

副作用

■注意が必要な副作用

◆ショック、アナフィラキシー

本剤の有効成分コンドリアーゼは、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* から分離精製された異種タンパク製剤であることからショック、アナフィラキシー等が発現する可能性があります。承認時までには本剤投与によるショック、アナフィラキシーの発現は認められていませんが、過敏症の副作用が認められていますのでご注意ください。

1. 発現頻度(過敏症)

国内第Ⅱ/Ⅲ試験及び第Ⅲ相試験における過敏症の副作用発現率は2.6%(6/229例)でした。内訳は、発疹2例、蕁麻疹1例、薬疹1例、蕁麻疹及びそう痒症1例、中毒性皮疹1例であり、重症度別症例数は軽度1例、中等度5例、重度1例(中毒性皮疹)*でした。なお、皮膚および皮下組織障害以外の過敏症、遅発性過敏症、ショック、アナフィラキシーの発現は認められませんでした。

※中毒性皮疹の症例(国内第Ⅲ相試験)

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

2. 発現時期(過敏症)

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

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

【承認された用法・用量】

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

過敏症(皮膚および皮下組織障害)の副作用の発現状況

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

3. 危険因子

本剤の成分に対し既往歴のある患者、アレルギー素因のある患者(P9参照)。

4. 副作用への対処方法

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

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

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

ヘルニアとは

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

投与時

副作用

安全性情報
臨床成績

参考文献

参考症例

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

◆腰椎不安定性

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

1. 発現頻度

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

2. 危険因子

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

3. 症状・徴候

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

腰椎不安定性を疑う画像所見¹⁶⁾は以下のとおりです。

- (1)腰椎側面X線画像の前屈位における5°以上の椎間後方開大
- (2)前後屈X線画像で3mm以上の椎体のすべり

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

4. 副作用への対処方法

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

参考

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、コンドリアーゼ10単位(本剤の8倍量)を投与した6例中2例に腰椎の異常可動を伴う椎間後方開大(腰椎不安定性)が認められました(添付文書「7.過量投与」の項参照)が、2例とも、画像所見異常に起因する臨床症状は認められませんでした。

症例1: 投与後1.5箇月に異常可動性が発現しましたが、特に処置なく発現後1.3箇月で回復しました。長期予後調査の結果、最終観察時点である投与後30.7箇月まで臨床症状を伴う画像変化は認められませんでした。

症例2: 投与後7日に異常可動性が発現し、特に処置を必要としませんでした。最終観察日である発現後2.6箇月においても未回復でした。長期予後調査の結果、投与前から認められた腰痛が投与後3.2箇月には薬剤処置を必要としない程度まで軽快し、経過観察を終了しました。

■主な副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾及び第Ⅲ相試験⁷⁾において、本剤が投与された229例中122例(53.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は、腰痛^a51例(22.3%)、下肢痛^a11例(4.8%)、発疹等6例(2.6%)、発熱4例(1.7%)、頭痛3例(1.3%)でした。主な臨床検査値異常は、Modic分類の椎体輝度変化^b54例(23.6%)、椎間板高の30%以上の低下^c33例(14.4%)、好中球数減少6例(2.6%)、5°以上の椎間後方開大^c5例(2.2%)でした。(承認時)

a: MedDRA/J ver.16.1 基本語の背部痛を腰痛として、四肢痛を下肢痛として集計した

b: 核磁気共鳴画像異常に含まれる

c: 脊椎X線異常に含まれる

①腰痛

1. 発現頻度

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

2. 発現時期

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

腰痛の副作用の発現状況

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

※重篤症例1例を含む

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

※背部痛の重篤症状(国内第Ⅲ相試験)

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

ヘルニアとは

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

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

3. 危険因子

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

腰痛の副作用の年齢別発現頻度

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

b: 母数を併記

4. 副作用への対処方法

1) 投与後早期に発現した腰痛への対処

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

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

患者の症状に応じ、運動は投与後3週間を目途に注意深く開始してください。

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

2) 投与後長期間を経過してから発現した腰痛への対処

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

② 下肢痛

1. 発現頻度

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

2. 発現時期

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

下肢痛の副作用の発現状況

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

3. 副作用への対処方法

1) 投与後早期に発現した下肢痛への対処

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

2) 投与後長期間を経過してから発現した下肢痛への対処

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

ヘルニアとは

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

投与時

副作用

安全性情報
臨床成績

参考文献

参考症例

③ 椎間板及び椎間板周辺組織に関する画像上の異常所見

1. 発現頻度

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

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

2. 危険因子

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

椎間板高の低下の年齢別発現頻度

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

b: 母数を併記

椎間後方開大の年齢別発現頻度

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

b: 母数を併記

■投与手技に伴う有害事象

1. 投与手技に伴う有害事象の発現頻度

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

投与手技に伴う有害事象

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

例数(%)

a: 1.25U、2.5U、5Uの合計

2. 椎間板から漏出した場合のリスク

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

参考

局所刺激性試験¹⁷⁾

ウサギにコンドリアーゼ製剤(7.5U/mL)を椎間板内(0.075U/disc)、髄腔内(7.5U/site)及び筋肉内(7.5U/site)に単回投与した。椎間板内投与では、髄核のみに刺激性が認められ、髄腔内投与では、刺激性は認められなかった。筋肉内投与では、軽微な刺激性が認められた。モルモットにコンドリアーゼ製剤を皮内(最高8U/site)に単回投与した結果、8U/siteまで刺激性は認められなかった。

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

マウス、ラット及びビーグル犬にコンドリアーゼを2,000U/kgで単回静脈内、筋肉内及び皮下投与した結果、マウス及びラットに特記すべき変化はみられなかった。ビーグル犬では、いずれの投与経路においても運動性低下がみられ、加えて静脈内投与では運動失調及び麻痺性歩行もみられたが、いずれも投与後2日までに回復する一過性の変化であった。いずれの動物種及び投与経路においても死亡例はみられず、概略の致死量は、2,000U/kg(体重60kgのヒトに1カ所投与する場合の臨床用量値に対しての96,000倍)を超える用量であった。

ヘルニアとは

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

投与時

副作用

安全性情報
臨床成績

参考文献

参考症例

■椎間板及び椎間板周辺組織の画像変化※

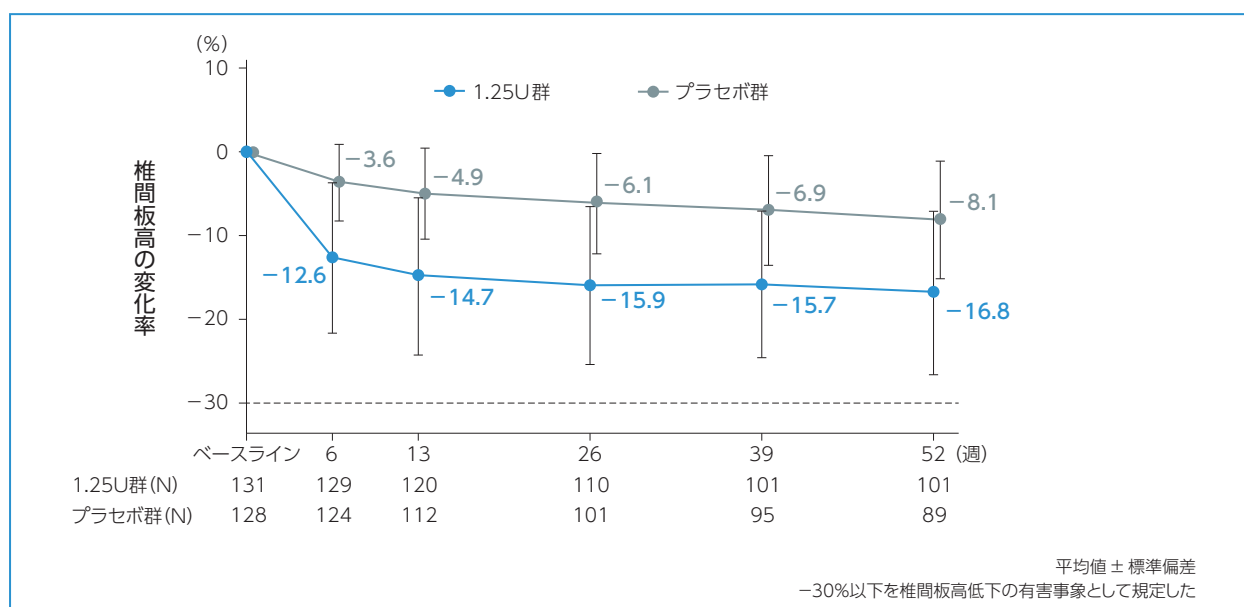
承認時まで実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験におけるコンドリナーゼ 1.25U 群とプラセボ群での椎間板及び椎間板周辺組織の画像変化は以下のとおりです。

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

X線画像所見

椎間板高の変化率の経時的推移

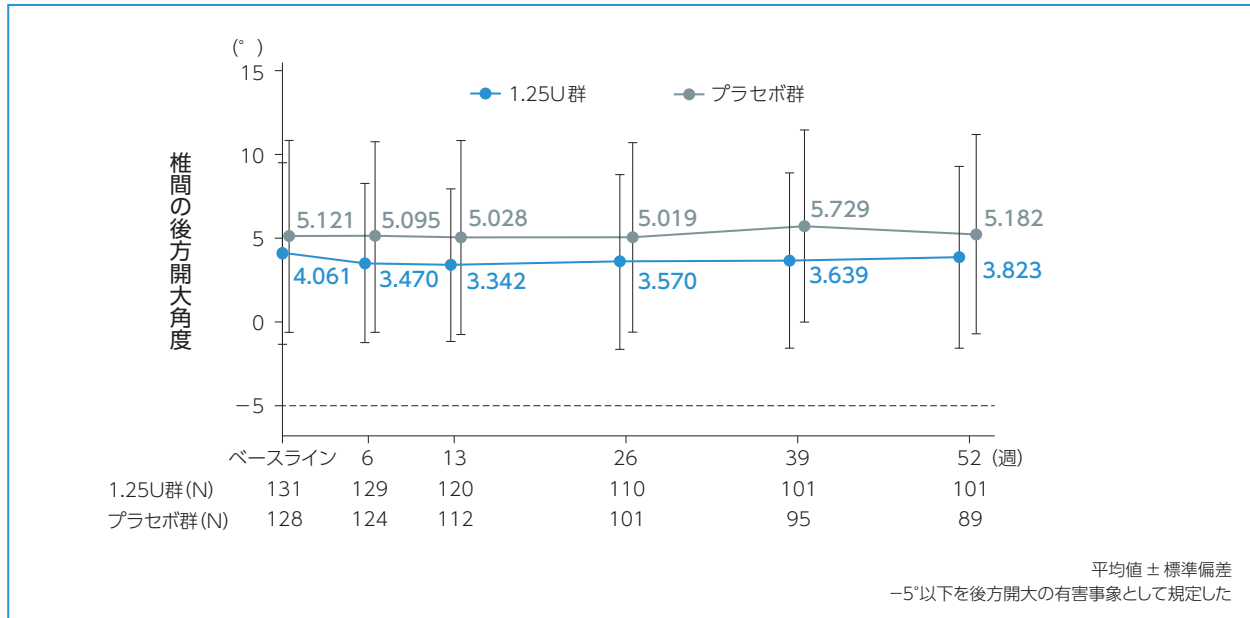
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における椎間板高の低下は、プラセボ群に比べて1.25U群で大きく、1.25U群は投与後6週に大きく低下しました。投与後6週及び13週の椎間板高の変化率は、1.25U群-12.6%及び-14.7%、プラセボ群-3.6%及び-4.9%でした。両群共に、投与後13週以降も緩やかに低下し、投与後52週における椎間板高の変化率は1.25U群-16.8%、プラセボ群-8.1%でした。



※外部画像測定機関による画像評価

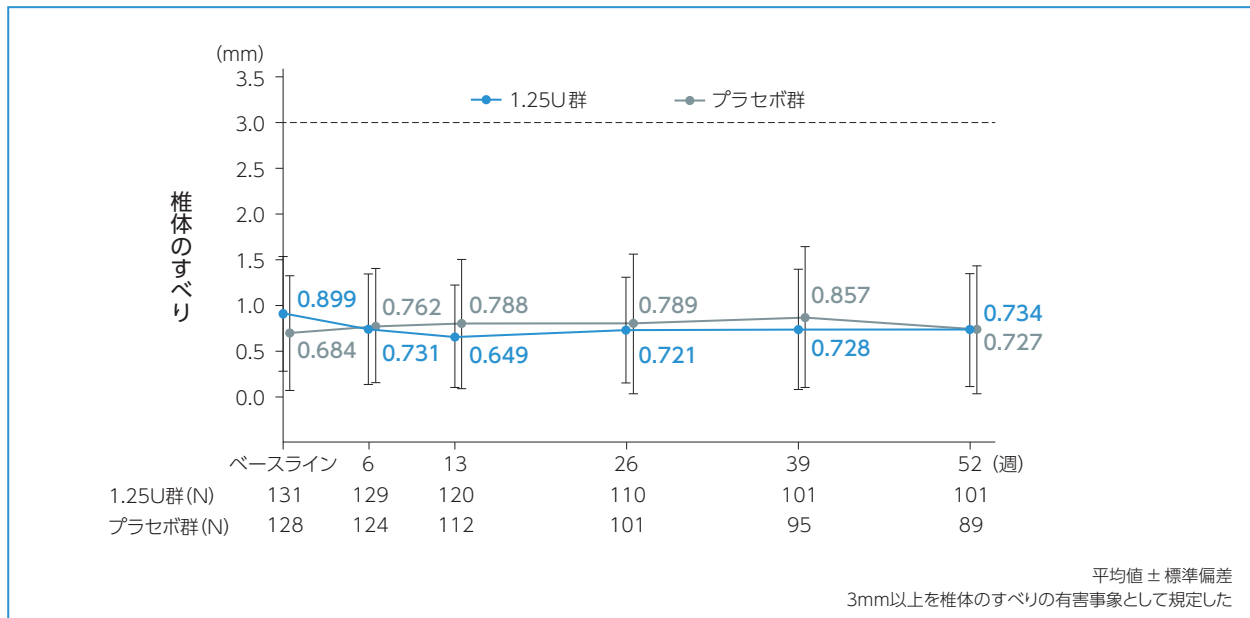
椎間の後方開大角度 経時的推移

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



椎体のすべり経時的推移

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



ヘルニアとは

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

投与時

副作用

安全性情報・
臨床成績

参考文献

参考症例

MRI 所見

軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic 分類の変化)の発現頻度

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

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

例数(%)

a: 治験薬投与前は含まない

椎間板の変性(Pfirschmann 分類)による輝度変化の経時的推移

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

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

例数(%)

a: 治験薬投与前は含まない