

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2018（2019年更新版）に準拠して作成



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	1バイアル中（日局「生理食塩液」1.2 mLに溶解した時の1.0 mL中） コンドリアーゼ 1.25単位
一般名	和名：コンドリアーゼ（JAN） 洋名：Condoliase（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2018年8月1日
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	
問い合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：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： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
3. 製品の製剤学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	8
（1）承認条件	2	（1）注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	8
（2）流通・使用上の制限事項	2	（2）包 装	8
6. RMPの概要	3	（3）予備容量	8
II. 名称に関する項目	4	（4）容器の材質	8
1. 販売名	4	11. 別途提供される資材類	8
（1）和 名	4	12. その他	8
（2）洋 名	4	V. 治療に関する項目	9
（3）名称の由来	4	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
（1）和 名（命名法）	4	3. 用法及び用量	10
（2）洋 名（命名法）	4	（1）用法及び用量の解説	10
（3）ステム（stem）	4	（2）用法及び用量の設定経緯・根拠	10
3. 構造式又は示性式	4	4. 用法及び用量に関連する注意	10
4. 分子式及び分子量	4	5. 臨床成績	10
5. 化学名（命名法）又は本質	4	（1）臨床データパッケージ	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	（2）臨床薬理試験	11
III. 有効成分に関する項目	5	（3）用量反応探索試験	11
1. 物理化学的性質	5	（4）検証的試験	13
（1）外観・性状	5	（5）患者・病態別試験	19
（2）溶解性	5	（6）治療的使用	20
（3）吸湿性	5	（7）その他	20
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	22
（5）酸塩基解離定数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
（6）分配係数	5	2. 薬理作用	22
（7）その他の主な示性値	5	（1）作用部位・作用機序	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	（2）薬効を裏付ける試験成績	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	（3）作用発現時間・持続時間	26
IV. 製剤に関する項目	6	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 剤 形	6	1. 血中濃度の推移	27
（1）剤形の区別	6	（1）治療上有効な血中濃度	27
（2）製剤の外観及び性状	6	（2）臨床試験で確認された血中濃度	27
（3）識別コード	6	（3）中毒域	27
（4）製剤の物性	6	（4）食事・併用薬の影響	27
（5）その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	27
2. 製剤の組成	6	（1）解析方法	27
（1）有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	6	（2）吸収速度定数	27
（2）電解質等の濃度	6	（3）消失速度定数	27
（3）熱 量	6	（4）クリアランス	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	（5）分布容積	27
4. 力 価	7	（6）その他	27

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	27
(1) 解析方法	27
(2) パラメータ変動要因	27
4. 吸 収	28
5. 分 布	28
(1) 血液-脳関門通過性	28
(2) 血液-胎盤関門通過性	28
(3) 乳汁への移行性	28
(4) 髄液への移行性	28
(5) その他の組織への移行性	28
(6) 血漿蛋白結合率	29
6. 代 謝	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	29
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	29
7. 排 泄	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその 理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその 理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31
(2) 腎機能障害患者	31
(3) 肝機能障害患者	32
(4) 生殖能を有する者	32
(5) 妊 婦	32
(6) 授乳婦	32
(7) 小児等	32
(8) 高齢者	32
7. 相互作用	33
(1) 併用禁忌とその理由	33
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副作用	33
(1) 重大な副作用と初期症状	33
(2) その他の副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	35
12. その他の注意	36
(1) 臨床使用に基づく情報	36

(2) 非臨床試験に基づく情報	36
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
(1) 薬効薬理試験	38
(2) 安全性薬理試験	38
(3) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 遺伝毒性試験	39
(4) がん原性試験	40
(5) 生殖発生毒性試験	40
(6) 局所刺激性試験	40
(7) その他の特殊毒性	40
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	41
9. 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	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII. 備考	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	45
(1) 粉 砕	45
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	45
2. その他の関連資料	45

略語表

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語） [補足]
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素標識免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GAG	Glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
L4/L5	The disc between the 4th and 5th lumbar vertebra	第 4 腰椎と第 5 腰椎間の椎間板
L5/S1	The disc between the 5th lumbar vertebra and 1st sacral vertebra	第 5 腰椎と第 1 仙骨間の椎間板
LOCF	Last observation carried forward	— [最終観察時点での測定値で代用する方法]
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology Japanese Edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
MOS	Medical Outcome Study	— [1980 年代に米国で実施された医療評価研究]
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
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)}]
PBS	Phosphate buffered salts	リン酸緩衝生理食塩液
PCS	Physical Component Summary	身体的健康度
PMID	Pubmed Unique Identifier	PubMed に掲載される文献データに与えられる識別番号
QOL	Quality of Life	生活の質
SAFETY	Safety Population	安全性に関する解析対象集団
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SF-36	MOS 36-Item Short Form Survey Instrument	— [8つの健康概念（下位尺度）を評価する、健康関連 QOL を包括的に測定するための尺度 ³⁾]
SLR テスト	Straight Leg Raising Test	下肢伸展挙上テスト
TCA	Trichloroacetic acid	トリクロロ酢酸
U	Unit	単位
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヘルニア[®]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、新たな治療選択肢となる腰椎椎間板ヘルニア治療剤である。

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ある。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る。

現在の腰椎椎間板ヘルニア治療は、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る。

過去に欧米では、タンパク分解酵素であるキモパペ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中間に位置する治療法として医療ニーズがあったものの、キモパペ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った。

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いた。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た。そこで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た。

承認申請時まで臨床試験は国内外で 6 試験実施され、国内第Ⅲ相臨床試験では、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、忍容性が確認された。

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」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 世界に先駆けて日本で初めて承認された、コンドリナーゼを有効成分とする腰椎椎間板ヘルニア[®]治療剤である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
※ 本剤の効能又は効果：「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」
- (2) 椎間板内酵素注入療法に使用する薬剤で、椎間板髄核中におけるグリコサミノグリカンの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する。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- (3) 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）の変化量（検証試験）、ODI 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た。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- (4) 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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）
- (5) 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. 治療に関する項目」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) グラム陰性桿菌から分離・精製された異種タンパクを主成分とした、用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。(「II. 名称に関する項目」、「IV. 製剤に関する項目」の項参照)
- (2) 日局「生理食塩液」1.2 mL で溶解した溶解液全量をシリンジに抜き取り、椎間板内に 1.0 mL 注入されるよう調製して投与する。(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照) 患者向け資材：冊子、治療通知カード (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	令和6年3月5日 保医発 0305 第4号「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」 令和6年3月5日 保医発 0305 第6号「特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて」 令和2年3月31日 事務連絡「疑義解釈資料の送付について(その1)」 (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤は、椎間板の髄核内に確実に投与することで十分な効果が発揮されるため、椎間板穿刺の技術が必要である。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照)

また、ヘルニアの鑑別診断、投与後のアナフィラキシーへの対応、腰椎不安定性等に対する治療を必要とする場合があるため、各学会において医師要件が定められている。本剤の納入に際しては、関係学会より認定された医師が1名以上配置されていることを確認する。

コンドリアーゼを使用した技術料は「X. 14. 保険給付上の注意」の項を参照のこと。

日本脊椎脊髄病学会 (JSSR)

- ①日本脊椎脊髄病学会指導医、その指導下にある医師、もしくは本剤の治験に参加した医師
- ②椎間板穿刺経験がある、もしくは腰椎椎間板ヘルニア手術 50 例以上の経験がある医師

日本脊髄外科学会 (NSJ)

- ①日本脊髄外科学会指導医もしくは認定医
- ②椎間板穿刺経験がある、もしくは腰椎椎間板ヘルニア手術 50 例以上の経験がある医師

日本ペインクリニック学会 (JSPC)

- ①日本ペインクリニック学会 ペインクリニック専門医
- ②透視下神経ブロックの経験が 50 例以上 (椎間板穿刺の経験を 10 例以上含む) ある医師
- ③学会が指定するセミナーを受講した医師

日本インターベンショナルラジオロジー学会（日本 IVR 学会、JSIR）

- ①日本 IVR 学会 IVR 専門医
- ②透視下穿刺術の経験が 50 例以上ある医師
- ③学会が指定するセミナーを受講した医師

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
腰椎不安定性	ショック、アナフィラキシー 高齢者における安全性 若年患者における安全性 椎間板周辺組織への影響	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期予後（ヘルニアの再発、骨棘の形成、脊柱管狭窄症等）への影響		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動	
追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査 特定使用成績調査	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）の作成と配布 ・患者向け資材（ヘルニアの治療を受けられる方へ、患者カード）の作成と配布	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
一般使用成績調査 特定使用成績調査		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）又は本質

Endolyase, chondroitin ABC（9CI）

Chondroitin-sulfate-ABC endolyase（CA INDEX NAME）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Chondroitinase ABC

開発コード：SI-6603

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

該当資料なし

(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	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、2,000lx	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、定量法

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

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

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

剤形：凍結乾燥注射剤（バイアル）

性状：白色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解時の性状：無色澄明（日局「生理食塩液」1.2 mL 溶解時）

pH : 6.5～7.5（日局「生理食塩液」1.2 mL 溶解時）

浸透圧比* : 1.0～1.2（日局「生理食塩液」1.2 mL 溶解時）

*生理食塩液に対する比

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

バイアル内は陰圧で、無菌の製剤（バイアル入り）である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量

本品を日局「生理食塩液」1.2 mL に溶解した時の 1.0 mL 中

コンドリアーゼ 1.25 単位

添加剤

本品を日局「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水和物

※本剤は、投与時に使用される注射針への残量を考慮にいれ、表示量（1.25 単位）の 1.2 倍量（1.5 単位）の過量充てんを行っている。

(2) 電解質等の濃度

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水和物を含有する。

Na : 0.01 mEq/1 バイアル（生理食塩液を除く）

(3) 熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

本剤を日局「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

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5 ± 3℃	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 ± 2℃	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 ± 2℃	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℃	D65 蛍光 ランプ、 2,000 lx	25 日	含量の低下が認められた (規格外)。
		ガラスバイアル (密栓) ／紙箱	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

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) 溶解後は速やかに投与すること。
- 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、投与しないこと。
- 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. 11. 適用上の注意」の項参照)

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 2,000 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	温度	光	保存形態	保存期間	結果
日局「生理食塩液」 1.2 mL で溶解	25℃	D65 蛍光 ランプ、 2,000 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

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 包 装

1 バイアル

(3) 予備容量

本製品のガラスバイアルは 3 mL であるが、日局「生理食塩液」1.2 mL 以外は混合しない。(配合変化試験、及び安定性、安全性及び有効性等の検証を実施していない。)

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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投与すること。
- 5.2 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すること。[11.1.1 参照]
- 5.3 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。[9.1.2 参照]
- 5.4 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。[9.7、15.2.1 参照]

(解説)

- 5.1 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⁴⁾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

- 5.2 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。
- 5.3 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。

5.4 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、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. 12. その他の注意」、「Ⅸ. 2. 毒性試験(1)」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはコンドリアーゼとして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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

コンドリアーゼ1.25単位、2.5単位、5単位又はプラセボを椎間板髄核内に単回投与し、プラセボ群に対する優越性の検証(投与後13週)、及び椎間板及び椎間板周辺組織の安定性(投与後52週まで)より、本剤の推奨用量を決定した。(「V. 5. (4) 検証的試験1) 有効性検証試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

(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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

5. 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/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、5 単位/mL	195例

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 1.25 単位/mL	166 例
	長期予後調査 ^{b)} (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 単位/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 ^{o)} 、5 ^{o)} 、20 ^{o)} 単位/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 単位/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) 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

c) 医師異動のため治験継続が困難となった

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項、薬力学的試験は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験：無作為化並行用量反応試験」の項参照

(3) 用量反応探索試験

■国内第Ⅰ/Ⅱ相試験⁵⁾：SKK6603J01

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)
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

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 G4 (抗 IgG4) を有する患者 2. 本剤のブ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 sequestration (遊離脱出型) の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者) 5. 4 週間以内に硬膜外ステロイド投与を受けた患者 6. 腰椎手術を受けたことのある患者 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 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>試験方法</p>	<p>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)</p>																																								
<p>主な評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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>	<p>・投与後 12 週における有効性評価 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" data-bbox="435 927 1394 1245"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>0.5 単位群^{a)}</th> <th>2.5 単位群</th> <th>10 単位群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>症例数^{b)}</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>今日の最悪時下肢痛^{c)}</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^{c)}</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 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)}	2.5 単位群	10 単位群		症例数 ^{b)}	3	4	3	今日の最悪時下肢痛 ^{c)}	変化量 (mm)	-12.0 ± 13.1	-61.5 ± 28.3	-5.0 ± 59.0	今日の最悪時腰痛 ^{c)}	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)}	2.5 単位群	10 単位群																																					
	症例数 ^{b)}	3	4	3																																					
今日の最悪時下肢痛 ^{c)}	変化量 (mm)	-12.0 ± 13.1	-61.5 ± 28.3	-5.0 ± 59.0																																					
今日の最悪時腰痛 ^{c)}	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																																					
<p>結果 安全性</p>	<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	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(100 µU/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 37201 µg·hr/mL、2.5 単位群で 35233 µg·hr/mL、10 単位群で 31040 µg·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 383.2 µg·hr/mL、2.5 単位群で 678.0 µg·hr/mL、10 単位群で 613.8 µg·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)。
--------------------	---

注) 一部承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なるデータが含まれている。臨床試験では「膨隆・突出型の腰椎椎間板ヘルニア」の症例も対象としたが、症例数が少なく検証が十分ではないことから、効能又は効果は「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」となった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはコンドリアーゼとして 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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

■国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾: 6603/1021

目的	コンドリアーゼ 1.25 単位、2.5 単位、5 単位又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 (FAS) [*] 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 [*] SAFETY は 194 例 (1.25 単位群のヘルニア病変部位に投与されなかった 1 例を FAS では除外)
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 50 mm 以上かつ VAS の変動幅 (最大値と最小値の差) が 25 mm 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
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。
主な評価項目	・有効性評価項目 ー主要評価項目 : 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 ー副次評価項目 : 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 の変化量、ヘルニア体積の変化量、SF-36 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 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 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

	<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 投与後 13 週における最悪時下肢痛（VAS）の変化量 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 -31.7 mm、1.25 単位群 -46.7 mm、2.5 単位群 -41.1 mm、5 単位群 -47.6 mm 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="424 591 1394 819"> <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、LOCF にて補充 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 (1) 投与後 52 週における最悪時下肢痛（VAS）の変化量 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 -46.1 mm、1.25 単位群 -60.7 mm、2.5 単位群 -59.3 mm、5 単位群 -62.6 mm 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="424 1106 1394 1335"> <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> <p>(2) 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 -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アーゼ群で大きかった。また、SF-36（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アーゼ群で大きかった。</p> <p>投与後 13 週における ODI 及び SF-36（PCS）の変化量</p> <table border="1" data-bbox="424 1630 1394 1993"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <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</th> <th>プラセボとの差 [95%信頼区間]</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ODI</td> <td>プラセボ群</td> <td>47</td> <td>-16.2 ± 2.1</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1.25 単位群</td> <td>48</td> <td>-20.6 ± 2.2</td> <td>-4.4 [-11.4, 2.6]</td> <td>0.3104</td> </tr> <tr> <td>2.5 単位群</td> <td>49</td> <td>-19.8 ± 2.1</td> <td>-3.6 [-10.4, 3.2]</td> <td>0.4567</td> </tr> <tr> <td>5 単位群</td> <td>49</td> <td>-22.0 ± 2.1</td> <td>-5.8 [-12.5, 1.0]</td> <td>0.1131</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">SF-36 PCS</td> <td>プラセボ群</td> <td>47</td> <td>14.0 ± 2.0</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1.25 単位群</td> <td>48</td> <td>20.8 ± 2.0</td> <td>6.8 [0.0, 13.6]</td> <td>0.0509</td> </tr> <tr> <td>2.5 単位群</td> <td>49</td> <td>18.2 ± 2.0</td> <td>4.2 [-2.5, 11.0]</td> <td>0.3111</td> </tr> <tr> <td>5 単位群</td> <td>49</td> <td>19.1 ± 2.0</td> <td>5.2 [-1.5, 11.9]</td> <td>0.1693</td> </tr> </tbody> </table> <p>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）</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	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
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	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																																																																																																							

	<p>(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-166.8 mm³、1.25 単位群-248.8 mm³、2.5 単位群-238.3 mm³、5 単位群-243.4 mm³ であり、プラセボ群と比較しコンドリアーゼ群で大きかった。</p> <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>46</td> <td>-166.8 ± 30.9</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>1.25 単位群</td> <td>48</td> <td>-248.8 ± 30.4</td> <td>-82.0 [-184.6, 20.6]</td> <td>0.1477</td> </tr> <tr> <td>2.5 単位群</td> <td>49</td> <td>-238.3 ± 30.4</td> <td>-71.5 [-174.4, 31.3]</td> <td>0.2379</td> </tr> <tr> <td>5 単位群</td> <td>49</td> <td>-243.4 ± 30.0</td> <td>-76.7 [-178.7, 25.4]</td> <td>0.1852</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</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	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
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	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																									
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、又は 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 µU/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) 一部承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なるデータが含まれている。臨床試験では「膨隆・突出型の腰椎椎間板ヘルニア」の症例も対象としたが、症例数が少なく検証が十分ではないことから、効能又は効果は「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」となった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはコンドリアーゼとして 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。」である。

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⁷⁾: 6603/1031

目的	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。 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。
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 163 例 (FAS、SAFETY) コンドリアーゼ 1.25 単位群 : 82 例 プラセボ群 : 81 例
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 50 mm 以上かつ VAS の変動幅 (最大値と最小値の差) が 25 mm 以内の患者 5. 20 歳以上 70 歳以下の男女

V. 治療に関する項目

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、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 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 																																				
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>																																				
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有効性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> －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 －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)}、過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）^{b)} の奏効率（50%以上改善）、ODI の変化量、ヘルニア体積の変化量、SF-36 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 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 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 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） 																																				
結果 有効性	<p>1. 主要評価項目 投与後 13 週における最悪時下肢痛（VAS）の変化量 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－34.3 mm、コンドリアーゼ 1.25 単位群－49.5 mm 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="416 1160 1386 1382"> <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、LOCF 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</p> <p>2. 副次評価項目 (1) 投与後 52 週における最悪時下肢痛（VAS）の変化量 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－54.2 mm、プラセボ群－42.3 mm 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> <table border="1" data-bbox="416 1641 1386 1863"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">症例数^{a)}</th> <th colspan="3">投与後 52 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>-42.3 ± 3.4</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>-54.2 ± 3.4</td> <td>-11.9 [-21.3、-2.5]</td> <td>0.0138</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）	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
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																																	

(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 (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 (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 -190.7 mm³、コンドリアーゼ群 -289.1 mm³ 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、 $p = 0.0028$)。

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 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	—	—
コンドリアーゼ 1.25 単位群	82	-289.1 ± 23.1	-98.3 [-162.3, -34.4]	0.0028

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

結 果
安全性

1. 副作用

副作用の発現率は、プラセボ群 33.3% (27/81 例)、コンドリアーゼ 1.25 単位群 57.3% (47/82 例) であった。コンドリアーゼ 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、コンドリアーゼ 1.25 単位群）は、背部痛^{a)} (4.9%、24.4%)、核磁気共鳴画像異常^{b)} (12.3%、24.4%) 及び脊椎 X 線異常^{c)} (3.7%、23.2%^{d)}) であった。重篤な副作用は、コンドリアーゼ 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、コンドリアーゼ 1.25 単位群の 1 例 (1.2%) に中毒性皮疹が認められた。

- a) 「腰痛」(医師記載用語) を MedDRA/J Ver.16.1 基本語の「背部痛」として集計したもの
- b) 軟骨終板と隣接する椎体の変化 (Modic 分類の Type 1~3 の変化)
- c) 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
- d) 1.25 単位群の「脊椎 X 線異常」は「30%以上の椎間板高低下」及び「5°以上の椎間後方開大」を発生した症例を集計しており、各副作用発現率は「30%以上の椎間板高低下：22.0%」、「5°以上の椎間後方開大：4.9%」であった

2. 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

(1) 椎間板高の低下

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アーゼ 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。

椎間板高低下 (30%以上) の発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ 1.25 単位群	
	症例数	発生例数 (%)	症例数	発生例数 (%)
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)

a) 投与後 52 週までに一度でも発現した症例

(2) 椎間の後方開大

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アーゼ 1.25 単位群 5 例 (6.1%)、プラセボ群 4 例 (4.9%) に認められた。

椎間の後方開大 (5°以上) の発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ 1.25 単位群	
	症例数	発生例数 (%)	症例数	発生例数 (%)
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)

a) 投与後 52 週までに一度でも発現した症例

(3) 椎体のすべり

椎体のすべりが 3 mm 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 (3 mm 以上) の発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ 1.25 単位群	
	症例数	発生例数 (%)	症例数	発生例数 (%)
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

		症例数	Modic 分類 ^{a)}			
			Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
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

		症例数	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 (%)

3. 抗体検査

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。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。

注) 一部承認された効能又は効果とは異なるデータが含まれている。臨床試験では「膨隆・突出型の腰椎椎間板ヘルニア」の症例も対象としたが、症例数が少なく検証が十分ではないことから、効能又は効果は「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」となった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
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調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

■長期予後調査

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験終了後の予後調査に関する臨床研究（6603/10R2）：参考

目 的	コンドリアーゼの第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験に参加の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に、長期予後を評価する。		
対 象	国内の第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験時に治験薬を投与された腰椎椎間板ヘルニア患者		
評価例数	聞き取り調査 231 例（全症例数 356 例に対して 64.9%） ：実薬群 145 例中コンドリアーゼ（1.25 単位）群 ^{a)} 89 例、プラセボ群 ^{b)} 86 例 来院調査 179 例（全症例数 356 例に対して 50.3%） ：実薬群 109 例中コンドリアーゼ（1.25 単位）群 ^{a)} 69 例、プラセボ群 ^{b)} 70 例		
研究方法	治験薬投与後の腰椎手術実施の有無についてアンケートによる聞き取り調査を行う。また、被験者からの聞き取りに加えて診療録等の確認を行い評価する。そのうち、来院可能な被験者は、来院調査を実施し画像検査及び臨床症状等を評価する。なお、新たな治験薬の投与は行わない。 ※国内第Ⅱ/Ⅲ相試験での用量はコンドリアーゼ 1.25 単位、2.5 単位、5 単位、国内第Ⅲ相試験での用量はコンドリアーゼ 1.25 単位で、比較対照は各臨床試験のプラセボとする。		
評価項目	聞き取り調査 ：腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無、腰椎椎間板ヘルニア手術以外の腰椎手術実施の有無 来院調査 ：椎間板高、椎間の後方開大、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類の変化）、ODI など		
追跡期間		聞き取り調査	来院調査
	Ⅱ/Ⅲ相	70.69 ± 4.91 箇月：中央値 70.20 箇月	70.44 ± 5.05 箇月：中央値 69.80 箇月
	Ⅲ相	25.76 ± 3.83 箇月：中央値 25.70 箇月	25.66 ± 3.90 箇月：中央値 25.60 箇月
結 果	<ul style="list-style-type: none"> ・腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無 腰椎椎間板ヘルニア手術を受けた被験者の割合は、コンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} 130 例中 13 例（10.0%）、プラセボ群^{b)} 128 例中 24 例（18.8%）であった。 Time to event 解析の結果、手術の実施時期はコンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} 及びプラセボ群^{b)} 共に多くが治験薬投与から 6 箇月以内であり、2 年以降はなかった。最終時の手術実施率はコンドリアーゼ群 10.8%、プラセボ群 20.7%であった（$p = 0.0448$、log-rank 検定^{c)}）。 再発による手術はコンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} 3 例（2.3%）、プラセボ群^{b)} 5 例（3.9%）に認められ、手術高位はいずれも治験薬投与高位と同一高位であった。腰椎不安定性に対する腰椎手術を含め、腰椎椎間板ヘルニア手術以外の手術を実施した症例はいなかった。 ・椎間板高 予後調査時における椎間板高のベースラインからの変化率は、コンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} -16.79%、プラセボ群^{b)} -9.96%であった。コンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} で変化率が大きいものの治験最終評価時から変化は認められなかった。 ・椎間の後方開大 予後調査時における椎間の後方開大角度は、コンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} 4.27°、プラセボ群^{b)} 5.46° であり、治験最終評価時から特徴的な変化はなかった。 ・椎体のすべり 予後調査時における椎体のすべりは、コンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} 0.78 mm、プラセボ群^{b)} 0.70 mm であり、治験最終評価時から特徴的な変化はなかった。 		

	<ul style="list-style-type: none"> ・軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類） ベースライン、治験最終評価時及び予後調査時における Type 1 が認められた被験者の割合はいずれもコンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)}で高かった。プラセボ群^{b)}では、予後調査時に Type 1 の増加が認められた。治験薬投与前及び治験最終評価時における Type 2 が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。 ・ODI の変化量 予後調査時の ODI の治験薬投与前からの変化量は、コンドリアーゼ（1.25 単位）群^{a)} -32.6%、プラセボ群^{b)} -24.7%であり、コンドリアーゼ群で大きかった（$p = 0.0057$、t 検定^{c)}）。
--	---

a) 第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験の 1.25 単位群の合計

b) 第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験のプラセボ群の合計

c) 第Ⅱ/Ⅲ相試験時に得た手術情報（1.25 単位群 2 例、5 単位群 4 例、プラセボ群 5 例）を含む追加解析

■プラセボ対照試験（2 試験）の統合解析による安全性情報

国内第Ⅱ/Ⅲ相^{e)}及び第Ⅲ相試験^{f)}の統合解析において、本剤（1.25 単位）が投与された 131 例中 70 例（53.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

5%以上に発現した副作用は、腰痛^{a)} 33 例（25.2%）、Modic 分類の椎体輝度変化^{b)} 31 例（23.7%）、椎間板高の 30%以上の低下^{c)} 22 例（16.8%）であった^{d)}。

副作用の発現頻度 「Ⅷ. 8.（2）その他の副作用」の項<参考>参照

評価例数	Ⅱ/Ⅲ相			Ⅲ相		統合解析	
	1.25 単位群	実薬群 ^{d)}	プラセボ群	1.25 単位群	プラセボ群	1.25 単位群	実薬群 ^{e)}
SAFETY	49	147	47	82	81	131	229

a) MedDRA/J.ver.16.1 基本語の「背部痛」を「腰痛」として、「四肢痛」を「下肢痛」として集計

b) 核磁気共鳴画像異常に含まれる

c) 脊椎 X 線異常に含まれる

d) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の 1.25 単位群、2.5 単位群、5 単位群の合計

e) 第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験の 1.25 単位群、2.5 単位群、5 単位群の合計

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

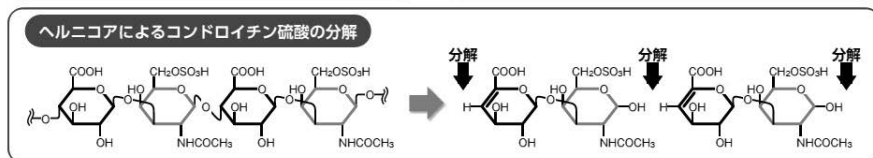
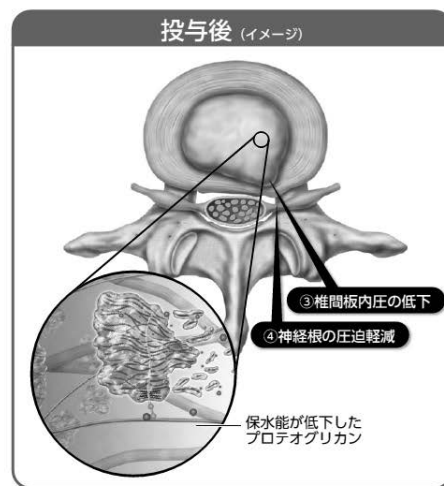
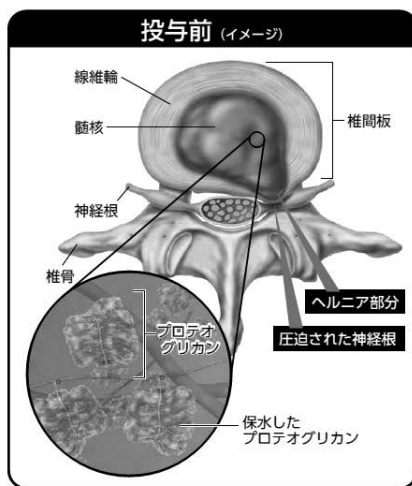
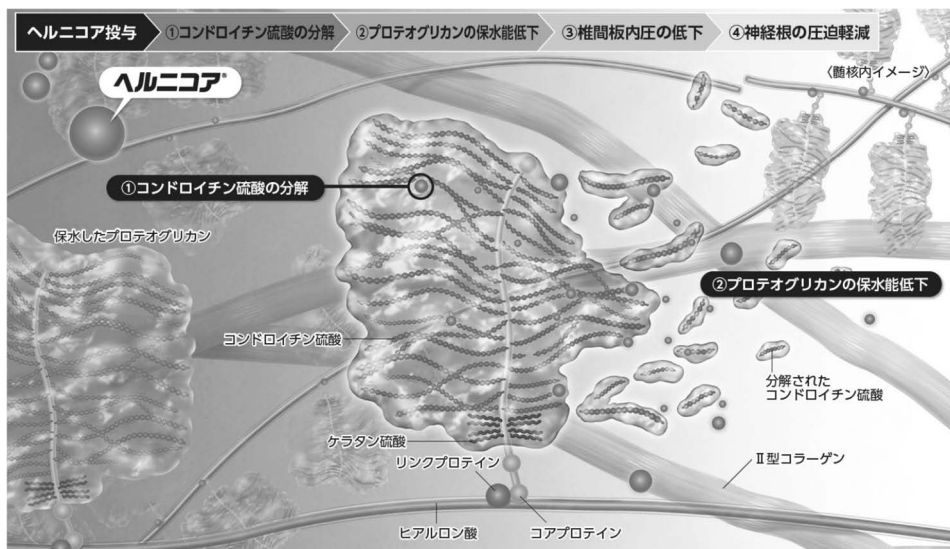
該当しない

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る。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る。

※ 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 整形外科学 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*)

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、280 nm 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⁹⁾。

■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)

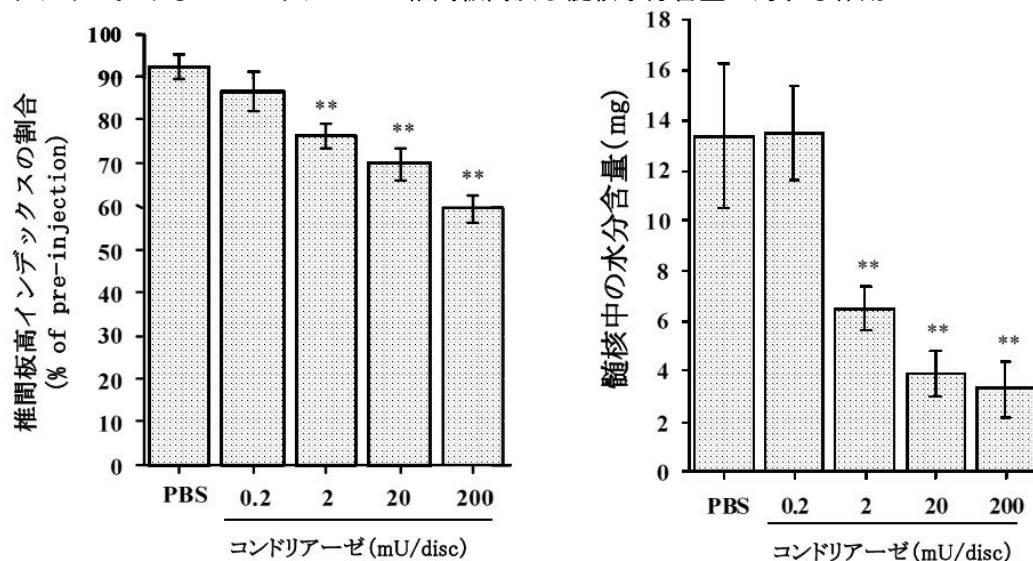
■コンドリアーゼの基質特異性 (タンパク質)

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)

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¹⁰⁾。

■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)

【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。

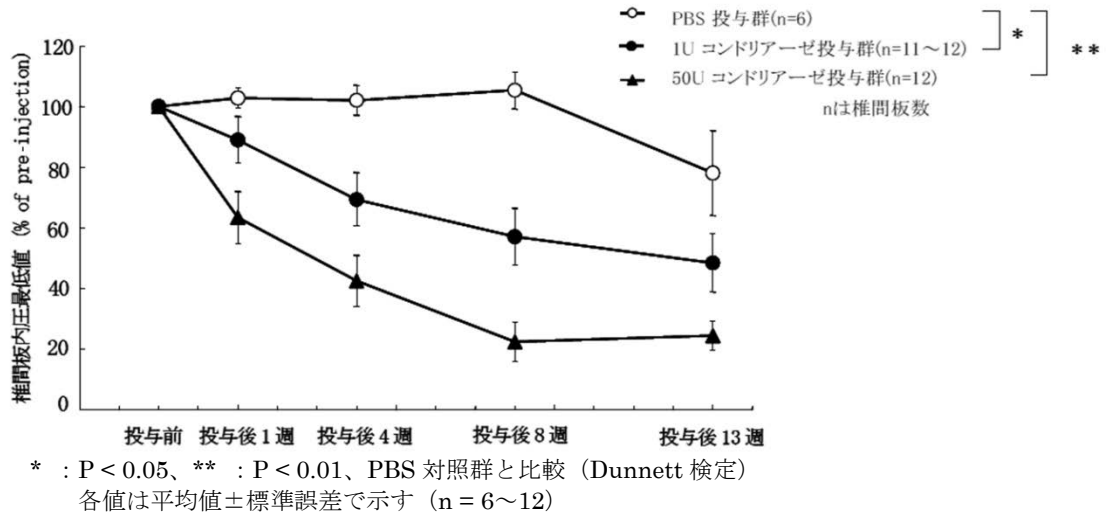
【結果】

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 200 mU/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)

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¹¹⁾。

■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



【方法】

正常なヒツジの椎間板内に、コンドリアーゼを 1 U/disc 又は 50 U/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 週に圧力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。

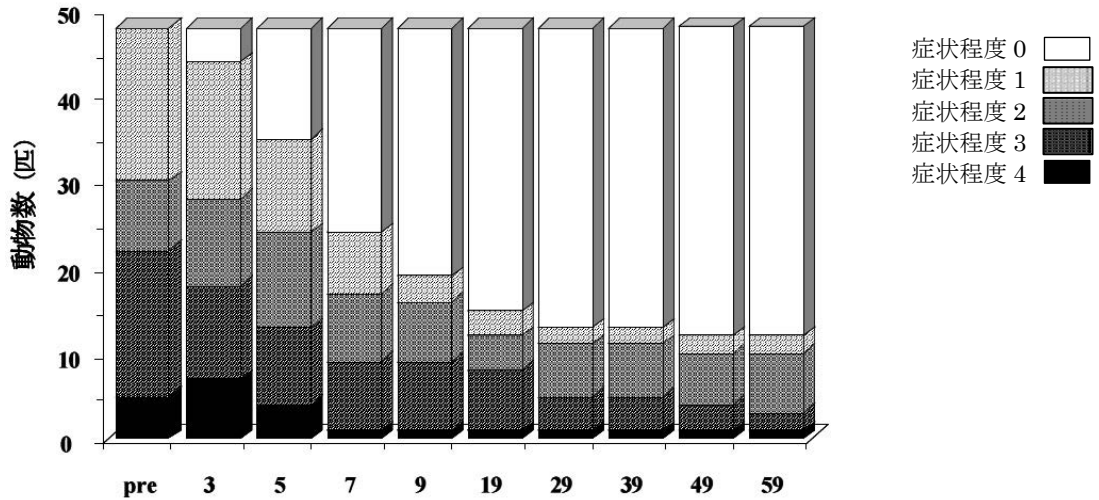
【結果】

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%、50 U/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)

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¹²⁾。

■ 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

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 U/mL のコンドリアーゼを 20~200 μ L 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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(U)/mL)未満であった¹³⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

<参考> イヌ

イヌに 50 U/disc の用量で ^{125}I 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¹⁴⁾。

5. 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

妊娠ラットに ^{125}I 標識コンドリアーゼを 100 U/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¹⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> ラット

授乳中ラットに ^{125}I 標識コンドリアーゼを 100 U/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 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 比は 7.5 であり、放射能の乳汁移行性が認められた¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

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¹⁶⁻¹⁸⁾、 ^{125}I 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 ^{125}I 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 ^{125}I 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

- ・組織分布

イヌに 50 U/disc の用量で ^{125}I 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 ^{125}I 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¹⁴⁾。

- ・椎間板中残存

イヌ及びカニクイザルに 2 U/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¹⁴⁾。

イヌ及びカニクイザルに 2 U/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¹⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> イヌ

イヌに 50 U/disc の用量で ^{125}I 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¹⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

<参考> イヌ

イヌに 50 U/disc の用量で ^{125}I 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 ^{125}I 標識コンドリアーゼより遊離した ^{125}I 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、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられる¹⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 骨軟骨異形成症による症状又は脊柱の彎曲がある患者 [症状の悪化や腰椎不安定性が強まるおそれがある。]

(解説)

- 2.1 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

添加剤：精製白糖、マクロゴール 4000、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物

- 2.2 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン（改訂第2版）⁴⁾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。
- 2.3 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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。[11.1.1 参照]

8.5 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じ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現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)

- 8.1 本剤の効能又は効果は「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。
- 8.2 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（皮膚及び皮下組織障害）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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.3 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. 10. 過量投与」の項<参考>参照)
- 8.4 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。
- 8.5 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じ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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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。[8.2 参照]
- 9.1.2 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。[5.3 参照]

(解説)

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊 婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤投与の際には X 線照射を伴う。

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験はなく安全性は確立されていません。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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。¹²⁵I 標識コンドリナーゼを用いた動物実験(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)

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定しました。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いますが、ヒトで哺乳中の児における影響は不明です。
(「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[5.4 参照]

(解説)

小児等を対象とした国内臨床試験での使用例はなく、安全性は確立されていません。
(「Ⅶ. 2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅶ. 12. その他の注意」の項参照)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

- 9.8.1 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。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。
- 9.8.2 一般に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。[15.2.2 参照]

(解説)

- 9.8.1 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。
- 9.8.2 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例はなく、安全性は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. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置をおこなうこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。
[5.2、8.2、8.4 参照]

(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（皮膚及び皮下組織障害）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ください。

<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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

その他の副作用を以下に示す。

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
筋・骨格系	腰痛（25.2%）	下肢痛	下肢違和感	頸部痛、筋骨格痛
過敏症		蕁麻疹	発疹、中毒性皮膚疹、そう痒症	薬疹
その他		発熱、頭痛	感覚障害	リンパ節炎、感覚鈍麻
臨床検査	Modic 分類の椎体輝度変化 ^{a)} （23.7%）、椎間板高の30%以上の低下 ^{b)} （16.8%）	5°以上の椎間後方開大 ^{b)} 、好中球数減少、トリグリセリド増加	C-反応性蛋白増加、ビリルビン増加、健側の一過性のラセーグ陽性	白血球数減少、ALT増加、AST増加、血小板数減少

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⁷⁾における1.25単位群で認められた副作用に基づいて記載しました。

<参考>

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁷⁾の統合解析⁸⁾において認められた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度を表1に示します。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

MedDRA/J Ver.16.1 基本語の「背部痛」は「腰痛」、「四肢痛」は「下肢痛」、「四肢不快感」は「下肢違和感」に読み替えました。
 また、「核磁気共鳴画像異常」(MR 画像異常)には「Modic 分類の椎体輝度変化」を含みます。
 「脊椎X線異常」(X線画像異常)には「椎間板高の30%以上の低下」、「5°以上の椎間後方開大」を含みます。

表1 プラセボ対象試験(2試験)の統合解析による副作用の発現頻度(承認時)^{a)}

	1.25 単位群	実薬群 ^{a)}
安全性評価症例数	131 例	229 例
副作用発現症例数(発現率)	70 例(53.4%)	122 例(53.3%)
器官別大分類/基本語(MedDRA/J Ver.16.1)	発現例数(%)	発現例数(%)
血液及びリンパ系障害	0	1(0.4)
リンパ節炎	0	1(0.4)
神経系障害	3(2.3)	5(2.2)
頭痛	2(1.5)	3(1.3)
感覚鈍麻	0	1(0.4)
感覚障害	1(0.8)	1(0.4)
皮膚及び皮下組織障害	4(3.1)	6(2.6)
発疹	1(0.8)	2(0.9)
蕁麻疹	2(1.5)	2(0.9)
薬疹	0	1(0.4)
そう痒症	1(0.8)	1(0.4)
中毒性皮疹	1(0.8)	1(0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	34(26.0)	54(23.6)
背部痛	33(25.2)	51(22.3)
四肢痛	4(3.1)	11(4.8)
筋骨格痛	0	1(0.4)
頸部痛	0	1(0.4)
四肢不快感	1(0.8)	1(0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	3(2.3)	4(1.7)
発熱	3(2.3)	4(1.7)
臨床検査	49(37.4)	86(37.6)
核磁気共鳴画像異常	32(24.4)	55(24.0)
(参考) Modic 分類の椎体輝度変化 ^{b)}	31(23.7)	54(23.6)
脊椎X線異常	23(17.6)	35(15.3)
(参考) 椎間板高の30%以上の低下	22(16.8)	33(14.4)
(参考) 5°以上の椎間後方開大	4(3.1)	5(2.2)
好中球数減少	2(1.5)	6(2.6)
血中トリグリセリド増加	2(1.5)	2(0.9)
C-反応性蛋白増加	1(0.8)	2(0.9)
白血球数減少	0	2(0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.4)
血中ビリルビン増加	1(0.8)	1(0.4)
血小板数減少	0	1(0.4)
ラセーグテスト陽性	1(0.8)	1(0.4)

a) 1.25 単位群、2.5 単位群、5 単位群の合計

b) 核磁気共鳴画像異常から「Modic 分類の椎体輝度変化」に該当としない「隣接椎体の中央を越える輝度異常領域(医師記載用語)」などを除外

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

<参考>

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁷⁾において、副作用としてはMR画像異常、X線画像異常が認められています。

「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項<参考>参照

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

本剤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実施した国内第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。

■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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはコンドリアーゼとして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。」である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を個装箱に入れた状態(遮光)で室温に戻す。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。

14.1.5 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、投与しないこと。

14.1.6 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 X線透視装置を用い、厳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。

14.2.2 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。

14.2.3 造影剤等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。

14.2.4 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

14.3 薬剤投与後の注意

残液は、使用せず廃棄すること。

(解説)

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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1 mL投与されることになるよう、日局「生理食塩液」の容量を1.2 mLとしています。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 溶解後は速やかに使用してください。
- 14.1.5 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。
- 14.1.6 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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 椎間板の髄核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%¹⁹⁾)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)、ディスポーザブル針を用い、厳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1.0 mL秤量せず全量抜き取り、椎間板内に投与する量が1.0 mL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1.2 mL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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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しないでください。
- 14.2.4 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。

14.3 薬剤投与後の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。[5.4 参照]
- 15.2.2 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。[9.8.2 参照]

(解説)

- 15.2.1 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)」、「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意(解説) 5.4」の項参照

- 15.2.2 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)」、「VIII. 6. (8) 高齢者 (解説) 9.8.2」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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 (U : unit, 単位)	結果
中枢神経系 ^{a)}	ラット/SD ²⁰⁾	雄 8	皮下	0.2、2、20 U/kg	影響なし
呼吸器系 ^{b)}	ラット/SD ²⁰⁾	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 ²⁰⁾	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 ²⁰⁾	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

(3) 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 ^{21,22)}	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 ²³⁾	雌 3/時点	0、0.2、4、 100 U/disc	1.5、2 年	—
	イヌ/ビーグル犬 ^{24,25)}	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 ²⁶⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
	ラット/Wistar ²⁷⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
	イヌ/ビーグル犬 ²⁸⁾	雌雄 2	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
筋肉内	マウス/Swiss ²⁶⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
	ラット/Wistar ²⁷⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
	イヌ/ビーグル犬 ²⁸⁾	雌雄 2	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
皮下	マウス/Swiss ²⁶⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
	ラット/Wistar ²⁷⁾	雌雄 5	0、2,000 U/kg	14 日	> 2,000 U/kg
	イヌ/ビーグル犬 ²⁸⁾	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^{29,30}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、4 U/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60 kg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

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200 U/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³¹。

(3) 遺伝毒性試験

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、2,000 U/kgの単回腹腔内投与で陰性の結果であった³²。

(4) 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。

(5) 生殖発生毒性試験

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³³⁾。

(6) 局所刺激性試験

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 (7.5 U/site) 及び筋肉内 (7.5 U/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 8 U/site) に単回投与した結果、8 U/site まで刺激性は認められなかった³⁴⁾。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

該当資料なし

依存性試験

該当資料なし

抗原性試験

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³⁵⁾。

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

3 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

(解説)

本剤は光の影響を受けやすいため設定した。なお、遮光は個装箱によるか、個装箱から取り出した場合は別途物理的に遮光すること（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：冊子『ヘルニコアの治療を受けられる方へ』、治療通知カード（RMP の追加のリスク最小化活動として作成された資材）
「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018 年 3 月 23 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヘルニコア® 椎間板注用 1.25 単位	2018 年 3 月 23 日	23000AMX00457000	2018 年 5 月 22 日	2018 年 8 月 1 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

8年間：2018年3月23日～2026年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ヘルニコア® 椎間板注用 1.25単位	3999447D1020	3999447D1020	126407401	622640701

14. 保険給付上の注意

令和6年3月5日保医発0305第4号

「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」

K134-4 椎間板内酵素注入療法

適正使用ガイドを遵守して実施した場合に限り算定する。

令和6年3月5日保医発0305第6号

「特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて」

第57の12 椎間板内酵素注入療法

1 椎間板内酵素注入療法に関する施設基準

- (1) 整形外科又は脳神経外科を標榜している保険医療機関であること。
- (2) 整形外科又は脳神経外科について10年以上の経験を有する常勤の医師が1名以上配置されていること。
- (3) 緊急手術が可能な体制を有していること。ただし、緊急手術が可能な保険医療機関との連携（当該連携について、文書による契約が締結されている場合に限る。）により、緊急事態に対応するための体制が整備されている場合は、この限りでない。
- (4) 椎間板内酵素注入療法を行うに当たり関係学会より認定された施設であること。
- (5) 病床を有していること。

2 届出に関する事項

- (1) 椎間板内酵素注入療法に係る届出は、別添2の様式50の7を用いること。
- (2) 関係学会より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。

令和2年3月31日事務連絡 「疑義解釈資料の送付について（その1）」

【椎間板内酵素注入療法】

問154 区分番号「K134-4」椎間板内酵素注入療法に関する施設基準における関係学会より認定された施設とは具体的にどの学会が認定した施設なのか。

(答) 現時点では、日本脊椎脊髄病学会及び日本脊髄外科学会が認定した施設を指す。

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献

- 1) Fairbank JC, et al.: *Physiotherapy*. 1980; 66:271-273. (PMID: 6450426)
- 2) Fairbank JC, et al.: *Spine* 2000; 25:2940-2952. (PMID: 11074683)
- 3) 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.
- 4) 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
- 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 (CTD* 2.7.6.1)
- 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 (CTD* 2.7.6.2)
- 7) 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 (CTD* 2.7.6.3)
- 8) 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 SI-6603 国内試験の統合解析
- 9) 生化学工業(株)社内資料: 基質特異性試験 (CTD* 2.6.2.2.2.1)
- 10) 生化学工業(株)社内資料: 正常ウサギを用いた薬理試験 (CTD* 2.6.2.2.1.2)
- 11) 生化学工業(株)社内資料: 正常ヒツジを用いた薬理試験 (CTD* 2.6.2.2.2.3)
- 12) 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 (CTD* 2.6.2.2.1.1.)
- 13) 生化学工業(株)社内資料: 国内臨床試験における薬物動態 (CTD* 2.7.2.3.1, 2.7.2.2.1, 2.7.2.2.2)
- 14) 生化学工業(株)社内資料: 非臨床試験における薬物動態 (CTD* 2.6.4.3, 2.6.4.4, 2.6.4.5)
- 15) 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.
- 16) Potter GD, et al.: *Biochim Biophys Acta*. 1956; 21:400-401. (PMID: 13363938)
- 17) Grosvenor CE.: *Am J Physiol*. 1960; 199:419-422. (PMID: 13709113)
- 18) Grosvenor CE.: *Am J Physiol*. 1963; 204:856-860. (PMID: 13950840)
- 19) 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.
- 20) 生化学工業(株)社内資料: 安全性薬理試験 (CTD* 2.6.3.4., 2.6.2.4)
- 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 13 週間病理観察試験 (CTD* 2.6.6.2.1.1)
- 22) 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 (CTD* 2.6.6.2.1.2)
- 23) 生化学工業(株)社内資料: ウサギ単回椎間板内投与試験 (CTD* 2.6.6.2.1.3)
- 24) 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 (CTD* 2.6.6.2.1.4)
- 25) 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 (CTD* 2.6.6.2.1.5)
- 26) 生化学工業(株)社内資料: マウス単回投与毒性試験 (CTD* 2.6.6.2.2.1)
- 27) 生化学工業(株)社内資料: ラット単回投与毒性試験 (CTD* 2.6.6.2.2.2.)
- 28) 生化学工業(株)社内資料: イヌ単回投与毒性試験 (CTD* 2.6.6.2.2.3)
- 29) Bernick S, et al.: *Spine*.1982; 7:97-102. (PMID: 7089697)
- 30) Grignon B, et al.: *Surg Radiol Anat*. 2000; 22:13-19. (PMID: 10863741)
- 31) 生化学工業(株)社内資料: 反復投与毒性試験 (ラット、イヌ) (CTD* 2.6.6.1, 2.6.6.3)
- 32) 生化学工業(株)社内資料: 遺伝毒性試験 (CTD* 2.6.6.1, 2.6.6.4)
- 33) 生化学工業(株)社内資料: 生殖発生毒性試験 (CTD* 2.6.6.1, 2.6.6.6)
- 34) 生化学工業(株)社内資料: 局所刺激性試験 (CTD* 2.6.6.7)
- 35) 生化学工業(株)社内資料: 抗原性試験 (CTD* 2.6.6.1, 2.6.6.8)

* 2018.3.23 承認 CTD

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

海外では発売されていない（2026年1月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉 砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：冊子『ヘルニコアの治療を受けられる方へ』、治療通知カード

参照先：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA） 一般名 コンドリアーゼ
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999447>

