

適正使用ガイド

腰椎椎間板ヘルニア治療剤

薬価基準収載



ヘルニコア[®] 椎間板注用1.25単位

HERNICORE[®] 1.25units for Intradiscal inj.

注射用コンドリナーゼ

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

【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。]

目次

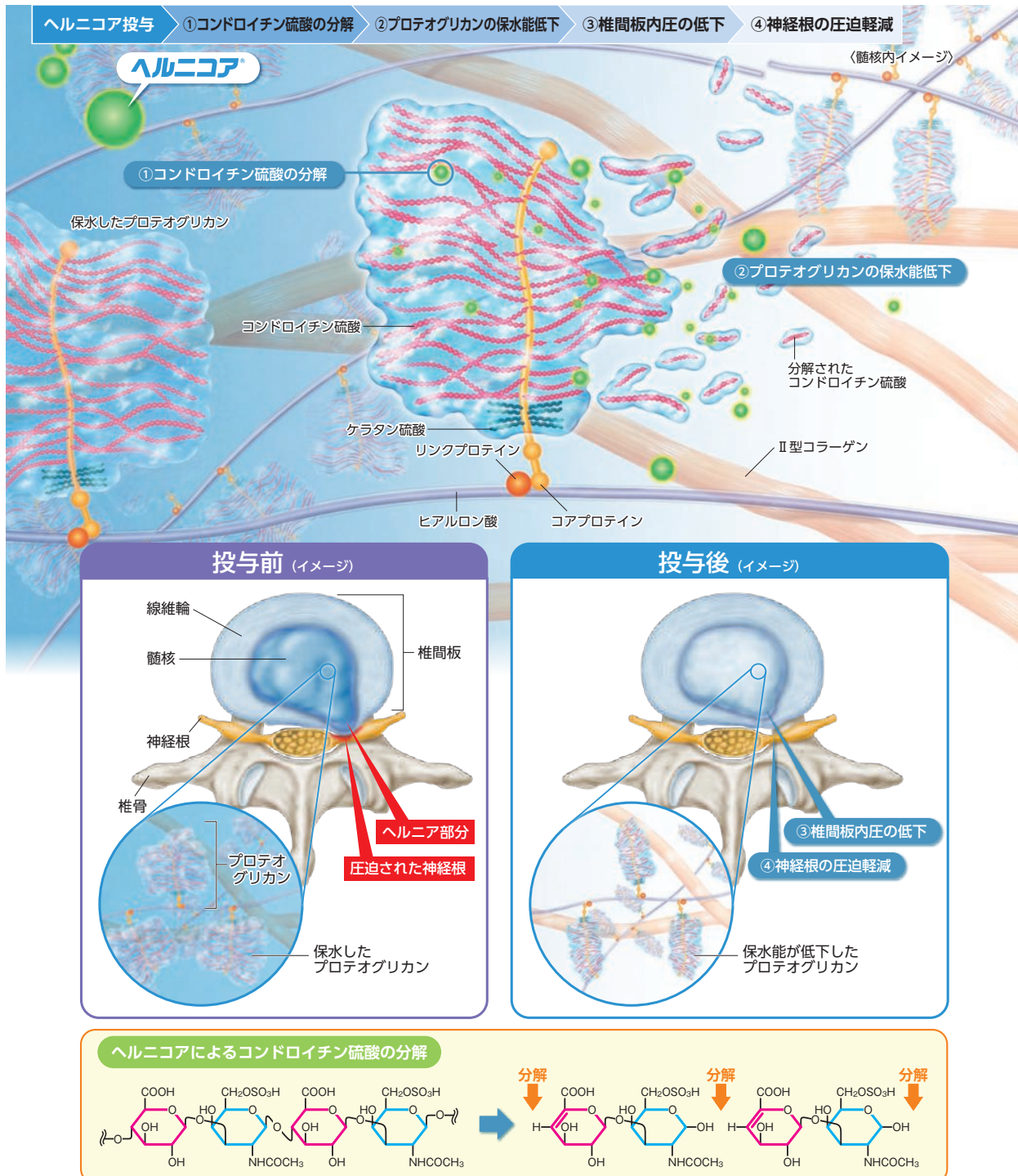
ヘルニコアとは.....	2
適正使用に関するお願い.....	3
投与前の注意	
本剤の適切な投与を行うための医師要件・施設要件.....	4
ヘルニコアによる腰椎椎間板ヘルニア治療のフローチャート.....	5
腰椎椎間板ヘルニアの形態分類とヘルニコアの適応とならない症例.....	6
適正な患者の選択.....	7
ヘルニコア投与前の確認事項.....	9
禁忌.....	9
効能・効果、用法・用量に関連する使用上の注意.....	9
慎重投与.....	10
高齢者・妊婦、産婦、授乳婦・小児等への投与.....	10
その他注意が必要な患者.....	10
インフォームドコンセント.....	13
インフォームドコンセント.....	13
ヘルニコアによる治療の流れ.....	14
投与時の注意	
投与時の準備と注意.....	15
アナフィラキシーへの対応.....	16
調製手順.....	20
投与手順.....	21
投与後の注意	
副作用.....	23
注意が必要な副作用.....	23
ショック、アナフィラキシー.....	23
腰椎不安定性.....	25
主な副作用.....	26
①腰痛.....	26
②下肢痛.....	28
③椎間板及び椎間板周辺組織に関する画像上の異常所見.....	29
投与手技に伴う有害事象.....	30
椎間板及び椎間板周辺組織の画像変化.....	31
安全性情報.....	34
臨床成績.....	35
1. 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験.....	35
2. 国内第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験.....	39
3. 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.....	44
参考：米国第Ⅲ相シャム対照二重盲検比較試験.....	48
参考文献.....	49
参考症例.....	50
Drug Information.....	60

ヘルニコアとは

ヘルニコアは、椎間板内の髄核内に直接単回注入する椎間板内酵素注入療法の薬剤です。

ヘルニコア(コンドリナーゼ)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

ヘルニコアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニコア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

適正使用に関するお願い

ヘルニア椎間板注用 1.25 単位 (有効成分 コンドリアーゼ) は、世界に先駆けて日本で初めて承認され、2018 年 3 月、「保存療法で十分な改善が得られない後縦靱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た腰椎椎間板ヘルニア治療剤です。

腰椎椎間板ヘルニア治療の新たな選択肢として本剤の適正使用の推進と治療を受ける患者の安全確保を推進していくため「適正使用ガイド」を作成しました。

本剤の使用に際しては、以下の点にご留意いただき、必ず最新の添付文書及び適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

参考: キモパインについて

1980 年代、欧米では椎間板内酵素注入療法 (化学的髄核融解術) としてキモパインを有効成分とする薬剤が臨床使用されていましたが、現在は販売が中止されています。キモパインの市販後調査ではアナフィラキシー (0.5%)、神経障害 (0.0237%) などの副作用が報告されています。

1. 適正な患者の選択

本剤の投与にあたっては腰椎椎間板ヘルニアのなかでも「保存療法で十分な改善が得られない後縦靱帯下脱出型」の患者を選択する必要があります。

また、本剤は再投与はできませんので、投与経験のない患者にのみ投与を行ってください。

ヘルニアの形態と最新の添付文書を確認の上、対象患者を慎重に選択してください (P6 参照)。

2. 注意が必要な副作用

【ショック、アナフィラキシー】

本剤の有効成分コンドリアーゼは、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。承認時まで本剤の投与によるショックの発現は認められていませんが、国内臨床試験において過敏症の副作用が 2.6% (6/229 例) に認められています。本剤を使用する医療機関では、ショック、アナフィラキシー等の発現に適切に対応できることを確認した上で、投与してください (P4 参照)。

【腰椎不安定性】

本剤の投与により椎間板変性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。国内第 I / II 相試験¹⁾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) が認められています。

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 (P25 参照)。

3. 本剤使用における医師要件・施設要件 (P4 参照)

本剤の使用には医師要件・施設要件を設けています。

要件をご確認のうえ、本剤を使用してください。

本剤の適切な投与を行うための医師要件・施設要件

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*が必要です。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、医師要件、施設要件を設けています。

※椎間板穿刺手技習得のための講習会などを予定しています。必要に応じてご活用ください。

【医師要件】

以下の①～③のいずれかに該当し、かつ椎間板穿刺の経験を有する医師とする。

- ① 日本脊椎脊髄病学会または日本脊髄外科学会指導医
- ② 日本脊椎脊髄病学会または日本脊髄外科学会指導医の指導下にある医師
- ③ 本剤の治験に参加した医師

【施設要件】

以下の全てを満たす施設とする。

- ① X線透視設備(C-アームなど)があり清潔操作のもと本剤を投与可能な施設
- ② ショック・アナフィラキシーに対応可能な施設
- ③ 緊急時に脊椎手術ができる、または脊椎手術ができる施設と連携している施設

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

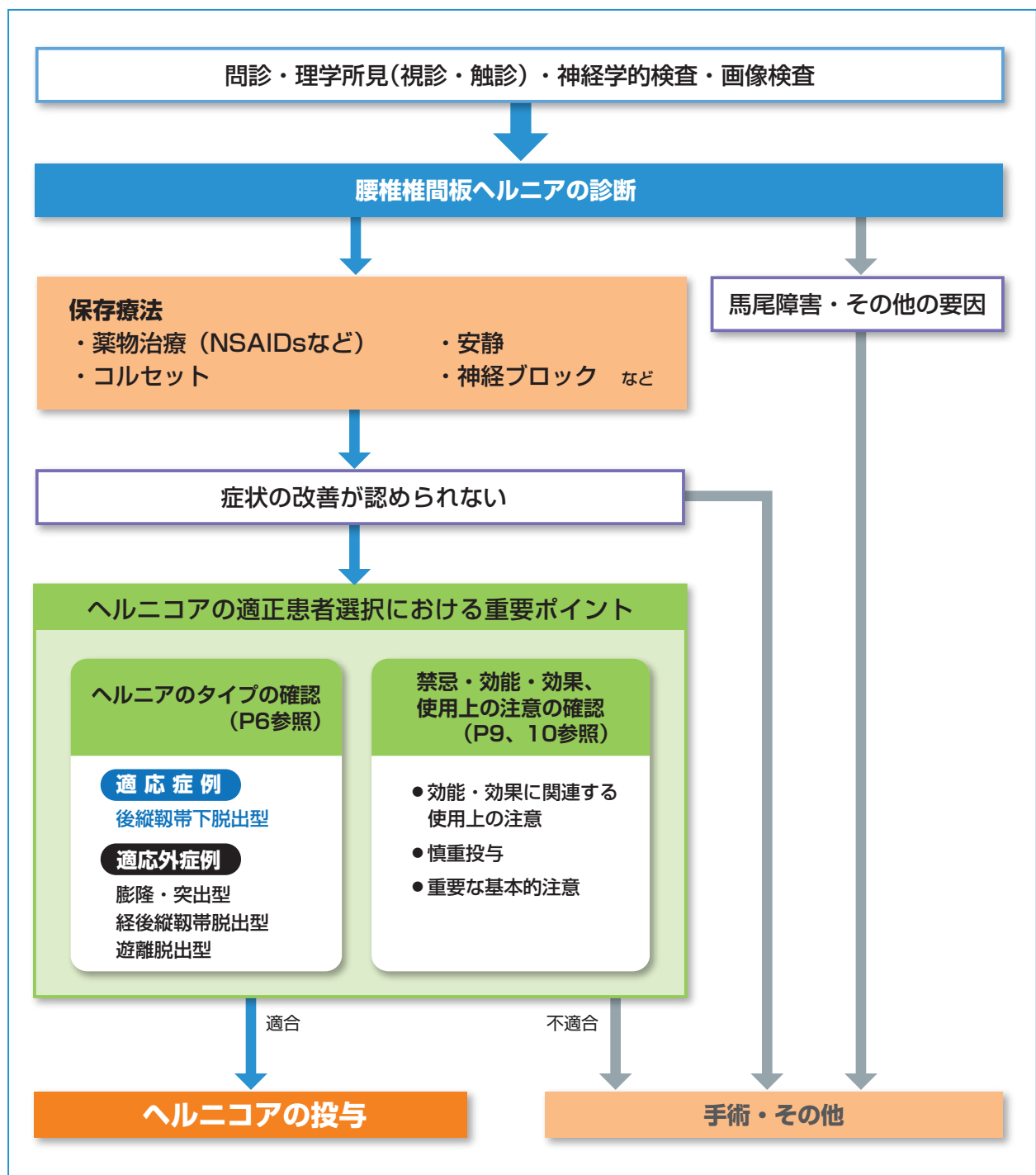
参考文献

参考症例

2. 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。

ヘルニコアによる腰椎椎間板ヘルニア治療のフローチャート

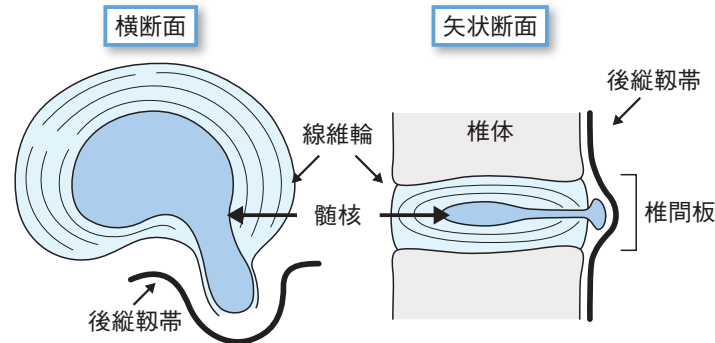


腰椎椎間板ヘルニアの形態分類とヘルニコアの適応とならない症例

腰椎椎間板ヘルニアは、その形態及び後縦靱帯との位置関係により4つの型に分類されます。
MRIなどの画像検査で「後縦靱帯下脱出型」と診断されるヘルニアのみを投与対象としてください。
慎重に鑑別診断を行い、本剤の安易な使用は避けてください。

ヘルニコアの適応症例(Macnab分類)

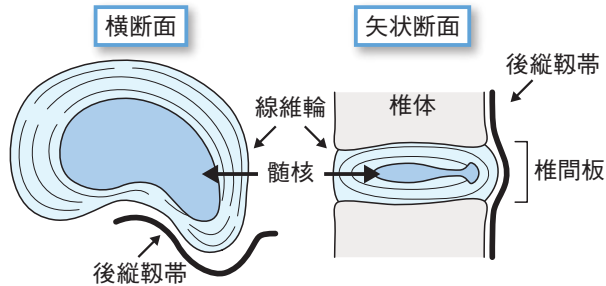
後縦靱帯下脱出型 (subligamentous extrusion)



ヘルニアが線維輪の最外層を超えるが、後縦靱帯で覆われる

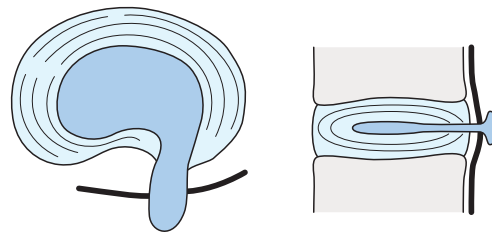
ヘルニコアの適応とならない症例(Macnab分類)

膨隆・突出型 (protrusion)



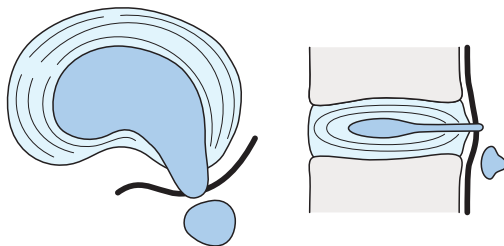
ヘルニアが線維輪の最外層を超えない

経後縦靱帯脱出型 (transligamentous extrusion)



ヘルニアが後縦靱帯を穿破する

遊離脱出型 (sequestration)



ヘルニアが硬膜外に遊離移動する

椎間腔から移動(migration)したヘルニアで母髄核との連絡が完全でないもの

【効能・効果】

保存療法で十分な改善が得られない後縦靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア

ヘルニコアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニコア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

適正な患者の選択

■本剤は再投与はできませんので、投与経験のない患者にのみ投与を行ってください。

■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²⁾を厳守し、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。

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。

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

■保存療法で十分な効果が得られない患者に投与してください。

本剤は、アナフィラキシーのリスク、腰椎不安定性や椎間板周辺組織への影響がみられる可能性があります。腰椎椎間板ヘルニアの多くは基本的に自然退縮していく傾向があるので、安易な投与は避けてください。

■腰椎椎間板ヘルニアの形態を確認し、「後縦靱帯下脱出型」の腰椎椎間板ヘルニア患者に投与してください。

国内臨床試験では、「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、探索的評価によりプラセボに対する有効性が証明されませんでした。

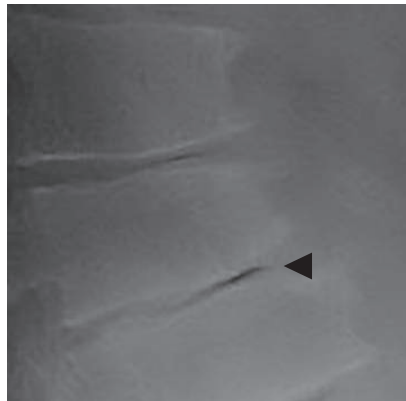
■高度に変性した椎間板への本剤投与は避けてください。

画像所見上、上下椎体に骨棘の形成(Nathan分類; Stage 3以上)、椎間関節の肥大及びvacuum phenomenonが確認される場合は、椎間板が高度に変性している可能性があり、本剤の有効性は期待できない可能性があります。

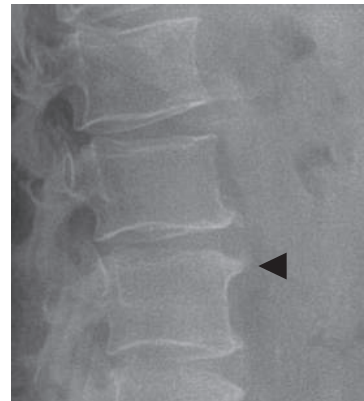
参考 ヘルニコアの投与対象として適切でない椎間板

本剤の作用機序から、高度に変性した椎間板に対する有効性は期待できない可能性があります。画像所見上、上下椎体に骨棘が認められる(Nathan分類: Stage 3以上)、椎間関節の肥大及び椎間板にvacuum phenomenonを認める場合、椎間板が高度に変性している可能性があり、本剤投与は適切ではありません。

変性した腰椎のX線画像



vacuum phenomenon



骨棘(Nathan 分類; Stage3以上)

【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。]

【効能・効果】

保存療法で十分な改善が得られない後縦靱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。[9. その他の注意(1)参照。]

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

ヘルニア投与前の確認事項

投与前に以下に該当するか、ご確認ください。

確認事項	理 由
本剤が投与された経験はありますか？	本剤はグラム陰性桿菌の一種である <i>Proteus vulgaris</i> から分離精製された異種タンパク製剤です。ショック、アナフィラキシー等が発現する可能性が高くなるため、再投与はできません。過去に投与されたことがないか患者カードを確認した上で投与してください。治験（治験薬名：SI-6603）では患者カードを配布していません。治験でプラセボ群であった患者には投与できますので、製造元に問い合わせてください。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

確認事項	理 由
本剤の成分に対し過敏症の既往歴はありますか？	ショック、アナフィラキシー等が発現するおそれがあるため、本剤投与は 禁忌 です。
急性の両下肢麻痺や膀胱直腸障害を呈する馬尾障害がありますか？	緊急手術が必要とされるため、本剤の投与は適さず、 禁忌 です。
骨軟骨異形成症による症状又は脊柱の彎曲がありますか？	症状の悪化や腰椎不安定性が強まるおそれがあるため、本剤投与は 禁忌 です。

効能・効果、用法・用量に関連する使用上の注意

確認事項	理 由
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していますか？	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ります。これらの疾患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ります。 (効能・効果に関連する使用上の注意)
骨粗鬆症又は関節リウマチを合併し、椎体に症状が認められていますか？	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ります。これらの疾患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ります。 (効能・効果に関連する使用上の注意)
20歳未満の患者ですか？	有効性、安全性は確立されていません。成長期の患者では、成長板が閉鎖しておらず、成長板の限局性欠損により、腰椎不安定性を誘発する可能性があります。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。投与の可否を慎重に判断し、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。 (効能・効果に関連する使用上の注意) (P12参照)
複数高位にヘルニアがありますか？	複数高位に同時投与することは、使用経験がないため有効性、安全性は確立されていません。 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ります。 (用法・用量に関連する使用上の注意)

慎重投与(次の患者には投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を慎重に観察すること)

確認事項	理 由
アレルギー体質ですか？	過敏症の発現が増すおそれがあります。
腰椎不安定性の疑いがありますか？	腰椎の不安定性が増すおそれがあります。

高齢者・妊婦、産婦、授乳婦・小児等への投与

確認事項	理 由
70歳以上の患者ですか？	使用経験がないため、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、椎体の変性が発現する可能性が高まります。また、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。 (P11 参照)
妊婦、産婦、授乳婦ですか？	妊娠中の投与に関する安全性は確立されていません。また、本剤投与の際にはX線照射を伴います。 授乳婦には本剤投与中は授乳を避けさせてください。[¹²⁵ I]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ます。
小児の患者ですか？	安全性は確立されていません。 (P9「20歳未満の患者ですか？」参照)

その他注意が必要な患者

健康食品としてコンドロイチン硫酸を日常的に服用されている方。

健康食品としてコンドロイチン硫酸を日常的に経口摂取している患者集団の腸内で、コンドリラーゼ産生が増加し事前感作されることにより、本剤投与時のショック、アナフィラキシー等の発現リスクが高くなる可能性があります。

ヘルコアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルコア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

高齢者への投与について

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、注意事項として設定しました。

高齢者では脊柱管狭窄症等の合併症が多いこともあり、70歳以上の患者は臨床試験の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。また、軟骨終板が薄いウサギの単回椎間板内投与試験³⁾において、コンドリアーゼ4単位/disc(臨床用量の1,056倍)を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、回復性は確認されませんでした。高齢者に対しては本剤の投与の可否を慎重に判断してください。

参考

ヒトにおける安全性評価を非臨床試験の結果を用いて行うため、椎間板構造の種差、ヒトの椎間板における加齢に伴う変化を考慮しました。

高齢者に対する影響は、軟骨終板が薄いウサギを参照とし、20歳未満の患者に対する影響は成長板がヒトと類似しているカニクイザルを参照としました。

各動物の椎間板構造の種差

	ヒト(成人)	カニクイザル	ウサギ
髄核の脊索細胞	無し		有り
軟骨終板の厚さ	厚い		薄い
二次骨化中心の形成	一部のみ		有り
骨端輪の有無	有り		無し
成長板	軟骨終板の一部で成長帯として存在		骨端軟骨として存在
ヒトとの類似性	—	高い	低い

4. 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。9. その他の注意(2)の項参照。]

9. その他の注意

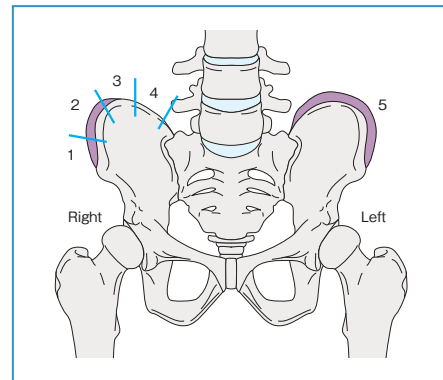
- (2) ウサギ(ヒトやカニクイザルよりも軟骨終板が薄い)にコンドリアーゼを4単位/disc(臨床投与量の1,056倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後2年に軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体に骨細胞壊死がみられ、回復性は確認されていない。

20歳未満の患者への投与について

20歳未満の患者は成長板が閉鎖しておらず、低年齢ほど成長板が厚いことから、本剤投与による成長板の限局性欠損により、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、臨床試験で20歳未満の患者に投与した経験はなく、安全性が確立されていないことから、注意事項として設定しました。また、カニクイザルを用いた単回椎間板内投与試験^{4)、5)}において、コンドリアーゼ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ました。20歳未満の患者に対しては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。

参考 骨年齢評価[Risser sign]

骨の成長をみる過程でRisser signを活用できます。
腸骨稜の骨端核は外側から内側に向かってのびます。前後X線像で腸骨稜を4等分して、外側から1～4領域としこれらの領域に骨端核が出現したときを、それぞれ分類1～4とします。全ての骨端核が完全に閉鎖したら分類5です。
通常は10～12歳は分類1、15～16歳で分類4に達し、17～19歳で分類5(閉鎖)となるとされています。



妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

妊婦、産婦、授乳婦等への本剤投与の経験はなく、安全性が確立されていません。また、妊婦に対しては、本剤投与の際にはX線照射を伴うため、注意事項として設定しました。授乳婦に対しては、ラットでの動物試験で乳汁中への移行が報告されています。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(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. その他の注意(1)参照。]

5. 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。]

9. 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。

インフォームドコンセント

ヘルニアの投与を受ける患者さん、またはそのご家族に対して、事前に十分な問診（本剤の使用歴、過敏症歴など、P9 参照）を行い、治療上の有益性と危険性を説明してください。特に本剤投与後にショック、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指導してください。

また、本剤は単回投与に限られることを説明してください。

■副作用について説明してください

主な副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁷⁾での主な副作用は、腰痛、下肢痛、発疹、発熱、頭痛、X線画像異常及びMRI異常でした。本剤投与後、一時的に腰に重苦しいなどの違和感が生じる場合があることをご説明ください。

注意が必要な副作用

ショック、アナフィラキシー等の副作用について説明してください(P23 参照)。

- ①本剤投与後にショック、アナフィラキシー等が発現する可能性があります。
- ②「**皮膚のかゆみ**」、「**じんま疹**」、「**声のかすれ**」、「**くしゃみ**」、「**のどのかゆみ**」、「**息苦しさ**」、「**どろき**」、「**意識の混濁**」などの症状がみられたら直ちに担当医師に連絡してください。
- ③帰宅後も、二相性アナフィラキシーが起こる可能性があるため、体調変化（アレルギー症状等）があれば直ちに担当医師に連絡してください。

腰椎不安定性が起こる可能性があることを説明してください(P25 参照)。

治療後に、一時的に腰痛が強まったり、新たな腰痛が起こったりする場合がありますが、通常は時間の経過とともによくなっていきます。もし、痛みが続く、ひどく違和感があるといった場合は、ヘルニアとは別の原因である可能性がありますので、医師の診察を受けるようにしてください。

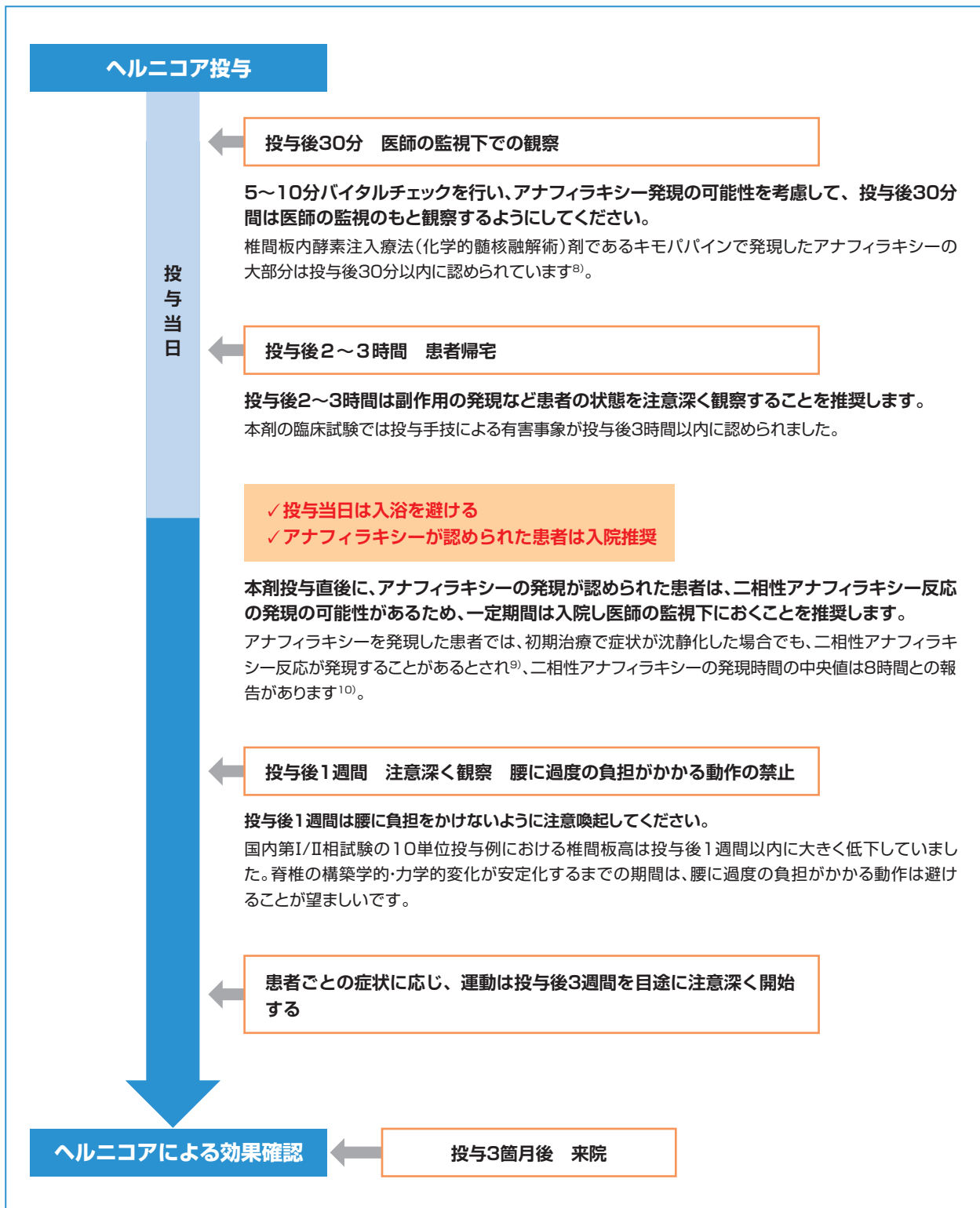
■投与後の動作制限や、日常生活の注意点について説明してください

- ①治療当日は入浴を控えてください。
- ②腰椎不安定性の発現を予防するために、脊椎の構築学的・力学的変化が安定化するまでの期間（投与後 1 週間）、腰に過度の負担がかかる動作（走る、スポーツ、重量物を持ち上げる等）を避けてください。
- ③患者の症状に応じ、運動は投与後 3 週間を目途に注意深く開始してください。必要に応じコルセット等の処方も行ってください。

■本剤は再投与できない旨を説明してください

- ・本剤は単回投与であり「再投与できない」ことを説明してください。
- ・投与後に、投与日等の治療概要を記録した患者カードを渡し、無くさず保管するよう指導してください。
- ・椎間板ヘルニアの症状が悪化したり、その他脊椎関連の疾患で医療機関を受診する場合は、患者カードを必ず持参し、医師へ提示する旨を説明してください。

ヘルニコアによる治療の流れ



2. 重要な基本的注意

- (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。

ヘルニコアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニコア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

投与時の準備と注意

- ◆投与前にショック、アナフィラキシー等の発現に対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や救急処置を行える準備を整えたうえで投与してください。（P16 参照）

本剤の有効成分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異種タンパク製剤であり、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。

- ◆投与前にアナフィラキシー等の発現に備えて静脈ルートを確認し、血圧・心電図及び動脈血酸素飽和度のモニターを行ってください。

- ◆椎間板穿刺に熟達した医師による投与が必要です。

- ▶ 投与手順を確認し、椎間板穿刺の際は細心の注意を払って行ってください。
- ▶ 厳重な無菌的操作のもと、椎間板の中心にゆっくり投与してください（調製手順 P20 参照・投与手順 P21 参照）。

- ◆複数高位への同時投与は行わないでください。

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ません。

複数高位への同時投与によりアナフィラキシー、腰椎不安定性等の発現リスクが高まるおそれがあります。

- ◆投与後の注意（インフォームドコンセント P13 参照）

- ▶ 副作用について説明してください。
- ▶ 投与後の動作制限や、日常生活の注意点について説明してください。
- ▶ 本剤は再投与できない旨を説明してください。

【用法・用量】

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。

＜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 [2. 重要な基本的注意 (3) 及び (4) の項参照。]

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。

アナフィラキシーへの対応

■アナフィラキシーの発現に備えた準備

アナフィラキシーの発現に備え、投与前に以下の備品と薬剤を準備してください。

アナフィラキシーの症状がみられた場合（本剤の投与中にみられた場合は直ちに投与を中止）は、至急、医師・薬剤師に連絡するよう事前に患者や家族に説明し、適切な治療を行ってください。

ヘルニコア投与前に準備すべき医療機器	
・酸素（ボンベ、チューブなど） ・リザーバー付きアンビューバッグ ・使い捨てフェイスマスク ・経鼻エアウェイ ・ポケットマスク、鼻カニューレ、ラリンジアルマスク ・吸引用医療機器 ・挿管用医療機器	・静脈ルート確保用具一式 ・心肺停止、心肺蘇生に用いるバックボード など ・手袋（ラテックスを使用していないもの） ・血圧計、心電計、心臓モニタリング用医療機器、パルスオキシメーター など ・除細動器 など
ヘルニコア投与前に準備すべき薬剤	
・アドレナリン ・グルカゴン（β遮断薬使用中の場合） ・H_1 受容体拮抗薬（クロルフェニラミン静脈投与、セチリジン経口投与） ・β_2 アドレナリン受容体刺激薬（サルブタモール吸入投与） ・グルココルチコイド（ヒドロコルチゾンまたはメチルプレドニゾロン静脈投与、プレドニゾロン経口投与）	など

アナフィラキシー等の発現に備えて静脈ルートを確保し、血圧・心電図及び動脈血酸素飽和度のモニターを行ってください。

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

アドレナリンの併用禁忌薬又は β 遮断薬服用患者において、ショック、アナフィラキシー等の処置のためにアドレナリンを投与した場合、アドレナリンの効果が通常の用量では十分に発揮されないことがあります。本剤を投与する前にアドレナリンの併用禁忌薬又は β 遮断薬の服用の有無について十分な問診を行ってください。

■アナフィラキシー症状の特徴

- ・アナフィラキシーが発症する臓器は多種で、通常、皮膚・粘膜、上気道・下気道、消化器、心血管系、中枢神経系の中の2つ以上の器官系に生じます。
- ・症状及び徴候のパターンは、患者により異なり、また同一患者でもアナフィラキシーの発症ごとに差異が認められます。

■アナフィラキシーの主な臨床所見¹⁾

主な所見として以下のようなものがあります。

- ・**皮膚・粘膜症状**：紅潮、痒痒感、蕁麻疹、血管浮腫、麻疹様発疹、立毛、眼結膜充血、流涙、口腔内腫脹
- ・**呼吸器症状**：鼻痒痒感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ、咽頭の痒痒感、咽喉絞扼感、発声障害、嘔声、上気道性喘鳴、断続的な乾性咳嗽、下気道：呼吸数増加、息切れ、胸部絞扼感、激しい咳嗽、喘鳴、気管支痙攣、チアノーゼ、呼吸停止
- ・**消化器症状**：腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、嚥下障害
- ・**心血管系症状**：胸痛、頻脈、徐脈、不整脈、動悸、血圧低下、失神、失禁、ショック、心停止
- ・**中枢神経系症状**：切迫した破滅感、不安（乳幼児や小児の場合は、突然の行動変化）、拍動性頭痛（アドレナリン投与前）、不穏状態、浮動性めまい、トンネル状視野

■アナフィラキシーの重症度評価¹⁾

アナフィラキシーは臨床所見によって重症度が分類されています。軽い症状ではアナフィラキシーとは判断しないこともありますので、症状をよく観察してください。

- ・下記表のグレード1（軽症）の症状が複数あるのみではアナフィラキシーとは判断しない。
- ・グレード3（重症）の症状を含む複数臓器の症状、グレード2以上の症状が複数ある場合はアナフィラキシーと診断する。
- ・重症度（グレード）判定は、下記の表を参考として最も高い器官症状によって行う。
- ・重症度を適切に評価し、各器官の重症度に応じた治療を行う。

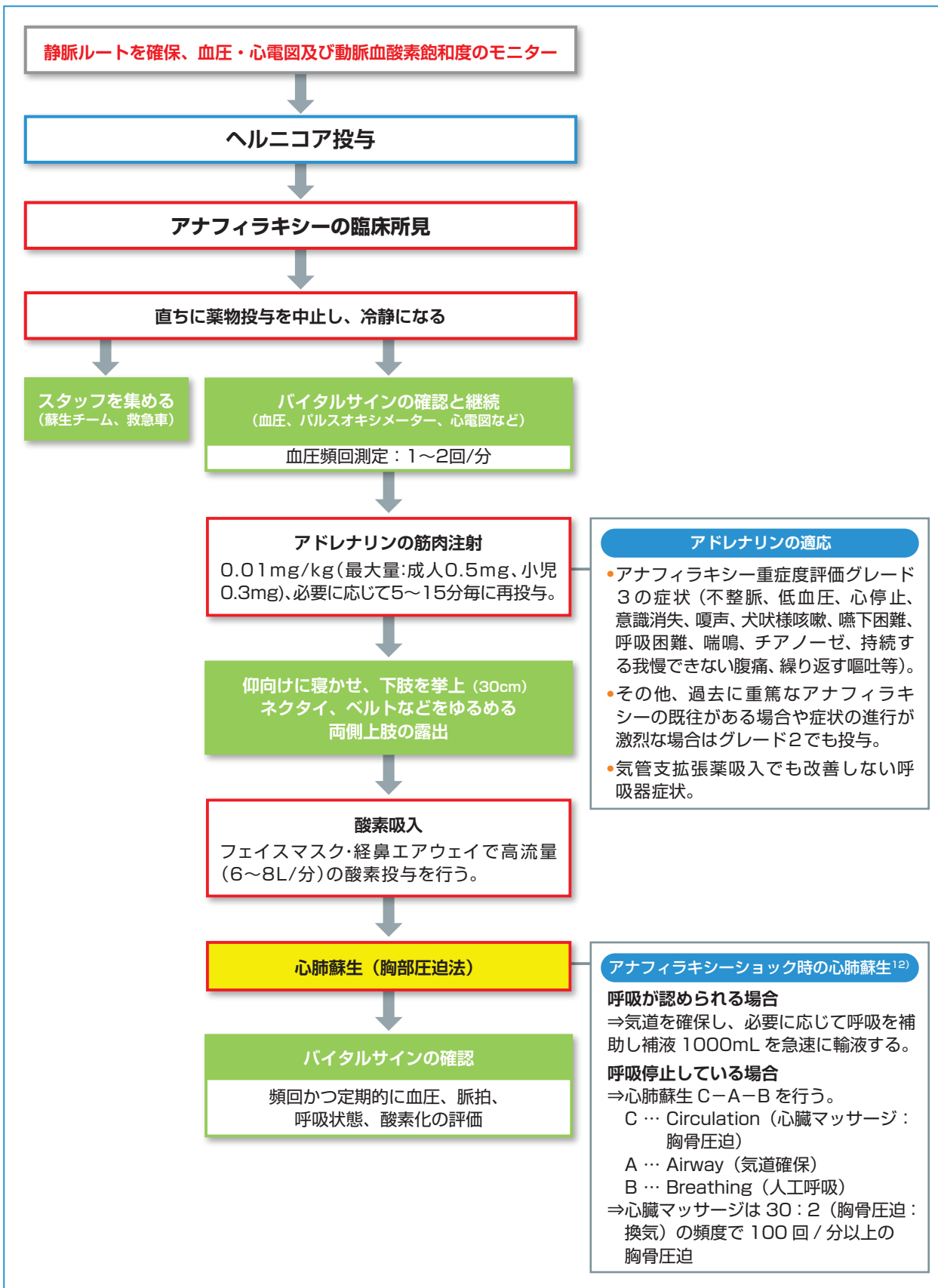
臨床所見による重症度分類

		グレード1 (軽症)	グレード2 (中等症)	グレード3 (重症)
皮膚・粘膜症状	紅斑・蕁麻疹・膨疹	部分的	全身性	←
	痒痒	軽い痒痒(自制内)	強い痒痒(自制外)	←
	口唇、眼瞼腫脹	部分的	顔全体の腫れ	←
消化器症状	口腔内、咽頭違和感	口、のどのかゆみ、違和感	咽頭痛	←
	腹痛	弱い腹痛	強い腹痛(自制内)	持続する強い腹痛(自制外)
	嘔吐・下痢	嘔気、単回の嘔吐・下痢	複数回の嘔吐・下痢	繰り返す嘔吐・便失禁
呼吸器症状	咳嗽、鼻汁、鼻閉、くしゃみ	間欠的な咳嗽、鼻汁、鼻閉、くしゃみ	断続的な咳嗽	持続する強い咳き込み、犬吠様咳嗽
	喘鳴、呼吸困難	—	聴診上の喘鳴、軽い息苦しさ	明らかな喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸停止、 $SpO_2 \leq 92\%$ 、締めつけられる感覚、嘔声、嚥下困難
循環器症状	脈拍、血圧	—	頻脈(+15回/分)、血圧軽度低下、蒼白	不整脈、血圧低下、重度徐脈、心停止
神経症状	意識状態	元気がない	眠気、軽度頭痛、恐怖感	ぐったり、不穏、失禁、意識消失

血圧低下：1歳未満<70mmHg、1～10歳[70mmHg+(2×年齢)]、11歳～成人<90mmHg

血圧軽度低下：1歳未満<80mmHg、1～10歳[80mmHg+(2×年齢)]、11歳～成人<100mmHg

■アナフィラキシーの初期対応¹¹⁾



■発現症状別の対応¹³⁾

1. 皮膚症状、消化器症状

1. H_1 受容体拮抗薬内服又は点滴(消化器症状が認められる場合は H_2 受容体拮抗薬を追加)
2. 1 時間程度の経過観察
3. (a)改善が認められ、呼吸器症状や血圧の問題がない場合は、2～3 日分の H_1 、 H_2 受容体拮抗薬を処方したうえで帰宅可能
(b)改善が認められない場合は、病院内で経時的に観察する。

2. 呼吸器症状

1. 0.1% アドレナリン筋肉注射 0.3-0.5mL^{※1、※2}(注射部位は上腕三角筋または大腿外側広筋)
2. ネブライザー(β_2 刺激薬)
3. 酸素投与(マスク 6-8L/分)
4. 改善が無ければ 30 分間隔で 1-3 の手順を繰り返す。
5. ステロイド薬点滴(ヒドロコルチゾン 100-200mg 又は メチルプレドニゾロン 40mg を 6-8 時間間隔)
6. H_1 受容体拮抗薬点滴
7. 呼吸不全時、気管内挿管又は気管切開
※1 β 遮断薬等の内服時には、アドレナリンの代わりにグルカゴン 1-5mg (20-30 μ g/kg 5 分以上) 静注を行う。
以後、5-15 μ g/分 で持続点滴する。副作用として嘔吐による誤嚥に注意する。
※2 α 遮断薬投与中では、アドレナリンの β_2 作用による血管拡張を介して血圧低下を助長する可能性があり、注意を要する。

3. 循環器症状

呼吸器症状対応 1-7 に加えて、

1. 急速輸液(最初の 5 分間は、生理食塩液 5-10mL/kg で点滴静注)後、リンゲル液に変更。収縮期血圧 90mmHg を保ち、5 分間隔でバイタルサインをチェックする。
2. 5-30 分間隔でアドレナリン筋肉注射 0.3-0.5mg 又は 0.1mg/mL を 5 分以上かけて緩徐に静注。
3. ドパミン製剤(2-20 μ g/kg/分)

■アナフィラキシー発現における二相性反応⁹⁾

アナフィラキシー早期の治療に成功し、その後抗原が投与されていなくても、数十分～数十時間後に血圧低下、咽頭浮腫、紅斑、蕁麻疹などの症状が再度発現することがあります。ケースによっては初発のアナフィラキシーより激しい症状が起こることがあり、このようなアナフィラキシーが二相性アナフィラキシーです。アナフィラキシー発現症例では、二相性アナフィラキシーを予防するためにも、一定期間は入院で医師の監視下におくことを推奨します。

二相性アナフィラキシーの予測因子は明らかではありませんが、発症の可能性があるものとして次のことがあげられます。

- ・抗原の経口摂取
- ・症状発現時間が 30 分以上の症例
- ・ β 遮断薬服用患者
- ・血圧低下や咽頭浮腫を認めた症例 など
- ・心血管疾患を併発している高齢者

アドレナリンの併用禁忌薬又は β 遮断薬服用患者において、ショック、アナフィラキシー等の処置のためにアドレナリンを投与した場合、アドレナリンの効果が通常の用量では十分に発揮されないことがあります。本剤を投与する前にアドレナリンの併用禁忌薬又は β 遮断薬の服用の有無について十分な問診を行ってください。

調製手順

本剤を適正に使用していただくため、下記の調製手順をお守りください。

調製準備

投与前にご用意してください。

【調製時に必要な備品】

- ・日局「生理食塩液」
- ・投与用ルアーロック付きディスポーザブルシリンジ(プラスチック製)
- ・注射針

【投与時に必要な備品】

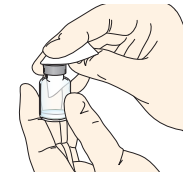
- ・椎間板穿刺用の注射針(通常、21～23G、長さ120～210mm)
- ・金属マーカー
- ・局所麻酔薬(リドカインなど)

調製手順

1 冷蔵庫(2～8℃)から本剤を取り出し、個装箱に入れた状態(遮光)で室温に馴化するまで放置する。

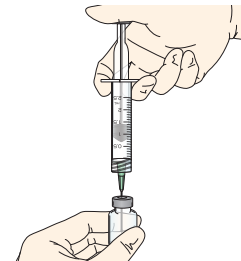
2 バイアルのキャップを外し、注射針刺入部をアルコール綿などで消毒する。

⇒バイアルに破損や亀裂等の不良が確認された場合は使用しない。



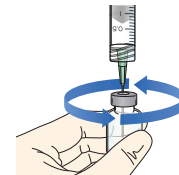
3 日局「生理食塩液」1.2mLをルアーロック付きディスポーザブルシリンジにて取り、ゆっくりとバイアル内に注入する。

⇒生理食塩液以外では溶かさないこと。
⇒溶解に際してバイアルの陰圧が保たれていないことが判明した場合は使用しない。



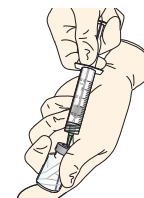
4 本剤は速やかに溶解されるため、泡立ちや激しい攪拌を避ける。

⇒溶解後の外観が無色澄明で、浮遊物などの異物を認めないことを確認する。濁りや異物が認められた場合には使用しない。



5 バイアルの溶解液1.2mL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。

⇒ここで1mL秤量せず、溶解液1.2mL全量をシリンジへ抜き取る。
投与時に、椎間板穿刺用針の内部へ薬液が残留することを考慮し1mL投与する。



6 調製後は速やかに使用し、残液は使用せず廃棄する。

8. 適用上の注意

(1)調製時

- 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。

(4)投与後

- 残液は、使用せず廃棄すること。

ヘルコアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルコア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

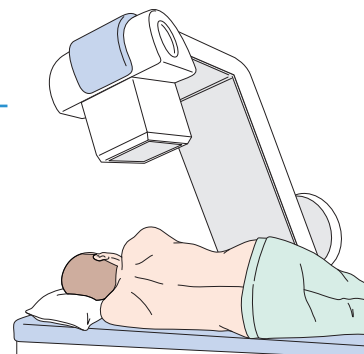
参考症例

投与手順

1 ショック、アナフィラキシーへの対応の準備を行う(P16参照)。

2 患者をX線透視台上に腹臥位とし、投与高位の確認を行う。

3 穿刺針を刺入する側(患側もしくは非患側)を決定し、穿刺手段に応じて患者を側臥位、もしくは斜位にする(X線管球を頭尾側に傾けることのできるX線透視装置が望ましい)。



4 X線透視下で、本剤を投与する椎間板腔がX線照射方向と平行になるよう、体位を調整する。

【斜位角の調節】

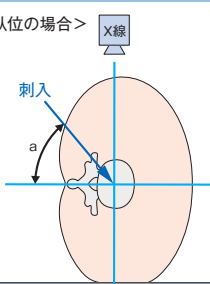
上関節突起前縁が椎間の中央部のやや後方に位置するようにする。

【斜入角の調節】

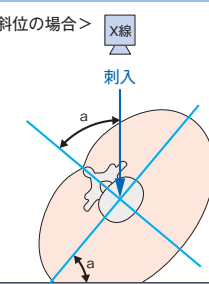
椎間板間隙がよく映しだされる角度まで管球を頭尾側方向に傾ける。

L4/L5の場合(水平断面にて)

<側臥位の場合>

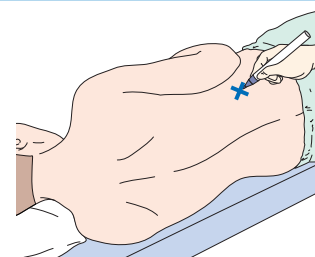


<斜位の場合>



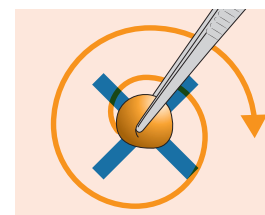
a: 斜位角

5 側面像を透視し、投与する椎間板腔の位置を針などの金属マーカーで確認して皮膚刺入点を決定し、マークする。



6 皮膚刺入点を中心に十分に広く術野の消毒を行う。椎間板穿刺に際しては厳重な無菌的操作(手術時と同様の注意)を必要とする。

- 消毒薬(ポビドンヨードやクロルヘキシジン塩酸塩含有エタノール)で、刺入部位中心から外に向かって円を描いて擦るように広く丁寧に消毒する。
- 消毒薬を塗布後、消毒されたコンプレッセン(穴あき)で覆い、十分な殺菌効果を得るために1分以上待つ。



2. 重要な基本的注意

(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。

8. 適用上の注意

(2) 投与方法

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 1.0mL 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) 本剤投与时に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

7 必要に応じて局所麻酔をする。

リドカインなどの局所麻酔薬で皮膚刺入点の皮下に膨疹を作ったのち、針を背部面に垂直に進める。

8 X線透視下で側面像、正面像を確認しながら穿刺針を用いて皮膚刺入点から穿刺する。

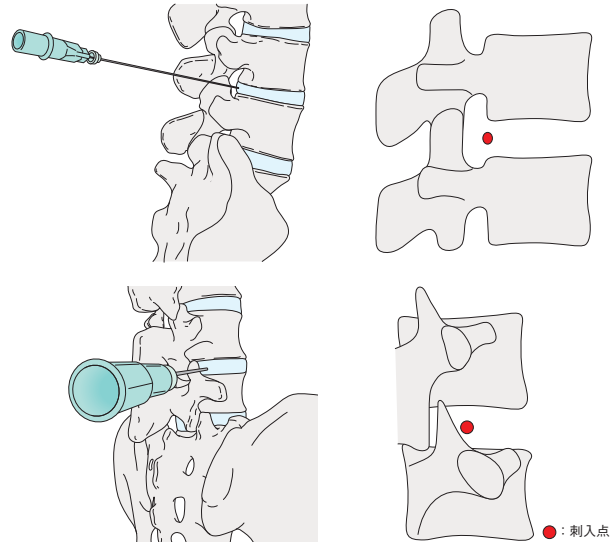
【側臥位の場合】

穿刺針の刺入方向を椎間板（上下終板）と平行にし、正中面に対して45°～50°の角度から穿刺針を進める。穿刺の際、針が椎間板に当たった感覚がした際に、側面透視像で針先が椎間板中央で、かつ椎間板後縁（上下の椎体後縁を結んだ線上）にあるようにする。

【斜位の場合】

まっすぐ真下に穿刺針を進め、針先が線維輪を貫いて髄核に入る感触を確かめながら、針先を椎間板の中心に挿入する。この際、線維輪への穿刺部は、神経根の穿刺を避けるため上関節突起の2～5mm前方部分とする。

L4/L5部のシエーマ



9 椎間板内に穿刺できたら、側面像で椎体前後径の中央1/3内に針先があることを、正面像で椎弓根部陰影の内側に針先があることを確認し、側面像及び正面像の撮像を行う。

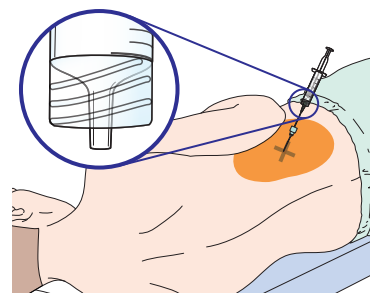
X線側面像



X線正面像



10 穿刺針の内針を抜き、ルアーロック付きディスポーザブルシリンジに充填した調製済みの本剤を1.0mL投与する。なお、注入はゆっくり行い、注入時に抵抗を感じた場合、あるいは患者が異常な疼痛を訴えた場合や神経症状がみられた場合は無理に投与せず、その時点で投与を中止する。



11 投与後、穿刺針をゆっくりと抜き、5～10分程度バイタルチェックを行ったのち、離床してもらう。

■感染症リスク

本剤投与による重篤な感染症の新たな発現や悪化等の報告はありませんが、投与時の穿刺による感染のリスクが考えられます（椎間板造影検査による椎間板炎のリスクは0.1～0.2%と報告されています¹⁴⁾）。本剤の調製及び投与に際しては、椎間板造影検査と同様、十分な消毒等による無菌的な操作を心掛け、本剤投与前に抗菌薬を投与するなど、適切な対策を行ってください。

また投与後、発熱や椎間板腔の急激な減少など椎間板炎が疑われる場合には、血液検査の実施、抗菌薬の投与など適切な対応を行ってください。

ヘルコアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルコア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

副作用

■注意が必要な副作用

◆ショック、アナフィラキシー

本剤の有効成分コンドリアーゼは、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。承認時までには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、過敏症の副作用が認められていますのでご注意ください。

1. 発現頻度(過敏症)

国内第Ⅱ/Ⅲ試験及び第Ⅲ相試験における過敏症の副作用発現率は2.6%(6/229例)でした。

内訳は、発疹2例、蕁麻疹1例、薬疹1例、蕁麻疹及びそう痒症1例、中毒性皮疹1例であり、重症度別症例数は軽度1例、中等度5例、重度1例(中毒性皮疹)*でした。

なお、皮膚および皮下組織障害以外の過敏症、遅発性過敏症、ショック、アナフィラキシーの発現は認められませんでした。

※中毒性皮疹の症例(国内第Ⅲ相試験)

投与後1日に発現し、広範囲に紅斑が生じたため重度と判断されました。通常の皮膚科的処置により発現後82日に回復しました。

2. 発現時期(過敏症)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における過敏症の発現時期は1日以内2.2%(5例)、2～7日0.4%(1例)で、投与後8日以降は認められていません。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は用量設定試験であるため承認用量と投与された用量が異なる症例が含まれています。(P39 参照)

【承認された用法・用量】

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。

過敏症(皮膚および皮下組織障害)の副作用の発現状況

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

3. 危険因子

本剤の成分に対し既往歴のある患者、アレルギー素因のある患者(P9 参照)。

4. 副作用への対処方法

ショック、アナフィラキシー等の発現に備えて、適切な薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や救急処置(気道確保、酸素吸入、静脈路確保等)がとれる準備をしてください。また、発現した場合には、速やかに適切な蘇生処置を行ってください(P18 参照)。

通常の過敏症の際には、抗アレルギー剤等の一般的な皮膚科的処置を行ってください。

1980年代、欧米では椎間板内酵素注入療法(化学的髄核融解術剤)としてキモパペインを有効成分とする薬剤が臨床使用されていましたが、現在は販売が中止されています。キモパペインの市販後調査ではアナフィラキシー(0.5%)、神経障害(0.0237%)などの副作用が報告されています⁹⁾。FDAは現在も承認を維持しており販売中止は商業上の理由とされています¹⁵⁾。

アドレナリンの併用禁忌薬又はβ遮断薬服用患者において、ショック、アナフィラキシー等の処置のためにアドレナリンを投与した場合、アドレナリンの効果が通常の用量では十分に発揮されないことがあります。本剤を投与する前にアドレナリンの併用禁忌薬又はβ遮断薬の服用の有無について十分な問診を行ってください。

ヘルコアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルコア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

◆腰椎不安定性

治療前の椎間板や椎間板周辺組織の状態によっては、本剤の投与により椎間板変性の進行や椎間板周辺組織の変性が起こり、生理的な負荷状態で臨床症状(腰痛、下肢痛、しびれ等)を生じる腰椎の異常可動、すなわち腰椎不安定性が発現する可能性があります。

1. 発現頻度

承認時まで実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験では、画像上の腰椎不安定性に伴う症状の発現は認められませんでした。

2. 危険因子

本剤の投与経験のある患者、腰椎不安定性が疑われる(腰椎側面X線画像の前屈位における5°以上の椎間後方開大、前後屈X線画像で3mm以上の椎体のすべりが対象とする高位に認められる等)患者

3. 症状・徴候

一般的に、腰椎不安定性に伴う症状には、腰痛、下肢痛及びしびれ等の症状があると報告されています。これら症状は腰椎椎間板ヘルニアの症状と重なるため、本剤投与前と比較し、投与前にあった症状(腰痛、下肢痛、しびれ)が強くなる、あるいは投与前と異なる症状が現れた場合は、画像検査等を含め慎重に経過観察を行ってください。

腰椎不安定性を疑う画像所見¹⁶⁾は以下のとおりです。

(1)腰椎側面X線画像の前屈位における5°以上の椎間後方開大

(2)前後屈X線画像で3mm以上の椎体のすべり

(1)または(2)が本剤を投与した高位に認められた場合、腰椎不安定性を疑う画像所見と考えられています。

4. 副作用への対処方法

腰椎不安定性の発現を予防するために、脊椎の構築学的・力学的変化が安定化するまでの期間、腰に過度の負担がかかる動作(走る、スポーツ、重量物を持ち上げる等)を避ける必要があります。投与後1週間は注意深く患者の状態を観察してください。患者の症状に応じ、運動は投与後3週間を目途に注意深く開始してください(必要に応じコルセット等の処方も行ってください)。なお、症状がみられた際は、腰痛の治療法に準じ定期的に経過を観察してください。

参考

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)が認められました(添付文書「7.過量投与」の項参照)が、2例とも、画像所見異常に起因する臨床症状は認められませんでした。

症例1: 投与後1.5箇月に異常可動性が発現しましたが、特に処置なく発現後1.3箇月で回復しました。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ませんでした。

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ませんでした。最終観察日である発現後2.6箇月においても未回復でした。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、経過観察を終了しました。

■主な副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁷⁾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^a51例(22.3%)、下肢痛^a11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^b54例(23.6%)、椎間板高の30%以上の低下^c33例(14.4%)、好中球数減少6例(2.6%)、5°以上の椎間後方開大^c5例(2.2%)でした。(承認時)

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した

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

①腰痛

1. 発現頻度

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、腰痛の副作用発現率は、22.3%(51/229例)でした。重症度別の内訳は軽度38例(16.6%)、中等度13例(5.7%)でした。

2. 発現時期

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、腰痛の発現時期は、投与後早期に高頻度で発現しました。

腰痛の副作用の発現状況

腰痛		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)		
		コンドリナーゼ群		プラセボ群 (N=128)
		1.25U (N=131)	合計 ^a (N=229)	
発現頻度		33(25.2)	51(22.3)	6(4.7)
重症度	軽度	26(19.8)	38(16.6)	5(3.9)
	中等度	7(5.3) [*]	13(5.7)	1(0.8)
	重度	0	0	0
発現時期	投与後1日以内	26(19.8)	38(16.6)	5(3.9)
	投与後2～7日	5(3.8)	9(3.9)	0
	投与後8日以降	2(1.5)	4(1.7)	1(0.8)

※重篤症例1例を含む

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

※背部痛の重篤症状(国内第Ⅲ相試験)

投与後2日に背部痛が発現し、特に処置は行われず、投与後26週まで症状は継続しました。その後効果不十分のため治験を中止し、中止後3箇月に実施した手術により背部痛は回復しました。

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

3. 危険因子

- ・椎間板の変性が進んでいる(椎間板高が減少しているなど)患者
- ・年齢(20～29歳の患者集団で、本剤投与後の腰痛発現率が高い傾向が認められています)

腰痛の副作用の年齢別発現頻度

腰痛		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)		
		コンドリアーゼ群		プラセボ群 (N=128)
		1.25 U (N=131)	合計 ^a (N=229)	
発現頻度		33(25.2)	51(22.3)	6(4.7)
年齢別 ^b	20～29歳	7/17(41.2)	12/41(29.3)	2/37(5.4)
	30～49歳	18/85(21.2)	30/145(20.7)	3/69(4.3)
	50歳以上	8/29(27.6)	9/43(20.9)	1/22(4.5)

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

b: 母数を併記

4. 副作用への対処方法

1) 投与後早期に発現した腰痛への対処

投与直後に発現した腰痛は、本剤の薬効である髄核融解に伴う脊椎の構築学的・力学的変化により生じたと考えられます。安静にし、NSAIDsなどの消炎鎮痛剤で対処してください。

また、脊椎の構築学的・力学的変化が安定化するまでの期間、腰に過度の負担がかかる動作(走る、スポーツ、重量物を持ち上げる等)を避ける必要があります。投与後1週間は注意深く患者の状態を観察してください。

患者の症状に応じ、運動は投与後3週間を目途に注意深く開始してください。

また、必要に応じコルセット等の装具療法を併用することで、腰痛の発現又は程度を低減することが出来ると考えられます。

2) 投与後長期間を経過してから発現した腰痛への対処

投与後長期間を経過してから腰痛が発現又は悪化し、本剤の効果が不十分であると考えられた場合でも本剤の再投与はできません。腰痛以外の症状及び画像所見等ご確認の上、保存療法の追加、手術療法への移行等他の治療をご検討ください。

② 下肢痛

1. 発現頻度

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における下肢痛の副作用発現率は、4.8% (11/229例)でした。重症度別の内訳は軽度8例(3.5%)、中等度3例(1.3%)でした。

2. 発現時期

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、下肢痛の発現時期は、投与後早期に高頻度で発現しました。

下肢痛の副作用の発現状況

下肢痛		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)		
		コンドリナーゼ群		プラセボ群 (N=128)
		1.25 U (N=131)	合計 ^a (N=229)	
発現頻度		4(3.1)	11(4.8)	4(3.1)
重症度	軽度	3(2.3)	8(3.5)	3(2.3)
	中等度	1(0.8)	3(1.3)	1(0.8)
	重度	0	0	0
発現時期	投与後1日以内	2(1.5)	4(1.7)	1(0.8)
	投与後2～7日	1(0.8)	4(1.7)	3(2.3)
	投与後8日以降	1(0.8)	3(1.3)	0

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

3. 副作用への対処方法

1) 投与後早期に発現した下肢痛への対処

投与直後に発現した下肢痛については、薬剤の椎間板内投与による椎間板内圧の急激な上昇が発現機序であると考えられます。そのため、本剤投与時は一定の速度でゆっくり投与を行い、椎間板内圧の急激な上昇を抑えることで発現または程度を低減することが可能であると考えられます。投与後早期に下肢痛が発現した場合は、薬物治療などの保存療法をご検討ください。

2) 投与後長期間を経過してから発現した下肢痛への対処

投与後長期間を経過してから下肢痛が発現又は悪化し、本剤の効果が不十分であると考えられた場合でも本剤の再投与はできません。下肢痛以外の症状及び画像所見等をご確認のうえ、保存療法の追加または手術療法への移行等をご検討ください。

ヘルコアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルコア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

③椎間板及び椎間板周辺組織に関する画像上の異常所見

1. 発現頻度

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験におけるコンドリアーゼ群に発現した椎間板及び椎間板周辺組織に関する臨床検査異常の発現頻度は以下のとおりであり、重症度は全て軽度でした。

副作用		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)		
		コンドリアーゼ群		プラセボ群 (N=128)
		1.25 U (N=131)	合計 ^a (N=229)	
X線画像異常	椎間板高の30%以上の低下	22(16.8)	33(14.4)	0
	5°以上の椎間後方開大	4(3.1)	5(2.2)	2(1.6)
	3mm以上の椎体のすべり	0	0	1(0.8)
MRI異常	軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic分類変化)	31(23.7)	54(23.6)	10(7.8)

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

2. 危険因子

年齢(20～29歳の患者集団で、本剤投与後に椎間板高の低下、椎間後方開大の副作用の発現率が高い傾向が認められています。)

椎間板高の低下の年齢別発現頻度

椎間板高の低下		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)		
		コンドリアーゼ群		プラセボ群 (N=128)
		1.25 U (N=131)	合計 ^a (N=229)	
発現頻度		22(16.8)	33(14.4)	0
年齢別 ^b	20～29歳	6/17(35.3)	11/41(26.8)	0/37(0.0)
	30～49歳	13/85(15.3)	18/145(12.4)	0/69(0.0)
	50歳以上	3/29(10.3)	4/43(9.3)	0/22(0.0)

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

b: 母数を併記

椎間後方開大の年齢別発現頻度

椎間後方開大		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)		
		コンドリアーゼ群		プラセボ群 (N=128)
		1.25 U (N=131)	合計 ^a (N=229)	
発現頻度		4(3.1)	5(2.2)	2(1.6)
年齢別 ^b	20～29歳	2/17(11.8)	3/41(7.3)	1/37(2.7)
	30～49歳	2/85(2.4)	2/145(1.4)	1/69(1.4)
	50歳以上	0/29(0.0)	0/43(0.0)	0/22(0.0)

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

b: 母数を併記

■投与手技に伴う有害事象

1. 投与手技に伴う有害事象の発現頻度

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における投与手技に伴う有害事象の発現頻度は、以下のとおりでした。腰髄神経根障害や椎間板突出などの投与に起因すると考えられる下肢痛の発現を予防するため、投与手技を再度確認し、適切に投与を行ってください。(P21 参照)

投与手技に伴う有害事象

MedDRA/J Ver.16.1 基本語(PT)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験(統合)	
	コンドリアーゼ群 ^a (N=229)	プラセボ群 (N=128)
腰髄神経根障害	1 (0.4)	1 (0.8)
痙攣	0	1 (0.8)
失神寸前の状態	0	2 (1.6)
迷走神経障害	0	1 (0.8)
過換気	0	1 (0.8)
椎間板突出	0	1 (0.8)
注射部位疼痛	20 (8.7)	9 (7.0)
注射部位不快感	0	0
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.8)

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

2. 椎間板から漏出した場合のリスク

承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験では、投与後に本剤が漏出し、副作用が認められた症例はありませんでした。下記の非臨床試験の結果から、本剤が椎間板から漏出した場合のリスクは低いと考えられますが、万が一漏出した場合には、患者の経過観察を十分に行ってください。

参考

局所刺激性試験¹⁷⁾

ウサギにコンドリアーゼ製剤(7.5U/mL)を椎間板内(0.075U/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。

毒性試験(マウス¹⁸⁾、ラット¹⁹⁾及びビヌ²⁰⁾における単回静脈内、筋肉内及び皮下単回投与試験)

マウス、ラット及びビーグル犬にコンドリアーゼを2,000U/kgで単回静脈内、筋肉内及び皮下投与した結果、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、2,000U/kg(体重60kgのヒトに1カ所投与する場合の臨床用量値に対しての96,000倍)を超える用量であった。

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

■椎間板及び椎間板周辺組織の画像変化※

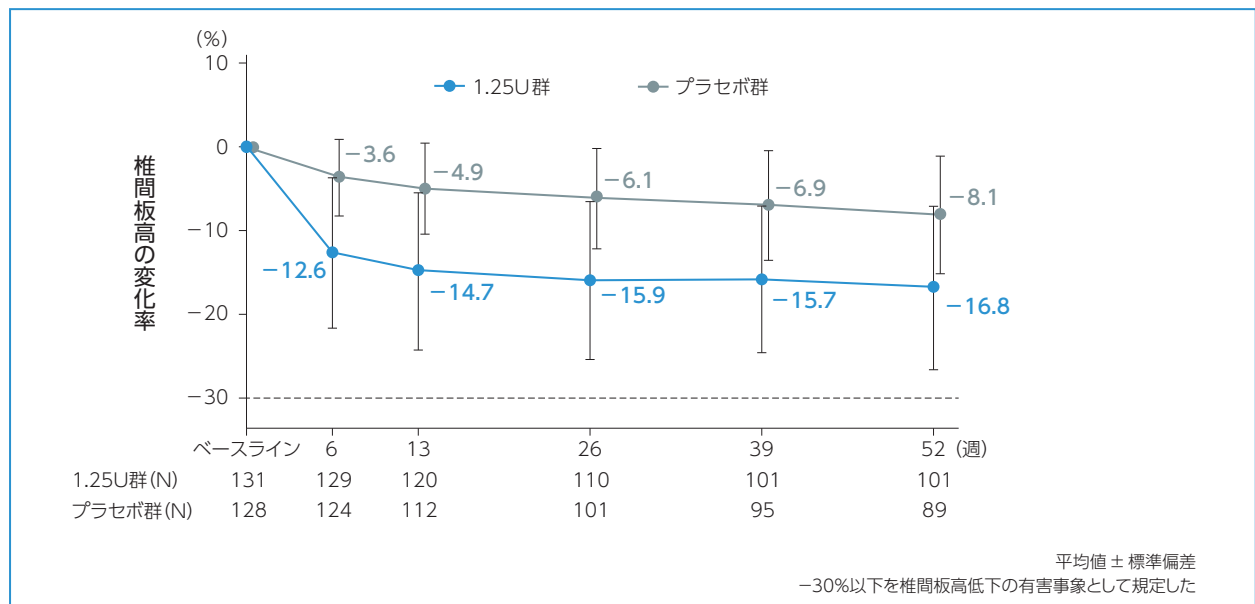
承認時までに実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験におけるコンドリナーゼ 1.25U 群とプラセボ群での椎間板及び椎間板周辺組織の画像変化は以下のとおりです。

これら画像変化と下肢痛及び腰痛などの臨床症状との関連は認められませんでした。

X線画像所見

椎間板高の変化率の経時的推移

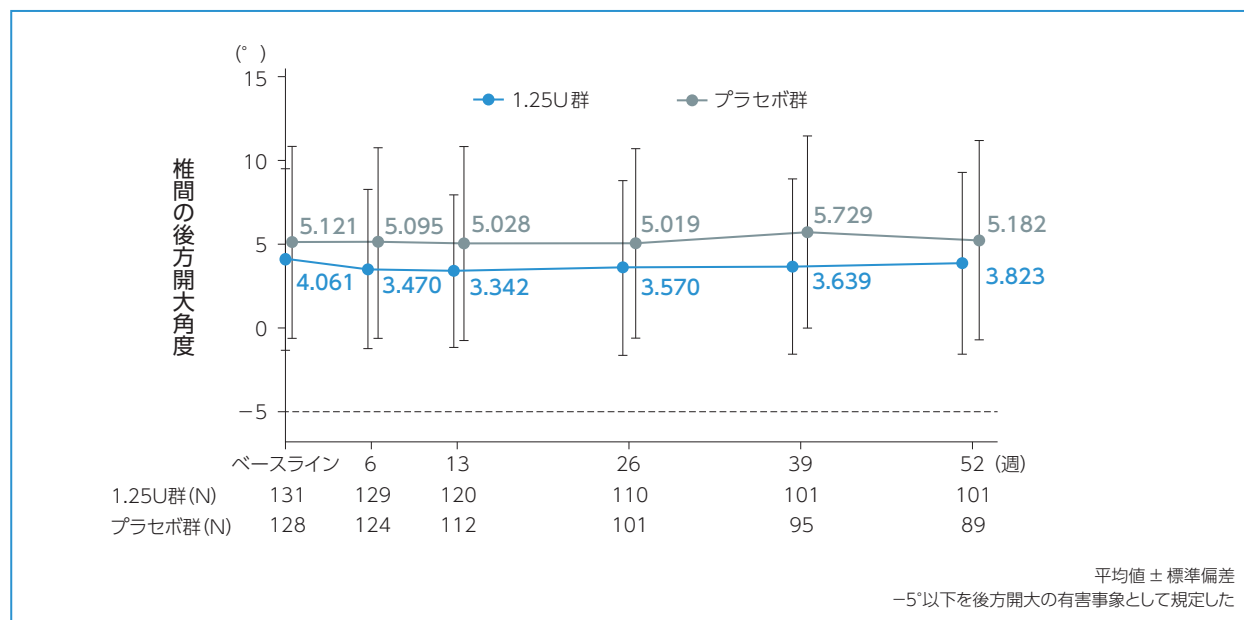
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における椎間板高の低下は、プラセボ群に比べて 1.25U 群で大きく、1.25U 群は投与後 6 週に大きく低下しました。投与後 6 週及び 13 週の椎間板高の変化率は、1.25U 群 -12.6% 及び -14.7%、プラセボ群 -3.6% 及び -4.9% でした。両群共に、投与後 13 週以降も緩やかに低下し、投与後 52 週における椎間板高の変化率は 1.25U 群 -16.8%、プラセボ群 -8.1% でした。



※外部画像測定機関による画像評価

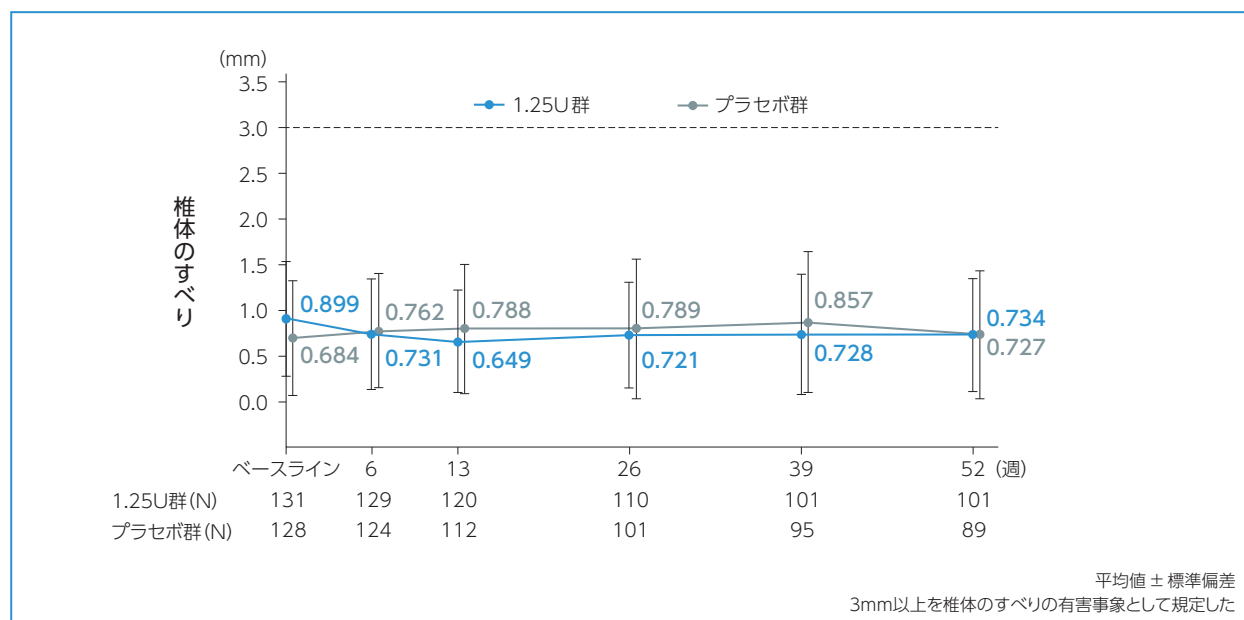
椎間の後方開大角度 経時的推移

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における椎間の後方開大角度は、1.25U群及びプラセボ群共に、投与後に大きな変化は認められませんでした。



椎体のすべり経時的推移

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における椎体のすべりは、1.25U群及びプラセボ群共に、投与後に大きな変化は認められませんでした。



ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

MRI所見

軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic分類の変化)の発現頻度

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験における軟骨終板と隣接する椎体の変化は、プラセボ群に比べ1.25U群で変化ありの症例の割合が高かった。投与後52週までのいずれかの時点で変化が認められた症例の割合は、プラセボ群12.6%、1.25U群28.2%でした。

Modic分類の変化		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験(統合)	
		1.25 U群	プラセボ群
投与前	N	131	128
投与後13週	N	120	112
	変化あり	21(17.5)	4(3.6)
投与後52週	N	101	89
	変化あり	28(27.7)	15(16.9)
いずれかの時点 ^a	N	131	127
	変化あり	37(28.2)	16(12.6)

例数(%)

a: 治験薬投与前は含まない

椎間板の変性(Pfirrmann分類)による輝度変化の経時的推移

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験において、投与後13週に椎間板の変性による輝度の変化のグレードが上昇した症例の割合は、プラセボ群0.9%、1.25U群46.7%でした。投与後52週までのいずれかの時点でグレードが上昇した症例の割合は、プラセボ群に比べて1.25U群が高かった。

Pfirrmann分類の変化		国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験(統合)					
		N	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	上昇あり
1.25 U群	投与前	131	1(0.8)	7(5.3)	85(64.9)	38(29.0)	—
	投与後13週	120	0	1(0.8)	26(21.7)	93(77.5)	56(46.7)
	投与後52週	101	0	0	19(18.8)	82(81.2)	48(47.5)
	いずれかの時点 ^a	131	—	—	—	—	68(51.9)
プラセボ群	投与前	128	1(0.8)	8(6.3)	77(60.2)	42(32.8)	—
	投与後13週	112	1(0.9)	4(3.6)	68(60.7)	39(34.8)	1(0.9)
	投与後52週	89	1(1.1)	1(1.1)	49(55.1)	38(42.7)	6(6.7)
	いずれかの時点 ^a	127	—	—	—	—	6(4.7)

例数(%)

a: 治験薬投与前は含まない

安全性情報

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁷⁾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^a51例(22.3%)、下肢痛^a11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^b54例(23.6%)、椎間板高の30%以上の低下^c33例(14.4%)、好中球数減少6例(2.6%)、5°以上の椎間後方開大^c5例(2.2%)でした。(承認時)

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した

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

副作用一覧

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(%)
血液およびリンパ系障害	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)
皮膚および皮下組織障害	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)
中毒性皮疹	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	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・全身障害および投与部位の状態	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)

(承認時)

MedDRA/J Ver. 16.1

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

1. 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験⁷⁾ (承認時評価資料)

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靱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。

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

目的 ヘルニコア (コンドリアーゼ 1.25 単位 / mL) 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 週まで継続して安全性を評価する。

対象 腰椎椎間板ヘルニア患者

評価例数 (FAS : Full analysis set、最大の解析対象集団)

163 例 (ヘルニコア群 82 例、プラセボ群 81 例)

試験方法 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 1.2mL を加えて注意深く溶解し、調製された溶液 1.0mL を椎間板内に単回投与する。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。

有効性主要評価項目 (FAS) 投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS)* のベースラインからの変化量

※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

安全性評価項目 (SAFETY : 安全性に関する解析対象集団)

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・隣接する椎体の変化、椎間板の変性)、抗体検査など

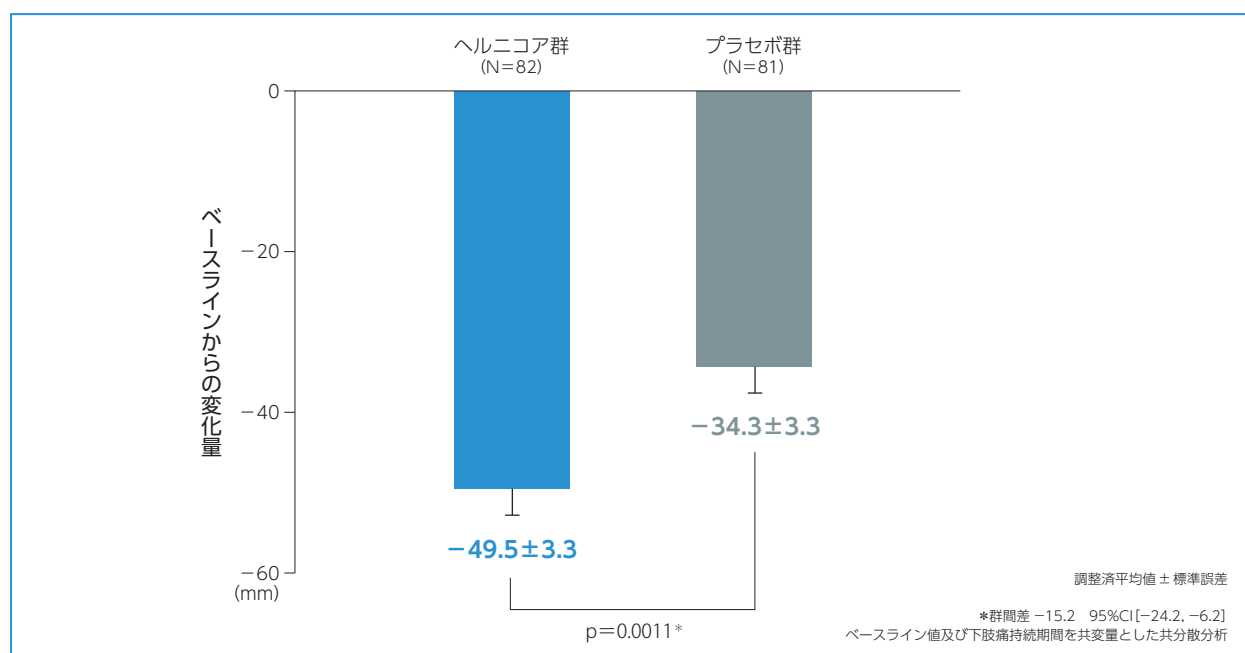
(13 週以降は、下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象のみ調査)

解析計画 主要評価項目は、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を行い、欠測値は LOCF (Last observation carried forward) により補完する。

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 (LOCF)

投与後 13 週の最悪時下肢痛 (VAS) のベースラインからの変化量は、ヘルニコア群 -49.5mm、プラセボ群 -34.3mm であり、ヘルニコア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)。



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

安全性

(1)副作用

副作用発現症例数は、ヘルニア群82例中47例(57.3%)、プラセボ群81例中27例(33.3%)に認められた。ヘルニア群で多く認められた副作用は、背部痛20例(24.4%)、核磁気共鳴画像異常20例(24.4%)、脊椎X線異常19例(23.2%)であった。

重篤な副作用は、ヘルニア群の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、ヘルニア群の82例中1例(1.2%)に、中毒性皮疹が認められた。

		ヘルニア群 (N=82)	プラセボ群 (N=81)
副作用発現症例数(%)		47(57.3)	27(33.3)
器官別大分類/基本語		発現症例数(%)	
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	20(24.4)	4(4.9)
	四肢痛	2(2.4)	1(1.2)
	筋力低下	0	1(1.2)
	筋骨格痛	0	1(1.2)
皮膚および 皮下組織障害	そう痒症	1(1.2)	0
	発疹	1(1.2)	0
	蕁麻疹	1(1.2)	0
	中毒性皮疹	1(1.2)	0
神経系障害	頭痛	1(1.2)	0
	迷走神経障害	0	1(1.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態	発熱	1(1.2)	3(3.7)
代謝および栄養障害	高カリウム血症	0	1(1.2)
胃腸障害	嘔吐	0	1(1.2)
臨床検査	核磁気共鳴画像異常 ^a	20(24.4)	10(12.3)
	脊椎X線異常 ^b	19(23.2)	3(3.7)
	好中球数減少	2(2.4)	6(7.4)
	血中ビリルビン増加	1(1.2)	1(1.2)
	血中トリグリセリド増加	1(1.2)	0
	C-反応性蛋白増加	1(1.2)	1(1.2)
	血中クレアチニン増加	0	1(1.2)
	白血球数減少	0	2(2.5)

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、3mm以上の椎体のすべり

MedDRA/J Ver.16.0

投与後52週までの全期間

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

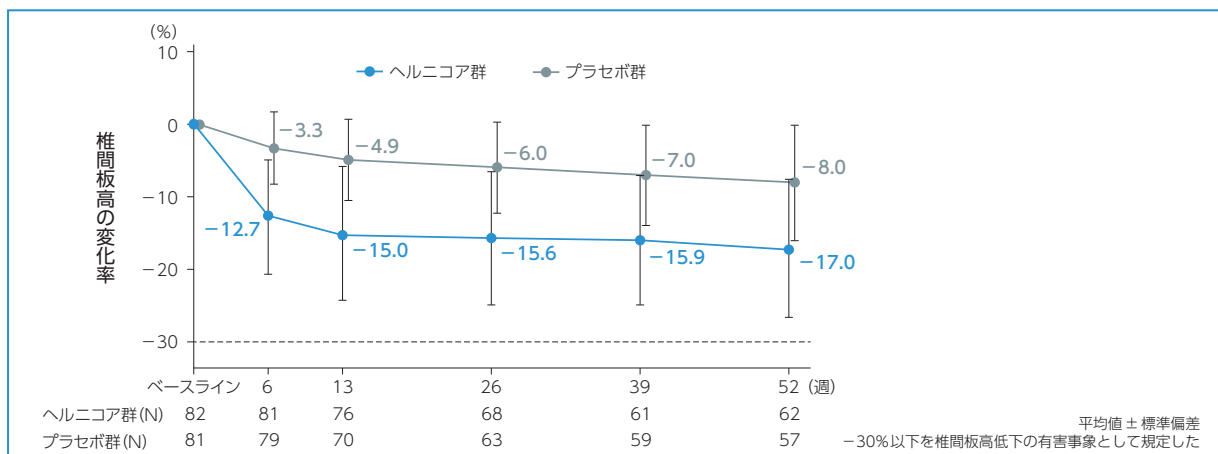
参考文献

参考症例

(2) 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

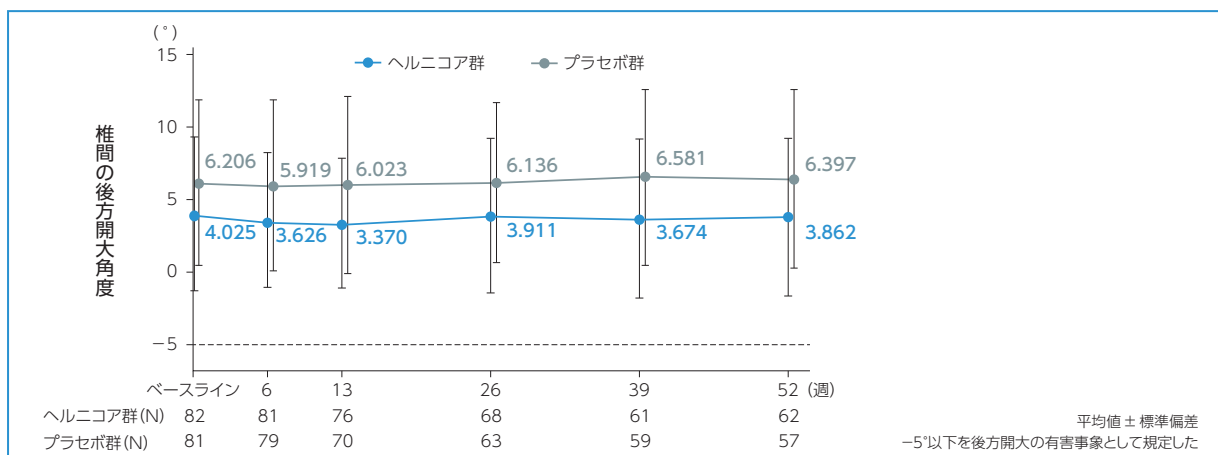
椎間板高の変化率の経時的推移

椎間板高のベースラインからの変化率は、ヘルニア群、プラセボ群共に投与後6週に低下した。投与後52週の椎間板高の変化率は、ヘルニア群-17.0%、プラセボ群-8.0%であった。



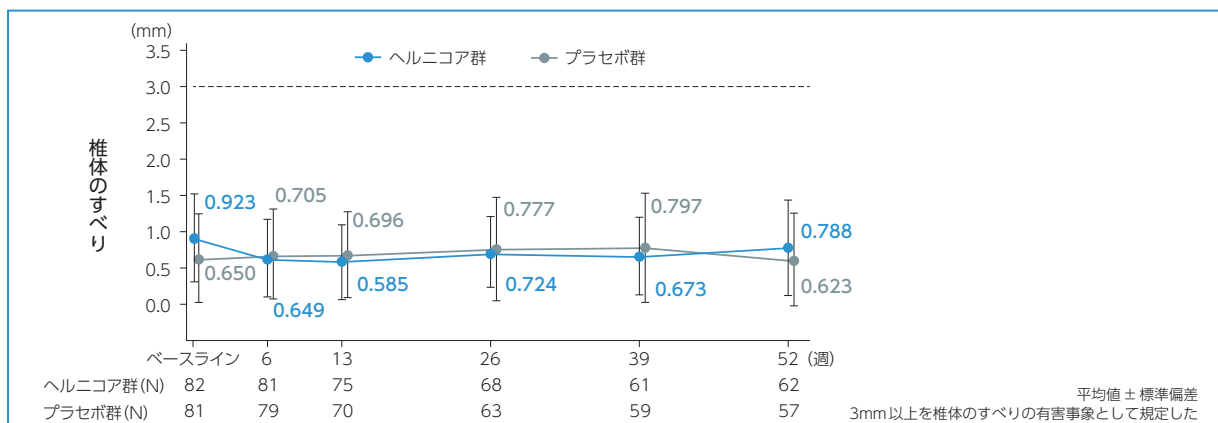
椎間の後方開大角度の経時的推移

椎間の後方開大角度は、ベースラインから投与後に大きな変化は認められなかった。投与後52週の後方開大角度の平均値は、ヘルニア群3.862°、プラセボ群6.397°であった。



椎体のすべりの経時的推移

椎体のすべりは、ベースラインと比較してヘルニア群で投与後6週から39週で変化が認められた。投与後52週の椎体のすべりは、ヘルニア群0.788mm、プラセボ群0.623mmであった。



軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic分類)の頻度

Modic分類において、ベースラインでType0、Type1、Type2及びType3の症例は、ヘルニア群 82 例中55例(67.1%)、18例(22.0%)、16例(19.5%)、0例、プラセボ群 81 例中59例(72.8%)、7例(8.6%)、21例(25.9%)、0例であった。投与後52週では、ヘルニア群 62 例中27例(43.5%)、30例(48.4%)、12例(19.4%)、0例、プラセボ群 57 例中34例(59.6%)、19例(33.3%)、15例(26.3%)、0例であった。

		N	Modic分類※			
			Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
ヘルニコア群	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
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

例数(%)
※重複あり

椎間板の変性(Pfirrmann分類)による輝度変化の経時的推移

椎間板の変性による輝度変化は、ヘルニア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。

		N	Pfirrmann分類			
			Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
ヘルニコア群	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)
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)

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、ヘルニア群の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、ヘルニア群の1例、プラセボ群の1例に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。

2. 国内第Ⅱ/Ⅲ相用量設定試験⁶⁾ (承認時評価資料)

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靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア」となっています。また、用量設定試験であるため、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。

承認された用法・用量

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。

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

目的 コンドリアーゼ1.25単位(U)、2.5単位(U)、5単位(U)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。

対象 腰椎椎間板ヘルニア患者

評価例数(FAS) 193例

コンドリアーゼ群 146例(1.25U群:48例、2.5U群:49例、5U群:49例) プラセボ群 47例

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(5U、10U、20U)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1.0mL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。

有効性主要評価項目(FAS)

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

安全性評価項目(SAFETY)^{b)}

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・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)

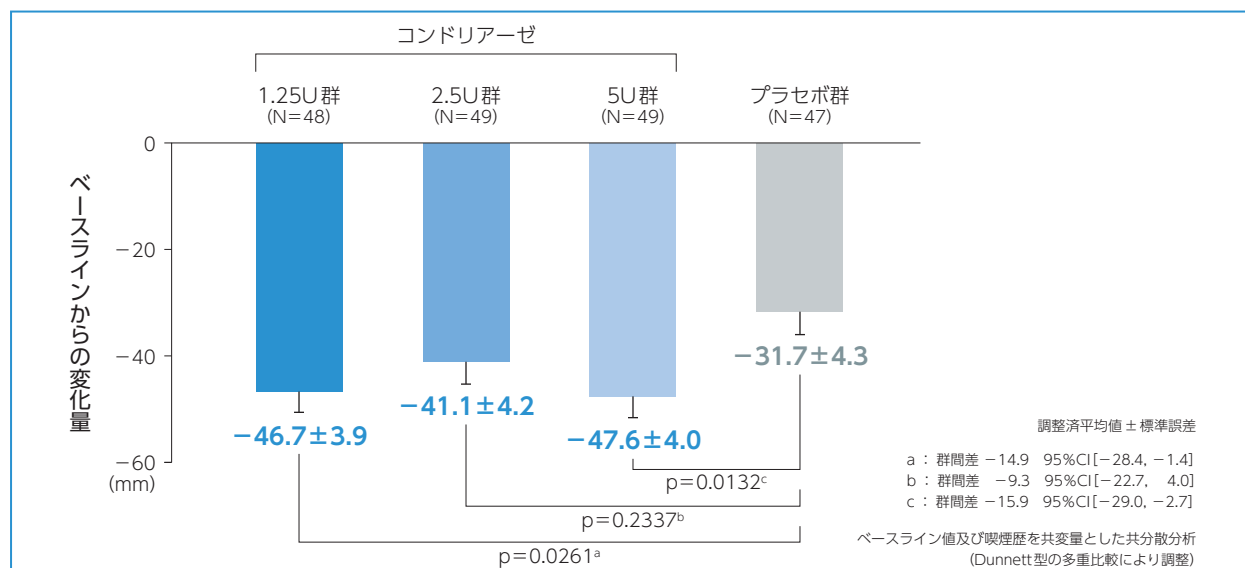
b: 安全性解析対象集団194例。1.25U群の1例がヘルニア病変部位に投与されなかったためFASから除外された。

解析計画 主要評価項目はベースライン値及び有意水準5%で有意であった喫煙歴を共変量として共分散分析を行い、多重性の調整としてDunnett型の多重比較を行う。欠測値はLOCF (Last observation carried forward)により補完する。

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(LOCF)

投与後13週の最悪時下肢痛(VAS)のベースラインからの変化量は、1.25U群-46.7mm、2.5U群-41.1mm、5U群-47.6mm、プラセボ群-31.7mmであり、プラセボ群と比較して1.25U群及び5U群に有意な改善が認められた(1.25U群: $p=0.0261^a$ 、5U群: $p=0.0132^c$ 共分散分析)。



安全性

(1)副作用

副作用発現症例数は、コンドリアーゼ群 147 例中 75 例 (51.0%)、プラセボ群 47 例中 7 例 (14.9%) に認められた。

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^a35 例 (23.8%)、背部痛 31 例 (21.1%)、脊椎 X 線異常^b16 例 (10.9%)、四肢痛 9 例 (6.1%) であった。

重度の副作用は、コンドリアーゼ 2.5 単位群で認められた 2 例であった (リンパ節炎 1 例、好中球数減少 1 例)。尚、投与量別の副作用発現率は、1.25U 群 46.9% (23/49 例)、2.5U 群 44.9% (22/49 例)、5U 群 61.2% (30/49 例) であった。

		コンドリアーゼ (N = 147)			プラセボ群 (N=47)
		1.25U 群 (N=49)	2.5U 群 (N=49)	5U 群 (N=49)	
副作用発現症例数 (%)		75(51.0)			7(14.9)
		23(46.9)	22(44.9)	30(61.2)	
器官別大分類 / 基本語		発現症例数 (%)			
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	13(26.5)	8(16.3)	10(20.4)	2(4.3)
	四肢痛	2(4.1)	3(6.1)	4(8.2)	2(4.3)
	筋骨格痛	0	0	1(2.0)	0
	頸部痛	0	0	1(2.0)	0
	四肢不快感	1(2.0)	0	0	0
皮膚および 皮下組織障害	発疹	0	0	1(2.0)	0
	蕁麻疹	1(2.0)	0	0	0
	薬疹	0	1(2.0)	0	0
神経系障害	頭痛	1(2.0)	1(2.0)	0	0
	感覚鈍麻	0	0	1(2.0)	1(2.1)
	感覚障害	1(2.0)	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	発熱	2(4.1)	1(2.0)	0	1(2.1)
血液およびリンパ系障害	リンパ節炎	0	1(2.0)	0	0
臨床検査	核磁気共鳴画像異常 ^a	12(24.5)	10(20.4)	13(26.5)	0
	脊椎 X 線異常 ^b	4(8.2)	4(8.2)	8(16.3)	0
	好中球数減少	0	1(2.0)	3(6.1)	1(2.1)
	血中トリグリセリド増加	1(2.0)	0	0	0
	C-反応性蛋白増加	0	1(2.0)	0	0
	白血球数減少	0	1(2.0)	1(2.0)	0
	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	1(2.0)	0
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	1(2.0)	0
	血小板数減少	0	1(2.0)	0	0
	ラセーグテスト陽性	1(2.0)	0	0	0
	好酸球数増加	0	0	0	1(2.1)
	好中球数増加	0	0	0	1(2.1)
	白血球数増加	0	0	0	1(2.1)

a: 軟骨終板と隣接する椎体の変化 (Modic 分類の Type 1~3 の変化)、Modic 分類の Type 1 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、3mm 以上の椎体のすべり

MedDRA/J Ver. 13.1

投与後 52 週までの全期間

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 (承認時評価資料)⁶⁾ より一部改変

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

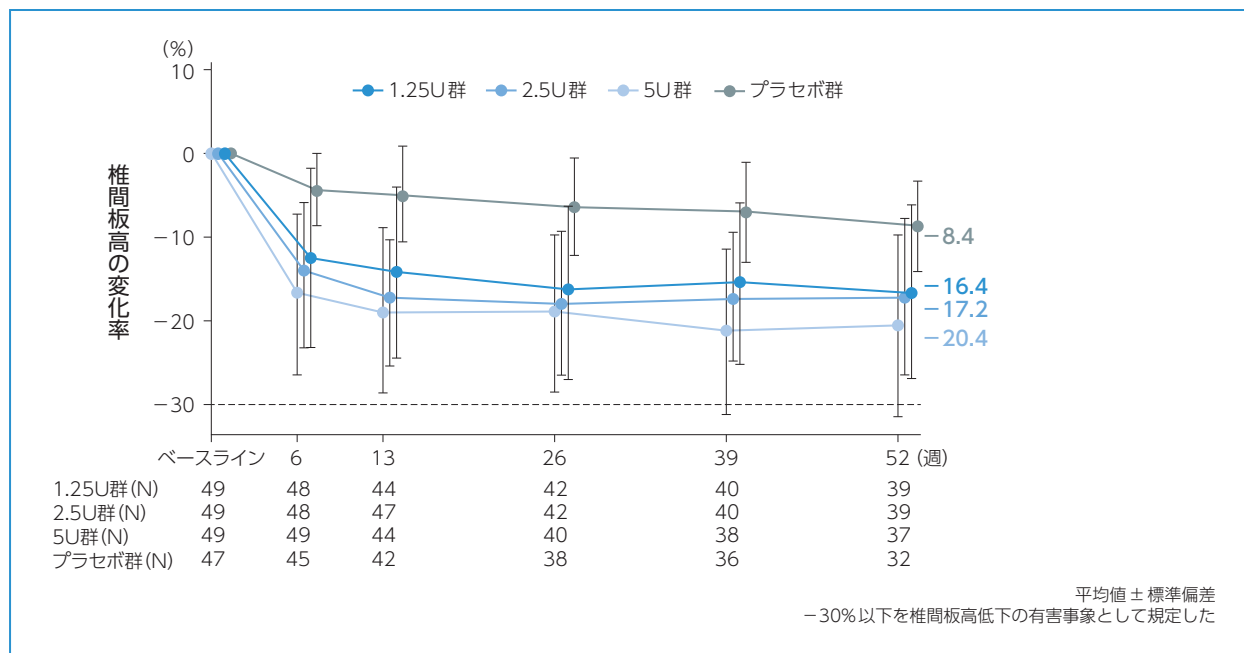
参考文献

参考症例

(2) 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

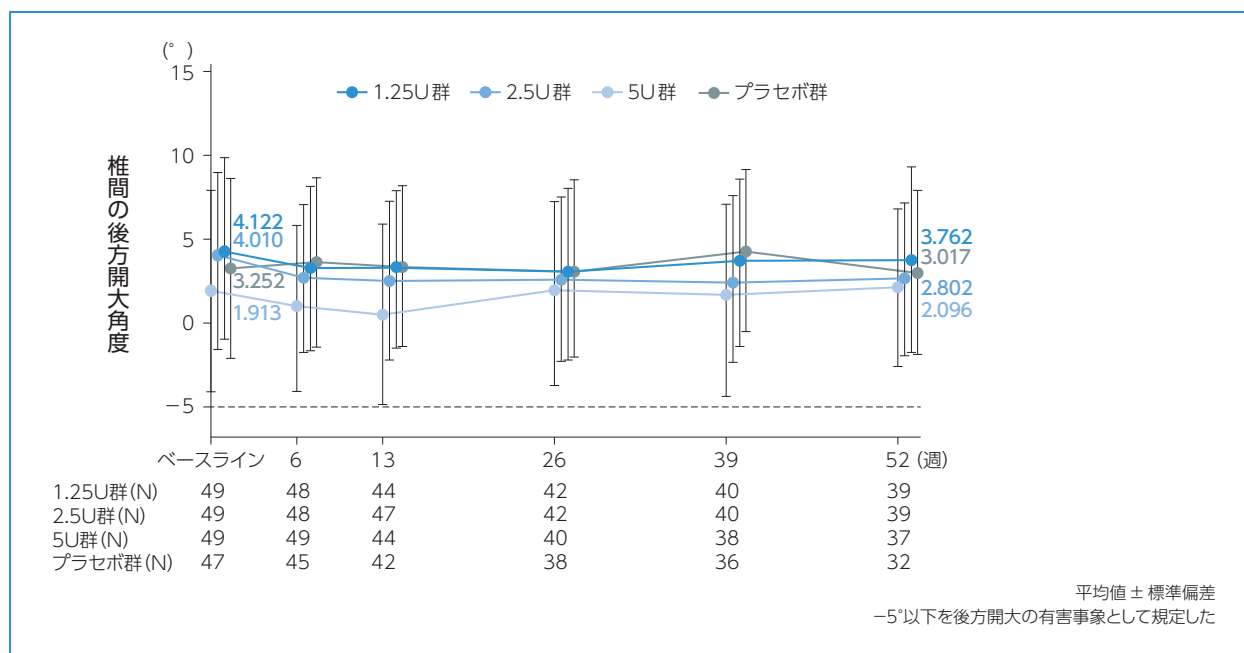
椎間板高の変化率の経時的推移

椎間板高のベースラインからの変化率は、コンドリラーゼ群で投与後6週に大きく低下した。投与後52週の椎間板高の変化率は、1.25U群-16.4%、2.5U群-17.2%、5U群-20.4%、プラセボ群-8.4%であった。



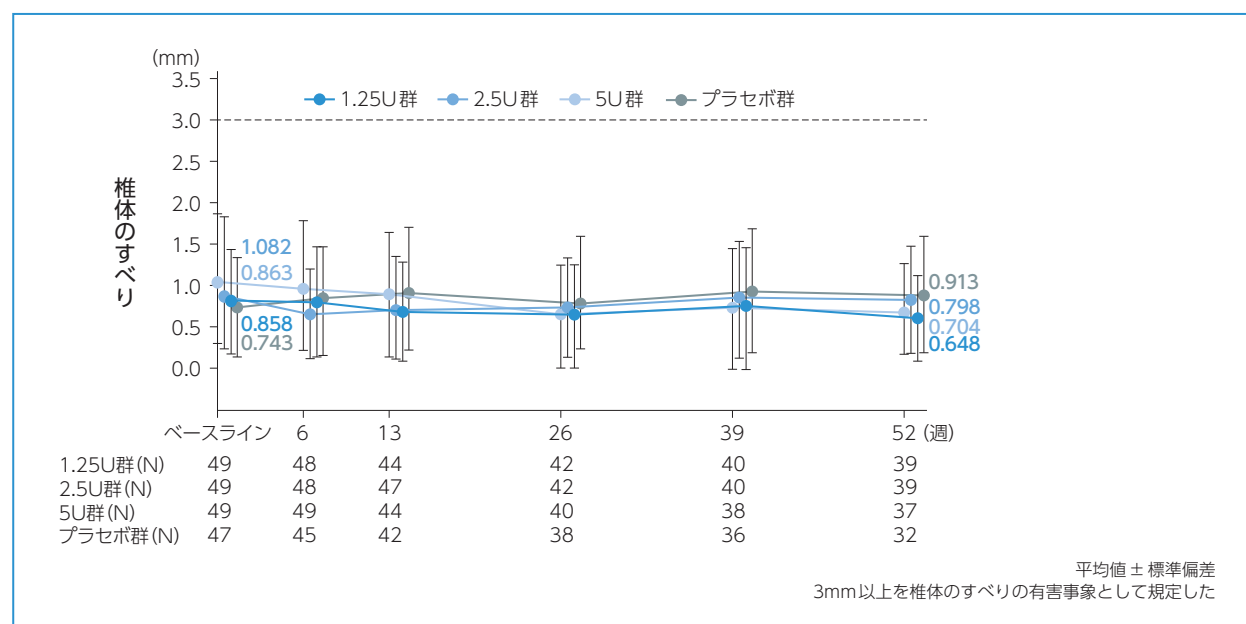
椎間の後方開大角度の経時的推移

椎間の後方開大角度は、コンドリラーゼ群ではいずれの投与群も投与後に小さくなり、投与後26週以降は同程度で推移していた。



椎体のすべりの経時的推移

椎体のすべりは、ベースラインと比較してコンドリアーゼ群、プラセボ群共に大きな変化は認められなかった。



軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic分類)の頻度

Modic分類において、コンドリアーゼ群はベースラインと比較してType0の症例が減少し、Type1の症例が増加した。Type2の症例数は、各投与群で大きな変化はなく、Type3の症例は認められなかった。

		N	Modic分類			
			Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
1.25U群	ベースライン	49	38(77.6)	9(18.4)	2(4.1)	0
	投与後13週	44	24(54.5)	18(40.9)	2(4.5)	0
	投与後52週	39	18(46.2)	20(51.3)	1(2.6)	0
2.5U群	ベースライン	49	41(83.7)	7(14.3)	1(2.0)	0
	投与後13週	47	26(55.3)	20(42.6)	1(2.1)	0
	投与後52週	39	18(46.2)	20(51.3)	1(2.6)	0
5U群	ベースライン	49	39(79.6)	8(16.3)	2(4.1)	0
	投与後13週	44	23(52.3)	19(43.2)	2(4.5)	0
	投与後52週	37	18(48.6)	17(45.9)	2(5.4)	0
プラセボ群	ベースライン	47	39(83.0)	5(10.6)	3(6.4)	0
	投与後13週	42	35(83.3)	4(9.5)	3(7.1)	0
	投与後52週	32	23(71.9)	5(15.6)	3(9.4)	0

例数(%)

椎間板の変性(Pfirschmann分類)による輝度変化の経時的推移

椎間板の変性による輝度変化は、コンドリラーゼ群はベースラインと比較して投与後13週までにGrade Iの症例の割合が減少し、Grade IIIの症例の割合が増加した。

		N	Pfirschmann分類			
			Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
1.25U群	ベースライン	49	0	3(6.1)	38(77.6)	8(16.3)
	投与後 13週	44	0	0	17(38.6)	27(61.4)
	投与後 52週	39	0	0	13(33.3)	26(66.7)
2.5U群	ベースライン	49	0	4(8.2)	34(69.4)	11(22.4)
	投与後 13週	47	0	0	22(46.8)	25(53.2)
	投与後 52週	39	0	0	19(48.7)	20(51.3)
5U群	ベースライン	49	3(6.1)	7(14.3)	30(61.2)	9(18.4)
	投与後 13週	44	0	1(2.3)	21(47.7)	22(50.0)
	投与後 52週	37	0	0	17(45.9)	20(54.1)
プラセボ群	ベースライン	47	0	4(8.5)	34(72.3)	9(19.1)
	投与後 13週	42	0	1(2.4)	33(78.6)	8(19.0)
	投与後 52週	32	0	0	21(65.6)	11(34.4)

例数(%)

用量設定試験の結果

有効性の主要評価項目ではコンドリラーゼ1.25U群と5U群にプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。重篤な有害事象などの有害事象は認められなかったが、副作用の発現率に用量反応性が認められたため推奨用量は1.25Uとなった。

3. 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²¹⁾ (承認時評価資料)

- 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** 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験時に治験薬を椎間板内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例中ヘルニコア(1.25U)群^a89例、プラセボ群^b86例
来院調査 179例(全症例数 356例に対して 50.3%)
実薬群 109例中ヘルニコア(1.25U)群^a69例、プラセボ群^b70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および臨床症状等を評価する。尚、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 1.25U、2.5U、5U、国内第Ⅲ相試験での用量はコンドリアーゼ 1.25U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
- 解析計画** 腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの時間をKaplan-Meier曲線を用いて群ごとに示し、log-rank検定で比較する。尚、初回の腰椎椎間板ヘルニア手術を対象に集計する。第Ⅱ/Ⅲ相試験時にモニタリング活動で入手した手術実施の有無に関する情報を加えて追加解析を行った。ODI及び治験薬投与前からの変化量についてt検定により平均値を比較した。

追跡期間	聞き取り調査	来院調査
Ⅱ/Ⅲ試験	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試験	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)

a：第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験の 1.25U 群の合計

b：第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験のプラセボ群の合計

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^{22)、23)}

承認された効能・効果

保存療法で十分な改善が得られない後縦靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア

承認された用法・用量

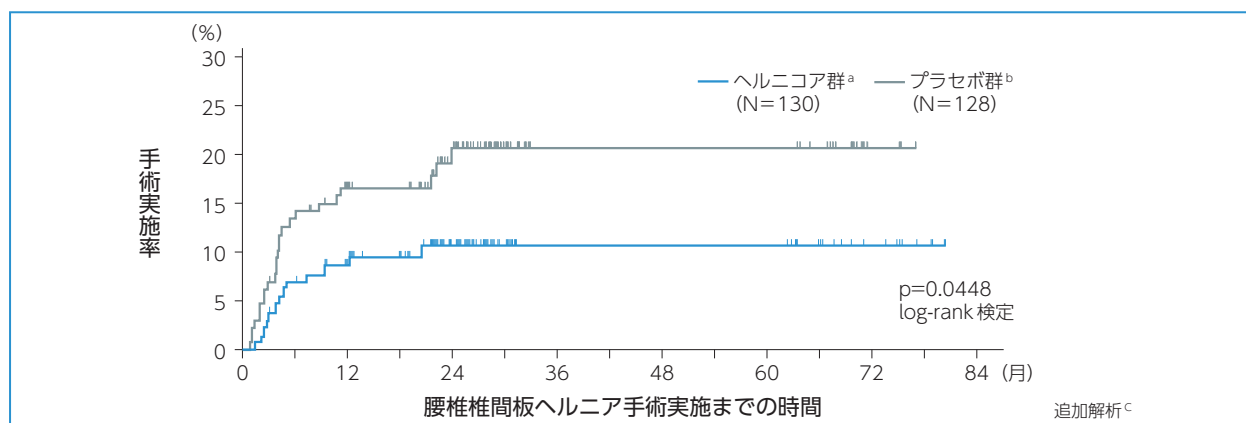
通常、成人にはコンドリアーゼとして 1.25 単位を症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。

研究結果

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、ヘルニア群^a130例中13例(10.0%)、プラセボ群^b128例中24例(18.8%)であった。

Time to event解析の結果、手術の実施時期はヘルニア群^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ヘルニア群10.8%、プラセボ群20.7%であった($p=0.0448$, log-rank検定)。

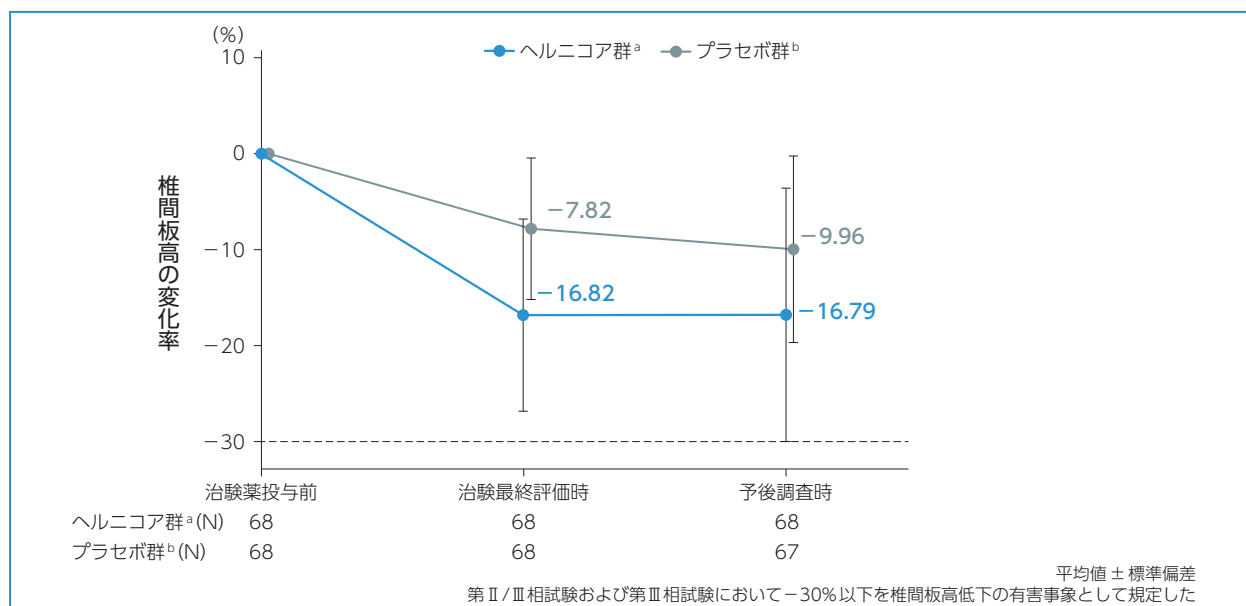


再発による手術はヘルニア群^a3例(2.3%)、プラセボ群^b5例(3.9%)に認められ、手術高位はいずれも治験薬投与高位と同一高位であった。腰椎不安定性に対する腰椎手術を含め、腰椎椎間板ヘルニア手術以外の手術を実施した症例はいなかった。

※本剤は再発した場合も再投与はできません。

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、ヘルニア群^a−16.79%、プラセボ群^b−9.96%であった。ヘルニア群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。



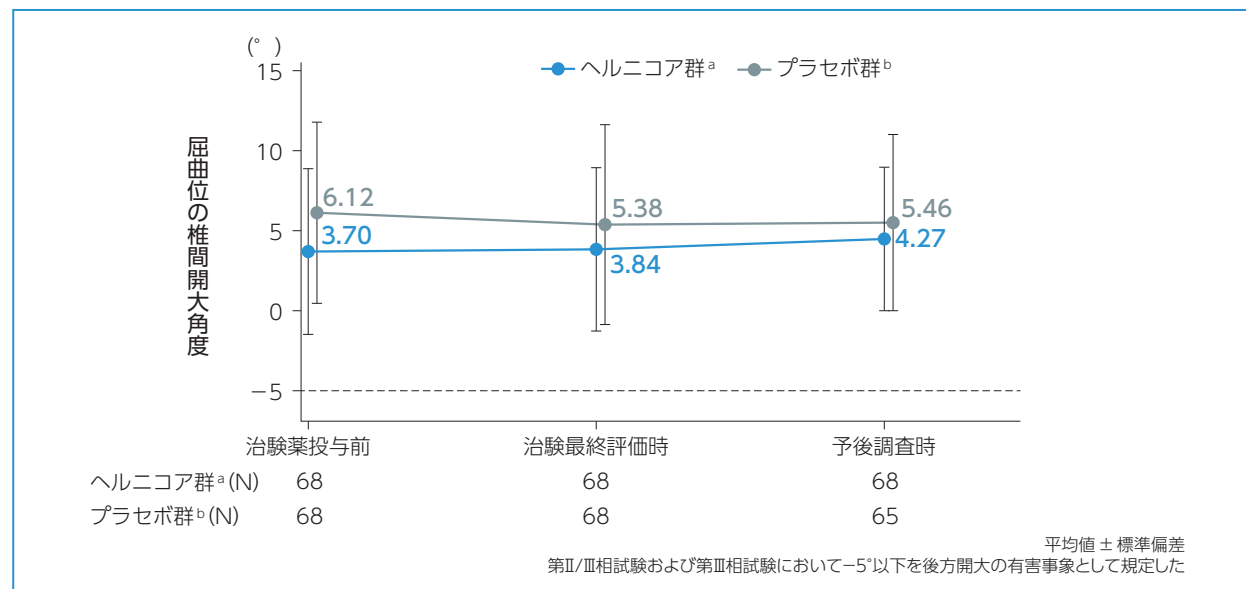
a: 第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験の1.25U群の合計

b: 第Ⅱ/Ⅲ相試験および第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を含む(1.25U群2例、5U群4例、プラセボ群5例)

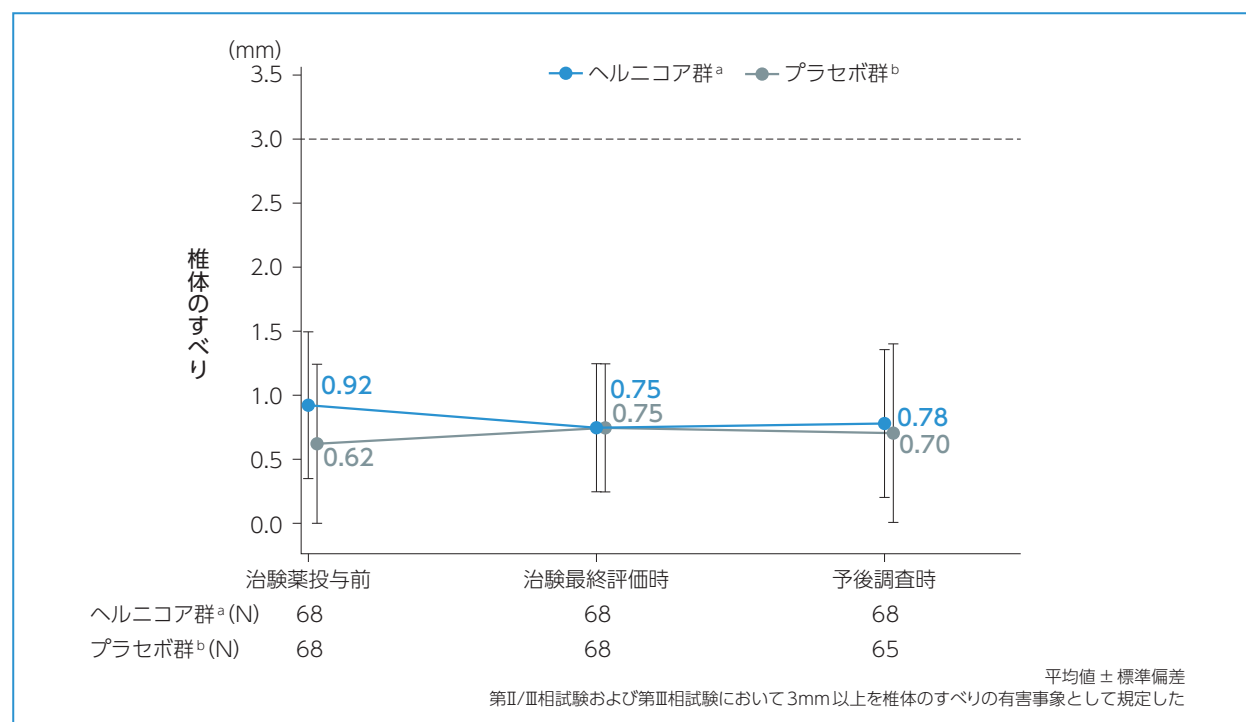
椎間の後方開大

予後調査時における椎間の後方開大角度は、ヘルニア群^a4.27°、プラセボ群^b5.46°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、ヘルニア群^a0.78mm、プラセボ群^b0.70mmであり、治験最終評価時から特徴的な変化はなかった。



a：第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験の1.25U群の合計

b：第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験のプラセボ群の合計

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い

医師要件・
施設要件

治療の
フローチャート

形態分類と
適応とならない
症例

適正な患者の
選択

ヘルニア投与
前の確認事項

インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic分類)

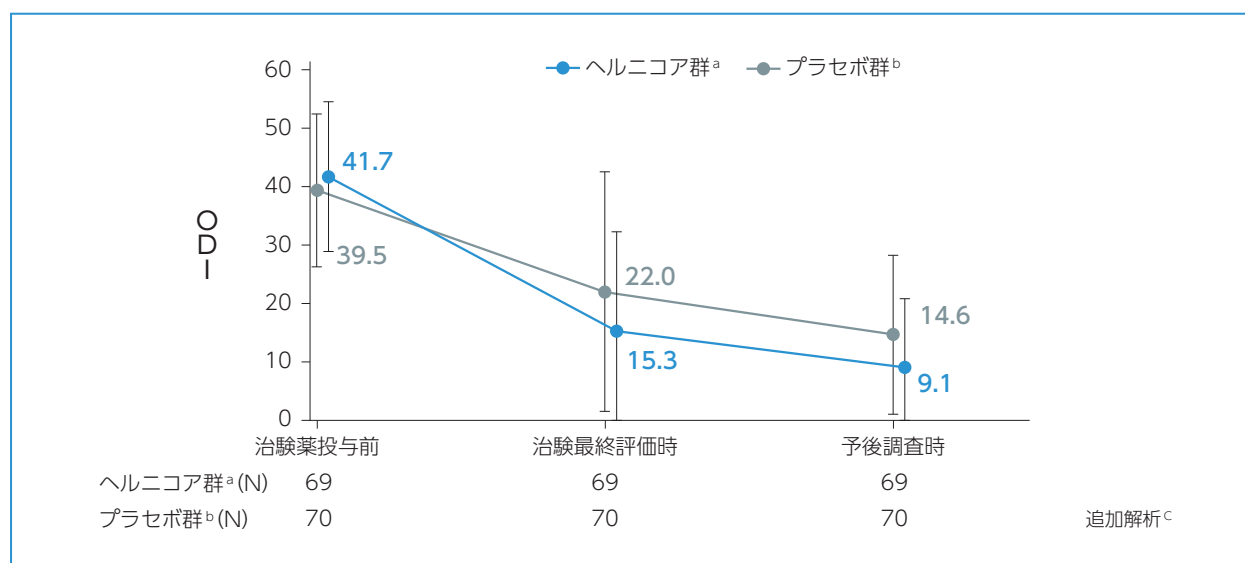
ベースライン、治験最終評価時および予後調査時におけるType1が認められた被験者の割合はいずれもヘルニア群で高かった。プラセボ群では、予後調査時にType1の増加が認められた。治験薬投与前および治験最終評価時におけるType2が認められた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。

		N	Modic分類			
			Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
ヘルニア群 ^a	ベースライン	68	45(66.2)	16(23.5)	13(19.1)	0(0.0)
	治験最終評価時	68	31(45.6)	33(48.5)	14(20.6)	0(0.0)
	予後調査時	66	26(39.4)	33(50.0)	19(28.8)	1(1.5)
プラセボ群 ^b	ベースライン	68	46(67.6)	9(13.2)	20(29.4)	0(0.0)
	治験最終評価時	67	40(59.7)	21(31.3)	19(28.4)	0(0.0)
	予後調査時	62	30(48.4)	26(41.9)	22(35.5)	0(0.0)

例数(%)

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、ヘルニア群^a−32.6、プラセボ群^b−24.7であり、ヘルニア群で大きかった($p=0.0057$, t 検定)。



a: 第II/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験の1.25U群の合計

b: 第II/Ⅲ相試験および第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を含む(1.25U群2例、5U群4例、プラセボ群5例)

参考：米国第Ⅲ相シャム対照二重盲検比較試験

試験デザイン 多施設共同、シャム対照、無作為化、二重盲検、群間比較

目的 コンドリアーゼ（コンドリアーゼ 1.25 単位/mL）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、シャム群に対する優越性を検証する。また、投与後 104 週まで継続して安全性を評価する。

対象 腰椎椎間板ヘルニア患者

評価例数 (ITT) 374 例（コンドリアーゼ群 280 例、シャム群 94 例）

試験方法 コンドリアーゼ群とシャム群を 3:1 に無作為に割り付けする。コンドリアーゼ群はコンドリアーゼ 1.25 単位を椎間板内に単回投与し、シャム群は穿刺針を腰筋まで穿刺する（椎間板穿刺は行わない）。投与後 4 時間は経過観察し、被験者の安全に問題がなければ投与当日に帰宅させ、その後投与後 104 週まで外来で経過観察を行う。

有効性主要評価項目

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 週に測定した 1 日間の VAS 値

解析計画 主要評価項目は、ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした MMRM 解析を ITT 集団に対して行った。

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・隣接する椎体の変化、椎間板の変性）、抗体検査など

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、コンドリアーゼ群 -37.7mm、シャム群 -39.6mm であり、コンドリアーゼ群とシャム群の有意差は認められませんでした (p=0.6212、経時データにもとづく MMRM 解析)。

	評価例数	過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS)		ベースラインからの変化量 ^{a,b}	Sham 群との比較 ^a	
		ベースライン	投与後 13 週		群間差 [95% 信頼区間]	p 値
Sham 群	94	76.7 ± 12.7	36.4 ± 29.7	-39.6 ± 3.4	—	—
コンドリアーゼ群	280	74.4 ± 14.0	36.6 ± 32.8	-37.7 ± 2.1	1.9 [-5.6, 9.4]	0.6212

平均値 ± 標準偏差 (mm)

a: 調整済み平均値 ± 標準誤差

b: MMRM 解析 (固定効果: 治療群、時点、治療-時点交互作用、ベースライン値、下肢痛持続期間)

主要評価項目に影響を与えた要因

米国第Ⅲ相試験にて国内臨床試験と同様の結果が得られなかった原因を考察するために、国内臨床試験の医学専門家に依頼し、米国第Ⅲ相試験と国内臨床試験の被験者におけるヘルニアタイプ及びヘルニアによる神経根圧迫の明確さを投与前の画像で評価した。また、画像評価結果を含む背景因子で層別した部分集団解析を行った。

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

【結果】

- ・画像上明確なヘルニアが認められない又は別疾患と評価されヘルニアタイプが分類不可となった患者は、国内臨床試験では2.0%のみであったのに対して、米国第Ⅲ相試験では20.9%であった。
- ・米国第Ⅲ相試験では、下表のとおり膨隆・突出型の患者及び神経根圧迫が明確でない患者が国内臨床試験に比べて多かった。
- ・画像評価の結果も含めて、米国第Ⅲ相試験の投与群間で患者の背景因子に大きな偏りは認められなかった。
- ・米国第Ⅲ相試験での部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても、国内臨床試験と同程度の群間差は認められず、被験者の背景因子を基に試験間での結果の差異について明確な説明を行うことは困難であった。

		国内臨床試験 (N=356)	米国第Ⅲ相試験 (N=374)
ヘルニアタイプ	膨隆・突出型	63(17.7)	215(57.5)
	後縦靱帯下脱出型	286(80.3)	81(21.7)
	分類不可	7(2.0)	78(20.9)
神経根圧迫の明確さ	明確である	311(87.4)	100(26.7)
	明確でない	45(12.6)	274(73.3)

例数(%)

以上のとおり、画像評価の結果、日米の試験間で画像評価に基づく被験者背景の差異は認められたものの、部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても、国内臨床試験と同程度の群間差は認められず、米国第Ⅲ相試験にて国内臨床試験と同様の結果が得られなかった原因については明確にできなかった。

参考文献

- 1) 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(承認時評価資料)
- 2) 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
- 3) 生化学工業(株)社内資料:ウサギ単回椎間板内投与試験
- 4) 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
- 5) 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
- 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(承認時評価資料)
- 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(承認時評価資料)
- 8) Agre K, Wilson RR, Brim M, McDermott DJ. Chymodiactin postmarketing surveillance. Demographic and adverse experience data in 29,075 patients. Spine. 1984; 9:479-485.
- 9) 光畑裕正:アナフィラキシーショック 最善の予防・診断・治療～すべての医療者・教職員に向けて～, 東京: 克誠堂出版株式会社; 2016
- 10) Oya S, Nakamori T, Kinoshita H. Incidence and characteristics of biphasic and protracted anaphylaxis: evaluation of 114 inpatients. Acute Medicine & Surgery. 2014;1:228-233.
- 11) 一般財団法人 日本アレルギー学会 アナフィラキシーガイドライン(2014年11月1日 第1版第1刷発行)
- 12) Vanden Hoek TL, Morrison LJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S829-61.
- 13) 厚生労働省:重篤副作用対応マニュアル アナフィラキシー 平成22年6月一部改訂版
- 14) 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.
- 15) Simmons JW, Fraser RD. The rise and fall of chemonucleolysis. In: Kambin P, editor. Arthroscopic and endoscopic spinal surgery: Text and atlas; 2nd ed. New Jersey: Humana Press;2005:351-358.
- 16) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health, Orthopedic Devices Branch Division of General and Restorative Devices Office of Device Evaluation. Guidance document for the preparation of IDEs for spinal systems. 2000.
- 17) 生化学工業(株)社内資料:局所刺激性試験
- 18) 生化学工業(株)社内資料:マウス単回投与毒性試験
- 19) 生化学工業(株)社内資料:ラット単回投与毒性試験
- 20) 生化学工業(株)社内資料:イヌ単回投与毒性試験
- 21) 生化学工業(株)社内資料:予後調査に関する臨床研究(承認時評価資料)
- 22) Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. Physiotherapy. 1980; 66:271-273.
- 23) Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine 2000; 25:2940-2952.

参考症例

国内の臨床試験^{1,2)}ののち長期予後調査³⁾が可能であった、後縦靱帯下脱出型のヘルニア患者への本剤投与（コンドリアーゼ 1.25 単位）による椎間板及び周辺組織への影響について、投与後に画像上の変化が認められた症例及び背景因子別の核磁気共鳴画像 (MRI) 及び X 線画像を紹介します。

患者背景：治験時年齢、性別、ヘルニア高位

観察期間

患者背景：治験時年齢、性別、ヘルニア高位	観察期間
Case 1 51 歳、女性、L5/S1 ^{2,3)} 椎間板高がベースラインから 30%以上低下した症例	29ヶ月
Case 2 45 歳、女性、L5/S1 ^{2,3)} 椎体の後方開大角度が 5°以上となった症例	24ヶ月
Case 3 57 歳、女性、L5/S1 ^{1,3)} Modic の分類が Type 1 に変化した症例	63ヶ月
Case 4 62 歳、女性、L4/L5 ^{1,3)} 背景因子 年齢 (50 歳以上)	28ヶ月
Case 5 25 歳、女性、L5/S1 ^{2,3)} 背景因子 年齢 (20~29 歳)	31ヶ月
Case 6 40 歳、女性、L5/S1 ^{1,3)} 背景因子 Pfirrmann Grade 2	70ヶ月
Case 7 62 歳、男性、L4/L5 ^{1,3)} 背景因子 Pfirrmann Grade 3	63ヶ月
Case 8 65 歳、男性、L5/S1 ^{1,3)} 本剤投与後のヘルニア摘出術あり	66ヶ月

※該当症例が複数あった場合は、最も観察期間が長い症例とした。

※ Case 1-7 では、本剤投与後から観察期間の間に画像上でヘルニアの再脱出を認めた症例及びヘルニア摘出術を受けた症例は除いた。

※ Case 8 は、本剤投与後にヘルニア摘出術を受けた症例のうち、観察期間が最も長い 50 歳以上の症例とした。

※観察期間 (月) は、(手術日ー治験薬投与日) / 30 日より算出した。

引用元

- 1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 2) 国内第Ⅲ相試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験終了後の長期予後調査成績 (社内資料) 承認時参考資料

なお、投与前から投与後 52 週までは第Ⅱ/Ⅲ相試験 (6603/1021) もしくは第Ⅲ相試験 (6603/1031) より、52 週の最終評価後は長期予後調査 (6603/10R2) のデータより引用した。

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

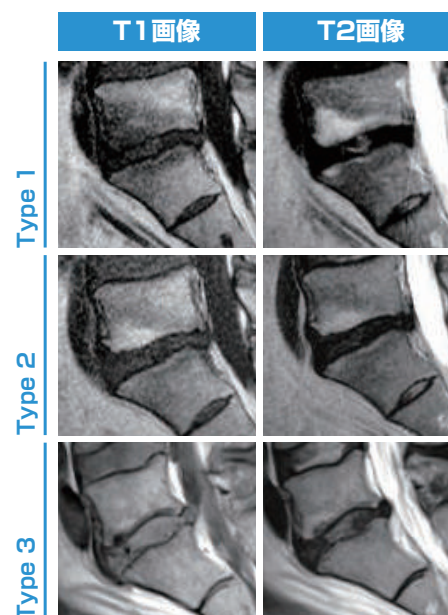
椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する各項目の測定方法

■軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic分類)¹⁾²⁾

分類	MRIの信号強度	
0	Normal signal	通常
Type 1	Decreased signal intensity on T1-weighted images and increased signal intensity on T2-weighted images (inflammatory phase)	T1:Low T2:High (炎症・浮腫)
Type 2	Increased signal intensity on T1-weighted images and isointense or slightly increased signal intensity on T2-weighted images (fatty phase)	T1:High T2:High (脂肪変性)
Type 3	Hypointense signal on T1- and T2-weighted images with marked sclerosis adjacent to the endplates	T1:Low T2:Low (骨硬化)

1) Modic MT et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988;166:193-199.

2) Modic MT et al. Imaging of degenerative disk disease. Radiology. 1988;168:177-186.



■椎間板の変性(Pfirrmann分類)³⁾⁴⁾

椎間板の変性を改変した Pfirrmann 分類 を用いて評価した。

分類	髄核の信号強度	
Grade 0 : Normal (正常)	Clear differentiation of nucleus and annulus - Nucleus pulposus hyperintense - Annulus fibrosus may show horizontal dark bands	
Grade I : Mild (軽度)	- Differentiation blurred by decreased signal intensity	
Grade II : Moderate (中等度)	- Poor differentiation but nucleus still hyper intense	
Grade III : Severe (重度)	- Absent differentiation; nucleus is hypo intense - Disc height loss may be evident	

3) Pfirrmann CW et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. SPINE 2001;26:1873-1878.

4) Pfirrmann CW et al. Effect of aging and degeneration on disc volume and shape: A quantitative study in asymptomatic volunteers. J Orthop Res. 2006;24:1086-1094.

■椎間板高

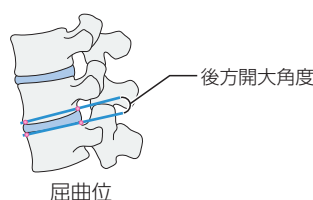
椎間板の上位の椎体の長さ(A)、前部の椎間板高(B)及び後部の椎間板高(C)を用いて以下の式に基づき Disc Indexを算出した。

$$\text{Disc Index} = \frac{B+C}{2A}$$

※解剖学的指標(A)は椎体の状態により異なる部位とすることがある。ただし、指標は試験を通して同一椎体の同一部位(前方または後方)とする。

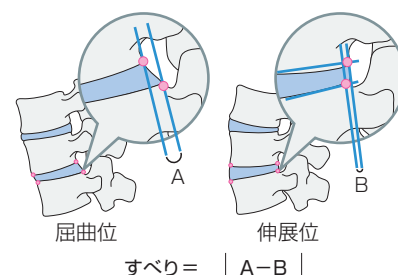
■椎間の後方開大角度

椎間板に隣接する椎体間の後方開大角度を測定した。



■椎体のすべり

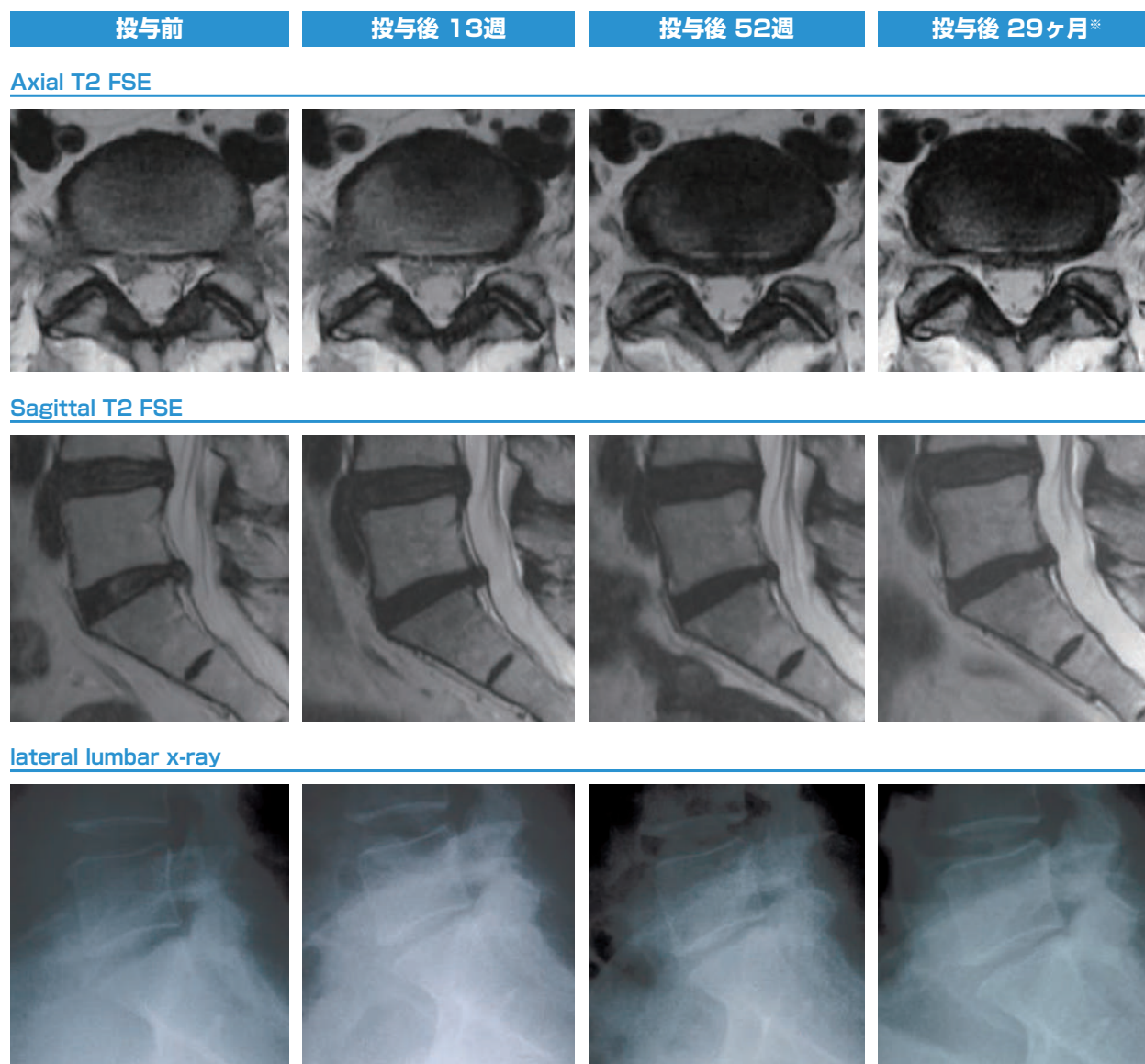
椎間板の屈曲位及び伸展位における椎体のすべりの差を測定した。



※対象の椎間板に隣接する上位の椎体が下位の椎体より後方になった場合、負の値となる。

Case 1 X線画像異常(椎間板高低下):51歳 女性 L5/S1

本剤投与後に椎間板高がベースラインから30%以上低下した症例を紹介します。



時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.25	—	8.55	0.75	なし	なし	なし	GradeⅡ	49	6	陽性
治験最終評価時 [§]	0.17	-32.0	9.25	1.09	あり	なし	なし	GradeⅢ	0	54	陰性
来院調査時 [※]	0.17	-30.7	6.58	0.91	あり	なし	なし	—	0	—	—

§: 投与後52週、※: 長期予後調査

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

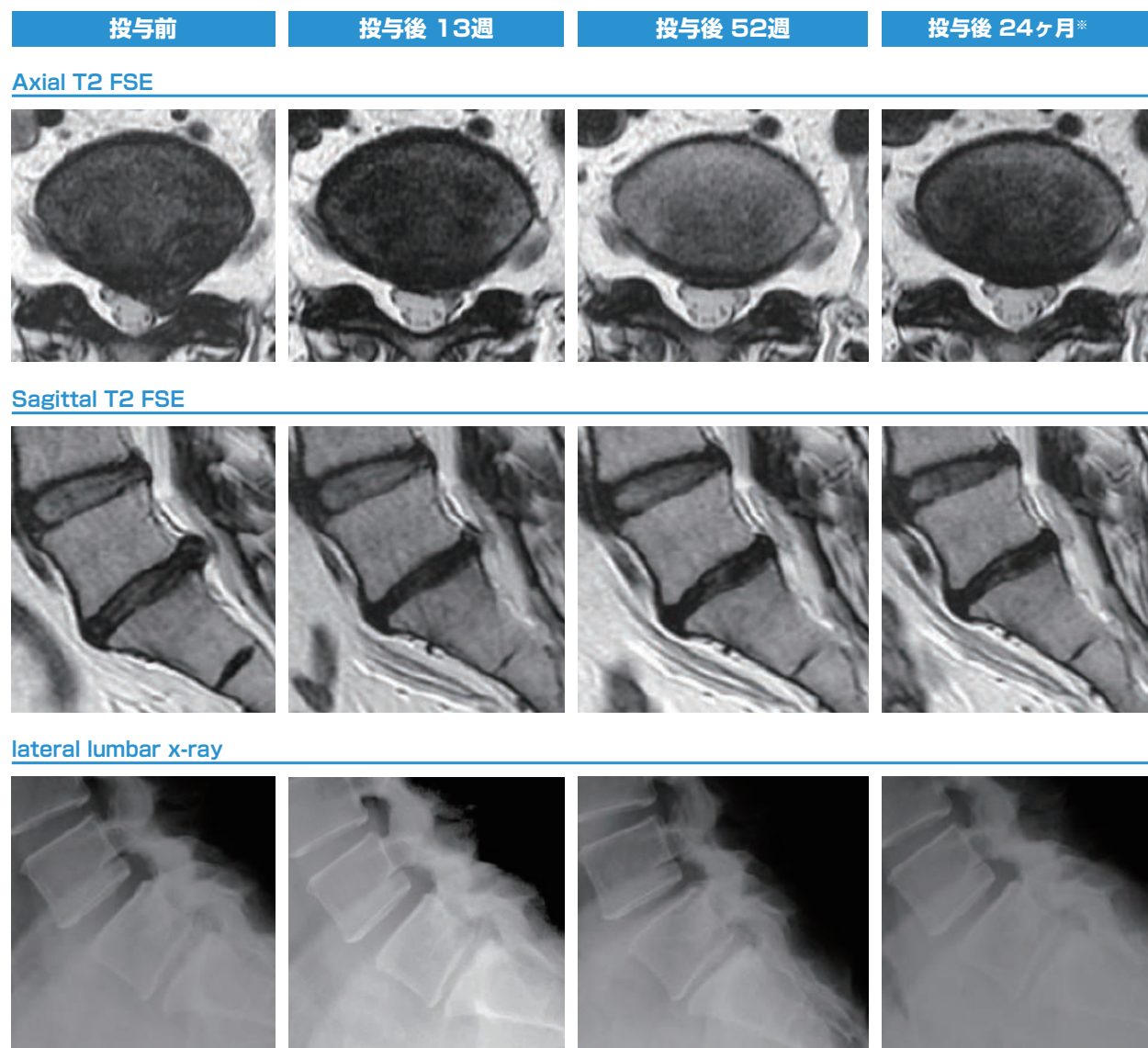
安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

Case 2 X線画像異常(椎体の後方開大):45歳 女性 L5/S1

本剤投与後に椎体の後方開大角度が5°以上となった症例を紹介します。

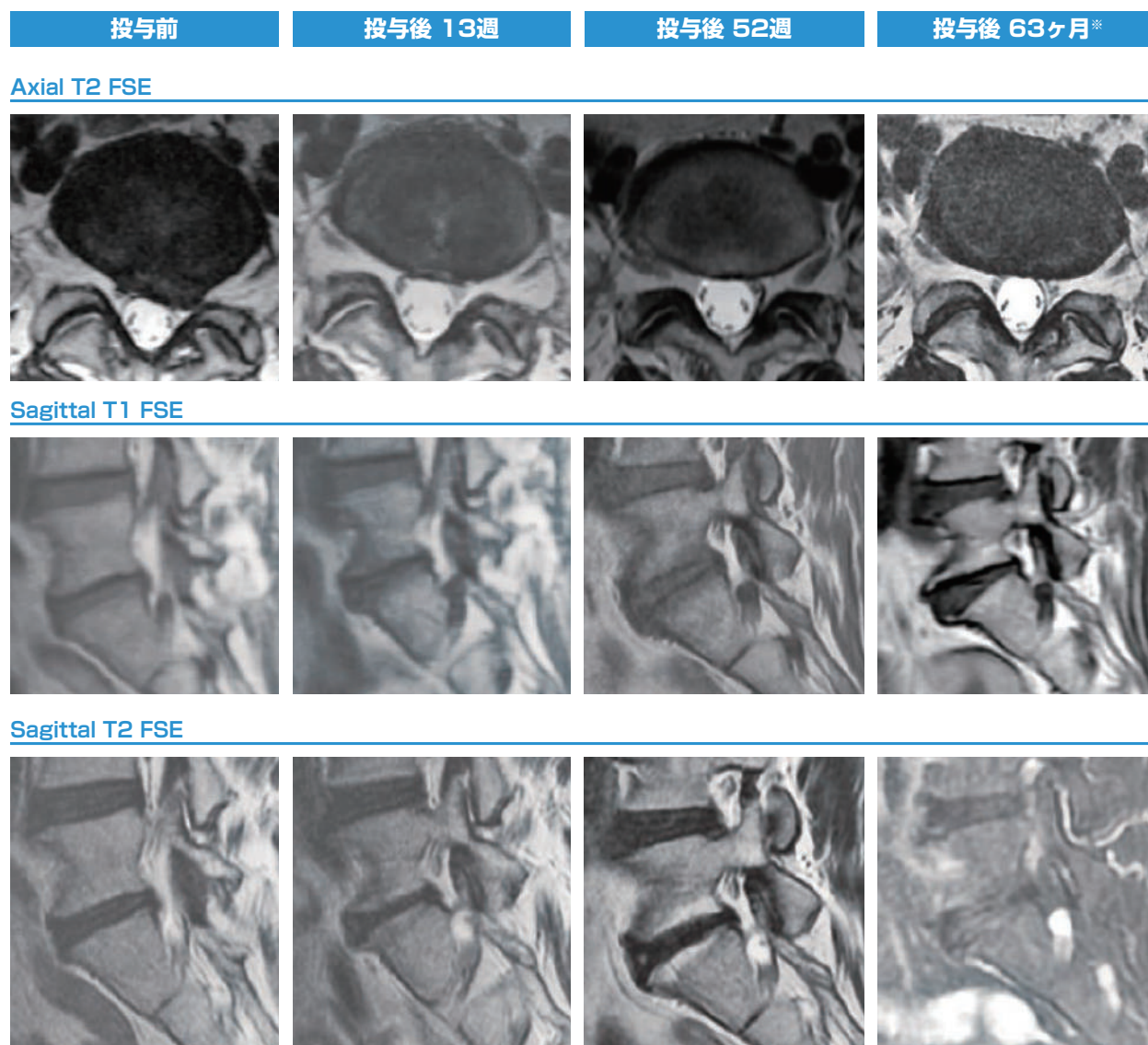


時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.26	—	-4.08	1.58	なし	なし	なし	GradeⅡ	64	-2	陽性
治験最終評価時 [§]	0.20	-23.1	-5.87	0.92	なし	なし	なし	GradeⅢ	30	42	陰性
来院調査時 [*]	0.20	-24.3	-5.89	0.73	なし	なし	なし	—	20	—	—

§: 投与後52週、*: 長期予後調査

Case 3 MRI画像異常(Modic Type1):57歳 女性 L5/S1

本剤投与後にModicの分類が Type 1 に変化した症例を紹介します。



時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.25	—	2.11	1.66	なし	なし	なし	Grade II	67	2	陽性
治験最終評価時 [§]	0.20	-20.0	0.45	1.05	あり	なし	なし	Grade III	4*	54*	陰性
来院調査時 [※]	0.18	-28.0	3.73	0.55	あり	あり	なし	—	2	—	—

§: 投与後52週、*: 投与後13週、※: 長期予後調査

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

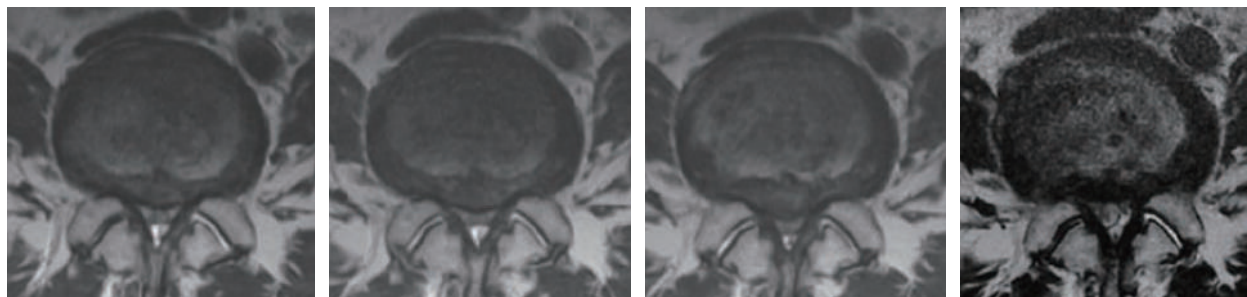
参考症例

Case 4 背景因子 年齢(50歳以上):62歳 女性 L4/L5

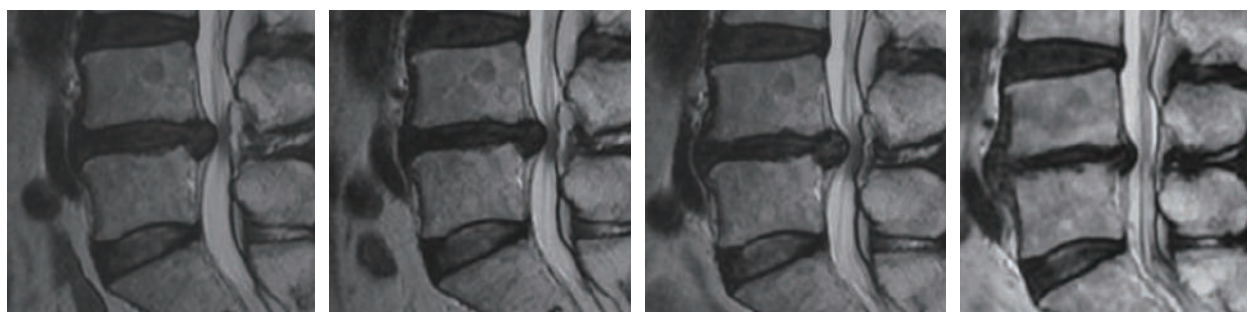
本剤投与した50歳以上の症例を紹介します。

投与前	投与後 13週	投与後 52週	投与後 28ヶ月*
-----	---------	---------	-----------

Axial T2 FSE



Sagittal T2 FSE

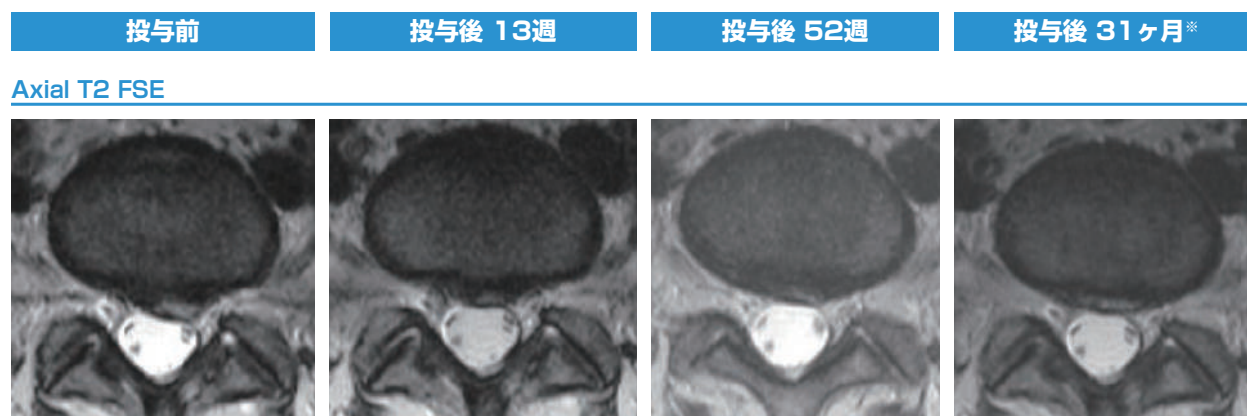


時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.22	—	−4.16	1.38	なし	なし	なし	GradeⅢ	38	12	陽性
治験最終評価時 [§]	0.16	−27.3	0.33	0.43	あり	なし	なし	GradeⅢ	16	37	陰性
来院調査時 [※]	0.14	−38.7	0.05	0.33	あり	なし	なし	—	9	—	—

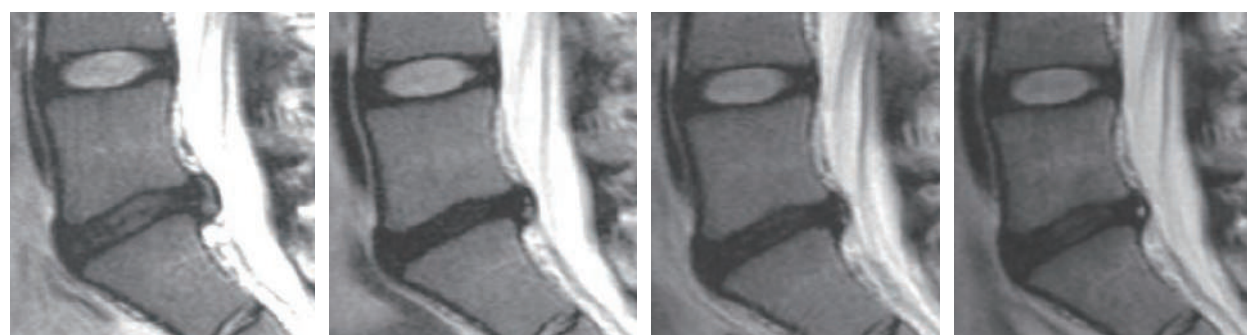
§：投与後52週、※：長期予後調査

Case 5 背景因子 年齢(20~29歳):25歳 女性 L5/S1

本剤投与した20~29歳の症例を紹介します。



Sagittal T2 FSE



時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfarrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.25	—	8.41	0.51	なし	なし	なし	Grade II	38	49	陽性
治験最終評価時 [§]	0.22	-12.0	2.31	0.10	なし	なし	なし	Grade III	10	55	陰性
来院調査時 [※]	0.22	-12.6	0.87	0.40	なし	なし	なし	—	18	—	—

§: 投与後52週、※: 長期予後調査

ヘルコアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルコア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

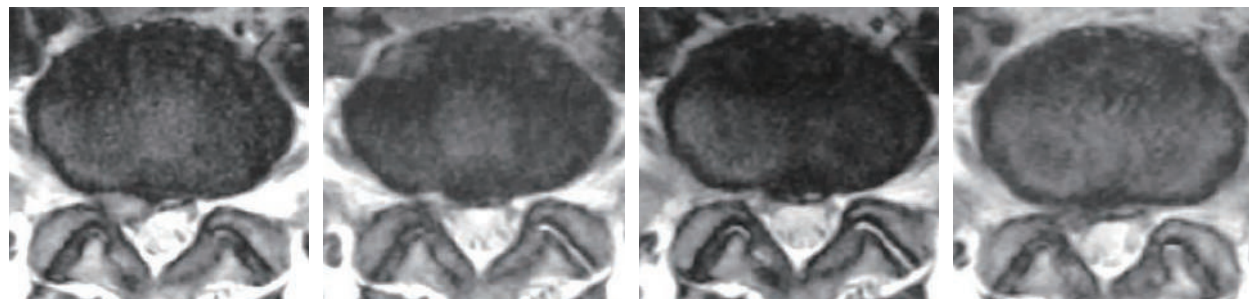
参考症例

Case 6 背景因子 Pfirrmann Grade2:40歳 女性 L5/S1

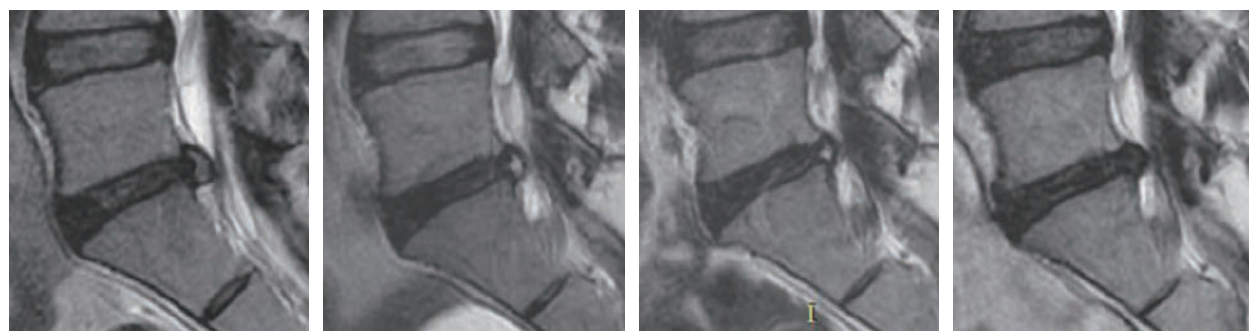
患者の背景因子 Pfirrmann分類がGrade2の症例を紹介します。

投与前	投与後 13週	投与後 52週	投与後 70ヶ月※
-----	---------	---------	-----------

Axial T2 FSE



Sagittal T2 FSE

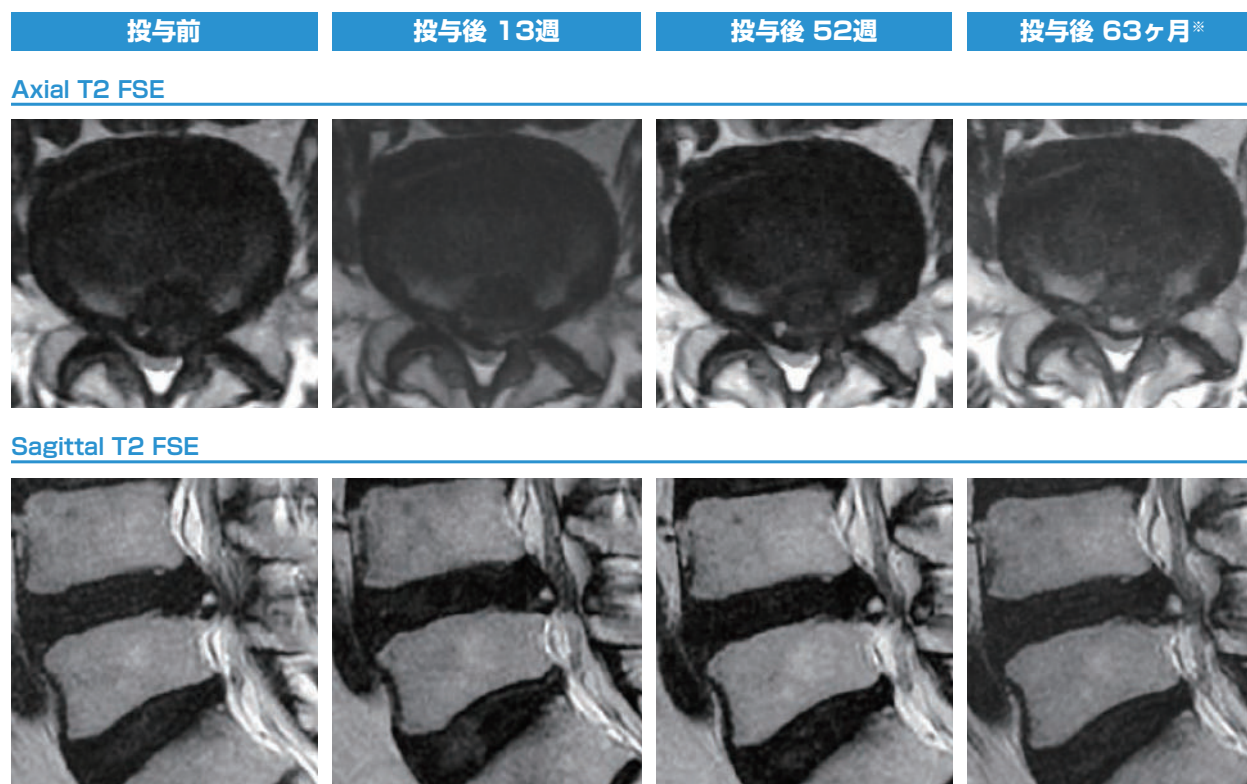


時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.29	—	8.57	2.22	なし	なし	なし	Grade II	34	28	陽性
治験最終評価時 [§]	0.28	-3.5	-3.52	0.32	なし	なし	なし	Grade III	10*	56*	陰性
来院調査時 [※]	0.28	-3.5	-2.97	1.23	なし	なし	なし	—	0	—	—

§: 投与後52週、*: 投与後13週、※: 長期予後調査

Case 7 背景因子 Pfirrmann Grade 3 : 62歳 男性 L4/L5

患者の背景因子 Pfirrmann分類がGrade3の症例を紹介します。



時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirrmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.27	—	-1.48	2.35	なし	なし	なし	GradeⅢ	48	7	陽性
治験最終評価時 [§]	0.26	-3.7	4.30	2.03	なし	なし	なし	GradeⅢ	2*	54*	陰性
来院調査時※	0.27	0.0	5.06	2.99	なし	なし	なし	—	2	—	—

§ : 投与後52週、* : 投与後13週、※ : 長期予後調査

ヘルニアとは

適正使用に
関するお願い医師要件・
施設要件治療の
フローチャート形態分類と
適応とならない
症例適正な患者の
選択ヘルニア投与
前の確認事項インフォームド
コンセント

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

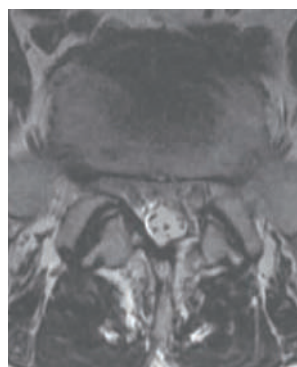
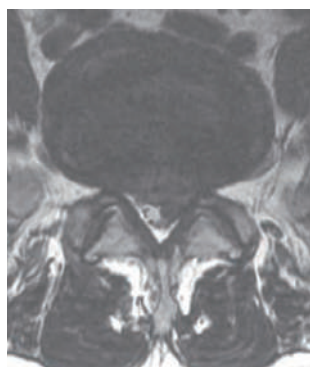
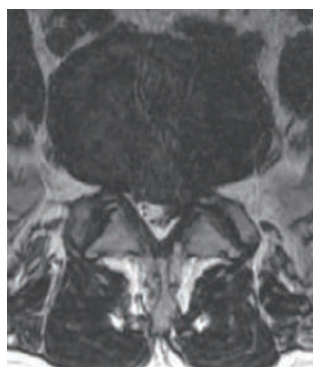
Case 8 本剤投与後のヘルニア摘出術あり:65歳 男性 L5/S1

本剤投与後、約3か月(82日)で投与部位のヘルニア摘出術を受けた、50歳以上の症例を紹介します。

経過	
1Day	コンコリアーゼ 1.25U 1mL 投与。
63Day	Modic Type1 発現。症状の悪化等はみられないが改善せず。治験中止。
82Day	投与高位L5/S1 に対するヘルニア摘出術実施。
66Month	画像上の腰椎不安定性なし。臨床症状の発現なし。

投与前	投与後63日(治験中止)	投与後 66ヶ月*
-----	--------------	-----------

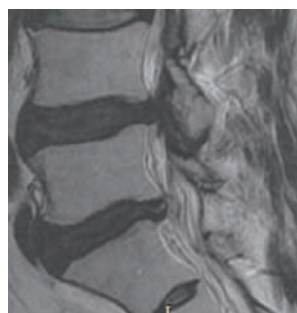
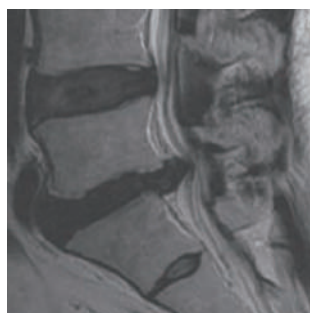
Axial T2 FSE



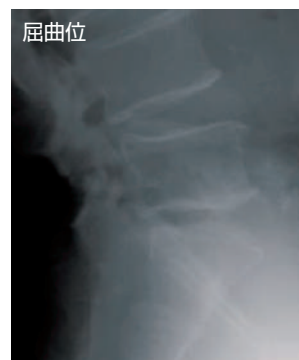
lateral lumbar x-ray



Sagittal T2 FSE



lateral lumbar x-ray



時点	椎間板高		後方開大 角度 (°)	椎体の すべり (mm)	Modic分類			Pfirschmann 分類	ODI (%)	SF-36 (PCS)	SLR テスト
	高さ	変化率 (%)			Type1	Type2	Type3				
治験薬投与前	0.29	—	7.03	0.72	なし	なし	なし	Grade II	52	11	陽性
治験最終評価時 ⁺	0.21	-27.6	3.52	0.50	なし	なし	なし	Grade III	28	17	陰性
来院調査時 [*]	0.21	-27.6	3.45	0.85	なし	なし	なし	—	4	—	—

+ : 中止時(投与後63日)、* : 長期予後調査

腰椎椎間板ヘルニア治療剤 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）



注射用コンドリアーゼ

HERNICORE® 1.25units for Intradiscal inj.

薬価基準収載

〈貯 法〉遮光、2～8℃保存

〈使用期限〉外箱及びバイアルに記載

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	23000AMX00457000
薬価収載年月	2018 年 5 月
販売開始年月	2018 年 8 月

【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。]

組成・性状

本剤は、白色の塊又は粉末を用時溶解して用いる凍結乾燥製剤である。なお、本剤を日局「生理食塩液」12mLに溶解した時の1.0mL中（溶解液中の塩化ナトリウムを除く）の組成・性状を以下に示す。

有効成分	コンドリアーゼ 1.25単位
添加物	精製白糖 5mg、マクロゴール 4000 10mg、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム
性 状	無色澄明な液
pH	6.5 ～ 7.5
浸透圧比	1.0 ～ 1.2（生理食塩液に対する比）

効能・効果

保存療法で十分な改善が得られない後縦韌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。[9. その他の注意(1)参照。]

用法・用量

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。

＜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。[2. 重要な基本的注意(3)及び(4)の項参照。]

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) 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。]

2. 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見が遅れるおそれがあるので推奨されない。

3. 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。（承認時）

(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。

(2) 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、中毒性皮膚疹、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、健闘の一過性のラセーク陽性

a)MR画像異常 b)X線画像異常

※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。

4. 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液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非薄化しており、椎体の変性が発現する可能性が高まる。9.その他の注意(2)の項参照。]

5. 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。[^[15]I]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。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

国内第Ⅱ/Ⅲ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。

8. 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」12mL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プレイプ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プレイプ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、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1.0mLをゆっくりと投与すること。

(3) 投与時

- 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に併用しないこと。[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。

9. 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非薄化がみられ、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。

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。

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。

包 装

ヘルニコア®椎間板注用1.25単位：1バイアル

資料請求先

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室





〈監修〉

浜松医科大学 整形外科学 教授 防衛医科大学校 整形外科学 教授

松山 幸弘

千葉 一裕

〈総監修〉

名古屋大学 整形外科学 名誉教授

岩田 久