

ヘルニコア[®] 椎間板注用1.25単位 に係る医薬品リスク管理計画書

生化学工業株式会社

ヘルニコア® 椎間板注用1.25単位に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ヘルニコア® 椎間板注用 1.25単位	有効成分	コンドリアーゼ
製造販売業者	生化学工業株式会社	薬効分類	399
提出年月日		令和6年12月17日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
腰椎不安定性	ショック、アナフィラキシー	なし
	高齢者における安全性	
	若年患者における安全性	
	椎間板周辺組織への影響	

1.2. 有効性に関する検討事項

長期予後（ヘルニアの再発、骨棘の形成、脊柱管狭窄症等）への影響	
---	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査
特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
患者向け資材（ヘルニコアの治療を受けられる方へ、患者カード）の作成と配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：生化学工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 30 年 03 月 23 日	薬効分類	399
再審査期間	8 年	承認番号	23000AMX00457000
国際誕生日	平成 30 年 03 月 23 日		
販売名	ヘルニコア® 椎間板注用 1.25 単位		
有効成分	コンドリアーゼ		
含量及び剤型	本剤は、1 バイアルを日局「生理食塩液」1.2mL に溶解した時の 1.0mL 中にコンドリアーゼとして 1.25 単位を含有する凍結乾燥製剤である。		
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。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 <u>令和 6 年 7 月 5 日</u>
変更内容の概要： <u>① 製造販売後調査等業務のための組織体制の変更（軽微な変更、添付資料）</u>
変更理由： <u>① 業務委託会社が社名を変更したため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
腰椎不安定性	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第I/II相臨床試験では、10Uを投与した6例中2例に腰椎の異常可動性が認められ、脊椎X線異常（椎間の後方開大）の副作用と判断されたため、高用量への漸増を中止した。また、国内第II/III相試験及び国内第III相試験においても、脊椎の不安定性の指標と考えられている椎間の後方開大角度が5°以上の被験者がプラセボ群で9例（7.1%）、コンドリアーゼ投与群で27例（11.8%）に認められた。また、腰椎不安定性が認められている患者に本剤を投与した場合、リスクが高まる可能性は否定できない。腰椎の不安定性に至ることによって臨床症状が発現する可能性があり、臨床症状が重い場合には手術に至ることが知られているため。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による腰椎不安定性に関連する有害事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、臨床試験では20歳から70歳の患者のみで評価が行われていること、また他の腰椎疾患を合併している患者が除外されていること等を踏まえ、リスク因子については不明な点が残ること、臨床試験と比較してより重篤な事象が発現する可能性が否定できないことから、本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、一般使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「効能・効果に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 2. 患者向け資材の作成と配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、腰椎不安定性の発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、臨床試験における腰椎不安定性の発現状況に関する情報及び具体的な処置内容を情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
ショック、アナフィラキシー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内第II/III相試験及び国内第III相試験229例において重篤なアナフィラキシー関連または重篤な過敏症関連の有害事象は認められていない。抗コンドリアーゼIgE抗体価上昇例は認められなかったが、抗コンドリアーゼIgG抗体価上昇例はプラセボ群3例（2.3%）、コンドリアーゼ群22例（9.6%）で認められた。また、米国第III相試験及び欧米第III相試験1271例では重篤なアナフィラキシー関連または重篤な過敏症関連の有害事象が3例で認められたが、因果関係は否定されている。しかし、国内第II/III相試験及び国内第III相試験を統合した成績において過敏症関連の有害事象がプラセボ群6例（4.7%）に対しコンドリアーゼ群18例（7.9%）と高かったこと、抗コンドリアーゼIgG抗体価上昇例が認められたこと、過去に海外で化学的髄核融解術に用いる薬剤として販売されていたキモパインでは、重症のアナフィラキシー反応が多く認められたこと、本剤はキモパインと同様の異種タンパク製剤であることから、本剤投与により、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性は否定できず、発現した場合は重篤な転帰をたどると考えられるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 現時点においては、本剤投与とショック、アナフィラキシーとの関連性が明確ではないため、その関連性及び背景因子の影響等を検討するため、一般使用成績調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「効能・効果に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 2. 患者向け資材の作成と配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、ショック、アナフィラキシーの発現をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、臨床試験におけるショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報及び具体的な処置内容を情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
高齢者における安全性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験では70歳以上の患者における安全性を検討していないこと、軟骨終板が薄いウサギを使用した非臨床試験において、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ことより、高齢者で安全性上の問題が生じる可能性は否定できないこと、高齢者では髄核中のグリコサミノグリカンが減少しているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることより設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 現時点においては、本剤投与による高齢者における安全性は明確ではないため、高齢者における副作用の発現状況を詳細に把握し、その安全性及び背景因子の影響等を検討するため、一般使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「高齢者への投与、その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 【選択理由】 医療従事者に対し、高齢者への投与に関する注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すため。
若年患者における安全性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験では20～29歳の患者において、有害事象の発現割合が高い傾向であり、特に椎間板高低下、椎間の後方開大等が多く認められていること、より低年齢の患者に投与を行った場合、椎間板及び周辺組織への影響が強く認められ、腰椎不安定性や加齢性の変化が認められる可能性があることより設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 現時点においては、本剤投与による若年患者における安全性は明確ではないため、若年患者における副作用の発現状況を詳細に把握し、その安全性及び背景因子の影響等を検討するため、一般使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「効能・効果に関連する使用上の注意、小児等への投与、その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 【選択理由】 医療従事者に対し、若年患者への投与に関する注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すため。

椎間板周辺組織への影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験において、椎間板周辺組織への影響が示唆される事象として、軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modicの分類がType 1～3に変化）が、プラセボ群16例（12.6%）、コンドリアーゼ群68例（29.7%）に発現し、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現割合が高かったこと、非臨床試験においても、コンドリアーゼ投与後に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化や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ていること、若年齢の患者又は高齢の患者において、椎間板周辺組織への影響リスクが高まる可能性は否定できないこと、本剤が髄核に作用することで生体力学的バランスの変化が生じることにより椎間板周辺組織への影響が発現する可能性が否定できないことから設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤投与による椎間板周辺組織への影響が示唆されているものの、現時点においては、その重篤性、リスク因子等が明確ではないため、発現した際の詳細な経過、背景因子の影響等を検討するため、一般使用成績調査及び特定使用成績調査を実施する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 【選択理由】 医療従事者に対し、椎間板周辺組織への影響をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、臨床試験における椎間板周辺組織への影響の発現状況について情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

長期予後（ヘルニアの再発、骨棘の形成、脊柱管狭窄症等）への影響	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の被験者を対象とした長期予後調査(観察期間：17.8～80.7ヵ月)において、来院による調査で画像検査が可能であった179例（50.3%）の画像所見を確認した結果、治験の最終観察時点から大きな変化は認められず、腰椎不安定性に対する手術が実施された症例も認められなかった。しかし、臨床試験での投与例数は限定的であり、使用実態下における長期予後を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、長期予後への影響に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 腰椎不安定性、ショック、アナフィラキシー、高齢者における安全性、若年患者における安全性、椎間板周辺組織への影響 【目的】 使用実態下における安全性（未知 of 副作用 of 検出及びその他の副作用発現状況 of 把握）及び有効性、並びにそれらに影響を与える要因 of 検出を目的として実施する。 【実施計画案】 実施期間： 調査期間は 2018 年 9 月から 2022 年 9 月（登録期間は 2021 年 12 月まで） 目標症例数：3000 例（目標登録症例数：4500 例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：投与後 3 ヶ月 【実施計画 of 根拠】 観察期間： 有効性評価判定は、臨床試験時では投与後 3 ヶ月における過去 24 時間 of 最悪時下肢痛(VAS) of 投与前から of 変化量を主要評価項目としているため、本調査でも観察期間を 3 ヶ月間とした。 安全性評価判定は、臨床試験で発現した症状を伴う副作用 of 消失確認時期は投与後 84 日が最長であり、本剤による腰椎 of 異常可動性は投与後 12 週までに発現している。また、国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験で過敏症関連 of 有害事象は投与後 7 週以内に発現しており、報告されている遷延性アナフィラキシー of 持続期間が 8 日以内であることを勘案し、本調査で of 有効性及び安全性観察期間を 3 ヶ月とした。 目標症例数設定 of 根拠： 重要な潜在的リスクとしたショック、アナフィラキシーに着目し目標症例数 of 設定を行った。本剤 of 国内臨床試験では、ショック、アナフィラキシーは発現していないが、現時点で本剤 of アナフィラキシーショック発現リスクについては明確になっていない。そのため、統計学的に 0.1% of 発現頻度 of 副作用を少なくとも 1 例、95% of 確率で検出するために必要な症例数は約 3000 例であることから、本一般使用成績調査 of 安全性解析対象症例数を 3000 例と設定した。また、安全性解析対象症例数を確保するために必要な予定登録症例数を 4500 例と見積もった。なお、目標登

	録症例数にかかわらず、安全性解析対象症例数として 3000 例を確保するまでは登録を継続し、3000 例を確保した時点で終了する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時（全症例固定後）。3000 例（調査対象症例数）のデータの固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、関連資材の改訂要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本一般使用成績調査の実施内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、特定使用成績調査あるいはリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 腰椎不安定性、高齢者における安全性、若年患者における安全性、椎間板周辺組織への影響 【目的】 長期予後への影響（ヘルニアの再発、骨棘の形成、脊柱管狭窄症等）、並びにそれらに影響を与える要因の検出を目的として実施する。 【実施計画案】 実施期間： 調査期間は 2018 年 12 月から 2024 年 12 月（登録期間は 2022 年 3 月まで） 目標症例数： 本剤の長期予後を検討するために、可能な限り一般使用成績調査に登録された患者全例を対象とする。 実施方法： 中央登録方式にて実施する。 観察期間： 投与後 3 年。 【実施計画の根拠】 観察期間： 本剤投与後の長期予後については現時点で明確となっていないことから、国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験の観察期間である投与後 52 週（1 年）後まで追跡調査を実施することとした。さらに、更なる長期予後を確認するために、本剤投与終了後 12 ヶ月以降 2 年間、1 年に 1 回、追跡調査を実施することとした。 目標症例数設定の根拠：

	本剤の長期予後を検討するために、可能な限り一般使用成績調査に登録された患者全例を対象とすることとした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 調査終了時（全症例固定後）。可能な限り一般使用成績調査に登録された患者全例のデータの固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、関連資材の改訂要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の実施内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、特定使用成績調査あるいはリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
	【安全性検討事項】 腰椎不安定性、ショック、アナフィラキシー、高齢者における安全性、若年患者における安全性、椎間板周辺組織への影響 【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。 【具体的な方法】 ・納入時等に医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ・医療従事者が常に資料を入手できるように企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期】 安全性定期報告時及び再審査申請時 【実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。
患者向け資材（ヘルニコアの治療を受けられる方へ、患者カード）の作成と配布	
	【安全性検討事項】 腰椎不安定性、ショック、アナフィラキシー 【目的】 上記の副作用の早期発見につながる自覚症状や発現時の対応方法、術後の注意事項等について情報提供する。 【具体的な方法】 ・納入時等に医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、患者への説明に際し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期】 安全性定期報告時及び再審査申請時 【実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2019年3月提出)
一般使用成績調査	3000例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 (全症例固定後)	実施中	2026年3月 予定
特定使用成績調査	可能な限り一般使用成績調査に登録された患者全例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 (全症例固定後)	実施中	2026年3月 予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
一般使用成績調査	3000例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 (全症例固定後)	実施中	2026年3月 予定
特定使用成績調査	可能な限り一般使用成績調査に登録された患者全例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 (全症例固定後)	実施中	2026年3月 予定

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 カ月間	終了
医療従事者向け資材の作成と配布	安全性定期報告及び再審査申請時	実施中
患者向け資材の作成と配布	安全性定期報告及び再審査申請時	実施中