

ヘマンジオル[®]シロップ小児用0.375%に係る
医薬品リスク管理計画書

マルホ株式会社

ヘマンジオル®シロップ小児用0.375%に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ヘマンジオル®シロップ小児用 0.375%	有効成分	プロプラノロール
製造販売業者	マルホ株式会社	薬効分類	87290
提出年月日	令和5年10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】
徐脈	中枢神経系障害を伴うPHACE症候群における脳卒中	成長を含む長期の影響
房室ブロック	無顆粒球症	
低血圧		
低血糖及び関連する症状		
気管支痙攣及び気管支反応性亢進(喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化)		
高カリウム血症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓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
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
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用実態下における有効性

↓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
添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
保護者向け資材等の提供

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

マルホ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年7月4日	薬効分類	87290
再審査期間	10年	承認番号	22800AMX00431000
国際誕生日	2014年3月14日		
販売名	ヘマンジオール®シロップ小児用0.375%		
有効成分	プロプラノロール塩酸塩		
含量及び剤型	1 mL中、プロプラノロールとして3.75 mg (プロプラノロール塩酸塩4.28 mg) を含むシロップ剤		
用法及び用量	通常、プロプラノロールとして1日1mg/kg～3mg/kgを2回に分け、空腹時を避けて経口投与する。投与は1日1mg/kgから開始し、2日以上の間隔をあけて1mg/kgずつ増量し、1日3mg/kgで維持するが、患者の状態に応じて適宜減量する。		
効能又は効果	乳児血管腫		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

令和2年8月31日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の項の記載整備
2. 様式を変更。

変更理由：

1. 医療用医薬品添付文書新記載要領に基づく電子添文改訂により記載項目名が変更されたため。
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。

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	
徐脈	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 本薬は交感神経刺激に拮抗して心拍数を減少させることから、重篤な徐脈を引き起こす可能性がある。・ 外国臨床試験における本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、徐脈0.5% (2/435例) であり、重篤な徐脈は1例認められた。国内臨床試験における発現はなかった。 <p>本薬の薬理作用により重篤な徐脈が発現する可能性があり、実際に本薬投与群で発現が認められたため、重要な特定されたリスクとして設定した。</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。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の徐脈の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「<u>2. 禁忌</u>」、「<u>8. 重要な基本的注意</u>」、「<u>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</u>」及び「<u>11. 副作用</u>」の「<u>11.1 重大な副作用</u>」に記載して注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、保護者向け資材による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び保護者に対し徐脈に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
房室ブロック	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 本薬は交感神経刺激に拮抗して房室結節伝導時間を延長させ、房室ブロックを引き起こす可能性がある。・ 外国臨床試験における本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、重篤な第二度房室ブロック0.2% (1/435例) であった。国内臨床試験における発現はなかった。 <p>本薬の薬理作用により重篤な房室ブロックが発現する可能性があり、実際に本薬投与群で発現が認められたため、重要な特定されたリスクとして設定した。</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"> 1.特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の房室ブロックの発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「<u>2. 禁忌</u>」、「<u>8. 重要な基本的注意</u>」、「<u>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</u>」及び「<u>11. 副作用</u>」の「<u>11.1 重大な副作用</u>」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し房室ブロックに関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>低血圧</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は心拍出量の減少等による血圧降下作用を有し、低血圧を引き起こす可能性がある。 ・ 外国臨床試験における本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、低血圧 0.9% (4/435例)、国内臨床試験では、拡張期血圧低下 6.3% (2/32例)、収縮期血圧低下 6.3% (2/32例)、及び血圧低下3.1% (1/32例) であり、いずれも重篤なものはなかった。 <p>本薬の薬理作用により低血圧が発現する可能性があり、本薬の投与対象である乳幼児においては、重篤な転帰をたどる恐れがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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"> 1.特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の低血圧の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「<u>2. 禁忌</u>」、「<u>8. 重要な基本的注意</u>」、「<u>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</u>」及び「<u>11. 副作用</u>」の「<u>11.1 重大な副作用</u>」に記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、保護者向け資材による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び保護者に対し低血圧に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>低血糖及び関連する症状</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血糖値が低下すると、カテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し血糖値を上昇させるが、本薬はこの血糖上昇作用を抑制する可能性がある。また、低血糖の症状である頻脈、振戦等の症状をマスクするため、病状の発見が遅れる恐れがある。 ・ 外国臨床試験における本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、低血糖0.5%（2/435例）であり、重篤なものはなかった。国内臨床試験における発現はなかった。 <p>乳幼児においては血糖上昇機構の未成熟等により、食事の影響等をうけて低血糖になりやすく、また本薬の投与により低血糖状態が悪化する可能性がある。さらに、本薬は低血糖の症状をマスクするため、低血糖状態の発見が遅れ重篤な転帰をたどる恐れがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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 of 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の低血糖及び関連する症状の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「<u>2.</u> 禁忌」、「<u>7.</u> 用法・用量に関連する使用上の注意」、「<u>8.</u> 重要な基本的注意」及び「<u>11.</u> 副作用」の「<u>11.1</u> 重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、保護者向け資材による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び保護者に対し低血糖及び関連する症状に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>気管支痙攣及び気管支反応性亢進(喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化)</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬はβ受容体非選択的作用により、喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化等の気管支反応性亢進を引き起こす可能性があり、さらに交感神経β₂受容体遮断作用を介した気管支痙攣を誘発するおそれがある。 ・ 外国臨床試験における本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、気管支痙攣0.2% (1/435例)、気管支炎0.5% (2/435例)、細気管支炎0.5% (2/435例)、国内臨床試験では、喘鳴3.1% (1/32例) であり、いずれも重篤なものはなかった。 <p>本薬の臨床試験における気管支痙攣、気管支炎、細気管支炎の発現率は低いものの、本薬の薬理作用から気管支反応性亢進（喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化）が発現し、さらに重篤な気管支痙攣を誘発する恐れがあることから重要な特定されたリスクとして設定した。</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の気管支痙攣及び気管支反応性亢進（喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化）の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「<u>2.</u> 禁忌」、「<u>8.</u> 重要な基本的注意」及び「<u>11.</u> 副作用」の「<u>11.1</u> 重大な副作用」に記載し注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、保護者向け資材による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び保護者に対し気管支痙攣及び気管支反応性亢進（喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化）に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

高カリウム血症	
重要な特定されたリスクとした理由：	<ul style="list-style-type: none"> 本薬は<i>in vitro</i>で毛細血管内皮細胞におけるアポトーシスを誘発する。過量の急速な細胞崩壊は、細胞傷害性療法後の腫瘍崩壊性症候群と同様、高カリウム血症を引き起こすことが知られている。 <p>国内外の臨床試験において報告はないが、潰瘍を伴う巨大な乳児血管腫の患者にプロプラノロールを投与したところ、高カリウム血症が認められたとの文献報告がある。</p> <p>本薬による乳児血管腫の治療過程において、潰瘍を伴う乳児血管腫患者で高カリウム血症が発現する可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の高カリウム血症の発現状況を把握するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、<u>「11. 副作用」</u>の「<u>11.1 重大な副作用</u>」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し高カリウム血症に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
中枢神経系障害を伴うPHACE症候群における脳卒中	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>頭頸部領域に大きな乳児血管腫（特に5cm以上）を有し、脳血管系、脳構造、心血管等の異常を併発する場合はPHACE症候群（Posterior fossa brain anomalies, hemangiomas, arterial anomalies and cardiac defects and coarctation of the aorta, eye abnormalities and sternal abnormalities or ventral developmental defects）と診断され、狭窄の進行による脳梗塞、片麻痺、痙攣などの発生例が報告されている。</p> <p>国内外の臨床試験において、PHACE症候群を有する患者への本薬の投与経験はなく、外国におけるコンパッショネート・ユースプログラムにおいても安全性に関する報告はないが、文献報告において、PHACE症候群患者へのプロプラノロール投与時に片側不全麻痺が発現したとの報告があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</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"> 1.特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の中枢神経系障害を伴うPHACE症候群における脳卒中の発現状況を把握するため。</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、添付文書の「<u>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</u>」の項に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し中枢神経系障害を伴うPHACE症候群における脳卒中に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
無顆粒球症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において報告はないが、乳児血管腫の患者にプロプラノロールを投与後に無顆粒球症が認められたとの文献報告がある。また、成人の不整脈患者にプロプラノロールを投与後に無顆粒球症が認められたとの文献報告もあることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</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"> 1.特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の無顆粒球症の発現状況を把握するため。</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、添付文書の「<u>11. 副作用</u>」の「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し無顆粒球症に関する情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
成長を含む長期の影響	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内外の臨床試験では、治療開始時の年齢が生後35日～150日の乳児血管腫の患者を対象に、投与終了後最大72週間の追跡調査を実施したが、長期にわたる成長等への影響は検討されていないことから、重要な不足情報として設定した。</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"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本薬治療後の長期の安全性をより詳細に把握するため。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、本薬の長期の安全性に関し特記すべき注意喚起内容はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じて、新たな知見が得られた場合は注意喚起の要否を検討する。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内外の臨床試験では、治療開始時の年齢が生後35日～150日の乳児血管腫の患者を対象に実施したが、症例数が限られることから、日常診療下における有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査</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>乳児血管腫に対して、本薬を使用した患者での日常診療下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因を検討する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 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 of 医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
<p>【安全性検討事項】 徐脈、房室ブロック、低血圧、低血糖及び関連する症状、気管支痙攣及び気管支反応性亢進(喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化)、高カリウム血症、中枢神経系障害を伴うPHACE症候群における脳卒中、無顆粒球症、成長を含む長期の影響</p> <p>【目的】 乳児血管腫に対して、本薬を使用した患者での日常診療下における長期の安全性及び有効性に関する情報を収集し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は4年7カ月間 調査予定症例数：300例 実施方法：中央登録方式で実施する。観察期間は76週間 重点調査項目：徐脈、房室ブロック、低血圧、低血糖及び関連する症状、気管支痙攣及び気管支反応性亢進(喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化)、高カリウム血症</p> <p>【実施計画の根拠】 本薬の国内での使用例数は32例と少ない。日常診療下における本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じるために特定使用成績調査を実施する。 症例数の設定根拠： 1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出することが可能であり、また特定使用成績調査において早期に情報収集することが可能な症例数であることから300例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性について包括的な検討を行うため、本調査終了時並びに安全性定期報告毎を節目として評価及び報告を行う。</p> <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】 本調査終了時並びに安全性定期報告毎に、本薬の安全性及び有効性について検討する。新たな知見が得られた場合は、更なる医薬品安全性監視活動並びにリスク最小化活動の実施について検討する。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用実態下における有効性	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「特定使用成績調査」の項を参照。

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： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
保護者向け資材等の提供	
	<p>【安全性検討事項】 徐脈、低血圧、低血糖及び関連する症状、気管支痙攣及び気管支反応性亢進（喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化）</p> <p>【目的】 本薬の投与方法や、投与に関するQ&A、副作用である徐脈、低血圧、低血糖及び関連する症状、気管支痙攣及び気管支反応性亢進（喘鳴、気管支炎及び細気管支炎の悪化）の早期発見につながる他覚所見や、医師へ連絡する等の対応方法に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMRが医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ（医療関係者向け及び患者向け）に掲載する。 <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】 新しく本薬を使用される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。リスク最小化活動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保護者向け資材等が必要になる場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</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	販売開始から6 カ月間	終了	作成済み(2017 年5月提出)
特定使用成績調査	300例(最終報告書 作成時)／300例	安全性定期報告 時	2016年9月 20日より実 施中	安全性定期報 告時/再審査申 請時

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	300例(最終報告書 作成時)／300例	安全性定期報告 時	2016年9月 20日より実 施中	安全性定期報 告時/再審査申 請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
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：販売開始から6カ月間 評価の予定時期：調査終了から2 カ月以内 報告の予定時期：調査終了から2 カ月以内	終了
保護者向け資材等の提供	安全性定期報告時	実施中