

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

腰椎椎間板ヘルニア治療剤

ヘルニコア[®] 椎間板注用1.25単位HERNICORE[®] 1.25units for Intradiscal inj.

注射用コンドリラーゼ

剤 形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ヘルニコア [®] 椎間板注用 1.25 単位 1 バイアル中（生理食塩液 1.2 mL に溶解した時の 1.0 mL 中） コンドリラーゼとして 1.25 単位含有
一般名	和名：コンドリラーゼ（JAN） 洋名：Condoliase（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 発売年月日：2018年8月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発売元：科研製薬株式会社 製造販売元：生化学工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 合 わ せ 窓 口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 T E L : 0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： http://www.kaken.co.jp/

本IFは2018年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
II. 名称に関する項目	3	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 販売名	3	11. 力価	9
(1) 和 名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
(2) 洋 名	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
(3) 名称の由来	3	14. その他	9
2. 一般名	3	V. 治療に関する項目	10
(1) 和 名（命名法）	3	1. 効能又は効果	10
(2) 洋 名（命名法）	3	2. 用法及び用量	11
(3) ステム（stem）	3	3. 臨床成績	12
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床データパッケージ	12
4. 分子式及び分子量	3	(2) 臨床効果	12
5. 化学名（命名法）	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験、薬力学的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	13
7. CAS 登録番号	4	(5) 検証的試験	15
III. 有効成分に関する項目	5	(6) 治療的使用	23
1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	24
(1) 外観・性状	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
(2) 溶解性	5	2. 薬理作用	24
(3) 吸湿性	5	(1) 作用部位・作用機序	24
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	28
(6) 分配係数	5	VII. 薬物動態に関する項目	29
(7) その他の主な示性値	5	1. 血中濃度の推移・測定法	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	29
3. 有効成分の確認試験法	6	(2) 最高血中濃度到達時間	29
4. 有効成分の定量法	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	29
IV. 製剤に関する項目	7	(4) 中毒域	29
1. 剤 形	7	(5) 食事・併用薬の影響	29
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	29
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	7	2. 薬物速度論的パラメータ	29
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	(1) 解析方法	29
2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	29
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	(3) バイオアベイラビリティ	29
(2) 添加物	7	(4) 消失速度定数	29
(3) 電解質の濃度	7	(5) クリアランス	29
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) 分布容積	30
(5) その他	7	(7) 血漿蛋白結合率	30
3. 注射剤の調製法	8	3. 吸 取	30
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	4. 分 布	30
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(1) 血液 - 脳関門通過性	30
6. 溶解後の安定性	9		

(2) 血液 - 胎盤関門通過性	30	(2) 副次的薬理試験	42
(3) 乳汁への移行性	30	(3) 安全性薬理試験	42
(4) 髄液への移行性	30	(4) その他の薬理試験	42
(5) その他の組織への移行性	31	2. 毒性試験	42
5. 代謝	31	(1) 単回投与毒性試験	42
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	(2) 反復投与毒性試験	44
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	31	(3) 生殖発生毒性試験	44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	(4) その他の特殊毒性	44
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31	X. 管理的事項に関する項目	45
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31	1. 規制区分	45
6. 排泄	32	2. 有効期間又は使用期限	45
(1) 排泄部位及び経路	32	3. 貯法・保存条件	45
(2) 排泄率	32	4. 薬剤取扱い上の注意点	45
(3) 排泄速度	32	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	45
7. トランスポーターに関する情報	32	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	45
8. 透析等による除去率	32	(3) 調剤時の留意点について	45
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	33	5. 承認条件等	45
1. 警告内容とその理由	33	6. 包装	45
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	33	7. 容器の材質	46
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	46
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33	9. 国際誕生年月日	46
5. 慎重投与内容とその理由	33	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34	11. 薬価基準収載年月日	46
7. 相互作用	35	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
(1) 併用禁忌とその理由	35	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
(2) 併用注意とその理由	35	14. 再審査期間	46
8. 副作用	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
(1) 副作用の概要	35	16. 各種コード	47
(2) 重大な副作用と初期症状	35	17. 保険給付上の注意	47
(3) その他の副作用	36	XI. 文献	48
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	36	1. 引用文献	48
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	37	2. その他の参考文献	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	37	XII. 参考資料	50
9. 高齢者への投与	38	1. 主な外国での発売状況	50
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38	2. 海外における臨床支援情報	50
11. 小児等への投与	39	XIII. 備考	51
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39	その他の関連資料	51
13. 過量投与	39		
14. 適用上の注意	40		
15. その他の注意	41		
16. その他	41		
IX. 非臨床試験に関する項目	42		
1. 薬理試験	42		
(1) 薬効薬理試験	42		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位（有効成分 コンドリナーゼ）は、世界に先駆けて日本で初めて承認された腰椎椎間板ヘルニア※治療剤です。

腰椎椎間板ヘルニアは、脊柱管内に突出あるいは脱出した腰椎椎間板組織（ヘルニア）が馬尾・神経根を圧迫して強い下肢痛やしびれなどの神経症状を引き起こす疾患です。また、20～40 歳代の勤労年代に好発するため、社会的経済的損失は大きな問題であり早期に症状を改善することが治療上重要とされています。

現在の腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法と手術療法の二つに大別され、保存療法が治療の原則とされています。

過去に欧米では、タンパク分解酵素であるキモパパインを椎間板の髄核内に直接注入し、椎間板内圧を減少させる椎間板内酵素注入療法（化学的髄核融解術）が行われていました。椎間板内酵素注入療法（化学的髄核融解術）は、保存療法と手術療法の間位置する治療法として医療ニーズがありましたが、キモパパインが販売中止されたことにより治療の選択肢から外れることとなりました。

コンドリナーゼは、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* が産生する酵素で、1960 年代に生化学工業株式会社が、糖質科学分野の研究用試薬として販売してきました。タンパク質を分解せずに椎間板内髄核中の保水成分であるグリコサミノグリカンの特異的に分解する特性を有することから、椎間板周囲の神経組織等への重大な傷害が発生する可能性が低いと推測されました。生化学工業株式会社は新しい酵素注入療法（化学的髄核融解術）の薬剤としてコンドリナーゼの医薬品開発を開始しました。

国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目である最悪時下肢痛の変化量（VAS）、副次評価項目である ODI の変化量、ヘルニア体積の変化量に有意な改善が認められ、有効性、忍容性が確認されました。

本剤は、腰椎椎間板ヘルニア※治療に対して、新たな治療選択肢となる医薬品です。

これまでに国内外で臨床試験が 6 試験実施され（承認申請時）、2018 年 3 月、「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」を効能・効果として承認されました。

※本剤の効能・効果は「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」です。

VAS（Visual Analogue Scale、視覚的アナログスケール）：痛みの強さを評価する方法

ODI（Oswestry Disability Index、オズウェズトリー腰痛障害質問票）：腰痛による日常生活への機能障害の程度を評価する方法^{1) 2)}

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 世界に先駆けて日本で初めて承認されたコンドリアーゼを有効成分とする腰椎椎間板ヘルニア^a治療剤です。
- (2) 腰椎椎間板ヘルニア^aの症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する椎間板内酵素注入療法^cの薬剤です。
- (3) 椎間板髄核中におけるグリコサミノグリカンを特異的に分解することにより、椎間板内圧を低下させる新しい作用機序を有します。（「**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**」参照）
- (4) 国内第Ⅲ相試験において、プラセボ群と比較し、最悪時下肢痛（VAS^b）の変化量（検証試験）、ODI^cの変化量に有意な改善が認められ、ヘルニア体積の有意な減少が認められました。（「**Ⅴ. 治療に関する項目**」参照）
- (5) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤が投与された229例中122例（53.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。主な副作用は、腰痛51例（22.3%）、下肢痛11例（4.8%）、発疹等6例（2.6%）、発熱4例（1.7%）、頭痛3例（1.3%）でした。主な臨床検査値異常は、Modic分類の椎体輝度変化^d54例（23.6%）、椎間板高の30%以上の低下^e33例（14.4%）、好中球数減少6例（2.6%）、5°以上の椎間後方開大^e5例（2.2%）でした。（承認時）

なお、本剤は異種タンパクであり、重大な副作用としてショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。（頻度不明^f）（「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）

a：本剤の効能・効果は「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」です。

b：VAS（Visual Analogue Scale、視覚的アナログスケール）：痛みの強さを評価する方法

c：ODI（Oswestry Disability Index、オズウェズトリー腰痛障害質問票）：腰痛による日常生活への機能障害の程度を評価する方法^{1) 2)}

d：MR画像異常

e：X線画像異常

f：本剤で認められていない副作用は頻度不明とした。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位

(2) 洋 名

HERNICORE® 1.25 units for Intradiscal inj.

(3) 名称の由来

適応疾患の腰椎椎間板ヘルニアと、椎間板の中心部（コア）すなわち髄核を融解するという作用に由来する。

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

コンドリアーゼ（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

Condoliase（JAN）

(3) ステム（stem）

酵素：-ase

3. 構造式又は示性式

コンドリアーゼは、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* から分離・精製された、次に示す構造を持つ単量体でアミノ酸残基 997 個からなるタンパク質である。

Ala-Thr-Ser-Asn-Pro-Ala-Phe-Asp-Pro-Lys-[Amino acid]_n-Pro

4. 分子式及び分子量

分子式：C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

分子量：約 11 万

5. 化学名（命名法）

Endolyase, chondroitin ABC (9CI)

Chondroitin-sulfate-ABC endolyase (CA INDEX NAME)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Chondroitinase ABC
開発コード : SI-6603

7. CAS 登録番号

9024-13-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかに白濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.7～7.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	-60℃ ±5℃	—	遮光	ガラス製 気密容器	24 箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	5℃ ±3℃	—	遮光	ガラス製 気密容器	12 箇月	分解物及び変化体の増加が認められた。 その他項目は変化なし。
		25℃ ±2℃	—	遮光	ガラス製 気密容器	28 日	分解物及び変化体の増加が認められた。 その他項目は変化なし。
	光	10℃	—	D65 蛍光 ランプ、 2,000 lx	ガラス製 気密容器	28 日	曝光保存では含量の低下及び分解物の増加を認めた。遮光保存では変化なし。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、タンパク質、含量 等

3. 有効成分の確認試験法

- ① ペプチドマッピング法
- ② Morgan-Elson 法
- ③ 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

酵素活性（力価）：生化学的試験法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

規格：1 バイアルを生理食塩液 1.2 mL で溶解したとき、1.0 mL にコンドリナーゼが 1.25 単位含まれる。

性状：白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.5～7.5

浸透圧比：1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

溶解時の性状：無色澄明

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中（生理食塩液 1.2 mL に溶解した時の 1.0 mL 中）にコンドリナーゼ 1.25 単位を含有

(2) 添加物

1 バイアル中（生理食塩液 1.2 mL に溶解した時の 1.0 mL 中、ただし溶解液中の塩化ナトリウムを除く）

精製白糖 5 mg

マクロゴール 4000 10 mg

リン酸水素ナトリウム水和物

リン酸二水素ナトリウム

(3) 電解質の濃度

添加剤として、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウムを含有する。

Na: 0.01mEq / 1 バイアル（生理食塩液を除く）

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本品は、用時溶解して用いる。

- 1) 本剤を個装箱に入れた状態（遮光）で室温に戻す。
- 2) 日局「生理食塩液」1.2 mLをゆっくりとバイアル内に注入する。溶解にあたっては、泡立ちや激しい攪拌を避ける。
- 3) バイアルの溶解液をルアーロック付きディスポーザブルシリンジで抜き取る。
- 4) 溶解後は速やかに使用すること。
- 5) バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、使用しないこと。
- 6) ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のディスポーザブルシリンジを使用すること。

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」および「IV. 6. 溶解後の安定性」参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件 (温度、光)		保存形態	保存期間	結果
長期 保存 試験		5°C±3°C	暗所	ガラスバイアル（密栓） ／紙箱	36 箇月	変化なし
加速 試験		25°C±2°C	暗所	ガラスバイアル（密栓） ／紙箱	6 箇月	変化なし
苛酷 試験	温度	40°C±2°C	暗所	ガラスバイアル（密栓） ／紙箱	6 箇月	含量の低下が認められた (規格外)。その他項目は 変化なし。
	光	5°C	D65 蛍光 ランプ、 2000 lx	ガラスバイアル（密栓） ／紙箱	25 日	含量の低下が認められた (規格外)。 変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、含量等

6. 溶解後の安定性

本剤を日局「生理食塩液」1.2 mLで溶解し、25℃、D65 蛍光ランプ 2000 lx の条件下で 24 時間保存したところ、遮光品では安定であったが、曝光品では含量の低下を示した。

溶解法	保存条件 (温度、光)		保存形態	保存期間	結果
日局「生理食塩液」1.2mL で溶解	25℃	D65 蛍光 ランプ、 2000 lx	ガラスバイアル ／遮光	24 時間	24 時間まで安定
			ガラスバイアル		含量の低下が認められた が、規格内であった。

試験項目：性状、純度試験、含量

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

電気泳動法
吸光度測定

10. 製剤中の有効成分の定量法

生化学的試験法

11. 力価

1 バイアル中（生理食塩液 1.2 mL に溶解した時の 1.0 mL 中）にコンドリアーゼ 1.25 単位を含有

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の夾雑物は製剤中では認められていない。
製剤特有の分解物は認められていない。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

ヘルニコアの有効成分はタンパク質であるため一般的なガラスに対して吸着することから、ガラスバイアル内面に有効成分の吸着を防ぐ表面加工を施している。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 画像上ヘルニアによる神経根の圧迫が明確であり、腰椎椎間板ヘルニアの症状が画像所見から説明可能な患者にのみ使用すること。
- (2) 本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与を行うこと。
- (3) 変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を合併する患者、骨粗鬆症、関節リウマチ等の合併により椎体に症状が認められる患者の場合は、本剤投与により腰椎不安定性が強くと認められるおそれがある。これらの患者において、合併症が原因で症状が認められる場合は、本剤の有効性が得られない可能性があるため、本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断すること。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。
- (4) 20歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。また、成長期の患者では、成長板が閉鎖していないため、本剤投与による成長板の限局性欠損により、腰椎不安定性を誘発するおそれ、本剤投与による軟骨層の骨化により、軟骨細胞の増殖が抑制され、椎体の伸長が阻害されるおそれがあるため、投与の可否を慎重に判断するとともに、投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[その他の注意 (1) 参照。]

(解説)

- (1) 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン（改訂第2版）の診断基準³⁾により、確実に腰椎椎間板ヘルニアと診断された患者に投与してください。
また、本剤は突出したヘルニアに起因した神経障害による症状（下肢痛、しびれ及び SLR テスト陽性等の神経学的所見）が明確な患者に投与されることが適正使用上望ましいと考えられます。画像上ヘルニアによる神経根の圧迫が明確であり、腰椎椎間板ヘルニアの症状が画像所見から説明可能な患者にのみ使用してください。

[参考]

腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン（改訂第2版）の診断基準

1. 腰・下肢痛を有する（主に片側、ないしは片側優位）
2. 安静時にも症状を有する
3. SLR テストは 70° 以下陽性（ただし高齢者では絶対条件ではない）
4. MRI など画像所見で椎間板の突出がみられ、脊柱管狭窄所見を合併していない
5. 症状と画像所見とが一致する

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会/腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会：
腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン（改訂第2版），P1,2011年，南江堂より許諾を得て転載

- (2) 承認時までの臨床試験及び非臨床試験において、本剤を複数回椎間板に投与した経験はなく、有効性及び安全性に関するデータはありません。本剤はグラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* から分離精製された異種タンパク製剤です。複数回投与によるショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症の発生リスクが高まる可能性が否定できないため再投与はできません。本剤が過去に投与されたことがないかを確認し、本剤の投与経験がない患者にのみ投与してください。

- (3) これらの患者の場合は、腰痛や神経性疼痛の原因が腰椎椎間板ヘルニアに起因するものではない可能性があります。また、本剤投与により椎間板が変性した場合、腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患の症状が悪化するおそれがあります。本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断してください。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察してください。
- (4) 20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。また、非臨床試験において、臨床投与量の12～494倍量を、カニクイザルの椎間板内に投与すると、投与後26週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化がみられ、いずれも回復性は確認されていません。
- 成長板が閉鎖していない成長期の患者への投与は、成長板の限局的欠損により、臨床所見として椎体のすべり、脊椎後方開大が発現し、臨床症状として腰痛、下肢痛及び神経症状が認められる可能性があります。また、本剤投与による軟骨層の骨化により、軟骨細胞の増殖が抑制され、椎体の伸長を阻害する可能性があります。20歳未満の本剤投与の可否を慎重に判断するとともに、投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察してください。

「Ⅷ. 15. その他の注意」の項参照

「Ⅸ. 2. 毒性試験(1)」の項参照

2. 用法及び用量

通常、成人にはコンドリナーゼとして1.25単位を症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

複数高位への同時投与の経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。本剤投与によりアナフィラキシー、腰椎不安定性等が発現するおそれがあり、複数高位への同時投与によりリスクが高まるおそれがあることから、複数高位への同時投与は行わないこと。[重要な基本的注意(3)及び(4)の項参照。]

(解説)

承認時までの臨床試験において、本剤が複数高位へ同時に投与された症例はなく、有効性及び安全性は確立されていません。ショック、アナフィラキシー等の発現、腰椎不安定性の発現のリスクが高まるおそれがありますので、複数高位への同時投与は行わないでください。下肢痛の発現部位、神経学的所見及び画像所見を十分確認し、必要な高位に対してのみ投与してください。

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

資料区分	試験名 (治験実施計画書 番号)	実施 国	試験の目的	試験デザイン	対象	用法/用量	登録 例数
評価資料	第 I/II 相試験 (SKK6603J01)	日本	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.5、2.5、10、40 ^{a)} 単位 (U) /mL	18 例
	第 II/III 相試験 (6603/1021)	日本	推奨用量設定 有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 プラセボ コンドリアーゼ 1.25、2.5、5U/mL	195 例
	第 III 相試験 (6603/1031)	日本	有効性 安全性	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 プラセボ コンドリアーゼ 1.25U/mL	166 例
	長期予後調査 ^{c)} (6603/10R2)	日本	安全性	プラセボ対照 長期安全性	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	-	231 例
参考資料	米国 第 II 相試験 (6603/1121)	米国	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.5、1.25、2 U/mL	18 例
	欧州 第 I/II 相試験 (SKK0197)	スウェーデン	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	椎間板内 2.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.25、1.25 ^{b)} 、5 ^{b)} 、 20 ^{b)} U/mL	4 例
	ブリックテスト 試験 (SKK6603J02)	日本	安全性	個体内 比較法 非盲検	健康成人	皮内単回ブリック 生理食塩液 コンドリアーゼ 5、10、20、40、 80 U/mL	20 例

a) 忍容性に問題があると考えられたため実施していない

b) 医師異動のため治験継続が困難となった

c) 第 II/III 相試験 (6603/1021) 及び第 III 相試験 (6603/1031) の長期予後調査を臨床研究として実施

(2) 臨床効果

<プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験 (国内第 III 相試験⁴⁾: 6603/1031) >

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験 (国内第 III 相試験) における有効性の主要な成績は表のとおりであった。投与後 13 週における下肢痛、ODI (Oswestry Disability Index)、ヘルニア体積のベースラインからの変化量において、プラセボと比較し、コンドリアーゼ 1.25 単位群にて有意な改善が認められた。

評価項目	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}		
			調整済平均値 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
下肢痛 ^{c, d)} (mm)	プラセボ	81	-34.3±3.3	—	—
	コンドリアーゼ 1.25 単位	82	-49.5±3.3	-15.2 [-24.2, -6.2]	0.0011 ^{d)}
ODI	プラセボ	81	-13.4±1.9	—	—
	コンドリアーゼ 1.25 単位	82	-18.9±1.9	-5.6 [-10.7, -0.4]	0.0355
ヘルニア体積 (mm ³)	プラセボ	81	-190.7±23.4	—	—
	コンドリアーゼ 1.25 単位	82	-289.1±23.1	-98.3 [-162.3, -34.4]	0.0028

a) 投与後 13 週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法 LOCF (Last observation carried forward) にて補完

b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

c) 主要評価項目

d) 被験者が就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS (0 mm (痛みなし) ~100 mm (これまで以上に感じた最大の痛み)) の連続 7 日間の平均値

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験、薬力学的試験

忍容性試験は「V. 3. (4) 探索的試験：用量反応探索試験」、薬力学的試験は「V. 3. (4) 探索的試験：用量反応探索試験および (5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験」参照

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<国内第 I / II 相試験⁵⁾ : SKK6603J01>

試験デザイン	非対照、非盲検、用量漸増法
対象	腰椎椎間板ヘルニア患者 18 例 (0.5 単位群、2.5 単位群、10 単位群 各 6 例)
目的	腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼの椎間板内単回投与による安全性と忍容性の確認を目的として、0.5 単位群より投与し、2.5 単位群、10 単位群、40 単位群へ移行して検討する。また、本剤の有効性、有効性評価に最適な評価項目を探索的に検討することを副次目的とする。コンドリアーゼ、コンドロイチン硫酸及びケラタン硫酸の椎間板からの血中への移行を経時的に検討する。
試験方法	コンドリアーゼ溶解液をコンドリアーゼ5単位注又は10単位注バイアルに加え、注意深く溶解しコンドリアーゼ0.5単位/mL、2.5単位/mL、10単位/mLを調製し、調製された溶液1.0 mLを椎間板内に単回投与する。 投与後7日までは入院期間とし、投与後12週まで外来で経過観察を行う。 (40単位/mLは忍容性に問題があるため実施せず)
主な選択基準	1. MRI で L4/L5 又は L5/S1 のどちらか一方に腰椎椎間板ヘルニアが確認され、臨床症状が障害されている神経根の位置と一致する患者 2. 一側下肢に少なくとも 6 週間以上継続する坐骨神経痛を有し、本剤投与前少なくとも 3 週間以上の適切な保存療法においても改善の見られない患者 3. SLR テストが陽性 (70° 以下) の患者 4. 20 歳以上、50 歳以下の患者
主な除外基準	1. コンドリアーゼに対する免疫グロブリン E (抗 IgE) 又は免疫グロブリン G ₄ (抗 IgG ₄) を有する患者 2. 本剤のプリックテストで陽性と判定された患者 3. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者 4. MRI で脱出遊離ヘルニアが確認される患者 (Black line の残っていないもの。すなわち、transligamentous extrusion (経後縦靭帯脱出型) 及び

	<p>sequestration (遊離脱出型) の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者)</p> <p>5. 4週間以内に硬膜外ステロイド投与を受けた患者</p> <p>6. 腰椎手術を受けたことのある患者</p> <p>7. 重篤あるいは急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群 (神経性の膀胱直腸障害) を有する患者、変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を有する患者</p> <p>8. 労働者災害補償保険法などに基づく補償を受けている患者</p>																																			
主な評価項目	<p>・有効性評価項目：被験者疼痛評価 (下肢痛、腰痛)、被験者全般評価、神経学的検査 (SLR テスト)、JOA スコア、ヘルニアの体積 等</p> <p>・安全性評価項目：有害事象、臨床検査、理学的検査、抗体検査、画像検査</p> <p>・薬物動態学/薬力学評価項目：血漿中コンドリアーゼ濃度、血漿中コンドロイチン硫酸濃度、血清中ケラタン硫酸濃度</p>																																			
結果 有効性	<p>投与後 12 週における有効性評価</p> <p>主訴である被験者疼痛評価での下肢痛、腰痛は投与前より改善した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>0.5 単位群^{a)} (N=3)^{b)}</th> <th>2.5 単位群 (N=4)^{b)}</th> <th>10 単位群 (N=3)^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>今日の最悪時下肢痛^{d)}</td> <td>変化量(mm)</td> <td>-12.0 ± 13.1</td> <td>-61.5 ± 28.3</td> <td>-5.0 ± 59.0</td> </tr> <tr> <td>今日の最悪時腰痛^{d)}</td> <td>変化量(mm)</td> <td>-14.7 ± 6.8</td> <td>-15.8 ± 51.3</td> <td>-32.0 ± 14.0</td> </tr> <tr> <td>被験者全般評価^{d)}</td> <td>改善例(%)</td> <td>2 (66.7)</td> <td>4 (100)</td> <td>1 (33.3)</td> </tr> <tr> <td>SLR テスト</td> <td>実測値(°)</td> <td>56.7 ± 25.2</td> <td>90.0 ± 0.0</td> <td>90.0 ± 0.0</td> </tr> <tr> <td>JOA スコア 合計点数</td> <td>実測値</td> <td>23.0 ± 4.4</td> <td>27.5 ± 1.7</td> <td>24.7 ± 3.1</td> </tr> <tr> <td>ヘルニアの体積^{e)}</td> <td>変化率(%)</td> <td>-6.0 ± 4.4</td> <td>-0.8 ± 3.3</td> <td>-0.5 ± 4.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 追加解析による結果 b) 併用可能薬の規定外使用、併用禁止薬の使用、併用禁止療法の実施時点以降のデータは有効性の解析から除外 c) VAS による評価 d) 下肢痛及び腰痛が日常生活に及ぼす影響を「影響なし」、「少し影響あるが、支障はない」、「少し影響があり、支障を来す」、「非常に影響がある」の4段階で評価 e) 0.5 単位群の1例は投与前のデータがないため解析から除外</p> <p>有効性評価に最適な評価項目</p> <p>下肢痛評価、被験者全般評価、SLR テスト及び JOA スコアが適切であることが示唆された。腰痛は、腰椎椎間板ヘルニアの主要症状の一つであるが、本剤投与症例の半数以上に背部痛や穿刺部位反応が有害事象として認められており、これらは腰痛評価に影響しうる。そのため、本剤の有効性評価においては、下肢痛評価が最も適切な評価項目と考えられた。</p>			0.5 単位群 ^{a)} (N=3) ^{b)}	2.5 単位群 (N=4) ^{b)}	10 単位群 (N=3) ^{b)}	今日の最悪時下肢痛 ^{d)}	変化量(mm)	-12.0 ± 13.1	-61.5 ± 28.3	-5.0 ± 59.0	今日の最悪時腰痛 ^{d)}	変化量(mm)	-14.7 ± 6.8	-15.8 ± 51.3	-32.0 ± 14.0	被験者全般評価 ^{d)}	改善例(%)	2 (66.7)	4 (100)	1 (33.3)	SLR テスト	実測値(°)	56.7 ± 25.2	90.0 ± 0.0	90.0 ± 0.0	JOA スコア 合計点数	実測値	23.0 ± 4.4	27.5 ± 1.7	24.7 ± 3.1	ヘルニアの体積 ^{e)}	変化率(%)	-6.0 ± 4.4	-0.8 ± 3.3	-0.5 ± 4.9
		0.5 単位群 ^{a)} (N=3) ^{b)}	2.5 単位群 (N=4) ^{b)}	10 単位群 (N=3) ^{b)}																																
今日の最悪時下肢痛 ^{d)}	変化量(mm)	-12.0 ± 13.1	-61.5 ± 28.3	-5.0 ± 59.0																																
今日の最悪時腰痛 ^{d)}	変化量(mm)	-14.7 ± 6.8	-15.8 ± 51.3	-32.0 ± 14.0																																
被験者全般評価 ^{d)}	改善例(%)	2 (66.7)	4 (100)	1 (33.3)																																
SLR テスト	実測値(°)	56.7 ± 25.2	90.0 ± 0.0	90.0 ± 0.0																																
JOA スコア 合計点数	実測値	23.0 ± 4.4	27.5 ± 1.7	24.7 ± 3.1																																
ヘルニアの体積 ^{e)}	変化率(%)	-6.0 ± 4.4	-0.8 ± 3.3	-0.5 ± 4.9																																
結果 安全性	<p>副作用は、18 例中 13 例に認められ、0.5 単位群で 3 例、2.5 単位群で 4 例、10 単位群で 6 例であった。発現頻度の高い副作用は背部痛で、全体で 11 例に認められた。10 単位群では椎間板高 (前部・後部) の明らかな減少が認められたこと、6 例中 2 例に脊椎 X 線異常 (椎間の後方開大) の副作用が認められたことから、忍容性に問題があると考えられた。忍容性の問題から本剤 40 単位への漸増は行わなかった。重篤な副作用は 0.5 単位群の 1 例に認められ、中等度のそう痒症、発疹、皮膚熱感 (投与後 1 日) 及び水疱性皮膚炎 (投与後 3 日) であった。</p>																																			
結果 薬物動態 /薬力学	<p>血漿中コンドリアーゼ濃度は、各投与群のすべての観察時点において定量下限 (100µU/mL) 未満であった。血漿中コンドロイチン硫酸濃度は、すべての投与群で経時的な変化は認められなかった。また、投与後 12 週までの AUC は、0.5 単位群で 37201µg·hr/mL、2.5 単位群で 35233µg·hr/mL、10 単位群で 31040µg·hr/mL であった。血清中ケラタン硫酸濃度は、投与後 24 時間にすべての投与群で有意に増加し、本剤 0.5 単位群では投与後 6 週、2.5 単位群及び 10 単位群では投与後 12 週までに投与前値と同程度の濃度に低下した。投与後 12 週までの AUC は、0.5 単位群で 383.2µg·hr/mL、2.5 単位群で 678.0µg·hr/mL、10 単位群で 613.8µg·hr/mL であり、有意な用量反応関係が認められた (Jonckheere-Terpstra 検定、p = 0.0231)。</p>																																			

注) 臨床試験では「膨隆・突出型の腰椎椎間板ヘルニア」の症例も含まれていましたが、症例数が少なく検証が十分ではないことから、効能・効果は「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」となっています。一部承認された効能・効果、用法・用量とは異なるデータが含まれていますのでご注意ください。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾：6603/1021＞

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、群間比較
対 象	腰椎椎間板ヘルニア患者 193 例* コンドリアーゼ群：146 例 (1.25 単位群：48 例、2.5 単位群：49 例、5 単位群：49 例) プラセボ群：47 例 ※FAS(Full analysis set 最大の解析対象集団)。尚、SAFETY(安全性に関する解析対象集団)は 194 例で 1.25 単位群の 1 例がヘルニア病変部位に投与されなかったため FAS から除外された。
目 的	コンドリアーゼ1.25単位、2.5単位、5単位またはプラセボを椎間板髄核内に単回投与し、投与後13週における実薬群のプラセボ群に対する優越性を検証する。 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性は投与後52週まで継続して調査し、本剤の推奨用量を決定する。
試験方法	コンドリアーゼ溶解液4 mLをコンドリアーゼ注用 (5単位、10単位、20単位) バイアル又はプラセボバイアル (有効成分コンドリアーゼを取り除いた添加剤のみ) に加えて注意深く溶解し、調製された溶液1.0 mLを椎間板内に単回投与する。投与後2日までは入院期間とし、その後52週まで外来で経過観察を行う。
主な選択基準	1. MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、後縦靭帯を穿破していない腰椎椎間板ヘルニア患者 2. 一側下肢に 6 週間以上の継続する坐骨神経痛を有し、6 週間以上の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの薬物療法又は薬物療法及び神経ブロック療法の併用においても改善が見られない患者 3. SLR テストが陽性 (70°以下) の患者 4. 疼痛緩和を目的とした併用薬の新たな服用及び用法・用量に変更がなく、VAS の平均値が 50mm 以上かつ VAS の変動幅 (最大値と最小値の差) が 25mm 以内の患者 5. 20 歳以上 70 歳以下の男女
主な除外基準	1. 本剤に対するプリックテストで陽性と判定された患者 2. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者 3. MRI で後縦靭帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型の腰椎椎間板ヘルニア患者 4. 腰椎手術を受けたことのある患者 5. 重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群を有する患者、変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を有する患者 6. 労働者災害補償保険法などに基づく補償を受けている患者
主な評価項目	・有効性評価項目 - 主要評価項目：投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) ^{a)} のベースラインからの変化量 a：ベースライン及び投与後 13 週の VAS 値は連続する 7 日間の測定値の平均値 - 副次評価項目：投与後 52 週までの下記評価項目 過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) ^{b)} 、ODI ^{c)} の変化量、ヘルニア体積の変化量、SF-36 ^{d)} の変化量、過去 24 時間の最悪時腰痛 (VAS) ^{b)} 、神経学的所見の陰性割合 (SLR テスト/知覚鈍麻/筋力低下/深部腱反射減弱) など b：ベースライン、投与後 1~6 週及び 13 週の VAS 値は連続する 7 日間の測定値の平均値 c：ODI (Oswestry Disability Index、オズウェズトリー腰痛障害質問票)：腰痛による日常生活への機能障害の程度を評価する方法 ^{1) 2)} d：SF-36 (MOS 36-item short-form health survey)：健康関連 QOL を包括的に測定するための尺度 ⁷⁾

	<ul style="list-style-type: none"> 安全性評価項目 有害事象、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性（椎間板高、椎間の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化、椎間板の変性）、抗体検査など（13週以降は下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象のみ調査） 薬物動態学/薬力学評価項目 血漿中コンドリアーゼ濃度、血清中ケラタン硫酸濃度 																																																								
<p>結果 有効性</p>	<p>1. 主要評価項目</p> <p>投与後13週における最悪時下肢痛(VAS)の変化量</p> <p>投与後13週における最悪時下肢痛(VAS)のベースラインからの変化量は、プラセボ群-31.7mm、1.25単位群-46.7mm、2.5単位群-41.1mm、5単位群-47.6mmであり、プラセボ群と比較して1.25単位群及び5単位群で有意な改善が認められた（1.25単位群：p = 0.0261、5単位群：p = 0.0132、共分散分析）。</p> <table border="1" data-bbox="515 719 1375 1140"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">症例数^{a)}</th> <th colspan="3">投与後13週における変化量^{b)}</th> </tr> <tr> <th>調整済平均値 ±標準誤差(mm)</th> <th>プラセボとの差 [95%信頼区間]</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>47</td> <td>-31.7±4.3</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1.25 単位群</td> <td>48</td> <td>-46.7±3.9</td> <td>-14.9 [-28.4、-1.4]</td> <td>0.0261</td> </tr> <tr> <td>2.5 単位群</td> <td>49</td> <td>-41.1±4.2</td> <td>-9.3 [-22.7、4.0]</td> <td>0.2337</td> </tr> <tr> <td>5 単位群</td> <td>49</td> <td>-47.6±4.0</td> <td>-15.9 [-29.0、-2.7]</td> <td>0.0132</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与後13週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法LOCF（Last observation carried forward）にて補完</p> <p>b) ベースライン値及び喫煙歴を共変量とした共分散分析（Dunnett型の多重比較により調整）</p> <p>2. 副次評価項目</p> <p>(1) 投与後52週における最悪時下肢痛(VAS)の変化量</p> <p>投与後52週における最悪時下肢痛(VAS)のベースラインからの変化量は、プラセボ群-46.1mm、1.25単位群-60.7mm、2.5単位群-59.3mm、5単位群-62.6mmであり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群に有意な改善が認められた（1.25単位群 p = 0.0146、2.5単位群 p = 0.0342、5単位群 p = 0.0051 共分散分析）。</p> <table border="1" data-bbox="515 1559 1375 1980"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">症例数</th> <th colspan="3">投与後52週における変化量^{a)}</th> </tr> <tr> <th>調整済平均値 ±標準誤差(mm)</th> <th>プラセボとの差 [95%信頼区間]</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>32</td> <td>-46.1±4.0</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1.25 単位群</td> <td>39</td> <td>-60.7±3.5</td> <td>-14.6 [-26.9、-2.4]</td> <td>0.0146</td> </tr> <tr> <td>2.5 単位群</td> <td>38</td> <td>-59.3±3.7</td> <td>-13.2 [-25.6、-0.8]</td> <td>0.0342</td> </tr> <tr> <td>5 単位群</td> <td>37</td> <td>-62.6±3.6</td> <td>-16.5 [-28.8、-4.2]</td> <td>0.0051</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースライン値及び喫煙歴を共変量とした共分散分析（Dunnett型の多重比較により調整）</p>	投与群	症例数 ^{a)}	投与後13週における変化量 ^{b)}			調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値	プラセボ群	47	-31.7±4.3	—	—	1.25 単位群	48	-46.7±3.9	-14.9 [-28.4、-1.4]	0.0261	2.5 単位群	49	-41.1±4.2	-9.3 [-22.7、4.0]	0.2337	5 単位群	49	-47.6±4.0	-15.9 [-29.0、-2.7]	0.0132	投与群	症例数	投与後52週における変化量 ^{a)}			調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値	プラセボ群	32	-46.1±4.0	—	—	1.25 単位群	39	-60.7±3.5	-14.6 [-26.9、-2.4]	0.0146	2.5 単位群	38	-59.3±3.7	-13.2 [-25.6、-0.8]	0.0342	5 単位群	37	-62.6±3.6	-16.5 [-28.8、-4.2]	0.0051
投与群	症例数 ^{a)}			投与後13週における変化量 ^{b)}																																																					
		調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値																																																					
プラセボ群	47	-31.7±4.3	—	—																																																					
1.25 単位群	48	-46.7±3.9	-14.9 [-28.4、-1.4]	0.0261																																																					
2.5 単位群	49	-41.1±4.2	-9.3 [-22.7、4.0]	0.2337																																																					
5 単位群	49	-47.6±4.0	-15.9 [-29.0、-2.7]	0.0132																																																					
投与群	症例数	投与後52週における変化量 ^{a)}																																																							
		調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値																																																					
プラセボ群	32	-46.1±4.0	—	—																																																					
1.25 単位群	39	-60.7±3.5	-14.6 [-26.9、-2.4]	0.0146																																																					
2.5 単位群	38	-59.3±3.7	-13.2 [-25.6、-0.8]	0.0342																																																					
5 単位群	37	-62.6±3.6	-16.5 [-28.8、-4.2]	0.0051																																																					

(2) ODI及びSF-36 (身体的健康度 : PCS (Physical component summary))

投与後13週のODIのベースラインからの変化量は、プラセボ群-16.2であり、1.25単位群-20.6、2.5単位群-19.8、5単位群-22.0、プラセボ群と比較してコンドリラーゼ群で大きかった。また、SF-36 (身体的健康度 : PCS) の投与後13週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群14.0、1.25単位群20.8、2.5単位群18.2、5単位群19.1であり、プラセボ群と比較しコンドリラーゼ群で大きかった。

投与後13週におけるODI及びSF-36 (PCS) の変化量

	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}		
			調整済平均値±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
ODI	プラセボ群	47	-16.2±2.1	—	—
	1.25 単位群	48	-20.6±2.2	-4.4 [-11.4, 2.6]	0.3104
	2.5 単位群	49	-19.8±2.1	-3.6 [-10.4, 3.2]	0.4567
	5 単位群	49	-22.0±2.1	-5.8 [-12.5, 1.0]	0.1131
SF-36 PCS	プラセボ群	47	14.0±2.0	—	—
	1.25 単位群	48	20.8±2.0	6.8 [0.0, 13.6]	0.0509
	2.5 単位群	49	18.2±2.0	4.2 [-2.5, 11.0]	0.3111
	5 単位群	49	19.1±2.0	5.2 [-1.5, 11.9]	0.1693

a) LOCF

b) ODI : ベースライン値及び年齢を共変量とした共分散分析 (Dunnett型の多重比較により調整)
PCS : ベースライン値を共変量とした共分散分析 (Dunnett型の多重比較により調整)

(3) ヘルニア体積

投与後13週のヘルニア体積のベースラインからの変化量は、プラセボ群-166.8mm³、1.25単位群-248.8mm³、2.5単位群-238.3mm³、5単位群-243.4mm³であり、プラセボ群と比較しコンドリラーゼ群で大きかった。

投与後13週におけるヘルニア体積の変化量

投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}		
		調整済平均値±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	46	-166.8±30.9	—	—
1.25 単位群	48	-248.8±30.4	-82.0 [-184.6, 20.6]	0.1477
2.5 単位群	49	-238.3±30.4	-71.5 [-174.4, 31.3]	0.2379
5 単位群	49	-243.4±30.0	-76.7 [-178.7, 25.4]	0.1852

a) LOCF

b) ベースライン値及び職業を共変量とした共分散分析 (Dunnett型の多重比較により調整)

結果 安全性	<p>副作用発現率は、プラセボ群14.9% (7/47例)、コンドリアーゼ群51.0% (75/147例)であった。投与量別では、1.25単位群46.9% (23/49例)、2.5単位群44.9% (22/49例)、5単位群61.2% (30/49例)であった。副作用発現率に有意な用量反応性が認められた (Cochran-Armitage検定、$p < 0.0001$)。</p> <p>コンドリアーゼ群で多く認められた副作用は、核磁気共鳴画像異常^{a)}23.8% (35例)、背部痛21.1% (31例)、脊椎X線異常^{b)} 10.9% (16例)、四肢痛6.1% (9例)であった。重度の副作用は2.5単位群で認められた2例 (リンパ節炎1例、好中球数減少1例)であった。</p> <p>a) 軟骨終板と隣接する椎体の変化 (Modic分類のType1~3の変化)、Modic分類のType1の範囲拡大 b) 30%以上の椎間板高低下、5°以上の椎間後方開大、または3 mm以上の椎体のすべり</p>
結果 薬物動態 /薬力学	<p>血漿中コンドリアーゼ濃度は、各投与群すべてにおいて定量下限 (100 $\mu\text{U/mL}$)未満であった。</p> <p>血清中ケラタン硫酸濃度は、コンドリアーゼ (1.25単位、2.5単位、5単位) 投与後1~2日でC_{max}に到達し、投与後13週には投与前値に戻った。また、血清中ケラタン硫酸の変化量のC_{max}及びAUC_{last}は、用量反応的に増加することが示された。</p>

注) 臨床試験では「膨隆・突出型の腰椎椎間板ヘルニア」の症例も含まれていましたが、症例数が少なく検証が十分ではないことから、効能・効果は「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」となっています。一部承認された効能・効果、用法・用量とは異なるデータが含まれていますのでご注意ください。

2) 比較試験

＜国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験⁴⁾ : 6603/1031＞

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、群間比較
対 象	<p>腰椎椎間板ヘルニア患者 163 例[*]</p> <p>コンドリアーゼ 1.25 単位群 : 82 例 プラセボ群 : 81 例</p> <p>[*]FAS(Full analysis set 最大の解析対象集団)、SAFETY (安全性に関する解析対象集団)</p>
目 的	<p>コンドリアーゼ 1.25 単位の有効性について、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) を主要評価とし、プラセボに対する優越性を検証する。また、投与後 52 週まで、原疾患関連疼痛、ODI、健康関連 QOL (SF-36) 及び画像変化を評価する。</p> <p>安全性として、投与後 13 週まで有害事象を評価し、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については、52 週まで継続して評価する。</p>
試験方法	<p>コンドリアーゼ注用バイアル又はプラセボバイアル (有効成分コンドリアーゼを取り除いた添加剤のみ) に生理食塩液 1.2 mL を加えて注意深く溶解し、調製された溶液 1.0 mL を椎間板内に単回投与する。</p> <p>投与後 1 日までは入院期間とし、その後 52 週まで外来で経過観察を行う。</p>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、後縦靭帯を穿破していない腰椎椎間板ヘルニア患者 一側下肢に 6 週間以上の継続する坐骨神経痛を有し、6 週間以上の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの薬物療法又は薬物療法及び神経ブロック療法の併用においても改善が見られない患者 SLR テストが陽性 (70° 以下) の患者 疼痛緩和を目的とした併用薬の新たな服用及び用法・用量に変更がなく、VAS の平均値が 50mm 以上かつ VAS の変動幅 (最大値と最小値の差) が 25mm 以内の患者 20 歳以上 70 歳以下の男女
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者 MRI で後縦靭帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型の腰椎椎間板ヘルニア患者 腰椎手術を受けたことのある患者 重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群を有する患者、変形性脊椎症、

	<p>脊椎すべり症、脊柱管狭窄症などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を有する患者</p> <p>5. 労働者災害補償保険法などに基づく補償を受けている患者</p>																		
評価項目	<p>・有効性評価項目</p> <p>- 主要評価項目：投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) ^a のベースラインからの変化量</p> <p>a: ベースライン及び投与後 13 週の VAS 値は連続する 7 日間の測定値の平均値</p> <p>- 副次評価項目：投与後 52 週までの下記評価項目</p> <p>過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) ^b、過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) ^b の奏効率 (50%以上改善)、ODI^c の変化量、ヘルニア体積の変化量、SF-36^d の変化量、過去 24 時間の最悪時腰痛 (VAS) ^b、神経学的所見の陰性割合 (SLR テスト/知覚鈍麻/筋力低下/深部腱反射減弱) など</p> <p>b: ベースライン、投与後 1~6 週及び 13 週の VAS 値は連続する 7 日間の測定値の平均値</p> <p>c: ODI (Oswestry Disability Index、オズウェストリー腰痛障害質問票): 腰痛による日常生活への機能障害の程度を評価する方法^{1) 2)}</p> <p>d: SF-36 (MOS 36-item short-form health survey): 健康関連 QOL を包括的に測定するための尺度¹⁾</p> <p>・安全性評価項目</p> <p>有害事象、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性 (椎間板高、椎間の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化、椎間板の変性)、抗体検査など (13 週以降は下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象のみ調査)</p>																		
結果有効性	<p>1. 主要評価項目</p> <p>投与後 13 週における最悪時下肢痛(VAS)の変化量</p> <p>投与後 13 週における最悪時下肢痛(VAS)のベースラインからの変化量は、プラセボ群-34.3mm、コンドリアーゼ 1.25 単位群-49.5mm であり、コンドリアーゼ 1.25 単位群-のプラセボ群に対する優越性が検証された (p = 0.0011、共分散分析)。</p> <table border="1" data-bbox="513 1308 1377 1576"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">症例数 ^{a)}</th> <th colspan="3">投与後 13 週における変化量 ^{b)}</th> </tr> <tr> <th>調整済平均値 ±標準誤差(mm)</th> <th>プラセボとの差 [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>81</td> <td>-34.3±3.3</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>コンドリアーゼ 1.25 単位群</td> <td>82</td> <td>-49.5±3.3</td> <td>-15.2 [-24.2, -6.2]</td> <td>0.0011</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与後13週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法LOCF (Last observation carried forward) にて補完</p> <p>b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析</p> <p>2. 副次評価項目</p> <p>(1) 投与後52週における最悪時下肢痛 (VAS) の変化量</p> <p>投与後52週の最悪時下肢痛 (VAS) のベースラインからの変化量は、コンドリアーゼ1.25単位群-54.2mm、プラセボ群-42.3mmであり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ1.25単位群に有意な改善が認められた (p=0.0138 共分散分析)。</p>	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}			調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値	プラセボ群	81	-34.3±3.3	—	—	コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	-49.5±3.3	-15.2 [-24.2, -6.2]	0.0011
投与群	症例数 ^{a)}			投与後 13 週における変化量 ^{b)}															
		調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値															
プラセボ群	81	-34.3±3.3	—	—															
コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	-49.5±3.3	-15.2 [-24.2, -6.2]	0.0011															

投与群	症例数 ^{a)}	投与後 52 週における変化量 ^{b)}		
		調整済平均値 ±標準誤差(mm)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	81	-42.3±3.4	—	—
コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	-54.2±3.4	-11.9 [-21.3, -2.5]	0.0138

a) LOCF

b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

(2) 最悪時下肢痛(VAS) の奏効率 (50%以上改善)

投与後13週の最悪時下肢痛(VAS) がベースラインから50%以上改善した症例の割合は、プラセボ群50.6%、コンドリアーゼ1.25単位群72.0%であり、有意差が認められた (p = 0.0077、ロジスティック回帰分析)。

投与後 13 週における最悪時下肢痛 (VAS) の奏効率 (50%以上改善)

投与群	症例数 ^{a)}	奏効例数	奏効率	オッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	81	41	50.6%	—	—
コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	59	72.0%	2.44 [1.27, 4.69]	0.0077

a) LOCF

b) 最悪時下肢痛のベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量としたロジスティック回帰分析

(3) ODI及びSF-36 (身体的健康度 : PCS)

投与後13週におけるODIのベースラインからの変化量は、プラセボ群-13.4、コンドリアーゼ1.25単位群-18.9であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ1.25単位群で有意な改善が認められた (p = 0.0355、共分散分析)。

また、SF-36 (身体的健康度 : PCS) のベースラインからの変化量は、プラセボ群13.3、コンドリアーゼ1.25単位群18.8であり、プラセボ群に対しコンドリアーゼ1.25単位群で有意な改善が認められた (p = 0.0139、共分散分析)。

投与後 13 週における ODI 及び SF-36 (身体的健康度 : PCS) の変化量

	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}		
			調整済平均値 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
ODI	プラセボ群	81	-13.4±1.9	—	—
	コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	-18.9±1.9	-5.6 [-10.7, -0.4]	0.0355
SF36 PCS	プラセボ群	81	13.3±1.6	—	—
	コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	18.8±1.6	5.5 [1.1, 10.0]	0.0139

a) LOCF

b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

(4) ヘルニア体積

投与後13週におけるベースラインからのヘルニア体積の変化量は、プラセボ群-190.7mm³、コンドリアーゼ群-289.1mm³であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意なヘルニア体積の縮小が認められた (共分散分析、p = 0.0028)。

	<p>投与後 13 週におけるヘルニア体積の変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">症例数^{a)}</th> <th colspan="3">投与後 13 週における変化量^{b)}</th> </tr> <tr> <th>調整済平均値 ±標準誤差(mm³)</th> <th>プラセボとの差 [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>81</td> <td>-190.7±23.4</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>コンドリラーゼ 1.25 単位群</td> <td>82</td> <td>-289.1±23.1</td> <td>-98.3 [-162.3, -34.4]</td> <td>0.0028</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) LOCF b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析</p>	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}			調整済平均値 ±標準誤差(mm ³)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値	プラセボ群	81	-190.7±23.4	—	—	コンドリラーゼ 1.25 単位群	82	-289.1±23.1	-98.3 [-162.3, -34.4]	0.0028																																			
投与群	症例数 ^{a)}			投与後 13 週における変化量 ^{b)}																																																		
		調整済平均値 ±標準誤差(mm ³)	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値																																																		
プラセボ群	81	-190.7±23.4	—	—																																																		
コンドリラーゼ 1.25 単位群	82	-289.1±23.1	-98.3 [-162.3, -34.4]	0.0028																																																		
<p>結果 安全性</p>	<p>1. 副作用</p> <p>副作用の発現率は、プラセボ群 33.3% (27/81 例)、コンドリラーゼ 1.25 単位群 57.3% (47/82 例) であった。コンドリラーゼ 1.25 単位群で多く認められた副作用は (発現率: プラセボ群、コンドリラーゼ 1.25 単位群) は、背部痛 (4.9%、24.4%)、核磁気共鳴画像異常^{a)} (12.3%、24.4%) 及び脊椎 X 線異常^{b)} (3.7%、23.2%) であった。</p> <p>重篤な副作用は、コンドリラーゼ 1.25 単位群の 82 例中 1 例 (1.2%) に認められた背部痛であった。重度の副作用はプラセボ群では認められず、コンドリラーゼ 1.25 単位群の 1 例 (1.2%) に中毒性皮疹が認められた。</p> <p>a) 軟骨終板と隣接する椎体の変化 (Modic分類のType1~3の変化) b) 30%以上の椎間板高低下、5° 以上の椎間後方開大、3 mm 以上の椎体のすべり</p> <p>2. 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性 N : 症例数</p> <p>(1) 椎間板高の低下</p> <p>椎間板高がベースラインから30%以上低下した症例は、いずれかの時点でコンドリラーゼ1.25単位群7例 (8.5%) に認められ、プラセボ群には認められなかった。</p> <p>椎間板高低下 (30%以上) の発現頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">プラセボ群</th> <th colspan="2">コンドリラーゼ 1.25 単位群</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>例数 (%)</th> <th>N</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与後 13 週</td> <td>70</td> <td>0</td> <td>76</td> <td>4 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>投与後 52 週</td> <td>57</td> <td>0</td> <td>62</td> <td>4 (6.5)</td> </tr> <tr> <td>いずれかの時点^{a)}</td> <td>81</td> <td>0</td> <td>82</td> <td>7 (8.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与後52週までに一度でも発現した症例</p> <p>(2) 椎間の後方開大</p> <p>椎間の後方開大角度が5° 以上の症例は、いずれかの時点でコンドリラーゼ 1.25単位群5例 (6.1%)、プラセボ群4例 (4.9%) に認められた。</p> <p>椎間の後方開大 (5° 以上) の発現頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">プラセボ群</th> <th colspan="2">コンドリラーゼ 1.25 単位群</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>例数 (%)</th> <th>N</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>81</td> <td>1 (1.2)</td> <td>82</td> <td>3 (3.7)</td> </tr> <tr> <td>投与後 13 週</td> <td>70</td> <td>2 (2.9)</td> <td>76</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>投与後 52 週</td> <td>57</td> <td>3 (5.3)</td> <td>62</td> <td>4 (6.5)</td> </tr> <tr> <td>いずれかの時点^{a)}</td> <td>81</td> <td>4 (4.9)</td> <td>82</td> <td>5 (6.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与後52週までに一度でも発現した症例</p>		プラセボ群		コンドリラーゼ 1.25 単位群		N	例数 (%)	N	例数 (%)	投与後 13 週	70	0	76	4 (5.3)	投与後 52 週	57	0	62	4 (6.5)	いずれかの時点 ^{a)}	81	0	82	7 (8.5)		プラセボ群		コンドリラーゼ 1.25 単位群		N	例数 (%)	N	例数 (%)	ベースライン	81	1 (1.2)	82	3 (3.7)	投与後 13 週	70	2 (2.9)	76	0	投与後 52 週	57	3 (5.3)	62	4 (6.5)	いずれかの時点 ^{a)}	81	4 (4.9)	82	5 (6.1)
	プラセボ群		コンドリラーゼ 1.25 単位群																																																			
	N	例数 (%)	N	例数 (%)																																																		
投与後 13 週	70	0	76	4 (5.3)																																																		
投与後 52 週	57	0	62	4 (6.5)																																																		
いずれかの時点 ^{a)}	81	0	82	7 (8.5)																																																		
	プラセボ群		コンドリラーゼ 1.25 単位群																																																			
	N	例数 (%)	N	例数 (%)																																																		
ベースライン	81	1 (1.2)	82	3 (3.7)																																																		
投与後 13 週	70	2 (2.9)	76	0																																																		
投与後 52 週	57	3 (5.3)	62	4 (6.5)																																																		
いずれかの時点 ^{a)}	81	4 (4.9)	82	5 (6.1)																																																		

(3) 椎体のすべり

椎体のすべりが 3mm 以上になった症例は、いずれかの時点でプラセボ群 2 例 (2.5%) に認められ、コンドリアーゼ 1.25 単位群には認められなかった。

椎体のすべり (3mm以上) の発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ 1.25 単位群	
	N	例数 (%)	N	例数 (%)
ベースライン	81	0	82	0
投与後 13 週	70	1(1.4)	75	0
投与後 52 週	57	0	62	0
いずれかの時点 ^{a)}	81	2(2.5)	82	0

a) 投与後52週までに一度でも発現した症例

(4) 軟骨終板と隣接する椎体の変化 (Modic分類)

Modic 分類において、ベースラインで Type 0、Type 1、Type 2 及び Type 3 の症例は、プラセボ群 81 例中 59 例 (72.8%)、7 例 (8.6%)、21 例 (25.9%)、0 例で、コンドリアーゼ 1.25 単位群 82 例中 55 例 (67.1%)、18 例 (22.0%)、16 例 (19.5%)、0 例であった。投与後 52 週では、プラセボ群 57 例中 34 例 (59.6%)、19 例 (33.3%)、15 例 (26.3%)、0 例で、コンドリアーゼ 1.25 単位群 62 例中 27 例 (43.5%)、30 例 (48.4%)、12 例 (19.4%)、0 例であった。

軟骨終板と隣接する椎体の変化 (Modic分類) の頻度

		N	Modic 分類 ^{a)}			
			Type0	Type1	Type2	Type3
プラセボ群	ベースライン	81	59(72.8)	7(8.6)	21(25.9)	0
	投与後 13 週	70	49(70.0)	10(14.3)	17(24.3)	0
	投与後 52 週	57	34(59.6)	19(33.3)	15(26.3)	0
コンドリアーゼ 1.25 単位群	ベースライン	82	55(67.1)	18(22.0)	16(19.5)	0
	投与後 13 週	76	44(57.9)	28(36.8)	14(18.4)	0
	投与後 52 週	62	27(43.5)	30(48.4)	12(19.4)	0

a) 重複あり

例数 (%)

(5) 椎間板の変性による輝度変化 (Pfirrmann分類)

椎間板の変性による輝度変化は、コンドリアーゼ 1.25 単位群ではベースラインと比較して投与後 13 週までに Grade 0、Grade I 及び Grade II の症例の割合が減少し、Grade III の症例の割合が増加した。プラセボ群では各グレードの症例の割合に大きな変化は認められなかった。

椎間板変性による輝度変化の経時的推移

		N	Pfirrmann 分類			
			Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
プラセボ群	ベースライン	81	1 (1.2)	4 (4.9)	43 (53.1)	33 (40.7)
	投与後 13 週	70	1 (1.4)	3 (4.3)	35 (50.0)	31 (44.3)
	投与後 52 週	57	1 (1.8)	1 (1.8)	28 (49.1)	27 (47.4)
コンドリアーゼ 1.25 単位群	ベースライン	82	1 (1.2)	4 (4.9)	47 (57.3)	30 (36.6)
	投与後 13 週	76	0	1 (1.3)	9 (11.8)	66 (86.8)
	投与後 52 週	62	0	0	6 (9.7)	56 (90.3)

例数 (%)

	<p>3. 抗体検査</p> <p>抗コンドリアーゼ IgE 抗体価がベースラインと比較して上昇した症例は認められなかった。</p> <p>抗コンドリアーゼ IgG 抗体価がベースラインと比較して上昇した症例は、コンドリアーゼ 1.25 単位群の 1 例及びプラセボ群の 2 例に認められた。吸収試験の結果、コンドリアーゼ 1.25 単位群の 1 例、プラセボ群の 1 例における抗体価上昇はコンドリアーゼ特異的であることが確認されたが、抗体価上昇と関連が疑われるアレルギー様症状などの有害事象の発現は認められなかった。</p>
--	---

注) 臨床試験では「膨隆・突出型の腰椎椎間板ヘルニア」の症例も含まれていましたが、症例数が少なく検証が十分ではないことから、効能・効果は「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」となっています。一部承認された効能とは異なるデータが含まれていますのでご注意ください。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

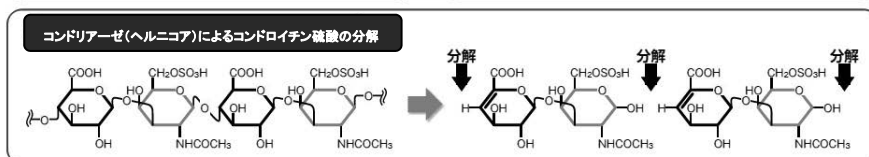
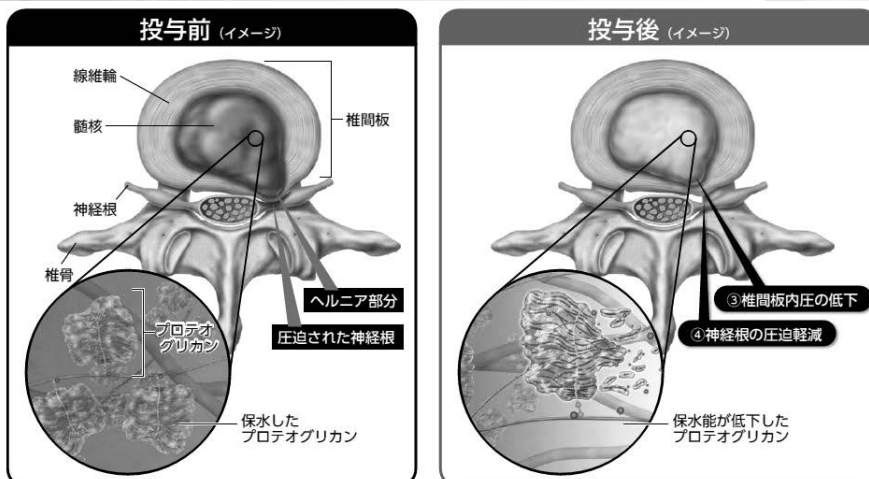
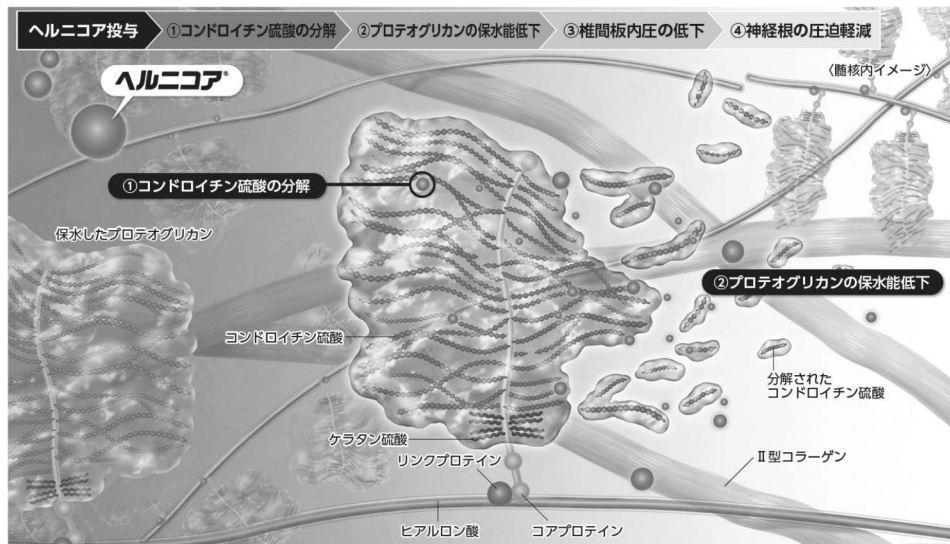
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

コンドリアーゼ（ヘルニコア）は、椎間板内に直接注入することにより、髄核の主な成分であるプロテオグリカン構成するグリコサミノグリカン（主にコンドロイチン硫酸）を特異的に分解しプロテオグリカンの保水能を低下させます。その結果、椎間板内圧が低下しヘルニアによる神経根圧迫が軽減され、臨床症状（下肢痛・腰痛など）が改善すると考えられています。

※ グリコサミノグリカン（GAG）：コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ケラタン硫酸
 プロテオグリカン：コアプロテインにグリコサミノグリカン鎖が共有結合した複合体



監修：浜松医科大学 整形外科 教授 松山 幸弘 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 基質特異性 (*in vitro*)⁸⁾

コンドリアーゼのグリコサミノグリカンに対する分解活性を各基質における反応初速度で求めたところ、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸に対して分解活性を有し、ヘパリン、ヘパラン硫酸及びケラタン硫酸には作用しなかった。また、280nm 吸光度測定を用いてコンドリアーゼのタンパク質に対する反応を評価したところ、コンドリアーゼを添加したカゼイン溶液及びウシ血清アルブミン溶液において吸光度上昇は認められず、タンパク質分解活性を有しないことが示された。

コンドリアーゼは、グリコサミノグリカンであるコンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸を特異的に分解した。

コンドリアーゼの基質特異性 (多糖類)

グリコサミノグリカン	相対反応初速度 (%) [*]
コンドロイチン硫酸 A	100
コンドロイチン硫酸 B	62
コンドロイチン硫酸 C	82
コンドロイチン硫酸 D	69
コンドロイチン	61
ヒアルロン酸	1
ヘパリン	0
ヘパラン硫酸	0
ケラタン硫酸	0

^{*}コンドロイチン硫酸 A の反応初速度を 100%とした場合の各基質の相対反応初速度
(3Lot.平均値)

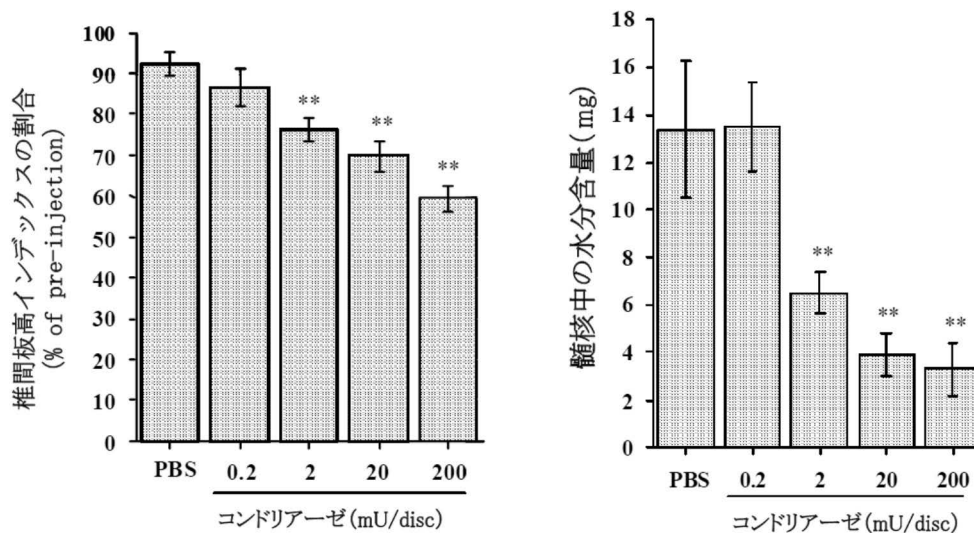
コンドリアーゼの基質特異性 (タンパク質)

タンパク質	吸光度 (Abs)			
	コンドリアーゼ			水
	Lot.1	Lot.2	Lot.3	
カゼイン	0.057	0.057	0.058	0.057
ウシ血清アルブミン	0.062	0.062	0.063	0.064

2) 椎間板高狭小化作用 (ウサギ) 9)

正常なウサギの椎間板内にコンドリアーゼを単回投与することにより、髄核の水分含量が減少し、椎間板高の狭小化が認められた。

■ウサギにおけるコンドリアーゼの椎間板高及び髄核水分含量に対する作用



$$\text{椎間板高インデックス} = \frac{\text{椎間板高}}{\text{上位椎体高}}$$

$$\text{椎間板高インデックスの割合 (\% of pre-injection)} = \frac{\text{投与7日後の椎間板高インデックス}}{\text{投与前の椎間板高インデックス}} \times 100$$

** : P < 0.01、PBS 対照群と比較 (Williams 検定)

各値は平均値±標準誤差で示す (n = 8)

PBS : リン酸緩衝生理食塩液

【方法】

正常なウサギ椎間板内に、コンドリアーゼを 0.2、2、20 又は 200 m 単位(U)/disc の用量で単回投与した。対照群には PBS を単回投与した。投与前及び投与後 7 日に X 線撮影を行い、投与前の椎間板高インデックスを 100%とした際の投与後 7 日における椎間板高インデックスの割合を求めた。また、水分含量は投与後 7 日に髄核を摘出して測定した。

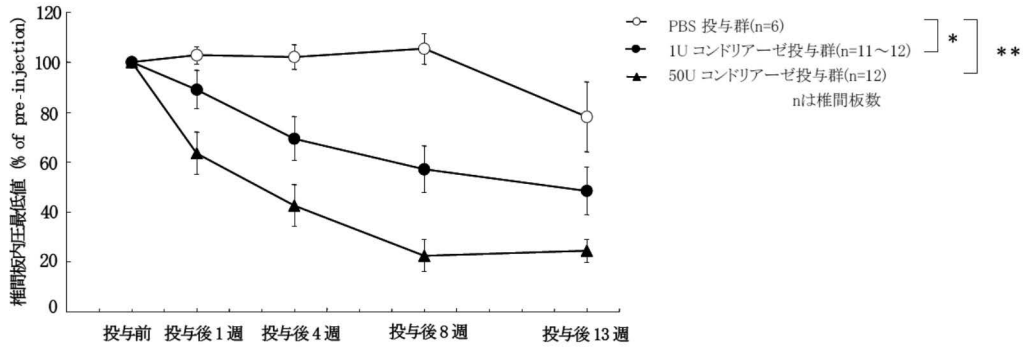
【結果】

コンドリアーゼを単回投与することにより、用量依存的に椎間板高インデックスの割合を減少させた。コンドリアーゼ 2、20 及び 200mU/disc 群では PBS 群と比較し椎間板高インデックスと髄核中の水分含量に有意差が認められた。また、これらコンドリアーゼによる椎間板高インデックスの割合の減少と髄核水分含量の減少には相関 (r = 0.765) が認められた。

3) 椎間板内圧低下作用 (ヒツジ) ¹⁰⁾

正常なヒツジの椎間板内にコンドリアーゼを単回投与することにより、椎間板内圧の低下が認められた。

■ヒツジにおけるコンドリアーゼ投与後の椎間板内圧最低値の経時的推移



* : P < 0.05、** : P < 0.01、PBS 対照群と比較 (Dunnett 検定)

各値は平均値±標準誤差で示す (n = 6~12)

PBS : リン酸緩衝生理食塩液

【方法】

正常なヒツジの椎間板内に、コンドリアーゼを1単位(U)/disc 又は50U/disc の用量で0.2 mL 単回投与した。対照群には PBS を単回投与した。投与前 2~7 日、投与後 1、4、8 及び 13 週に圧カトランスデューサーを用いて椎間板内圧最低値を測定した。

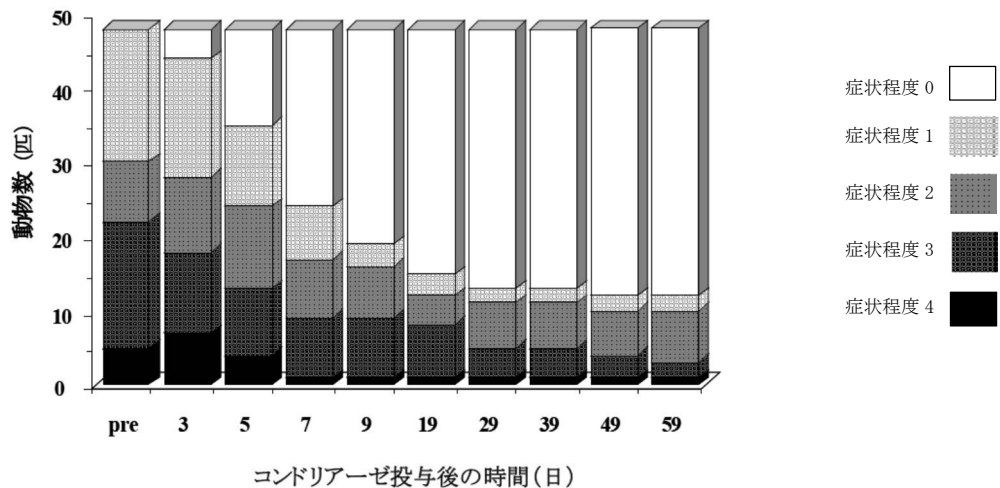
【結果】

コンドリアーゼ投与群の投与後 13 週における椎間板内圧最低値は、コンドリアーゼ 1 U/disc 群では投与前値の 48.5%、50U/disc 群では投与前値の 24.5%に低下し、PBS 群と比較し有意差が認められた。

4) 椎間板ヘルニア症状改善作用 (イヌ) ¹¹⁾

椎間板ヘルニアに罹患したイヌの椎間板内にコンドリアーゼを単回投与することにより、椎間板ヘルニアの臨床症状の改善が認められた。

■椎間板ヘルニア罹患イヌにおけるコンドリアーゼの臨床症状改善作用



※症状程度 5 と判断された症例はなし

椎間板ヘルニア臨床症状の程度と所見

椎間板ヘルニア臨床症状の程度	椎間板ヘルニアの臨床症状所見
0	症状なし
1	姿勢反応：スコア 2 脊髄反射：スコア 2 患部の疼痛：あり
2	姿勢反応：固有知覚反応スコア 1、跳び直り反応及び踏み直し反応スコア 1 のどちらか一方もしくは両方 脊髄反射：スコア 2～1 患部の疼痛：あり
3	姿勢反応：固有知覚反応スコア 1～0、跳び直り反応及び踏み直し反応スコア 1～0 脊髄反射：一つ以上の反射試験に異常所見がみられる。 患部の疼痛：あり
4	姿勢反応：固有知覚反応スコア 0、跳び直り反応及び踏み直し反応スコア 0 脊髄反射：複数の反射試験に異常所見がみられる。 屈曲反射は障害されることがあり、深部痛覚は残存。 T10 以下の椎間板が罹患すれば排尿障害あり。圧迫排尿不可能。 患部の疼痛：あり又はなし
5	姿勢反応：スコア 0 脊髄反射：スコア 0 深部痛覚なし。排尿障害はあるが圧迫排尿が可能あるいは容易。 患部の疼痛：なし

姿勢反応及び脊髄反射のスコア、0：消失、1：低下、2：正常

【方法】

椎間板ヘルニアの臨床症状を有する雌雄イヌ 48 匹の椎間板内に、250 単位(U)/mL のコンドリアーゼを 20～200 μL の用量で単回投与した。コンドリアーゼ投与前から経時的にヘルニア臨床症状の程度を集計した。

【結果】

コンドリアーゼ投与により椎間板ヘルニア症状の改善がみられ、投与後 7 日では 24 例 (50%) の椎間板ヘルニアの臨床症状が消失した。投与後 9 日以降も改善は緩やかに進行し、投与後 59 日では 36 例 (75%) において椎間板ヘルニアの臨床症状が消失した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹²⁾

血漿中コンドリアーゼ濃度を、国内第 I/II 相試験⁵⁾ (本剤 0.5 単位 6 例、2.5 単位 6 例、10 単位 6 例) では投与前、投与後 2、6、24、48 時間、1、2、4、6 及び 12 週に、国内第 II/III 相試験⁶⁾ (本剤 1.25 単位 48 例、2.5 単位 49 例、5 単位 49 例) では、投与前、投与後 6、48 時間、1、6 及び 13 週に測定した。

血漿中コンドリアーゼ濃度 (酵素活性) はすべての症例でいずれの時点においても定量下限 (100 μ 単位/mL) 未満であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

<参考>イヌ¹³⁾

イヌに 50 単位(U)/disc の用量で ¹²⁵I 標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、血漿中コンドリアーゼ濃度は定量下限 (ELISA : 0.36 mU/mL、酵素活性 : 20 mU/mL) 未満であった。

4. 分 布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット¹³⁾

妊娠ラットに ¹²⁵I 標識コンドリアーゼを 100U/kg の用量で単回静脈内投与したとき、放射能の胎児移行性は低かった。さらに、一般的に極性の高い高分子化合物は、血液-胎盤関門により胎盤通過が難しいことから、コンドリアーゼが未変化体として胎児に移行する可能性は低いと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット¹³⁾

授乳中ラットに ¹²⁵I 標識コンドリアーゼを 100U/kg の用量で単回静脈内投与した場合、乳汁中及び血漿中 TCA 沈澱性放射能濃度の AUC_{0-24h} 比は 7.5 であり、放射能の乳汁移行性が認められた。しかし、コンドリアーゼは、分子量約 11 万のタンパク質であり、一般的な高分子化合物と同様に、ほとんど乳汁中へ移行しないと推察される¹⁴⁾。

さらに、放射性ヨウ素をラットに投与すると、乳汁中へ分泌された放射性ヨウ素により、乳汁中タンパク質が容易にラベル化されることから^{15, 16, 17)}、¹²⁵I 標識コンドリアーゼを投与した時に乳汁へ移行する放射能の大部分は、未変化の ¹²⁵I 標識コンドリアーゼや代謝物ではなく、乳汁中のタンパク質成分に遊離した ¹²⁵I が再結合したものと考えられる。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>イヌ、サル¹³⁾

組織分布

イヌに 50U/disc の用量で ¹²⁵I 標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、遊離した ¹²⁵I に起因すると思われる甲状腺への放射能分布が観察されたほかは、投与椎間板周囲の筋肉組織及び主要組織（腎臓、肝臓、肺及び脾臓）への放射能分布は、ほとんど認められなかった。

椎間板中残存

イヌ及びカニクイザルに 2U/disc の用量でコンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、イヌ及びカニクイザルともに、投与後 30 日まで投与椎間板中でコンドリアーゼ量の残存が確認され、投与後 90 日では定量下限未満であった。

イヌ及びカニクイザルに 2U/disc の用量でコンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、イヌにおいて投与後 14 日まで、カニクイザルにおいて投与後 7 日まで椎間板中に酵素活性の残存が確認された。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>イヌ¹³⁾

イヌに 50U/disc の用量で ¹²⁵I 標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後 14 日までの椎間板組織抽出物について SDS-PAGE で分子量分布を分析した。その結果、主な放射能バンドは未変化のコンドリアーゼの泳動位置と一致し、椎間板組織中に代謝物はほとんど認められなかった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>イヌ¹³⁾

イヌに 50U/disc の用量で ¹²⁵I 標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、放射能の排泄は遅く、投与後 14 日までに投与放射能の 38.4%が尿中、4.0%が糞中へと排泄された。なお、尿中の放射能は、TCA によってほとんど沈殿しなかったことから、尿中に存在する放射能は ¹²⁵I 標識コンドリアーゼより遊離した ¹²⁵I が主であると考えられた。一方、コンドリアーゼはタンパク質であり、最終的には、一般的なバイオ医薬品と同様、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されることが考えられる。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>イヌ¹³⁾

「Ⅶ. 6. (1) 排泄部位及び経路<参考>イヌ」参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>イヌ¹³⁾

「Ⅶ. 6. (1) 排泄部位及び経路<参考>イヌ」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性の両下肢麻痺や膀胱直腸障害を呈する馬尾障害のある患者
[緊急手術が必要とされるため、本剤の投与は適さない。]
3. 骨軟骨異形成症による症状又は脊柱の弯曲がある患者
[症状の悪化や腰椎不安定性が強まるおそれがある。]

（解説）

1. 医薬品の一般的な注意事項として設定しました。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症状が発現する可能性があります。問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないでください。
<本剤の組成>
有効成分：コンドリアーゼ
添加物：リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、精製白糖、マクロゴール 4000
2. 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン（改訂第2版）³⁾により、急性の両下肢麻痺や膀胱直腸障害を呈する馬尾障害のある患者では緊急手術が必要とされるため、本剤を投与しないでください。
3. 骨軟骨異形成症による脊柱管狭窄症、病的骨折、強い脊椎変形等の症状・異常が認められる患者は、本剤投与により症状が悪化するおそれがあるため、本剤を投与しないでください。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) アレルギー素因のある患者 [過敏症の発現が増すおそれがある。]
- (2) 腰椎不安定性が疑われる患者 [腰椎不安定性が増すおそれがある。]

(解説)

- (1) アレルギー素因のある患者は、薬剤を含む各種アレルゲンにより感作されやすく、過敏症の発現が増すおそれがあるため慎重に投与してください。
- (2) 腰椎不安定性が疑われる患者は、本剤の投与により腰椎不安定性が発現又は悪化するおそれがあるため慎重に投与してください。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、腰椎椎間板ヘルニアの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。また、椎間板穿刺に熟達した医師が投与すること。
- (2) 本剤の投与に際しては、ショック、アナフィラキシー等の発現のおそれがあるので、救急処置のとれる準備をしておくこと。投与終了後も十分な観察を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与により椎間板が変性し、生体力学的バランスの異常をきたし腰椎不安定性が発現するおそれがある。本剤投与後は、腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作（重量物を持ち上げる等）を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。
- (4) 本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。
- (5) 全身麻酔下での投与は、穿刺針の神経根への接触に伴う放散痛等を感知できず神経を損傷する可能性や、アナフィラキシー等が発生した場合に発見が遅れるおそれがあるので推奨されない。

(解説)

- (1) 本剤の効能・効果は「保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」であり、腰椎椎間板ヘルニアのなかでも対象患者を選択する必要があります。また、本剤を椎間板内に確実に投与するための椎間板穿刺の専門的技術が必要になります。本剤は、腰椎椎間板ヘルニアの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、椎間板穿刺に熟達した医師が投与してください。
- (2) 承認時までの臨床試験において本剤投与によるショック、アナフィラキシーの発現は認められていませんが、過敏症（皮膚および皮下組織障害）の副作用が2.6%（6/229例）に認められています。本剤は、異種タンパク製剤であることからショック、アナフィラキシー等が発現する可能性があります。投与前に必ず、救急処置のとれる準備を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行ってください。

「VIII. 8. (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法」の項参照

- (3) 本剤の投与により椎間板変性の過度の進行や椎間板周辺組織の変性が起こり、生体力学的バランスの異常による腰椎不安定性が発現する可能性があります。国内I/II相試験⁵⁾においてコンドリアーゼ10単位（本剤の8倍量）を投与した2例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大（腰椎不安定性）が認められました。本剤投与後は、腰椎不安定性に伴う症状の発現について十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。脊椎の構築学的・力学的変化が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作（重量物を持ち上げる等）を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討してください。

「VIII. 13 過量投与」の項参照

- (4) 本剤投与後に、ショック、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症、腰椎不安定性が発現する可能性があります。アナフィラキシーの初期症状、腰椎不安定性の症状等を十分に説明し、異常が認められた場合は、速やかに担当医師に連絡するよう患者を指導してください。
- (5) 本剤が全身麻酔下で使用された症例はなく、安全性は確立されていません。全身麻酔下での本剤の投与は、穿刺針の神経根への接触等に伴う放散痛などを感知できず神経を損傷する可能性やショック、アナフィラキシーに伴う呼吸・循環器症状の確認ができないおそれがあるため推奨されません。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 229 例中 122 例 (53.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、腰痛 51 例 (22.3%)、下肢痛 11 例 (4.8%)、発疹等 6 例 (2.6%)、発熱 4 例 (1.7%)、頭痛 3 例 (1.3%) であった。主な臨床検査値異常は、Modic 分類の椎体輝度変化^{a)} 54 例 (23.6%)、椎間板高の 30%以上の低下^{b)} 33 例 (14.4%)、好中球数減少 6 例 (2.6%)、5°以上の椎間後方開大^{b)} 5 例 (2.2%) であった^{4,6)}。(承認時)

a) MR 画像異常、b) X線画像異常

(解説)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁴⁾において認められた副作用の発現頻度を (3) その他の副作用 表 1 に示します。

なお、腰痛は MedDRA/J Ver.16.1 基本語の「背部痛、椎間板突出、腰髄神経根障害」を集計し、下肢痛は「四肢痛、椎間板突出、筋骨格痛、坐骨神経痛、腰髄神経根障害、梨状筋症候群、関節痛」を集計しました。Modic 分類の椎体輝度変化 (MR 画像異常) は「核磁気共鳴画像異常」に含まれます。椎間板高の 30%以上の低下 (X線画像異常) は「脊椎 X線異常」に含まれます。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー (頻度不明) ※

本剤は異種タンパクであり、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。

※頻度不明：本剤で認められていない副作用については頻度不明とした。

(解説)

承認時までの臨床試験において本剤投与によるショック、アナフィラキシーの発現は認められていませんが、過敏症 (皮膚および皮下組織障害) の副作用が 2.6% (6/229 例) に認められています。

本剤は異種タンパク製剤であることからショック、アナフィラキシー等が発現する可能性があります。投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行って

ださい。

参考) アナフィラキシー初期症状: 皮膚のかゆみ、じんま疹、紅斑・皮膚の発赤、腹痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、蒼白、意識混濁など

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
筋・骨格系	腰痛	下肢痛	下肢違和感、頸部痛、筋骨格痛
過敏症	—	—	発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮膚、そう痒症
その他	—	発熱、頭痛	リンパ節炎、感覚鈍麻、感覚障害
臨床検査	Modic 分類の椎体輝度変化 ^{a)} 、椎間板高の30%以上の低下 ^{b)}	好中球数減少、5°以上の椎間後方開大 ^{b)}	トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ビリルビン増加、血小板数減少、健側の一過性のラセーグ陽性

a) MR 画像異常

b) X 線画像異常

(解説)

国内第II/III相試験⁶⁾及び第III相試験⁴⁾において認められた副作用に基づいて記載しました。

表1 副作用の発現頻度(承認時)

安全性評価症例数	229例
副作用発現症例数 (発現率)	122例 (53.3%)

副作用の種類 器官別大分類/基本語	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	1 (0.4)
リンパ節炎	1 (0.4)
神経系障害	5 (2.2)
頭痛	3 (1.3)
感覚鈍麻	1 (0.4)
感覚障害	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害	6 (2.6)
発疹	2 (0.9)
蕁麻疹	2 (0.9)
薬疹	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
中毒性皮膚	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	54 (23.6)
背部痛	51 (22.3)
四肢痛	11 (4.8)
筋骨格痛	1 (0.4)
頸部痛	1 (0.4)
四肢不快感	1 (0.4)

副作用の種類 器官別大分類/基本語	発現例数(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	4 (1.7)
発熱	4 (1.7)
臨床検査	86 (37.6)
核磁気共鳴画像異常	55 (24.0)
脊椎X線異常	35 (15.3)
好中球数減少	6 (2.6)
血中トリグリセリド増加	2 (0.9)
C-反応性蛋白増加	2 (0.9)
白血球数減少	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)
ラセーグテスト陽性	1 (0.4)

MedDRA/J Ver.16.1

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

上記、「VIII. 8. (3) その他の副作用 表」参照

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (2) 本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) アレルギー素因のある患者 [過敏症の発現が増すおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (2) 本剤の投与に際しては、ショック、アナフィラキシー等の発現のおそれがあるので、救急処置のとれる準備をしておくこと。投与終了後も十分な観察を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。

3. 副作用

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）※

本剤は異種タンパクであり、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。

※頻度不明：本剤で認められていない副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

過敏症（1%未満） 発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹、そう痒症

(解説)

承認時までの臨床試験において本剤投与によるショック、アナフィラキシーの発現は認められていませんが、過敏症の副作用が2.6%（6/229例）に認められています。

本剤は異種タンパク製剤であることからショック、アナフィラキシー等が発現する可能性があります。投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに適切な処置を行ってください。

[参考] 過敏症（皮膚及び皮下組織障害）の副作用の発現状況

発現例数(%)		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験（統合）		
		プラセボ群 N=128	コンドリナーゼ群	
			1.25 単位群 N=131	合計 ^{a)} N=229
発現頻度		0	4 (3.1)	6 (2.6)
重症度	軽度	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	重度	0	1 (0.8)	1 (0.4)
発現時期	投与後1日以内	0	4 (3.1)	5 (2.2)
	投与後2～7日	0	0	1 (0.4)
	投与後8日以降	0	0	0

a) 1.25 単位、2.5 単位、5 単位の合計

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

- (1) 高齢者では、一般的に加齢による椎間板の変性により髄核中のプロテオグリカン含量が低下していることが知られている。そのため、本剤の治療効果が得られない可能性があることから、投与の可否を慎重に判断すること。
- (2) 高齢者に対する安全性は確立されていない。
[70歳以上の患者に対する使用経験がない。一般に高齢者では軟骨終板が菲薄化しており、椎体の変性が発現する可能性が高まる。その他の注意(2)の項参照。]

(解説)

- (1) 本剤は髄核中のプロテオグリカンのグリコサミノグリカンを分解する作用機序を有しています。高齢者では、一般的に加齢による椎間板の変性により髄核中のプロテオグリカン含量が低下していることが知られています。そのため、本剤の治療効果が得られない可能性があることから、投与の可否を慎重に判断してください。
- (2) 臨床試験において70歳以上の患者は対象から除外したため、使用経験はなく安全性が確立されていません。
一般に高齢者では軟骨終板が菲薄化しており、腰椎不安定性や椎体の変性を助長する可能性があります。本剤の投与の可否を慎重に判断してください。

「VII. 15. その他の注意」の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤投与の際にはX線照射を伴う。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[[¹²⁵I]で標識した本剤を用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。]

(解説)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験はなく安全性は確立していません。本剤の投与はX線照射を伴うことから、本剤の投与はできるだけ避けてください。
- (2) 授乳婦への使用経験はなく安全性は確立していません。
¹²⁵I標識コンドリナーゼを用いた非臨床試験(ラット)において、放射能の乳汁中への移行が確認されており、ヒトでの母乳移行の可能性が否定できないため投与中の授乳は避けてください。

「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[効能・効果に関連する使用上の注意(4)の項参照。]

(解説)

小児への使用経験はなく安全性は確立していません。

「V. 1. 効能又は効果に関連する使用上の注意 (解説)」の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

[参考]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁴⁾においてMR画像異常、X線画像異常が認められています。

「VIII. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

13. 過量投与

過量投与

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験においてコンドリアーゼ 10 単位 (本剤の 8 倍量) を単回投与した 6 例中 2 例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大 (腰椎不安定性) の副作用が認められた。腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作 (重量物を持ち上げる等) を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。

(解説)

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験⁵⁾においてコンドリアーゼ 10 単位 (本剤の 8 倍量) を単回投与した 6 例中 2 例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大 (腰椎不安定性) の副作用が認められています。腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作 (重量物を持ち上げる等) を避け、コルセット等の装具療法の併用をご検討ください。

[参考] 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で認められた腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大症例

【症例 1】

投与後 1.5 箇月に異常可動性が発現したが、特に処置なく発現後 1.3 箇月で回復した。長期予後調査の結果、最終観察時点である投与後 30.7 箇月まで臨床症状を伴う画像変化は認められなかった。

【症例 2】

投与後 7 日に異常可動性が発現し、特に処置を必要としなかったが、最終観察日である発現後 2.6 箇月においても未回復であった。長期予後調査の結果、投与前から認められた腰痛が投与後 3.2 箇月には薬剤処置を必要としない程度まで軽快し、経過観察を終了した。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤を個装箱に入れた状態(遮光)で室温に戻す。
- 2) 日局「生理食塩液」1.2 mL をゆっくりとバイアル内に注入する。溶解にあたっては、泡立ちや激しい攪拌を避ける。
- 3) バイアルの溶解液をルアーロック付きディスポーザブルシリンジで抜き取る。
- 4) 溶解後は速やかに使用すること。
- 5) バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、使用しないこと。
- 6) ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のディスポーザブルシリンジを使用すること。

(2) 投与方法

X線透視装置を用い、嚴重な無菌操作のもと腰椎椎間板ヘルニアに罹患した椎間板内の中心に本剤 1.0 mL をゆっくり投与すること。

(3) 投与时

- 1) 原則として正中からの経硬膜穿刺による投与は行わず、後外側経路にて投与すること。
[正中穿刺により神経損傷や硬膜損傷を生じる可能性がある。]
- 2) 造影剤等他の薬剤を腰椎椎間板内で併用しないこと。[椎間板内で混合した際の安定性、安全性及び有効性のデータがない。また、造影剤等の使用により神経症状(横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血)等の合併症が危惧される。]
- 3) 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

(4) 投与後

残液は、使用せず廃棄すること。

(解説)

(1) 調製時

- 1) 本剤は 2~8℃保存であるため使用前に個装箱に入れた状態(遮光)で室温に戻してください。
- 2) 本剤はタンパク製剤であるため、タンパクの一般的な取り扱い事項として泡立ちや激しい攪拌を避けてください。なお、バイアル内の溶解液を全量抜き取り投与することでシリンジへの残液を差し引いて 1mL 投与されることになるよう、日局「生理食塩液」の容量を 1.2mL としています。
- 3) 投与時に椎間板内の圧力により注射針がシリンジから外れるおそれがあるため、ルアーロック付のディスポーザブルシリンジにしっかり固定してください。
- 4) 溶解後は速やかに使用してください。
- 5) 本剤の無菌性の確保のためバイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、使用しないでください。
- 6) 本剤はタンパク製剤であるため、ガラスに吸着するおそれがあります。ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のディスポーザブルシリンジを使用してください。

(2) 投与方法

椎間板の髄核内に正確に穿刺するために X 線透視装置を用いてください。

穿刺による感染のリスク(椎間板造影検査による椎間板炎のリスクは 0.1~0.2%¹⁸⁾)を低減させるため、ディスポーザブルシリンジ(プラスチック製)、ディスポーザブル注射針を用い、嚴重な無菌操作で行ってください。

投与に際しては、バイアル内の溶解液を 1.0mL 秤量せず全量抜き取り、椎間板内に投与する量が 1.0mL となるよう投与時に調整してください。バイアル内への残液及び椎間板穿刺

用針内部への残液を考慮し、溶解用の日局「生理食塩液」を1.2mLと設定しています。急激な椎間板内圧の上昇によりヘルニアが悪化し痛みが生じる可能性を考慮し、注入による患者の状態を確認しながら、ゆっくりと椎間板内の中心に投与してください。

(3) 投与時

- 1) 正中穿刺により神経損傷や硬膜損傷を生じる可能性があること、経硬膜穿刺を行うと、低髄液圧症候群などの合併症の危険性があります。
- 2) 本剤と造影剤等を併用した際の本剤の安定性、安全性及び有効性は確立されていません。また、本剤と造影剤等の併用により、神経症状(横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血)等の合併症が危惧されるため腰椎椎間板内で併用使用しないでください。
- 3) 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、椎間板の髄核内に正確に投与されていない可能性があるため投与を中止してください。

(4) 投与後

安定性及び無菌性維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用しないでください。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) カニクイザルにコンドリアーゼを0.25～10単位/disc(臨床投与量の12～494倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後26週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化がみられ、いずれも回復性は確認されていない。
- (2) ウサギ(ヒトやカニクイザルよりも軟骨終板が薄い)にコンドリアーゼを4単位/disc(臨床投与量の1056倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後2年に軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体に骨細胞壊死がみられ、回復性は確認されていない。

(解説)

- (1) 20歳未満の患者に対する椎間板への影響は、成長板がヒトと類似しているカニクイザルを用いた単回椎間板内投与試験を参照としました。
「IX. 2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験 1)」の項参照
- (2) 高齢者に対する椎間板への影響は、軟骨終板が薄いウサギの単回椎間板内投与試験を参照としました。
「IX. 2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験 2)」の項参照

16. その他

該当なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験¹⁹⁾

試験項目	動物種/系統	性別及び動物数 (匹/群)	投与経路	投与量	結果
中枢神経系 ^{a)}	ラット/SD	雄 8	皮下	0.2、2、20 U/kg	影響なし
呼吸器系 ^{b)}	ラット/SD	雄 6	皮下	0.2、2、20 U/kg	影響なし
心血管系 ^{c)}	イヌ/ビーグル犬	雄 3~4	皮下	0.2、2、20 U/kg	影響なし
心血管系 ^{d)}	hERG 導入 HEK293 細胞	細胞 5	<i>in vitro</i>	0.0436、0.436、4.36 mU/mL	影響なし

a) 機能観察総合評価 (FOB) 法による一般症状、感覚・運動機能及び体温

b) 一回換気量、呼吸数及び分時換気量

c) 一般状態、行動観察、心電図持続時間 (PR 間隔、QRS 間隔、QT/QTc 間隔)、呼吸数、不整脈、血圧及び心拍数

d) パッチクランプ法による hERG 電流

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

投与経路	動物種/系統	動物数 (匹/群)	投与量	観察期間	概略の致死量
椎間板内	カニクイザル ^{20,21)}	雄 3/時点	0、0.25、10 U/disc	1、4、13 週	—
		雌雄 4	0、0.25、1.6、10 U/disc	26 週	—
	ウサギ/日本白色種 ²²⁾	雌 3/時点	0、0.2、4、100 U/disc	1.5、2 年	—
	イヌ/ビーグル犬 ^{23,24)}	雄 3、6/時点	0、0.25、1、4、 16、50 U/disc	13、26 週	—
雄 6/時点		0、50 U/disc	1、2、3 年	—	
静脈内	マウス/Swiss ²⁵⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
	ラット/Wistar ²⁶⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
	イヌ/ビーグル犬 ²⁷⁾	雌雄 2	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
筋肉内	マウス/Swiss ²⁵⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
	ラット/Wistar ²⁶⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
	イヌ/ビーグル犬 ²⁷⁾	雌雄 2	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
皮下	マウス/Swiss ²⁵⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
	ラット/Wistar ²⁶⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg
	イヌ/ビーグル犬 ²⁷⁾	雌雄 2	0、2,000 U/kg	14 日	>2,000 U/kg

—：該当なし

1) カニクイザル単回椎間板内投与試験

カニクイザルにコンドリアーゼを 0.25、1.6 又は 10 U/disc (臨床用量の各々 12 倍、79 倍、494 倍) ※で単回椎間板内投与し、投与後 26 週まで観察した。

その結果、0.25 U/disc 以上で投与後 1 週から、髄核及び線維輪に薬効 (髄核融解作用) に関連した変化が認められた。これらに加え、軟骨終板及び成長板に細胞の変性及び壊死、染色性低下がみられ、さらに時間の経過とともに軟骨終板では血管侵入、骨化及び菲薄化、成長板の骨化がみられた。椎体においては、骨髄細胞の減少及び壊死並びに骨新生に関連した変化がみられた。これらの組織変化は、重度なものではなく、一部の变化は投与後 13 週で明らかな回復傾向を示し、投与後 26 週では軟骨終板から椎体に壊死性の変化はみられず、組織変化は沈静化していると考えられた。軟骨終板の菲薄化並びに成長板の骨化は、投与後 26 週においても回復性が認められなかったものの、これらの組織変化は、ヒトの加齢に伴い自然発生が報告^{28,29)}されている変化と同質のものであり、椎体の変形や脆弱化を示唆するものではないと考えられた。

2) ウサギ単回椎間板内投与試験

日本白色種ウサギにコンドリアーゼを 0.2、4 又は 100 U/disc (臨床用量の各々 53 倍、1,056 倍、26,400 倍) ※で単回椎間板内投与し、投与後 2 年まで観察した。

その結果、0.2 U/disc 以上で投与後 2 年までに、髄核及び線維輪に薬効に関連した変化が認められた。また、4U/disc 以上で、軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体において、骨改変を伴わない骨細胞壊死がみられたが、組織構造の異常はみられなかった。

3) イヌ単回椎間板内投与試験

ビーグル犬にコンドリアーゼを 0.25、1、4、16 又は 50 U/disc (臨床用量の各々 14 倍、56 倍、225 倍、899 倍、2,808 倍) ※で単回椎間板内投与し、投与後 26 週まで観察した。50 U/disc は、投与後 3 年まで観察した。

コンドリアーゼの薬効に関連した変化のほか、4 U/disc 以上の群で投与後 13 週及び 26 週ともに髄核及び軟骨終板の消失、椎体への髄核の脱出、椎体における骨梁の改変及び炎症性変化がみられた。一旦消失した髄核や軟骨終板組織が回復することはなかったが、投与後 3 年では椎体における炎症性変化は沈静化した。また、一般状態及び各種検査項目に異常は認められず、これら椎間板及び椎体における変化は全身機能に影響を及ぼすものではないと考えられた。

4) マウス、ラット及びイヌにおける単回静脈内、筋肉内及び皮下投与試験

マウス及びラットに特記すべき変化はみられなかった。ビーグル犬では、いずれの投与経路においても運動性低下がみられ、加えて静脈内投与では運動失調及び麻痺性歩行もみられたが、いずれも投与後 2 日までに回復する一過性の変化であった。

いずれの動物種及び投与経路においても死亡例はみられず、概略の致死量は、2,000 U/kg (体重 60kg のヒトに一カ所投与する場合の臨床用量値に対して 96,000 倍) を超える用量であった。

※椎間板における臨床用量との比率は、ヒト 1 に対しての髄核体積比カニクイザル：1/61.7、ウサギ：1/330、ビーグル犬：1/70.2 として算出した

(2) 反復投与毒性試験³⁰⁾

Wistar ラット (1 群雌雄各 10 匹) 及びビーグル犬 (1 群雌雄各 4 匹) にコンドリアーゼを 2、20 又は 200 U/kg/日で 4 週間反復皮下投与した結果、ラット及びビーグル犬の無毒性量は雌雄ともに 200U/kg/日であった。なお、すべてのコンドリアーゼ投与群で血清中抗コンドリアーゼ抗体が検出された。トキシコキネティクス測定の結果、ラット及びイヌともに投与 1 日の血漿中コンドリアーゼ濃度は定量可能であったが、投与 14 又は 15 日及び投与終了後は定量下限未満であった。

(3) 生殖発生毒性試験³¹⁾

生殖発生毒性試験は、全身曝露が期待できる皮下投与により、200 U /kg/日の用量で実施した。ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚及び胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験のいずれにおいても、親動物の生殖機能及び胚、胎児及び出生児への影響はみられず、生殖発生毒性に関する無毒性量は、200 U /kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験³²⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験において、それぞれ 100 U/plate 又は 100 U/mL までの濃度でいずれも陰性の結果であった。マウスを用いる *in vivo* 小核試験では、2,000U/kg の単回腹腔内投与で陰性の結果であった。

2) がん原性試験

コンドリアーゼの臨床適応は、椎間板内への単回投与であり、イヌ及びカニクイザルにおける単回椎間板内投与試験において、椎間板内のがん原性を示唆する所見はみられなかった。また、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験においても、がん原性を示唆する所見はみられず、さらに、コンドリアーゼには遺伝毒性も認められなかった。以上のことから、がん原性試験は実施しなかった。

3) 光毒性試験

該当資料なし

4) 依存性試験

該当資料なし

5) 抗原性試験³³⁾

モルモットにコンドリアーゼを 3、30 又は 300 U/kg で腹腔内投与し、感作したモルモット及びそこから得られた血清を用いて、能動的全身性アナフィラキシー試験、受動的皮膚アナフィラキシー試験及び受動的赤血球凝集試験を実施した。いずれも陽性の結果であり、コンドリアーゼはモルモットにおいて抗原性を有すると考えられた。

6) 局所刺激性試験³⁴⁾

ウサギにコンドリアーゼ製剤 (7.5 U /mL) を椎間板内 (0.075 U /disc)、髄腔内 (7.5U /site) 及び筋肉内 (7.5U /site) に単回投与した。椎間板内投与では、髄核のみに刺激性が認められ、髄腔内投与では、刺激性は認められなかった。筋肉内投与では、軽微な刺激性が認められた。モルモットにコンドリアーゼ製剤を皮内 (最高 8U /site) に単回投与した結果、8U /site まで刺激性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位
処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：コンドリナーゼ
該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年（使用期限は外箱及びバイアルに記載）

3. 貯法・保存条件

遮光、2～8℃保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

遮光保存の必要があるため、本剤は個装箱（外箱）に入れて保存すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与を行うこと。

「V. 1. 効能又は効果に関連する使用上の注意（解説）」の項参照

患者向医薬品ガイド : 有り
くすりのしおり : 有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包 装

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位：1 バイアル

7. 容器の材質

資材名	材質
バイアル	ガラス
ゴム栓	ブチルゴム
キャップ	内キャップ：アルミニウム 外キャップ：ポリプロピレン樹脂

8. 同一成分・同効薬

該当しない

9. 国際誕生年月日

2018年3月23日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位	2018年3月23日	23000AMX00457000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位	2018年5月22日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年間：2018年3月23日～2026年3月22日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ヘルニア [®] 椎間板注用 1.25 単位	126407401	3999447D1020	622640701

17. 保険給付上の注意

平成 30 年 5 月 25 日付厚生労働省保険局医療課事務連絡「疑義解釈資料の送付について(その 4)」

【医薬品の使用に係る技術料】

問 12 コンドリアーゼを使用した技術料は、何により算定できるか。

(答) 日本脊椎脊髄病学会及び日本脊髄外科学会等が認定した施設において、コンドリアーゼを用いて後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニアに治療を行った場合は、区分番号「K126」脊椎、骨盤骨(軟骨)組織採取術(試験切除によるもの)「2」その他のもの 4,510 点を準用して算定する。算定に当たっては、学会から認定された施設であることを証する文書の写しを添付すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy*. 1980; 66:271-273.
- 2) Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine* 2000; 25:2940-2952.
- 3) 日本整形外科学会, 日本脊椎脊髄病学会 監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会 編集. 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン 改訂第2版. 東京: 株式会社南江堂; 2011
- 4) 生化学工業 (株) 社内資料: 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第Ⅲ相試験
- 5) 生化学工業 (株) 社内資料: 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験
- 6) 生化学工業 (株) 社内資料: 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験
- 7) 福原 俊一 他 編著. SF-36 v2 日本語版マニュアル 健康関連 QOL. 京都: 健康医療評価研究機構; 2004.
- 8) 生化学工業 (株) 社内資料: 基質特異性試験
- 9) 生化学工業 (株) 社内資料: 正常ウサギを用いた薬理試験
- 10) 生化学工業 (株) 社内資料: 正常ヒツジを用いた薬理試験
- 11) 生化学工業 (株) 社内資料: 椎間板ヘルニア罹患イヌを用いた薬理試験
- 12) 生化学工業 (株) 社内資料: 国内臨床試験における薬物動態
- 13) 生化学工業 (株) 社内資料: 非臨床試験における薬物動態
- 14) 菅原 和信, 豊口 禎子. 薬剤の母乳への移行 改訂4版. 東京 株式会社南山堂; 2008:12.
- 15) Potter GD, Chaikoff IL. Identification of radioiodine compounds eliminated in the milk of lactating rats injected with ¹³¹I-iodide. *Biochim Biophys Acta*. 1956; 21:400-401.
- 16) Grosvenor CE. Secretion of ¹³¹I into milk by lactating rat mammary glands. *Am J Physiol*. 1960; 199:419-422.
- 17) Grosvenor CE. ¹³¹I accumulation by the lactating rat mammary gland. *Am J Physiol*. 1963; 204:856-860.
- 18) 小宮 節郎 総監訳, 吉田 宗人, 持田 譲治, 久保 俊一 監訳. Rothman-Simeone The Spine 脊椎・脊髄外科 原著5版. 京都: 株式会社金芳堂; 2009:191.
- 19) 生化学工業 (株) 社内資料: 安全性薬理試験
- 20) 生化学工業 (株) 社内資料: カニクイザル単回椎間板内投与 13 週間病理観察試験
- 21) 生化学工業 (株) 社内資料: カニクイザル単回椎間板内投与 26 週間観察試験
- 22) 生化学工業 (株) 社内資料: ウサギ単回椎間板内投与試験
- 23) 生化学工業 (株) 社内資料: イヌ単回椎間板内投与 26 週間観察試験
- 24) 生化学工業 (株) 社内資料: イヌ単回椎間板内投与 3 年間観察試験
- 25) 生化学工業 (株) 社内資料: マウス単回投与毒性試験
- 26) 生化学工業 (株) 社内資料: ラット単回投与毒性試験
- 27) 生化学工業 (株) 社内資料: イヌ単回投与毒性試験
- 28) Bernick S, Cailliet R. Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae. *Spine*. 1982; 7:97-102.
- 29) Grignon B, Grignon Y, Mainard D, Braun M, Netter P, Roland J. The structure of the cartilaginous endplates in elder people. *Surg Radiol Anat*. 2000; 22:13-19.
- 30) 生化学工業 (株) 社内資料: 反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)
- 31) 生化学工業 (株) 社内資料: 生殖発生毒性試験
- 32) 生化学工業 (株) 社内資料: 遺伝毒性試験
- 33) 生化学工業 (株) 社内資料: 抗原性試験
- 34) 生化学工業 (株) 社内資料: 局所刺激性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当なし

2. 海外における臨床支援情報

該当なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

