

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年腰椎椎間板ヘルニア治療剤
注射用コンドリアーゼ**ヘルニコア[®]** 椎間板注射1.25単位
HERNICORE[®] 1.25units for Intradiscal inj.処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00457000
販売開始	2018年8月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	コンドリアーゼ 1.25単位
添加剤	精製白糖5mg、マクロゴール4000 10mg、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物

本剤を日局「生理食塩液」1.2mLに溶解した時の1.0mL中の組成(溶解液中の塩化ナトリウムを除く)

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤(バイアル)
性状	白色の塊又は粉末(溶解時は無色澄明 ^{注)})
pH	6.5～7.5 ^{注)}
浸透圧比	1.0～1.2 ^{注)}

注)日局「生理食塩液」1.2mL溶解時

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 画像上ヘルニアによる神経根の圧迫が明確であり、腰椎椎間板ヘルニアの症状が画像所見から説明可能な患者にのみ投与すること。
- 5.2 本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与すること。[11.1.1 参照]
- 5.3 変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を合併する患者、骨粗鬆症、関節リウマチ等の合併により椎体に症状が認められる患者の場合は、本剤投与により腰椎不安定性が強くなるおそれがある。これらの患者において、合併症が原因で症状が認められる場合は、本剤の有効性が得られない可能性があるため、本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断すること。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[9.1.2 参照]
- 5.4 20歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。また、成長期の患者では、成長板が閉鎖していないため、本剤投与による成長板の限局性欠損により、腰椎不安定性を誘発するおそれ、本剤投与による軟骨層の骨化により、軟骨細胞の増殖が抑制され、椎体の伸長が阻害されるおそれがあるため、投与の可否を慎重に判断するとともに、投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。[9.7、15.2.1 参照]

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

複数高位への同時投与の経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。本剤投与によりアナフィラキシー、腰椎不安定性等が発現するおそれがあり、複数高位への同時投与によりリ

スクが高まるおそれがあることから、複数高位への同時投与は行わないこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、腰椎椎間板ヘルニアの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。また、椎間板穿刺に熟達した医師が投与すること。
- 8.2 本剤の投与に際しては、ショック、アナフィラキシー等の発現のおそれがあるので、救急処置のとれる準備をしておくこと。投与終了後も十分な観察を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与により椎間板が変性し、生体力学的バランスの異常をきたし腰椎不安定性が発現するおそれがある。本剤投与後は、腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作(重量物を持ち上げる等)を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。
- 8.4 本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。[11.1.1 参照]
- 8.5 全身麻酔下での投与は、穿刺針の神経根への接触に伴う放散痛等を感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現した場合に発見が遅れるおそれがあるので推奨されない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 アレルギー素因のある患者
過敏症の発現が増すおそれがある。[8.2 参照]
 - 9.1.2 腰椎不安定性が疑われる患者
腰椎不安定性が増すおそれがある。[5.3 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤投与の際にはX線照射を伴う。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。¹²⁵I標識コンドリアーゼを用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[5.4 参照]
- 9.8 高齢者
 - 9.8.1 本剤の治療効果が得られない可能性があることから、投与の可否を慎重に判断すること。一般的に加齢による椎間板の変性により髄核中のプロテオグリカン含量が低下していることが知られている。
 - 9.8.2 一般に軟骨終板が菲薄化しており、椎体の変性が発現する可能性が高まる。[15.2.2 参照]

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
本剤は異種タンパクであり、ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがある。[5.2、8.2、8.4 参照]

11.2 その他の副作用

その他の副作用を以下に示す¹⁾⁻³⁾。

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

a) MR画像異常、b) X線画像異常

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を個装箱に入れた状態(遮光)で室温に戻す。

14.1.2 日局「生理食塩液」1.2mLをゆっくりとバイアル内に注入する。溶解にあたっては、泡立ちや激しい攪拌を避ける。

14.1.3 バイアルの溶解液をルアーロック付きディスプレイザブルシリンジで抜き取る。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。

14.1.5 バイアルに破損や亀裂等の不良が認められる場合やバイアル内が陰圧に保たれていない場合は、投与しないこと。

14.1.6 ガラスに有効成分が吸着するおそれがあるため、ガラス製のシリンジは使用せず、ルアーロック付のディスプレイザブルシリンジを使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 原則として正中からの経硬膜穿刺による投与は行わず、後外側経路にて投与すること。正中穿刺により神経損傷や硬膜損傷を生じる可能性がある。

14.2.3 造影剤等の薬剤を腰椎椎間板内に併用しないこと。椎間板内に混合した際の安定性、安全性及び有効性のデータがない。また、造影剤等の使用により神経症状(横断性脊髄炎、対麻痺、脳出血)等の合併症が危惧される。

14.2.4 本剤投与時に抵抗を感じた場合は、投与を中止すること。

14.3 薬剤投与後の注意

残液は、使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 カニクイザルにコンドリアーゼを0.25～10単位/disc(臨床投与量の12～494倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後26週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化がみられ、いずれも回復性は確認されていない。[5.4 参照]

15.2.2 ウサギ(ヒトやカニクイザルよりも軟骨終板が薄い)にコンドリアーゼを4単位/disc(臨床投与量の1056倍)で単回椎間板内投与した場合、投与後2年に軟骨終板を挟んで髄核に接する椎体に骨細胞壊死がみられ、回復性は確認されていない。[9.8.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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^{注)}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(100μ単位/mL)未満であった⁴⁾。

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

16.2 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: 0.36m単位/mL、酵素活性: 20m単位/mL)未満であった⁵⁾。

16.3 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⁵⁾。

16.4 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⁾。

16.5 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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³⁾。

主要評価項目	投与群 (単回投与)	症例数 ^{a)}	投与後13週における変化量 ^{b)}		
			調整済み平均値 ±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(0mm(痛みなし)～100mm(これまでに感じた最大の痛み))) の連続7日間の平均値

副作用の発現率は、コンドリアーゼ1.25単位群57.3%(47/82例)であった。主な副作用は、腰痛(24.4%)、Modic分類の椎体輝度変化(24.4%)、椎間板高の30%以上の低下(22.0%)及び5°以上の椎間後方開大(4.9%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 椎間板ヘルニア症状改善作用

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⁶⁾。

18.3 椎間板高狭小化作用

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⁷⁾。

18.4 椎間板内圧低下作用

正常なヒッ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⁸⁾。

19. 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)

分子式: C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

分子量: 約11万

化学構造式: 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

20. 取扱い上の注意

遮光保存の必要があるため、本剤は個装箱(外箱)に入れて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたSI-6603国内試験の統合解析
- 2) 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(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 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(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 社内資料：国内臨床試験における薬物動態(2018年3月23日承認、CTD2.7.2)
- 5) 社内資料：非臨床試験における薬物動態(2018年3月23日承認、CTD2.6.4)
- 6) 社内資料：椎間板ヘルニア罹患イヌを用いた薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 7) 社内資料：正常ウサギを用いた薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 8) 社内資料：正常ヒツジを用いた薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 発売元



科研製薬株式会社

KAKEN 東京都文京区本駒込二丁目28番8号