

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヘルニコア椎間板注用1.25単位
[一 般 名] コンドリアーゼ
[申 請 者 名] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 30 年 2 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ヘルニコア椎間板注用 1.25 単位
[一 般 名] コンドリアーゼ
[申 請 者] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にコンドリアーゼ 1.25 単位を含有する凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] コンドリアーゼは、*Proteus vulgaris* から産生されるグリコサミノグリカン分解酵素であり、997 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Condoliase is a glycosaminoglycan lyase, which is produced in *Proteus vulgaris*. Condoliase is a protein consisting of 997 amino acid residues.

[構 造]

アミノ酸配列：

| | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ATSNPAPDFPK | NLMQSEIYHF | AQNNPLADFS | SDKNSILTLS | DKRSIMGNQS |
| LLWKWKGGSS | FTLHKKLIVP | TDKEASKAWG | RSSTPVFSFW | LYNEKPIDGY |
| LTIDFGEKLI | STSEAQAGFK | VKLDFTGWRA | VGVS LNNDLE | NREMTLNATN |
| TSSDGTQDSI | GRLGAKVDS | IRFKAPSNVS | QGEIYIDRIM | FSVDDARYQW |
| SDYQVKTRLS | EPEIQFHNVK | PQLPVT PENL | AAIDLIRQRL | INEFVGGEKE |
| TNLALEENIS | KLKSDFDALN | IHTLANGGTQ | GRHLITDKQI | I IYQPENLNS |
| QDKQLFDNYV | ILGNYTTLMF | NISRAYVLEK | DPTQKAQLKQ | MYLLMTKHLL |
| DQGFVKGSAL | VTTHHWGYSS | RWWYISTLLM | SDALKEANLQ | TQVYDSSLWY |
| SREFKSSFDM | KVSADSSDLD | YFNTLSRQHL | ALLLLEPDDQ | KRINLVNTFS |
| HYITGALTQV | PPGGKDGLRP | DGTAWRHEGN | YPGYSFPAFK | NASQLIYLLR |
| DTPFSVGESE | WNNLKKAMVS | AWIYSNPEVG | LPLAGRHPFN | SPSLKSV AQG |
| YYWLAMSAKS | SPDKTLASIY | LAI SDKTQNE | STAI FGETIT | PASLPQGFYA |
| FNGGAFGIHR | WQDKMVT LKA | YNTNVWSSEI | YNKDNRYGRY | QSHGVAQIVS |
| NGSQLSQGYQ | QEGWDWNRME | GATTIHLPLK | DLDSPKPHTL | MQRGERGFSG |
| TSSLEGQYGM | MAFNLIYPAN | LERFDPNFTA | KKSVLAADNH | LIFIGSNINS |
| SDKNKNVETT | LFQHAITPTL | NLWINGQKI | ENMPYQTTLQ | QGDWLIDSNG |
| NGYLITQAEK | VNVS RQHQVS | AENKNRQPT E | GNFSSAWIDH | STRPKDASYE |
| YMVFLDATPE | KMGEMAQKFR | ENNGLYQVLR | KDKDVH IILD | KLSNVTGYAF |
| YQPASIEDKW | IKKVNKPAIV | MTHRQKDTLI | VSAVTPDLNM | TRQKAATPVT |
| INVTINGKWQ | SADKNSEVKY | QVSGDNTELT | FTSYFGIPQE | IKLSPLP |

分子式： C₅₀₃₉H₇₇₇₀N₁₃₆₀O₁₅₂₅S₂₂

分子量： 112,507.24

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、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に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目の類薬であるキモパイン（本邦未承認）が海外で承認後に重篤な有害事象が多く発現した経緯も踏まえ、計画されている適正使用のための方策については適切に実施されるべきと考える。

[効能又は効果] 保存療法により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

[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椎間板内に単回投与する。

[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

審査報告(1)

平成29年1月17日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

| | |
|-------------|---|
| [販売名] | ヘルニアアーク椎間板注用 1.25 単位 |
| [一般名] | コンドリナーゼ |
| [申請者] | 生化学工業株式会社 |
| [申請年月日] | 平成26年1月30日 |
| [剤形・含量] | 1バイアル中にコンドリナーゼ 1.25 単位を含有する凍結乾燥注射剤 |
| [申請時の効能・効果] | 腰椎椎間板ヘルニア |
| [申請時の用法・用量] | 本剤に日局「生理食塩液」1.2 mL を加え溶解し、通常、その溶液 1.0 mL (コンドリナーゼとして 1.25 単位) を椎間板内に単回投与する。 |

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 9 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 12 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 18 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 22 |
| 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 24 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 49 |
| 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 | 49 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

腰椎椎間板ヘルニアは、腰椎の椎間板中央の髄核が線維輪の後方部を部分的又は完全に穿破することにより、組織脊柱管内に突出又は脱出した椎間板組織（ヘルニア）が馬尾や神経根を圧迫し、腰痛、下肢痛、下肢の神経症状等を引き起こす病態であり、主に加齢に伴う椎間板の退行変性、重量物挙上やスポーツ等の力学的負荷により発症する。腰椎椎間板ヘルニアは、ヘルニアの形態と後縦靭帯の穿破の有無により、膨隆・突出型（髄核が線維輪を穿破していない）、後縦靭帯下脱出型（髄核が線維輪を越えて脱出しているが後縦靭帯を穿破していない）、経後縦靭帯脱出型（髄核が後縦靭帯を穿破している）、遊離脱出型（脱出した髄核が母髄核から遊離している）に分類される（図1）。

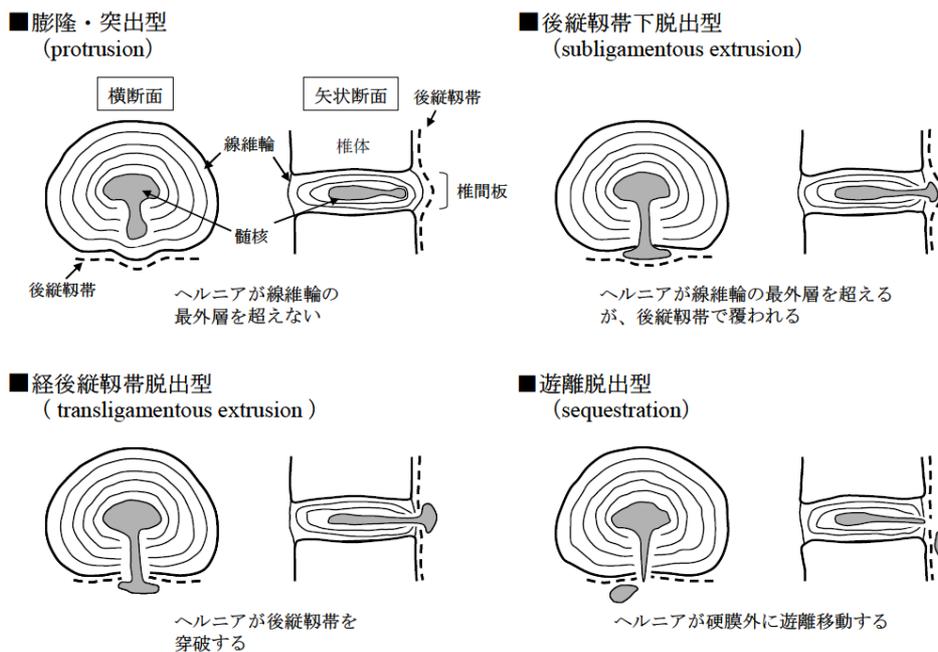


図1 腰椎椎間板ヘルニアの形態分類

本薬は、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分解酵素であり、髄核の主な成分であるプロテオグリカン構成するグリコサミノグリカンのうち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有する。

本薬の腰椎椎間板ヘルニアに対する適応については1985年に米国マイアミ大学のDr.Brownにより提唱され、海外では 年 月 から、本邦では 年 月 から臨床試験が開始された。今般申請者は、本剤の腰椎椎間板ヘルニアに対する有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。2017年12月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。また、本邦において腰椎椎間板ヘルニアに対する化学的髄核融解術に用いる医薬品は承認されていない。

なお、2014年3月に海外規制当局により実施された申請者の製造所に対するGMP適合性調査において、試験成績書や設備の校正記録等の品質管理記録の管理体制の不備を指摘されたこと、申請者より本剤の申請資料作成に携わった品質に関する研究所及び他の製造所においても、海外規制当局に指摘を受けた製造所と同様の体制で品質管理記録の作成及び管理を行っていたとの報告を機構が受けたこと、提出された品質に関する報告書に不整合及び誤記載が多数認められたことから、本剤の審査の過程において、品質に関する資料作成に係るデータの取得体制、品質管理記録の作成及び管理体制等について確認を行った。その結果、品質管理記録の作成及び管理体制に改善すべき点が認められたことから、機構が

ら申請者に対し改善するよう指導するとともに、品質に関する資料の信頼性及び品質管理記録との一貫性について点検するよう申請者に指示した。品質に関する資料及び品質管理記録の点検の結果として、誤記載、数値の転記ミス等多数の修正が機構に報告されたものの、品質に関する資料における考察内容及び各データを踏まえた結論に特段の変更を要する事項は認められず、品質に関する資料の信頼性に大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことは可能と機構は判断した（8.1 参照）。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）において、有効性の副次評価項目及び安全性評価項目として設定されていた腰部 MRI 画像及び X 線画像の読影（椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり、Modic の分類、Pfarrmann の分類、椎間板体積、ヘルニア体積）を行う中央読影機関で読影手順に不備が認められ、測定結果に誤りがあった症例が認められたため、腰部 MRI 画像及び X 線画像に関するデータの信頼性確保の観点から、中央読影機関における再教育及び体制整備を行った上で、申請後に同一画像の読影が再度実施された。

以上の対応に多大な時間を要したことから、総審査期間の延長を来たした。

なお、申請時の販売名「ヘルニア－ゼ椎間板注用 1.25 単位」については、申請効能・効果である「腰椎椎間板ヘルニア」に対する作用を過大に連想させる可能性があること等を踏まえ、変更するよう指示したところ、申請者より「ヘルニコア椎間板注用 1.25 単位」に変更する旨の説明がなされ、機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

Proteus vulgaris 純粋培養品（XXXXXXXXXX）より得た菌体から、MCB 及び WCB がそれぞれ調製された。

MCB 及び WCB について、特性解析及び純度試験が、ICH Q5A (R1) ガイドライン、ICH Q5B ガイドライン及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、異種微生物の汚染は認められなかった。

なお、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種菌復元、フラスコ培養、前培養、本培養、集菌、酵素抽出、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマト、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、精製クロマトXXXXXXXXXX、脱エンドトキシン、濃縮脱塩、XXXXXXXXXX、膜ろ過、充てん、包装・表示及び凍結・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、生物由来の原料等は使用されていない。

MCB 及び WCB について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、本培養液に対して、工程内管理試験として、検鏡が設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C 及び D（申請製法）とする）。国内第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.2-1: SKK6603J01 試験）では製法 A 及び B、国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）では、製法 C、国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）では製法 D の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B: [] の追加
- 製法 B から製法 C: [] の変更、[] の簡略化、[] の変更
- 製法 C から製法 D: [] の変更、[] の削減、[] の追加、[] の追加、[] の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。また、製法 B と製法 C で製造された原薬の同等性／同質性評価時には、品質に係る試験に加え、ラット単回皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.7-1）が実施され、製法変更前後の原薬は同等／同質であると判断されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬の主な特性解析項目は表 1 のとおりである。

| 項目 | |
|-----------|---|
| 一次構造/高次構造 | アミノ酸組成、C 末端アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、アミノ酸配列、スルホヒドリル基、ジスルフィド結合、糖鎖、二次構造 |
| 物理的・化学的性質 | 等電点、分子量、分光学的性質 |
| 生物学的性質 | 酵素学的性質（基質特異性、ミカエリスメンテン定数、至適 pH、至適温度、[] の影響、[] の影響、[] の影響、[] の影響）、生物活性 |

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質とされた分子種はなかった。また、目的物質が [] 分子会合した物質を主成分とする凝集体、分子変化体及び分解物が目的物質由来不純物とされ、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP（不純物 A*、不純物 B* 及びその他のタンパク質）、宿主細胞由来 DNA、精製工程由来不純物（カラム漏出物（[]、[]、[] 及び []）並びに無機不純物（[]、[]、[]、[] 及び []）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に十分に除去されていることが確認されている。なお、HCP（不純物 A*、不純物 B* 及びその他のタンパク質）は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマッピング、分解活性（[]）及び N 末端アミノ酸）、pH、比活性、純度試験（類縁物質（[]、[] 及び []（[]、[]））、HCP（SDS-PAGE（銀染色）、不純物 B*（[]）及び不純物 A*（[]））、タンパク質（[]）、エンドトキシン、微生物限度、動的散乱及び定量法（[]）が設定されている。

なお、動的散乱、N 末端アミノ酸、比活性、HCP（SDS-PAGE（銀染色）及び不純物 A*（[]）は、審査の過程において設定された（2.R.2 参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

| | | 製造方法 | ロット数 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|----|------|------|--|-------|---|
| 長期保存試験 | | 製法 D | 3 | -60 ± 5°C、遮光 | 36 カ月 | 耐熱広口ガラスビン/ポリブチレンテレフタレート製キャップ (気密容器)、ポリエチレンバック脱気包装 |
| 苛酷試験 | 温度 | 製法 D | 3 | 5 ± 3°C、遮光 | 12 カ月 | |
| | | | | 25 ± 2°C、遮光 | 28 日 | |
| | 光 | 製法 D | 1 | 総照度 120 万 lux·h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上 | | |

長期保存試験では、36 カ月時点で████の増加が認められたが、その他の試験項目では実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）では、純度試験（類縁物質（████））において変化体の増加傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ガラスビン/ポリブチレンテレフタレート製キャップを用いて、遮光下、-60°C以下で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアルあたり原薬を 1.25 単位含有する用時溶解型の凍結乾燥注射剤であり、採取用量に関する検討結果を踏まえて、表示量に対して 20%の原薬が過量充てんされている（過量充てんを含めた充てん量は 1.5 単位）。製剤には、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が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍、薬液調製、ろ過滅菌、充てん、凍結乾燥、巻締め、外観検査、バルク包装・保管及び包装・表示・保管・試験工程からなる。重要工程は、ろ過滅菌、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、1 バイアルあたりの充てん量及び製剤処方が変更されているが、希釈後の各添加剤の投与量に変更はない。また、製造所の変更が行われているが、品質に係る試験の結果より、これらの製剤は同等/同質であるとされている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（████（████）、████）、pH、浸透圧比、純度試験（████）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（████）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験

| | | 原薬の製造方法 | ロット数 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|----|---------|------|---|-------|--------------------------------------|
| 長期保存試験 | | 製法 D | 3 | 5 ± 3°C | 36 カ月 | プロモブチルゴム栓、ガラスバイアル及びアルミキャップ/バルク包装品輸送箱 |
| 加速試験 | | 製法 D | 3 | 25 ± 2°C | 6 カ月 | プロモブチルゴム栓、ガラスバイアル及びアルミキャップ/バルク包装品輸送箱 |
| 過酷試験 | 温度 | 製法 D | 1 | 40 ± 2°C | 6 カ月 | プロモブチルゴム栓、ガラスバイアル及びアルミキャップ/バルク包装品輸送箱 |
| | 光 | 製法 D | 1 | 5°C、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上 | 25 日 | プロモブチルゴム栓、ガラスバイアル及びアルミキャップ |

長期保存試験及び加速試験において、含量の低下傾向、水分の増加傾向が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。

過酷試験（温度及び光）では、含量は大きく低下した。その他の試験項目においては、試験期間を通じて大きな変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、アルミキャップで巻締めをしたプロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱により遮光下、2～8°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 凝集体の管理について

機構は、原薬における製法変更（製法 C から製法 D への変更）に伴い、■■■■の同一ロット内の小分けボトルのうち、一部のボトルで白濁が生じる現象が確認されたことを踏まえ、白濁の原因並びに一貫した品質の原薬及び製剤を製造するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、白濁の原因について、以下のように説明した。

- °Cで保管した場合に■■■■しない小分けボトルがロット内に存在し、当該ボトルを■■■■°Cまで■■■■したときに白濁が強く認められたことから、白濁は■■■■に起因する可能性があると考えた。示差走査熱量測定法を用いて、■■■■°Cと■■■■°Cの間で温度変化を繰り返したときの融点及び凝固点を検討した結果、融解ピーク温度は■■■■～■■■■°Cであったのに対し、凝固開始温度は■■■■～■■■■°Cであったことから、■■■■°C付近の原薬の凍結では、■■■■が起きやすい可能性が考えられた。
- 製法 C の原薬ボトルについても■■■■により白濁を生じるか検討するため、温度を■■■■ながら凍結状態を目視で確認した後、■■■■°Cで融解したとき、ほとんどのボトルで製法 D の原薬で認められたものと同程度の白濁が観察された。
- 製法 C 及び D の原薬を用いて、上記と同様の■■■■状態を誘導したボトルについて、■■■■状態を誘導していない検体を対照として、凝固開始温度と平均粒子径の関係を動的光散乱により検討した結果（図 2）、凝固開始温度が■■■■、■■■■が生じたロットほど、平均粒子径が大きい傾向であった。

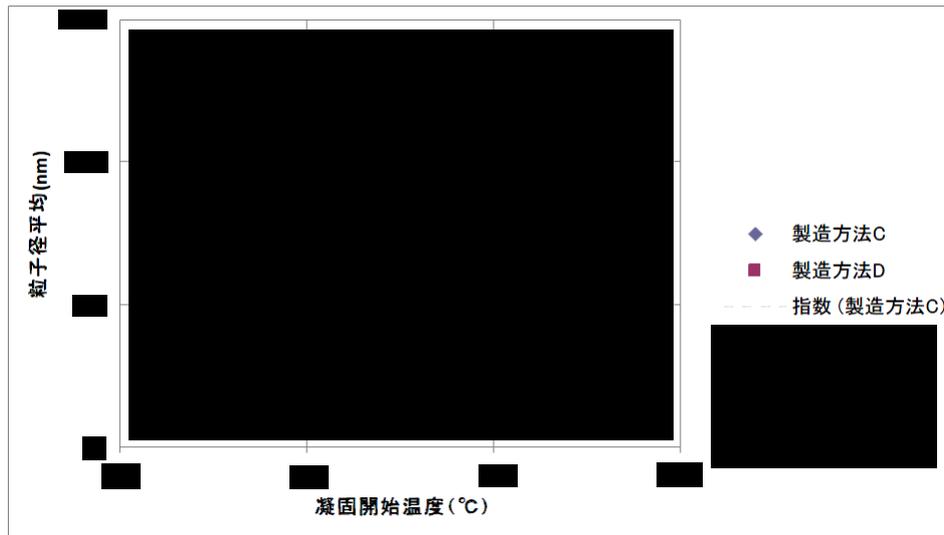


図2 凝固開始温度と粒子径平均の相関

- 生成した白濁を複数ボトルから分取し、ペプチドマッピングによりその本質を検討した結果、目的物質（コンドリアーゼ）由来ペプチドと同じ保持時間にピークが検出され、コンドリアーゼ由来ペプチドと異なるピークは検出されなかったことから、白濁の本質は目的物質（コンドリアーゼ）由来の凝集体であると考えられた。

その上で申請者は、以下の管理戦略により、原薬及び製剤における白濁（原薬の凝集体）を適切に管理可能と考えることを説明した。

- 原薬の製造工程中の[]工程では、白濁が生じにくいよう[]を行う。
- 原薬の規格及び試験方法として動的光散乱を設定し、凝集体の有無を管理する。
- 製剤の製造工程における[]工程において全数検査を実施し、[]工程管理を設定する。
- 製剤の製造工程では[]工程として[]を設定しており、製剤の製造工程等においてわずかに凝集体が生成した場合でも[]により除去されることを確認している。
- 製剤の製造工程において、[]工程後の工程管理として、動的光散乱による[]を設定する。
- なお、白濁の有無及び白濁を生じたボトルの[]前後で原薬の酵素活性及び純度は大きく異ならなかったことから、仮に原薬の[]工程、製剤の製剤化工程等で白濁が生じた場合でも、本剤の品質は担保可能と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2.R.2 HCP の管理について

機構は、製造工程由来不純物のうち HCP の管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

細胞から抽出することにより製造する医薬品においては、HCP による免疫原性のリスクがあり、その管理のため、ELISA 法等の高感度な分析法が一般的には用いられる。しかしながら、本薬は組換え体ではない常在菌により産生される医薬品であり、遺伝子導入を行っていない野生株から産出されるタンパ

クであることから、宿主細胞由来不純物に対する抗体の作成段階で有効成分と反応する抗体を完全に除去することは困難である。したがって、ELISA 法に用いる適切な抗体を作成することに技術的な課題があることから ELISA 法による HCP 管理の設定は困難と考えた。

その上で、以下の検討結果から、HCP は適切に管理可能と考える。

- 本薬は *Proteus vulgaris* の細胞膜と細胞壁の間に存在する酵素であり、原薬の製造工程では、
菌体の破碎を抑えた状態で酵素を抽出する方法を用いているため、
菌体を破碎して酵素を得る方法と比較して宿主細胞由来不純物の混入が少ないこと。
- ①と及びが近く、最も分離が困難な HCP である 不純物A*、②電気泳動（CBB 染色、銀染色）において検出される宿主細胞由来の低分子タンパク質に分けて精製工程の能力評価を行った。その結果、精製前の原薬を用いたラボスケールでの検討の結果、各精製工程において HCP が十分に除去可能であることが示され、カラムの性能等を考慮すると、実生産スケールに外挿可能と考えられたこと。
- 審査の過程において、HCP 管理のために規格試験として SDS-PAGE（銀染色）を追加した。当該試験はなるものの、一定の水準で HCP の残留の有無を測定可能であること、また、本剤に含まれる可能性のある HCP を管理する上で指標となる 不純物B*、不純物A* 及び低分子タンパク質については、規格試験においてそれぞれ限度値未満として設定することで、ラボスケールでの検討結果と同等の工程能力を恒常的に担保可能と考えること。

機構は、申請者の説明に加え、本剤の投与は単回に限定されること（7.R.7.2 参照）、アナフィラキシー等に対応できる施設でのみ使用を可とすることが計画されていること（7.R.9 参照）を踏まえると、現時点で HCP が大量に製剤中に残留し、安全性上の大きな問題を生じる可能性は低いと考える。しかしながら、SDS-PAGE（銀染色）の検出限界である ppm 未満の HCP が混入した場合の安全性上のリスクを完全に否定することはできないこと、本剤と同様に組換え体ではない菌体を用いて発酵により製造される既承認の医薬品において、HCP 管理のための ELISA 法が設定されたものが存在することを踏まえ、本剤においても HCP 管理のための ELISA 法を設定すべきではないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、審査の過程において ELISA 法の設定に関する検討を行い、
及びが完了していたものの、
場合に規格試験として ELISA 法を維持することが困難と考えられたため、現時点では規格項目に追加することは困難であることを説明した。その上で申請者は、現在、再度申請者において
を行っており、平成 年 月に
見込みであることを説明した。さらに申請者は、条件の最適化及び分析法バリデーションが終了したら速やかに承認事項一部変更承認申請を行い、原薬の規格及び試験方法として、HCP 管理のための ELISA 法による試験を追加することを説明した。

機構は、以上について了承するが、ELISA 法を速やかに確立した上で、原薬の規格及び試験方法を変更することが適切と考える。

2.R.3 新添加剤について

製剤には、新添加剤として椎間板内投与において使用前例のないマクロゴール 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が含有されている。

機構は、いずれの新添加剤についても本邦公定書収載品であり、規格及び試験方法について特段の問題はないものと判断した。また機構は、安全性についても、提出された資料から製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理試験として、本薬を用いた効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準偏差で示している。なお、本薬の非臨床試験の実施に際し、ヒト及び各動物種（ウサギ、イヌ及びサル）における L4/L5 髄核体積を MRI 撮像により算出（MRI 測定体積）及び/又は摘出して測定（実測体積）したとき、各体積及びヒトと動物との体積比は表 4 のとおりであった（CTD 4.2.1.2-1、参考 CTD 4.2.1.2-2）。

表 4 ヒトと動物の髄核体積の比較

| 動物種 | 評価例数 | MRI 測定体積 (mm ³) | 実測体積 (mm ³) | ヒト MRI 測定体積に対する比 |
|-----|------|-----------------------------|-------------------------|------------------|
| ヒト | 9 | 7852.2 ± 680.40 | - | 1 |
| ウサギ | 10 | - | 16.8 ± 1.08 | - |
| イヌ | 6 | 111.8 ± 28.70 | 79.7 ± 20.70 | 1/70.2 |
| サル | 3 | 127.2 ± 42.30 | 96.7 ± 13.10 | 1/61.7 |

平均値±標準誤差

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序

3.1.1.1 基質特異性 (CTD 4.2.1.2-1)

本薬と各グリコサミノグリカン¹⁾を 37°C で反応させ、経時的に測定した 232 nm の吸光度から各基質での反応初速度を求めた結果、コンドロイチン硫酸 A の反応初速度を 100% とした相対反応初速度（本薬 3 ロットでの平均値±標準偏差）は、コンドロイチンで 61 ± 1.5%、コンドロイチン硫酸 B で 62 ± 1.2%、コンドロイチン硫酸 C で 82 ± 1.0%、コンドロイチン硫酸 D で 69 ± 0%、化学分解型コンドロイチン硫酸で 110 ± 1.5% であったが、ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸及びヘパリンではいずれも 1% 以下であった。また、本薬とカゼイン又はウシ血清アルブミンを 37°C で反応後に TCA でタンパクを沈殿させて除去し、分解されたアミノ酸及びペプチド断片を 280 nm の吸光度で測定した結果、いずれもタンパク分解に伴う吸光度の上昇は認められなかった。

3.1.1.2 髄核に対する作用

本薬 (0.2~125 U/mL²⁾) 又はキモパpain (16~2000 pkU/mL³⁾) をウサギから採取した髄核に添加し、37°C で反応させた結果、髄核膨潤率⁴⁾は本薬 25 U/mL 以上及びキモパpain 80 pkU/mL 以上の群で対照群に対して低値を示した。また、コラーゲン及び各 GAG の遊出率⁵⁾については、コラーゲンでは本薬 5 U/mL 以上及びキモパpain 80 pkU/mL 以上、コンドロイチン硫酸及びヒアルロン酸では本薬 5 U/mL 以上及びキモパpain 16 pkU/mL 以上、ケラタン硫酸では本薬 1 U/mL 以上及びキモパpain 16 pkU/mL 以上の群で、それぞれ対照群に対して高値を示した（参考 CTD 4.2.1.1-6）。

1) コンドロイチン、コンドロイチン硫酸 A、B、C、D、化学分解型コンドロイチン硫酸（日本薬局方外医薬品規格コンドロイチン硫酸エステルナトリウムのうち、サメ軟骨由来のものを化学的に分解処理したもの）、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ケラタン硫酸（以上、すべてナトリウム塩）及びヘパリン

2) 1 U は、37°C、pH8.0 で化学分解型コンドロイチン硫酸ナトリウムから 1 分間に 1 μmol の不飽和二糖を生成する酵素量

3) 1 pkU は、37°C、pH6 で DL-ベンジルアルギニン-p-ニトロアニリドから 1 秒間に 1 pmol の p-ニトロアニリドを生成する酵素量

4) 37°C で反応後、リン酸緩衝液中で膨張させ、遠心して沈渣として回収される髄核の体積を被験物質添加前の体積で除して算出

5) 上清及び沈渣として回収された髄核中のコラーゲン及び GAG（コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ケラタン硫酸）量を測定し、上清への遊出率を算出した。

本薬 (0.1~62.5 U/mL) をウサギから採取した髄核に添加し、37°Cで反応させた結果、髄核膨潤率⁴⁾は 0.5 U/mL (1076±77%) 以上の群で対照群 (1316±173%) に対して低値を示した。また、GAG の遊出率⁵⁾については、コンドロイチン硫酸では 2.5 U/mL (47.83±3.66%) 以上、ケラタン硫酸は 12.5 mU/mL (48.66±4.47%) 以上の群で、それぞれ対照群 (30.71±6.27%及び 25.58±6.10%) に対して高値を示した (CTD 4.2.1.1-5)。

なお申請者は、基質特異性試験で本薬のケラタン硫酸に対する分解作用は認められていないこと (CTD 4.2.1.1-9)、本薬はコラーゲンに対して分解作用を示さないと報告されていること (Appl Microbiol 1975; 29: 145-51) から、ケラタン硫酸及びコラーゲンの遊出は本薬により直接分解されたものではなく、コンドロイチン硫酸等の GAG が分解されることによりプロテオグリカンの複合体構造が破壊され、二次的に遊出したと考察している。

3.1.1.3 椎間板に対する作用

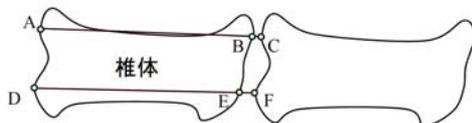
本薬 (0.2~200 mU/disc) をウサギの椎間板内 (L3/L4~L6/L7 の計 4 箇所) に単回投与し、本薬投与前及び投与 7 日後に X 線撮影を行った後、髄核を摘出した結果、投与前値に対する投与 7 日後の椎間板高インデックス⁶⁾及び髄核中の水分含量⁷⁾は、いずれも 2 mU (それぞれ 76.21±2.75%及び 6.5±0.9 mg) 以上の群で対照群 (それぞれ 92.38±2.70%及び 13.4±2.9 mg) に対して低値を示した (CTD 4.2.1.1-2)。

本薬 (1~50 U/disc) 又はキモパイン (1000 pkU/disc) をヒツジの椎間板内 (T13/L1~L5/L6 の計 6 箇所) に単回投与し、本薬投与前、投与 1、4、8 及び 13 週後に圧力トランスデューサーを用いて椎間板内圧最高値及び最低値を測定した結果、椎間板内圧最低値はいずれの投与群でも対照群に対して低値を示した (投与前値を 100%としたとき、投与 13 週後における椎間板内圧最低値は、対照群: 78.1±14.0%、本薬 1 U 群: 48.5±9.6%、本薬 50 U 群: 24.5±4.7%、キモパイン群: 20.1±4.7%)。また、各時点での内圧測定直前に X 線撮影を行い、椎間板高インデックス⁸⁾を算出した結果、本薬 50 U 群及びキモパイン群で対照群に対して低値を示した (投与前値を 100%としたとき、投与 13 週後における椎間板内圧最低値は、対照群: 96.2±1.3%、本薬 50 U 群: 65.3±4.5%、キモパイン群: 56.0±9.9%) (参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8)。

3.1.2 椎間板ヘルニア罹患イヌにおける作用 (参考 CTD 4.2.1.1-1)

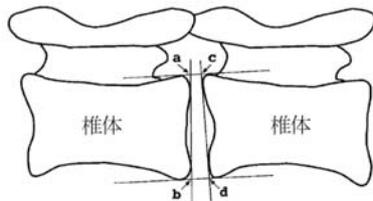
椎間板ヘルニアを罹患したイヌ⁹⁾に、本薬 (5~50 U/disc) を椎間板内に単回投与し¹⁰⁾、姿勢反応、脊髄反射、疼痛等の臨床症状を観察した結果、投与 7 日後には 50% (24/48 例)、59 日後には 75% (36/48

6) X 線写真から椎間板の長さを計測し (下図参照)、 $(BC+EF)/(AB+DE)$ で算出



7) 髄核の採取日に測定した湿重量と凍結乾燥後に測定した乾燥重量の差

8) X 線写真から椎間板の長さを計測し (下図参照)、 $(ac+bd)/(2 \times ab) \times 100$ で算出



9) 椎間板ヘルニアと診断され、本薬が投与されたイヌ 59 例のうち、外科的手術が併用された 6 例、十分な有効性評価が行えなかった 5 例を除く 48 例が有効性評価対象集団であった。

10) 複数の椎間板で脊柱管の圧迫が認められた個体には、それらすべての椎間板に本薬が投与された。投与量が不明な 3 例を除く、1 椎間板あたりの平均投与量は 9.7 ± 6.8 U であった。

例) の個体においてすべての症状が寛解した。

3.2 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

| 項目 | 動物種又は細胞種 | 評価項目又は方法 | 投与量又は処置濃度 | 投与経路 | 所見 | CTD |
|-------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------|
| 中枢神経系 | SD ラット (雄 1 群各 8 例) | FOB 法、感覚・運動機能、体温 | 0.2、2、20 U/kg | 皮下 | 影響なし | CTD 4.2.1.3-1 |
| | ビーグル (雄 1 群各 3~4 例) | 一般状態及び行動観察 | 0.2、2、20 U/kg | 皮下 | 影響なし | CTD 4.2.1.3-3 |
| 心血管系 | HEK293 細胞 (各 5 標本/群) | hERG チャネル電流 | 0.0436、0.436、4.36 mU/mL | <i>in vitro</i> | 影響なし | CTD 4.2.1.3-4 |
| | ビーグル (雄 1 群各 3~4 例) | 心電図、心拍数及び血圧 | 0.2、2、20 U/kg | 皮下 | 影響なし | CTD 4.2.1.3-3 |
| 呼吸系 | SD ラット (雄 1 群各 6 例) | 1 回換気量、呼吸数及び分時換気量 | 0.2、2、20 U/kg | 皮下 | 影響なし | CTD 4.2.1.3-2 |
| | ビーグル (雄 1 群各 3~4 例) | 呼吸数 | 0.2、2、20 U/kg | 皮下 | 影響なし | CTD 4.2.1.3-3 |

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、椎間板ヘルニアに対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬が投与される椎間板は、プロテオグリカン及びコラーゲンを主成分とするゲル状の髄核が、コラーゲンの層状構造からなる線維輪及び硝子軟骨である軟骨終板によって一定の内圧下に封入された構造をとっていること (図説 腰椎の臨床. メジカルビュー; 2001. p43-8) を説明した。また申請者は、プロテオグリカンは、複数のプロテオグリカン単位がリンクタンパクを介してヒアルロン酸鎖に結合して構成されており、プロテオグリカン単位は多くの GAG 鎖 (コンドロイチン硫酸鎖、ケラタン硫酸鎖) がコアタンパクに結合して構成され (CTD 5.4-53: 腰椎の臨床解剖. 医学書院; 1989. p10-22)、高い保水能を有していることを説明した。さらに申請者は、椎間板ヘルニアは髄核を取り囲む線維輪の後方部分が突出すること、又は当該線維輪の後方部分が断裂し、変性した髄核が断裂部から後方に逸脱することにより神経根や馬尾が圧迫されて発症すること (CTD 5.4-1: Macnab 腰痛原著第 3 版. 医歯薬出版; 1999. 190-206、CTD 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. 南江堂; 2011) を説明した。

その上で申請者は、以下の点を踏まえると、本薬は椎間板髄核中のプロテオグリカンを構成するグリコサミノグリカンを分解し、髄核の保水能を低下させることにより、椎間板内圧を低下させ、ヘルニアの臨床症状を改善すると考えられることを説明した。

- 本薬は多糖を分解するリアーゼの一種であり、二糖の繰り返し構造から成るグリコサミノグリカンのうち、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸を基質とすること。一方で、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸及びヘパリン並びにタンパクであるアルブミン、カゼイン及びコラーゲンは分解しないこと (CTD 4.2.1.1-9、Appl Microbiol 1975; 29: 145-51)。
- 本薬により、①ウサギの摘出髄核におけるコンドロイチン硫酸の遊出及び保水能の指標である髄核膨潤率の低下 (CTD 4.2.1.1-5)、②ウサギにおける髄核中水分含量の低下及び椎間板高狭小化 (CTD 4.2.1.1-2)、③ヒツジにおける椎間板内圧の低下 (参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-8)、④椎間板ヘルニア罹患イヌにおける姿勢反応、脊髄反射障害等のヘルニア症状の改善が認められたこと (CTD 4.2.1.1-1)。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿中本薬濃度は高感度酵素活性測定法(定量下限: ■■■ μU/mL)、低感度酵素活性測定法(定量下限: ■■■ ~ ■■■ mU/mL)又はELISA法(定量下限: ■■■ ng/mL (1 ng は約 ■■■ mU))により測定された。¹²⁵I 標識体(本薬)を用いた試験における放射能及びTCAによる沈殿物の放射能はガンマカウンターにより測定された。抗本薬抗体はELISA法により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうちt_{max}は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット(3例/時点/群)に¹²⁵I 標識体(本薬)100 U/kgを単回静脈内投与、又は雌雄ラット(3例/時点/群)に¹²⁵I 標識体(本薬)100 U/kgを単回皮下投与したとき、血漿中総放射能、TCA沈殿性放射能及びELISA法によって測定した血漿中本薬の薬物動態パラメータは表6のとおりであった。なお、低感度酵素活性測定法により測定した血漿中本薬濃度は、静脈内投与群で投与5分後の332 mU/mL以降、すべての測定時点において定量下限未満であった(CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5)。

表6 雌雄ラットに¹²⁵I 標識体(本薬)100 U/kgを単回静脈内投与又は皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

| 投与経路(性別) | 測定対象 | 評価例数 | C _{max} (mU/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (mU·h/mL) |
|----------|------------|------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
| 静脈内投与(雄) | 総放射能 | 3 | 1230 ^{a)} b) | - | 95 | 4075 ^{c)} d) |
| | TCA沈殿性放射能 | 3 | 1191 ^{a)} b) | - | 116 | 3059 ^{c)} d) |
| | 本薬(ELISA法) | 3 | 634 ^{a)} | - | 1.5 | 239.7 ^{c)} d) |
| 皮下投与(雌) | 総放射能 | 3 | 128 | 1.0 | - | 2401 ^{c)} e) |
| | TCA沈殿性放射能 | 3 | 56 | 0.5 | - | 1402 ^{c)} e) |
| | 本薬(ELISA法) | 3 | 21 | 0.5 | 1.1 | 32.2 |
| 皮下投与(雄) | 総放射能 | 3 | 88 | 1.0 | - | 2097 ^{c)} e) |
| | TCA沈殿性放射能 | 3 | 31 | 1.0 | - | 1231 ^{c)} e) |
| | 本薬(ELISA法) | 3 | 7 | 1.0 | 1.6 | 23.6 |

平均値、-: 算出せず

a) 投与後最初の測定時点(5分後)での値

b) 単位はmUeq/mL、c) 単位はmUeq·h/mL

d) 血漿中濃度の平均値に多指数関数をフィッティングして算出した値

e) AUC_{0-168h}

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄性イヌ(6例)に¹²⁵I 標識体(本薬)50 Uを単回椎間板内(L5/L6)投与したとき、ELISA法及び低感度酵素活性測定法によって測定した血漿中本薬濃度はすべての測定時点において定量下限(ELISA法: ■■■ mU/mL、低感度酵素活性測定法: ■■■ mU/mL)未満であった。血漿中総放射能濃度は投与2時間後に0.4±0.3 mU eq/mLを示した後、投与14日後(最終測定時点)まで0.2~0.5 mU eq/mLで推移し、AUC_{0-336h}は116±39 mU eq·h/mLであった。TCA沈殿性放射能(本薬及び比較的高分子量の分解物を示す)の血漿中総放射能に対する割合は投与2時間後では51±7%であったが、投与24時間後では24±7%に減少した(CTD 4.2.2.2-1)。

雄性イヌ（3例/群）に¹²⁵I標識体（本薬）25Uを単回椎間板内（L5/L6）投与、10、100若しくは1000Uを単回静脈内投与又は100Uを単回皮下投与したとき、血漿中総放射能、TCA沈殿性放射能並びにELISA法及び低感度酵素活性測定法によって測定した血漿中本薬の薬物動態パラメータは表7のとおりであった（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3）。

表7 雄性イヌに¹²⁵I標識体（本薬）を単回椎間板内、静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 投与量 (U) | 測定対象 | 評価例数 | C _{max} (mU/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (mU·h/mL) |
|---------------|---------|-------------------|------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 椎間板内投与 | 25 | 総放射能 | 3 | 0.72 ± 0.03 ^{b)} | 168 | - | 79.2 ± 0.6 ^{c) d)} |
| | | TCA沈殿性放射能 | 3 | 0.24 ± 0.03 ^{b)} | 168 | - | 33.7 ± 1.9 ^{c) d)} |
| | | 未変化体 (ELISA法) | 3 | BLQ | - | - | - |
| 静脈内投与 | 10 | 総放射能 | 3 | 9.9 ± 1.1 ^{b) e)} | - | 22.4 ± 9.0 | 42.3 ± 4.6 ^{c)} |
| | | TCA沈殿性放射能 | 3 | 9.7 ± 1.1 ^{b) e)} | - | 25.1 ± 7.3 | 18.1 ± 3.4 ^{c)} |
| | | 未変化体 (ELISA法) | 3 | 4.0 ± 1.4 ^{e)} | - | 1.1 ± 0.5 | 3.5 ± 0.7 |
| | 100 | 総放射能 | 3 | 76.4 ± 1.9 ^{b) e)} | - | 24.4 ± 2.3 | 342 ± 12 ^{c)} |
| | | TCA沈殿性放射能 | 3 | 72.4 ± 1.8 ^{b) e)} | - | 44.0 ± 24.9 | 123 ± 7 ^{c)} |
| | | 未変化体 (ELISA法) | 3 | 29.1 ± 2.7 ^{e)} | - | 1.5 ± 0.7 | 22 ± 5 |
| | | 未変化体 (低感度酵素活性測定法) | 3 | BLQ | - | - | - |
| | 1000 | 総放射能 | 3 | 972.1 ± 109.7 ^{b) e)} | - | 23.5 ± 3.6 | 4517 ± 996 ^{c)} |
| | | TCA沈殿性放射能 | 3 | 925.4 ± 104.8 ^{b) e)} | - | 46.2 ± 20.4 | 2310 ± 558 ^{c)} |
| | | 未変化体 (ELISA法) | 3 | 721.6 ± 92.6 ^{e)} | - | 1.4 ± 0.2 | 1362 ± 630 |
| | | 未変化体 (低感度酵素活性測定法) | 3 | 746 ± 226 ^{e)} | - | 1.1 ± 0.5 | 1260 ± 484 |
| | 皮下投与 | 100 | 総放射能 | 3 | 7.2 ± 1.1 ^{b)} | 8 | 32.2 ± 8.6 |
| TCA沈殿性放射能 | | | 3 | 4.0 ± 2.2 ^{b)} | 2 | 20.7 ± 5.7 | 82 ± 30 ^{c) f)} |
| 未変化体 (ELISA法) | | | 3 | 2.1 ± 1.3 | 2 | - | 25.0 ± 18.1 ^{f)} |

平均値 ± 標準偏差

-: 算出せず、BLQ: 定量下限未満 (ELISA法: < ■ mU/mL、低感度酵素活性測定法: < ■ mU/mL)

a) 中央値

b) 単位は mUeq/mL

c) 単位は mUeq·h/mL、d) AUC_{0-336h}

e) 投与後最初の測定時点（5分後）での値、f) AUC_{0-last}

4.1.1.3 サル単回投与試験

雄性カニクイザル（3例）に本薬 100 U/kg を単回静脈内投与したとき、低感度酵素活性測定法及びELISA法により測定された血漿中本薬の AUC_{0-∞}は 3158 ± 1392 及び 2573 ± 1511 mU·h/mL、t_{1/2}は 1.1 ± 0.46 及び 1.3 ± 0.31 時間であった（CTD 4.2.2.2-6）。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験

雌雄ラット（3例/時点/群）に本薬 2、20 又は 200 U/kg を 1日1回 28日間反復皮下投与し、投与 1、15 及び 29 日目に高感度酵素活性測定法により血漿中本薬濃度を測定したとき、投与 1日目において、2 U/kg 群ではすべての時点において定量下限（■ μU/mL）未満であった。20 U/kg 群では投与 1時間後まで定量可能で、血漿中本薬の C_{max}（雌/雄、以下同様）はそれぞれ 235.9/409.1 μU/mL、t_{max}はそれぞれ 1/1 時間、AUC_{0-24h}はそれぞれ 157.9/299.0 μU·h/mL であった。200 U/kg 群では投与 2時間後まで定量可能で、血漿中本薬の C_{max}はそれぞれ 5465/5767 μU/mL、t_{max}はそれぞれ 1/2 時間、AUC_{0-24h}はそれぞれ 7850.8/5615.5 μU·h/mL であった。投与 15 及び 29 日目はすべての群・時点で定量下限未満であった¹¹⁾（CTD 4.2.3.2-2）。

11) ラットを用いた 28日間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-1）の 2、20 及び 200 U/kg/日群において、投与 15～56 日目に測定されたすべての個体（雌雄各 5 例/群）の血清中に抗コンドリアーゼ IgG 抗体が検出されていることから、本試験における投与 14 日目以降の血漿中本薬濃度の低下は抗体産生によるものと申請者は考察している。

4.1.2.2 イヌ反復投与試験

雌雄イヌ（3例/群）に本薬2、20又は200 U/kgを1日1回29日間反復皮下投与し、投与1、14及び28日目に高感度酵素活性測定法により血漿中本薬濃度を測定したとき、投与1日目における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表8のとおりであった。投与14日目は200 U/kg群の一部の個体・時点を除き、28日目はすべての群・時点において定量下限（ \blacksquare $\mu\text{U/mL}$ ）未満であった¹²⁾（CTD 4.2.3.2-4）。

表8 雌雄イヌに本薬を反復皮下投与したときの投与1日目における血漿中本薬の薬物動態パラメータ

| 用量 (U/kg) | 性 | C _{max} (mU/mL) | t _{max} (h) ^{a)} | t _{1/2} (h) | AUC _{0-last} (mU·h/mL) |
|-----------|---|--------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 2 | 雄 | 0.466 ± 0.279 | 2 | - | 0.631 ± 0.397 |
| | 雌 | 0.558 ± 0.156 | 1 | 1.8 ^{b)} | 1.86 ± 0.85 |
| 20 | 雄 | 5.26 ± 0.99 | 0.5 | 4.2 ± 2.3 | 20.4 ± 4.73 |
| | 雌 | 5.93 ± 1.32 | 1 | 3.7 ± 2.1 | 28.2 ± 11.2 |
| 200 | 雄 | 114 ± 105 | 2 | 6.4 ± 3.5 | 752 ± 252 |
| | 雌 | 53.6 ± 9.2 | 1 | 5.4 ± 0.9 | 463 ± 176 |

雌雄各3例/群、平均値±標準偏差、-: 算出せず

a) 中央値、b) 1例

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性ラット（3例/時点）に¹²⁵I標識体（本薬）100 U/kgを単回静脈内投与し、投与5及び30分後の各組織中の放射能を測定したとき、血漿及び血液における放射能濃度は投与5分後に最高値を示した。他の組織における投与5分後の放射能濃度は、肝臓、副腎、脾臓、骨髄、心臓、肺の順に高値を示し、肝臓における放射能は投与放射能の37±3.9%であった。投与30分後には、甲状腺、腎臓、消化管等において放射能濃度が増加した（CTD 4.2.2.3-1）。

雌雄ラット（各3例/時点）に¹²⁵I標識体（本薬）100 U/kgを単回皮下投与し、投与0.5、4、24及び168時間後の各組織中の放射能を測定したとき、ほとんどの組織において放射能は投与4時間後に最高値を示し、その濃度は甲状腺、胃、膀胱、小腸、大腸、腎臓の順に高かった。投与168時間後には、甲状腺を除くすべての組織において放射能濃度は投与放射能の0.05%以下に低下した（CTD 4.2.2.3-1）。

雄性イヌ（3例/時点）に¹²⁵I標識体（本薬）50 Uを単回椎間板内投与し、腎臓、肝臓、肺、投与部位周囲筋肉、脾臓及び甲状腺における放射能を測定したとき、投与3及び14日後に投与放射能のそれぞれ0.3±0.07%及び1.0±0.3%が甲状腺で認められたが、それ以外の組織はいずれも0.1%以下であった。また、リン酸緩衝液で抽出した投与3及び14日後における椎間板組織中の放射能は、投与放射能のそれぞれ53.4±7.8%（髄核: 29.8±23.9%、線維輪: 23.6±16.2%）及び25.0±8.4%（髄核: 11.4±4.9%、線維輪: 13.6±3.8%）であり、低感度酵素活性測定法により測定した椎間板組織中の本薬濃度は、投与量のそれぞれ86.5±9.0%（髄核: 46.5±37.8%、線維輪: 40.0±28.9%）及び30.8±8.9%（髄核: 12.9±3.6%、線維輪: 17.8±5.4%）であった（CTD 4.2.2.2-1）。

雄性イヌ（2例/時点）に本薬2 Uを単回椎間板内（L5/L6）投与し、摘出した椎間板をリン酸緩衝液中で振とうして抽出した投与3、7、14、30及び90日後における椎間板組織中の本薬濃度を低感度酵素活性測定法及びELISA法により測定したとき、その推移は表9のとおりであった（CTD 4.2.2.3-3）。

12) イヌを用いた29日間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-3）の2、20及び200 U/kg/日群において、投与15～55日目に測定されたすべての個体（雌雄各2～6例/群）の血清中に抗コンドリラーゼIgG抗体が検出されていることから、本試験における投与15日目以降の血漿中本薬濃度の低下は抗体産生によるものと申請者は考察している。

表9 雄性イヌに本薬2Uを単回椎間板内投与したときの椎間板内での分布の推移

| 投与後 日数 | 測定方法 | 線維輪 | | 髄核 | | 合計 | |
|-----------|------------|------|------|------|-------|------|-------|
| | | 動物 A | 動物 B | 動物 A | 動物 B | 動物 A | 動物 B |
| 3 | 低感度酵素活性測定法 | 30.9 | 87.7 | BLQ | BLQ | 30.9 | 87.7 |
| | ELISA 法 | 10.5 | 25.5 | BLQ | 3.3 | 10.5 | 28.9 |
| 7 | 低感度酵素活性測定法 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | - | - |
| | ELISA 法 | 3.1 | 2.3 | 1.7 | 6.9 | 4.8 | 9.2 |
| 14 | 低感度酵素活性測定法 | BLQ | BLQ | BLQ | 55.08 | - | 55.08 |
| | ELISA 法 | BLQ | 1.5 | - | 26.0 | - | 27.5 |
| 30 | 低感度酵素活性測定法 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | - | - |
| | ELISA 法 | BLQ | BLQ | 7.9 | BLQ | - | 7.9 |
| 90 | 低感度酵素活性測定法 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | - | - |
| | ELISA 法 | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | - | - |

投与量に対する割合(%)、-: 算出せず

BLQ: 定量下限(低感度酵素活性測定法 \blacksquare mU/mL、ELISA 法 \blacksquare mU/mL)未満

雄性イヌ(1例/時点)に ^{125}I 標識体(本薬)50Uを単回椎間板内投与し、投与2時間、3日、2週、4週、12週及び24週後の投与周辺組織における放射能の分布をオートラジオグラフィにより評価したとき、いずれの測定時点においても放射能は投与した椎体部に局限し、神経組織や周辺の筋肉内には認められなかった(CTD 4.2.2.3-2)。

雄性カニクイザル(2例/時点)に本薬2Uを単回椎間板内(L5/L6)投与し、摘出した椎間板をリン酸緩衝液中で振とうして抽出した投与3、7、14、30及び90日後における椎間板組織中の本薬濃度を測定したとき、低感度酵素活性測定法では投与7日後の1例で投与量の21.7%を示した以外は、いずれの時点でも定量下限(\blacksquare mU/mL)未満であった。一方で、ELISA法により測定された本薬未変化体の椎間板での分布の推移は表10のとおりであった(CTD 4.2.2.2-6)。

表10 雄性カニクイザルに本薬2Uを単回椎間板内投与したときのELISA法により測定された本薬未変化体の椎間板での分布の推移

| 投与後 日数 | 線維輪 | | 髄核 | | 合計 | |
|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | 動物 A | 動物 B | 動物 A | 動物 B | 動物 A | 動物 B |
| 3 | 14.3 | 1.0 | 14.1 | 0.2 | 28.4 | 1.2 |
| 7 | BLQ | 22.9 | BLQ | 10.6 | - | 33.4 |
| 14 | 9.7 | 11.9 | BLQ | 1.9 | 9.7 | 13.8 |
| 30 | 2.3 | 0.2 | 2.0 | BLQ | 4.3 | 0.2 |
| 90 | BLQ | BLQ | BLQ | - | - | - |

投与量に対する割合(%)、-: 算出せず、BLQ: 定量下限(\blacksquare mU/mL)未満

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

雄性ラット(3例/時点)に ^{125}I 標識体(本薬)100U/kgを単回静脈内投与したとき、投与5及び30分後の血液/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 0.73 ± 0.08 及び 0.79 ± 0.07 であったことから、本薬の血球移行性は低いと考えられた(CTD 4.2.2.3-1)。

雄性イヌ(1例/時点/群)に ^{125}I 標識体(本薬)100又は1000Uを単回静脈内投与し、投与5、30及び2時間後における血漿中の放射能分布をSDS-PAGEを用いて検討したとき、主要な放射能のバンドは ^{125}I 標識体(本薬)の泳動位置より高分子量側に検出されたことから、 ^{125}I 標識体(本薬)は血漿中のタンパクと結合する可能性があると考えられている(CTD 4.2.2.2-1)。

4.2.3 胎盤通過性(CTD 4.2.2.3-4)

妊娠12又は18日の雌性ラット(3例/時点/群)に ^{125}I 標識体(本薬)100U/kgを単回静脈内投与し、投与5分、30分、4時間及び24時間後の各組織中の放射能を測定したとき、投与5分後における総放射能濃度は母体の血漿、肝臓、副腎、卵巣、肺、胎盤、心臓及び腎臓の順に高かった。投与5分後の胎児の各組織で検出された放射能濃度は母体血漿中総放射能濃度の0.3%以下であり、胎児への移行性は低いと考えられた。

4.3 代謝 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性イヌ (3例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 50 U を単回椎間板内 (L5/L6) 投与し、投与 3 及び 14 日後における椎間板組織中の放射能分布を SDS-PAGE を用いて検討したとき、主要な放射能のピークは投与 3 及び 14 日後とも ^{125}I 標識体 (本薬) の位置に検出されたが、投与 14 日後では ^{125}I 標識体 (本薬) に加えて遊離した ^{125}I 、 ^{125}I が結合した本薬の分解物又は遊離した ^{125}I が結合した生体内物質と思われるピークが認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性ラット (3例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 100 U/kg を単回静脈内投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、総投与放射能のそれぞれ $68.8 \pm 12.4\%$ 及び $5.6 \pm 0.3\%$ であり、12 又は 24 時間ごとに測定した当該期間中の尿中の TCA 沈殿性放射能はいずれも 8% 以下であった (CTD 4.2.2.2-4)。

雌雄ラット (雌雄各 3例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 100 U/kg を単回皮下投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、総投与放射能の雌でそれぞれ $68.8 \pm 1.1\%$ 及び $5.6 \pm 2.2\%$ 、雄でそれぞれ $75.6 \pm 2.7\%$ 及び $4.4 \pm 0.8\%$ であった。12 又は 24 時間ごとに測定した当該期間中の尿中の TCA 沈殿性放射能はいずれも雌で 16% 以下、雄で 17% 以下であった (CTD 4.2.2.2-4)。

胆管カニューレを施した雄性ラット (3例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 100 U/kg を単回皮下投与したとき、投与 2 日後までに胆汁中、尿中及び糞中に排泄された放射能は、総投与放射能のそれぞれ $5.1 \pm 0.8\%$ 、 $66.7 \pm 6.7\%$ 及び $3.9 \pm 1.9\%$ であった。各時点の胆汁中放射能に対する TCA 沈殿性放射能の割合は、0~6 時間までの 1 時間ごとは 21% 以下、6~24 時間までは 33%、24~48 時間までは 82.3% であった (CTD 4.2.2.3-1)。

雄性イヌ (6例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 50 U を単回椎間板内 (L5/L6) 投与したとき、投与 14 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、総投与放射能のそれぞれ $38.4 \pm 9.9\%$ 及び $4.0 \pm 1.3\%$ であり、尿中の TCA 沈殿性放射能は $3.3 \pm 0.7\%$ であった (CTD 4.2.2.2-1)。

雄性イヌ (3例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 100 U を単回静脈内投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、総投与放射能のそれぞれ $75.9 \pm 2.6\%$ 及び $8.5 \pm 1.8\%$ であり、尿中の TCA 沈殿性放射能は $5.3 \pm 0.3\%$ であった (CTD 4.2.2.2-1)。

雄性イヌ (3例) に ^{125}I 標識体 (本薬) 100 U を単回皮下投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、総投与放射能のそれぞれ $85.2 \pm 8.7\%$ 及び $14.7 \pm 4.5\%$ であり、尿中の TCA 沈殿性放射能は $5.4 \pm 0.5\%$ であった (CTD 4.2.2.2-1)。

4.4.2 乳汁排泄 (CTD 4.2.2.3-4)

妊娠 12 又は 18 日の雌性ラットに ^{125}I 標識体 (本薬) 100 U/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中に対する乳汁中の総放射能濃度及び TCA 沈殿性放射能の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の比はそれぞれ 7.8 及び 7.5 であった。乳汁中に高い放射能が認められた理由について、本薬は分子量が約 11 万のタンパクであり、一般的な高分子化合物と同様にほとんど乳汁中に移行しないと予想されることから、本薬から遊離した ^{125}I が乳汁中に移行した可能性があると申請者は考察している。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 椎間板内投与時における全身移行について

機構は、本薬をイヌの椎間板内に単回投与したとき、椎間板内の酵素活性が経時的に減少したことを踏まえ、本薬が失活・消失する過程について説明した上で、ヒトにおいて想定される本薬の薬物動態との差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の失活・消失過程に関連して、本薬の失活、椎間板内からの移行及び分解についてそれぞれ以下のように説明した。

- 本薬の酵素活性は活性中心の厳密な立体構造により保たれており、本薬の安定性試験では酵素活性の消失の後にタンパクの分解が認められていることから、本薬は投与後に変性が徐々に進行する可能性が考えられる。
- 椎間板内から全身循環への本薬の移行について、イヌに ^{125}I 標識体（本薬）50 U を単回椎間板内投与したとき、血漿中本薬濃度は ELISA 法及び低感度酵素活性測定法においてともに定量下限未満であったが、放射能濃度については全身循環への緩徐な移行が認められた（CTD 4.2.2.2-1）。また、イヌに ^{125}I 標識体（本薬）50 U を単回椎間板内投与したときの局所オートラジオグラフィにおいて、投与後 24 週まで放射能は投与部位以外ではほとんど認められなかったこと（CTD 4.2.2.3-2）から、本薬未変化体及び酵素活性を有する代謝物が投与部位周辺の組織（脊髄、筋肉組織及び椎体）、全身組織に移行する可能性は低いと考える。
- 本薬のタンパクとしての分解は、肝臓を主とした全身に存在するプロテアーゼによると考えられる。なお、イヌに ^{125}I 標識体（本薬）50 U を単回椎間板内投与したとき、投与後 14 日目までは、ほとんどが本薬の全長タンパクであったこと（CTD 4.2.2.2-1）から、椎間板内において本薬はプロテアーゼによる分解をほとんど受けないと考えられる。

その上で申請者は、ヒトにおける本薬の薬物動態について、ヒトに本薬を投与したとき血漿中本薬濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であったこと（6.2 参照）から、本薬のヒトでの薬物動態については明確にならなかったことを説明した上で、以下のように説明した。

- 本薬は椎間板に負荷された荷重の変化に伴う椎間板の変形及び回復過程における液流によって緩徐に全身循環中に移行すると考えており、液流輸送は組織及び構造の類似性、力学的ストレス及び液体の透過性に依存するものと考えられる。椎間板及び周辺組織の基本構造（髄核、線維輪、軟骨終板、成長板、椎体）及び髄核の構成成分（グリコサミノグリカン）は各動物種間で類似しているが、液体の透過性はラット及びイヌでそれぞれヒトの約 5~70 倍及び 0.05~0.2 倍であるとの報告もあり（Acta Biomater 2015; 26: 215-24、Curr Rheumatol Rev 2009; 5: 1-18）、ヒトと各動物種間で差異が認められる可能性は否定できない。また、ヘルニアを生じた椎間板においては正常な椎間板と比較してグリコサミノグリカンが減少し、コラーゲンが増加すること、ヘルニア摘出手術後においては髄核を摘出していることからグリコサミノグリカンがさらに減少していると想定されること（中部整災誌; 23: 1-15, 1980）、本剤の投与を受けた椎間板ではグリコサミノグリカンが減少していると想定され、グリコサミノグリカンの減少によって液流輸送の速度が増加することが想定される。
- ヒトの椎間板において、本薬の分解に関連するプロテアーゼの発現に関する報告はなく、分解はわずかであると考えられる。また、ヒトの全身循環において本薬を分解し得るプロテアーゼをアミノ酸配

列の切断部位等に関するデータベース¹³⁾を用いて検索したところ、Arginin-C-Protease、Casepase-1、Proline-endopeptidaseが見出されたが、これらの酵素は各動物種及びヒトにおいてプロテアーゼ活性に重要なアミノ酸配列が保存されていることから、本薬のプロテアーゼによる分解に大きな種差が存在する可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承し、本薬の薬物動態について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考える。なお機構は、本薬をヒトの椎間板に投与したときの安全性及び全身組織への移行に関連した影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（抗原性試験、不純物の毒性試験、長期保存原薬の局所刺激性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒としてリン酸緩衝生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回静脈内、筋肉内及び皮下投与毒性試験が実施され、イヌで運動性低下等が認められた。また、イヌ及びサルを用いた単回椎間板内投与試験が実施され、いずれの動物でも髓核及び軟骨終板における軟骨細胞の変性及び壊死、線維輪に走行不整等が認められた。

5.1.1 マウスを用いた単回静脈内、筋肉内及び皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-7、4.2.3.1-8、4.2.3.1-9）

マウス（Swiss、雌雄各5例/群）に本薬0（溶媒）又は2000 U/kgが単回静脈内、筋肉内又は皮下投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。

5.1.2 ラットを用いた単回静脈内、筋肉内及び皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-10、4.2.3.1-11、4.2.3.1-12、4.2.3.1-13）

ラット（Wistar、雌雄各5例/群）に本薬0（溶媒）又は2000 U/kgが単回静脈内、筋肉内又は皮下投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。

5.1.3 イヌを用いた単回投与毒性試験

5.1.3.1 単回椎間板内投与 26 週間観察試験（CTD 4.2.3.1-5）

ビーグル（雄9例/群）に本薬0（溶媒）、0.25、1、4、16又は50 Uが単回椎間板内（腰椎）投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。腰椎のX線検査では、0.25 U以上の群で椎間板高の狭小化、16 U以上の群で椎体縁の骨密度減少が認められた。剖検では、16 U以上の群で腹側縦靭帯の肥厚、髓核及び線維輪の消失が認められた。病理組織学的検査では、1 U以上の群で線維輪に走行不整、4 U以上の群で髓核に硝子化、軟骨細胞の変性及び消失、軟骨終板に菲薄化、椎体に肉芽組織形成、16 U以上の群で髓核及び軟骨終板の消失、髓核の骨髓腔への脱出、椎体に炎症性細胞浸潤、骨梁の肥厚及び減少、線維性又は軟骨性骨新生等が認められた。

5.1.3.2 単回椎間板内投与 3 年間観察試験（CTD 4.2.3.1-6）

ビーグル（雄18例/群）に本薬0（溶媒）又は50 Uが単回椎間板内（腰椎）投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。腰椎のX線検査では、椎間板高の狭小化、椎体縁に骨密度減少及び椎体骨端に骨増殖が認められた。剖検では、腹側縦靭帯に肥厚、髓核に縮小又は

13) http://web.expasy.org/peptide_cutter/

消失が認められた。病理組織学的検査では、髄核及び軟骨終板の消失、線維性又は軟骨性の骨新生、線維輪及び縦靭帯に軟骨細胞の消失、線維束の硝子様肥厚、線維化、線維軟骨の増生及び骨棘形成、椎体に骨梁肥厚及び減少、炎症性細胞浸潤、肉芽組織形成及び線維化等が認められた。

5.1.3.3 単回静脈内、筋肉内及び皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-14、4.2.3.1-15、4.2.3.1-16、4.2.3.1-17)

イヌ（ビーグル、雌雄各 2 例/群）に本薬 0（溶媒）又は 2000 U/kg が単回静脈内、筋肉内又は皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、すべての投与経路で運動性低下等の影響が認められたほか、静脈内投与では麻痺性歩行が認められた。

5.1.4 サルを用いた単回投与毒性試験

5.1.4.1 単回椎間板内投与 13 週間観察試験 (CTD 4.2.3.1-1)

カニクイザル（雄 9 例/群）に本剤 0（溶媒）、0.25 又は 10 U が単回椎間板内（腰椎）投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。腰椎の X 線検査では、0.25 U 以上の群で椎間板高の狭小化が認められた。剖検では、0.25 U 以上の群で髄核に透明度及び光沢の減少が認められた。病理組織学的検査では、0.25 U 以上の群で髄核及び軟骨終板に軟骨細胞の変性及び壊死、線維輪に変性及び走行不整、椎体に骨髄細胞の減少及び壊死、骨髄腔内間葉系細胞の増加、成長板に限局性欠損等が認められた。また、回復性を示す所見として、0.25 U 以上の群で軟骨終板に血管侵入及び骨化、髄核、線維輪及び成長板に軟骨細胞の再生が認められた。

5.1.4.2 単回椎間板内投与 26 週間観察試験 (CTD 4.2.3.1-2、4.2.3.1-3)

カニクイザル（雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.25、1.6 又は 10 U が単回椎間板内（腰椎）投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。腰椎の X 線検査では、0.25 U 以上の群で椎間板高の狭小化が認められた。剖検では、0.25 U 以上の群で髄核の透明度及び光沢の減少が認められた。病理組織学的検査では、0.25 U 以上の群で髄核に軟骨細胞の変性及び減少、線維輪に走行不整及び硝子様肥厚、成長板に限局性欠損等が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)

ラット（Wistar、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、2、20 又は 200 U/kg/日が 1 日 1 回 28 日間反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった。病理組織学的検査では、2 U/kg/日以上以上の群で、投与部位に限局性単核白血球浸潤が認められたが、28 日間の休薬後に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本薬の無毒性量を 200 U/kg/日と判断している。

5.2.2 イヌを用いた 29 日間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

イヌ（ビーグル、雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、2、20、200 U/kg/日が 1 日 1 回 29 日間反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡及びその他の毒性学的意義のある所見は認められなかった。以上の結果より申請者は、本薬の無毒性量を 200 U/kg/日と判断している。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の *in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1-1) 及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1-2)、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2-1) が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、申請者は本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断している。

5.4 がん原性試験

本剤の使用は原則として単回投与のみに限定されること（7.R.7.2 参照）を踏まえ、ICH S1A ガイドラインに基づき、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。すべての生殖発生毒性試験において、本薬投与による次世代への影響は認められなかった。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

5.5.1.1 ラットを用いた試験① (CTD 4.2.3.5.1-1)

ラット (SD、雌雄各 22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、2、20 又は 200 U/kg/日が、雄で交配前 4 週から剖検前日、雌で交配前 2 週から妊娠 7 日まで 1 日 1 回反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。200 U/kg/日群で摂餌量の低値 (雌のみ) が認められた。本薬投与に起因する生殖能及び初期胚発生に関する影響は認められなかった。以上の結果より、申請者は、無毒性量を雄の一般毒性、生殖能及び初期胚発生について 200 U/kg/日、雌の一般毒性について 2 U/kg/日と判断している。

5.5.1.2 ラットを用いた試験② (CTD 4.2.3.5.1-2)

ラット (Wistar、雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 200 U/kg/日が、雄で交配前 7 日から交尾確認日まで、雌で交配前 7 日から妊娠 7 日まで 1 日 1 回反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡及び一般状態への影響は認められなかった、また、本薬投与に起因する受胎能及び初期胚発生に関する影響も認められなかった。以上の結果より、申請者は、無毒性量を雌雄の一般毒性、生殖能及び初期胚発生について 200 U/kg/日と判断している。

5.5.2 胚・胎児発生への影響に関する試験

5.5.2.1 ラットを用いた試験① (CTD 4.2.3.5.2-1)

妊娠ラット (Wistar、52 例/群) に本薬 0 (溶媒)、2、20 又は 200 U/kg/日が、妊娠 7～16 日まで 1 日 1 回反復皮下投与された。本試験では帝王切開群に加え、自然分娩群が設定された。母動物、胎児及び出生児では、いずれも本薬投与に起因する影響は認められなかった。以上の結果より、申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性、生殖能、胚・胎児及び出生児の発生について 200 U/kg/日と判断している。

5.5.2.2 ラットを用いた試験② (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット (Wistar、20 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 200 U/kg/日が、妊娠 12～17 日まで 1 日 1 回反復皮下投与された。母動物及び胎児では、いずれも本薬投与に起因する影響は認められなかった。以上の結果より、申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児の発生について 200 U/kg/日と判断している。

5.5.2.3 ウサギを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.2-3)

妊娠ウサギ (New Zealand White、16 例/群) に本薬 0 (溶媒)、2、20 又は 200 U/kg/日が、妊娠 6～18 日まで 1 日 1 回反復皮下投与された。母動物では、200 U/kg/日群で一過性の摂餌量低値が認められた。胎児では、200 U/kg/日群で骨格変異 (腰肋) が認められた。以上の結果より、申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児の発生について 200 U/kg/日と判断している。

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット (Wistar、22 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 200 U/kg/日が、妊娠 15 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡及び出生児への影響は認められなかった。以上

の結果より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性及び生殖能、F1 出生児の発生及び生殖能について 200 U/kg/日と判断している。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 椎間板内投与試験 (CTD 4.2.3.6-6)

ウサギ (日本白色種、雄 6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、7.5 U/mL 又はプラセボ製剤 (10 µL) が単回椎間板内 (腰椎) 投与された。本薬投与により、投与部位に髄核細胞の増加、集簇、空胞化、消失及び髄核基質の硝子化が認められた。

5.6.2 髄腔内投与試験 (CTD 4.2.3.6-7)

ウサギ (日本白色種、雄 6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、7.5 U/mL 又はプラセボ製剤 (1 mL) が単回髄腔内投与された。投与 2 日後に本薬群の 1 例で単核細胞浸潤、投与 7 日後に溶媒群 1 例及びプラセボ製剤群 3 例の軽度の線維化が観察されたが、その他の動物に本薬又はプラセボ製剤投与による影響は認められなかった。以上の結果より、申請者は、本薬に特異的な刺激性はないと判断している。

5.6.3 筋肉内投与試験 (CTD 4.2.3.6-8)

ウサギ (日本白色種、雄 3~6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、7.5 U/mL、0.75 v/v% 酢酸又はプラセボ製剤 (1 mL) が単回筋肉内投与された。本薬投与により、投与部位にマクロファージの浸潤、偽好酸球の浸潤、筋線維の変性・壊死、石灰沈着及び線維化等が認められた。

5.6.4 皮内投与試験① (CTD 4.2.3.6-9)

モルモット (Hartley、雄 6 例/群) に本薬 0.5、4、8 U/mL 又は生理食塩液 (0.1 mL) が単回皮内投与された。本薬投与に起因する刺激性は認められなかった。

5.6.5 皮内投与試験② (CTD 4.2.3.6-10)

モルモット (Hartley、雄 6 例/群) に本薬 0.05、0.1、0.5、8 U/mL 又は生理食塩液 (0.1 mL)、若しくは本薬 0.03、0.3、0.6、1.2、2.4 U/mL 又は生理食塩液 (0.03 mL) が単回皮内投与された。本薬投与に起因する刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 抗原性試験

本薬のモルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験 (CTD 4.2.3.7.1-1)、受身皮膚アナフィラキシー試験 (CTD 4.2.3.7.1-2) 及び受身赤血球凝集試験 (CTD 4.2.3.7.1-3) が実施され、いずれの試験でも陽性の結果が得られたことから、申請者は、本薬はモルモットにおいて抗原性を有すると判断している。

5.7.2 不純物に関する試験

本薬中に 0.03%未満¹⁴⁾が残留する可能性のある 不純物A* を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

5.7.2.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1)

ラット (Wistar、雌雄各 5 例/群) に 不純物A* 0 (溶媒) 又は 6 mg/kg が単回皮下投与された。本薬投与に起因する、毒性学的意義のある所見は認められなかった。

5.7.2.2 反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-2)

14) 原薬 1000 U あたりの総タンパク含量は約 ■ mg であり、本剤の用法・用量を考慮すると、不純物A* は最大で約 ■ mg 投与される可能性がある。

表 11 日本人腰椎椎間板ヘルニア患者に本剤を単回椎間板内投与したときの血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学的パラメータ（投与前値からの変化量）

| 投与量(U) | 評価例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (day) | AUC _{0-last} (ng·day/mL) |
|--------|------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 0.5 | 6 | 124 ± 74.7 | 1.50 | 352 ± 3280 |
| 2.5 | 6 | 858 ± 1010 | 2.00 | 14100 ± 19600 |
| 10 | 6 | 274 ± 195 | 10.5 | 8850 ± 10300 |

平均値±標準偏差

a) 中央値

日本人腰椎椎間板ヘルニア患者（薬物動態評価例数 147 例、薬力学及び免疫原性評価例数 194 例）を対象に、本剤 1.25、2.5 又は 5.0 U を単回椎間板内投与したとき、血漿中本薬濃度はすべての被験者において定量下限未満であった。血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学的パラメータ（投与前値からの変化量）は表 12 のとおりであった。血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体の抗体価の上昇がプラセボ群、1.25 U 群、2.5 U 群及び 5.0 U 群においてそれぞれ 2.1%（1/47 例）、4.1%（2/49 例）、12.2%（6/49 例）及び 26.5%（13/49 例）に認められたが、本薬への特異性が確認されたのは 2.5 U 群の 1 例及び 5.0 U 群の 1 例のみ（いずれも投与後 13 週時）であった¹⁷⁾。血清中抗コンドリアーゼ IgE 抗体の抗体価が上昇した被験者は認められなかった。また、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{0-last} と本剤の有効性及び安全性との関連性について検討したところ、投与後 13 週における椎間板高の変化量及び変化率との関連性が認められたが（全例におけるピアソンの相関係数-0.263~-0.399）、有効性の主要評価項目である投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS による評価）のベースラインからの変化量との関連性は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.3.2-3、CTD 5.3.3.2-4、CTD 5.3.3.2-5: 6603/1021 試験）。

表 12 日本人腰椎椎間板ヘルニア患者に本剤を単回椎間板内投与したときの血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学的パラメータ（投与前値からの変化量）

| 投与群 | 評価例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (day) | AUC _{0-last} (ng·day/mL) |
|----------|------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| プラセボ群 | 47 | 58.1 ± 51.7 | 6.91 | 506 ± 4127 ^{b)} |
| 1.25 U 群 | 49 | 166 ± 99.7 | 1.92 | 2750 ± 4292 ^{c)} |
| 2.5 U 群 | 49 | 201 ± 102 | 1.88 | 3666 ± 4256 ^{d)} |
| 5 U 群 | 49 | 273 ± 164 | 1.88 | 5778 ± 7484 ^{e)} |

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 評価例数 42 例、c) 評価例数 44 例、d) 評価例数 47 例

日本人腰椎椎間板ヘルニア患者（免疫原性評価例数 163 例）を対象に、本剤 1.25 U を単回椎間板内投与したとき、血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体の抗体価の上昇がプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 2.5%（2/81 例）及び 1.2%（1/82 例）に認められ、プラセボ群 1 例（投与後 52 週時）及び本剤群 1 例（投与後 13 週及び 26 週時）で本薬への特異性が確認された¹⁸⁾。血清中抗コンドリアーゼ IgE 抗体の抗体価が上昇した被験者は認められなかった（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の薬物動態及び薬力学に関して特段の問題は認められていないと考える。

17) 検出基準以上となる最大希釈倍数（公比 1/100）により示される抗体価が、投与前と比較して 10 段階以上上昇した検体に対し、100%として 100%を 100%させ、100%及び 100%が低下した場合に、特異性があると判断した。

18) 検出基準以上となる最大希釈倍数（公比 1/100）により示される抗体価が、投与前と比較して 10 段階以上上昇した検体に対し、100%として 100%した 100%を 100%させたとき、100%の 100%の 100%が 100%し、かつ 100%の 100%の 100%の 100%が 100%又は 100%から求めた 100%よりも 100%を示した場合に、特異性があると判定した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す日本人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 (CTD 5.3.3.2-1: SKK6603J01 試験)、国内第 II / III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験) 及び第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした欧州第 I / II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-2: SKK0197 試験)、米国第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1: 6603/1121 試験) 及び日本人健康成人を対象とした本薬のプリックテスト (CTD 5.3.5.4-3: SKK6003J02 試験) の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 CTD | 相 | 対象患者 | 投与例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|----------------------------|----------|-----------------|-------------------|--|------------------------|
| 評価 | 国内 | SKK6603J01 試験 5.3.3.2-1 | I / II | 腰椎椎間板 ヘルニア患者 | 18 | 本剤 0.5、2.5、10 U 又は 40 U を 椎間板内に単回投与 | 有効性 安全性 薬物動態/薬力学 |
| | 国内 | 6603/1021 試験 5.3.5.1-1 | II / III | 腰椎椎間板 ヘルニア患者 | 195 ^{a)} | プラセボ、本剤 1.25、2.5 又は 5 U を椎間板内に単回投与 | 有効性 安全性 薬物動態/薬力学 |
| | 国内 | 6603/1031 試験 5.3.5.1-2 | III | 腰椎椎間板 ヘルニア患者 | 166 ^{a)} | プラセボ又は本剤 1.25 U/mL を 椎間板内に単回投与 | 有効性 安全性 |

a) 無作為化例数

7.1 第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: SKK6603J01 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人腰椎椎間板ヘルニア患者¹⁹⁾ (目標症例数 24 例: 各群 6 例) を対象に、本剤を椎間板内に単回投与したときの安全性、有効性及び薬物動態/薬力学について検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態/薬力学については、6.2 参照)。

用法・用量は、本剤 0.5、2.5、10 又は 40 U 椎間板内に単回投与すると設定された。なお、10 U 群において、本剤との因果関係が否定できない有害事象として 2/6 例に脊椎 X 線異常が認められ、忍容性に問題があると考えられたことから、40 U 群の投与は行われなかった。

総投与症例 18 例 (0.5、2.5 及び 10 U 群各 6 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされ、同意に関する逸脱²⁰⁾が認められた 0.5 U 群 6 例を除いた 12 例が有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤 0.5 U 群の 1 例に認められ、中止理由は神経根ブロック療法の実施による中止基準抵触であった。

有効性評価項目である、投与後 12 週時点の 1 日の最悪時下肢痛 (VAS による評価) のベースラインからの変化量 (mm、平均値±標準偏差) は、2.5 U 群 (4 例) で -61.5±28.3、10 U 群 (3 例) で -5.0±59.0 であった²¹⁾。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 18 例全例に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、0.5 U 群の 2 例 (背部痛、発疹・皮膚熱感・そう痒症・水疱性皮膚炎各 1 例) に認められ、発疹、皮膚熱感、そう痒症及び水疱性皮膚炎については本剤との因果関係が否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、0.5 U 群の 50% (3/6 例)、

19) 年齢が 20~50 歳で、以下に該当する患者。ただし、2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者並びに経後縦靭帯脱出型及び遊離脱出型のヘルニアを有する患者を除く。

- 一側下肢に少なくとも 6 週間以上継続する坐骨神経痛を有し、治験薬投与前少なくとも 3 週間以上の適切な保存療法 (NSAIDs の経口投与を含む) にて改善が認められない。
- MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれか一方に椎間板ヘルニアが確認され、臨床症状が障害されている神経根の位置と一致する。
- SLR テストで陽性 (70° 以下)。

20) 重篤な副作用が認められた後、治験継続の意思を口頭で確認したが、確認を行った事実が文書上で確認できなかったこと、一部の患者では文書による再同意が必要であるにもかかわらず取得されていなかったことから、逸脱と判断した。

21) ①併用可能薬の規定外使用、併用禁止薬の使用及び併用禁止療法の実施時点以降のデータ並びに②観察日が許容範囲外のデータは解析から除外された。

2.5 U 群の 66.7% (4/6 例)、10 U 群の 100% (6/6 例) (以下同順) に認められ、主な事象は背部痛 (2 例、4 例、5 例)、発疹 (1 例、1 例、0 例)、脊椎 X 線異常 (0 例、0 例、2 例) 等であった。

バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍数) 及び腰椎 MRI 検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。腰椎レントゲン検査について、10 U 群の 2 例に腰椎の異常可動性が認められた。

以上より申請者は、本剤 0.5 及び 2.5 U の安全性に大きな問題はないものの、本剤 10 U の忍容性に問題があったこと、本剤 2.5 及び 10 U の有効性は示唆されたことを説明した。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験<2008 年 2 月~2010 年 8 月>)

膨隆・突出型又は後縦靭帯下脱出型 (図 1) の日本人腰椎椎間板ヘルニア患者²²⁾ (目標症例数 184 例: 各群 46 例) を対象に、本剤を椎間板内に単回投与したときの有効性、安全性及び薬物動態について検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態/薬力学については、6.2 項参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 1.25、2.5 若しくは 5 U を椎間板内に単回投与すると設定され、投与終了後 52 週までの観察期間が設定された。

無作為化例数 195 例 (プラセボ群 47 例、本剤 1.25 U 群 49 例、2.5 U 群 50 例、5 U 群 49 例、以下同順) のうち、治験薬未投与であった 2.5 U 群の 1 例を除いた 194 例 (47 例、49 例、49 例、49 例) が安全性解析対象集団であり、そのうちヘルニア病変部位に治験薬が投与されなかった 1.25 U 群の 1 例を除いた 193 例 (47 例、48 例、49 例、49 例) が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は、治験薬投与後 13 週未満で 18 例 (6 例、5 例、2 例、5 例)、13 週以降で 29 例 (9 例、5 例、8 例、7 例) であり、主な中止理由は同意撤回 (投与 13 週未満: 3 例、3 例、2 例、2 例、投与 13 週以降: 4 例、5 例、6 例、6 例) 等であった。

主要評価項目である、FAS における投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) のベースラインからの変化量²³⁾は表 14 のとおりであり、本剤 1.25 U 群及び 5 U 群においてプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0261$ 及び 0.0132 、最悪時下肢痛 (VAS) のベースライン値及び喫煙歴を共変量とした共分散分析モデルに基づく) ²⁴⁾。

22) 年齢 20~70 歳で、2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者を除く以下に該当する患者。

- スクリーニング開始時において、一側下肢に 6 週間以上継続する坐骨神経痛を有し、6 週間以上の NSAIDs 等の薬物療法若しくは薬物療法及び神経ブロック療法 (スクリーニング開始前 3 週間を除く) を併用しても改善が認められない。
- MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれか一方に椎間板ヘルニアが確認され、臨床症状が障害されている神経根の位置と一致した、膨隆・突出型又は後縦靭帯下脱出型のヘルニアを有する患者。L6 が認められる場合は、L5 又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する。
- SLR テストで陽性 (70° 以下)。
- スクリーニング期間において、症例登録日の前日までの連続する 7 日間における過去 24 時間の最悪時下肢痛について、測定時の 24 時間以内にアセトアミノフェンの新たな服用がなく、原疾患の治療を目的とした NSAIDs 等の併用薬の用法・用量の変更がない 3 点以上で、VAS の平均値が 50 mm 以上かつ VAS の変動幅が 25 mm 以内である。

23) VAS に関する解析では、①測定 24 時間以内にアセトアミノフェンを服用した日、②スクリーニング前より継続している腰痛/下肢痛の治療を目的とした併用可能薬及び併用可能療法の用法・用量・頻度・方法が変更 (ただし、減量及び中止は除く) された日並びに③併用禁止薬を使用 (有害事象の治療目的を含む) した日のデータは除外し、連続する 7 日間の平均値を各時点の VAS として用いた。

24) Dunnett 型の多重比較に基づく p 値

表 14 投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) (FAS、LOCF)

| 投与群 | 評価例数 | 過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) | | ベースラインからの変化量 ^{ab)} | プラセボ群との比較 ^{b)} | |
|-------------|------|-----------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------|
| | | ベースライン | 投与後 13 週 | | 群間差 [95%信頼区間] | p 値 ^{c)} |
| プラセボ群 | 47 | 73.2 ± 12.0 | 41.9 ± 30.9 | -31.7 ± 4.3 | | |
| 本剤 1.25 U 群 | 48 | 70.7 ± 14.4 | 23.3 ± 26.6 | -46.7 ± 3.9 | -14.9 [-28.4, -1.4] | 0.0261 |
| 本剤 2.5 U 群 | 49 | 67.4 ± 12.3 | 26.8 ± 29.5 | -41.1 ± 4.2 | -9.3 [-22.7, 4.0] | 0.2337 |
| 本剤 5 U 群 | 49 | 70.5 ± 12.4 | 23.4 ± 27.0 | -47.6 ± 4.0 | -15.9 [-29.0, -2.7] | 0.0132 |

平均値 ± 標準偏差 (mm)

a) 調整平均値 ± 標準誤差 (mm)

b) 最悪時下肢痛 (VAS) のベースライン値及び喫煙歴を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) Dunnett 型の多重比較に基づく p 値

有害事象 (臨床検査値異常を含む)²⁵⁾は、プラセボ群の 74.5% (35/47 例)、本剤 1.25 U 群の 77.6% (38/49 例)、2.5 U 群の 83.7% (41/49 例)、5 U 群の 85.7% (42/49 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、治験薬投与後 13 週未満にプラセボ群 2 例 (痙攣及び十二指腸潰瘍各 1 例)、本剤 1.25 U 群 1 例 (椎間板突出)、2.5 U 群 2 例 (気胸及び痔核各 1 例)、投与後 13 週以降にプラセボ群 1 例 (自殺企図)、本剤 1.25 U 群 1 例 (プリンツメタル狭心症)、2.5 U 群 1 例 (内軟骨腫) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 14.9% (7/47 例)、本剤 1.25 U 群の 46.9% (23/49 例)、2.5 U 群の 44.9% (22/49 例)、5 U 群の 61.2% (30/49 例) (以下同順) に認められ、主な事象は背部痛 (2 例、13 例、8 例、10 例)、四肢痛 (2 例、2 例、3 例、4 例)、核磁気共鳴画像異常 (0 例、12 例、10 例、13 例)、脊椎 X 線異常 (0 例、4 例、4 例、8 例)、好中球数減少 (1 例、0 例、1 例、3 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、腰椎椎間板ヘルニア患者において、本剤 1.25 U 及び 5 U 投与の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験<2012 年 3 月~2014 年 2 月>)

膨隆・突出型又は後縦靭帯下脱出型 (図 1) の日本人腰椎椎間板ヘルニア患者²⁶⁾ (目標症例数 160 例: 各群 80 例) を対象に、本剤を椎間板内に単回投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 1.25 U を椎間板内に単回投与すると設定され、投与終了後 52 週ま

25) 投与後 13 週/中止時までにはすべての有害事象、投与後 13 週以降は下記の事象のみを有害事象として集計した。なお、重篤な有害事象については、治験期間中に発現したすべての事象を集計した。

- 椎間板高がベースライン値と比較して 30%以上低下 (MedDRA PT 「脊椎 X 線異常」として集計)
- 椎体のすべりが 3 mm 以上 (MedDRA PT 「脊椎 X 線異常」として集計)
- 椎体の後方開大角度が 5° 以上 (MedDRA PT 「脊椎 X 線異常」として集計)
- Modic の分類で Type 1~3 に分類 (MedDRA PT 「核磁気共鳴画像異常」として集計)
- 下肢痛又は腰痛が、スクリーニング期間の平均の VAS (ベースライン値) を超え、治験責任医師又は治験分担医師が臨床悪化と判断 (それぞれ MedDRA PT 「下肢痛」又は MedDRA PT 「背部痛」として集計)
- 神経学的検査において、各神経徴候で治験薬投与後に陰性となった後、陽性 (MedDRA PT 「ラセーグテスト陽性」として集計)

26) 年齢 20~70 歳で、2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者を除く以下に該当する患者。

- スクリーニング開始時において、一側下肢に 6 週間以上継続する坐骨神経痛を有し、6 週間以上の NSAIDs 等の薬物療法又は薬物療法及び神経ブロック療法 (スクリーニング開始前 3 週間を除く) を併用しても改善が認められない。
- MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれか一方に椎間板ヘルニアが確認され、臨床症状が障害されている神経根の位置と一致した、膨隆・突出型又は後縦靭帯下脱出型のヘルニアを有する患者。L6 が認められる場合は、L5 又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する。
- SLR テストで陽性 (70° 以下)。
- スクリーニング期間において、症例登録日の前日までの連続する 7 日間における過去 24 時間の最悪時下肢痛について、測定時の 24 時間以内に疼痛緩和を目的とした併用薬の新たな服用及び用法・用量の変更がない 3 点以上で、VAS の平均値が 50 mm 以上かつ VAS の変動幅が 25 mm 以内である。

での観察期間が設定された。

無作為化例数 166 例（プラセボ群 82 例、本剤群 84 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 3 例を除いた 163 例（81 例、82 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は、治験薬投与後 13 週未満で 17 例（11 例、6 例）、投与後 13 週以降で 27 例（13 例、14 例）であり、主な中止理由は効果不十分（投与後 13 週未満: 3 例、4 例、投与後 13 週以降: 8 例、7 例）、同意撤回（投与後 13 週未満: 3 例、1 例、投与後 13 週以降: 2 例、1 例）等であった。

主要評価項目である、FAS における投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）のベースラインからの変化量²⁷⁾は表 15 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0011$ 、最悪時下肢痛（VAS）のベースライン値及び下肢痛持続時間（180 日未満/180 日以上）を共変量とした共分散分析モデルに基づく）。

表 15 投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）（FAS、LOCF）

| 投与群 | 評価例数 | 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS） | | ベースラインからの変化量 ^{a,b)} | プラセボ群との比較 ^{b)} | |
|-------|------|----------------------|-------------|------------------------------|-------------------------|--------|
| | | ベースライン | 投与後 13 週 | | 群間差 [95%信頼区間] | p 値 |
| プラセボ群 | 81 | 74.6 ± 12.5 | 39.2 ± 31.0 | -34.3 ± 3.3 | -15.2 [-24.2, -6.2] | 0.0011 |
| 本剤群 | 82 | 72.4 ± 12.3 | 22.9 ± 28.0 | -49.5 ± 3.3 | | |

平均値 ± 標準偏差 (mm)

a) 調整平均値 ± 標準誤差 (mm)

b) 最悪時下肢痛（VAS）のベースライン値及び下肢痛持続時間（180 日未満/180 日以上）を共変量とした共分散分析モデルに基づく

有害事象（臨床検査値異常を含む²⁵⁾は、プラセボ群の 79.0%（64/81 例）、本剤群の 90.2%（74/82 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 6 例（椎間板突出 3 例、下部消化管出血、背部痛及び四肢痛各 1 例）、本剤群の 4 例（腰髄神経根障害、子宮平滑筋腫、背部痛及び肝機能検査異常各 1 例）に認められ、本剤群の背部痛 1 例については治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 33.3%（27/81 例）、本剤群の 57.3%（47/82 例）（以下同順）に認められ、主な事象は核磁気共鳴画像異常（10 例、20 例）、背部痛（4 例、20 例）、脊椎 X 線異常（3 例、19 例）、好中球数減少（6 例、2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、腰椎椎間板ヘルニア患者において、本剤 1.25 U の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床開発計画及び至適用量について

機構は、国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）における投与量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.2-1: SKK6603J01 試験）の投与後 12 週時点の 1 日の最悪時下肢痛及び腰痛による評価において、本剤 2.5 及び 10 U 群の有効性が示唆されたこと、また、本剤 10 U 群では 2/6 例に脊椎 X 線異常（椎間の後方開大）が報告され、忍容性に問題があると考えられたことから、本剤の推奨用量は 2.5 U 前後であると考えたことを説明した。また申請者は、6603/1021 試験では本

27) VAS に関する解析では、①スクリーニング前より継続している腰痛/下肢痛の治療を目的とした併用可能薬及び併用可能療法の用法・用量・頻度・方法が変更（ただし、減量及び中止は除く）された日、②VAS を測定する 24 時間以内に併用禁止薬を新たに使用（有害事象の治療目的を含む）した日のデータは除外し、連続する 7 日間の平均値を各時点の VAS として用いた。

剤 2.5 U 投与時の有効性及び安全性について確認することに加えて、本剤の用量反応関係について検討できるように、2.5 U 群を中心に 1.25 U 群及び 5 U 群を設定したことを説明した。

機構は、6603/1021 試験において主たる用量として位置付けられていた本剤 2.5 U のプラセボに対する優越性が示されなかった要因について説明した上で、本剤の推奨用量についてどのような検討を行ったのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、6603/1021 試験では、主要評価項目である投与後 13 週の過去 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ついて、本剤 1.25 U 群及び 5 U 群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたものの、本剤 2.5 U 群とプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかったこと (表 14) を説明した。また申請者は、6603/1021 試験に組み入れられた患者背景の投与群間での偏りについて検討した結果、①ベースライン時の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) が 69.1 mm (FAS 全体の中央値) 以下の患者 (プラセボ群 40.4% (19/47 例)、本剤 1.25 U 群 47.9% (23/48 例)、2.5 U 群 61.2% (30/49 例)、5 U 群 49.0% (24/49 例))、②下肢痛持続期間が 1 年以上の患者 (プラセボ群 17.0% (8/47 例)、本剤 1.25 U 群 18.8% (9/48 例)、2.5 U 群 22.4% (11/49 例)、5 U 群 10.2% (5/49 例))、③MRI 上ヘルニアによる神経根圧迫が明確でない患者 (プラセボ群 12.8% (6/47 例)、本剤 1.25 U 群 14.6% (7/48 例)、2.5 U 群 18.4% (9/49 例)、5 U 群 4.1% (2/49 例)) が本剤 2.5 U 群で多い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、一般にベースラインの値が大きいほど治療介入後の変化量は大きくなること、腰椎椎間板ヘルニアの手術療法において罹患期間の長さが手術成績に影響すると報告されていること (腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン. 南江堂; 2005)、ヘルニアによる神経根圧迫が明確でない患者では本剤の有効性が期待できない可能性が高いことから、患者背景の偏りが有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられることを説明した。

その上で申請者は、6603/1021 試験成績を踏まえ、本剤 1.25 U 群と 5 U 群の有効性に大きな差異は認められなかったこと (表 14)、一方で本剤による椎間板高の低下及び椎体の後方開大には用量依存性が認められたこと (表 19) 等から、本剤の推奨用量は 1.25 U であると考えたことを説明した。また申請者は、6603/1031 試験において本剤 1.25 U の有効性が認められ、忍容性にも大きな問題は認められなかったことから、本剤 1.25 U を臨床推奨用量として位置付けることは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 国内臨床試験の主要評価項目について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験) の主要評価項目 (過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS)) 及び評価時期の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腰椎椎間板ヘルニアの特徴的な症状は腰痛及び神経学的脱落症状を伴う強い下肢痛であり (腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン 改訂第 2 版. 南江堂; 2011. p19-20)、患者の活動性や QOL の低下を引き起こすため下肢痛を改善することには臨床的意義があると考えたこと、FDA による脊椎疾患に対する医療機器の臨床評価ガイドライン²⁸⁾においても有効性評価において、腰痛、身体機能評価、QOL

28) 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; 2000

評価及び画像評価と並んで下肢痛が重要とされていることから、下肢痛に関する評価項目を主要評価項目に設定することが適切と考えたことを説明した。また申請者は、国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.3.2-1: SKK6603J01 試験）では、1 日の最悪時下肢痛（VAS）は 1 日の平均的下肢痛（VAS）と同様の経時推移を示し、かつベースラインから測定時点までの変化量が大きい傾向であったため、疼痛の改善をより感度良く検出できると考え、過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）を主要評価項目として設定したことを説明した。

次に申請者は、6603/1021 試験及び 6603/1031 試験における評価時期について、①腰椎椎間板ヘルニアの治療体系では、保存療法を 1～3 カ月行っても症状の改善が認められない場合に手術療法が検討されること（標準整形外科. 医学書院; 2011. p525-32）、②手術療法では術後早期に症状の軽減・消失が期待できるものの術後 2 カ月程度での再発が問題となっているため（日本脊椎脊髄病学会雑誌 2007; 18: 513）、中期的な再発を含めて有効性評価を行う必要があると考えたことから、投与後 13 週において有効性を評価することが適切と考えたことを説明した。

機構は、以上について了承し、国内臨床試験において投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）を主要評価項目に設定したことに大きな問題はないと考える。

7.R.2.2 海外第 III 相試験成績について

機構は、実施中の米国第 III 相試験（6603/1131 試験）²⁹⁾では、主要評価項目である、ITT における投与後 13 週の過去 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、本剤群（1.25 U）とシヤム処置群の間に統計学的な有意差が認められなかったとの報告を申請者より受けたことから、その理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、6603/1131 試験の主要評価項目である、ITT における投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、シヤム処置群と本剤群のベースラインからの変化量はほとんど変わらなかったことを説明した（ $p=0.6212$ 、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び下肢痛持続期間を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）による解析）。

表 16 米国第 III 相試験における投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛（ITT、MMRM）

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

平均値 ± 標準偏差（mm）

a) 調整平均値 ± 標準誤差（mm）

b) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び下肢痛持続期間を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（誤差分散の共分散構造：unstructured）に基づく

その上で申請者は、6603/1131 試験において本剤の有効性が示されなかった理由について、以下のように説明した。

- 6603/1131 試験の対象患者について、国内臨床試験で画像評価を行った医学専門家に依頼し、盲検下

29) 試験デザインの概略は以下のとおり。

シヤム対照無作為化二重盲検比較試験（単回投与）

対象集団：30-70 歳の膨隆・突出型又は後縦靭帯下脱出型の米国人腰椎椎間板ヘルニア患者

目標症例数：シヤム処置群 90 例、本剤群（1.25 U）270 例

試験実施期間：104 週

主要評価項目：投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛

で投与前の MRI 画像の評価を行った結果（表 17）、画像上明確なヘルニアが認められない又は別疾患と評価された患者が国内臨床試験では 2%程度、6603/1131 試験では 20%程度であり、国内臨床試験と比較して 6603/1131 試験で多く認められた。また、6603/1031 試験では有効性が減弱する可能性が示唆された膨隆・突出型の患者（7.R.2.3 参照）が過半数を占めた。さらに、神経根圧迫が明確でない患者についても 6603/1131 試験で多く、これらの要因が有効性評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

表 17 国内臨床試験及び米国第Ⅲ相試験におけるベースライン時の画像評価結果

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

例数（割合 (%)）

- 6603/1131 試験の投与群間で患者の背景因子に大きな偏りは認められなかった。また、背景因子で層別した部分集団解析を実施した結果、部分集団間で変化量の群間差がわずかに異なる背景因子は認められたものの、いずれの部分集団においても、6603/1031 試験と同程度の群間差は認められず、被験者の背景因子を基に試験間での結果の差異について明確な説明を行うことは困難であった。

機構は、6603/1131 試験では国内臨床試験と組み入れられた被験者の背景因子が大きく異なっており、6603/1131 試験に組み入れられた患者の多くが本剤の投与対象として適切ではなかった可能性があること、国内では 6603/1021 試験及び 6603/1031 試験の両試験において本剤 1.25 U の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、6603/1131 試験の成績は国内臨床試験で認められた本剤の有効性を否定するものではないと考える。なお機構は、本剤の投与対象は MRI 画像等においてヘルニアが明確に認められ、ヘルニアによる神経根圧迫が明確であり、下肢痛等の症状が画像所見等から説明可能な患者とすべきと考えることから、その旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、6603/1031 試験の FAS における投与後 13 週の過去 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ついて、背景因子別の部分集団解析結果は表 18 のとおりであり、膨隆・突出型の患者において有効性が認められなかったことを説明した。また申請者は、膨隆・突出型の患者について、6603/1021 試験の本剤 1.25 U 群（6 例）及び 5 U 群（13 例）におけるプラセボ群（8 例）との群間差 [95%信頼区間] はそれぞれ 14.0 [-25.0, 52.9] 及び 6.6 [-23.5, 36.6]、6603/1131 試験では 3.6 [-6.1, 13.3] であり、いずれの試験においても本剤の有効性は示唆されなかったことを説明した。

表 18 背景因子別の投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

| 背景因子 | | ベースラインからの変化量 | | プラセボ群との群間差 ^{a)} |
|--------------------------------------|----------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| | | プラセボ群 | 本剤 1.25 U 群 | |
| 年齢 | 20~29 歳 | -28.4 ± 26.1 (21) | -43.3 ± 26.3 (14) | -15.2 [-33.9, 3.5] |
| | 30~49 歳 | -37.1 ± 33.9 (44) | -49.9 ± 28.5 (52) | -16.2 [-29.0, -3.5] |
| | 50 歳以上 | -40.2 ± 28.6 (16) | -53.6 ± 28.9 (16) | -13.0 [-34.8, 8.9] |
| 性別 | 男性 | -28.0 ± 28.8 (48) | -44.3 ± 30.6 (51) | -17.0 [-28.8, -5.2] |
| | 女性 | -46.2 ± 31.4 (33) | -58.1 ± 21.1 (31) | -13.4 [-26.8, 0.0] |
| BMI | 22.9 未満 | -33.1 ± 31.2 (41) | -48.5 ± 29.3 (40) | -15.0 [-28.5, -1.5] |
| | 22.9 以上 | -37.8 ± 31.0 (40) | -50.5 ± 27.2 (42) | -15.4 [-28.4, -2.5] |
| ヘルニア高位 | L4/5 | -35.2 ± 34.3 (37) | -51.6 ± 27.3 (45) | -18.2 [-31.0, -5.4] |
| | L5/S1 | -32.7 ± 27.7 (40) | -46.2 ± 29.2 (36) | -14.0 [-27.2, -0.8] |
| | L5/L6 | -65.1 ± 15.0 (4) | -72 (1) | -5.5 [-112.6, 101.5] |
| ヘルニアタイプ | 膨隆・突出型 | -37.2 ± 45.1 (12) | -26.6 ± 34.7 (9) | 3.9 [-32.2, 40.0] |
| | 後縦靭帯下脱出型 | -34.9 ± 28.4 (68) | -53.4 ± 25.4 (71) | -19.0 [-28.0, -10.0] |
| 下肢痛持続期間 ^{b)} | 136 日未満 | -39.1 ± 30.4 (42) | -50.6 ± 26.2 (39) | -11.4 [-23.9, 1.2] |
| | 136 日以上 | -31.5 ± 31.6 (39) | -48.5 ± 30.0 (43) | -20.0 [-33.4, -6.6] |
| ベースラインの過去 24 時間の最悪時下肢痛 ^{b)} | 74.1 未満 | -29.1 ± 27.3 (39) | -43.1 ± 24.6 (42) | -15.8 [-27.5, -4.2] |
| | 74.1 以上 | -41.4 ± 33.4 (42) | -56.3 ± 30.1 (40) | -16.1 [-30.4, -1.8] |
| MRI によるヘルニアの神経根圧迫の明確さ | 明確である | -37.5 ± 29.7 (70) | -50.1 ± 27.9 (74) | -13.6 [-23.1, -4.2] |
| | 明確でない | -22.7 ± 37.3 (11) | -44.1 ± 31.2 (8) | -25.4 [-58.7, 8.0] |
| 疼痛緩和を目的とした併用療法 | あり | -38.7 ± 31.0 (26) | -53.2 ± 28.0 (31) | -17.5 [-32.9, -2.1] |
| | なし | -33.9 ± 31.2 (55) | -47.3 ± 28.2 (51) | -13.9 [-25.3, -2.5] |

調整平均値 ± 標準誤差 (mm)

a) 最悪時下肢痛 (VAS) のベースライン値及び下肢痛持続時間 (180 日未満/180 日以上) を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 中央値による部分集団解析結果

その上で申請者は、ヘルニアタイプが膨隆・突出型の患者における有効性について、以下のように説明した。

- 国内臨床試験に組み入れられた膨隆・突出型の患者の他の背景因子を精査したところ、6603/1021 試験における脊椎専門医によるベースライン時画像の盲検下レビューの結果、臨床症状の悪化が認められた患者の一部では、MRI 画像において正中の突出型ヘルニア及び神経障害を疑う狭窄様所見が認められた。このような患者では、ヘルニア切除術を施行した場合も症状が遺残したとの報告があること (Radiology 2004; 231: 352-8、Spine 2008; 33: 273-9)、神経障害を疑う狭窄様所見が認められた患者の一部では神経障害の要因と考えられる腰椎椎間関節の肥厚も認められたことから、本剤の有効性に差異が認められた要因となった可能性が考えられる。なお、6603/1021 試験における正中の突出型ヘルニアの患者について、本剤 1.25 U 群 (6 例) 及び 5 U 群 (7 例) における投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) のベースラインからの変化量のプラセボ群 (11 例) との群間差 [95%信頼区間] は 2.4 [-31.7, 36.6] 及び 4.5 [-28.0, 37.0]、神経障害を伴う狭窄様所見を有する患者について、本剤 1.25 U 群 (7 例) 及び 5 U 群 (9 例) におけるプラセボ群 (5 例) との群間差は 7.9 [-49.8, 65.7] 及び -3.8 [-52.1, 44.5] であり、例数は少ないものの全体集団と比較して大きな差異は認められず、6603/1031 試験においては該当する患者が極めて少なかったことから、これらの要因を基に明確な説明を行うことは困難であった。
- 病態生理学的には、膨隆・突出型の患者では髄核の線維輪からの脱出が認められず、軟骨終板を伴って突出した線維輪を含有するヘルニアが多い可能性があり、これらの患者では本剤投与による椎間板内圧の低下によってはヘルニアの退縮が起こりにくい可能性がある。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び病態生理学的な観点からの考察を踏まえると、膨隆・突出型の患者において本剤の有効性がほとんど期待できない可能性があり、本剤の投与対象から除外することが適切では

ないかと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。一方、その他の背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

なお機構は、その他の本剤の有効性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.3 本剤の安全性について

7.R.3.1 椎間板及び周辺組織への影響について

機構は、本剤は髄核中のプロテオグリカンの主な構成要素であるグリコサミノグリカン分解することにより有効性を示すと考えられていること（3.R.1 参照）を踏まえ、本剤投与による椎間板及び周辺組織への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁰⁾における MRI 画像及び X 線画像の変化³¹⁾は表 19 のとおりであり、本剤各群では投与後 13 週及び 52 週において椎間板高がベースラインから 30%以上低下した患者が多く認められたものの、いずれも軽度の事象であったこと、椎体の後方開大角度が 5° 以上並びに椎体のすべりが 3 mm 以上³²⁾の患者の割合はプラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 19 国内臨床試験における MRI 画像及び X 線画像の変化

| | 投与群 | ベースライン | 投与後 13 週 | 投与後 52 週 |
|-------------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|
| 椎間板高がベースラインから 30%以上低下した被験者 | プラセボ群 | | 0 | 0 |
| | 本剤 1.25 U 群 | | 8/120 (6.7) | 10/101 (9.9) |
| | 本剤 2.5 U 群 | | 4/47 (8.5) | 5/39 (12.8) |
| | 本剤 5 U 群 | | 6/44 (13.6) | 9/37 (24.3) |
| 椎体の後方開大角度が 5° 以上の被験者 | プラセボ群 | 6/128 (4.7) | 2/112 (1.8) | 6/89 (6.7) |
| | 本剤 1.25 U 群 | 8/131 (6.1) | 3/120 (2.5) | 7/101 (6.9) |
| | 本剤 2.5 U 群 | 3/49 (6.1) | 3/47 (6.4) | 1/39 (2.6) |
| | 本剤 5 U 群 | 6/49 (12.2) | 7/44 (15.9) | 4/37 (10.8) |
| 椎体のすべりが 3 mm 以上の被験者 | プラセボ群 | 0 | 3/112 (2.7) | 0 |
| | 本剤 1.25 U 群 | 0 | 0 | 0 |
| | 本剤 2.5 U 群 | 0 | 0 | 0 |
| | 本剤 5 U 群 | 1/49 (2.0) | 1/44 (2.3) | 0 |
| Modic の分類が Type 1 ~3 に変化した被験者 | プラセボ群 | | 4/112 (3.6) | 15/89 (16.9) |
| | 本剤 1.25 U 群 | | 21/120 (17.5) | 28/101 (27.7) |
| | 本剤 2.5 U 群 | | 13/47 (27.7) | 14/39 (35.9) |
| | 本剤 5 U 群 | | 12/44 (27.3) | 11/37 (29.7) |

該当例数/評価例数（発現割合 (%)）

また申請者は、本剤群で認められた椎間板高低下、及び Modic 分類³³⁾の変化の程度及び発現割合は組織切除の範囲を制限した手術療法を上回るものではなかったこと、30%以上の椎間板高低下は腰痛の遺残と関連するとの報告があるものの、国内臨床試験では椎間板高低下と腰痛の遺残との間に明確な関連は認められなかったことから（Spine 1996; 21: 1556-64、J Neurosurg Spine 2010; 13: 562-7.）、本剤投与による椎間板及び周辺組織への影響は臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明した。

30) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）

31) 「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等」に記載したとおり、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）及び第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）において、有効性の副次評価項目及び安全性評価項目として設定されていた腰部 MRI 画像の読影を行う中央読影機関で読影手順に不備が認められたため、中央読影機関における再教育及び体制整備を行った上で、承認申請後に同一画像の読影が再度実施され、再読影後のデータを基に評価を行った。

32) FDA による脊椎疾患に対する医療機器の臨床評価ガイドライン（脚注 28）を参考に定義された。

33) 軟骨終板と隣接する椎体を MRI により評価する方法。Type 0 がシグナルなし、Type 1 が T1 強調画像で信号強度が低下し、T2 強調画像で信号強度が上昇する状態、Type 2 が T1 強調画像で信号強度が上昇し、T2 強調画像で信号強度が同様又はわずかに増加する状態、Type 3 が T1 強調画像及び T2 強調画像で信号強度が低く、隣接する軟骨終板の硬化が認められる。腰椎不安定性及び腰痛との関連も報告されている。

機構は、本剤投与による椎間板及び周辺組織への影響について、年齢による差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、若年患者及び高齢患者に本剤を投与したときの椎間板及び周辺組織への影響について、ヒトにおける椎間板周辺組織の年齢及び成長による変化、非臨床試験における知見を踏まえ、以下のように説明した。

- 椎間板及び周辺組織の年齢差について、ヒトにおける髄核中の水分及びグリコサミノグリカン含量は、加齢に伴い低下が認められ、特に40～60歳で顕著な減少が認められる（J Clin Invest 1996; 98: 996-1003）。また、髄核は10歳まではゲル状の様相を呈している点、脊索細胞が存在している点が成人とは異なるが（Spine 2002; 27: 2631-44）、10歳以降では加齢に伴い線維化が進行し、11～30歳で髄核の亀裂、30歳を超えると線維輪にも及ぶ亀裂や空胞形成が認められる。線維輪は30歳代を超えると円状断裂が認められ、50歳を超えると損傷が認められる（Spine 2006; 31: 1522-31）。椎体では、10歳未満では軟骨終板及び成長板が明瞭に認められるが、10歳以降では成長板の骨化と増殖軟骨細胞の減少が進行し、20歳頃までに成長板が骨で覆われ、20～40歳にかけて軟骨終板の石灰化、40歳以降で軟骨終板の菲薄化が進行する（Surg Radiol Anat 2000; 22: 13-9）。
- 本剤の非臨床試験で用いられたウサギ、ビーグル及びカニクイザルの椎間板周辺組織は、表20のような特徴を有しており、椎間板及び周辺組織の構造はカニクイザルが最もヒトに近いと考えられた。また、髄核中の脊索細胞への影響についてはウサギで、軟骨終板の菲薄化が進展した状態での周辺組織への影響はウサギ及びビーグルで検討できる可能性がある。

表20 各動物種における椎間板周辺組織の特徴

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

- 若年患者での影響について、軟骨終板及び成長板への影響は、本薬のカニクイザルを用いた単回椎間板内投与試験（CTD 4.2.3.1-1～3）において、加齢性的変化が認められた（5.1 参照）。ヒトで本剤投与により成長板の限局性欠損が発現した場合、特に小児患者では成長板が閉鎖しておらず、低年齢ほど成長板が厚いこと（Spine 1982; 7: 97-102）から、腰椎不安定性が認められる可能性があり、その結果として腰痛、下肢痛、下肢神経症状等が認められるおそれがある。さらに、10歳未満の小児においては、髄核を含めた椎間板及び周辺組織が未成熟であり、軟骨終板の血管からの栄養供給により髄核でのプロテオグリカンの合成が維持されているが、本剤投与により軟骨終板の骨化が進行した場合、髄核プロテオグリカンの合成速度の低下等の影響が生じ、軟骨終板及び成長板の骨化が進行し、加齢性的変化が生じるおそれがある。
- 高齢患者での影響について、カニクイザルを用いた単回椎間板内投与試験において軟骨終板で加齢性的変化が認められたこと、高齢者では非高齢者と比較して軟骨終板が薄いことから、本剤投与により隣接した椎体に骨細胞壊死が発現し、臨床症状として腰痛が認められるおそれがある。また、ビーグルを用いた単回椎間板内投与試験では軟骨終板の消失等の強い変化が認められているものの、ビーグルは軟骨発育不全の犬種であることから、ヒトにおいて同様の事象が発現する可能性は高くないと考える。なお、ビーグルと同様に軟骨終板が薄いウサギでは、本薬 100 U（申請用量の約 1000 倍）を椎間板内投与した試験（参考 CTD 4.2.3.1-4）においても、椎体の変形及び脆弱化を

示唆する所見は認められなかった。なお、ヤギに本薬を投与した試験（Spine 2007; 32: 1816-25）において軟骨終板の破壊と骨棘形成が認められ、ビーグルにおいても同様の変化が認められたこと、カニクイザルを用いた単回椎間板内投与試験においても、軟骨終板における変化が認められたことから、ヒトにおいても同様の事象が発現するおそれがある。

- 本剤の国内臨床試験では、20歳以上70歳以下の患者を対象とした。国内臨床試験における年齢別の有害事象の発現状況は表21のとおりであり、若年の集団（20～29歳）において特に椎間板高低下及び椎体の後方開大の発現割合が高い傾向が認められた。また、高齢の集団（50～70歳）では背部痛の発現割合が本剤群で高い傾向が認められたものの、重度の事象は認められなかった。

表 21 国内臨床試験における年齢別の有害事象の発現状況

| | 20～29歳 | | 30～49歳 | | 50～70歳 | |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 37 | 41 | 69 | 145 | 22 | 43 |
| 有害事象 | 28 (75.7) | 37 (90.2) | 58 (84.1) | 122 (84.1) | 13 (59.1) | 36 (83.7) |
| 重篤な有害事象 | 0 | 1 (2.4) | 7 (10.1) | 4 (2.8) | 1 (4.5) | 2 (4.7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 4 (5.8) | 0 | 2 (9.1) | 0 |
| 重度の事象 | 0 | 2 (4.9) | 5 (7.2) | 12 (8.3) | 2 (9.1) | 2 (4.7) |
| 背部痛 | 16 (43.2) | 17 (41.5) | 23 (33.3) | 47 (32.4) | 3 (13.6) | 11 (25.6) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (13.5) | 4 (9.8) | 9 (13.0) | 21 (14.5) | 0 | 9 (20.9) |
| 核磁気共鳴画像異常 | 1 (2.7) | 6 (14.6) | 12 (17.4) | 47 (32.4) | 3 (13.6) | 9 (20.9) |
| 四肢痛 | 13 (35.1) | 6 (14.6) | 19 (27.5) | 30 (20.7) | 3 (13.6) | 5 (11.6) |
| 脊椎 X 線異常 | 6 (16.2) | 15 (36.6) | 4 (5.8) | 29 (20.0) | 0 | 5 (11.6) |
| 変形性関節症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (7.0) |
| 注射部位疼痛 | 3 (8.1) | 5 (12.2) | 6 (8.7) | 14 (9.7) | 1 (4.5) | 1 (2.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 3 (8.1) | 4 (9.8) | 2 (2.9) | 2 (1.4) | 0 | 1 (2.3) |
| 好中球数減少 | 2 (5.4) | 3 (7.3) | 6 (8.7) | 6 (4.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 感覚鈍麻 | 2 (5.4) | 1 (2.4) | 3 (4.3) | 3 (2.1) | 2 (9.1) | 2 (4.7) |
| 椎間板突出 | 2 (5.4) | 0 | 4 (5.8) | 2 (1.4) | 2 (9.1) | 0 |
| 動物咬傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (9.1) | 0 |
| 発熱 | 1 (2.7) | 0 | 6 (8.7) | 3 (2.1) | 0 | 2 (4.7) |
| 頭痛 | 2 (5.4) | 0 | 3 (4.3) | 2 (1.4) | 0 | 1 (2.3) |
| 椎間板及び周辺組織の安定性に関連する有害事象 | | | | | | |
| 椎間板高低下 | 0 | 11 (26.8) | 1 (1.4) | 20 (13.8) | 0 | 5 (11.6) |
| 椎体の後方開大 | 5 (13.5) | 8 (19.5) | 2 (2.9) | 12 (8.3) | 0 | 0 |
| 椎体のすべり | 2 (5.4) | 1 (2.4) | 1 (1.4) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 軟骨終板と隣接する椎体の変化 | 1 (2.7) | 6 (14.6) | 12 (17.4) | 46 (31.7) | 3 (13.6) | 9 (20.9) |

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、臨床試験に参加した20～70歳の患者では、椎間板及び周辺組織への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いものの、若年又は高齢の患者集団では特定の有害事象の発現割合が高い傾向であったことを踏まえ、臨床試験で投与対象となった患者の年齢と、特に小児患者については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を添付文書で注意喚起することを説明した。

機構は、以下のように考える。

提示された非臨床及び臨床試験成績等を踏まえると、臨床試験で評価が行われた20～70歳の成人患者において、本剤による椎間板及び周辺組織への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低い。しかしながら、若年の患者集団では特に椎間板高低下、椎体の後方開大等が多く認められていることから、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、小児患者について、現時点では本剤の小児における用法・用量は設定されていないものの、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から、添付文書で注意喚起することは適切である。さらに、高齢患者について、70歳以上の患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、より高齢の

患者では髄核中のグリコサミノグリカンの減少に伴い本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、添付文書において注意喚起する必要がある。なお、椎間板及び周辺組織への影響並びに本剤の安全性における年齢の影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.2 下肢痛及び腰痛について

機構は、過去に海外で化学的髄核融解術に用いる薬剤として承認されていたキモパインでは重度の腰痛が認められたこと（Spine 1984; 9: 479-85）を踏まえ、本剤投与による下肢痛及び腰痛の悪化について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁰⁾における下肢痛³⁴⁾関連の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象はプラセボ群で椎間板突出（3 例）及び四肢痛（1 例）、本剤 1.25 U 群で椎間板突出及び腰髄神経根障害（各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることから、本剤投与による下肢痛関連の有害事象が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、一部の患者ではプラセボ又は本剤の投与による椎間板内圧の上昇又はヘルニアの移動により一時的に下肢痛が悪化した可能性があることから、その旨を医療現場に情報提供することが適切と考えることを説明した。

表 22 国内臨床試験における下肢痛関連の有害事象の発現状況

| | プラセボ群 | 本剤 | | |
|------------|-----------|-----------|----------|----------|
| | | 1.25 U 群 | 2.5 U 群 | 5 U 群 |
| 評価例数 | 128 | 131 | 49 | 49 |
| 下肢痛関連の有害事象 | 44 (34.4) | 31 (23.7) | 7 (14.3) | 9 (18.4) |
| 四肢痛 | 35 (27.3) | 26 (19.8) | 6 (12.2) | 9 (18.4) |
| 関節痛 | 0 | 3 (2.3) | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 8 (6.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 腰髄神経根障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 2 (1.6) | 0 | 1 (2.0) | 1 (2.0) |
| 坐骨神経痛 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 梨状筋症候群 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |

発現例数（発現割合 (%)）

次に申請者は、国内臨床試験における腰痛³⁵⁾関連の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、治験薬投与後 1 日以内に発現した事象はプラセボ群で 10.9%（14/128 例）、本剤群で 18.8%（43/229 例）認められ、本剤群で高い傾向であったことを説明した上で、投与後早期に発現する腰痛関連の有害事象は髄核融解に伴う脊椎の構築学的・力学的変化によるものと考えられることから、変化が安定化するまでの期間は過度な運動を避け安静にすることやコルセット等の装具療法を併用するよう、医療現場に情報提供することが適切と考えることを説明した。

表 23 国内臨床試験における腰痛関連の有害事象の発現状況

| | プラセボ群 | 本剤 | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 1.25 U 群 | 2.5 U 群 | 5 U 群 |
| 評価例数 | 128 | 131 | 49 | 49 |
| 腰痛関連の有害事象 | 48 (37.5) | 49 (37.4) | 13 (26.5) | 14 (28.6) |
| 背部痛 | 42 (32.8) | 48 (36.6) | 13 (26.5) | 14 (28.6) |
| 椎間板突出 | 8 (6.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 腰髄神経根障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 |

発現例数（発現割合 (%)）

34) MedDRA PT で四肢痛、椎間板突出、腰髄神経根障害、筋骨格痛、坐骨神経痛、梨状筋症候群及び関節痛に該当する事象

35) MedDRA PT で背部痛、椎間板突出及び腰髄神経根障害に該当する事象

機構は、国内臨床試験成績を踏まえると、現時点で本剤投与による下肢痛及び腰痛の悪化が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤投与により下肢痛・腰痛が一時的に悪化する可能性があることについては、添付文書で注意喚起する必要があると考える。また機構は、下肢痛及び腰痛関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 過敏症関連の有害事象について

機構は、過去に海外で化学的髄核融解術に用いる薬剤として承認されていたキモパインでは初回投与時に重度のアナフィラキシーが認められたこと（J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 659-62）を踏まえ、本剤投与による過敏性反応の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、キモパインの初回投与時にアナフィラキシーが認められた原因について、米国では食肉を柔らかくする目的でキモパインが食品添加物として使用されていたため、異種タンパクであるキモパインに事前感作されていた一部の患者においてアナフィラキシーが発現したと考えられることを説明した。また申請者は、本薬を産生する野生型の *Proteus vulgaris* はヒトの腸内常在細菌であるものの、本薬は糖質の非存在下でコンドロイチン硫酸のみを栄養として *Proteus vulgaris* を培養した場合のみ生産される酵素であることから、キモパインのように本薬に事前感作されている患者はほとんど想定されないことを説明した。

その上で申請者は、国内臨床試験³⁰⁾における過敏症関連の有害事象³⁶⁾の発現状況は表 24 のとおりであり、本剤投与時に発現割合がわずかに高くなる傾向が認められたものの、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかったこと、本剤 1.25 U 群の中毒性皮疹 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、個々の症例の転帰等からアナフィラキシーの発現が疑われる患者は認められなかったことを説明した。

表 24 国内臨床試験における過敏症関連の有害事象の発現状況

| | プラセボ群 | 本剤 | | |
|------------|---------|----------|---------|---------|
| | | 1.25 U 群 | 2.5 U 群 | 5 U 群 |
| 評価例数 | 128 | 131 | 49 | 49 |
| 過敏症関連の有害事象 | 6 (4.7) | 11 (8.4) | 4 (8.2) | 3 (6.1) |
| 接触性皮膚炎 | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 2 (4.1) | 2 (4.1) |
| 喘息 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 0 | 1 (2.0) |
| 蕁麻疹 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 中毒性皮疹 | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 1 (2.0) | 0 |
| 湿疹 | 2 (1.6) | 0 | 1 (2.0) | 0 |
| アレルギー性咳嗽 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |

発現例数（発現割合 (%)）

機構は、国内臨床試験では抗本薬抗体の発現が認められたことを踏まえ、抗体発現と過敏性反応の発現リスクとの関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験ではアナフィラキシーの原因となる IgE 抗体価の上昇は認められなかったこ

36) MedDRA SMQ「過敏症（広域）」に含まれる事象。

と、IgG 抗体価の上昇は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）のプラセボ群で 2.1%（1/47 例）、本剤 1.25 U 群で 4.1%（2/49 例）、2.5 U 群で 12.2%（6/49 例）、5 U 群で 26.5%（13/49 例）、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）のプラセボ群で 2.5%（2/81 例）、本剤群で 1.2%（1/82 例）に認められたことを説明した。また申請者は、6603/1021 試験の本剤 2.5 U 群及び 5 U 群並びに 6603/1031 試験の本剤群の各 1 例において、本薬に特異的な抗体の発現が認められたことを説明した上で、当該患者集団では、過敏性反応、アナフィラキシー反応が疑われる有害事象の発現は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により抗本薬抗体が産生され、過敏性反応が惹起される可能性は高くないと考えるものの、リスクを完全に否定することはできないこと、また、健康食品としてコンドロイチン硫酸を日常的に経口摂取している患者の腸内で *Proteus vulgaris* によりコンドリアーゼが産生され、事前感作されている可能性は否定できず、6603/1031 試験のプラセボ群の 1 例において治験薬投与後 52 週に血清中抗本薬抗体価の上昇が認められたことを踏まえ、過敏性反応のリスクについて記載した医療従事者向けの資料を作成し情報提供することを説明した。なお申請者は、6603/1021 試験においては、スクリーニング検査でプリックテストを実施していたものの、プリックテストで陽性の患者が認められなかったにもかかわらず、過敏症関連の有害事象は発現したこと、これらの患者においても、抗本薬抗体の産生は認められていないこと、皮内反応ではアナフィラキシー様症状を予知することはできず、安全対策としては皮内反応を含む皮膚反応に頼ることよりも既往歴等について十分に問診を行うとともに、アナフィラキシー様症状を早期に発見し早急な対応をとることがより大切であるとされていること³⁷⁾を踏まえ、製造販売後に過敏性反応に対するリスク管理策としてプリックテストを実施する意義は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤は投与後、長期間にわたって椎間板内に滞留すると考えられること、本剤投与後に本剤を椎間板内から除去することは手技的に極めて困難と考えられることを踏まえ、本剤投与後に重症のアナフィラキシー又は過敏性反応が認められた場合に採りうる方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与後に重症のアナフィラキシー又は過敏性反応が認められた場合、本剤は椎間板内から全身循環中に緩徐に移行するため、アナフィラキシー又は過敏性反応が遷延性に認められる可能性があること、既存の薬剤、食品等で遷延性のアナフィラキシー又は過敏性反応を生じるものは知られておらず、通常のアナフィラキシー又は過敏性反応に対する処置を症状に応じて行うこと以外に採りうる方策は現時点では存在しないことを説明した。その上で申請者は、本剤の投与はアナフィラキシー又は過敏性反応が認められた場合に迅速かつ適切な処置を行うことが可能な医療機関に限定する必要があると考えることを説明した。さらに申請者は、過去に海外で化学的髄核融解術に用いる薬剤として承認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により市場撤退に至っていることを踏まえ、本剤の使用が上市直後に急速に拡大した結果、安全性情報が十分に集積されていない状態で多数の患者に投与されることがないように、関連学会とも協議した上で納入施設を制限することも検討したいと考えること（7.R.9 参照）を説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤による過敏性反応及びアナフィラキシーのリスクについて、国内臨床試験で認められた事象はほとんどが軽度又は中等度の事象であり、臨床上大きな問題となる可能性は示唆されていないものの、過

37) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/10/h1028-2a.html>

去に海外で化学的髄核融解術に用いる薬剤として承認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により市場撤退に至っていること、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を踏まえると、本剤投与により過敏性反応及びアナフィラキシーが発現する可能性は否定できない。したがって、当該リスクについては、添付文書において十分に注意喚起を行った上で、本剤のリスク並びに過敏性反応又はアナフィラキシーが認められた場合の具体的な対処方法について医療現場に十分に情報提供する必要がある。本剤投与による過敏性反応及びアナフィラキシー関連のリスク管理の方策については、7.R.9 において引き続き議論したい。なお、過敏性反応及びアナフィラキシーの発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4 投与手技に伴う有害事象について

機構は、投与手技に伴う有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁰⁾における投与手技に伴う有害事象³⁸⁾の発現状況は表 25 のとおりであり、対照群ではプラセボの椎間板内投与を行ったため、プラセボ群と本剤群で発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、6603/1021 試験のプラセボ群で痙攣（1 例）、6603/1031 試験のプラセボ群で椎間板突出（1 例）、本剤 1.25 U 群で腰髄神経根障害（1 例）に認められたことを説明した上で、これらの事象は主に投与時の疼痛又は治験薬投与に伴う椎間板内圧の上昇に伴い出現したと考えられること、腰髄神経根障害は穿刺時に針が神経に触れたことが原因と考えられることを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験では椎間板ヘルニアを含む脊椎疾患に関する治療、椎間板穿刺、神経根ブロック療法等に関する専門性を有する医師を治験担当医師として選定したことから、投与手技に伴う有害事象の発現が大きな問題とならなかったことを説明し、関連学会とも連携した上で本剤の使用を上記の十分な専門性を有する医師及び本剤使用のための教育を受けた医師に限定することで、投与手技に伴う有害事象のリスクを最小化可能と考えることを説明した。

表 25 国内臨床試験における投与手技に伴う有害事象の発現状況

| | プラセボ群 | 本剤群併合 ^{a)} |
|-------------|----------|---------------------|
| 評価例数 | 128 | 229 |
| 投与手技に伴う有害事象 | 16 (6.4) | 22 (9.6) |
| 腰髄神経根障害 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| 痙攣 | 1 (0.8) | 0 |
| 失神寸前の状態 | 2 (1.6) | 0 |
| 迷走神経障害 | 1 (0.8) | 0 |
| 過換気 | 1 (0.8) | 0 |
| 椎間板突出 | 1 (0.8) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 9 (7.0) | 20 (8.7) |
| 血圧上昇 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |

発現例数（発現割合（%））

a) 6603/1021 及び 6603/1031 試験の本剤 1.25 U 群、2.5 U 群、本剤 5 U 群の併合

機構は、以下のように考える。

本剤が有効性を示すためには、ヘルニアの原因である椎間板の髄核内に本剤が正確に投与される必要があること、6603/1031 試験では投与時に穿刺した針による神経根への刺激が原因と推察される重篤な腰髄神経根障害が報告されていることを踏まえると、本剤は椎間板穿刺に十分に習熟した医師により投

38) 投与後 1 日以内に発現した有害事象のうち、MedDRA PT で腰髄神経根障害、痙攣、失神寸前の状態、迷走神経障害、過換気、椎間板突出、注射部位疼痛、注射部位不快感及び血圧上昇に該当する事象

与される必要があり、関連学会とも連携した上で本剤の使用を脊椎疾患に関する治療、椎間板穿刺、神経根ブロック療法等に関する専門性を有する医師及び本剤使用のための教育を受けた医師に限定することは適切と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。本剤の投与手技及び適正使用のための方策については、7.R.9 で引き続き議論したい。なお、投与手技に伴う有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.4 抗本薬抗体の影響について

機構は、抗本薬抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、6603/1021 試験の本剤 2.5 U 群及び 5 U 群並びに 6603/1031 試験のプラセボ群及び本剤群の各 1 例で本薬に特異的な IgG 抗体価の上昇が認められたことを説明した上で、6603/1031 試験の本剤群 1 例では、治験薬投与後 26 週時点で下肢痛の増悪を認めているものの治験担当医師により原疾患の変動によるものと判断されていること、当該被験者を除き、コンドリアーゼに特異的な IgG 抗体価の上昇の前後³⁹⁾で過去 24 時間の最悪時下肢痛及び腰痛 (VAS) が増悪する傾向は認められなかったことから、抗本薬抗体が発現した場合においても本剤の有効性が大きく減弱する可能性は低いと考えることを説明した。

次に申請者は、抗本薬抗体が認められた患者における安全性について、過敏症関連の有害事象³⁶⁾は認められなかったこと、その他の有害事象について、特筆すべき傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、抗本薬抗体が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は限定的であると考えたことを説明し、本剤投与時に抗本薬抗体価を測定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の投与は原則として単回投与に限定されること (7.R.7.2) を踏まえると、現時点で本剤投与による抗本薬抗体の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

7.R.5 長期経過後の安全性及び有効性について

機構は、本剤投与後の長期的な安全性及び有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁰⁾の被験者を対象に、本剤投与後の長期予後を検討するため、表 26 に示す臨床研究 (参考 CTD 5.3.5.4-5) を実施したことを説明した上で、その結果について以下のように説明し、長期的な安全性及び有効性に大きな問題はないと考えることを説明した。

39) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤 2.5 U 群では投与後 13 週、本剤 5 U 群では投与後 13 週、国内第Ⅲ相試験の本剤群では投与後 13 及び 26 週時点で抗本薬抗体の発現が認められた。

表 26 予後調査に関する臨床研究の概略

| | |
|--------|---|
| 目 的 | 治験薬投与後の腰椎手術実施の有無、腰椎の不安定性の有無、腰椎疾患による臨床症状及び機能障害を調査し、コンドリアーゼ投与患者の長期予後を評価する。 |
| 調査方法 | 患者への聞き取り調査及び来院調査 |
| 対象患者 | 6603/1021 試験及び 6603/1031 試験の FAS のうち同意が得られた患者 |
| 予定症例数 | 最大 356 名 |
| 参加症例数 | 聞き取り調査：231 例（6603/1021 試験完了例 103 例、6603/1031 試験完了例 128 例） 来院調査：6603/1021 試験及び 6603/1031 試験に参加した被験者の 50.3%（179/356 例（6603/1021 試験：73/193 例、6603/1031 試験：106/163 例）） |
| 主な調査項目 | <聞き取り調査> ・ 腰椎手術実施の有無 <来院調査> ・ 腰椎不安定性の有無（X 線、MRI） ・ 腰椎疾患による臨床症状（治療が必要又は現在治療中の腰椎疾患症状（腰痛、下肢痛、その他）の有無及びその原因（腰椎椎間板ヘルニア、その他））及び機能障害（ODI） ・ 画像検査日における重篤な有害事象 |

- 聞き取り調査の結果、治験薬投与後に腰椎椎間板ヘルニア切除術を実施した被験者は、国内臨床試験のプラセボ投与集団で 13.3%（17/128 例）、本剤投与集団で 7.9%（18/228 例）であった。プラセボ投与集団及び本剤投与集団各 1 例を除いて腰椎椎間板ヘルニア手術の実施回数は 1 回であり、ほとんどが治験薬投与 6 カ月以内に実施された。本剤投与集団の 1 例を除き、治験薬投与部位と同じ高位のヘルニアに対して手術が実施された。なお、腰椎椎間板ヘルニア切除術以外の腰椎手術（不安定性に対する腰椎手術を含む）を実施した被験者は認められなかった。
- 来院調査の結果、医師の評価による腰椎不安定性が認められた被験者は、国内臨床試験のプラセボ投与集団で 7.4%（5/68 例）、本剤投与集団で 6.5%（7/108 例）であった。腰椎不安定性に伴う臨床症状は、プラセボ投与集団で 2.9%（2/68 例）、本剤投与集団で 0.9%（1/108 例）に認められ、ODI⁴⁰ の治験薬投与前からの変化量は、プラセボ投与集団で -24.7±15.0%、本剤投与集団で -32.7±18.6% であった。重篤な有害事象の発現は認められなかった。

なお申請者は、本剤と同様の化学的髄核融解術に用いる薬剤として海外で過去に承認されていたキモパインを投与した後の長期的な安全性について、椎間板高の低下率は手術療法と同程度であったこと（Spine 2013; 38: E1051-7）、キモパインが投与された 24 例における投与後 5 年までの MRI 画像所見の検討において、日常生活に支障を来したのは投与後 4 年にヘルニアの再突出のためヘルニア切除術が施行された 1 例のみであったこと（日脊会誌 1993; 4: 145）が報告されていたことを踏まえると、類似した作用機序を有する本剤投与後の長期的な安全性上のリスクが臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、現時点までに得られたデータからは本剤投与後の長期的な安全性及び有効性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.6 効能・効果について

7.R.6.1 下肢痛以外の症状について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）の主要評価項目は投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）であることから、椎間板ヘルニアにおける他の症状に対する有効性について

40) 痛みの強さ、身の回りのこと（洗顔や着替えなど）、物を持ち上げること、歩くこと、座ること、立っていること、睡眠、性生活（関係あれば）、社会生活（仕事以外の付き合い）、乗り物での移動の 10 項目を 6 段階で評価する機能評価

説明した上で、椎間板ヘルニアの症状全般に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、6603/1031 試験で副次評価項目に設定されていた、FAS における投与後 13 週の MRI 画像に基づくヘルニア体積、過去 24 時間の最悪時腰痛 (VAS)、ODI⁴⁰⁾及び SLR テスト⁴¹⁾陰性例の割合の解析結果 (表 27) を提示し、本剤投与によるヘルニア体積の減少と、それに伴う腰痛、機能障害 (ODI) 及び神経症状 (SLR テスト) の改善が認められたことから、本剤は椎間板ヘルニアに対する根治療法として、症状全般に有効性を示すと考えることを説明した。

表 27 6603/1031 試験における副次評価項目の解析結果 (FAS、LOCF)

| | 評価 例数 | 測定値 | | ベースライン からの変化量 ^{a)} | プラセボとの比較 ^{b)} 群間差 [95%信頼区間] |
|---------------------------|----------|--------|----------------|--------------------------------|---|
| | | ベースライン | 投与後 13 週 | | |
| ヘルニア体積 (mm ³) | プラセボ群 | 81 | 1300.7 ± 559.9 | 1098.6 ± 453.8 | -190.7 ± 23.4 |
| | 本剤群 | 82 | 1243.5 ± 552.5 | 961.2 ± 416.4 | -289.1 ± 23.1 |
| 過去 24 時間の最悪時腰痛 (VAS) (mm) | プラセボ群 | 81 | 52.4 ± 30.6 | 30.2 ± 29.1 | -21.4 ± 2.9 |
| | 本剤群 | 82 | 50.2 ± 27.1 | 22.2 ± 26.3 | -28.5 ± 2.9 |
| ODI | プラセボ群 | 81 | 40.5 ± 13.6 | 26.0 ± 18.3 | -13.4 ± 1.9 |
| | 本剤群 | 82 | 38.0 ± 12.9 | 19.7 ± 15.7 | -18.9 ± 1.9 |
| SLR テスト陰性例 の割合 (%) | プラセボ群 | 81 | 0 | 46 (56.8) ^{c)} | |
| | 本剤群 | 82 | 0 | 65 (79.3) ^{c)} | |

平均値 ± 標準偏差

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) ベースライン値及び下肢痛持続時間 (180 日未満/180 日以上) を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 例数 (割合)

7.R.6.2 ヘルニアタイプについて

機構は、椎間板ヘルニアは形態により膨隆・突出型、後縦靭帯下脱外型、経後縦靭帯脱外型及び遊離脱外型に分類されること (図 1)、国内臨床試験³⁰⁾では膨隆・突出型及び後縦靭帯下脱外型のみが対象とされていたことを踏まえ、効能・効果で投与対象となるヘルニアタイプを規定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、遊離脱外型及び経後縦靭帯脱外型では本剤が到達しにくい硬膜外腔にヘルニア片が脱出していること及びヘルニアが高率で自然消失すると報告されていたこと (MB Orthop 2003; 16: 30-4) を踏まえ、国内臨床試験においては、これらの患者を除外し、膨隆・突出型及び後縦靭帯下脱外型の患者のみを対象としたことを説明した。また申請者は、遊離脱外型のヘルニアについては、本剤を椎間板内に投与したとしても効果は期待できないことから、投与対象から除外することが適切と考えることを説明した。一方で申請者は、経後縦靭帯脱外型の患者について、海外臨床試験を含めて本剤の投与経験はなく、本剤の有効性及び安全性は不明であるものの、経後縦靭帯脱外型の患者のうちヘルニア片が後縦靭帯をわずかに脱出した患者については、本剤投与により有効性を示す可能性があることから、保存療法で十分な効果が認められない場合、本剤の投与対象に含めることは可能と考えることを説明した。

なお申請者は、膨隆・突出型の患者について、国内臨床試験及び米国第Ⅲ相試験 (6603/1131 試験) のいずれにおいても有効性がほとんど認められなかったものの、必ずしも十分な症例数での検討結果ではないこと、医学専門家への聴取の結果、ヘルニアが線維輪を穿破しているか否かについて MRI 画像等から正確に判断することは困難な場合があると考えられたことから、ヘルニアによる神経根圧迫が明確ではない患者に投与しないよう注意喚起を行うことを前提とすれば、本剤の投与対象に含めることは可能と考えることを説明した。

7.R.6.3 対象患者について

機構は、国内臨床試験³⁰⁾は「6 週間以上の保存療法において改善が認められない腰椎椎間板ヘルニア

41) 仰臥位で膝を伸展位のまま足を挙上し、床との角度を測定する神経学的検査。70° 以下の患者が陽性と定義されている。

患者」を対象としていることから、本剤の対象患者を保存療法により十分な効果が得られない患者に限定する必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヘルニア治療の原則は保存療法であるとされており（標準整形外科学 第11版. 医学書院; 2011）、本剤の国内臨床試験の対象患者及び想定する臨床的位置付けを踏まえると、本剤は保存療法により十分な改善が得られない患者に使用されることが適切と考えることを説明した。一方で申請者は、急性で著しい疼痛症状や進行する神経脱落症状が認められる患者では、保存療法を長期間継続するより早期に本剤又はヘルニア切除術を行うことが望ましいと考えることから、効能・効果において本剤の投与対象を保存療法により十分な改善が得られない患者に限定する必要性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、急性の膀胱直腸障害等を呈する馬尾障害のある患者については、手術が絶対適応とされており、手術時期が遅れることで神経障害が遺残することから、禁忌に設定することが適切と考えることを説明した。

なお申請者は、一般に、坐骨神経痛を有する患者の約90%が自然経過として1カ月以内に軽快することが報告されていること（臨整外 2001; 36: 487-90、脳神経外科速報 2003; 13: 959-64）を踏まえ、国内臨床試験において「6週間以上」の保存療法の実施を必須としたことを説明した上で、仮に本剤の対象患者を保存療法により十分な効果が得られない患者に限定する場合であっても、保存療法で経過を観察する期間は各医療機関や患者の個人的又は社会的背景によって異なっており、具体的な基準を一律に設定することは困難と考えることを説明した。

7.R.6.4 投与高位について

機構は、国内臨床試験³⁰⁾はL4/L5又はL5/S1に椎間板ヘルニアを有する患者を対象としていることから、他の高位に椎間板ヘルニアを有する患者を本剤の投与対象に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験の対象患者について、①腰椎椎間板ヘルニアの好発高位はL4/L5又はL5/S1であり（腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン 改定第2版. 南江堂; 2011）、L4/L5又はL5/S1以外の高位に椎間板ヘルニアを有する患者は腰椎椎間板ヘルニア患者全体の約5%であること、②L4/L5又はL5/S1以外高位はL4/L5又はL5/S1と比較して脊椎管が狭く、症状が多岐にわたること（J Korean Neurosurg Soc 2013; 54: 379-83、J Spinal Disord 1993; 6: 351-9）を踏まえ、対象患者をL4/L5又はL5/S1部位に椎間板ヘルニアを有する患者としたことを説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえると、本剤はL4/L5又はL5/S1以外の高位の椎間板ヘルニアにおいても有効性を示すことが期待できると考えることを説明した。

- 腰椎椎間板ヘルニアにおける椎間板の構造及びヘルニアの病態は、ヘルニア高位で大きな差異はないと考えられており、本剤の作用機序が椎間板髄核におけるグリコサミノグリカンの分解による椎間板内圧の低下と、それに基づく椎間板ヘルニアの退縮であることを踏まえると、本剤はヘルニア高位によらず有効性を示すことが期待できること。
- 本剤と同様にヘルニアを除去又は退縮させる、腰椎椎間板ヘルニアに対する手術療法及びキモパインによる化学的髄核融解術においても、ヘルニア高位によって有効性及び安全性に大きな差異はないと考えられていること⁴²⁾。
- 本剤投与時の安全性について、腰椎における椎間板の体積はL4/L5が最も大きく、L1/L2が最も小さい（L4/L5の70%程度）こと、椎間板ヘルニアを生じた椎間板の体積は正常な椎間板より10~30%

42) J Korean Neurosurg Soc 2013; 54: 379-83、J Spinal Disord 1993; 6: 351-9、J Korean Neurosurg Soc 2010; 48: 119-24、Neurol Med Chir 2011; 51: 423-6、Clin Orthop Relat Res 1991; 269: 151-6

程度小さい傾向があることが報告されている (Neuroradiography 2000; 42: 451-5)。本剤の投与量について、ヒヒに本剤 0.4~1.0 U を単回椎間板内投与した試験でヒヒとヒトで髄核体積を比較し、申請用量である 1.25 U との比率を算出したところ、髄核へは申請用量の 1.6~4.0 倍量が曝露しているものの、投与 1 週間後にグリコサミノグリカンは 55.2%残存していること (Spine 2007; 32: 328-33) を踏まえると、L1/L2 の椎間板に本剤 1.25 U 投与した場合においても、本剤投与量が過剰となるリスク及び椎間板又はその周辺組織に与える影響が L4/L5 又は L5/S1 と大きく異なる可能性は低いと考えられること。また、椎間板への薬液の投与容量についても、椎間板造影検査ではいずれの椎間板においても総量として 1.0 mL 以上の造影剤が投与されていること (腰椎の臨床. メジカルレビュー; 2001) を踏まえると、L4/5 又は L5/S1 以外の高位の椎間板ヘルニアに対し、本剤の投与容量(1.0 mL) が臨床的大きな問題となる可能性は低いと考えられること。

機構は、以下のように考える。

- ①6603/1031 試験において、主要評価項目である投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) においてプラセボ群に対する優越性が示されたこと、②当該試験の副次評価項目において、本剤投与によるヘルニア体積の減少と、それに伴う腰痛、機能障害 (ODI) 及び神経症状 (SLR テスト) の改善が認められたこと、③本剤の作用機序が椎間板髄核におけるグリコサミノグリカンの分解による椎間板内圧の低下と、それに基づく椎間板ヘルニアの退縮であることを踏まえると、本剤による化学的髄核融解術は腰椎椎間板ヘルニアの根治療法として位置付けられるものであり、腰椎椎間板ヘルニアの多くの症状に対する有効性が期待できる。したがって、効能・効果を下肢痛に限定しないことに大きな問題はない。
- ヘルニアタイプについて、遊離脱出型の患者では本剤の有効性が期待できないことから、投与対象からは除外する必要がある。経後縦靭帯脱出型は、①国内臨床試験において有効性及び安全性が評価されていないこと、②本剤の作用は髄核におけるグリコサミノグリカンの分解による椎間板内圧の低下によるものであることを踏まえると、椎間板からの脱出の程度が大きいヘルニアにおいて、本剤による十分な有効性(神経根等に対する圧迫の軽減作用)が期待できるかは明確ではないこと、③硬膜外腔に脱出したヘルニアは高率で自然消失すると考えられていること、④本剤投与により椎間板及びその周辺組織に影響が認められること (7.R.3.1 参照) 並びに過敏性反応及びアナフィラキシーのリスクがあることを踏まえると、投与対象に含めることは適切ではない。また、膨隆・突出型は、国内臨床試験成績及び病態生理学的な観点からの考察を踏まえると、本剤の有効性がほとんど期待できない可能性があり、上記④も考慮し、本剤の投与対象から除外することが適切ではないかと考える (7.R.2.3 参照)。
- 対象患者について、腰椎椎間板ヘルニアの治療の原則は保存療法であること、本剤投与により椎間板及び周辺組織への影響が認められること並びに過敏性反応及びアナフィラキシーのリスクがあること等を踏まえると、効能・効果に保存療法で十分な改善が得られない患者が投与対象であることを明示すべきである。なお、急性の膀胱直腸障害等を呈する馬尾障害のある患者については、手術の絶対適応とされていること及び本剤投与により一時的に髄腔内圧が上昇した結果、重篤な障害に至る可能性があることを踏まえると、禁忌に設定することは適切である。
- ヘルニア高位について、効能・効果において対象となるヘルニア高位を限定しないことに大きな問題はない。なお、本剤の臨床試験が L4/L5 又は L5/S1 に椎間板ヘルニアを有する患者を対象として実施されたことについて、適切に情報提供する必要がある。また、ヘルニア高位別の本剤の有効性

及び安全性については製造販売後に情報収集した上で、医療現場に速やかに情報提供する必要がある。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果については以下のように整備することが適切と考えるが、最終的な効能・効果については専門協議における検討を踏まえて判断したいと考える。

[効能・効果 (変更案)]

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

7.R.7 用法・用量について

7.R.7.1 本剤の投与量について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠 (7.R.1 参照) 及び試験成績を踏まえると、本剤の1回投与量を1椎間板あたり1.25 Uと設定することに大きな問題はないと考える。また機構は、L4/L5 又は L5/S1 以外の椎間板に対する投与量についても、L4/L5 及び L5/S1 と同様に1.25 Uとすることで大きな問題はないと考えられること (7.R.6.4 参照)、本剤投与時に抵抗が認められた場合には当該椎間板への投与を中止するよう添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、本剤の1回投与量を1椎間板あたり1.25 Uと設定することに大きな問題はないと考える。

7.R.7.2 本剤の複数回投与について

機構は、本剤の非臨床試験及び国内臨床試験³⁰⁾はいずれも本剤を椎間板内に単回投与した場合の有効性及び安全性について検討するために実施されており、本剤を複数回投与したときの有効性及び安全性は検討されていないこと、一方で、腰椎椎間板ヘルニアではヘルニア切除術施行例においても再発する可能性があることが知られていることを踏まえ、本剤の再投与が行われる可能性並びに再投与時の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の開発は単回投与を前提として行ったことから、反復投与時の有効性及び安全性に関する検討は行わなかったことを説明した上で、機構の指摘を踏まえて再検討した結果、国内臨床試験の試験期間中に、本剤投与例で同一高位に再発した患者 (投与後39週に仕事量の増加による腰部への負担増加が原因; 1例) 及び異なる高位に再発した患者 (投与後52週にクレーンからの落下が原因; 1例) が認められたこと、また、本剤投与後の長期予後について検討するための臨床研究 (参考 CTD 5.3.5.4-5) においても本剤投与後のヘルニア再発により腰椎椎間板ヘルニア切除術を受けた患者が認められたこと (7.R.5 参照) から、本剤投与後にもヘルニアが再発する可能性があり、再発患者において本剤は治療選択肢となりうることを説明した。その上で申請者は、同一高位又は異なる高位において再発した患者に対し、本剤を再投与した場合の有効性及び安全性について、以下のように説明した。

- 過去に本剤投与を受けた患者において、本剤が投与された椎間板とは別の椎間板で椎間板ヘルニアが生じた場合、当該椎間板中のグリコサミノグリカン量は本剤単回投与時と類似していると考えられることから、本剤の有効性は初回投与時と同様に期待できると考える。
- 過去に本剤が投与された椎間板でヘルニアが再発した場合の有効性について、本剤を用いた検討は行っていないが、ビーグルに本薬を投与した結果、投与2週後に16%程度に減少したプロテオグリカンが52週後には77%程度に回復したこと (J Spinal Disord 1998; 11: 253-60) を踏まえると、本剤投与後の椎間板内ではグリコサミノグリカンが一定程度再生されているものと考えられる。過去に海外で化学的髄核融解術に用いる薬剤として承認されていたキモパインでも再投与が行われてお

り、初回投与から2カ月～15年の間に再発又は効果不十分を理由として同一高位に同量が再投与された患者では70%以上（それぞれ51/57例、21/27例、24/33例）で症状改善が認められたとの報告があること⁴³⁾を踏まえると、本剤投与後に再発した患者に本剤を再投与した場合の有効性は期待できると考える。

- 再投与時の椎間板周辺組織への影響について、キモパインでは再投与により椎間板及び椎体に関する合併症は認められなかったとの報告がある⁴³⁾。また、本剤投与による椎間板高の低下及び軟骨終板と隣接する椎体の変化は組織切除の範囲を制限したヘルニア切除術と同程度であり（7.R.3.1参照）、ヘルニア切除術を受けた患者で同一高位又は異なる高位のヘルニアへの再手術は一般的に行われている。本剤の非臨床試験では本剤投与により軟骨終板や成長板への影響が認められていることから、本剤の再投与により軟骨終板や成長板への影響が強まる可能性はあるものの、ヘルニア切除術と比較して腰椎への影響は大きくないと考えられることから、リスクは許容可能と考える。
- 再投与時の免疫学的リスクについて、キモパインでは、再投与により重篤な過敏性反応の発現やIgE及びIgG抗体価の上昇が認められたとの報告（J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 659-62）がある。本剤単回投与時の本薬に特異的なIgG抗体価の上昇は、国内臨床試験の本剤群で3/229例に認められたものの（7.R.4参照）、このうち2例ではそれぞれ本剤投与後13週及び52週で抗体価の低下が認められたことから、本剤による免疫学的リスクは否定できないものの、初回投与後52週以降であれば一定の患者で抗体価の低下が期待できる。加えて、本剤の投与をアナフィラキシー又は過敏性反応が認められた場合に迅速かつ適切な処置を行うことが可能な医療機関に限定することを前提とすれば、リスクは許容可能と考える。

以上を踏まえ申請者は、合併症等により全身状態が不良の患者、全身麻酔が困難な患者、本剤投与後のヘルニアの再発に対して再手術が困難な患者等では本剤の再投与によるベネフィットがリスクを上回る場合があると考えられるものの、本剤の再投与によりアナフィラキシーを含む重篤な過敏症が発現する可能性は否定できないこと、再投与を不可とすることで、仮に複数の医療機関を受診した場合でも、問診が徹底され、患者の安全性確保に繋がると考えることから、本剤の投与経験のある患者を投与対象患者から除外することが適切と考えることを説明した。

機構は、以下の点を踏まえると、現在提示されているデータに基づき本剤の複数回投与を許容することは困難であり、原則として本剤の複数回投与が行われないう、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

- 非臨床試験及び臨床試験において本剤を椎間板内に複数回投与した経験はないこと
- 臨床試験において抗本薬抗体が発現した被験者は存在しており、初回投与後52週以降においても一定数の患者では抗本薬抗体が残存している可能性が高いことから、本剤再投与時に過敏性反応及びアナフィラキシーのリスク及び椎間板周辺組織への影響が増加する可能性は否定できないこと
- キモパインでは、再投与により重篤な過敏性反応の発現やIgE及びIgG抗体価の上昇が認められたとの報告があり、当該薬剤はアナフィラキシーのリスク等が臨床上問題となって市場撤退に至っていること

その上で機構は、本剤の複数回投与について、製造販売後に医療上の必要性が認められた場合には、

43) Clin Orthop Relat Res 1999; 363: 121-5、Spine 1987; 12: 800-2、Clin Orthop 1986; 206: 45-9

適切な試験等に基づき有効性及び安全性を確認することが適切と考える。なお本剤の複数回投与の可否及び添付文書における注意喚起の内容については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

7.R.7.3 複数部位への同時投与について

機構は、複数の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者に対し、本剤が複数の椎間板に同時投与される可能性がないか説明した上で、複数椎間同時投与時の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦の医療機関で 1985～1994 年に椎間板ヘルニア切除術が施行された 486 例を対象とした調査において、腰椎椎間板ヘルニアが画像上 2 椎間に認められた患者は 77 例 (16%) であり、このうち 17 例 (3.5%) で臨床症状が認められていたこと (NEW MOOK 整形外科 2. 腰椎椎間板ヘルニア. 金原出版; 1997. p266-74) を説明した上で、医学専門家に意見聴取したところ、画像上複数椎間にヘルニアが認められる場合であっても、一般に臨床症状に関与しているのは 1 椎間であり、複数椎間を同時に手術することは稀であるとの意見であったことを説明した。

その上で申請者は、以下の点を踏まえると、本剤を複数椎間に同時投与した場合の有効性及び安全性に関する検討が行われていないことを十分に理解した上で、過敏性反応又はアナフィラキシーが認められた場合に迅速かつ適切な処置を行うことが可能な医療機関にて本剤を投与すること (7.R.3.3 参照) を前提とすれば、複数椎間への同時投与は許容可能と考えることを説明した。

- 本剤投与時には軟骨終板や成長板等の椎間板周辺組織に対する影響が認められる可能性があるため、連続する椎間板に本剤を投与した場合に、当該椎間板に挟まれる椎体において本剤投与による影響が強く認められる可能性は否定できない。しかしながら、キモパインを複数椎間板に同時投与した被験者 134 例を含む 10 年間の予後調査 (調査対象患者数 268 例) において、安全性上の大きな問題は報告されていない (J Neurosurg 1986; 65: 1-8)。本薬及びキモパインの非臨床試験を比較したところ、髄核及び線維輪の変性及び壊死並びに軟骨終板の染色性低下については同程度であり、骨髄細胞減少、成長板の消失、軟骨終板の骨化及び菲薄化についてはキモパイン投与で強い変化を示したことを踏まえると、本剤投与による椎間板及び周辺組織への形態学的及び生体力学的変化による影響並びに腰椎不安定性のリスクがキモパインを大きく上回る可能性は低く、本剤を複数椎間に同時投与したときの安全性に大きな懸念はないと考えられること。
- 免疫学的リスクについて、本剤 5 U までの有効性及び安全性について体系的な検討が行われた国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験) において、IgG 抗体価が上昇した被験者の割合は本剤の用量増加に伴い増加する傾向が認められた一方で、過敏症及びアナフィラキシー反応のリスクが本剤の用量増加に伴い上昇する傾向は認められなかった (7.R.3.3 参照)。国内臨床試験で認められた本薬特異的な抗体を有する患者はわずかであったこと、IgE 抗体の発現は認められなかったことも踏まえると、通常想定しうる 2 椎間板への同時投与において、アナフィラキシー又は過敏性反応の発現リスクが上昇する可能性は低いと考えられること。

機構は、申請者の説明について一定の理解はできるが、複数椎間への同時投与時の安全性について検討されておらず、椎間板及び周辺組織への影響並びにアナフィラキシー又は過敏性反応のリスクが上昇する可能性は否定できないことから、添付文書で注意喚起を行った上で、製造販売後に複数椎間への同時投与を行った患者における安全性及び有効性に関する情報を積極的に収集し、その結果を適切に医療

現場に提供する必要があると考える。なお機構は、複数椎間への同時投与の可否については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

7.R.8 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、腰椎椎間板ヘルニアの治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腰椎椎間板ヘルニアに対する治療法は、保存療法と手術療法に大別され、患者の多くは保存療法により3カ月以内に軽快することから、治療の原則は保存療法であること、保存療法としては安静、コルセット等による理学療法とステロイド薬、筋弛緩薬、抗うつ薬等による薬物療法が推奨されていること（標準整形外科学 第11版. 医学書院; 2011）を説明した。また申請者は、2～5割の患者では、保存療法を一定期間以上行っても無効であり手術療法が選択されていること（腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン 改訂第2版. 南江堂; 2011）、手術療法では多くの場合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こと、硬膜損傷や術後血腫等の重篤な合併症が発現するリスクがあること（日本整形外科学会雑誌 2009; 83: 1022-7）を説明した。さらに申請者は、米国では1982年に腰椎椎間板ヘルニアに対する化学的髄核融解術に使用される薬剤としてタンパク分解酵素であるキモパパインが承認されたが、アナフィラキシー、重度の腰痛等の有害事象の発現により販売中止となっていること（Spine 1984; 9: 479-85）、現在、本邦において化学的髄核融解術用薬剤として承認されている薬剤はないことを説明した。その上で申請者は、本剤はキモパパインと同様の化学的髄核融解術用薬剤に位置付けられ、髄核を融解し椎間板内圧を減少させることにより神経根への圧迫を軽減するため、手術療法と同程度の効果が期待できること、X線透視下での椎間板内投与であり線維輪が温存されるため、手術療法と比較して患者への侵襲が少ないことから、本剤は手術療法と同様に保存療法で十分な効果が得られない腰椎椎間板ヘルニアの患者等に対し、新たな選択肢を提供するものと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は保存療法で十分な効果が得られない腰椎椎間板ヘルニアの患者に対し、新たな選択肢を提供するものと考えている。

7.R.9 本剤の製造販売後の適正使用について

機構は、本剤の製造販売後における適正使用推進及び安全性確保のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は椎間板内投与製剤であり、変形・彎曲等を生じた脊椎に対し神経を損傷することなく本剤を投与するためには適切な投与手技を要すること、また、現時点までに得られた臨床試験成績を踏まえると、本剤の投与患者は画像から神経根圧迫が明確な患者とすべきであり、投与対象患者の選択が重要と考えることから、適正使用を推進するために以下の方策を講じる予定であることを説明した。

- 日本脊椎脊髄病学会認定脊椎脊髄外科指導医又は国内臨床試験に参加した医師が確保できる医療機関に対してのみ納入可能とした上で、関連学会と協議を行いながら段階的に納入施設を拡大する。
- 関連学会と協力して医師向けのセミナーや技術研修を開催し、本剤投与において必要となる専門的技量の習熟と普及に努める。
- 本剤の適切な投与を支援するために、投与方法について記載した情報提供資材を作成し、医療機関に配布する。

また申請者は、本剤投与によるアナフィラキシー又は過敏性反応への対策について、以下のように説

明した。

- 本剤投与によるアナフィラキシーのリスクは否定できないことから、本剤の投与はアナフィラキシー又は過敏性反応が認められた場合に迅速かつ適切な処置を行うことが可能な医療機関に限定する。なお、脊椎疾患の治療が行われる医療機関の多くでは局所麻酔薬が使用されており、日本麻酔科学会より制定されている安全な麻酔のためのモニター指針（日本麻酔科学会 2009）及び日帰り麻酔のための安全の基準（日本麻酔科学会 2009）に対応可能な施設と考えられ、複数の局所麻酔薬の副作用としてショック（アナフィラキシーショックを含む）が知られていることから、納入制限を行ったとしても医療現場で大きな混乱を生じる可能性は低いと考える。
- 医療従事者向けの情報提供資料を作成し、アナフィラキシー及び過敏性反応のリスク及び対処法の詳細について情報提供する。なお、本剤投与時にはアナフィラキシー又は過敏性反応が遷延性に認められる可能性があるものの（7.R.3.3 参照）、現時点では遷延性のアナフィラキシー又は過敏性反応に対する対処法は確立していないことから、通常のアナフィラキシー又は過敏性反応に対する処置を症状に応じて行うよう情報提供を行った上で、製造販売後に得られたアナフィラキシー又は過敏性反応発現症例での経過等も踏まえて、情報提供内容の更新を継続的に行うこととする。
- 患者向けの情報提供資料を作成し、アナフィラキシー及び過敏性反応の初期症状について説明するとともに、異常がみられた場合にはすぐに主治医に連絡を取るよう注意喚起する。

機構は、以上について了承し、本剤投与時の適正使用及び患者の安全性確保のための方策に大きな問題はないと考えるが、本剤は本邦では初めてとなる化学的髄核融解術に用いる薬剤であり、脊椎不安定性、アナフィラキシー等のリスクが想定されること、過去に海外で類薬であるキモパインがアナフィラキシー、重度の腰痛等の有害事象の発現により販売中止に至っていること、本剤投与後の椎間板及び周辺組織への長期的な影響については十分に評価されていないことを踏まえると、製造販売後には本剤の投与対象患者であることを慎重に確認する必要があること、本剤投与時に想定される有害事象及びその対処法について、医療現場に周知徹底する必要があると考える。なお機構は、本剤投与時の適正使用及び患者の安全性確保のための方策の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

7.R.10 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子、椎間板及び周辺組織への影響、本剤の安全性における年齢の影響、下肢痛及び腰痛関連の有害事象、過敏性反応及びアナフィラキシー、投与手技に伴う有害事象、本剤投与後の長期的な安全性及び有効性、ヘルニア高位別の本剤の有効性及び安全性、複数椎間への同時投与を行った患者における安全性及び有効性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした使用成績調査（目標症例数 3000 例）を実施することが説明されている。

機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。それらの資料のうち、品質に関する資料（CTD 3.2）については、誤記載、数値の転記ミス等が多数散見されたものの、大きな問題点は認められなかった。また、日本人腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験）及び第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験）の腰部 MRI 画像の読影結果については、再読影結果に基づく成績をまとめた資料に対して書面による調査を実施した。その結果、腰部 MRI 画像に係る資料に大きな問題点は認められなかった。以上の調査の結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料の一部（治験薬投与時に撮像した X 線画像）の保存不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、保存療法で十分な効果が得られない後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニアに対する本剤の有効性は示され、本剤投与時の適正使用及び患者の安全性確保のための方策が適切に策定・実施されることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。本剤は本邦では初めてとなる化学的髄核融解術に用いる薬剤であり、腰椎椎間板ヘルニアに新たな治療選択肢を提供するものであると考える。なお、本剤のアナフィラキシー又は過敏性反応に対するリスク管理策、本剤投与時の適正使用及び患者の安全性確保のための方策、本剤の効能・効果、本剤の複数回投与及び複数部位への同時投与の可否等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 19 日

申請品目

[販 売 名] ヘルニコア椎間板注用 1.25 単位
[一 般 名] コンドリアーゼ
[申 請 者] 生化学工業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の有効性について

米国第Ⅲ相試験 (6603/1131 試験) では、主要評価項目である、ITT における投与後 13 週の過去 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ついて、本剤群 (1.25 U) とシヤム処置群の間に統計学的な有意差が認められなかったものの、プラセボ対照試験である国内臨床試験 (CTD 5.3.5.1-1: 6603/1021 試験及び CTD 5.3.5.1-2: 6603/1031 試験) では、本剤 1.25 U の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、6603/1131 試験の成績は国内臨床試験で認められた本剤の有効性を否定するものではないとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.2.2 参照) は、専門委員に支持された。また、国内外臨床試験成績を踏まえると、本剤の投与対象は MRI 画像等においてヘルニアが明確に認められ、ヘルニアによる神経根圧迫が明確であり、下肢痛等の症状が画像所見等から説明可能な患者とすべきと考えることから、その旨を添付文書で注意喚起する必要があるとの機構の考え (審査報告 (1) 7.R.2.2 参照) は、専門委員に支持された。

なお、本剤の有効性について、主に以下の点からより明確に説明すべきとの意見が専門委員から示されたことを踏まえ、機構は追加検討を行った。

- 6603/1131 試験の部分集団解析結果のデータを踏まえて、6603/1131 試験に対する申請者の考察内容が妥当であるのか確認する必要があるとの意見が専門委員から示された。6603/1131 試験では、本剤の有効性が減弱する可能性が示唆された膨隆・突出型の患者及び国内臨床試験では少数例のみであった神経根圧迫が明確ではない患者の割合が国内臨床試験と比較して高かったこと (審査報告 (1) 7.R.2.2 参照) から、これらの要因が有効性評価に影響を及ぼした可能性があるとの申請

者の考察内容は理解できるものの、本剤の投与対象として適切と考えられた後縦靭帯下脱出型で神経根圧迫が明確な患者の該当例は 19.3% (72/374 例) と極めて少なかったことから、更なる検討は困難であり、全体集団で主要評価項目においてシャム処置群に対する有意差が得られなかった理由について必ずしも明確にはなっていないと機構は考える。

- 6603/1021 試験では、本剤 1.25 U 群及び本剤 5 U 群のプラセボ群に対する優越性が示された一方で、本剤 2.5 U 群のプラセボ群に対する優越性は示されず、明確な用量相関性が認められなかったことについて、他の副次評価項目と主要評価項目である投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) のベースラインからの変化量の相関関係についても検討すべきであるとの意見が専門委員から示された。この点について、申請者は、国内臨床試験において副次評価項目に設定されていた FAS における投与後 13 週の MRI 画像に基づくヘルニア体積と、投与後 13 週の過去 24 時間の最悪時下肢痛 (VAS) との明確な相関性は認められず、画像上のヘルニア体積の減少が見られない段階でも、本剤投与により髄核の内圧が減少し、神経の圧迫が減少することで、症状が改善する可能性があり、作用機序とそれに基づく試験成績の観点からも本剤の有効性は期待できると考察している。その上で、6603/1021 試験の FAS における投与後 13 週の MRI 画像に基づくヘルニア体積、過去 24 時間の最悪時腰痛 (VAS)、ODI⁴⁰⁾及び SLR テスト⁴¹⁾陰性例の割合の解析結果 (表 28) を踏まえると、本剤投与によるヘルニア体積の減少と、それに伴う腰痛、機能障害 (ODI) 及び神経症状 (SLR テスト) の改善が認められている。さらに、6603/1031 試験の本剤投与群においても、表 27 のとおり同様の結果であったことから、副次評価項目の成績からも本剤の有効性を補完する成績が得られていると機構は考える。

表 28 6603/1021 試験における副次評価項目の解析結果 (FAS、LOCF)

| | 評価例数 | 測定値 | | ベースラインからの変化量 ^{a,b)} | プラセボとの比較 ^{b)} 群間差 [95%信頼区間] | |
|---------------------------|-------------|--------|----------------|------------------------------|---|----------------------|
| | | ベースライン | 投与後 13 週 | | | |
| ヘルニア体積 (mm ³) | プラセボ群 | 46 | 1400.1 ± 517.1 | 1230.5 ± 511.7 | -166.8 ± 30.9 | |
| | 本剤 1.25 U 群 | 48 | 1477.6 ± 520.3 | 1212.8 ± 499.4 | -248.8 ± 30.4 | -82.0 [-184.6, 20.6] |
| | 本剤 2.5 U 群 | 49 | 1216.8 ± 420.5 | 1006.8 ± 370.4 | -238.3 ± 30.4 | -71.5 [-174.4, 31.3] |
| | 本剤 5 U 群 | 49 | 1441.8 ± 521.5 | 1188.5 ± 457.7 | -243.4 ± 30.0 | -76.7 [-178.7, 25.4] |
| 過去 24 時間の最悪時腰痛 (VAS) (mm) | プラセボ群 | 47 | 60.7 ± 26.7 | 35.7 ± 29.2 | -21.1 ± 3.6 | |
| | 本剤 1.25 U 群 | 48 | 53.1 ± 27.5 | 22.3 ± 26.0 | -31.4 ± 3.5 | -10.3 [-22.2, 1.6] |
| | 本剤 2.5 U 群 | 49 | 44.9 ± 27.8 | 24.6 ± 24.5 | -25.8 ± 3.5 | -4.7 [-16.7, 7.4] |
| | 本剤 5 U 群 | 49 | 58.4 ± 23.1 | 25.4 ± 26.7 | -30.6 ± 3.5 | -9.4 [-21.2, 2.4] |
| ODI | プラセボ群 | 47 | 39.0 ± 14.3 | 24.1 ± 16.2 | -16.2 ± 2.1 | |
| | 本剤 1.25 U 群 | 48 | 41.5 ± 15.5 | 18.3 ± 14.0 | -20.6 ± 2.2 | -4.4 [-11.4, 2.6] |
| | 本剤 2.5 U 群 | 49 | 36.4 ± 13.0 | 19.4 ± 14.3 | -19.8 ± 2.1 | -3.6 [-10.4, 3.2] |
| | 本剤 5 U 群 | 49 | 40.4 ± 16.7 | 18.2 ± 13.0 | -22.0 ± 2.1 | -5.8 [-12.5, 1.0] |
| SLR テスト陰性例の割合 (%) | プラセボ群 | 47 | 0 | 25 (53.2) ^{c)} | | |
| | 本剤 1.25 U 群 | 48 | 0 | 40 (83.3) ^{c)} | | |
| | 本剤 2.5 U 群 | 49 | 0 | 31 (63.3) ^{c)} | | |
| | 本剤 5 U 群 | 49 | 0 | 39 (79.6) ^{c)} | | |

平均値 ± 標準偏差

a) 調整平均値 ± 標準誤差

b) ベースライン値及び下肢痛持続時間 (180 日未満/180 日以上) を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 例数 (割合)

以上の検討結果に基づき、本剤の有効性は示唆されているとの機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 本剤の安全性について

1.2.1 アナフィラキシー関連の有害事象について

専門協議では、アナフィラキシー関連の有害事象について、国内臨床試験の本剤投与群の評価例数(229例)では明確な結論を得ることは困難であることから、より慎重に検討すべきとの意見が専門委員から示された。この点について申請者は、実施中の米国第Ⅲ相試験(6603/1131 試験、本剤投与例数:280例)²⁹⁾及び実施中の欧米第Ⅲ相試験(6603/1132 試験、本剤投与例数:991例)⁴⁴⁾における重篤なアナフィラキシー関連の有害事象⁴⁵⁾及び重篤な過敏症関連の有害事象³⁶⁾の発現状況について、以下のように説明した。

- 6603/1131 試験では該当する有害事象は認められなかった。
- 6603/1132 試験において、喘息が ■ 例、心肺停止が ■ 例に認められたが、いずれの患者についても、本剤との因果関係は否定されている。なお、心肺停止の患者について、転帰は死亡であったものの、詳細な経過を確認したところ、死亡の原因は肺炎連鎖球菌の感染に伴う敗血症によるものと考えられたこと、本剤投与高位とは異なる高位の両側に傍脊椎膿瘍を有していたこと等から、本剤によるアナフィラキシーではないと考えられた。

機構は、海外臨床試験において、本剤投与群で心肺停止による死亡例が認められているものの、本剤との因果関係は否定されており、本剤によるアナフィラキシーではないと治験担当医師により判断されていること、本剤によるアナフィラキシー関連のリスクについては、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、具体的な対処法を医療現場に情報提供すること(審査報告(1)7.R.3.3参照)、本剤の投与はアナフィラキシー又は過敏性反応が認められた場合に迅速かつ適切な処置を行うことが可能な医療機関に限定すること(審査報告(1)7.R.9参照)を踏まえると、現時点で追加の対応は不要と考える。なお機構は、アナフィラキシーを含む過敏症関連の有害事象について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

1.2.2 下肢麻痺関連の有害事象について

専門協議では、類薬であるキモパインが椎間板から漏出し、脊柱管内に流入すると、周囲の神経組織に損傷をきたすことが知られていること(Spine 1984; 9: 479-85)から、本剤においても同様の懸念が生じる可能性がないか検討した上で、注意喚起内容を検討すべきではないかとの意見が専門委員から示された。この点について申請者は、以下のように説明した。

- ウサギを用いた髄腔内投与試験(CTD 4.2.3.6-4)において、本薬 10 U を投与したものの、一般状態に異常は認められず、脊髄、髄腔内、脳及び延髄に本薬に起因した変化は認められなかった。また、本薬をウサギ(40 U)及びブタ(100 U)に単回髄腔内投与した非臨床試験(Spine 1991; 16: 43-5、Spine 1996 ;21: 1952-6.)においても、一般状態並びに神経組織の組織学的検査及び機能的検査(神経伝導速度)に影響は認められなかった。
- 本剤の投与対象は後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア患者であり、これらの患者の椎間板内に造影剤を投与した場合、一定の割合(36~71%)で造影剤が脊柱管内(硬膜外)に漏出することが報告されている⁴⁶⁾。国内臨床試験では80.3%(286/356)の患者が後縦靭帯下脱出型であったことから、これらの患者では一定の割合で、本剤の一部が脊柱管内に漏出した可能性は否定でき

44) 米国、ドイツ、スペイン、ルーマニアで実施中の本剤 1.25 U 単回投与、目標症例数 1,000 例、観察期間 26 週の非盲検非対照試験

45) MedDRA SMQ 「アナフィラキシー反応(広義)」に含まれる PT

46) 中部整災誌 1995; 38: 1513-5、骨・関節・靭帯 2003; 16: 929-37、Pain Research 1990; 5: 93-8

ない。しかしながら、本剤の臨床試験（国内臨床試験、米国第Ⅲ相試験（6603/1131 試験）及び欧米第Ⅲ相試験（6603/1132 試験））では、下肢麻痺関連の有害事象⁴⁷⁾の発現は認められておらず、本剤の漏出の可能性が低い（11～33%）⁴⁶⁾ことが報告されている膨隆・突出型の患者と後縦靭帯下脱出型の患者で、有害事象の発現状況に明確な差異はなかったことから、本剤の一部が脊柱管内に漏出した場合でも、安全性上の大きな懸念はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

1.3 効能・効果について

本剤の効能・効果について、「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」とすることが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は、専門委員に支持された。

なお、一部の専門委員から、海外で過去に使用されていたキモパインは椎間板から漏出することで周辺組織に損傷を与える等の理由により膨隆・突出型の患者に多く使用されていたことを踏まえ、本剤の投与対象が後縦靭帯下脱出型に限定されること及びその背景については、医療現場に適切に情報提供すべきとの意見が示された。これを踏まえ機構は、医療従事者向けの情報提供資材に本剤の投与対象患者とその根拠を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 用法・用量について

専門協議では、本剤の投与量を 1.25 U とすること、複数回投与を行わないよう注意喚起することについて、専門委員に支持された。なお、複数の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者に対して本剤を複数の椎間へ同時投与することについて、複数の椎間が同時に投与対象となる患者は極めて限られること、一方で、国内外臨床試験において複数の椎間への同時投与の経験はないこと、複数椎間への同時投与により椎間板周辺組織に対する影響が強く認められる可能性があること、アナフィラキシー又は過敏症のリスクが上昇する可能性も否定できないことを踏まえると、必要性は低く、許容すべきではないのではないかと意見が専門委員から示された。以上を踏まえ機構は、複数の椎間への同時投与を行わない旨の注意喚起を添付文書に記載するよう指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 本剤の製造販売後の適正使用について

本剤の製造販売後の適正使用推進及び安全性確保のための方策（審査報告（1）7.R.9 参照）は、専門委員に支持された。

申請者は、本剤の製造販売後の適正使用推進及び安全性確保の方策を検討するため、日本脊椎脊髄病学会に所属し、専門の知識を有する 5 名の医師により、アドバイザリーボードを設置し、追加で以下の検討を行ったことを説明した。

販売開始後早期の本剤の投与手技に係る要件について、当初、「日本脊椎脊髄病学会認定脊椎脊髄外科指導医又は国内臨床試験に参加した医師が確保できる医療機関」とする方針（審査報告（1）7.R.9 参照）であった。この点について、①本剤の投与は脊椎脊髄外科を専門とした整形外科医の他、脳神経外科医においても比較的高い割合で実施されることが想定されること、②本剤の投与手技である椎間板穿

47) MedDRA HLT「麻痺および不全麻痺（脳神経麻痺を除く）」に含まれる事象

刺は、脊椎脊髄外科で一定の経験を有する医師であれば、椎間板造影検査等の診療経験を有していると考えられ、平成 29 年度より整形外科の医師が主に所属する日本脊椎脊髄病学会と脳神経外科医が主に所属する日本脊髄外科学会で統一した専門医認定制度⁴⁸⁾を開始していることを踏まえると、日本脊髄外科学会認定脊髄外科指導医においても、椎間板ヘルニアの診療及び本剤の投与手技に関して同等の専門的知識及び技術を有すると考えられること、③上記の指導医であることに加え、椎間板穿刺の経験を有することを明記すべきと考えたことから、投与医師要件として、以下のとおり変更することで、より適切な医師により投与が行われると考える。

[医師要件]

以下のいずれかに該当し、かつ椎間板穿刺の経験を有する医師とする。

- 日本脊椎脊髄病学会認定脊髄脊椎外科指導医又は日本脊髄外科学会認定脊髄外科指導医
- 日本脊椎脊髄病学会認定脊髄脊椎外科指導医又は日本脊髄外科学会認定脊髄外科指導医のいずれかの指導下にある医師
- 本剤の治験に参加した医師

また申請者は、販売開始後半年～1 年を目安に市販後の安全性情報を検討した上で、適切な対策を講ずるとともに、本剤の安全性、投与手技等について、医療現場に適切に情報提供した上で、納入施設を拡大するため、上記の投与医師要件を満たし、本剤の投与経験のある医師により本剤に関する講習会を行うとともに、日本脊椎脊髄病学会及び日本脊髄外科学会以外の関連学会の協力も得て、教育研修セミナーを開催することを説明した。

機構は、以上について了承するが、製造販売後には関連学会と連携し、製造販売後に得られる新たな情報も共有した上で、本剤の適正使用のために適切な措置を講じる必要があると考える。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.10 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 29 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお機構は、審査報告（1）の 7.R.10 項に記載された検討事項のうち、販売開始時点において追加の医薬品安全性監視活動を実施しない項目についても、通常の医薬品安全性監視活動において注視し、製造販売後の状況に応じて医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直すことが適切であると判断した。

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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 ・ 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 | なし |
| 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 | | |

48) 一般社団法人日本専門医機構認定の専門医。出願資格として、日本脊椎脊髄病学会認定脊髄外科指導医の資格を 2 回以上更新したもの又は日本脊髄外科学会の代議員（日本脊髄外科学会の指導医、認定医から選出される）であるものとされている。

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 ・ 特定使用成績調査 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供 |

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象として、表 31 に示す使用成績調査及び表 32 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 31 使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア患者 |
| 観察期間 | 3 カ月 |
| 予定症例数 | 3,000 例 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、体重、身長、ヘルニア高位等） ・ 前治療薬、併用薬、併用療法 ・ 下肢痛の改善、椎間板ヘルニア手術への移行の有無 ・ 有害事象の発現状況 |

表 32 特定使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本剤の長期的な安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤の使用成績調査に登録された後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア患者 |
| 観察期間 | 9 カ月 |
| 予定症例数 | 使用成績調査に登録された症例のうち、可能な限り全例 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 併用薬、併用療法 ・ 下肢痛の改善、椎間板ヘルニア手術への移行の有無、長期予後（ヘルニアの再発、骨棘の形成、脊柱管狭窄症等） ・ 有害事象の発現状況 |

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要があると考えます。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|----|-------|---|---|
| 9 | 15 | 基質特異性 (CTD 4.2.1.2-1) | 基質特異性 (CTD 4.2.1.1-9) |
| 13 | 表 7 | 静脈内投与 投与量 (U) : 1000、AUC _{0-∞} 未変化体 (ELISA 法) : 1362 ± 630 未変化体 (低感度酵素活性測定法) : 1260 ± 484 | 静脈内投与 投与量 (U) : 1000、AUC _{0-∞} 未変化体 (ELISA 法) : 1362 ± 484 未変化体 (低感度酵素活性測定法) : 1260 ± 630 |
| 13 | 13~14 | 投与 1、15 及び 29 日目に | 投与 1、14 及び 28 日目に |
| 13 | 19 | 投与 15 及び 29 日目は | 投与 14 及び 28 日目は |
| 14 | 2~3 | 投与 1、14 及び 28 日目に | 投与 1、15 及び 29 日目に |
| 14 | 4 | 投与 14 日目 | 投与 15 日目 |
| 14 | 5 | 28 日目 | 29 日目 |
| 15 | 17~18 | 投与 5、30 及び 2 時間後における | 投与 5、30 分後及び 2 時間後における |
| 22 | 20 | 血清中ケラタン濃度 | 血清中ケラタン硫酸濃度 |

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから
再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬又
は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

- [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
- [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。
- [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。

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------------------|--|---|
| AUC | Area Under Concentration-time Curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| CBB | Coomassie Brilliant Blue | クーマシーブリリアントブルー |
| C _{max} | Maximum Concentration | 最高濃度 |
| CTD | Common Technical Document | コモン・テクニカル・ドキュメント |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid | デオキシリボ核酸 |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay | 酵素免疫測定法 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FOB | Functional Observation Battery | 機能観察総合評価 |
| GAG | Glycosaminoglycan | グリコサミノグリカン |
| HCP | host cell protein | 宿主細胞由来タンパク |
| HEK293 | | 胎児腎細胞由来アデノウイルス 5 型による形質転換株 |
| hERG | Human Ether-a-go-go Related Gene | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| ICH Q5A (R1) ガイドライン | | 『「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について』（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号） |
| ICH Q5B ガイドライン | | 「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号） |
| ICH Q5D ガイドライン | | 『「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について』（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号） |
| ICH S1A ガイドライン | | 「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号） |
| | | |
| IgE | Immunoglobulin E | 免疫グロブリン E |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| ITT | Intention-to-Treat | |
| LOCF | Last Observation Carried Forward | |
| MCB | Master Cell Bank | マスターセルバンク |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MMRM | Mixed-effects Model Repeated Measures | 混合効果モデル反復測定 |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging | 磁気共鳴画像 |
| NSAIDs | Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| ODI | Oswestry Disability Index | |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| QOL | Quality of Life | クオリティ・オブ・ライフ |
| SD | Sprague Dawley | |

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|------------------|--|-----------------------------|
| SDS-PAGE | SDS-Polyacrylamide Gel Electrophoresis | ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 |
| ■ | ■ | ■ |
| SLR | Straight Leg Raising | 下肢伸展挙上 |
| SMQ | Standerdized MedDRA Query | MedDRA 標準検索式 |
| TCA | Trichloroacetic acid | トリクロロ酢酸 |
| ■ | ■ | ■ |
| t _{max} | Time to Reach Maximum Concentration | 最高濃度到達時間 |
| VAS | Visual analog scale | 視覚的アナログスケール |
| WCB | Working Cell Bank | ワーキングセルバンク |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | | ヘルニコア椎間板注用 1.25 単位 |
| 本薬 | | コンドリアーゼ |