

ヘルニコア椎間板注用 1.25 単位 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
生化学工業株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

生化学工業株式会社

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

生化学工業株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.5.1	起原又は発見の経緯	5
1.5.2	腰椎椎間板ヘルニアの疾患特性	5
1.5.2.1	病態	5
1.5.2.2	疫学	6
1.5.2.3	診断	7
1.5.2.4	治療の現状	7
1.5.2.4.1	保存療法	7
1.5.2.4.2	手術療法	7
1.5.2.4.3	化学的髄核融解術	8
1.5.2.5	本剤の臨床的な位置付け	9
1.5.3	開発の経緯	10
1.5.3.1	品質試験及び非臨床試験の経緯	12
1.5.3.1.1	品質試験	12
1.5.3.1.1.1	原薬及び製剤の開発の経緯	12
1.5.3.1.1.2	物理的・化学的及び薬剤的性質	12
1.5.3.1.2	非臨床試験	13
1.5.3.1.2.1	薬理試験	13
1.5.3.1.2.2	薬物動態試験	13
1.5.3.1.2.3	毒性試験	14
1.5.3.2	臨床開発の経緯	14
1.5.3.2.1	第 I/II 相試験 (SKK6603J01)	16
1.5.3.2.2	ブリックテスト試験 (SKK6603J02) (参考資料)	16
1.5.3.2.3	第 II/III 相試験 (6603/1021)	16
1.5.3.2.4	第 III 相試験 (6603/1031)	17
1.5.3.2.5	臨床データパッケージ	18
1.5.4	ベネフィットとリスクに関する結論	18
1.5.5	参考文献	18

表

表 1.5.2.3-1.	腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会提唱の診断基準	7
表 1.5.2.4.3-1.	既存の手術療法とキモパパインによる化学的髄核融解術の比較	9
表 1.5.3-1.	開発の経緯図	11
表 1.5.3.2-1.	実施した臨床試験及び実施中の臨床試験の一覧	15

図 1.5.2.1-1. 腰椎椎間板ヘルニアの形態分類（Macnab らによる分類）	6
図 1.5.3-1. 予想されるコンドリアーゼ投与による髄核プロテオグリカン分解作用	12

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CTD	Common technical document	国際共通化資料
DPC	Diagnosis procedure combination	診断群分類
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GAG	Glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IND	Investigational New Drug	—
L4/L5	Intervertebral disc between the fourth and fifth lumbar vertebrae	第 4 腰椎と第 5 腰椎間の椎間板
L5/S1	Intervertebral disc between the fifth lumbar vertebra and the first sacral bone	第 5 腰椎と第 1 仙骨間の椎間板
MED	Microendoscopic discectomy	内視鏡視下腰椎椎間板ヘルニア摘出術
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
■	■	■
QOL ^{a)}	Quality of life	生活の質
SLR	Straight leg raising	下肢伸展挙上
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
U	Unit	単位

a) 本文中は略号のみを使用

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

コンドリアーゼ(開発コード:SI-6603、化学名:chondroitin-sulfate-ABC endolyase、分子量:約 110,000)は、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* より分離精製されたグリコサミノグリカン (GAG) 分解酵素である。コンドリアーゼは、プロテオグリカンの GAG 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に基質特異性を持ち、同じく GAG であるケラタン硫酸、ヘパリン及びヘパラン硫酸を分解しない。また、コンドリアーゼは、タンパク質分解酵素活性を持たない。コンドリアーゼは、その基質特異性に着目され、GAG の分解が疾患の治療に関与する医薬品として開発が進められてきた。コンドリアーゼを腰椎椎間板ヘルニア治療に用いる試みは、マイアミ大学の Dr. Brown により 1985 年に提唱された(米国特許 4696816 号)。今回、国内で実施した臨床試験において、腰椎椎間板ヘルニア患者におけるコンドリアーゼの有効性及び安全性が確認できたため、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2 腰椎椎間板ヘルニアの疾患特性

1.5.2.1 病態

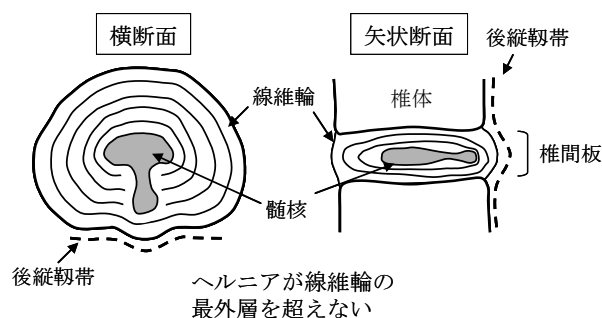
腰椎椎間板ヘルニアとは、脊柱管内に突出あるいは脱出した腰椎椎間板組織(ヘルニア)が馬尾・神経根を圧迫して下肢痛、腰痛、更には知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱といった下肢の神経症状を引き起こす病態をいう。臨床症状は、強い下肢痛が特徴であり、下肢痛及び下肢の神経症状はヘルニアに圧迫された神経の支配領域に発現する。椎間板は、プロテオグリカン及びコラーゲンを主成分とする髄核と、それを取り囲む線維輪で構成されている。ヘルニアは、主に椎間板内の髄核が線維輪の後方部を部分的あるいは完全に穿破することにより生じる。髄核の主な構成成分は、水、プロテオグリカン、コラーゲンである。プロテオグリカンは、いくつかのプロテオグリカン単位が、リンクプロテインを介してヒアルロン酸鎖に結合して構成されている。プロテオグリカン単位は、多くのグリコサミノグリカン鎖(コンドロイチン硫酸鎖、ケラタン硫酸鎖)がコアプロテインに結合して形成されている⁽¹⁾。髄核の線維輪穿破は、加齢に伴う椎間板の退行変性の過程で生じるが、重量物挙上やスポーツなどによる力学的負荷がきっかけとなることも少なくない。また、下肢痛及び腰痛の発現には、ヘルニアによる神経根の物理的な圧迫のみならず、炎症による影響なども考えられている。

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、以下の4つの型に分類される(図 1.5.2.1-1)^{(2) (3) (4)}。

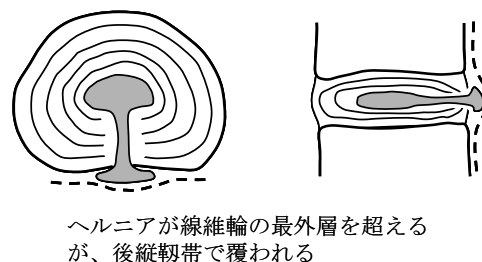
- ・ 膨隆・突出型 (protrusion) : 髄核が線維輪を穿破していない
- ・ 後縦靱帯下脱出型 (subligamentous extrusion) : 髄核が線維輪を超えて脱出しているが後縦靱帯を穿破していない
- ・ 経後縦靱帯脱出型 (transligamentous extrusion) : 髄核が後縦靱帯を穿破している
- ・ 遊離脱出型 (sequestration) : 脱出した髄核が母髄核から遊離している

更に、膨隆・突出型及び後縦靱帯下脱出型のヘルニアは、後縦靱帯により硬膜外腔から隔絶されていることから contained type に、また、経後縦靱帯脱出型及び遊離脱出型のヘルニアは硬膜外腔に露出していることから noncontained type に大別される⁽²⁾⁽³⁾。

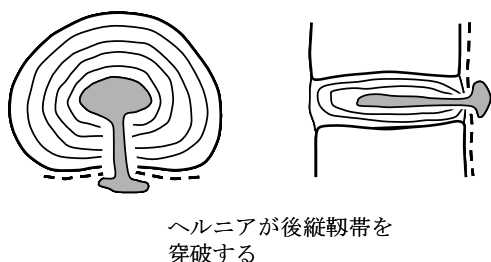
■膨隆・突出型
(protrusion)



■後縦靱帯下脱出型
(subligamentous extrusion)



■経後縦靱帯脱出型
(transligamentous extrusion)



■遊離脱出型
(sequestration)



図 1.5.2.1-1. 腰椎椎間板ヘルニアの形態分類 (Macnab らによる分類)

1.5.2.2 疫学

腰椎椎間板ヘルニアは、一般的な疾患であるが、本邦では包括的な疫学調査はほとんど行われていない。米国では人口の約1%が腰椎椎間板ヘルニアに罹患し、多くの患者は保存療法で症状が改善するが、一部の患者では保存療法が無効である⁽⁵⁾。保存療法が一定期間以上無効である場合に、手術療法が選択され、その頻度は2～5割という報告がある⁽⁶⁾。また、馬尾症候群など症状が重い場合にも手術療法が選択される。米国ミネソタ州における1950～1979年の30年間の調査で、初回手術を行った腰椎椎間板ヘルニア患者の頻度は年間、人口10万人当たり46.3人であったと報告されている⁽⁷⁾。

また、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン⁽⁶⁾では、腰椎椎間板ヘルニア患者の男女比、年齢分布及び発生高位に関して、手術症例を解析した大規模な調査をまとめ、男女比は2～3:1、好発年齢は勤労年代である20～40歳代、好発高位は第4腰椎と第5腰椎間の椎間板(L4/L5)、第5腰椎と第1仙骨間の椎間板(L5/S1)であるとしている。

1.5.2.3 診断

腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン⁽⁶⁾では、以下の診断基準を提唱している（表 1.5.2.3-1）。ただし、単独で腰椎椎間板ヘルニアの診断が可能な検査手技・方法は存在せず、診断に際しては総合的な判断が必要とされる。また、腰痛を伴わない腰椎椎間板ヘルニアの存在や無症候性のヘルニアの存在も指摘されており、統一された診断基準は確立されていない。

表 1.5.2.3-1. 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会提唱の診断基準

1. 下肢痛、腰痛を有する（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. 下肢伸展挙上テスト（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. 核磁気共鳴画像（MRI）など画像所見で椎間板の突出がみられ、脊柱管狭窄を合併していない。
5. 症状と画像所見とが一致する。

1.5.2.4 治療の現状

腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法と手術療法の二つに大別される^{(8) (9)}。しかし、1980 年代には欧米において、タンパク質分解酵素であるキモパペインによる化学的髄核融解術が、保存療法と手術療法の中間に位置する治療法と位置付けられ、広く行われた^{(10) (11)}。

1.5.2.4.1 保存療法

腰椎椎間板ヘルニアは、時間経過と共に症状が軽減することが多く、患者の多くは保存療法で 3 箇月以内に軽快する。そのため、治療の原則は保存療法であり、保存療法を継続しながら症状の軽減を待つ^{(8) (9)}。

保存療法には、安静、コルセット、牽引などの理学療法、薬物療法（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、神経障害性疼痛治療薬、オピオイド鎮痛薬、ステロイド薬、筋弛緩薬、抗うつ薬など）及びブロック療法などがある。ブロック療法には、硬膜外ブロックや神経根ブロックがあり、局所麻酔薬やステロイド薬を神経近傍あるいは直接神経に注入することにより痛みを抑える治療法で、激しい疼痛を有する患者に行われている⁽⁸⁾。

1.5.2.4.2 手術療法

治療の原則は、保存療法であるが、1～3 箇月保存療法を行っても症状が持続する場合、早期社会復帰を望むなどの患者の個人的・社会的背景を考慮して、手術が選択される場合がある（相対適応）。また、以下の場合、手術療法が絶対適応とされている^{(8) (9)}。

- ・ 馬尾障害（膀胱直腸障害など）が認められる
- ・ 急激に進行する運動麻痺が認められる
- ・ 強度な耐え難い疼痛が持続している

腰椎椎間板ヘルニア手術では、背中側から皮膚を切開し、脊椎の一部を開き、馬尾・神経根を圧迫しているヘルニアを摘出する。現在広く行われている腰椎椎間板ヘルニア手術は、直視下手術（Love 法）又は内視鏡下腰椎椎間板摘出術（MED 法）である⁽¹²⁾。Love 法は、背部を 6 cm 程度切開し、黄色靱帯や椎弓の一部を切除して、直視下で神経根を圧迫しているヘルニアを摘出する^{(13) (14) (15)}。MED 法は、背部を 2 cm 程度切開し、外筒管を通じて内視鏡を挿入して、内視鏡の映像を画像モニターで確認しながらヘルニアを摘出する^{(15) (16)}。MED 法は、Love 法より低侵襲な術式とされているが、高度の技術と経験を必要とする^{(15) (17)}。両術式において臨床症状の改善率、術後合併症、再発率などの術後成績に差はないとされている^{(6) (18)}。

Love 法、MED 法などのヘルニア摘出術は、神経根を圧迫しているヘルニアそのものを摘出するため、多くの患者で術後早期より症状の軽快・消失が期待できる⁽³⁾。しかし、ヘルニア摘出術は、全身麻酔が必要であり、皮膚切開や筋肉剥離による侵襲を伴う。更に、術後は疼痛緩和や創処置のため 1~2 週間の入院が必要となる。また、頻度は高くないものの、硬膜損傷や術後血腫などの重篤な合併症が発現するリスクがある⁽¹⁹⁾。このように、ヘルニア摘出術を受ける患者の身体的・精神的負担は決して少なくない。更に、線維輪を切開するため、残存する髄核による術後再発のリスクがあり⁽²⁰⁾⁽²¹⁾、術後再発時の再手術は、初回手術による組織の癒着や瘢痕などのため難易度が高くなるなどの問題点も指摘されている。

1.5.2.4.3 化学的髄核融解術

1980 年代、欧米では、タンパク質分解酵素であるキモパパインによる化学的髄核融解術が、保存療法と手術療法の中間に位置する治療法と位置付けられ、広く行われた^{(10) (11)}。化学的髄核融解術とは、ヘルニア病変高位の椎間板内（髄核内）に、髄核の構成成分を分解する酵素を注入して髄核を融解し、椎間板内圧を低下させ、ヘルニアによる神経根への圧迫を軽減することにより、下肢痛、腰痛といった腰椎椎間板ヘルニアの症状を改善させる治療法である。

キモパパインは、髄核のプロテオグリカンのコアプロテイン及びリンクプロテイン分解作用を有しており^{(2) (10) (22)}、化学的髄核融解術用薬剤として 1982 年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration（FDA））に認可された。しかし、キモパパインは、異種タンパク質であることに起因するアナフィラキシーの発現、タンパク質分解酵素であることに起因する下肢麻痺などの重篤な神経障害の発現により⁽²³⁾、現在は販売が中止されている。本邦では 1987 年に第 III 相臨床試験が実施されたが⁽²⁴⁾、開発は中止されている。

腰椎椎間板ヘルニア手術に関する 1999 年の Cochrane レビューの論文は、キモパパインによる化学的髄核融解術を保存療法と手術療法の中間に位置する治療法と見なしている⁽¹¹⁾。また、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインは、Cochrane レビューなどを基に、術式による治療成績を比較し、キモ

パパインによる化学的髄核融解術は通常のヘルニア摘出術よりも劣るが、経皮的髄核摘出術より優っていると報告している⁽⁶⁾。なお、前述のヘルニア分類を提唱した Macnab らは、ヘルニアの一部が髄核から分離しているため化学的髄核融解術の効果が期待できない遊離脱出型ヘルニアの患者を除外するなど、患者選択を適切に行うことにより、化学的髄核融解術の治療成績は、手術療法のそれに近いものになると指摘している⁽²⁾。腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインも、化学的髄核融解術は適応を厳密にすることにより、通常のヘルニア摘出術と同等の治療成績を示す可能性があるとの指摘している⁽⁶⁾。

既存の主な手術療法とキモパパインによる化学的髄核融解術について、表 1.5.2.4.3-1 にまとめた。

表 1.5.2.4.3-1. 既存の手術療法とキモパパインによる化学的髄核融解術の比較

		直視下手術 (Love 法)	内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術 (MED 法)	化学的髄核融解術 (キモパパイン)
侵襲性	皮膚切開	6 cm ^{(13) (14) (15)}	2 cm ⁽¹⁵⁾	なし
	手術時間	56.1 分 ⁽¹⁶⁾	78.3 分 ⁽¹⁶⁾	通常数分
	術中出血	10～50 mg ⁽¹⁴⁾	少量 ⁽¹⁵⁾	なし
	入院期間	1～3 週間 ^{(13) (15)}	5～7 日間 ⁽¹⁵⁾	なし (外来治療が可能)
	麻酔	全身麻酔	全身麻酔	なし 若しくは 局所麻酔
治療成績	就労までの回復時間	72 日 ⁽¹⁷⁾	18.6 日 ⁽¹⁷⁾	なし
	再発率	10 % ⁽¹⁷⁾	8% (早期再発が多い) ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾	12% (治療から 1 年) 32% (治療から 10 年) ⁽²⁵⁾
安全性	合併症 ^{a)}	術後感染	硬膜損傷、術後感染	アナフィラキシー、神経学的合併症、腰痛 ⁽²³⁾
その他	手技習熟度	中等度	高度 ^{(15) (16)}	椎間板造影手技と同程度
	診断群分類 (DPC)	34,716 点	23,150 点	なし
	保険点数 ^{b)}			

a) キモパパインによる化学的髄核融解術においては、市販後臨床試験における有害事象を記載

b) 診断群分類別点数より後方ヘルニア摘出術は、DPC: 070350xx97xxxx、内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術は DPC: 070350xx01xxxx をそれぞれ用い、第 II 期 (平均在院日数) で算出した

1.5.2.5 本剤の臨床的な位置付け

腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法が原則であるが、保存療法で改善が得られない患者は、更に保存療法を継続しながら症状の軽減を待つか、手術療法を選択する以外に治療選択肢がない。また、保存療法と手術療法の間位置する治療法と見なされている化学的髄核融解術に用いる薬剤として、キモパパイン以外に承認された薬剤はない。そのため、現在、化学的髄核融解術は、腰椎椎間板ヘルニアに対する治療選択肢となっていない。しかし、以下の理由より、化学的髄核融解術は医療ニーズがあり、化学的髄核融解術に用いるより安全な薬剤の開発が、医療現場より求められている⁽²⁶⁾。

- ・ 既存の保存療法が無効な患者に対し、早期に疼痛の消失あるいは軽減が期待できる

- ・ 患者選択を適切に行うことにより、ヘルニア摘出術と同程度の治療成績が期待できる⁽²⁾
- ・ X線透視下での椎間板内投与であり、専門医にとっては難易度の高い手技ではない
- ・ 皮膚切開や筋肉剥離を必要とするヘルニア摘出術に比べ、患者への侵襲が少ないため、全身麻酔は必要なく、日帰り治療も可能である
- ・ 皮膚切開や筋肉剥離を必要とするヘルニア摘出術に比べ、下肢知覚鈍麻及び排尿排便障害、硬膜損傷による髄液漏及びこれに引き続き生じる髄膜炎、術中操作や術後の血腫形成による神経麻痺、下肢痛などの重篤な合併症の発生リスクが低いと考えられる
- ・ 線維輪の切開を行うヘルニア摘出術に比べ、線維輪が温存される

コンドリアーゼは、一定期間の保存療法が無効な contained type の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした臨床試験において、後縦靱帯下脱出型でヘルニア摘出術と同程度の優れた下肢痛改善効果を示し、身体的な機能障害及び QOL の改善を示した。臨床的に大きな問題となる事象は認められず、忍容性に問題はないと考えられた。よって、コンドリアーゼによる化学的髄核融解術は、腰椎椎間板ヘルニアに対し、保存療法と手術療法の中間に位置する新たな治療選択肢になるものと考えられた。また、本剤を使用した化学的髄核融解術は、ヘルニア摘出術に比べ手技が簡便かつ低侵襲であることから、患者の身体的及び精神的負担の軽減だけでなく、労働機会損失の解消などの患者負担の軽減に貢献できるものと考えられた。

1.5.3 開発の経緯

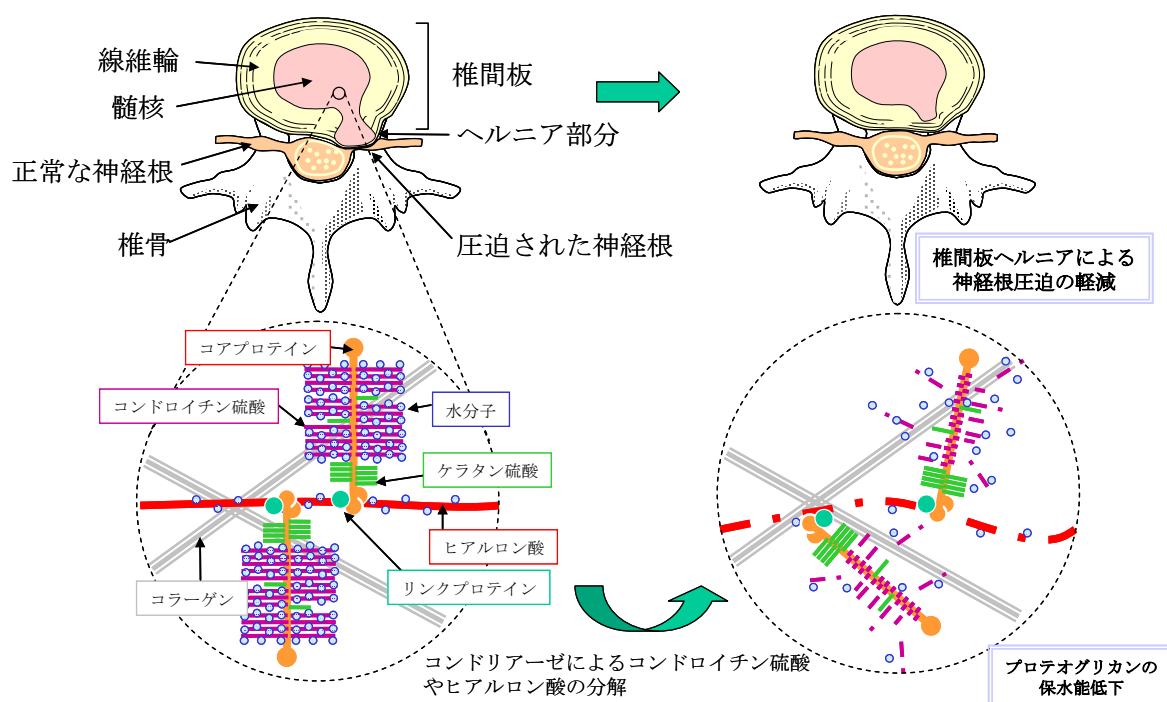
コンドリアーゼを化学的髄核融解術に用いる試みは、マイアミ大学の Dr. Brown より 1985 年に特許出願された（米国特許第 4696816 号）。コンドリアーゼを腰椎椎間板ヘルニア患者の椎間板内に投与（ヘルニア病変高位の椎間板の髄核内に投与）すると、髄核中にあるプロテオグリカンの GAG を分解し、髄核の保水能を減弱させる。その結果として、椎間板内圧が低下し、ヘルニアによる脊髄神経根への圧迫が軽減することから、腰椎椎間板ヘルニア患者の下肢痛、腰痛などの症状が改善すると推測された（図 1.5.3-1）。また、コンドリアーゼは、タンパク質分解酵素活性を持たないことから、椎間板周囲の神経組織等への重大な傷害が発生する可能性は低いと推測された。

コンドリアーゼのセルバンクは、[] 年に生化学工業株式会社 東京研究所（現中央研究所）において、英国の []（[]）[]されている *Proteus vulgaris* []から樹立された。

生化学工業株式会社は、[] [] []、コンドリアーゼの腰椎椎間板ヘルニア治療に対する医薬品開発を開始した。[] 年以降、コンドリアーゼの品質試験及び非臨床試験を実施した。臨床試験は、[] 年からスウェーデンにおける欧州第 I/II 相試験（SKK0197）を開始し、国内においては [] 年から第 I/II 相試験（SKK6603J01）を開始した。コンドリアーゼの開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。

表 1.5.3-1. 開発の経緯図

試験項目		試験内容		
品質に関する試験	国内	原薬・製剤		
薬理試験	国内 外国	効力を裏付ける試験		
	国内	安全性薬理試験		
薬物動態試験	国内 外国	分析方法		
	外国	吸収・分布・代謝・排泄		
毒性試験	国内 外国	単回投与毒性試験		
	外国	反復投与毒性試験		
	外国	遺伝毒性試験		
	国内 外国	生殖発生毒性試験		
	国内 外国	局所刺激性試験		
	国内 外国	その他		
臨床試験	外国	第 I/II 相試験	SKK0197 非対照	
	国内	第 I/II 相試験	SKK6603J01 非対照	
	国内	ブリック試験	SKK6603J02 個体内比較法	
	外国	第 II 相試験	6603/1121 非対照	
	国内	第 II/III 相試験	6603/1021 プラセボ対照	
	国内	第 III 相試験	6603/1031 プラセボ対照	
	外国	第 III 相試験	6603/1131 プラセボ対照	
	外国	第 III 相試験	6603/1132 非対照	
	国内	長期予後調査	6603/10R02 長期安全性	



左下図：髄核中に存在するプロテオグリカンの模式図である。プロテオグリカンは、コンドロイチン硫酸等の多量の水分子を取り込む性質を有するグリコサミノグリカン豊富に含んでいる。このことから、髄核は椎体にかかる物理的負荷を吸収する、ショックアブソーバーとして機能している。

右下図：コンドリアーゼ投与後、髄核プロテオグリカン中のコンドロイチン硫酸やヒアルロン酸等が分解される。これに伴い、プロテオグリカンの有する高い保水能は減弱し、椎間板内圧が低下する。その結果、椎間板ヘルニアによる神経根の圧迫が軽減される。

図 1.5.3-1. 予想されるコンドリアーゼ投与による髄核プロテオグリカン分解作用

1.5.3.1 品質試験及び非臨床試験の経緯

1.5.3.1.1 品質試験

1.5.3.1.1.1 原薬及び製剤の開発の経緯

開発期間中、コンドリアーゼ原薬の製造方法は、不純物の低減及び製造設備の規制への対応を図るため、3回変更された。また、コンドリアーゼ製剤の製造方法は、低濃度製剤の製剤化及び委託製造先の変更のため、1回変更された。変更前後の原薬及び製剤は、いずれも同等／同質であると判断された。第III相試験（6603/1031）で使用したコンドリアーゼ原薬及びコンドリアーゼ製剤は、いずれも本申請の製造方法で製造された。

1.5.3.1.1.2 物理的・化学的及び薬剂的性質

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位は、コンドリアーゼ「生化学」、マクロゴール 4000、精製白糖、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素ナトリウム水和物を含む用時溶解型の凍結乾燥注射剤である。本剤の物理的・化学的性質及び実測値に基づき、規格及び試験方法を設定した。安定性試験の成績より、2～8℃で遮光保存した時、24 箇月安定であることが確認された。

1.5.3.1.2 非臨床試験

1.5.3.1.2.1 薬理試験

コンドリアーゼの有効性を検討するために、以下の各種薬理試験を実施した。

薬効に関する検討では、椎間板ヘルニア罹患イヌの椎間板内へコンドリアーゼを投与すると、姿勢反応や脊髄反射障害などのヘルニア症状が改善された。更に、コンドリアーゼを正常動物の椎間板内へ投与すると、薬効を示唆する指標である椎間板高の狭小化が認められた。

作用機序に関する検討では、コンドリアーゼの基質特異性試験でコンドリアーゼが GAG であるコンドロイチン硫酸に対し強い分解作用を示した。正常ウサギ髄核を用いた試験では、コンドリアーゼが髄核からコンドロイチン硫酸を遊出させ、保水能の指標である髄核膨潤率の抑制作用を示した。更に、正常ヒツジにコンドリアーゼを単回投与した試験では、髄核保水能低下に起因すると考えられる椎間板内圧の低下作用が確認された。

安全性薬理試験では、コンドリアーゼの中樞神経系、呼吸器系、心血管系に対する影響は認められなかった。

以上のことから、コンドリアーゼの椎間板内投与は、臨床においても同様の作用機序で、椎間板ヘルニア患者の下肢痛、腰痛など症状を改善することが期待される安全性の高い薬剤であると考えられた。

なお、■年■月■日（■年■月■日 医薬品■相談 ■）及び■年■月■日（■年■月■日 医薬品■相談 ■）に実施した対面助言における独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（医薬品機構）からの助言を踏まえ、申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第 43 条）に則り再実施した試験を評価資料とし、以前の試験関連資料は参考資料として本 CTD 第 4 部に添付した。

1.5.3.1.2.2 薬物動態試験

コンドリアーゼの薬物動態試験は、主として放射性ヨウ素標識体 (^{125}I -コンドリアーゼ) を用いて、薬理試験及び毒性試験で用いた動物種であるイヌ、ラット及びカニクイザルにおける単回投与時及び反復投与時の薬物動態を検討した。

イヌの ^{125}I -コンドリアーゼ単回椎間板内投与試験において、投与椎間板中には投与後 14 日でも酵素活性と放射能の残存が認められたことから、コンドリアーゼは椎間板内において酵素活性を維持しながら長時間残存することが明らかとなった。椎間板内投与後の甲状腺を除く主要組織中の放射能は、いずれも投与量の 0.1% 以下とわずかであり、コンドリアーゼは投与椎間板中から緩やかに全身に移行すると推察された。また、コンドリアーゼは、タンパク質であることから、一般的なバイオ医薬品と同様、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解され⁽²⁷⁾、排泄されることが考えられた。

1.5.3.1.2.3 毒性試験

コンドリアーゼの安全性評価は、臨床適応経路を考慮し、通常の全身毒性に加えて、椎間板及び椎体に対する組織障害性を検討した。

コンドリアーゼは、単回椎間板内投与により、標的部位である髄核及び線維輪に加え、椎間板に隣接する椎体の一部にまで組織障害性が及ぶ可能性が示された。しかしながら、ヒトと椎間板構造が類似しているカニクイザルにおいて、その障害の程度は椎体の基本構造や全身機能に影響を及ぼすものではなく、時間の経過とともに一部の変化は回復性を示し、障害は沈静化することが確認されたことから、ヒトにおいて重篤な組織変化は誘発されないものと考えられた。また、コンドリアーゼの全身毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性は、認められなかった。コンドリアーゼの抗原性については、ヒトにおいて感作性を示す可能性は否定できないが、臨床用法・用量が椎間板内への微量の単回投与であることや薬物動態試験の成績を踏まえ、アレルギー症状発現の可能性は低いと考えられた。

以上のことから、コンドリアーゼのヒトにおける安全性について、懸念すべき問題はないと考えられた。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

国内においては、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とする第 I/II 相試験（SKK6603J01）、健康成人を対象とするブリックテスト試験（SKK6603J02）、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とする第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）を実施した。海外においては、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とする欧州第 I/II 相試験（SKK0197）（参考資料）及び米国第 II 相試験（6603/1121）（参考資料）を実施した。なお、現在、米国第 III 相試験（6603/1131）及び欧米第 III 相試験（6603/1132）を実施中である。

国内及び海外において実施した臨床試験（6 試験）、現在実施中の臨床試験（2 試験）及び臨床研究として実施した長期予後調査（2 試験）の一覧を表 1.5.3.2-1 に示した。このうち、国内で実施した臨床試験の経緯及び概略を以下に示す。

試験名 (治験実施計画書番号)	実施国/ 施設数/ 実施期間	試験の 目的	試験 デザイン	対象	用法/ 用量	観察 期間	目標例数/ 登録例数	試験の 進捗状況/ 資料番号
第 I/II 相試験 (SKK6603J01)	日本 1 施設 ～ 年 月 ～ 年 月	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)} U/mL	12 週	24 例/ 18 例	完了 5.3.3.2-1 評価資料
第 II/III 相試験 (6603/1021)	日本 38 施設 2008 年 2 月 ～2010 年 8 月	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 U/mL	52 週	184 例/ 195 例	完了 5.3.5.1-1 評価資料
第 III 相試験 (6603/1031)	日本 35 施設 2012 年 3 月 ～2014 年 2 月	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 U/mL	52 週 ^{b)}	160 例/ 166 例	完了 5.3.5.1-2 評価資料
米国 第 II 相試験 (6603/1121)	米国 12 施設 2008 年 9 月 ～2012 年 7 月	安全性 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、2.0 U/mL	52 週	18 例/ 18 例	完了 5.3.5.4-1 参考資料
米国 第 III 相試験 (6603/1131)	米国 40 施設 2013 年 10 月 ～	有効性 安全性 忍容性	Sham 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 コンドリアーゼ 1.25 U/mL ^{c)}	104 週 ^{d)}	360 例/ —	実施中
欧米 第 III 相試験 (6603/1132)	米国、ドイツ、 スペイン、 ルーマニア 80 施設 2015 年 4 月～	安全性	非対照 非盲検	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 1.25 U/mL ^{c)}	26 週	1000 例/ —	実施中
欧州 第 I/II 相試験 (SKK0197)	スウェーデン 1 施設 ～ 年 月 ～ 年 月	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 ^{a)} 、5 ^{a)} 、 20 ^{a)} U/mL	24 週	22 例/ 4 例	完了 5.3.5.4-2 参考資料
ブリックテスト 試験 (SKK6603J02)	日本 1 施設 ～ 年 月 ～ 年 月	安全性	個体内 比較法 非盲検	健康成人	皮内単回ブリック 生理食塩液 コンドリアーゼ 5、10、20、40、 80 U/mL	7 日	20 例/ 20 例	完了 5.3.5.4-3 参考資料
長期予後調査 ^{e)}	日本 1 施設 ～ 年 月 ～ 年 月	安全性	長期安全性	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	—	78 箇 月	18 例/ 10 例	完了 5.3.5.4-4 参考文献
長期予後調査 ^{f)} (6603/10R02)	日本 44 施設 ～ 年 月 ～ 年 月	安全性	長期安全性	腰椎椎間板 ヘルニア 患者	—	18～81 箇月	356 例/ 231 例	完了 5.3.5.4-5 参考資料

f) 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

1.5.3.2.1 第Ⅰ/Ⅱ相試験 (SKK6603J01)

コンドリアーゼの最初の臨床試験として、■■■■ 年 ■■ 月よりスウェーデンで欧州第 I/II 相試験を実施した。コンドリアーゼ 0.5 U (0.25 U/mL を最大 2.0 mL 投与) の忍容性を確認後、2.5 U 群 (1.25 U/mL を最大 2.0 mL 投与) に移行する予定であったが、治験実施医師の異動により本施設での試験継続が不可能となった。そのため 0.5 U 群にて当該臨床試験を終了し、国内で改めて臨床試験を実施することとした。

国内での臨床試験の実施に先立ち、 年 月 日（ 年 月 日 相談 ）に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との対面助言を実施した。機構からの助言を踏まえ、本試験は腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした第 I/II 相試験とし、コンドリナーゼの安全性及び忍容性を検討することを主目的に、非対照非盲検で実施した。開始用量は、0.5 U/disc、投与容量は 1.0 mL、投与後の観察期間は 12 週間とした。1 用量 6 例で 3 用量（0.5 U、2.5 U、10 U の順に漸増、計 18 例）を検討した結果、0.5 U 及び 2.5 U は忍容性に問題なく、10 U では忍容性に問題があると考えられた。また、2.5 U での有効性が示唆された。

1.5.3.2.2 プリックテスト試験 (SKK6603J02) (参考資料)

コンドリアーゼは、異種タンパク質であることから、第 I/II 相試験においては、コンドリアーゼ投与前のスクリーニング検査で、コンドリアーゼに対する抗体検査を実施し、陰性の被験者を対象としていた。しかし、第 I/II 相試験の 0.5 U 群の 1 例に、コンドリアーゼとの因果関係が否定できない発疹、そう痒症、水疱、皮膚熱感の発現が認められた。重症度は、いずれも中等度であったが、入院期間の延長を要したため、重篤な有害事象とされた。そこで、プリックテストをスクリーニング検査項目に追加するため、0.5 U 群の評価終了後に第 I/II 相試験を一時中断し、プリックテスト試験を実施することとした。対象は、健康成人 20 例とし、プリックテストに用いる薬液 5 U/mL、10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL 及び 80 U/mL を皮内に単回プリック後の皮膚刺激性及び安全性を評価した。

本試験の結果、プリックテストに用いる薬液は皮膚刺激性を有せず、コンドリアーゼのプリックテストは安全に実施できることが確認された。そこで、第 I/II 相試験のスクリーニング検査項目にプリックテストを追加し、2.5 U 群より第 I/II 相試験を再開した。

1.5.3.2.3 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (6603/1021)

第 I/II 相試験終了後、[] [] [] を計画し、[] 及び [] について、[] 年 [] 月 [] 日（[] 年 [] 月 [] 日 医薬品 [] [] 相談 []）に対面助言を実施した。医薬品機構からの助言を踏まえ、[] [] 治験実施計画書を作成し、[] []、[] 年 [] 月に [] [] [] を行った。[] [] []

。そのため、
、国内では事前面談（ 年 月 日及び 月

日)における医薬品機構からの助言を踏まえ、プラセボに対するコンドリアーゼの優越性の検証、及びコンドリアーゼの推奨用量設定を目的とした第 II/III 相試験を実施することとした。試験デザインは、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、群間比較、二重盲検法とし、検討用量は、第 I/II 相試験で有効性が示唆された 2.5 U、及び 1.25 U、5 U の 3 用量とした。

本試験の結果、主要評価項目である治験薬投与後 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において、コンドリアーゼ投与群はいずれの用量もプラセボ群より大きな VAS の低下を認め、1.25 U 群及び 5 U 群はプラセボ群に対し有意な下肢痛改善効果を示した。

安全性においては、副作用の発現率に用量反応性が認められたが、コンドリアーゼとの因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現は認められず、臨床的に大きな問題となる有害事象の発現が認められなかった。

以上より、1.25 U 群及び 5 U 群は、プラセボ群に対し有意な下肢痛改善効果を示したこと、及び副作用の発現率に用量反応性が認められたことから、コンドリナーゼの推奨用量は 1.25 U であると考えた。

[illegible]

1.5.3.2.4 第Ⅲ相試験 (6603/1031)

第Ⅱ/Ⅲ相試験の成績、及び[]年[]月[]日（[]年[]月[]日 医薬品[]相談 []）に実施した対面助言での助言を踏まえ、第Ⅲ相試験では、コンドリアーゼ 1.25 U とプラセボの 2 群を設定し、主要評価項目を投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）とした。また、観察期間は投与後 52 週間とし、[][]

[]を計画した。[][]

[]を計画した。[][]及び[]について、[]年[]月[]日（[]年[]月[]日 医薬品[]相談 []）に対面助言を実施した。医薬品機構からの助言を踏まえ計画、実施した第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目において、本剤はプラセボに対し有意な改善効果を示した。また、本剤は、プラセボに対し有意なヘルニア縮小効果を示した。安全性においては、本剤の副作用発現率がプラセボに対し有意に高かったが、臨床的に大きな問題となる事象はなかった。

以上の臨床試験成績より、主要評価項目について、コンドリアーゼ 1.25 U のプラセボに対する優越性が検証され、良好な忍容性が確認されたことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.3.2.5 臨床データパッケージ

■■■年■■月■■日（■■■年■■月■■日 医薬品■■■相談 ■■■）に実施した対面助言における医薬品機構の助言を踏まえ、表 1.5.3.2-1 に示した 10 試験のうち、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に国内で実施した第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験の 2 試験をコンドリアーゼの薬物動態の評価資料とし、第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験の 3 試験をコンドリアーゼの有効性及び安全性の評価資料とした。

1.5.4 ベネフィットとリスクに関する結論

コンドリアーゼは、一定期間の保存療法が無効な contained type の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした臨床試験において、後縦靱帯下脱出型でヘルニア摘出術と同程度の優れた下肢痛改善効果を示し、身体的な機能障害及び QOL の改善を示した。また、ヘルニア摘出術に比べ手技が簡便かつ低侵襲であることから、患者の身体的及び精神的負担の軽減だけでなく、労働機会損失の解消などの患者負担の軽減に貢献できるものと考えられた。

これまでに実施した臨床試験において、過敏症、腰痛、椎間板高の低下及び Modic 分類の変化等の発現が認められたが、臨床的に大きな問題となる事象は認められず、忍容性に問題はないと考えられた。また、重篤な過敏症の発現、腰椎不安定性が疑われる患者及び成長期の患者への投与のリスクについては添付文書（案）にて適切に注意喚起することにより最小化することが可能と考える。

腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法が原則であるが、一定期間の保存療法で改善が得られない患者は、保存療法の更なる継続又は手術療法を選択する以外に治療選択肢がない。コンドリアーゼ 1.25 U による化学的髄核融解術は、後縦靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニアに対し保存療法と手術療法の間位置する新たな治療選択肢になるものと考えられる。

1.5.5 参考文献

- (1) 四宮 謙一 訳. 椎体間関節と椎間板. 腰椎の臨床解剖. 東京: 株式会社医学書院; 1989:10-22.
- (2) McCulloch JA, Transfeldt EE 著, 鈴木 信治 監訳. Macnab 腰痛. 原著第 3 版. 医歯薬出版株式会社; 1999:190-206, 470-485.
- (3) Wong DA, Transfeldt E. Macnab's Backache. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:77-83, 254-262.
- (4) 永田 見生 編. 整形外科看護 腰痛 Q&A 腰椎椎間板ヘルニア・腰部脊柱管狭窄症. 大阪: 株式会社メディカ出版; 2001:8-13.
- (5) McCulloch JA. Focus issue on lumbar disc herniation: macro-and microdiscectomy. Spine. 1996;21:45S-56S.

- (6) 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 株式会社南江堂; 2011.
- (7) Bruske-Hohlfeld I, Merritt JL, Onofrio BM, Stonnington HH, Offord KP, Bergstralh EJ, et al. Incidence of lumbar disc surgery. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1950-1979. *Spine*. 1990;15:31-35.
- (8) 内田 淳正 監修. 中村 利孝, 松野 丈夫, 内田 淳正, 井樋 栄二, 馬場 久敏 編集. 標準整形外科学 第12版. 株式会社医学書院; 2014:566-572.
- (9) 土屋 弘行, 紺野 眞一, 田中 康仁, 田中 栄, 松田秀一 編集. 今日の整形外科治療指針 第7版. 東京: 株式会社医学書院; 2016:101-102, 668-675
- (10) 高橋 和久, 北原 宏. 椎間板内酵素注入法. *カレントセラピー*. 1991;9:81-87.
- (11) Gibson JNA, Grant IC, Waddell G. The Cochrane review of surgery for lumbar disc prolapse and degenerative lumbar spondylosis. *Spine*. 1999;24:1820-1832.
- (12) 町田 正文, 塩田 匡宣, 河野 仁, 福田 健太郎, 宝亀 登, 岩波 明生, ほか. 国立病院機構 50 施設の共同研究 腰椎椎間板ヘルニアの疫学調査. *臨整外*. 2009;44:337-342.
- (13) 越智 隆弘, 菊池 臣一, 編集. NEW MOOK 整形外科 腰椎椎間板ヘルニア. 東京: 金原出版株式会社; 1997:188-196.
- (14) 野原 裕. Love 手術. *臨整外*. 2007;42:197-201.
- (15) 里見 和彦, 宝亀 登, 河合 大, 市村 正一, 高橋 雅人, 相川 大介. 腰椎椎間板ヘルニアに対する経皮的レーザー椎間板減圧術. *臨整外*. 2007;42:203-207.
- (16) 松本 守雄, 千葉 一裕, 戸山 芳昭. 内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術 その適応、利点および問題点. *臨整外*. 2007;42:209-214.
- (17) 松本 守雄, 千葉 一裕, 石井 賢, 小川 祐人, 高石 官成, 中村 雅也, ほか. 内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術の短・中期成績. *臨整外*. 2004;39:1525-1530.
- (18) 山崎 昭義, 小林 信也, 森田 修, 木村 慎二. 腰椎椎間板ヘルニアに対する手術法—Love 法と MED 法との比較—. *日脊椎脊髄病会誌*. 2005;16:359.
- (19) 松本 守雄, 長谷川 徹, 伊藤 学, 相澤 俊峰, 紺野 慎一, 山縣 正庸, ほか. 脊椎内視鏡下手術の現状—2008 年 1 月～12 月 手術施行状況調査・インシデント報告集計結果—. *日整会誌*. 2009;83:1022-1027.
- (20) Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:102-108.
- (21) Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, Paragioudakis S. A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior anular defect. *Spine*. 2006;31:653-657.

- (22) 西山 秀木, 広瀬 彰, 高橋 和久, 高田 俊一, 村上 正純. Chymopapain による chemonucleolysis の基礎的研究 (第2報) 生化学的検討. 関東整災外会誌. 1985;16:61-66.
- (23) Agre K, Wilson RR, Brim M, McDermott DJ. Chymodiactin post-marketing surveillance, demographic and adverse experience data in 29,075 patients. Spine. 1984;9:479-485.
- (24) 井上 駿一, 黒川 高秀, 平林 洸, 守屋 秀繁, 北原 宏, 若野 紘一, ほか. 腰椎椎間板ヘルニアに対するキモパpain注入療法の臨床的研究. 臨整外. 1990;25:230-237.
- (25) Weinstein JN, Lehmann TR, Hejna W, McNeill T, Spratt K. Chemonucleolysis versus open discectomy. A ten-year follow-up study. Clin Orthop Relat Res. 1986;206:50-55.
- (26) 池上 健, 田中 昭臣, 中村 雅也, 戸山 芳昭. コンドロイチナーゼ ABC (C-ABC) -椎間板ヘルニア、脊髄損傷治療への応用. 臨整外. 2007;42:124-128.
- (27) 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. 薬食審査発0323 第1号

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

生化学工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

コンドリアーゼは米国においての臨床試験が実施されているが、平成30年1月現在においてコンドリアーゼの承認を取得している国はない。

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

1.7 同種同効品一覧表

生化学工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

現在のところ「ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位」と同じ作用機序を有する薬剤は市販されていない。

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位
コンドリアーゼ

1.8 添付文書（案）

生化学工業株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）設定根拠.....	3
1.8.1.1 効能・効果（案）	3
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	6
1.8.1.4 用法・用量（案）	7
1.8.1.5 用法・用量（案）の設定根拠.....	8
1.8.1.6 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	10
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12
添付文書（案）	17

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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。〕

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

非臨床薬理試験の結果から、コンドリアーゼは、椎間板内の髄核の構成成分であるコンドロイチン硫酸などのGAGを選択的に分解し、髄核の高い保水能を減弱させて椎間板内圧を低下させ、椎間板ヘルニア罹患イヌの臨床症状を改善することが示された。以上より、コンドリアーゼの椎間板内投与によりヘルニアが退縮し、ヘルニアによる脊髄神経根への圧迫を軽減することで椎間板ヘルニアの臨床症状を改善することが示唆された。

臨床試験においては、腰椎椎間板ヘルニアと診断された患者を対象とした。腰椎椎間板ヘルニアの診断は、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインの診断基準に基づいて、一側下肢に坐骨神経痛（下肢痛）があり、SLRテストが陽性で（L4/L5あるいはL5/S1椎間板ヘルニアが強く疑われる）、MRIでL4/L5あるいはL5/S1椎間板の突出が見られ、MRI上のヘルニアの位置（L5神経根あるいはS1神経根を障害）と臨床症状が一致した患者とした。なお、コンドリアーゼを椎間板の髄核内に投与したとき、コンドリアーゼが到達しにくい場所にヘルニア片があると考えられる経後縦靱帯脱出型ある

いはヘルニア片が既に髄核から遊離している遊離脱出型は対象から除外した。また、腰椎椎間板ヘルニア患者の大部分は保存療法で症状が改善し、「発症当初に著しい疼痛が認められていても、保存療法だけで支障なく生活できるようになることも多いので、治療の基本は保存治療になる」ことが腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインに示されているため、保存療法で効果が不十分であった患者を対象とした。これら患者を対象に、コンドリアーゼの単回投与後における有効性をプラセボ対照試験にて検討した結果、コンドリアーゼ 1.25 U のプラセボに対する有効性が示された。第 III 相試験において、主要評価項目である投与後 13 週における最悪時下肢痛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 U 群 -49.5 mm であり、コンドリアーゼ 1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p = 0.0011$)。最悪時下肢痛は、投与後 1 週より低下し、投与後 2 週よりプラセボ群に対して有意差が認められた。また、臨床意義のある変化と考えられる投与後 13 週の最悪時下肢痛がベースラインから 50%以上改善した症例の割合（奏効率）は、プラセボに比べて有意に高く 72.0%であった。また、ODI による身体的な機能評価、SF-36 を用いた身体的 QOL 評価、SLR テストによる神経学的検査において、コンドリアーゼ 1.25 U 群はプラセボ群に比較し有意な改善を示した。更に、画像を用いて評価したヘルニアの体積の変化量において、コンドリアーゼ 1.25 U 群は、プラセボ群に比較し有意な縮小作用を示し、コンドリアーゼによるヘルニアの退縮作用が客観的に示された。なお、プラセボ対照試験を統合した部分集団の検討の結果、ヘルニアタイプ間で最悪時下肢痛のベースラインからの変化量に差が認められ、後縦靱帯下脱出型において改善が大きかった。

表 1.8.1.2-1. 有効性主要評価項目の結果

試験	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における 最悪時下肢痛の変化量 (mm) ^{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
第 II/III 相試験 ^{c)}	プラセボ	47	-31.7 ± 4.3		
	コンドリアーゼ 1.25 U	48	-46.7 ± 3.9	$-14.9 [-28.4, -1.4]$	$p=0.0261$
	コンドリアーゼ 2.5 U	49	-41.1 ± 4.2	$-9.3 [-22.7, 4.0]$	$p=0.2337$
	コンドリアーゼ 5 U	49	-47.6 ± 4.0	$-15.9 [-29.0, -2.7]$	$p=0.0132$
第 III 相試験 ^{d)}	プラセボ	81	-34.3 ± 3.3	-	-
	コンドリアーゼ 1.25 U	82	-49.5 ± 3.3	$-15.2 [-24.2, -6.2]$	0.0011

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

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

c) 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）

d) 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

表 1.8.1.2-2. 有効性主要評価項目の部分集団解析結果

		投与後 13 週における最悪時下肢痛 (mm) ^{a,b)}							
		プラセボ		コンドリアーゼ 1.25 U		コンドリアーゼ 2.5 U		コンドリアーゼ 5 U	
		N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量
年齢	20～29 歳	37	-25.7 ± 28.6	17	-39.9 ± 27.5	11	-46.8 ± 18.8	13	-43.1 ± 24.3
	30～49 歳	69	-36.7 ± 32.0	84	-49.4 ± 28.4	31	-36.1 ± 30.7	29	-49.2 ± 25.5
	50 歳以上	22	-39.3 ± 28.3	29	-52.1 ± 25.5	7	-50.7 ± 25.8	7	-45.4 ± 28.7
性別	男性	79	-29.2 ± 29.0	88	-45.1 ± 29.1	33	-37.4 ± 29.0	34	-45.9 ± 24.9
	女性	49	-41.6 ± 32.0	42	-56.2 ± 23.0	16	-47.1 ± 25.5	15	-49.5 ± 26.7
BMI	25.0 未満	85	-30.6 ± 30.1	85	-49.3 ± 27.8	36	-37.7 ± 29.8	34	-45.5 ± 23.7
	25.0 以上	43	-40.6 ± 31.0	45	-47.6 ± 27.7	13	-48.7 ± 21.2	15	-50.4 ± 29.1
ヘルニアタイプ	膨隆・突出型	20	-38.9 ± 37.1	15	-32.3 ± 34.5	15	-29.6 ± 30.6	13	-39.5 ± 26.8
	後縦靱帯下脱出型	104	-32.7 ± 29.7	113	-51.5 ± 25.7	34	-45.4 ± 25.8	35	-49.9 ± 24.8
ヘルニア高位	L4/L5	64	-35.0 ± 33.0	71	-48.6 ± 28.3	23	-40.4 ± 30.8	27	-41.6 ± 25.6
	L5/S1	59	-31.2 ± 27.8	58	-48.5 ± 27.2	24	-39.4 ± 25.9	20	-53.0 ± 24.9
	L5/L6	5	-52.5 ± 31.0	1	-72.0	2	-56.2 ± 28.8	2	-60.1 ± 2.2
職業	重労働	78	-36.6 ± 30.4	76	-49.4 ± 28.1	32	-38.0 ± 29.3	37	-46.0 ± 25.2
	軽労働	50	-29.8 ± 30.9	54	-47.8 ± 27.3	17	-45.5 ± 25.5	12	-50.2 ± 26.1
喫煙歴	喫煙せず	62	-27.8 ± 28.0	54	-45.0 ± 27.7	19	-36.0 ± 31.0	23	-39.6 ± 31.4
	過去に喫煙していた	19	-37.0 ± 31.1	38	-44.9 ± 29.2	4	-63.3 ± 18.9	7	-51.7 ± 17.2
	現在喫煙している	47	-40.8 ± 32.8	38	-57.8 ± 24.5	26	-40.4 ± 25.9	19	-54.3 ± 16.1
下肢痛持続期間	180 日未満	80	-35.3 ± 31.4	81	-51.9 ± 25.2	27	-50.7 ± 20.0	39	-49.2 ± 26.1
	180 日以上	48	-31.8 ± 29.6	49	-43.5 ± 30.8	22	-28.1 ± 31.7	10	-38.5 ± 20.7
ベースラインの 最悪時下肢痛	70 mm 未満	49	-30.3 ± 26.4	58	-44.1 ± 21.0	31	-36.7 ± 24.7	25	-47.4 ± 16.6
	70 mm 以上	79	-36.2 ± 33.0	72	-52.4 ± 31.7	18	-47.3 ± 32.6	24	-46.7 ± 32.3

平均値 ± 標準偏差

- a) 投与後 13 週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法（Last observation carried forward）にて補完
- b) 被験者が就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛（Visual Analogue Scale : VAS（0 mm（痛みなし）～100 mm（これまでに感じた最大の痛み）））の連続 7 日間の平均値

表 1.8.1.2-3. 有効性副次評価項目の結果

評価項目	投与群	症例数 ^{a)}	投与後 13 週における変化量 ^{b)}		
			調整済平均値 ± 標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
ODI	プラセボ	81	-13.4 ± 1.9	-	-
	コンドリアーゼ 1.25 U	82	-18.9 ± 1.9	-5.6 [-10.7, -0.4]	0.0355
SF-36 身体的健康度	プラセボ	81	13.3 ± 1.6	-	-
	コンドリアーゼ 1.25 U	82	18.8 ± 1.6	5.5 [1.1, 10.0]	0.0139
ヘルニアの体積 (mm ³)	プラセボ	81	-190.7 ± 23.4	-	-
	コンドリアーゼ 1.25 U	82	-289.1 ± 23.1	-98.3 [-162.3, -34.4]	0.0028

ODI : Oswestry Disability Index、SF-36 : MOS 36-item short form survey instrument

- a) 投与後 13 週時の値が得られていない症例は、最終観察時点での測定値で代用する方法（Last observation carried forward）にて補完
- b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

以上、臨床試験成績から、コンドリアーゼ 1.25 U 単回椎間板内投与は、後縦靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア患者の主訴である下肢痛を早期に改善し、その他有効性評価項目として設定した身体的機能評価、身体的 QOL 評価、神経学的検査、及びヘルニア体積の画像評価において、有効性を示したことから、コンドリアーゼの効能・効果（案）を、「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」と設定した。

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

コンドリアーゼの投与を受ける腰椎椎間板ヘルニア患者の安全性確保の観点から、効能・効果に関連する使用上の注意（案）を 4 項目、設定した。

- (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。

腰椎椎間板ヘルニアの診断は、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインに従い、適切に診断のうえ、本剤の使用を判断することが重要である。また、第 II/III 相試験及び第 III 相試験の主要評価項目を対して実施した部分集団解析において、ヘルニアタイプが後縦靱帯下脱出型とされたヘルニアが比較的大きくヘルニアの突出が明確な患者では、ヘルニアが小さい患者に比べて、最悪時下肢痛の変化量が大きく、プラセボ群との差が認められた。また、類似の評価として、MRI によるヘルニアの神経根圧迫の明確さについても、ヘルニアの神経根圧迫が明確でない患者に比較して、明確な患者で最悪時下肢痛の変化量が大きく、画像評価におけるヘルニアの大きさ又は神経根圧迫の明確さは、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられた。本剤は、椎間板内の髄核を融解し、椎間板内圧及びヘルニアの内圧を低下させ、ヘルニアを縮小することで有効性が発揮されると考えられるため、ヘルニアが椎間板より突出し、神経根圧迫が明確な患者の方が、下肢痛等の臨床症状の改善効果が高い可能性が考えられることから、当該注意事項を設定した。

- (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。

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ない。本剤は、異種タンパク質製剤であることから、複数回投与によるアナフィラキシーを含む重篤な過敏症の発生リスクを上昇させる可能性も否定できないため、別の治療方法に切り替えを推奨した。なお、臨床試験でのアナフィラキシーの報告はない。

- (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。

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もある。また、変形性脊椎症及び脊柱管狭窄症は、いずれも主に加齢変性に伴う脊椎疾患であり、椎体のすべり、回旋変形、側弯、後弯等が生じることが知られている。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又は悪化するおそれがあるため、該当する患者に対しては本剤のリスクを考慮した治療が必要となる。

骨粗鬆症は、脊椎や大腿骨頸部骨折による運動機能に障害を呈する疾患であり、また、関節リウマチは、びらん性関節炎が慢性に進行し、全身の関節の破壊と変形をきたして、いずれも運動機能に障害を呈する疾患である。本剤が椎間板及び椎体等の周辺組織に対して一定の影響を及ぼすことから、これらの患者で組織学的な影響が強まる可能性は否定できないため、該当する患者に対しては本剤のリスクを考慮した治療が必要となる。

- (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。〕

20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。また、非臨床試験において、臨床投与量の12～494倍相当量を、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ない。これより、成長板が閉鎖していない成長期の患者への投与により、成長板へ影響を与え、腰椎不安定性を誘発する可能性がある。また、成長期の患者では、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る。

1.8.1.4 用法・用量（案）

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。〕

1.8.1.5 用法・用量（案）の設定根拠

国内で実施した第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、投与容量を 1.0 mL として、第 I/II 相試験では 0.5 U、2.5 U、10 U の 3 用量、第 II/III 相試験では 1.25 U、2.5 U、5 U の 3 用量、第 III 相試験では 1.25 U の検討を行った。投与は、椎間板内単回投与とした。

第 I/II 相試験は、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の安全性と忍容性を評価することを目的として実施した。その結果、10 U 群において 6 例中 2 例に脊椎 X 線異常（椎間の後方開大）が認められたため、忍容性を検討した結果、脊椎安定性の観点から忍容性に問題があると考えられた。また、2.5 U 群において有効性が示唆され、0.5 U 群においては 2.5 U 群に比べて有効性は低かったことから、臨床用量は 2.5 U 程度であると考えた。

第 II/III 相試験は、6 週間以上の保存療法において改善が見られない腰椎椎間板ヘルニア患者に対する、コンドリアーゼ単回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証し、推奨用量を設定する目的で実施した。その結果、主要評価項目である投与後 13 週における最悪時下肢痛のベースラインからの変化量は、プラセボ群－31.7 mm、1.25 U 群－46.7 mm、2.5 U 群－41.1 mm、5 U 群－47.6 mm であり、すべてのコンドリアーゼ群の下肢痛改善効果は同程度と考えられた。また、1.25 U 群及び 5 U 群ではプラセボ群と比較して有意差が認められ、下肢痛の改善効果が示された（1.25 U 群 $p = 0.0261$ 、5 U 群 $p = 0.0132$ ）。投与後 13 週における最悪時下肢痛のベースラインからの変化量について、Jonckheere-Terpstra の検定を用いて用量反応性を検討し、結果を表 1.8.1.5-1 に示した。その結果、有意な用量反応性は認められなかった。

第 II/III 相試験における主な有害事象の発現頻度を表 1.8.1.5-2 に示した。有害事象は、プラセボ群 74.5%（35/47 例）、1.25 U 群 77.6%（38/49 例）、2.5 U 群 83.7%（41/49 例）、5 U 群 85.7%（42/49 例）に認められた。そのうち副作用は、プラセボ群 14.9%（7/47 例）、1.25 U 群 46.9%（23/49 例）、2.5 U 群 44.9%（22/49 例）、5 U 群 61.2%（30/49 例）であり、有意な用量反応性が認められた（ $p < 0.0001$ ）。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、背部痛、脊椎 X 線異常、四肢痛であった。重篤な副作用の発現は認められず、重度の副作用は、2.5 U 群の 2 例（リンパ節炎及び好中球数減少が各 1 例）であったが、いずれも回復が確認された。

コンドリアーゼ群における脊椎画像関連の有害事象として、椎間板高の低下（30%以上）が 11.6%（17/147 例）、椎体の後方開大（5° 以上）が 10.2%（15/147 例）、軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類のタイプ変化）が 25.2%（37/147 例）に認められた。これらの事象はいずれも軽度で、画像変化に伴う下肢痛、腰痛の有害事象発現率の上昇は認められなかった。

第 II/III 相試験の結果から、コンドリアーゼ 3 用量群で投与後 13 週における下肢痛の変化量は同程度であり、コンドリアーゼ 1.25 U 群及び 5 U 群のプラセボ群に対する優越性が認められ、有意な下肢痛改善効果が示された。また、重篤な副作用などの臨床上問題となる有害事象は認められず、忍容性は良好であると考えられた。ただし、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 1.25 U と考えられた。

表 1.8.1.5-1. 第 II/III 試験の投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量及び用量反応性

	N	投与後 13 週 ^{a)}		
		変化量 ^{b,c)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	用量反応性 ^{d)}
プラセボ群	47	-31.7		p=0.1438
1.25 U 群	48	-46.7	p=0.0261	
2.5 U 群	49	-41.1	p=0.2337	
5 U 群	49	-47.6	p=0.0132	

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-13 より引用

a) 欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

b) 調整済み平均値（mm）

c) 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）

d) Jonckheere-Terpstra 検定

表 1.8.1.5-2. 第 II/III 相試験における主な有害事象の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1	有害事象					副作用				
	プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群			
		1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 ^{a)} (N=147)		1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 ^{a)} (N=147)
発現例数 (%)	35 (74.5)	38 (77.6)	41 (83.7)	42 (85.7)	121 (82.3)	7 (14.9)	23 (46.9)	22 (44.9)	30 (61.2)	75 (51.0)
用量反応性 ^{b)}	p=0.1244					p<0.0001				
比較的频率の高い有害事象 ^{c)}										
鼻咽頭炎	4 (8.5)	8 (16.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	16 (10.9)	0	0	0	0	0
背部痛	18 (38.3)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	45 (30.6)	2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	31 (21.1)
四肢痛	12 (25.5)	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (15.6)	2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)
注射部位疼痛	0	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	9 (6.1)	0	0	0	0	0
核磁気共鳴画像異常	2 (4.3)	14 (28.6)	11 (22.4)	13 (26.5)	38 (25.9)	0	12 (24.5)	10 (20.4)	13 (26.5)	35 (23.8)
脊椎 X 線異常	3 (6.4)	6 (12.2)	8 (16.3)	15 (30.6)	29 (19.7)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	16 (10.9)
重篤な有害事象	2 (4.3)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0
痙攣	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自然気胸	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	3 (6.1)	5 (10.2)	2 (4.1)	10 (6.8)	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)
リンパ節炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
自然気胸	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脊椎画像関連の有害事象										
椎間板高の低下 (30%以上)	0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)
椎体の後方開大 (5°以上)	3 (6.4)	2 (4.1)	4 (8.2)	9 (18.4)	15 (10.2)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
椎体のすべり (3 mm 以上)	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)	0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 12.2.3-1、表 12.2.3-2、表 12.2.2-1、表 14.3.2-2、表 14.3.1-5、表 14.3.1-6、表 12.3.1.3-1 より引用

a) 1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

b) Cochran-Armitage 検定

c) コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象

第 III 相試験は、6 週間以上の保存療法において改善が見られない腰椎椎間板ヘルニア患者に、コンドリアーゼ 1.25 U 単回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証する目的で実施した。その結果、主要評価項目である投与後 13 週における最悪時下肢痛のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -34.3 mm、1.25 U 群 -49.5 mm であり、プラセボ群に対する優越性が検証された ($p = 0.0011$)。また、投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率、ODI による身体的な機能評価、SF-36 を用いた身体的 QOL 評価、SLR テストによる神経学的検査、ヘルニア及び椎間板の体積、椎間板高の画像評価について、プラセボ群と 1.25 U 群で有意差が認められ、効果が示された。

有害事象は、プラセボ群 79.0% (64/81 例)、1.25 U 群 90.2% (74/82 例) に認められ、そのうち副作用は、それぞれ 33.3% (27/81 例)、57.3% (47/82 例) であった。いずれもプラセボ群に比べて、1.25 U 群の発現率が有意に高かった (有害事象 $p = 0.0528$ 、副作用 $p = 0.0028$)。主な副作用は、背部痛、核磁気共鳴画像異常、脊椎 X 線異常であった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 7.4% (6/81 例)、1.25 U 群の 4.9% (4/82 例) に認められ、その内訳は、プラセボ群で椎間板突出が 3 例、下部消化管出血、背部痛、四肢痛がそれぞれ 1 例、1.25 U 群で子宮平滑筋腫、腰髄神経根障害、背部痛、肝機能検査異常がそれぞれ 1 例、であった。中止に至った有害事象は、プラセボ群の 6.2% (5/81 例) に認められ、1.25 U 群には認められなかった。なお、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象のうち、副作用と判断された事象は認められなかった。更に、重症度別の有害事象では、重度の有害事象は、プラセボ群の 8.6% (7/81 例)、1.25 U 群の 7.3% (6/82 例) に認められ、そのうち副作用は、1.25 U 群の 1 例で認められた中毒性皮疹であり、通常の皮膚科的処置により回復した。

第 III 相試験の結果から、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛のベースラインからの変化量について、コンドリアーゼ 1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼ 1.25 U 単回投与の有効性が確認された。また、臨床上大きな問題となる有害事象及び検査所見は認められず、コンドリアーゼ 1.25 U 単回投与の良好な忍容性が確認された。

以上、第 II/III 相試験より推奨用量は、1.25 U と考えられ、第 III 相試験の結果、コンドリアーゼ 1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、コンドリアーゼ 1.25 U 単回投与により臨床上問題となる有害事象及び検査所見は、いずれの試験においても認められず、良好な忍容性が確認された。これらのことから、添付文書（案）の用法・用量に「通常、成人にはコンドリアーゼとして 1.25 単位をその症状の原因である高位の椎間板内に単回投与する。」と記載した。

1.8.1.6 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

コンドリアーゼの投与を受ける腰椎椎間板ヘルニア患者の安全性確保の観点から、用法・用量に関連する使用上の注意（案）を 1 項目、設定した。

- (1) 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。]

国内及び外国の臨床試験において、本剤が複数の椎間板に同時投与された症例はない。また、複数高位への投与による椎間板の変性により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り、データが不十分であることから設定した。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の臨床試験成績から設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。〕	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、過敏症の発現のリスクが高まることから設定した。 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は手術の絶対適応であることから設定した。 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、本剤投与によりその症状や組織変化が強まるおそれがあるため設定した。
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。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) アレルギー性素因のある患者は薬剤を含む各種アレルギーにより感作されやすいことから設定した。 (2) 腰椎不安定性が増すおそれがあることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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発見が遅れるおそれがあるので推奨されない。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を椎間板内に確実に投与するためには、椎間板穿刺の専門的技量が必要であるため設定した。 (2) ショック、アナフィラキシーをより早期に発見し、重症化を防ぐため、また、当該事象が発現した際に適切な処置がとれるよう設定した。 (3) 腰椎不安定性をより早期に発見し、重症化を防ぐため、また、当該事象の発現を予防するため設定した。 (4) アナフィラキシーや腰椎不安定性をより早期に発見し、重症化を防ぐため設定した。 (5) 投与による神経の損傷やアナフィラキシー等を早期に発見し、重症化を防ぐがあるため設定した。
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。	3. 副作用 国内で実施された第 II/III 相試験及び第 III 相試験の成績に基づき記載した。また、重大な副作用については、本剤は異種タンパク質製剤であり、臨床試験では認められていないものの、本剤の単回投与でも発現のおそれがあるため、設定した。

使用上の注意（案）				設定根拠																				
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td>腰痛</td><td>下肢痛</td><td>下肢違和感、頸部痛、骨格筋痛</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>－</td><td>－</td><td>発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹、そう痒感</td></tr><tr><td>その他</td><td>－</td><td>発熱、頭痛</td><td>リンパ節炎、感覚鈍麻、感覚障害</td></tr><tr><td>臨床検査異常</td><td>Modic 分類の椎体輝度変化^{a)}、椎間板高の30%以上の低下^{b)}</td><td>好中球数減少、5°以上の椎間後方開大^{b)}</td><td>トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ビリルビン増加、血小板数減少、健側の一過性のラセーグ陽性</td></tr></table> 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					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、骨格筋痛	過敏症	－	－	発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹、そう痒感	その他	－	発熱、頭痛	リンパ節炎、感覚鈍麻、感覚障害	臨床検査異常	Modic 分類の椎体輝度変化 ^{a)} 、椎間板高の30%以上の低下 ^{b)}	好中球数減少、5°以上の椎間後方開大 ^{b)}	トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ビリルビン増加、血小板数減少、健側の一過性のラセーグ陽性	
	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、骨格筋痛																					
過敏症	－	－	発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹、そう痒感																					
その他	－	発熱、頭痛	リンパ節炎、感覚鈍麻、感覚障害																					
臨床検査異常	Modic 分類の椎体輝度変化 ^{a)} 、椎間板高の30%以上の低下 ^{b)}	好中球数減少、5°以上の椎間後方開大 ^{b)}	トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ビリルビン増加、血小板数減少、健側の一過性のラセーグ陽性																					
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。〕				4. 高齢者への投与 (1) 本剤の基質であるプロテオグリカンが減少し、効果に影響する可能性があるため設定した。 (2) 70 歳以上の高齢者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。また、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ため設定した。																				
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。〕				5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していないことから設定した。また、本剤の投与は透視装置下で行われ、X 線照射を伴うことから設定した。 (2) 臨床試験において授乳婦への使用経験はない。また、¹²⁵I で標識した本剤を用いた非臨床試験（ラット）において、放射能の乳汁中への移行が確認されており、ヒトでの母乳移行の可能性が否定できないため設定した。																				

使用上の注意（案）	設定根拠
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。〕	6. 小児等への投与 20歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施していない。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ことから設定した。
7. 過量投与 国内 I/II 相試験においてコンドリアーゼ 10 単位（本剤の 8 倍量）を単回投与した 6 例中 2 例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大（腰椎不安定性）の副作用が認められた。腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作（重量物を持ち上げる等）を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。	7. 過量投与 国内で実施された第 I/II 相試験において、コンドリアーゼ 10 単位を椎間板内に単回投与した群で、腰椎の異常可動を伴う椎体の後方開大が認められたことから設定した。また、腰椎不安定性の発現及び発現後に考えられる処置等を示した。
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」1.2 mL をゆっくりとバイアル内に注入する。溶解にあたっては、泡立ちや激しい攪拌を避ける。 3) バイアルの溶解液をルアーロック付きディスポーザブルシリンジで抜き取る。 4) 溶解後は速やかに使用すること。 5) バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、使用しないこと。 6) ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付きのディスポーザブルシリンジを使用すること。	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 安定性試験では光による分解が認められたため遮光での管理を設定した。 2) 本剤はタンパク質製剤であり、タンパク質の一般的な取り扱いとして設定した。 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、ルアーロックにしっかり固定する必要があることから設定した。 4) 溶解後の安定性の観点から設定した。 5) 本剤の無菌性の確保の観点から設定した。 6) 本剤はタンパク質製剤であり、ガラスに吸着するおそれがあることから設定した。
(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 1.0 mL をゆっくり投与すること。	(2) 投与方法 本剤を罹患した椎間板に確実に投与するため、及び感染防止の観点から設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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で併用しないこと。〔椎間板内で混合した際の安定性、安全性及び有効性のデータがない。また、造影剤等の使用により神経症状（横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血）等の合併症が危惧される。〕 3) 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。	(3) 投与時 1) 経硬膜穿刺を行うと、神経や硬膜の損傷及び本剤を硬膜内に漏洩させるおそれがある。また。本剤は椎間板内に投与することから、経硬膜穿刺で投与する必要性がないため設定した。 2) 化学的髄核融解術に海外で用いられていた薬剤（キモパパイン）では、造影剤の併用により脊椎周辺での炎症等及びアナフィラキシーを含むアレルギー誘発等の合併症が報告されており、本剤の投与においても同様のリスクが考えられるため。安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要なため設定した。 3) 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、設定した。
(4) 投与後 残液は使用せず、廃棄すること。	(4) 投与後 安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要なため設定した。
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。 (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. その他の注意 (1) 非臨床試験でみられた成長板への影響について、20 歳未満の若年層の患者への注意喚起の根拠となるため設定した。 (2) 非臨床試験でみられた椎体への影響について、軟骨終板が菲薄化した高齢者への注意喚起の根拠となるため設定した。

添付文書（案）

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）
貯 法
遮光、2～8℃保存
使用期限
外箱及びバイアルに記載
注 意
「取扱い上の注意」の項参照

腰椎椎間板ヘルニア治療剤

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

注射用コンドリアーゼ

日本標準商品分類番号
0 0 0 0 0 0

承認番号	00000XXX00000000
薬価収載	20●●年●月
販売開始	20●●年●月
国際誕生	20●●年●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。〕

- (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。〕

【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剤である。なお、本剤を日局「生理食塩液」1.2 mLに溶解した時の1.0 mL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 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
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）

【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。〕

【効能・効果】

保存療法で十分な改善が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 画像上ヘルニアによる神経根の圧迫が明確であり、腰椎椎間板ヘルニアの症状が画像所見から説明可能な患者にのみ使用すること。
- (2) 本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与を行うこと。
- (3) 変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を合併する患者、骨粗鬆症、関節リウマチ等の合併により椎体に症状が認められる患者の場合は、本剤投与により腰椎不安定性が強くと認められるおそれがある。これらの患者において、合併症が原因で症状が認められる場合は、本剤の有効性が得られない可能性があるため、本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断すること。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。

【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じでしづ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。

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^{1,2)}。(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、健側の一過性のラセーグ陽性

a) MR画像異常

b) X線画像異常

※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。]

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。]

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I/II相試験においてコンドリアーゼ10単位(本剤の8倍量)を単回投与した6例中2例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大(腰椎不安定性)の副作用が認められた³⁾。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」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プレイポータブルシリンジで抜き取る。
- 4) 溶解後は速やかに使用すること。
- 5) バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、使用しないこと。
- 6) ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のディスプレイポータブルシリンジを使用すること。

(2) 投与方法

X線透視装置を用い、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。

(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で併用しないこと。[椎間板内で混合した際の安定性、安全性及び有効性のデータがない。また、造影剤等の使用により神経症状(横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血)等の合併症が危惧される。]
- 3) 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

(4) 投与後

残液は、使用せず廃棄すること。

9. その他の注意

- (1) カンクイザルにコンドリアーゼを0.25～10単位/disc(臨床投与量の12～494倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後26週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化がみられ、い

ずれも回復性は確認されていない。

- (2) ウサギ（ヒトやカニクイザルよりも軟骨終板が薄い）にコンドリアーゼを4単位/disc（臨床投与量の1056倍）で単回椎間板内投与した場合、投与後2年に軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体に骨細胞壊死がみられ、回復性は確認されていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

腰椎椎間板ヘルニア患者にコンドリアーゼ0.5単位から10単位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（酵素活性）はすべての症例でいずれの時点においても定量下限（100 μ単位/mL）未満であった⁴⁾。

2. 非臨床試験における薬物動態及び薬物代謝（参考）

吸収：イヌに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、血漿中コンドリアーゼ濃度は定量下限（ELISA: 0.36 m単位/mL、酵素活性: 20 m単位/mL）未満であった⁵⁾。

分布：イヌに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、遊離した¹²⁵Iに起因すると思われる甲状腺への放射能分布が観察されたほかは、主要組織（腎臓、肝臓、肺、投与部位周辺筋組織及び脾臓）への放射能分布はほとんど認められなかった。イヌ及びカニクイザルに2単位/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、投与されたコンドリアーゼは投与部位に投与後30日まで残存した⁶⁾。

代謝：イヌに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後14日までの椎間板組織抽出物における主な放射能は未変化体のコンドリアーゼであった⁵⁾。

排泄：イヌに50単位/discの用量で¹²⁵I標識コンドリアーゼを単回椎間板内投与した場合、投与後14日までに投与放射能の38.4%が尿中、4.0%が糞中へと排泄された⁵⁾。なお、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。

【臨床成績】

臨床効果

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（国内第III相試験）における有効性の主要な成績は表のとおりであった²⁾。

主要評価項目	投与群	症例数 ^{a)}	投与後13週における変化量 ^{b)}		
			調整済平均値 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
下肢痛 ^{c)} (mm)	プラセボ	81	-34.3±3.3	—	—
	コンドリアーゼ 1.25単位	82	-49.5±3.3	-15.2 [-24.2, -6.2]	0.0011

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

b) ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

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

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) 正常なウサギにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、椎間板内水分含量の低下及び椎間板高

の狭小化が認められた⁶⁾。

- (2) 正常なヒツジにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、椎間板内圧最低値の低下及び椎間板高の狭小化が認められた⁷⁾。
- (3) 椎間板ヘルニアを罹患したイヌにコンドリアーゼを椎間板内投与すると、臨床症状（姿勢反応、脊髄反射及び患部の疼痛）の改善が認められた⁸⁾。

2. 作用機序

コンドリアーゼは、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸の分解作用を示し、椎間板髄核中におけるグリコサミノグリカンを分解して髄核の保水能を低下させ、椎間板内圧を低下させることによりヘルニアの臨床症状を改善すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コンドリアーゼ, condoliase (JAN)

構造式：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

分子式：C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

分子量：約11万

【取り扱い上の注意】

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。

【包装】

ヘルニコア[®]椎間板注用1.25単位：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

- 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
- 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
- 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
- 社内資料：国内臨床試験における薬物動態
- 社内資料：非臨床試験における薬物動態
- 社内資料：正常ウサギを用いた薬理試験
- 社内資料：正常ヒツジを用いた薬理試験
- 社内資料：椎間板ヘルニア罹患イヌを用いた薬理試験

＜文献請求先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8

電話 0120-519-874



発売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8



製造販売元
生化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目6-1

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位
コンドリアーゼ

1.9 一般的名称に係る文書

生化学工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 22 年 11 月 11 日付け薬食審査発 1111 第 1 号により以下のように通知された。

JAN : (日本名) コンドリアーゼ

(英 名) Condoliase

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010, Recommended INN: List 64 の 264 頁に以下のように収載され、その後 Amendment to previous lists として WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012, Recommended INN: List 67 の 93 頁にて構造式の誤記修正がなされた。

r-INN : condoliase



薬食審査発 1111 第 1 号
平成 22 年 11 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

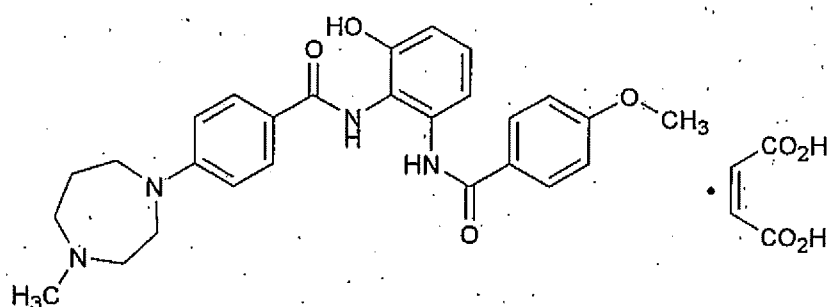
別表1 我が国における医薬品一般的名称（ただし、INN に収載された品目を除く。）

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1）

登録番号： 21-4-A2

JAN（日本名）：ダレキサバンマレイン酸塩

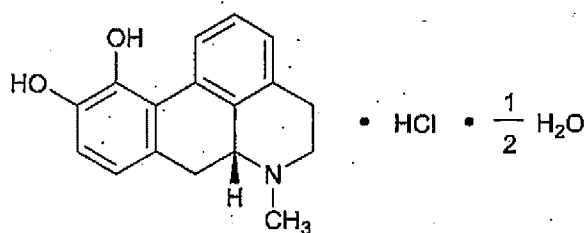
JAN（英 名）：Darexaban Maleate



登録番号： 21-4-A4

JAN（日本名）：アポモルヒネ塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Apomorphine Hydrochloride Hydrate

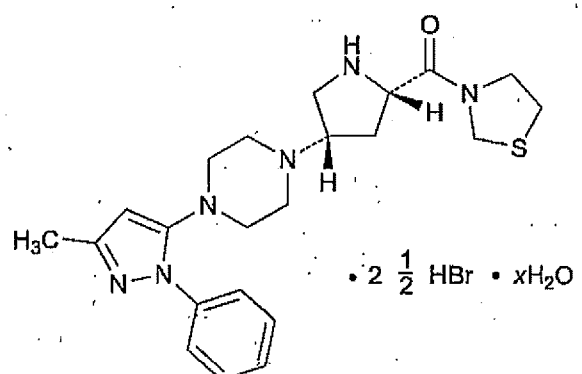


別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理
課長通知に示す別表2)

登録番号: 21-3-B4

JAN (日本名): テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

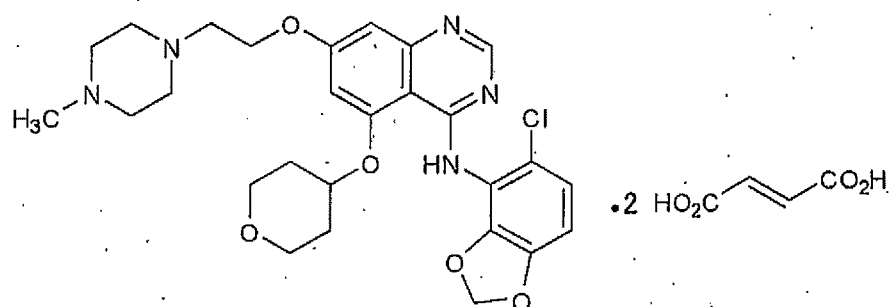
JAN (英名): Teneligliptin Hydrobromide Hydrate



登録番号: 21-4-B3

JAN (日本名): サラカチニブフマル酸塩

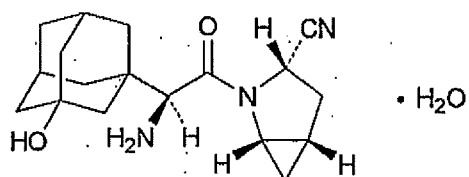
JAN (英名): Saracatinib Fumarate



登録番号： **21-4-B6**

JAN（日本名）：サキサグリプチン水和物

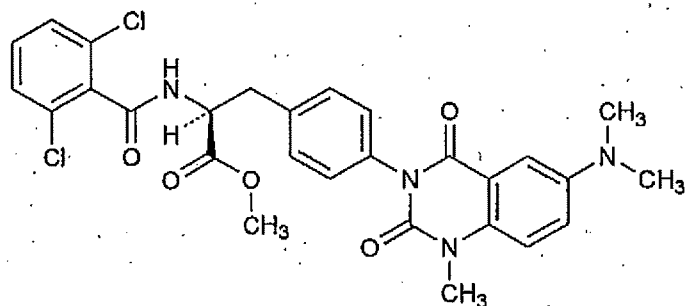
JAN（英 名）：Saxagliptin Hydrate



登録番号： **21-4-B8**

JAN（日本名）：カロテグラストメチル

JAN（英 名）：Carotegrast Methyl



登録番号： **21-4-B9**

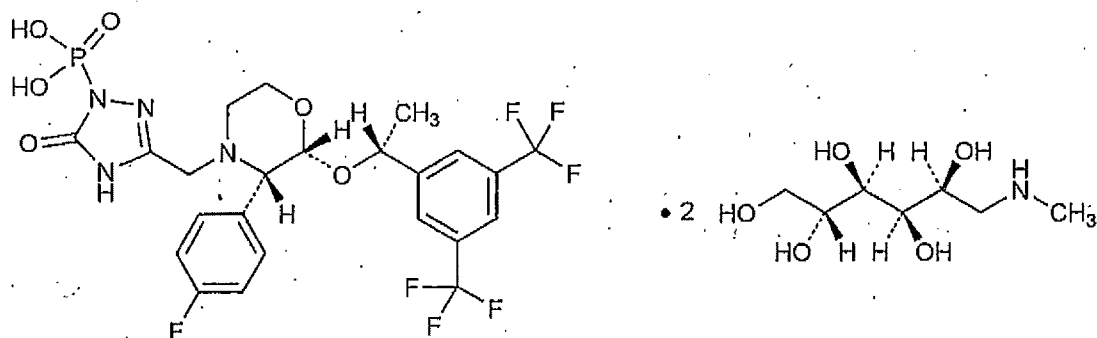
JAN（日本名）：コンドリアーゼ

JAN（英 名）：Condoliase

登録番号: 22-1-B1

JAN (日本名): ホスアプレピタントメグルミン

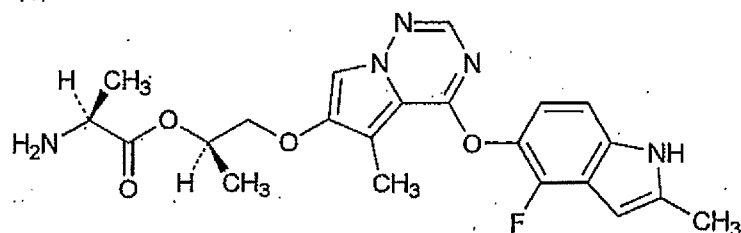
JAN (英名): Fosaprepitant Meglumine



登録番号: 22-1-B2

JAN (日本名): ブリバニブアラニンエステル

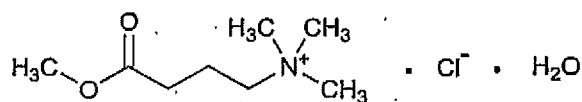
JAN (英名): Brivanib Alaninate



登録番号: 22-1-B8

JAN (日本名): カルプロニウム塩化物水和物

JAN (英名): Carpronium Chloride Hydrate



WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010

Recommended INN: List 64

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 64

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 64

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 64

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended INN: List 64

WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010

condoliasum #

condoliase

endolyase, chondroitin ABC (C-ABC). glycosaminoglycan lyase
chondroitin ABC endolyase 1 (chondroitinase ABC) *Proteus vulgaris*

condoliase

endolyase, chondroïtine ABC (C-ABC). glycosaminoglycane lyase
chondroïtine ABC endolyase 1 (chondroitinase ABC) *Proteus vulgaris*

condoliasa

endoliasa, condroitina ABC (C-ABC). glicosaminoglicano liasa
condroitina ABC endoliasa 1 (condroitinasa ABC) *Proteus vulgaris*

C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

ATSNPAFDPK	NLMQSEIYHF	AQNNPLADFS	SDKNSILTLS	DKRSIMGNQS	50
LLWKWKGGSS	FTLHKKLIVP	TDKEASKAWG	RSSTPVFSFW	LYNEKPIDGY	100
LTIDFGEKLI	STSEAQAGFK	VKLDFTGWRA	VGVSLLNNDLE	NREMTLNATN	150
TSSDGTQDSI	GRSLGAKVDS	IRFKAPSNVS	QGEIYIDRIM	FSVDDARYQW	200
SDYQVKTRLS	EPEIQFHNVK	PQLPVTPENL	AAIDLIRQRL	INEFVGGEKE	250
TNLALEENIS	KLKSDFDALN	IHTLANGGTQ	GRHLITDKQI	IYQPENLNS	300
QDKQLFDNYV	ILGNYTTLMF	NISRAYVLEK	DPTQKAQLKQ	MYLLMTKHLL	350
DQGFKVGSAL	VTTHHWGYSS	RWWYISTLLM	SDALKEANLQ	TQVYDSSLWY	400
SREFKSSFDM	KVSADSSDLD	YFNTLSRQHL	ALLLEPDDQ	KRINLVNTFS	450
HYITGALTQV	PPGGKDGRLP	DGTAWRHEGN	YPGYSFPAPK	NASQLIYLLR	500
DTPFSVGESG	WNNLKKAMVS	AWIYSNPEVG	LPLAGRHPFN	SPSLKSVAAQ	550
YYWLAMSAKS	SPDKTLASIY	LAI SDKTQNE	STAIFGETIT	PASLPQGFYA	600
FNGGAFGIHR	WQDKMVTLKA	YNTNVWSSEI	YNKDNRYGRY	QSHGVAQIVS	650
NGSQLSQGYM	QEGWDWNRME	GATTIHLPLK	DLDSPKPHTL	MQRGERGFSG	700
TSSLEGQYGM	MAFNLIYPAN	LERFDPNFTA	KKSVLAADNH	LIFIGSNINS	750
SDKNKNVETT	LFQHAITPTL	NTLWINGOKI	ENMPYQTTLQ	QGDWLDISNG	800
NGYLITQAEK	VNVSROHQVS	AENKNRQFTE	GNFSSAWIDH	STRPKDASYE	850
YMFVLDATPE	KMGEMAQRFR	ENNGLYQVLR	KDKDVHIILD	KLSNVTGYAF	900
YQPASIEDKW	IKKVNKPAIV	MTHRQKDTLI	VSAVTPDLNM	TRQKAATPVT	950
INVTINGKWQ	SADKNSEVKY	QVSGDNTELT	FTSYFGIPQE	IKLSPLP	997

dalotuzumabum #

dalotuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R, IGF-1R, CD221), humanized monoclonal antibody;

gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV4-61*08 (79.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-29*02 (78.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer

dalotuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticorps monoclonal humanisé;

chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV4-61*08 (79.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2-29*02 (78.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

dalotuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1(IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal humanizado;

cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizada (*Homo sapiens*IGHV4-61*08 (79.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens*IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV2-29*02 (78.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012

Recommended INN: List 67

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 67

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 67

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 67

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 6
(*Chronicle of the WHO, December 1959, Vol. 13, No. 12*)

p. 468 **mecamylaminum**
mecamylamine *replace the chemical name by the following*

(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-*N*,2,3,3-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 6
(*Chronique de l'OMS, Vol. 13, No. 12, décembre 1959*)

p. 488 **mecamylaminum**
mécamylamine *remplacer le nom chimique par le suivant*

(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-*N*,2,3,3-tétraméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 6
(*Crónica de la OMS, Vol. 13, No. 12, diciembre de 1959*)

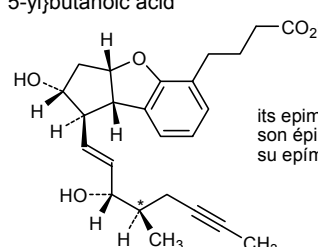
p. 501 **mecamylaminum**
mecamilamina *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

(1*RS*,2*SR*,4*SR*)-*N*,2,3,3-tetrametilbíciclo[2.2.1]heptan-2-amina

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 31
(*WHO Drug Information, Vol. 5, No. 3, 1991*)

p. 17 **beraprostum**
beraprost *replace the chemical name and the structure by the following ones*

rac-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*RS*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoic acid



its epimer at C* and their enantiomers
son épimère en C* et leurs énantiomères
su epímero al C* y sus enantiómeros

WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012

Recommended INN: List 67

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 63

Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 63

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 63

(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 1, 2010)

p. 69

olodaterolum

olodaterol

olodatérol

olodaterol

replace the chemical name by the following

remplacer le nom chimique par le suivant

sustitúvase el nombre químico por el siguiente

6-hydroxy-8-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-2-yl]amino]ethyl]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one

6-hydroxy-8-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[[1-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpropan-2-yl]amino]éthyl]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one

6-hidroxi-8-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[1-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-2-il]amino]etil]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 64

Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 64

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 64

(WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010)

p. 264

condoliasum #

condoliase

condoliase

condoliasa

replace the structure by the following

remplacer la structure par la suivante

sustitúvase la estructura por la siguiente

ATSNPAFDPK	NLMQSEIYHF	AQNNPLADFS	SDKNSILTLS	DKRSIMGNQS	50
LLWKKGGSS	FTLHKKLIVP	TDEASKAWG	RSSTPVFSFW	LYNEKPIDGY	100
LTIDFGEKLI	STSEAGKAVF	VLDTFTGWRA	VGVSNNLDE	NREMTLNATN	150
TSSDGTQDSI	GRSLGAKVDS	IRFKAPS NVS	QGEIYIDRIM	FSVDDARYQW	200
SDYQKTRLS	EPEITQFHNK	PQLPVTPENL	AADILIRQRL	INEFVGEKKE	250
TLNLAENES	KLKSDFDNAL	IHTLANGGTO	GRHLITDKQI	IYQPENLNS	300
QDKQLFDNYV	ILGNYTTLMF	NISRAYVLEK	DPTQKAQLKQ	MYLLMTKHLL	350
QDQFVKGSA	VTTHHWGYSS	RWWYISTLLM	SDALKEANLI	TOQYDLSLWY	400
SREFKSSFDM	KVASADDLNT	YPTLNSRQHL	ADLLEPDDQ	KRNLNVNTFS	450
HYITGALTQV	PPGGKDGRLP	DGTAWRHEGN	YPGYSFPAFK	NASQLIYLLR	500
DTPFVSGESG	WNNLKKAMVS	AWIYSNPEVG	LPLAGRHFFN	SPSLKSVAQG	550
YYWLAMSAKS	SPDKTLASIV	LAISDKTQNE	STAIFGETTI	PASLPQGFYA	600
FNGGAFGIHR	WQDKMVTILK	YNTNVWVSLE	YKDNISRYGRY	QSHGVAQIVS	650
NGSQLSQGYQ	QEGWDVNRMQ	GATTIHLPLK	YLDNSPKPHT	MQRGERGFSG	700
TSLEGEQYGM	MAFDLIYPAN	LERFDNFTA	KKSVALADNH	LIFIGNSNLS	750
SDKNKNVETT	LFQHAITPTL	NTLWINGQKI	ENMYPQTTIQ	QGDWLIDSGN	800
NGYLIQAEK	VNVSQRHQVS	AENKNRQPTE	GNFSSAWIDL	STRPKDAYS E	850
YMVFLDATPE	KMGEMAKQFR	ENNGLYQVLR	KDKDVHIL D	KLSNVTGYAF	900
YQPASIEDKW	IKKVNPKPAV	MTHRQKDTLI	VTSATVPLDM	TRQKAAPTVT	950
INVTNGKWO	SADKNSEVKY	OVSGDNTFLT	FSFYPGIPOE	IKLSPILP	999

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

生化学工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Endolyase, chondroitin ABC 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、アミノ酸残基 997 個からなる単量体のたん白質である。 (別名：コンドリアーゼ)																																										
構造式	別紙のとおり																																										
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																																										
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。																																										
劇薬等の指定																																											
市販名及び有効成分・分量	原体：コンドリアーゼ 製剤：ヘルニコア [®] 椎間板注用 1.25 単位 (1 バイアルを日局「生理食塩液」1.2 mL に溶解した時の 1.0 mL 中に 1.25 単位のコンドリアーゼを含有する。なお、コンドリアーゼ 1 単位は約 2.5μg に相当する。)																																										
毒性	急性 <table><thead><tr><th>概略の致死量</th><th>皮下</th><th>静脈</th><th>筋肉</th></tr></thead><tbody><tr><td>(単位/kg)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>マウス ♂♀</td><td>> 2000</td><td>> 2000</td><td>> 2000</td></tr><tr><td>ラット ♂♀</td><td>> 2000</td><td>> 2000</td><td>> 2000</td></tr><tr><td>イヌ ♂♀</td><td>> 2000</td><td>> 2000</td><td>> 2000</td></tr></tbody></table> 亜急性 <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (単位/kg/日)</th><th>無毒性量 (単位/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>2, 20, 200</td><td>≥ 200</td><td>血中抗コンドリアーゼ抗体が認められたが、本剤に起因する毒性はなし。</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>2, 20, 200</td><td>≥ 200</td><td>血中抗コンドリアーゼ抗体が認められたが、本剤に起因する毒性はなし。</td></tr></tbody></table>					概略の致死量	皮下	静脈	筋肉	(単位/kg)				マウス ♂♀	> 2000	> 2000	> 2000	ラット ♂♀	> 2000	> 2000	> 2000	イヌ ♂♀	> 2000	> 2000	> 2000	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)	主な所見	ラット	4 週	皮下	2, 20, 200	≥ 200	血中抗コンドリアーゼ抗体が認められたが、本剤に起因する毒性はなし。	イヌ	4 週	皮下	2, 20, 200	≥ 200	血中抗コンドリアーゼ抗体が認められたが、本剤に起因する毒性はなし。
概略の致死量	皮下	静脈	筋肉																																								
(単位/kg)																																											
マウス ♂♀	> 2000	> 2000	> 2000																																								
ラット ♂♀	> 2000	> 2000	> 2000																																								
イヌ ♂♀	> 2000	> 2000	> 2000																																								
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)	主な所見																																						
ラット	4 週	皮下	2, 20, 200	≥ 200	血中抗コンドリアーゼ抗体が認められたが、本剤に起因する毒性はなし。																																						
イヌ	4 週	皮下	2, 20, 200	≥ 200	血中抗コンドリアーゼ抗体が認められたが、本剤に起因する毒性はなし。																																						

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：229 例中 116 例（50.7%） 主な副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：		
	腰痛	50 例	(21.8%)
	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%)
	椎間板高の 30%以上の低下	25 例	(10.9%)
	椎体の 5° 以上の後方開大の X 線画像異常	4 例	(1.7%)
	Modic 分類の変化の MRI 画像異常	46 例	(20.1%)
	好中球数減少	6 例	(2.6%) 等
会社	生化学工業株式会社		

別紙

コンドリアーゼの構造式

分子式：C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

ATSNPAFDPK	NLMQSEIYHF	AQNNPLADFS	SDKNSILTLS	DKRSIMGNQS
LLWKWKGGSS	FTLHKKLIVP	TDKEASKAWG	RSSTPVFSFW	LYNEKPIDGY
LTIDFGEKLI	STSEAQAGFK	VKLDFTGWRA	VGVSLLNDLE	NREMTLNATN
TSSDGTQDSI	GRSLGAKVDS	IRFKAPSNVS	QGEIYIDRIM	FSVDDARYQW
SDYQVKTRLS	EPEIQFHNVK	PQLPVTPEL	AAIDLIRQRL	INEFVGGEKE
TNLALEENIS	KLKSDFDALN	IHTLANGGTQ	GRHLITDKQI	IYQPENLNS
QDKQLFDNYV	ILGNYTTLMF	NISRAYVLEK	DPTKAQLKQ	MYLLMTKHL
DQGFVKGSAL	VTTHHWGYSS	RWWYISTLLM	SDALKEANLQ	TQVYDSLLWY
SREFKSSFDM	KVSADSSDL	YFNTLSRQHL	ALLLEPDDQ	KRINLVNTFS
HYITGALTQV	PPGGKDGLRP	DGTAWRHEGN	YPGYSFPAFK	NASQLIYLLR
DTPFSVGESG	WNNLKKAMVS	AWIYSNPEVG	LPLAGRHPFN	SPSLKSVAQG
YYWLAMSAKS	SPDKTLASIY	LAISDKTQNE	STAIFGETIT	PASLPQGFYA
FNGGAFGIHR	WQDKMVTLKA	YNTNVWSSEI	YNKDNRYGRY	QSHGVAQIVS
NGSQLSQGYQ	QEGWDWNRMQ	GATTIHLPLK	DLDSPKPHTL	MQRGERGFSG
TSSLEGQYGM	MAFDLIYPAN	LERFDPNFTA	KKSVLAADNH	LIFIGSNINS
SDKNKNVETT	LFQHAIPTL	NTLWINGQKI	ENMPYQTTLQ	QGDWLIDSNG
NGYLITQAEK	VNVSRQHQS	AENKNRQPT	GNFSSAWIDH	STRPKDASYE
YMFVLDATPE	KMGEMAKFR	ENNGLYQVLR	KDKDVHIILD	KLSNVTGYAF
YQPASIEDKW	IKKVNKPAIV	MTHRQKDTLI	VSAVTPDLNM	TRQKAATPVT
INVTINGKWQ	SADKNSEVKY	QVSGDNTELT	FTSYFGIPQE	IKLSPLP

A: alanine, C: cysteine, D: aspartic acid, E: glutamic acid, F: phenylalanine,

G: glycine, H: histidine, I: isoleucine, K: lysine, L: leucine,

M: methionine, N: asparagine, P: proline, Q: glutamine, R: arginine,

S: serine, T: threonine, V: valine, W: tryptophan, Y: tyrosine

ヘルニコア[®]椎間板注用 1.25 単位
コンドリナーゼ

1.12 添付資料一覧

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1.1	名称	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.1	製造業者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P 製剤							
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	—	—	評価資料

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A その他							
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.3	添加剤	—	—	—	—	—	評価資料

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
3.3 参考文献							
3.3-1	実験室バイオセーフティ指針. WHO 第3版	北村 敬, 小松 俊彦 監修	—	—	—	東京: バイオメディカルサイエンス研究会; 2004年	—
3.3-2	国立感染症研究所病原体等安全管理規程. 改訂第3版	国立感染症研究所バイオリスク管理委員会 編集	—	—	—	国立感染症研究所; 2010年	—
3.3-3	Cloning and expression in Escherichia coli of the gene encoding the Proteus vulgaris chondroitin ABC lyase	Sato N, Shimada M, Nakajima H, Oda H, Kimura S	—	—	—	Appl Microbiol Biotechnol. 1994;41:39-46.	—
3.3-4	Two Distinct Chondroitin Sulfate ABC Lyases	Hamai A, Hashimoto N, Mochizuki H, Kato F, Makiguchi Y, Horie K, Suzuki S	—	—	—	J.Biom.Chel. 1997;272(14):9123-9130.	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1-1	Chemonucleolytic Treatment of Canine Intervertebral Disc Herniation with Chondroitinase ABC	生化学工業株式会社	■■■■■ ■■■■■	中山獣医科病院 なかはら動物病院 千村動物医院 戸ヶ崎動物病院 生化学工業株式会社 東京研究所(現:中央 研究所)	国内		参考資料
4.2.1.1-2	SI-6603による正常ウサギ椎間板高狭小化作用の検討	生化学工業株式会社	■■■■■ ■■■■■	生化学工業株式会社 中央研究所	国内		評価資料
4.2.1.1-3	C-ABCのウサギにおける椎間板内投与試験(4)用量反応性の検討	生化学工業株式会社	■■■■■ ■■■■■	生化学工業株式会社 中央研究所	国内		参考資料
4.2.1.1-4	Chondroitinase ABC as an Agent for Chemonucleolysis An Experimental Study in Non-Human Primates (Papio hamadryas)	University of Miami Mannheimer Foundation	■■■■■ ■■■■■	University of Miami、 Mannheimer Foundation, 米国	外国		参考資料
4.2.1.1-5	正常ウサギ髄核を用いたSI-6603の髄核膨潤抑制作用及び髄核構成成分遊出作用	生化学工業株式会社	■■■■■ ■■■■■	生化学工業株式会社 中央研究所	国内		評価資料
4.2.1.1-6	ウサギ髄核の膨潤及び組成に対するC-ABCの作用	生化学工業株式会社	■■■■■ ■	生化学工業株式会社 東京研究所(現:中央 研究所)	国内		参考資料
4.2.1.1-7	コンドロイチナーゼABC投与後の椎間板内圧の推移に関する研究(Ⅰ)	生化学工業株式会社	■■■■■ ■■■■■	生化学工業株式会社 東京研究所(現:中央 研究所)、帯広畜産大 学	国内		参考資料
4.2.1.1-8	コンドロイチナーゼABC投与後の椎間板内圧の推移に関する研究(Ⅰ)統計解析試験	生化学工業株式会社	■■■■■ ■■■■■	生化学工業株式会社 中央研究所	国内		参考資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.1.1-9	医療用コンドロイチナーゼABC原薬(C-ABC)の物理化学的性質	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	生化学工業株式会社 中央研究所	国内		評価資料
4.2.1.2-1	正常ウサギにおける髄核湿重量及び体積の測定	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	生化学工業株式会社 中央研究所	国内		評価資料
4.2.1.2-2	MRIを用いた髄核体積の比較検討	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	生化学工業株式会社 東京研究所(現:中央 研究所)	国内		参考資料
4.2.1.3-1	SI-6603のラットを用いた中枢神経系に及ぼす影響	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内		評価資料
4.2.1.3-2	SI-6603のラットを用いた呼吸器系に及ぼす影響	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内		評価資料
4.2.1.3-3	SI-6603の無麻酔イヌを用いた心血管系に及ぼす影響	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内		評価資料
4.2.1.3-4	SI-6603のHEK293細胞hERG電流に及ぼす影響	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1-1	C-ABC Validation of a radiometric method for the measurement of C-ABC in rat plasma			英国	外国		評価資料
4.2.2.1-2	C-ABC Validation of a radiometric method for the measurement of C-ABC in rabbit plasma			英国	外国		評価資料
4.2.2.1-3	C-ABC Validation of a radiometric assay method for the measurement of C-ABC in dog plasma			英国	外国		評価資料
4.2.2.1-4	ラット血漿中SI-6603濃度測定法の導入バリデーション				国内		評価資料
4.2.2.1-5	ウサギ血漿中SI-6603濃度測定法のバリデーション				国内		評価資料
4.2.2.1-6	イヌ血漿中SI-6603濃度測定法の導入バリデーション				国内		評価資料
4.2.2.1-7 (4.2.2.2-5に 添付)	CHONDROITINASE ABC Validation of an immunoassay method for the determination of chondroitinase ABC in rat plasma			英国	外国		評価資料
4.2.2.2-1	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intradisc, intravenous and subcutaneous administration to beagle dogs			英国	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2.2-2	CHONDROITINASE ABC Validation of an ELISA method for the measurement of chondroitinase ABC in dog plasma			英国	外国		評価資料
4.2.2.2-3	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intradisc and intravenous administration to male beagle dogs			英国	外国		評価資料
4.2.2.2-4	¹²⁵ I-chondroitinase ABC absorption, distribution and excretion following intravenous and subcutaneous administration to rats			英国	外国		評価資料
4.2.2.2-5	CHONDROITINASE ABC Validation of an immunoassay method for the determination of chondroitinase ABC in rat plasma			英国	外国		評価資料
4.2.2.2-6	Pharmacokinetics of intravenously administered chondroitinase ABC and its distribution following a single intradisc dose to male cynomolgus monkeys			英国	外国		評価資料
4.2.2.2-7 (4.2.2.3-1に 添付)	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intravenous and subcutaneous administration to rats (2)			英国	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2.3-1	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intravenous and subcutaneous administration to rats (2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.2.3-2	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following subcutaneous, intramuscular or intradisc administration to male beagle dogs A preliminary study	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.2.3-3	The retention and distribution of chase ABC following a single intradisc dose to male beagle dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.2.3-4	¹²⁵ I-Chase ABC Placental transfer and milk secretion studies in the rat following a single intravenous administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.2.4-1 (4.2.2.2-1に 添付)	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intradisc, intravenous and subcutaneous administration to beagle dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.2.5-1 (4.2.2.2-1に 添付)	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intradisc, intravenous and subcutaneous administration to beagle dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2.5-2 (4.2.2.2-4に 添付)	¹²⁵ I-chondroitinase ABC absorption, distribution and excretion following intravenous and subcutaneous administration to rats			英国	外国		評価資料
4.2.2.5-3 (4.2.2.3-1に 添付)	Absorption, distribution and excretion of ¹²⁵ I-chondroitinase ABC following intravenous and subcutaneous administration to rats (2)			英国	外国		評価資料
4.2.2.5-4 (4.2.2.3-4に 添付)	¹²⁵ I-Chase ABC Placental transfer and milk secretion studies in the rat following a single intravenous administration			英国	外国		評価資料
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1-1	SI-6603のカニクイザル単回椎間板内投与13週間 病理観察試験				国内		評価資料
4.2.3.1-2	C-ABCのサルにおける椎間板内単回投与長期観 察試験				国内		評価資料
4.2.3.1-3	-6525における病理組織学的検査の追加 試験				国内		評価資料
4.2.3.1-4	C-ABCのウサギにおける椎間板内投与の経時的 変化(長期観察II)	生化学工業株式会社		生化学工業株式会社 東京研究所(現:中央 研究所)	国内		参考資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.1-5	C-ABCのビーグルにおける椎間板内単回投与長期観察試験	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.1-6	C-ABCのビーグル犬における椎間板内単回投与長期回復観察試験	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.1-7	Single dose intravenous toxicity study with C-ABC in mice	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████, オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-8	Single dose intramuscular toxicity study with C-ABC in mice	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████, オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-9	Single dose subcutaneous toxicity study with C-ABC in mice	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████, オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-10	Single dose intravenous toxicity study with C-ABC in rats	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████, オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-11	Single dose intramuscular toxicity study with C-ABC in rats	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████, オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-12	Single dose subcutaneous toxicity study with C-ABC in rats	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████, オランダ	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.1-13	The Toxicokinetic of C-ABC Following a Single Dose Subcutaneous Administration to Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.3.1-14	Single dose intravenous toxicity study with C-ABC in dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-15	Single dose intramuscular toxicity study with C-ABC in dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-16	Single dose subcutaneous toxicity study with C-ABC in dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.1-17	The Toxicokinetic of C-ABC Following a Single Dose Subcutaneous Administration to Dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料
4.2.3.2-1	Repeated dose (28-day) subcutaneous toxicity study, including a recovery study, with C-ABC in rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.2-2	The Toxicokinetic of C-ABC Following a four-Weeks Repeated Subcutaneous Administration to Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] オランダ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 英国	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.2-3	Repeated dose (29-day) subcutaneous toxicity study, including a recovery study, with C-ABC in dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.2-4	The Toxicokinetic of C-ABC Following a four-Weeks Repeated Subcutaneous Administration to Dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] オランダ 英国	外国		評価資料
4.2.3.3.1-1	Examination of C-ABC for mutagenic activity in four strains of <i>Salmonella typhimurium</i> (Ames test) and <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.3.1-2	Chromosome analysis of chinese hamster ovary cells treated <i>in vitro</i> with C-ABC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.3.2-1	Micronucleus test with C-ABC in mice.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] オランダ	外国		評価資料
4.2.3.5.1-1	C-ABCのラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内		評価資料
4.2.3.5.1-2	SI-6603の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皮下投与試験-投与期間分割による追加試験-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内		評価資料
4.2.3.5.2-1	A reproductive and developmental toxicity study in rats. Study on subcutaneous administration of C-ABC during the period of organogenesis (Japanese MHW Registration Requirements: Segment II)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] オランダ	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.5.2-2	SI-6603のラットにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験-投与期間分割による追加試験-				国内		評価資料
4.2.3.5.2-3	A reproductive and developmental toxicity study in rabbits. Study on subcutaneous administration of C-ABC during the period of organogenesis (Japanese MHW Registration Requirements: Segment II)				外国		評価資料
4.2.3.5.2-4	SI-6603のウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験-投与期間分割による追加試験-				国内		評価資料
4.2.3.5.3-1	SI-6603のラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する皮下投与試験				国内		評価資料
4.2.3.6-1	Neuro- and muscular irritaion studies with SI-6603 in albino rabbits				外国		評価資料
4.2.3.6-2	SI-6603のウサギにおける局所刺激性試験				国内		評価資料
4.2.3.6-3	SI-6603のウサギを用いた椎間板局所刺激性試験				国内		評価資料
4.2.3.6-4	SI-6603のウサギを用いた髄腔内局所刺激性試験				国内		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.6-5	SI-6603のウサギを用いた筋肉内局所刺激性試験	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.6-6	SI-6603のウサギを用いた椎間板内局所刺激性試験 (2)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.6-7	SI-6603のウサギを用いた髄腔内局所刺激性試験 (2)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.6-8	SI-6603のウサギを用いた筋肉内局所刺激性試験 (2)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.6-9	SI-6603のモルモットを用いた皮内投与による刺激性試験	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.6-10	SI-6603のモルモットを用いた皮内投与による刺激性試験〔追加試験〕	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	国内		評価資料
4.2.3.7.1-1	Antigenicity study with C-ABC in guinea pigs; determination of the active systemic anaphylaxis in C-ABC sensitized guinea pigs.	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ オランダ	外国		評価資料
4.2.3.7.1-2	Antigenicity study with C-ABC in guinea pigs; determination of the passive cutaneous anaphylaxis activity of serum of C-ABC sensitized guinea pigs.	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ オランダ	外国		評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.7.1-3	Antigenicity study with C-ABC in guinea pigs: determination of C-ABC specific antibodies by means of the Passive Haemagglutination Assay			オランダ	外国		評価資料
4.2.3.7.6-1	不純物A*のラットにおける単回皮下投与毒性試験				国内		評価資料
4.2.3.7.6-2	不純物A*のラットにおける28日間反復皮下投与毒性試験				国内		評価資料
4.2.3.7.6-3	不純物A*の細菌を用いる復帰突然変異試験				国内		評価資料
4.2.3.7.6-4	不純物A*のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験				国内		評価資料
4.2.3.7.6-5	SI-6603長期保存原薬のウサギにおける椎間板内単回投与局所刺激性試験				国内		評価資料
4.2.3.7.6-6	0133Gにおける病理組織学的検査の追加試験				国内		評価資料
4.2.3.7.7-1	SI-6603のラットを用いた単回投与毒性試験				国内		評価資料
4.2.3.7.7-2	SI-6603のラットを用いた単回投与毒性試験(2)				国内		評価資料

*新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.7.7-3	ポリエチレングリコールのウサギを用いた椎間板 内局所刺激性試験				国内		評価資料
4.2.3.7.7-4	精製白糖のウサギを用いた椎間板内局所刺激性 試験				国内		評価資料
4.2.3.7.7-5	SI-6603注用プラセボのウサギにおける椎間板内 反復投与局所刺激性試験				国内		評価資料
4.3 参考文献							
4.3-1	Enzyme dissolution of the nucleus pulposus in humans	Smith L	—	—	—	JAMA. 1964;187:137-140	—
4.3-2	Update on chemonucleolysis	Brown MD	—	—	—	Spine. 1996;21:62S-68S	—
4.3-3	Peripheral nerve injury by chymopapain injection	Mackinnon SE, Hudson AR, Llamas F, Dellon AL, Kline DG, Hunter DA	—	—	—	J Neurosurg. 1984;61:1-8	—
4.3-4	Chymodiactin postmarketing surveillance. Demographic and adverse experience data in 29,075 patients	Agre K, Wilson RR, Brim M, Mcdermott DJ	—	—	—	Spine. 1984;9:479-485	—
4.3-5	Chondroitinase ABC (pharmaceutical grade) for chemonucleolysis. Functional and structural evaluation after local application on intraspinal nerve structures and blood vessels	Olmarker K, Strömberg J, Blomquist J, Zachrisson P, Nannmark U, Nordborg C, et al	—	—	—	Spine. 1996;21:1952- 1956	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-6	Microvascular effects of chondroitinase ABC and chymopapain	Olmarker K, Danielsen N, Nannmark U, Sennerby L, Rydevik B	—	—	—	Clin Orthop. 1990; 257:274-279	—
4.3-7	Purification and properties of bacterial chondroitinases and chondrosulfatases	Yamagata T, Saito H, Habuchi O, Suzuki S	—	—	—	J Biol Chem. 1968;243:1523-1535	—
4.3-8	Enzyme dissolution of the nucleus pulposus	Smith L, Garvin PJ, Gesler RM, Jennings RB	—	—	—	Nature. 1963;198:1311-1312	—
4.3-9	Experimental chemonucleolysis with chondroitinase ABC in monkeys	Sugimura T, Kato F, Mimatsu K, Takenaka O, Iwata H	—	—	—	Spine. 1996;21:161-165	—
4.3-10	「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. 薬食審査発0323第1号	—	—	—	—	—	—
4.3-11	Morphologic comparison of cervical, thoracic, lumbar intervertebral discs of cynomolgus monkey (<i>Macaca fascicularis</i>)	Longo G, Ripalda P, Denaro V, Forriol F	—	—	—	Eur Spine J. 2006;15:1845-1851	—
4.3-12	The vertebral cartilaginous endplate of the preadult rhesus monkey (<i>Macaca mulatta</i>). A correlative scanning electron-and light-microscopic study	Eurell JAC, Kazarian LE	—	—	—	Spine. 1986;11:483-486	—
4.3-13	Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae	Bernick S, Cailliet R	—	—	—	Spine. 1982;7:97-102	—
4.3-14	The structure of the cartilaginous end-plates in elder people	Grignon B, Grignon Y, Mainard D, Braun M. Netter P, Roland J	—	—	—	Surg Radiol Anat. 2000;22:13-19	—
4.3-15	Spontaneous regression of lumbar herniated disc	Chang CW, Lai PH, Yip CM, Hsu SS	—	—	—	J Chin Med Assoc. 2009;72:650-653	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-16	NEW MOOK整形外科 腰椎椎間板ヘルニア	越智 隆弘, 菊池 臣一, 編集	—	—	—	東京:金原出版株式会社;1997;53-66	—
4.3-17	腰部椎間板ヘルニアの診断と治療	細金 直文, 松本 守雄, 戸山 芳昭	—	—	—	医学のあゆみ. 2011;236:507-512	—
4.3-18	Immunohistological study of intervertebral disc herniation of lumbar spine	Arai Y, Yasuma T, Shitoto K, Yamauchi Y, Suzuki F	—	—	—	J Orthop Sci. 2000;5:229-231	—
4.3-19	Expression of ADAMTS-4 (aggrecanase-1) and possible involvement in regression of lumbar disc herniation	Hatano E, Fujita T, Ueda Y, Okuda T, Katsuda S, Okada Y, et al	—	—	—	Spine. 2006;31:1426-1432	—
4.3-20	Chymopapain(Disease)の作用 一家兎椎間板に及ぼす影響について	菊地 寿幸, 新名 正由, 根元 理, 山岸 正明, 下村 裕	—	—	—	臨整外. 1987;22:975-981	—
4.3-21	Comparison of tissue reaction with chondroitinase ABC and chymopapain in rabbits as the basis of clinical application in chemonucleolysis	Kato F, Mimatsu K, Iwata H, Miura T	—	—	—	Clin Orthop. 1993;288:294-302	—
4.3-22	The effect of laser irradiation for nucleus pulposus: an experimental study	Iwatsuki K, Yoshimine T, Sasaki M, Yasuda K, Akiyama C, Nakahira R	—	—	—	Neurol Res. 2005;27:319-323	—
4.3-23	Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model	Yoshida M, Nakamura T, Sei A, Kikuchi T, Takagi K, Matsukawa A	—	—	—	Spine. 2005;30:55-61	—
4.3-24	A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology	Sobajima S, Kompel JF, Kim JS, Wallach CJ, Robertson DD, Vogt MT, et al	—	—	—	Spine. 2005;30:15-24	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-25	Changes in spontaneous behavior in rats exposed to experimental disc herniation are blocked by selective TNF-alpha inhibition	Olmarker K, Nutu M, Storkson R	—	—	—	Spine. 2003;28:1635-1642	—
4.3-26	Nerve growth factor content in dorsal root ganglion as related to changes in pain behavior in a rat model of experimental lumbar disc herniation	Onda A, Murata Y, Rydevik B, Larsson K, Kikuchi S, Olmarker K	—	—	—	Spine. 2005; 30:188-193	—
4.3-27	Do corticosteroids produce additional benefit in nerve root infiltration for lumbar disc herniation?	Tachihara H, Sekiguchi M, Kikuchi S, Konno S	—	—	—	Spine. 2008; 33:743-747	—
4.3-28	Chemonucleolytic effects of chondroitinase ABC on normal rabbit intervertebral discs. Course of action up to 10 days postinjection and minimum effective dose	Takahashi T, Kurihara H, Nakajima S, Kato T, Matsuzaka S, Sekiguchi T, et al	—	—	—	Spine. 1996;21:2405-2411	—
4.3-29	The effects of chondroitinase ABC on the rabbit intervertebral disc. A roentgenographic and histologic study	Eurell JAC, Brown MD, Ramos M	—	—	—	Clin Orthop. 1990;256:238-243	—
4.3-30	Nucleolysis of the rabbit intervertebral disc using chondroitinase ABC	Henderson N, Stanescu V, Cauchoix J	—	—	—	Spine. 1991;16:203-208	—
4.3-31	Experimental chemonucleolysis with chondroitinase ABC	Kato F, Iwata H, Mimatsu K, Miura T	—	—	—	Clin Orthop. 1990;253:301-308	—
4.3-32	The effect of chondroitinase ABC on rabbit intervertebral disc. Radiological, histological and electron microscopic findings	Park JS, Ahn JI	—	—	—	Int Orthop. 1995;19:103-109	—
4.3-33	Radiographic and histologic effects of chondroitinase ABC on normal canine lumbar intervertebral disc	Fry TR, Eurell JAC, Johnson AL, Brown MD, Losonsky JM, Schaeffer DJ	—	—	—	Spine. 1991;16:816-819	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.3-34	Investigation of the short-term effect of chemonucleolysis with chondroitinase ABC	Yamada K, Tanabe S, Ueno H, Oinuma A, Takahashi T, Miyauchi S, et al	—	—	—	J Vet Med Sci. 2001;63:521-525	—
4.3-35	Effects of chondroitinase ABC on intrathecal and peripheral nerve tissue. An in vivo experimental study on rabbits	Olmarker K, Danielsen N, Nordborg C, Rydevik B	—	—	—	Spine. 1991;16:43-45	—
4.3-36	薬剤の母乳への移行 改訂4版	菅原 和信, 豊口 禎子	—	—	—	東京株式会社南山堂; 2008;12	—
4.3-37	Identification of radioiodine compounds eliminated in the milk of lactating rats injected with ¹³¹ I-iodide	Potter GD, Chaikoff IL	—	—	—	Biochim Biophys Acta. 1956;21:400-401	—
4.3-38	Secretion of ¹³¹ I into milk by lactating rat mammary glands	Grosvenor CE	—	—	—	Am J Physiol. 1960;199:419-422	—
4.3-39	¹³¹ I accumulation by the lactating rat mammary gland. American Journal of Physiology	Grosvenor CE	—	—	—	Am J Physiol. 1963;204:856-860	—
4.3-40	静脈内投与後の ¹²⁵ I標識化合物のラット体内運命(第1報): ¹²⁵ I標識NaIの体内動態	百瀬 裕子, 西垣 淳子, 重松 昭世	—	—	—	薬物動態. 1993;8 :457-469	—
4.3-41	Chymodiactin product information, package insert. 1987	Boots Company	—	—	—	—	—
4.3-42	SI-6603(C-ABC)を単回椎間板内投与した際の安全性についての考察 改訂版1	■■■■■	—	—	—	生化学工業社内資料. ■■■■	—
4.3-43	Osteogenic protein-1 is most effective in stimulating nucleus pulposus and annulus fibrosus cells to repair their matrix after chondroitinase ABC-induced in vitro chemonucleolysis	Takegami K, An HS, Kumano F, Chiba K, Thonar EJ, Singh K, et al	—	—	—	Spine J. 2005;5:231-238	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-44	骨器官培養を用いたSI-6603の骨毒性の検討	■■■■■	—	—	—	生化学工業社内 資料. ■■■■	—
4.3-45	Changes in vertebral bodies adjacent to acutely narrowed intervertebral discs: observations in baboons	Malinin T, Brown MD	—	—	—	Spine. 2007;32:603-607	—
4.3-46	Crystal structure of proteus vulgaris chondroitin sulfate ABC lyase I at 1.9Å resolution	Huang W, Lunin VV, Li Y, Suzuki S, Sugiura N, Miyazono H, et al.	—	—	—	J Mol Biol. 2003;328:623-634	—
4.3-47	Chondroitinase ABC I from Proteus vulgaris: cloning, recombinant expression and active site identification	Prabhakar V, Capila I, Bosques CJ, Pojasek K, Sasisekharan R	—	—	—	Biochem J. 2005;386:103-112	—
4.3-48	Biochemical characterization of the chondroitinase ABC I active site	Prabhakar V, Raman R, Capila I, Bosques CJ, Pojasek K, Sasisekharan R	—	—	—	Biochem J. 2005;390:395-405	—
4.3-49	Polysaccharide lyases	Linhardt RJ, Galliher PM, Cooney CL	—	—	—	Appl Biochem Biotechnol. 1986;12: 135-176	—
4.3-50	新生理学 第3版	小幡 邦彦, 外山 敬介, 高田 明和, 熊田 衛, 著	—	—	—	東京: 文光堂; 2000:307-309	—
4.3-51	Collagenolytic activity of some marine bacteria	Merkel JR, Dreisbach JH, Ziegler HB	—	—	—	Appl Microbiol. 1975;29:145-151	—
4.3-52	Comparison of animals used in disc research to human lumbar disc geometry	O'Connell GD, Vresilovic EJ, Elliott DM	—	—	—	Spine. 2007;32:328-333	—
4.3-53	The human lumbar intervertebral disc	Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al.	—	—	—	J Clin Invest. 1996;98:996-1003	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-54	Comparison of animal discs used in disc research to human lumbar disc: Axial compression mechanics and glycosaminoglycan content	Beckstein JC, Sen S, Schaer TP, Vresilovic EJ, Elliott DM	—	—	—	Spine. 2008;33:E166-E173	—
4.3-55	図説 腰椎の臨床	戸山 芳昭, 編集	—	—	—	東京: 株式会社メジカルビュー社; 2001:43-48	—
4.3-56	正常家兎腰椎椎間板におけるCollagen, Non-collagenous proteinおよびElastinの部位別含量と3H-Lysine incorporationについて	佐野 明美, 辻 陽雄, 丸田 喜美子, 北野 悟	—	—	—	整形外科基礎科学. 1985;12:59-61	—
4.3-57	The collagenous and non-collagenous protein of the canine intervertebral disc and their variation with age, spinal level and breed	Ghosh P, Taylor TKF, Braund KG, Larsen LH	—	—	—	Gerontology. 1976;22:124-134	—
4.3-58	新生化学実験講座3 糖質II プロテオグリカンとグリコサミノグリカン	日本生化学会, 編	—	—	—	東京: 株式会社東京化学同人;1991:175-179	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1.4-1	Validation of a radiometric assay method for the measurement of C-ABC in human plasma	Huntingdon Life Sciences, Ltd	1998年6月9日 - 1999年7月27日	Huntingdon Life Sciences, Ltd / Huntingdon research centre, 英国	外国	—	評価資料
5.3.1.4-2	Validation of an immunoassay method for the measurement of keratan sulphate in human serum and urine	Huntingdon Life Sciences, Ltd	1994年9月1日 - 1997年10月10日	Huntingdon Life Sciences, Ltd / Huntingdon research centre, 英国	外国	—	評価資料
5.3.1.4-3	Development of a Specific IgG4 Assay for Chondroitinase ABC	IGeneX, inc	不明 - 1995年1月27日	IGenex, Ltd, 米国	外国	—	参考資料
5.3.1.4-4	Development of a Specific IgE Assay for Chondroitinase ABC	IGeneX, inc	不明 - 1994年5月25日	IGenex, Ltd, 米国	外国	—	参考資料
5.3.1.4-5	ヒト血漿中C-ABC濃度測定法の導入バリデーション	██████████ ██████████ ████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-6	ヒト血清中ケラタン硫酸(KS)濃度測定法の導入バリデーション	██████████ ██████████ ████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-7	ヒト血漿中コンドロイチン硫酸濃度測定法の導入バリデーション	██████████ ██████████ ████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-8	ヒト血清中ケラタン硫酸(KS)の室温中での安定性試験	██████████ ██████████ ████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-9	ヒト血漿中コンドロイチン硫酸の室温中での安定性試験	██████████ ██████████ ████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.4-10	ヒト血漿中コンドロイチナーゼABCの-20℃での凍結保存安定性試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-11	ヒト血清中ケラタン硫酸濃度測定法の確認試験ー前測定法と改良測定法の比較ー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-12	ヒト血清中ケラタン硫酸濃度改良測定法のバリデーション	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-13	ヒト血漿中SI-6603濃度測定法の確認試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-14	ヒト血清中抗SI-6603 IgE抗体価測定法バリデーション	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-15	ヒト血清中抗SI-6603 IgG抗体価測定法バリデーション	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-16	Partial validation of revised antibody absorption test of human serum anti-SI-6603 IgG and IgE antibody	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.3.2-1	治験総括報告書:腰椎椎間板ヘルニア患者に対するSI-6603の臨床第I/II相試験	生化学工業株式会社	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.3.2-2	薬物動態/薬力学データ解析報告書「腰椎椎間板ヘルニア患者に対するSI-6603臨床第I/II相試験(治験計画書番号:SKK6603J01)」における血漿中C-ABCおよびコンドロイチン硫酸および血清中ケラタン硫酸濃度の測定	生化学工業株式会社	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	—	評価資料

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.3.3.2-3	「SI-6603の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検法による推奨用量設定試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)(治験実施計画書番号6603/1021)」におけるヒト血漿中 SI-6603 濃度及びヒト血清中ケラタン硫酸濃度の測定		2008年2月6日 - 2010年12月21日		国内	—	評価資料
5.3.3.2-4	“ SI-6603の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検法による推奨用量設定試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)”におけるヒト血清中抗SI-6603 IgE及びIgG抗体価測定		2008年 2月26日 - 2010年12月17日		国内	—	評価資料
5.3.3.2-5	薬物動態追加解析報告書: SI-6603の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検法による推奨用量設定試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)	生化学工業株式会社	2013年3月27日 - 2015年11月26日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
5.3.3.2-6	Measurement of serum anti-SI-6603 IgE antibody and IgG antibody titer for “A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of SI-6603 in Patients with Lumbar Disc Herniation (Phase III Study)”		2012年1月20日 - 2014年5月22日		国内		評価資料
5.3.5.1-1	治験総括報告書: SI-6603の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検法による推奨用量設定試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)	生化学工業株式会社	2008年2月26日 - 2010年8月5日	ほか 計38 施設	国内	—	評価資料
5.3.5.1-2	治験総括報告書: 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたSI-6603のプラセボに対する優越性検証試験(第Ⅲ相試験)	生化学工業株式会社	2012年3月5日 - 2014年2月19日	ほか 計35施設	国内	—	評価資料
5.3.5.3-1	統合解析結果報告書: 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	生化学工業株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.4-1	Clinical Study Report: An Open-label, Non-randomized Dose-escalation Study to Assess Safety and Tolerability of SI-6603 in Patients with Lumbar Disc Herniation (Phase II Study)	生化学工業株式会社		米国 ほか 計12施設	外国	—	参考資料

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.3.5.4-2	Clinical Study Report: Phase I/II Rising Dose-Tolerance Study of SI-6603 for Injection in Patients with Lumbar (L4-L5 or L5-S1) Disc Herniation	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ス ウェーデン	外国	—	参考資料
5.3.5.4-3	治験総括報告書:健康人に対するSI-6603-Pのブリックテスト	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■	国内	—	参考資料
5.3.5.4-4	臨床研究結果報告書:SI-6603の投与を受けた腰椎椎間板ヘルニア患者の予後調査	■■■■■■■■■■ ■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	参考資料
5.3.5.4-5	臨床研究総括報告書:腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたコンドリアーゼ(SI-6603)の第II/III相試験(6603/1021)及び第III相試験(6603/1031)終了後の予後調査に関する臨床研究	生化学工業株式会社	2014年8月11日 - 2014年12月26日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ほか43施 設	国内	—	参考資料
5.3.7.1-1	症例一覧表:第II/III相試験(6603/1021)	生化学工業株式会社	2008年2月26日 - 2010年8月5日	■■■■■■■■■■ ほか 計38 施設	国内	—	評価資料
5.3.7.1-2	症例一覧表:第III相試験(6603/1031)	生化学工業株式会社	2012年3月5日 -	■■■■■■■■■■ ■ ほか 計35施設	国内	—	評価資料
5.3.7.2-1	有害事象一覧表:第I/II相試験(SKK6603J01)	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.7.2-2	有害事象一覧表:第II/III相試験(6603/1021)	生化学工業株式会社	2008年2月26日 - 2010年8月5日	■■■■■■■■■■ ほか 計38 施設	国内	—	評価資料
5.3.7.2-3	有害事象一覧表:第III相試験(6603/1031)	生化学工業株式会社	2012年3月5日 -	■■■■■■■■■■ ■ ほか 計35施設	国内	—	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表:第I/II相試験(SKK6603J01)	生化学工業株式会社	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.7.3-2	重篤な有害事象が発現した症例の一覧表:第II/III相試験(6603/1021)	生化学工業株式会社	2008年2月26日 - 2010年8月5日	■■■■■■■■■■ ほか 計38 施設	国内	—	評価資料

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.3.7.3-3	重篤な有害事象が発現した症例の一覧表: 第Ⅲ相試験 (6603/1031)	生化学工業株式会社	2012年3月5日 -	■ ほか 計35施設	国内	—	評価資料
5.3.7.4-1	臨床検査異常値一覧表: 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (6603/1021)	生化学工業株式会社	2008年2月26日 - 2010年8月5日	■ ほか 計38施設	国内	—	評価資料
5.3.7.4-2	臨床検査異常値一覧表: 第Ⅲ相試験 (6603/1031)	生化学工業株式会社	2012年3月5日 -	■ ほか 計35施設	国内	—	評価資料
5.3.7.5-1	臨床検査値一覧表: 第Ⅰ/Ⅱ相試験 (SKK6603J01)	生化学工業株式会社	■	■	国内	—	評価資料
5.3.7.5-2	臨床検査値一覧表: 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (6603/1021)	生化学工業株式会社	2008年2月26日 - 2010年8月5日	■ ほか 計38施設	国内	—	評価資料
5.3.7.5-3	臨床検査値一覧表: 第Ⅲ相試験 (6603/1031)	生化学工業株式会社	2012年3月5日 -	■ ほか 計35施設	国内	—	評価資料
5.4 参考文献							
5.4-1	Macnab 腰痛. 原著第3版	McCulloch JA, Transfeldt EE 著, 鈴木 信治 監訳	—	—	—	東京: 医歯薬出版株式会社; 1999:190-206, 470-485	—
5.4-2	Macnab's Backache. 4th ed	Wong DA, Transfeldt E	—	—	—	Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:77-83, 254-262	—
5.4-3	整形外科看護 腰痛Q&A 腰椎椎間板ヘルニア 腰部脊柱管狭窄症	永田 見生 編	—	—	—	大阪: 株式会社メディカ出版; 2001:8-13	—
5.4-4	Focus issue on lumbar disc herniation: macro-and microdiscectomy	McCulloch JA	—	—	—	Spine. 1996;21:45S-56S	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.4-5	腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン 改訂第2版	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	—	—	—	東京: 株式会社南江堂; 2011	—
5.4-6	標準整形外科学 第12版	松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集, 馬場 久敏, 井樋 栄二, 吉川 秀樹, 津村 弘, 編集	—	—	—	東京: 株式会社医学書院; 2014;566-572	—
5.4-7	椎間板内酵素注入法	高橋 和久, 北原 宏	—	—	—	カレントセラピー. 1991;9:81-87	—
5.4-8	The Cochrane review of surgery for lumbar disc prolapse and degenerative lumbar spondylosis	Gibson JNA, Grant IC, Waddell G	—	—	—	Spine. 1999;24:1820-1832	—
5.4-9	国立病院機構50施設の共同研究 腰椎椎間板ヘルニアの疫学調査	町田 正文, 塩田 匡宣, 河野 仁, 福田 健太郎, 宝亀 登, 岩波 明生, ほか	—	—	—	臨整外. 2009;44:337-342	—
5.4-10	NEW MOOK 整形外科 腰椎椎間板ヘルニア	越智 隆弘, 菊池 臣一, 編集	—	—	—	東京: 金原出版株式会社; 1997.188-196	—
5.4-11	Love手術	野原 裕	—	—	—	臨整外. 2007;42:197-201	—
5.4-12	腰椎椎間板ヘルニアに対する経皮的レーザー椎間板減圧術	里見 和彦, 宝亀 登, 河合 大, 市村 正一, 高橋 雅人, 相川 大介	—	—	—	臨整外. 2007;42:203-207	—
5.4-13	内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術 その適応、利点および問題点	松本 守雄, 千葉 一裕, 戸山 芳昭	—	—	—	臨整外. 2007;42:209-214	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.4-14	内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術の短・中期 成績	松本 守雄, 千葉 一裕, 石井 賢, 小川 祐人, 高石 官成, 中村 雅也, ほか	—	—	—	臨整外. 2004;39:1525- 1530	—
5.4-15	腰椎椎間板ヘルニアに対する手術法—Love法と MED法との比較—	山崎 昭義, 小林 信也, 森田 修, 木村 慎二	—	—	—	日脊椎脊髓病会 誌. 2005;16:359	—
5.4-16	脊椎内視鏡下手術の現状:2014年1月～12月手術 施行状況調査・インシデント報告集	日本整形外科学会脊椎脊 髓病委員会	—	—	—	日整会誌. 2016;90:41-47	—
5.4-17	Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence	Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D	—	—	—	J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A:102- 108	—
5.4-18	A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior anular defect	Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, Paragioudakis S	—	—	—	Spine. 2006;31:653-657	—
5.4-19	Chymopapainによるchemonucleolysisの基礎的研 究 (第2報)生化学的検討	西山 秀木, 広瀬 彰, 高橋 和久, 高田 俊一, 村上 正純	—	—	—	関東整災外会誌. 1985;16:61-66	—
5.4-20	Chymodiactin postmarketing surveillance, demographic and adverse experience data in 29,075 patients	Agre K, Wilson RR, Brim M, McDermott DJ	—	—	—	Spine. 1984;9:479-485	—
5.4-21	腰椎椎間板ヘルニアに対するキモパpain注入 療法の臨床的研究	井上 駿一, 黒川 高秀, 平林 洌, 守屋 秀繁, 北原 宏, 若 野 紘一, ほか	—	—	—	臨整外. 1990;25:230-237	—
5.4-22	コンドロイチナーゼABC(C-ABC)—椎間板ヘルニ ア、脊髄損傷治療への応用	池上 健, 田中 昭臣, 中村 雅也, 戸山 芳昭	—	—	—	臨整外. 2007;42:124-128	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.4-23	The Oswestry low back pain disability questionnaire	Fairbank JCT, Couper J, Davies JB, O'Brien JP	—	—	—	Physiotherapy. 1980;66:271-273	—
5.4-24	The Oswestry Disability Index	Fairbank JCT, Pynsent PB	—	—	—	Spine 2000; 25:2940-2953	—
5.4-25	SF-36 v2 日本語版マニュアル 健康関連QOL尺度	福原 俊一, 鈴鴨 よしみ 編著	—	—	—	京都: 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構; 2004	—
5.4-26	Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique	Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G	—	—	—	Spine. 2008;33:931-939	—
5.4-27	A prospective randomized trial of chemonucleolysis and conventional disc surgery in single level lumbar disc herniation	Muralikuttan KP, Hamilton A, Kernohan WG, Mollan RAB, Adair IV	—	—	—	Spine. 1992;17:381-387	—
5.4-28	Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation. A randomized controlled trial with 2 years of follow-up	Österman H, Seitsalo S, Karppinen J, Malmivaara A	—	—	—	Spine. 2006;31:2409-2414	—
5.4-29	A prospective cohort study of close interval computed tomography and magnetic resonance imaging after primary lumbar discectomy: factors associated with recurrent disc herniation and disc height loss	McGirt MJ, Eustacchio S, Varga P, Vilendecic M, Trummer M, Gorenssek M, et al	—	—	—	Spine. 2009;34:2044-2051	—
5.4-30	Recovery of muscle strength after microdiscectomy for lumbar disc herniation: a prospective cohort study with 1-year follow-up	Lønne G, Solberg TK, Sjaavik K, Nygaard ØP	—	—	—	Eur Spine J. 2012;21:655-659	—
5.4-31	Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations	Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al	—	—	—	J Pain. 2008;9:105-121	—
5.4-32	The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc	Haefeli M, Kalberer F, Saegesser D, Nerlich AG, Boos N, Paesold G	—	—	—	Spine. 2006;31:1522-1531	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.4-33	The human lumbar intervertebral disc; evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration	Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al	—	—	—	J Clin Invest. 1996;996-1003	—
5.4-34	Guidance document for the preparation of IDEs for spinal systems	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	—	—	—	—	—
5.4-35	Long-term outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation: a follow-up study of more than 10 years	Yorimitsu E, Chiba K, Toyama Y, Hirabayashi K	—	—	—	Spine. 2001;26:652-657	—
5.4-36	Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease	Toyone T, Takahashi K, Kitahara H, Yamagata M, Murakami M, Moriya H	—	—	—	J Bone Joint Surg. 1994;76:757-764	—
5.4-37	Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: A diagnostic imaging study of 40-year-old men and women	Kjaer P, Leboeuf YC, Korsholm L, Sorensen JS, Bendix T	—	—	—	Spine. 2005;30:1173-1180	—
5.4-38	Modic changes following lumbar disc herniation	Albert HB, Manniche C	—	—	—	Eur Spine J. 2007;16:977-982	—
5.4-39	What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3-to 5-year follow-up period	Rahme R, Moussa R, Nassif RB, Maarrawi J, Rizk T, Nohra G, et al	—	—	—	J Neurosurg Spine. 2010;13:562-567	—
5.4-40	Factors affecting glycosaminoglycan concentration in normal human plasma	Muraca U, Vinci R, Ferlazzo AM, Muraca G, Calatroni A	—	—	—	Ital J Biochem. 1992;41:159-169	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.4-41	Isolation and characterization of glycosaminoglycans in human plasma	Staprans I, Felts JM	—	—	—	J Clin Invest. 1985;76:1984-1991	—
5.4-42	Determination of chondroitin sulphates in human whole blood, plasma and blood cells by high-performance liquid chromatography	Huang Y, Toyoda H, Toida T, Imanari T	—	—	—	Biomed Chromatogr. 1995;9:102-105	—
5.4-43	The effect of chemonucleolysis on serum keratan sulfate levels in humans	Block JA, Schnitzer TJ, Andersson GB, Lenz ME, Jeffery R, McNeill TW, et al	—	—	—	Arthritis Rheum. 1989;32:100-104	—
5.4-44	Serum keratan sulfate levels in marathon runners	Sweet MBE, Jakim I, Coelho A, Becker PJ, Thonar EJMA	—	—	—	Int J Sports Med. 1992;13:348-350	—
5.4-45	Assessment of short-term physical loading of the back: is serum keratan sulfate an appropriate biomaker?	Kuiper JI, Verbeek JHMA, Frings-Dresen MHW, Kuiper S	—	—	—	J Orthop Sports Phys Ther. 2001;31:472-480	—
5.4-46	Automated percutaneous lumbar discectomy versus chemonucleolysis in the treatment of sciatica. A randomized multicenter trial	Revel M, Payan C, Vallee C, Laredo JD, Lassale B, Roux C, et al	—	—	—	Spine. 1993;18:1-7	—
5.4-47	Proximal neuromuscular impairment in lumbar disc herniation: a prospective controlled study	Millisdotter M, Strömqvist B, Jönsson B	—	—	—	Spine. 2003;28:1281-1289	—
5.4-48	Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging	Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR	—	—	—	Radiology. 1988;166:193-199	—
5.4-49	Imaging of degenerative disk disease	Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR	—	—	—	Radiology. 1988;168:177-186	—
5.4-50	Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration	Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N	—	—	—	Spine. 2001;26:1873-1878	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
5.4-51	Effect of aging and degeneration on disc volume and shape: a quantitative study in asymptomatic volunteers	Pfirrmann CW, Metzdorf A, Elfering A, Hodler J, Boos N	—	—	—	J Orthop Res. 2006;24:1086-1094	—
5.4-52	The importance of preserving disc structure in surgical approaches to lumbar disc herniation	Mochida J, Nishimura K, Nomura T, Toh E, Chiba M	—	—	—	Spine. 1996;21:1556-1564	—
5.4-53	椎体間関節と椎間板、腰椎の臨床解剖	四宮 謙一 訳	—	—	—	東京: 株式会社医学書院; 1989:10-22	—
5.4-54	Incidence of lumbar disc surgery. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1950-1979	Bruske-Hohlfeld I, Merritt JL, Onofrio BM, Stonnington HH, Offord KP, Bergstralh EJ, et al.	—	—	—	Spine. 1990;15:31-35	—
5.4-55	Chemonucleolysis versus open discectomy. A ten-year follow-up study.	Weinstein JN, Lehmann TR, Hejna W, McNeill T, Spratt K	—	—	—	Clin Orthop Relat Res. 1986;206:50-55	—
5.4-56	「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. 薬食審査発0323第1号	—	—	—	—	—	—
5.4-57	今日の整形外科治療指針 第7版	土屋 弘行, 紺野 真一, 田中 康仁, 田中 栄, 松田秀一 編集	—	—	—	東京: 株式会社医学書院; 2016:101-102, 668-675	—
5.4-58	Keratan sulfate as a potential biomarker of loading of the intervertebral disc	Kuiper JI, Verbeek JHAM, Frings-Dresen MHW, Ikkink AJK	—	—	—	Spine. 1998;23:657-663	—
5.4-59	Chymodiactin postmarketing surveillance. Demographic and adverse experience data in 29,075 patients	Agre K, Wilson RR, Brim M, McDermott DJ	—	—	—	Spine. 1984;9:479-485	—
5.4-60	Safety of chemonucleolysis. Adverse effects reported in the United States, 1982-1991	Nordby EJ, Wright PH, Schofield SR	—	—	—	Clin Orthop Relat Res. 1993;293:122-134	—

第3部(モジュール3)～第5部(モジュール5) 添付しなかった資料一覧

添付資料 番号	タイトル	添付していない理由
第3部(モジュール3)		
3.2 データ又は報告書		
3.2.R	各極の要求資料	該当資料なし
第4部(モジュール4)		
4.2 試験報告書		
4.2.1 薬理試験		
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)	該当資料なし
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.4 がん原性試験		
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし
4.2.3.5 生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし
第5部(モジュール5)		
5.3 試験報告書及び関連情報		
5.3.1 生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書	該当資料なし
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	該当資料なし
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	該当資料なし
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書		
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	該当資料なし
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書		
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書		
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし