間は3年6ヵ月間とした。
- ・ 実施方法：通常診療の使用実態下における症例情報を収集するため、中央登録方式による特定使用成績調査を実施することとした。
- ・ 観察期間：国内臨床試験において本剤投与開始3ヵ月時点で飲酒量の減少が認められており、飲酒量低減を3ヵ月間維持した場合を飲酒量低減達成の目安と考えられる。さらに予後確認期間として6ヵ月間を設定し、計1年間を観察期間とした。なお、安全性検討事項についても十分に観察できる期間と考えられた。
- ・ 目標症例数：安全性検討事項として設定した事象のうち、国内短期試験において発現率が最も低かった副作用は、敵意・攻撃性に関する副作用（0.9%）であった。0.9%の頻度で発現する事象を95%以上の信頼度で少なくとも1例検出するために必要な例数は331例となることから調査予定例数を350例とした。
なお、観察期間中に飲酒量低減を達成した症例については本剤の投与継続の有無に関わらず投与開始から1年後までの予後に関する情報を収集する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性情報について包括的検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。 ・ 中間解析を実施し、中間報告書を作成する。 ・ 調査終了時に、最終報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定された新たなリスクの安全性検討事項への追加要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。 |
|--|---|

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|--------------------------------|--|
| 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） | |
| | <p>【有効性に関する検討事項】</p> <p>アルコール依存症に対する本剤の飲酒量低減達成後の予後に関する情報</p> <p>【目的】【実施計画】【実施計画の根拠】【節目となる予定の時期及びその根拠】は「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認）に同じ。</p> |

4 リスク最小化計画の概要

| | |
|-------------------------------------|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供・注意喚起 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材：適正使用ガイドの作成，配布 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>オピオイド系薬剤との併用，肝機能障害患者への投与，自殺行動・自殺念慮，注意力障害・浮動性めまい・傾眠，錯乱・幻覚・解離等の精神症状，敵意・攻撃性</p> <p>【目的】</p> <p>医療関係者に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>納入時に MR 等が医療機関訪問により提供，説明し，本剤の適正使用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められ</p> |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>た場合には、本資材の改訂を含め、資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。これら資材の必要性がないと判断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| <p>関連学会と連携した適正使用の推進</p> | |
| | <p>【目的】</p> <p>関連学会（アルコール依存症を専門とする学会及び本剤の処方が想定される医師が所属するアルコール依存症非専門の学会）と連携し、国際疾病分類等の適切な診断基準等に基づく診断及び心理社会的治療の実施が可能な医師により、本剤の処方を含むアルコール依存症の治療が適切に行われること。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • アルコール依存症を専門とする学会が作成したアルコール依存症の診断、治療体系等の情報を記載した手引きを、本剤の処方が想定される医師が所属する学会の会員に広く周知するよう、アルコール依存症を専門とする学会に依頼する。 • 本剤を納入する医療機関にて、本剤の処方が予定されるまたは確認された医師に対して、重度アルコール依存症入院医療管理加算の算定にあたり医師等に求められる研修に準じたもの（一般社団法人日本アルコール・アディクション医学会及び一般社団法人日本肝臓学会が主催する「アルコール依存症の診断と治療に関する e-ラーニング研修」が該当する）の受講を促す。 • 非専門医療機関と専門医療機関の連携が可能となるよう、アルコール依存症を専門とする学会と協力し、専門医療機関の情報を提供する。 • アルコール依存症を専門とする学会との連携のもと、適正使用委員会を設置し、適正使用に関する方策について継続的に検討すると共に適正使用の状況を確認する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告の提出時に、適正使用委員会の活動状況に基づき、リスク最小化策の強化が必要と判断される場合、更なる適正使用の推進について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|--|-------------------------------------|------------------|------------------------|
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 販売開始後 6 ヶ月 | 終了 | 作成済み（2019 年 10 月提出） |
| 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） | ・中間報告：175 例／350 例 ・最終報告：350 例／350 例 | ・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時 | 2019 年 10 月より実施中 | ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|------------------|------------------------|
| 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） | ・中間報告：175 例／350 例 ・最終報告：350 例／350 例 | ・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時 | 2019 年 10 月より実施中 | ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|-------------------------|---|------|
| 電子添文による情報提供・注意喚起 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 | 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 最終評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内 | 終了 |
| 医療従事者向け資材：適正使用ガイドの作成、配布 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 関連学会と連携した適正使用の推進 | 安全性定期報告時 | 実施中 |