ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

2.2 緒言

生化学工業株式会社

目次

2.2 緒言 4

略号一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GAG	Glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
MED	Microendoscopic discectomy	内視鏡下腰椎椎間板摘出術
U	Unit	単位

2.2 緒言

腰椎椎間板ヘルニアは、脊柱管内に突出あるいは脱出した腰椎椎間板組織（ヘルニア）が馬尾・神経根を圧迫して下肢痛、腰痛、更には知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱といった下肢の神経症状を引き起こす病態をいう。臨床症状は、強い下肢痛が特徴であり、下肢痛及び下肢の神経症状はヘルニアに圧迫された神経の支配領域に発現する。腰椎椎間板ヘルニアは、時間経過と共に症状が軽快することが多く、患者の多くは保存療法で 3 箇月以内に軽快する。そのため、治療の原則は、保存療法であり、保存療法を継続しながら症状の軽減を待つ。1～3 箇月保存療法を行っても症状が持続する場合、早期社会復帰を望むなどの患者の個人的・社会的背景を考慮して、手術が選択される。腰椎椎間板ヘルニア手術では、背中側から皮膚を切開し、脊椎の一部を開き、馬尾・神経根を圧迫しているヘルニアを摘出する。現在広く行われている腰椎椎間板ヘルニア手術は、直視下手術（Love 法）又は内視鏡下腰椎椎間板摘出術（MED 法）である。Love 法、MED 法などのヘルニア摘出術は、神経根を圧迫しているヘルニアそのものを摘出するため、多くの患者で術後早期より症状の軽快・消失が期待できる。しかし、ヘルニア摘出術は、全身麻酔が必要であり、皮膚切開や筋肉剥離による侵襲を伴う。更に、術後は疼痛緩和や創処置のため 1～2 週間の入院が必要となる。また、頻度は高くないものの、硬膜損傷や術後血腫などの重篤な合併症が発現するリスクがある。このように、ヘルニア摘出術を受ける患者の身体的・精神的負担は決して少なくない。

1980 年代、欧米では、タンパク質分解酵素であるキモパパインによる化学的髄核融解術が、保存療法と手術療法の中間に位置する治療法と位置付けられ、広く行われた。化学的髄核融解術とは、ヘルニア病変高位の椎間板内（髄核内）に、髄核の構成成分を分解する酵素を注入して髄核を融解し、プロテオグリカンの高い保水性を減弱させて椎間板内圧を低下させ、ヘルニアによる神経根への圧迫を軽減することにより、下肢痛、腰痛といったヘルニアの症状を改善させる治療法である。キモパパインは、髄核のプロテオグリカンのコアプロテイン及びリンクプロテイン分解作用を有しており、化学的髄核融解術用薬剤として 1982 年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration（FDA））に認可された。しかし、キモパパインは、異種タンパク質であることに起因するアナフィラキシーの発現、タンパク質分解酵素であることに起因する下肢麻痺などの重篤な神経障害の発現により、現在は販売が中止されている。そのため、現在、化学的髄核融解術は、腰椎椎間板ヘルニアに対する治療選択肢となっていない。しかし、保存療法と手術療法の中間に位置する治療選択肢として、化学的髄核融解術は、医療現場より求められており、それに用いる薬剤の医療ニーズがある。

コンドリアーゼ（開発コード：SI-6603、化学名：chondroitin-sulfate-ABC endolyase、分子量：約 110,000）は、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* より分離精製されたグリコサミノグリカン（GAG）分解酵素である。コンドリアーゼは、プロテオグリカンの GAG であるコンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸に基質特異性を持ち、同じく GAG であるケラタン硫酸、ヘパリン及びヘパラン硫酸を分解しない。また、コンドリアーゼは、タンパク質分解酵素活性を持たない。コンドリアーゼを化学的髄核融解術に用いる試みは、マイアミ大学の Dr. Brown により 1985 年に特許出願された（米国特許第 4696816 号）。コンドリアーゼを腰椎椎間板ヘルニア患者の椎間板内に投与（ヘルニア病変高位の椎間板の髄核内に投与）すると、髄核中にあるプロテオグリカンの GAG を分解し、髄核の保水能を減弱させる。その結果として、椎間板内圧が低下しヘルニアによる脊髄神経根への圧

迫が軽減することから、腰椎椎間板ヘルニア患者の下肢痛、腰痛などの症状が改善すると考えられた。また、コンドリアーゼはタンパク質分解酵素活性を持たないことから、下肢麻痺などの重篤な神経障害が発生する可能性は低いと推測された。

今回、腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼの有効性を、国内で実施したプラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）により検討した。また、安全性はプラセボ対照試験と第 I/II 相試験（SKK6603J01）により検討した。コンドリアーゼを椎間板内に単回投与した結果、コンドリアーゼ 1.25 U 群は、主要評価項目に設定した投与後 13 週における最悪時下肢痛のベースラインからの変化量において、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を認めた。また、安全性においては、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現頻度の高い有害事象は認められたが、臨床的に大きな問題となる有害事象は認められず、コンドリアーゼ 1.25 U を椎間板内に単回投与した際の忍容性に問題はないと考えられた。

以上より、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象として実施した国内の臨床試験成績で、コンドリアーゼの有効性及び安全性が確認されたことから、以下の効能・効果取得を申請するに十分な科学的データが得られたと判断し、全世界に先駆けて、日本で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目	ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位
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。