ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位
コンドリアーゼ

2.5 臨床に関する概括評価

生化学工業株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　腰椎椎間板ヘルニアの疾患特性 5
2.5.1.2　腰椎椎間板ヘルニアの治療 7
2.5.1.3　コンドリアーゼの薬理学的特性 9
2.5.1.4　臨床開発の経緯 10
2.5.1.5　臨床データパッケージ 16
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　薬物動態 17
2.5.3.2　薬力学 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　プラセボ対照試験の概要 18
2.5.4.2　プラセボ対照試験の結果 21
2.5.4.3　有効性のまとめ 28
2.5.5　安全性の概括評価 28
2.5.5.1　安全性評価に用いた試験の概要 28
2.5.5.2　安全性解析対象集団及び曝露状況 29
2.5.5.3　有害事象 30
2.5.5.4　臨床検査 37
2.5.5.5　バイタルサイン 37
2.5.5.6　抗体検査 37
2.5.5.7　椎間板及び椎間板周辺組織の安定性 37
2.5.5.8　部分集団における安全性 41
2.5.5.9　安全性に関する概括評価のまとめ 42
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 43
2.5.6.1　ベネフィット 43
2.5.6.2　リスク 46
2.5.6.3　まとめ 49
2.5.6.4　本剤の臨床上の位置付け 50
2.5.7　参考文献 51

表

表 2.5.1.1.3-1. 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会提唱の診断基準 7
表 2.5.1.4-1. 実施した臨床試験及び実施中の臨床試験の一覧 11
表 2.5.4.2.1-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：FAS 22
表 2.5.4.2.2-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛：主要評価項目 23

表 2.5.4.2.3.1-1. 投与後 13 週及び 52 週における最悪時下肢痛の奏効率 23
表 2.5.4.2.3.2-1. 投与後 13 週及び 52 週おける神経学的検査（SLRテスト） 25
表 2.5.4.2.3.2-2. 投与後 13 週及び 52 週における最悪時腰痛、ODI及びSF-36（PCS） 26
表 2.5.4.2.3.3-1. 投与後 13 週及び 52 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高 27
表 2.5.5.2-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：安全性に関する解析対象集団（SAFETY） 29
表 2.5.5.3-1. 有害事象及び副作用の要約 30
表 2.5.5.3.1-1. コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた有害事象の発現頻度 31
表 2.5.5.3.1-2. コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用の発現頻度 32
表 2.5.5.3.2-1. 重篤な有害事象の発現頻度 33
表 2.5.5.3.4-1. 注目すべき有害事象（下肢痛、腰痛、アレルギー様症状）の発現頻度 35
表 2.5.5.3.4-2. 注目すべき有害事象（椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり及び軟骨終板と隣接する椎体の変化）の発現頻度 36
表 2.5.5.7.1-1. 椎間板高の低下 38
表 2.5.5.7.2-1. 椎体の後方開大角度 39
表 2.5.5.7.3-1. 椎体のすべり 40
表 2.5.5.7.4-1. 軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modicの分類） 41
表 2.5.5.8-1. コンドリアーゼ群における年齢別の有害事象 42
表 2.5.5.8-2. コンドリアーゼ群における年齢別の椎間板高の変化率 42

図

図 2.5.1.1.1-1. 腰椎椎間板ヘルニアの形態分類（Macnabらによる分類） 6
図 2.5.1.3-1. 予想されるコンドリアーゼ投与による髄核プロテオグリカン分解作用 10
図 2.5.4.2.3.1-1. 第III相試験における最悪時下肢痛の変化量の経時的推移 24

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）
BMI	Body mass index	ボディマス指数
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
GAG	Glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG_4	Immunoglobulin G_4	免疫グロブリン G_4
IND	Investigational New Drug	—
LOCF	Last observation carried forward	—
MED	Microendoscopic discectomy	内視鏡視下腰椎椎間板摘出術
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
ODI	Oswestry Disability Index	—
PCS	Physical component summary	身体的健康度
PT	Preferred terms	基本語
QOL[a)]	Quality of life	生活の質
SLR	Straight leg raising	下肢伸展挙上
SOC	System organ class	器官別大分類
U[a)]	Unit	単位
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール

a）本文中では略号のみを使用

用語の定義一覧

用語	定義
AUC_{last}	投与前から最終の採血時点までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度
L4/L5	第 4 腰椎と第 5 腰椎間の椎間板
L5/L6	第 5 腰椎と第 6 腰椎間の椎間板
L5/S1	第 5 腰椎と第 1 仙骨間の椎間板
L4、L5、L6	第 4 腰椎、第 5 腰椎、第 6 腰椎
L5 神経根	第 5 腰神経根
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
S1 神経根	第 1 仙骨神経根
SF-36	MOS 36-item short form survey instrument

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　腰椎椎間板ヘルニアの疾患特性

2.5.1.1.1　腰椎椎間板ヘルニアの病態

腰椎椎間板ヘルニアとは、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。椎間板は、プロテオグリカンを主成分とする髄核と、それを取り囲むコラーゲンを主成分とする線維輪で構成されている。ヘルニアは、主に椎間板中央の髄核が線維輪の後方部を部分的あるいは完全に穿破することにより生じる。この髄核の線維輪穿破は、加齢に伴う椎間板の退行変性（線維輪内の亀裂など）が端緒となり生じるが、重量物挙上やスポーツなどによる力学的負荷がきっかけで発症することも少なくない。また、下肢痛及び腰痛の発現には、ヘルニアによる神経根の物理的な圧迫のみならず、炎症によるサイトカインの発現など化学的な影響の関与も考えられている。

腰椎椎間板ヘルニアは、その形態及び後縦靱帯との位置関係により以下の 4 つの型に分類される（図 2.5.1.1.1-1）[(1) (2) (3)]。

- 膨隆・突出型（protrusion）：髄核が線維輪を穿破していない
- 後縦靱帯下脱出型（subligamentous extrusion）：髄核が線維輪を超えて脱出しているが後縦靱帯を穿破していない
- 経後縦靱帯脱出型（transligamentous extrusion）：髄核が後縦靱帯を穿破している
- 遊離脱出型（sequestration）：脱出した髄核が母髄核から遊離している

更に、膨隆・突出型及び後縦靱帯下脱出型のヘルニアは、後縦靱帯により硬膜外腔から隔絶されていることからcontained typeに、また、経後縦靱帯脱出型及び遊離脱出型のヘルニアは、硬膜外腔に露出していることからnoncontained typeに大別される[(1) (2)]。申請に用いた臨床試験においては、本分類に準拠し、contained typeを対象とした。

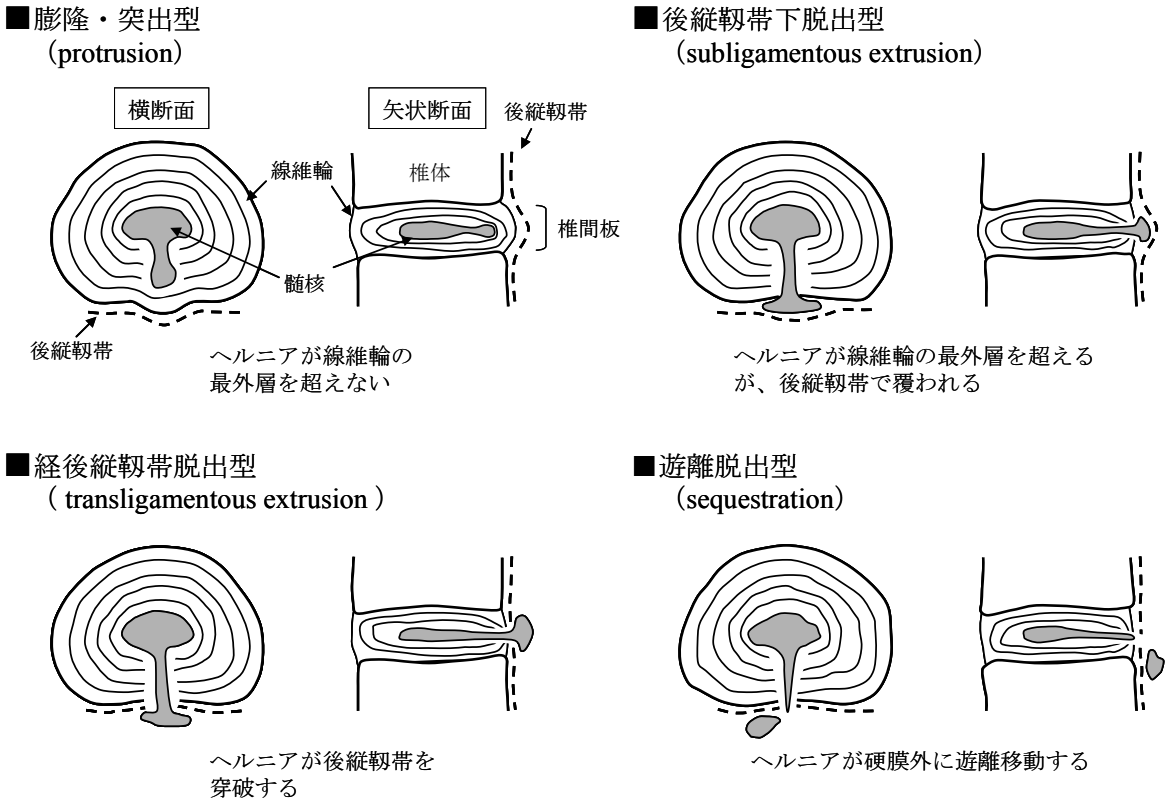


図 2.5.1.1.1-1. 腰椎椎間板ヘルニアの形態分類（Macnab らによる分類）

2.5.1.1.2　　腰椎椎間板ヘルニアの疫学

腰椎椎間板ヘルニアは、一般的な疾患であるが、本邦では包括的な疫学調査はほとんど行われていない。米国では人口の約 1%が腰椎椎間板ヘルニアに罹患し、多くの患者は保存療法で症状が改善するが、一部の患者では保存療法が無効である [(4)]。一定期間以上の保存療法が無効である場合や症状が重い場合に手術療法が選択され、保存療法が無効な患者のうち手術に至る頻度は 2〜5 割という報告がある [(5)]。このような手術療法に至る患者の男女比は 2〜3：1、好発年齢は勤労年代である 20〜40 歳代、好発高位は第 4 腰椎と第 5 腰椎間の椎間板（L4/L5）、第 5 腰椎と第 1 仙骨間の椎間板（L5/S1）とされる [(5)]。コンドリアーゼの適応として申請するのは、保存療法が無効な腰椎椎間板ヘルニアである。

2.5.1.1.3　　腰椎椎間板ヘルニアの診断

腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインでは、以下の診断基準を提唱している [(5)]（表 2.5.1.1.3-1）。ただし、単独で腰椎椎間板ヘルニアの診断が可能な検査手技・方法は存在せず、診断に際しては総合的な判断が必要とされる。また、腰痛を伴わない腰椎椎間板ヘルニアの存在や無症候性のヘルニアの存在も指摘されており、統一された診断基準はまだ確立されていない。

表 2.5.1.1.3-1. 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会提唱の診断基準

1. 下肢痛、腰痛を有する（主に片側、ないしは片側優位）。
2. 安静時にも症状を有する。
3. 下肢伸展挙上（SLR）テストは 70° 以下陽性（ただし高齢者では絶対条件ではない）。
4. 核磁気共鳴画像（MRI）など画像所見で椎間板の突出が見られ、脊柱管狭窄を合併していない。
5. 症状と画像所見とが一致する。

申請に用いた臨床試験においては、上記の腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインの診断基準に準拠した。ただし、診断基準 1 については、腰痛を伴わない腰椎椎間板ヘルニアが存在するため、腰痛の有無は必須としなかった。また、適切に有効性評価を行うため、片側の下肢痛のみを基準とした。診断基準 3 については、SLR テストが陽性の場合には L4/L5 又は L5/S1 の高位の椎間板ヘルニアが強く疑われるため、SLR テストが陽性であることに加えて、ヘルニア高位を基準として追加した。

2.5.1.2　腰椎椎間板ヘルニアの治療

現在の腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法と手術療法の二つに大別される [(6) (7)]。一方、過去に欧米では、保存療法と手術療法の中間に位置する治療法として化学的髄核融解術が広く行われた [(8) (9)]。

2.5.1.2.1　保存療法

腰椎椎間板ヘルニアは、時間経過と共に症状が軽減することが多く、患者の多くは保存療法 [(6) (7)] 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。

保存療法には安静、コルセット、牽引などの理学療法、薬物療法（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、神経障害性疼痛治療薬、オピオイド鎮痛薬、ステロイド薬、筋弛緩薬、抗うつ薬など）及びブロック療法などがある。ブロック療法には硬膜外ブロックや神経根ブロックがあり、局所麻酔薬やステロイド薬を神経近傍あるいは直接神経に注入することにより痛みを抑える治療法で、激しい疼痛を有する患者に行われている。

2.5.1.2.2　手術療法

治療の原則は、保存療法であるが、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場合がある（相対適応）。また、以下の場合は手術療法が絶対適応とされている [(6) (7)]。

- 馬尾障害（膀胱直腸障害など）が認められる。
- 急激に進行する運動麻痺が認められる。

・ 強度な耐え難い疼痛が持続している。

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、直視下あるいは顕微鏡下手術（Love法）又は内視鏡下腰椎椎間板摘出術（MED法）である[10]。Love法は、背部を 6 cm 程度切開し、黄色靱帯や椎弓の一部を切除して、直視下あるいは顕微鏡下で神経根を圧迫しているヘルニアを摘出する[11][12][13]。MED法は、背部を 2 cm程度切開し、外筒管を通じて内視鏡を挿入して、内視鏡の映像を画像モニターで確認しながらヘルニアを摘出する[13][14]。MED法は、Love法より低侵襲な術式とされているが、高度な技術と経験を必要とする[13][15]。両術式において臨床症状の改善率、術後合併症、再発率などの術後成績に差はないとされている[5][16]。

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減・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[17]。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。更に、線維輪を切開するため、残存する髄核による術後再発のリスクがあり[18][19]、術後再発時の再手術は、初回手術による癒着や瘢痕などのため難易度が高くなるなどの問題点も指摘されている。

2.5.1.2.3　化学的髄核融解術

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[8][9]。化学的髄核融解術とは、ヘルニア高位の椎間板内（髄核内）に髄核成分を分解する酵素を注入して髄核を融解し、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、腰痛といった腰椎椎間板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[1][8][20]、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、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、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が発現し[21]、現在は販売が中止されている。本邦では 1987 年に第III相臨床試験が実施されたが[22]、その後開発は中止されている。

2.5.1.2.4　化学的髄核融解術の医療ニーズ

キモパパインの販売中止により、現在、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く、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、以下の理由よ

り、化学的髄核融解術は医療ニーズがあり、化学的髄核融解術に用いるより安全な薬剤の開発が、医療現場より求められている [23] 。

- 既存の保存療法が無効な患者に対し、早期に疼痛の消失あるいは軽減が期待できる。
- 患者選択を適切に行うことにより、ヘルニア摘出術と同程度の治療成績が期待できる [1] 。
- X 線透視下での椎間板内投与であり、専門医にとっては難易度の高い手技ではない。
- 皮膚切開や筋肉剥離を必要とするヘルニア摘出術に比べ、患者への侵襲が少ないため、全身麻酔は必要なく、日帰り治療も可能である。
- 皮膚切開や筋肉剥離を必要とするヘルニア摘出術に比べ、下肢知覚鈍麻及び排尿排便障害、硬膜損傷による髄液漏及びこれに引き続き生じる髄膜炎、術中操作や術後の血腫形成による神経麻痺、下肢痛などの重篤な合併症の発生リスクが低いと考えられる。
- 線維輪の切開を行うヘルニア摘出術に比べ、線維輪が温存される。

2.5.1.3　コンドリアーゼの薬理学的特性

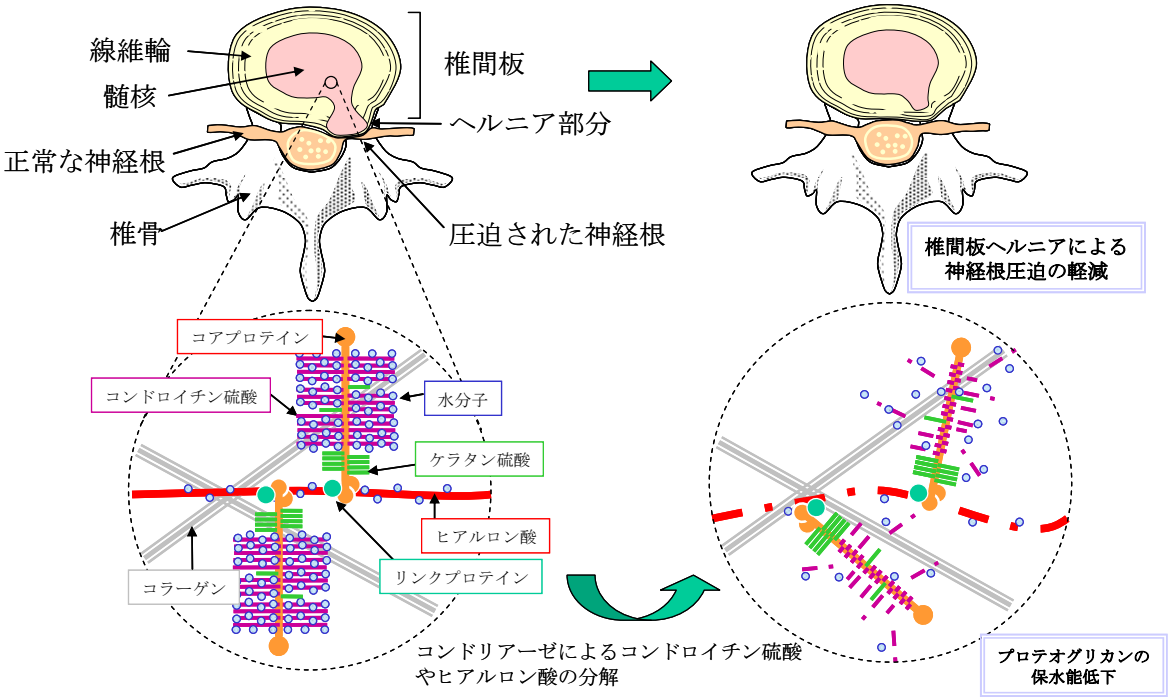
本剤の有効成分であるコンドリアーゼは、グラム陰性桿菌の一種である *Proteus vulgaris* より分離精製されたグリコサミノグリカン（GAG）分解酵素である。本酵素は、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン及びヒアルロン酸に基質特異性を有する。

腰椎椎間板ヘルニア患者におけるコンドリアーゼの椎間板内投与は、髄核中に豊富に存在す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、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により、腰椎椎間板ヘルニア患者の症状の改善が期待される（図 2.5.1.3-1）。

コンドリアーゼは、非臨床試験において髄核膨潤抑制作用及び髄核構成成分遊出作用を示した。そして、椎間板内圧低下作用及び髄核縮小の随伴事象として見られる椎間板高狭小化作用を示した。また、コンドリアーゼは、椎間板ヘルニアに罹患したイヌの臨床症状に対して改善効果を示した。

一方、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験結果において、コンドリアーゼには臨床試験に際して問題となる所見は認められなかった。

以上のコンドリアーゼの薬理学的特性より、コンドリアーゼは、椎間板ヘルニアの症状改善効果が期待でき、その基質特異性から神経障害など安全性上の問題が発生する可能性が低い新規の化学的髄核融解術用の薬剤と考えられる。



左下図：髄核中に存在するプロテオグリカンの模式図である。プロテオグリカンは、コンドロイチン硫酸等の多量の水分子を取り込む性質を有するグリコサミノグリカンを豊富に含んでいる。このことから、髄核は椎体にかかる物理的負荷を吸収する、ショックアブソーバーとして機能している。

右下図：コンドリアーゼ投与後、髄核プロテオグリカン中のコンドロイチン硫酸やヒアルロン酸等が分解される。これに伴い、プロテオグリカンの有する高い保水能は減弱し、椎間板内圧が低下する。その結果、椎間板ヘルニアによる神経根の圧迫が軽減される。

図 2.5.1.3-1. 予想されるコンドリアーゼ投与による髄核プロテオグリカン分解作用

2.5.1.4　　臨床開発の経緯

国内においては、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とする第 I/II 相試験（SKK6603J01）、健康成人を対象とするプリックテスト試験（SKK6603J02）、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とする第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）を実施した。海外においては、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とする欧州第 I/II 相試験（SKK0197）（参考資料）及び米国第 II 相試験（6603/1121）（参考資料）を実施した。なお、現在、米国第 III 相試験（6603/1131）及び欧州第 III 相試験（6603/1132）を実施中である。

国内及び海外において実施した臨床試験（6 試験）、現在実施中の臨床試験（2 試験）及び臨床研究として実施した長期予後調査（2 試験）の一覧を表 2.5.1.4-1に示した。このうち、国内での臨床開発の経緯について以下の項に記載する。

表 2.5.1.4-1. 実施した臨床試験及び実施中の臨床試験の一覧

試験名（治験実施計画書番号）	実施国/施設数/実施期間	試験の目的	試験デザイン	対象	用法/用量	観察期間	目標例数/登録例数	試験の進捗状況/資料番号
第 I/II 相試験（SKK6603J01）	日本 1 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.5、2.5、10、40 [a] U/mL	12 週	24 例/18 例	完了 5.3.3.2-1 評価資料
第 II/III 相試験（6603/1021）	日本 38 施設 2008 年 2 月 ～2010 年 8 月	推奨用量設定 有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 プラセボ コンドリアーゼ 1.25、2.5、5 U/mL	52 週	184 例/195 例	完了 5.3.5.1-1 評価資料
第 III 相試験（6603/1031）	日本 35 施設 2012 年 3 月 ～2014 年 2 月	有効性 安全性	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 プラセボ コンドリアーゼ 1.25 U/mL	52 週 [b]	160 例/166 例	完了 5.3.5.1-2 評価資料
米国 第 II 相試験 （6603/1121）	米国 12 施設 2008 年 9 月 ～2012 年 7 月	安全性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.5、1.25、2.0 U/mL	52 週	18 例/18 例	完了 5.3.5.4-1 参考資料
米国 第 III 相試験 （6603/1131）	米国 40 施設 2013 年 10 月～	有効性 安全性 忍容性	Sham 対照 無作為化 二重盲検 群間比較	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 1.25 U/mL [c]	104 週 [d]	360 例/—	実施中
欧米 第 III 相試験 （6603/1132）	米国、ドイツ、スペイン、ルーマニア 80 施設 2015 年 4 月～	安全性	非対照 非盲検	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 1.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 1.25 U/mL	26 週	1000 例/—	実施中
欧州 第 I/II 相試験 （SKK0197）	スウェーデン 1 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	腰椎椎間板ヘルニア患者	椎間板内 2.0 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.25、1.25 [a]、5 [a]、20 [a] U/mL	24 週	22 例/4 例	完了 5.3.5.4-2 参考資料
プリックテスト試験 （SKK6603J02）	日本 1 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性	個体内比較法 非盲検	健康成人	皮内単回プリック 生理食塩液 コンドリアーゼ 5、10、20、40、80 U/mL	7 日	20 例/20 例	完了 5.3.5.4-3 参考資料
長期予後調査 [e]	日本 1 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性	長期安全性	腰椎椎間板ヘルニア患者	—	78 箇月	18 例/10 例	完了 5.3.5.4-4 参考文献
長期予後調査 [f] （6603/10R02）	日本 44 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性	長期安全性	腰椎椎間板ヘルニア患者	—	18～81 箇月	356 例/231 例	完了 5.3.5.4-5 参考資料

a）未実施
b）13 週で開鍵
c）Sham（偽投与）群との比較
d）[redacted]
e）第 I/II 相試験（SKK6603J01）の長期予後調査を委託研究として実施
f）第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）の長期予後調査を臨床研究として実施

2.5.1.4.1　第I/II相試験（SKK6603J01）

コンドリアーゼの最初の臨床試験として、[redacted]年[redacted]月よりスウェーデンで欧州第 I/II 相試験を実施した。コンドリアーゼ 0.5 U（0.25 U/mL を最大 2.0 mL 投与）の忍容性を確認後、2.5 U 群（1.25 U/mL を最大 2.0 mL 投与）に移行する予定であった。しかし、治験実施医師の異動により本施設での試験継続が不可能となったため、0.5 U 群にて当該臨床試験を終了した。そこで、当時コンドリアーゼの化学的髄核融解術への臨床応用に関する基礎研究を実施していた[redacted]で改めて臨床試験を実施することとした。

本臨床試験の実施に先立ち、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[redacted]相談　[redacted]）に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談を実施した。主な相談事項は[redacted]であり、相談事項に対し医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

以上の助言を踏まえ、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象にコンドリアーゼの安全性及び忍容性を検討することを主目的とした第 I/II 相試験を実施することとした。また、試験デザインは、非対照非盲検用量漸増とし、用法・用量は 0.5 U、2.5 U、10 U、40 U の椎間板内単回投与、投与容量は 1.0 mL、投与後の観察期間は 12 週間、目標症例数は 1 用量 6 例とした。

本試験の結果、0.5 U 及び 2.5 U 投与は、忍容性に問題はないと考えられたが、10 U 群において腰椎の異常可動性が認められ、忍容性に問題があると考えられたことから、40 U の投与は行わず、臨床試験を終了した。また、2.5 U 投与での有効性が示唆された。

2.5.1.4.2　　プリックテスト試験（SKK6603J02）（参考資料）

コンドリアーゼは、異種タンパク質であることから、第 I/II 相試験においては、コンドリアーゼ投与前のスクリーニング検査でコンドリアーゼに対する抗体検査（抗コンドリアーゼ免疫グロブリン G_4（IgG_4）及び抗コンドリアーゼ免疫グロブリン E（IgE）検査）を実施し、本検査で陰性の被験者を対象としていた。しかし、第 I/II 相試験の 0.5 U 群の 1 例に、コンドリアーゼとの因果関係が否定できない発疹、そう痒症、水疱、皮膚熱感の発現が認められた。そこで、プリックテストをスクリーニング検査項目に追加するため、0.5 U 群の評価終了後に第 I/II 相試験を一時中断し、プリックテスト試験を実施することとした。対象は健康成人 20 例とし、プリックテストに用いる薬液 5 U/mL、10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL 及び 80 U/mL を皮内に単回プリック後の皮膚刺激性及び安全性を評価した。

本試験の結果、プリックテストに用いる薬液は、皮膚刺激性を有せず、コンドリアーゼのプリックテストは安全に実施できることが確認された。そこで、第 I/II 相試験のスクリーニング検査項目にプリックテストを追加し、2.5 U 群より第 I/II 相試験を再開した。

2.5.1.4.3　　第II/III相試験（6603/1021）

第 I/II 相試験終了後、[redacted]を計画し、[redacted]及び[redacted]について、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）に医薬品機構との治験相談を実施した。相談事項に関し医薬品機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]。
- [redacted]。
- [redacted]。
- 主要評価項目は、[redacted]。
- [redacted]鎮痛剤については、[redacted]。

・ 併用禁止薬剤[redacted]。

・ 主要評価項目は、[redacted]。

以上の助言を踏まえ[redacted]の実施計画書を作成し、[redacted]年[redacted]月に[redacted]を行った。[redacted]を実施することとした。

[redacted]については、[redacted]、医薬品機構より 2 回の事前面談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日）にて以下の助言を受けた。

[redacted]

以上の助言を踏まえ、以下のデザインで、プラセボに対するコンドリアーゼの優越性の検証及びコンドリアーゼの推奨用量設定を目的とした第 II/III 相試験を実施することとした。

・ 試験デザインは、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、群間比較、二重盲検法とする。

・ 用量は、第 I/II 相試験で有効性が示唆された 2.5 U、及びその 1/2 量の 1.25 U、2 倍量の 5 U の 3 用量とする。

・ 対象は、6 週間以上の NSAIDs などの薬物療法又は薬物療法及び神経ブロック療法の併用においても改善が見られない contained type の腰椎椎間板ヘルニア患者とする。

・ 主要評価項目は、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）のベースラインからの変化量（ベースライン時及び投与後 13 週の VAS は連続する 7 日間の測定値の平均値）とする。

・ 有効性の副次評価として、MRI でのヘルニアの体積及び形態の変化を評価する。

・ 投与後の観察期間は、椎間板及び椎間板周辺組織の長期安全性評価を考慮し 52 週間とする。

本試験の結果、主要評価項目において、コンドリアーゼ群はいずれの用量もプラセボ群より大きなVAS の低下が認められ、1.25 U 群及び 5 U 群はプラセボ群に対し有意な下肢痛改善効果を示した。安全性においては、副作用の発現率に用量反応性が認められたが、コンドリアーゼとの因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現は認められず、臨床的に大きな問題となる有害事象の発現は認められなかった。

以上より、1.25 U 群及び 5 U 群は、プラセボ群に対し有意な下肢痛改善効果を示したこと及び副作用の発現率に用量反応性が認められたことから、コンドリアーゼの推奨用量は 1.25 U であると考えた。

第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験の臨床試験成績より、[redacted]と判断し、[redacted]に関して、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）に医薬品機構との[redacted]相談を実施した。

主な相談事項は、[redacted]であり、相談事項に対し医薬品機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]プラセボ投与に対するコンドリアーゼ 1.25 U 投与の優越性の検証を目的とした第 III 相試験を実施することとした。

2.5.1.4.4　　第III相試験（6603/1031）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）に実施した医薬品機構との治験相談において、[redacted]について以下の助言を受けた。

- [redacted]。
- [redacted]。
- [redacted]。しかし、コンドリアーゼの再投与及び複数箇所への投与にかかわる添付文書上の記載、安全性対策の内容については、審査時に改めて議論することが適切である。

以上の助言及び第 II/III 相試験の成績を踏まえ、第 III 相試験では、コンドリアーゼ 1.25 U 群とプラセボ群の 2 群を設定し、主要評価項目を投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）とした。また、観察期間は投与後 52 週間とし、[redacted]ことを計画した。対象及び試験デザインは第 II/III 相試験と同様に設定したが、以下の点を変更することとした。

- プリックテストをスクリーニング検査項目から除外する。
- 投与後の入院期間を 2 泊 3 日から 1 泊 2 日に変更する。
- 割付因子及び主要評価項目の解析における共変量に下肢痛持続期間及び最悪時下肢痛のベースライン値を設定する。
- 血漿中コンドリアーゼ濃度及び血清中ケラタン硫酸濃度の測定を調査項目から除外する。
- 腰椎手術実施の有無を調査項目に追加する。

第 III 相試験の[redacted]について、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）に医薬品機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

以上の助言を踏まえて計画、実施した第 III 相試験の結果、投与後 13 週における過去 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、1.25 U 群はプラセボ群に対し有意な下肢痛改善効果を示した。安全性においては、1.25 U 群の副作用の発現率がプラセボ群に対し有意に高かったが、臨床的に大きな問題となる事象はなかった。

以上の臨床試験成績より、主要評価項目について 1.25 U 投与のプラセボ投与に対する優越性が検証され、良好な忍容性が確認されたことから、製造販売承認申請をすることとした。

2.5.1.5　臨床データパッケージ

医薬品[redacted]相談における医薬品機構の助言を踏まえ、表 2.5.1.4-1に示した 10 試験のうち、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に国内で実施した第I/II相試験及び第II/III相試験の 2 試験をコンドリアーゼの薬物動態の評価資料とし、第I/II相試験、第II/III相試験及び第III相試験の 3 試験をコンドリアーゼの有効性及び安全性の評価資料とした。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

コンドリアーゼの生物薬剤学に関する試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

コンドリアーゼの薬物動態及び薬力学の評価資料は、国内で実施した第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験の 2 試験である。なお、第 I/II 相試験ではコンドリアーゼ 0.5 U、2.5 U 又は 10 U をそれぞれ 6 例に、第 II/III 相試験ではプラセボを 47 例に、コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U 又は 5 U をそれぞれ 49 例に椎間板内単回投与した。

2.5.3.1　薬物動態

コンドリアーゼ 0.5 U、1.25 U、2.5 U、5 U 又は 10 U を椎間板内に単回投与した場合、いずれの症例においても、血漿中コンドリアーゼ濃度は定量下限（[redacted] μU/mL）未満であった〔2.7.2.3.1 参照〕。

2.5.3.2　薬力学

コンドリアーゼを椎間板内に投与した場合、椎間板髄核組織中にあるプロテオグリカンの GAG がコンドリアーゼの作用により分解され、構成成分であるコンドロイチン硫酸及びケラタン硫酸が椎間板髄核組織から血中へ移行することが予想される。そのため、血漿中コンドロイチン硫酸及び血清中ケラタン硫酸濃度を測定し、有効性及び安全性との関連性を評価した。

2.5.3.2.1　血漿中コンドロイチン硫酸

第 I/II 相試験において、コンドリアーゼ 0.5 U、2.5 U 又は 10 U を椎間板内に単回投与した際の血漿中コンドロイチン硫酸濃度の変化は明確ではなく、生理的変動の範囲内と考えられた〔2.7.2.2.1.2 参照〕。このことから、血漿中コンドロイチン硫酸濃度は、有効性及び安全性との関連性を評価する指標として適切ではないと考えられた。

第 II/III 相試験では血漿中コンドロイチン硫酸濃度の測定は実施しなかった。

2.5.3.2.2　血清中ケラタン硫酸濃度推移及び用量比例性

第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度は、コンドリアーゼ（0.5 U、2.5 U、10 U）投与後 1.5～10.5 日で C_{max} に到達した〔2.7.2.2.1.3 参照〕。第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度は、コンドリアーゼ（1.25 U、2.5 U、5 U）投与後 1～2 日で C_{max} に到達した〔2.7.2.2.2.2 参照〕。また、血清中ケラタン硫酸濃度は、いずれの試験においても投与後 13 週には投与前値に戻った。このことから、椎間板内に投与されたコンドリアーゼの髄核分解作用は、投与後 13 週までに消失すると考えられた。第 II/III 相試験において用量比例性を検討した結果、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} に用量比例性は認められなかったが、用量反応的に増加することが示された

〔2.7.2.3.2.1 参照〕。また、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} は、年齢及び性別による影響は認められなかった〔2.7.2.3.2.2 参照〕。

2.5.3.2.3　血清中ケラタン硫酸濃度と有効性との関連性

第 II/III 相試験において、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と有効性評価項目との関連性を検討した。

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）の変化量と血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} には、明確な関連性は認められなかった〔2.7.2.2.2.3 参照〕。

一方、投与後 13 週におけるコンドリアーゼ群の椎間板高及び椎間板体積は、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} の増加に伴い、低下及び縮小することが示された。これらの変化は、コンドリアーゼ投与による髄核融解作用に基づくものと考えられた。その他の副次評価項目と血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} には、明確な関連性は認められなかった〔2.7.2.2.2.3 参照〕。

2.5.3.2.4　血清中ケラタン硫酸濃度と安全性との関連性

第 II/III 相試験において、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と安全性評価項目との関連性を検討した。

投与後 13 週における椎体のすべり、椎体の後方開大角度と血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} の相関を検討した結果、関連性は認められなかった。一方、投与後 13 週における椎間板高は、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} の増加に伴い、低下することが示された〔2.7.2.2.2.4 参照〕。

有害事象及び副作用、下肢痛の有害事象、腰痛の有害事象の発現の有無別に血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} の基本統計量を算出した。その結果、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} は、これらの事象の発現が認められた集団では認められなかった集団に比べ、全体的に高い傾向にあった〔2.7.2.2.2.4 参照〕。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　プラセボ対照試験の概要

本項では、コンドリアーゼの添付文書（案）中の効能・効果及び用法・用量の設定根拠となる臨床試験である、国内で実施したプラセボ対照試験の 2 試験（第II/III相試験（6603/1021）及び第III相試験（6603/1031））を対象に、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の成績を要約する。臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1に示した。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験は、無作為化二重盲検群間比較試験として計画し、コンドリアーゼを単回投与した際の投与後 13 週までの有効性を検討し、投与後 52 週まで経過観察を継続した。第 II/III 相試験では、コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U、5 U を投与した際の用量反応性とプラセボに対する優越性を検討し、第 III 相試験ではコンドリアーゼ 1.25 U を投与した際のプラセボに対する優越性を検証した。

2.5.4.1.1　被験者の選択

第II/III相試験及び第III相試験では、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とし、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインの診断基準（表 2.5.1.1.3-1）に基づく以下の基準に合致した患者を選択した。

一側下肢に坐骨神経痛（下肢痛）があり、SLR テストが陽性（L4/L5 あるいは L5/S1 椎間板ヘルニアが強く疑われる）で、MRI で L4/L5 あるいは L5/S1 椎間板の突出が見られ、その突出の位置（L5 神経根あるいは S1 神経根を障害）と臨床症状が一致した患者を対象とした。なお、下肢痛のみで腰痛を伴わない腰椎椎間板ヘルニアも存在することから、腰痛の有無は選択基準に含めなかった。

スクリーニング期間における一側下肢の下肢痛は、連続する 7 日間の「過去 24 時間の最悪時下肢痛」（100 mm VAS：0 mm（痛みなし）～100 mm（これまでに感じた最大の痛み））で評価し、患者が就寝前に測定した値の平均値が高く（50 mm 以上）、変動幅が小さい（25 mm 以内）患者を対象とした。

化学的髄核融解術は、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ていることから、一定期間の保存療法が無効な患者を対象とした。具体的な選択条件としては、6 週間以上の適切な保存療法、すなわち、NSAIDs などの薬物療法又は薬物療法及び神経ブロック療法の併用においても改善が見られない患者とした。ただし、重症又は急激な進行を示す神経障害や馬尾症候群が認められる、緊急手術を必要とする患者は除外した。

ヘルニアタイプは、contained type である膨隆・突出型あるいは後縦靱帯下脱出型を対象とした。コンドリアーゼを椎間板の髄核内に投与した際、コンドリアーゼが到達しにくい場所にヘルニア片があると考えられる経後縦靱帯脱出型あるいはヘルニア片が既に髄核から遊離している遊離脱出型は対象から除外した。

対象年齢は 20～70 歳とした。同意取得において代諾者が不要な 20 歳を下限とし、高齢者に対する一般的安全性配慮及び高齢者では脊柱管狭窄症等の合併症が多いことから上限を 70 歳とした。

なお、第 II/III 相試験及び第 III 相試験の対象集団は、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドラインの診断基準に則って選択されており、上市後にコンドリアーゼを投与される集団を十分反映しているものと考えられる。

2.5.4.1.2　試験デザイン

第 II/III 相試験及び第 III 相試験は、プラセボを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験で、コンドリアーゼの腰椎椎間板ヘルニアに対する有効性について、プラセボに対する優越性を検証する目的で実施した。第 II/III 相試験では、コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U、5 U あるいはプラセボ、第 III 相試験では、コンドリアーゼ 1.25 U あるいはプラセボを 1.0 mL 椎間板内に単回投与した。

試験期間は投与後 52 週間とし、投与後 13 週における有効性及び安全性を評価した後、投与後 52 週まで有効性、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性について追跡調査した。コンドリアーゼの投与直後は入院観察とし、入院期間は第 II/III 相試験では 2 泊 3 日、第 III 相試験では 1 泊 2 日とした。なお、第 II/III 相試験では投与後 52 週まで、第 III 相試験では投与後 13 週まで二重盲検下で実施した。

併用薬及び併用療法については、腰椎椎間板ヘルニア治療のためにスクリーニング開始前より使用・実施していた薬剤・療法は併用可能としたが、用法・用量や実施頻度・方法の変更は行わないこととした。

第II/III相試験及び第III相試験での有効性の主要評価項目は、第I/II相試験（SKK6603J01）における探索的評価及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談[redacted]）に実施した治験相談での医薬品機構の助言を踏まえ、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）のベースラインからの変化量とした。また、副次的に、過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）、Oswestry Disability Index（ODI）[24] [25]、SF-36[26]、神経学的検査、椎間板及びヘルニアの体積、椎間板高を評価した。安全性については、有害事象、臨床検査、バイタルサインに加え、抗コンドリアーゼ抗体検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性を評価した。更に、第III相試験では、治験薬投与後の腰椎手術実施の有無を評価することとした。

2.5.4.1.3　統計手法

有効性評価における主要な解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とし、各評価項目に対して、プラセボ群を対照とした群間比較を実施した。

主要評価項目の解析は、投与後 13 週における過去 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対する共分散分析とし、ベースライン及び投与後 13 週の最悪時下肢痛は、それぞれ連続する 7 日間の平均値とした。なお、第 II/III 相試験では有意水準を 5%に保持するために Dunnett 型の多重比較を実施した。

副次評価項目については、第 II/III 相試験では共分散分析（Dunnett 型の多重比較）又は Steel 型の多重比較、第 III 相試験では共分散分析又はロジスティック回帰分析により評価した。

なお、欠測値は、第 II/III 相試験では投与後 13 週まで、第 III 相試験では投与後 52 週まで last observation carried forward（LOCF）により補完した。

2.5.4.2 プラセボ対照試験の結果

2.5.4.2.1 被験者背景

人口統計学及び他の基準値の特性を表 2.5.4.2.1-1に示した。

第II/III相試験において、登録症例 195 例中、FASは 193 例（99.0%）であり、投与後 13 週完了例は 176 例（90.3%）、投与後 52 週完了例は 147 例（75.4%）であった。年齢の平均は 37.6 歳であり、30～49 歳の割合が高かった。男女の割合は男性 69.9%で、男性の割合が高かった。第III相試験において、登録症例 166 例中、FASは 163 例（98.2%）であり、投与後 13 週完了例は 146 例（88.0%）であった。年齢の平均は 39.3 歳、男女の割合は男性 60.7%であった。人口統計学及び他の基準値の特性において、両試験で大きな差は認められず、いずれも一般的な腰椎椎間板ヘルニア患者の背景 [(5)] と同様であり、本治験の被験者は上市後にコンドリアーゼの投与が予想される患者集団を反映しているものと思われた。

また、ベースラインの最悪時下肢痛の平均値は、第 II/III 相試験、第 III 相試験でそれぞれ 70.4 mm、73.5 mm であった。

表 2.5.4.2.1-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：FAS

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=48)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	全体 (N=193)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)	全体 (N=163)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	34.0 ± 10.2	42.1 ± 10.9	37.9 ± 11.4	36.2 ± 9.8	37.6 ± 10.9	39.2 ± 12.4	39.5 ± 11.1	39.3 ± 11.8
	20 歳～29 歳	16 (34.0)	3 (6.3)	11 (22.4)	13 (26.5)	43 (22.3)	21 (25.9)	14 (17.1)	35 (21.5)
	30 歳～49 歳	25 (53.2)	32 (66.7)	31 (63.3)	29 (59.2)	117 (60.6)	44 (54.3)	52 (63.4)	96 (58.9)
	50 歳以上	6 (12.8)	13 (27.1)	7 (14.3)	7 (14.3)	33 (17.1)	16 (19.8)	16 (19.5)	32 (19.6)
性別	男性	31 (66.0)	37 (77.1)	33 (67.3)	34 (69.4)	135 (69.9)	48 (59.3)	51 (62.2)	99 (60.7)
	女性	16 (34.0)	11 (22.9)	16 (32.7)	15 (30.6)	58 (30.1)	33 (40.7)	31 (37.8)	64 (39.3)
BMI (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	23.81 ± 2.86	23.94 ± 3.91	23.04 ± 3.44	23.62 ± 3.87	23.60 ± 3.54	23.70 ± 4.05	23.78 ± 3.75	23.74 ± 3.89
	25.0 未満	30 (63.8)	31 (64.6)	36 (73.5)	34 (69.4)	131 (67.9)	55 (67.9)	54 (65.9)	109 (66.9)
	25.0 以上	17 (36.2)	17 (35.4)	13 (26.5)	15 (30.6)	62 (32.1)	26 (32.1)	28 (34.1)	54 (33.1)
ヘルニアタイプ [a)]	膨隆・突出型	8 (17.0)	6 (12.5)	15 (30.6)	13 (26.5)	42 (21.8)	12 (14.8)	9 (11.0)	21 (12.9)
	後縦靭帯下脱出型	36 (76.6)	42 (87.5)	34 (69.4)	35 (71.4)	147 (76.2)	68 (84.0)	71 (86.6)	139 (85.3)
ヘルニア高位	L4/L5	27 (57.4)	26 (54.2)	23 (46.9)	27 (55.1)	103 (53.4)	37 (45.7)	45 (54.9)	82 (50.3)
	L5/S1	19 (40.4)	22 (45.8)	24 (49.0)	20 (40.8)	85 (44.0)	40 (49.4)	36 (43.9)	76 (46.6)
	L5/L6	1 (2.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	5 (2.6)	4 (4.9)	1 (1.2)	5 (3.1)
職業	重労働	25 (53.2)	26 (54.2)	32 (65.3)	37 (75.5)	120 (62.2)	53 (65.4)	50 (61.0)	103 (63.2)
	軽労働	22 (46.8)	22 (45.8)	17 (34.7)	12 (24.5)	73 (37.8)	28 (34.6)	32 (39.0)	60 (36.8)
喫煙歴	喫煙せず	27 (57.4)	15 (31.3)	19 (38.8)	23 (46.9)	84 (43.5)	35 (43.2)	39 (47.6)	74 (45.4)
	過去に喫煙していた	3 (6.4)	12 (25.0)	4 (8.2)	7 (14.3)	26 (13.5)	16 (19.8)	26 (31.7)	42 (25.8)
	現在喫煙している	17 (36.2)	21 (43.8)	26 (53.1)	19 (38.8)	83 (43.0)	30 (37.0)	17 (20.7)	47 (28.8)
下肢痛持続期間（日）	180 日未満	29 (61.7)	31 (64.6)	27 (55.1)	39 (79.6)	126 (65.3)	51 (63.0)	50 (61.0)	101 (62.0)
	180 日以上	18 (38.3)	17 (35.4)	22 (44.9)	10 (20.4)	67 (34.7)	30 (37.0)	32 (39.0)	62 (38.0)
ベースラインの最悪時下肢痛（mm）	平均値 ±標準偏差	73.2 ± 12.0	70.7 ± 14.4	67.4 ± 12.3	70.5 ± 12.4	70.4 ± 12.9	74.6 ± 12.5	72.4 ± 12.3	73.5 ± 12.4
	50～70 mm	21 (44.7)	26 (54.2)	31 (63.3)	25 (51.0)	103 (53.4)	28 (34.6)	32 (39.0)	60 (36.8)
	70 mm 以上	26 (55.3)	22 (45.8)	18 (36.7)	24 (49.0)	90 (46.6)	53 (65.4)	50 (61.0)	103 (63.2)

統合解析報告書 表 2_3.2-3 より引用
例数（%）
a）判定できなかった被験者を除く

2.5.4.2.2　主要評価項目

主要評価項目の解析結果を表 2.5.4.2.2-1に示した。

第 II/III 相試験での投与後 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は、プラセボ群－31.7 mm、1.25 U 群－46.7 mm、2.5 U 群－41.1 mm、5 U 群－47.6 mm であり、最悪時下肢痛がベースラインから大きく低下し、下肢痛の改善が認められた。また、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群より変化量が大きく、1.25 U 群及び 5 U 群において有意差が認められた（1.25 U 群 $p = 0.0261$、5 U 群 $p = 0.0132$）。

第 III 相試験での投与後 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は、第 II/III 相試験と同程度であり、プラセボ群－34.3 mm、1.25 U 群－49.5 mm であった。また、プラセボ群との差（95%信頼区間）は－15.2 mm（－24.2～－6.2）であり、有意差が認められた（$p = 0.0011$）。

以上、第 III 相試験の結果から、プラセボ群に対するコンドリアーゼ 1.25 U 群の優越性が検証され、第 II/III 相試験の結果の再現性が確認された。

表 2.5.4.2.2-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛：主要評価項目

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]		プラセボ群との比較 [a,b)]		
			実測値 [c)]	実測値 [c)]	変化量 [b,d)]	差	[95%信頼区間]	p 値
第 II/III 相試験	プラセボ群	47	73.2	41.9	-31.7			
（6603/1021）	1.25 U 群	48	70.7	23.3	-46.7	-14.9	[-28.4, -1.4]	p=0.0261
	2.5 U 群	49	67.4	26.8	-41.1	-9.3	[-22.7, 4.0]	p=0.2337
	5 U 群	49	70.5	23.4	-47.6	-15.9	[-29.0, -2.7]	p=0.0132
第 III 相試験	プラセボ群	81	74.6	39.2	-34.3			
（6603/1031）	1.25 U 群	82	72.4	22.9	-49.5	-15.2	[-24.2, -6.2]	p=0.0011

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1 より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）第 II/III 相試験：ベースライン値及び喫煙歴を共変量とした共分散分析（Dunnett 型の多重比較により調整）
　第 III 相試験　：ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析
c）平均値
d）調整済平均値

2.5.4.2.3　副次評価項目

2.5.4.2.3.1　最悪時下肢痛

最悪時下肢痛が 50%以上改善した症例の割合（奏効率）を表 2.5.4.2.3.1-1に示した。

第 II/III 相試験の投与後 13 週における奏効率は、プラセボ群 46.8%、1.25 U 群 72.9%、2.5 U 群 67.3%、5 U 群 79.6%であり、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群より奏効率が高かった。また、第 III 相試験の投与後 13 週における奏効率は、第 II/III 相試験と同程度でプラセボ群 50.6%、1.25 U 群 72.0%であり、奏効率に有意差が認められた（p = 0.0077）。

表 2.5.4.2.3.1-1. 投与後 13 週及び 52 週における最悪時下肢痛の奏効率

		N[a)]	投与後 13 週		投与後 52 週	
			奏効例数 [b)]	奏効率	奏効例数 [b)]	奏効率
第 II/III 相試験	プラセボ群	47	22	46.8%	24	51.1%
（6603/1021）	1.25 U 群	48	35	72.9%	41	85.4%
	2.5 U 群	49	33	67.3%	39	79.6%
	5 U 群	49	39	79.6%	40	81.6%
第 III 相試験	プラセボ群	81	41	50.6%	51	63.0%
（6603/1031）	1.25 U 群	82	59	72.0%	65	79.3%
	p 値 [c)]		p=0.0077		p=0.0244	

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.5.2.1-7、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.1-1、表 14.2.3.1-10 より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）最悪時下肢痛の変化率が 50%以上改善した症例を奏効例とした
c）最悪時下肢痛のベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量としたロジスティック回帰分析（第 III 相試験のみ実施）

第III相試験における最悪時下肢痛の変化量の推移を図 2.5.4.2.3.1-1に示した。

第 II/III 相試験では、すべてのコンドリアーゼ群で投与後 1 週より最悪時下肢痛が低下し、その後も経時的な下肢痛の改善が認められた。また、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群より最悪時下肢痛の変化量が大きく、1.25 U 群及び 5 U 群では、投与後 1 週より投与後 52 週まですべての観察時点で有意差が認められた。第 III 相試験においても 1.25 U 群は、第 II/III 相試験と同様の推移を示し、投与後 2 週より投与後 52 週までプラセボ群に対して有意差が認められた。

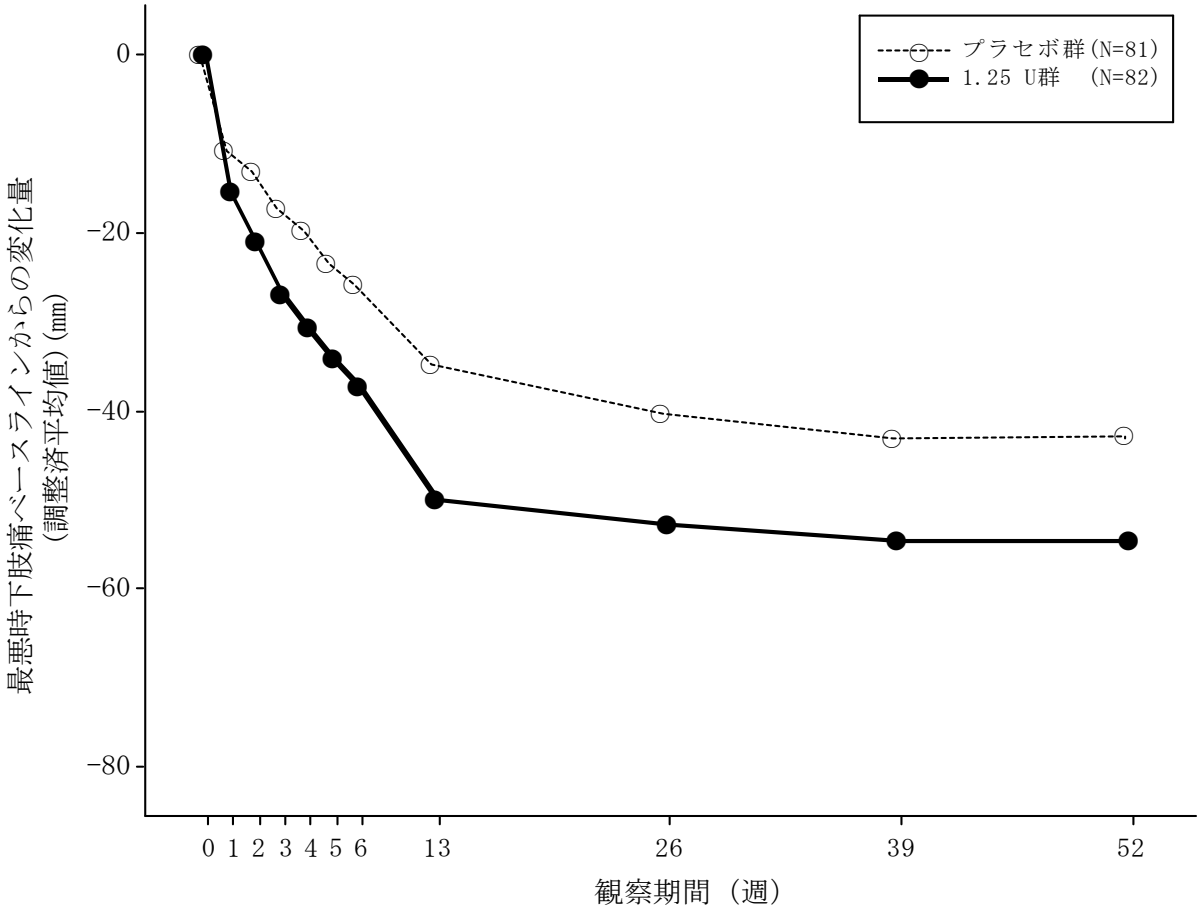


図 2.5.4.2.3.1-1. 第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量の経時的推移

第 III 相試験治験総括報告書 図 11.5.1.1-1 より改変

以上のことから、プラセボ群に比べて 1.25 U 群では、臨床上意義ある変化と考えられる下肢痛が 50%以上改善した症例の割合が有意に高く、奏効率においても下肢痛の改善効果が認められた。また、投与後早期から下肢痛改善効果を示し、投与後 13 週以降も 52 週まで効果が持続した。

2.5.4.2.3.2　神経学的所見、腰痛、機能障害及びQOL

投与後 13 週及び 52 週における神経学的所見の結果を表 2.5.4.2.3.2-1に、腰痛、機能障害及びQOLの結果を表 2.5.4.2.3.2-2に示した。

投与後 13 週において神経学的検査である SLR テストが改善した症例の割合は、第 II/III 相試験では、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群より高く、1.25 U 群及び 5 U 群で有意差が認められた。第 III 相試験では、プラセボ群 56.8%、1.25 U 群 79.3%であり、有意差が認められた。この改善は投与後 52 週まで持続した。

表 2.5.4.2.3.2-1. 投与後 13 週及び 52 週おける神経学的検査（SLR テスト）

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]		投与後 52 週 [a)]
			陰性	陰性	プラセボ群との比較 [b)]	陰性
第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	0	25 (53.2)		29 (61.7)
	1.25 U 群	48	0	40 (83.3)	p=0.0048	41 (85.4)
	2.5 U 群	49	0	31 (63.3)	p=0.6253	40 (81.6)
	5 U 群	49	0	39 (79.6)	p=0.0175	41 (83.7)
第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	0	46 (56.8)		53 (65.4)
	1.25 U 群	82	0	65 (79.3)	p=0.0024	66 (80.5)

第II/III相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.5-1、表14.5.2.5-1、第III相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.5-1、表 14.2.2.5-2、表 14.2.3.5-3. より引用

例数（%）

a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

b）第II/III相試験：Steel型の多重比較

第III相試験　：ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量としたロジスティック回帰分析

最悪時腰痛については、第 II/III 相試験及び III 相試験のいずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群との有意差は認められなかった。

ODI 及び SF-36 の身体的健康度（PCS）については、第 II/III 相試験において、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群との有意差は認められなかった。第 III 相試験において、プラセボ群に比べて 1.25 U 群で改善が大きく、有意差が認められた（p = 0.0355、p = 0.0139）。投与後 13 週における ODI の変化量は、プラセボ群－13.4、1.25 U 群－18.9、SF-36 の PCS の変化量は、プラセボ群 13.3、1.25 U 群 18.8 であった。なお、SF-36 の下位尺度では、身体機能、体の痛み、社会生活機能の改善が大きかった。機能障害及び QOL の改善は投与後 52 週まで持続した。

表 2.5.4.2.3.2-2. 投与後 13 週及び 52 週における最悪時腰痛、ODI 及び SF-36（PCS）

			N	ベースライン	投与後 13 週 [a]			投与後 52 週 [a]		
				実測値 [b]	変化量 [c]	プラセボ群との差 [d]	p 値 [d]	N	変化量 [c]	プラセボ群との差 [d]
最悪時腰痛（mm）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	60.7	-21.1			32	-30.4	
		1.25 U 群	48	53.1	-31.4	-10.3 [-22.2, 1.6]	p=0.1063	39	-42.5	-12.1 [-24.6, 0.4]
		2.5 U 群	49	44.9	-25.8	-4.7 [-16.7, 7.4]	p=0.6815	38	-39.8	-9.3 [-22.1, 3.4]
		5 U 群	49	58.4	-30.6	-9.4 [-21.2, 2.4]	p=0.1484	37	-44.6	-14.2 [-26.8, -1.6]
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	52.4	-21.4			81	-24.5	
		1.25 U 群	82	50.2	-28.5	-7.1 [-15.0, 0.8]	p=0.0765	82	-34.0	-9.4 [-17.6, -1.3]
ODI	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	39.0	-16.2			—		
		1.25 U 群	48	41.5	-20.6	-4.4 [-11.4, 2.6]	p=0.3104	—		
		2.5 U 群	49	36.4	-19.8	-3.6 [-10.4, 3.2]	p=0.4567	—		
		5 U 群	49	40.4	-22.0	-5.8 [-12.5, 1.0]	p=0.1131	—		
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	40.5	-13.4			81	-16.4	
		1.25 U 群	82	38.0	-18.9	-5.6 [-10.7, -0.4]	p=0.0355	82	-23.2	-6.7 [-12.6, -0.9]
SF-36 身体的健康度（PCS）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	24.5	14.0			—		
		1.25 U 群	48	18.3	20.8	6.8 [0.0, 13.6]	p=0.0509	—		
		2.5 U 群	49	22.1	18.2	4.2 [-2.5, 11.0]	p=0.3111	—		
		5 U 群	49	21.2	19.1	5.2 [-1.5, 11.9]	p=0.1693	—		
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	22.7	13.3			81	16.1	
		1.25 U 群	82	25.3	18.8	5.5 [1.1, 10.0]	p=0.0139	82	22.2	6.1 [1.0, 11.1]

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.2-1、表 11.4.1.2.3-1、表 11.4.1.2.4.1-1、表 14.2.2.2-10、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.2-1、表 11.4.1.2.3-1、表 11.4.1.2.4.1-1、表 14.2.3.2-5、表 14.2.3.3-3、表 14.2.3.4.1-3 より引用

a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）、ただし、第 II/III 相試験の投与後 52 週を除く

b）平均値

c）調整済平均値

d）第 II/III 相試験（最悪時腰痛、PCS）：ベースライン値を共変量とした共分散分析（Dunnett 型の多重比較により調整）
第 II/III 相試験（ODI）：ベースライン値及び年齢を共変量とした共分散分析（Dunnett 型の多重比較により調整）
第 III 相試験：ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

以上のことから、下肢痛の結果と同様に、神経学的所見、機能障害及び QOL の改善が認められ、主要評価項目の結果を支持するものと考えられた。

2.5.4.2.3.3　ヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高

ヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高の変化率を表 2.5.4.2.3.3-1に示した。

ヘルニアの体積の投与後 13 週における変化量は、第 II/III 相試験において、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群より大きかった。第 III 相試験において、プラセボ群と 1.25 U 群の間に有意差が認められた。また、第 II/III 相試験での投与後 13 週及び投与後 52 週におけるヘルニアの体積の変化率は、それぞれプラセボ群－13.3%及び－28.2%、1.25 U 群－18.5%及び－30.9%、2.5 U 群－17.2%及び－32.9%、5 U 群－18.2%及び－34.9%、第 III 相試験では、それぞれプラセボ群－15.8%及び－33.5%、1.25 U 群－22.0%及び－38.3%であった。コンドリアーゼ群におけるヘルニアの体積は、投与後 13 週以降も経時的に縮小したが、プラセボ群も同様に縮小した。

椎間板の体積及び椎間板高については、第 II/III 相試験及び第 III 相試験のいずれの試験も、すべてのコンドリアーゼ群で投与後 13 週までにプラセボ群に比べて有意な縮小及び低下が認められ、投与後 13 週以降の変化率の推移は、プラセボ群と同様であった。

表 2.5.4.2.3.3-1. 投与後 13 週及び 52 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高

			ベースライン		投与後 13 週				投与後 52 週		
			N	実測値 a)	N	変化率 a)（%）	変化量 b,c)	プラセボ群との比較 c,d)	N	変化率 a)（%）	変化量 a,c)
ヘルニアの体積（mm^3）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	1400.1	42	-13.3	-166.8		32	-28.2	-298.2
		1.25 U 群	48	1477.6	44	-18.5	-248.8	p=0.1477	39	-30.9	-408.6
		2.5 U 群	49	1216.8	47	-17.2	-238.3	p=0.2379	39	-32.9	-351.6
		5 U 群	49	1441.8	44	-18.2	-243.4	p=0.1852	37	-34.9	-425.2
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	1300.7	69	-15.8	-190.7		56	-33.5	-351.6
		1.25 U 群	82	1243.5	76	-22.0	-289.1	p=0.0028	62	-38.3	-446.0
椎間板の体積（mm^3）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	13221.7	42	-3.4	-536.2		32	-8.4	-912.9
		1.25 U 群	48	14638.9	44	-13.9	-1857.4	p<0.0001	39	-14.3	-2034.0
		2.5 U 群	49	12867.2	47	-14.0	-1875.0	p<0.0001	39	-14.4	-1839.1
		5 U 群	49	14523.6	44	-15.5	-2238.1	p<0.0001	37	-17.4	-2547.7
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	12279.2	70	-4.5	-515.3		57	-8.7	-860.1
		1.25 U 群	82	11976.1	76	-13.7	-1692.0	p<0.0001	62	-17.1	-1995.4
椎間板高	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	0.258	42	-4.8	-0.012		32	-8.4	-0.018
		1.25 U 群	48	0.259	44	-14.3	-0.039	p<0.0001	39	-16.4	-0.043
		2.5 U 群	49	0.262	47	-17.2	-0.045	p<0.0001	39	-17.2	-0.046
		5 U 群	49	0.260	44	-19.2	-0.049	p<0.0001	37	-20.4	-0.051
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	0.271	70	-4.9	-0.011		57	-8.0	-0.018
		1.25 U 群	82	0.257	76	-15.0	-0.040	p<0.0001	62	-17.0	-0.045

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.7.1-1、表 14.2.2.7.1-2、表 11.4.1.2.7.2-1、表 14.2.2.7.2-2、表 11.4.1.2.8-1、表 14.2.2.8-2、表 14.5.2.7.1-1、表 14.5.2.7.2-1、表 14.5.2.8-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.6-1、表 14.2.3.6-2、表 14.2.3.6-3、表 11.4.1.2.7-1、表 14.2.3.7-2、表 14.2.3.7-3、表 11.4.1.2.8-1、表 14.2.3.8-2、表 14.2.3.8-3 より引用

a）平均値

b）調整済平均値

c）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

d）第 II/III 相試験（ヘルニアの体積）：ベースライン値及び職業を共変量とした共分散分析（Dunnett 型の多重比較により調整）
第 II/III 相試験（椎間板の体積、椎間板高）：ベースライン値を共変量とした共分散分析（Dunnett 型の多重比較により調整）
第 III 相試験：ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量とした共分散分析

以上のことから、客観的な有効性指標においてもコンドリアーゼ群とプラセボ群で有意差が認められた。また、コンドリアーゼは、神経根を圧迫しているヘルニアを縮小させる効果があると考えられた。

2.5.4.2.3.4　　部分集団の検討

部分集団における有効性を検討するため、試験デザイン及び評価方法が類似した 2 つのプラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）を統合し、年齢、性別、ボディマス指数（BMI）、ヘルニアタイプ、ヘルニア高位、職業、喫煙歴、下肢痛持続期間及びベースラインでの最悪時下肢痛ごとに投与後 13 週の最悪時下肢痛を評価し、部分集団の検討を行った。その結果、投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量は、ヘルニアタイプ間で差が認められ、膨隆・突出型においてはプラセボ群に比べて 1.25 U

群で小さく、後縦靭帯下脱出型においてはプラセボ群に比べて 1.25 U 群で大きかった。その他の部分集団では、一貫してプラセボ群に比べて 1.25 U 群で大きかった。

2.5.4.3 有効性のまとめ

投与後 13 週の結果から、コンドリアーゼ 1.25 U の椎間板内単回投与の有効性について、以下のことが示された。

- 主要評価項目である最悪時下肢痛のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意に大きく、下肢痛の改善が示された。なお、第 III 相試験において 1.25 U 群の変化量は、−49.5 mm であり、ベースラインから大きく改善した。
- 最悪時下肢痛が 50%以上改善した症例の割合（奏効率）は、第 III 相試験において、プラセボ群に比べて有意に高く、1.25 U 群の奏効率は 72.0%であった。また、コンドリアーゼ 1.25 U は投与後早期から下肢痛改善効果を示した。
- SLR テストが改善した症例の割合は、プラセボ群と比較して有意に高く、神経学的所見の改善が認められた。
- ODI の変化量は、プラセボ群と比較して有意に大きく、機能障害の改善が認められた。
- PCS の変化量は、プラセボ群と比較して有意に大きく、身体機能、体の痛み、社会生活機能の改善による身体的な QOL の改善が認められた。
- ヘルニアの体積の変化量は、第 III 相試験においてプラセボ群と比較して有意に大きかった。
- 部分集団の検討の結果、ヘルニアタイプ間で最悪時下肢痛のベースラインからの変化量に差が認められ、後縦靭帯下脱出型において改善が大きかった。

投与後 13 週以降の結果から、最悪時下肢痛の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きく、最終観察時点の投与後 52 週まで下肢痛改善効果が持続することが示された。また、その他の副次評価項目においても同様に症状改善効果の持続が確認された。

以上の結果から、腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼ 1.25 U の椎間板内単回投与による優れた有効性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要

腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼの安全性は、非対照試験である第 I/II 相試験（SKK6603J01）及びプラセボ対照試験である 2 試験（第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031））を統合した結果を用いて評価した。第 I/II 相試験では、コンドリアーゼ 0.5 U、2.5 U あるいは 10 U を 1.0 mL 椎間板内に単回投与し、投与後 12 週まで調査した。プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）では、コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U、5 U あるいはプラセボを 1.0 mL 椎間

板内に単回投与し、投与後 52 週まで調査した。なお、個々の臨床試験の試験方法及び結果の詳細は 2.7.4 及び 2.7.6 に記載した。

2.5.5.2　安全性解析対象集団及び曝露状況

安全性解析対象集団の定義は、第 I/II 相試験では「治験薬を投与された被験者のうち、経過観察期間の安全性に関する調査項目のデータが全くない被験者などの脱落例を除いた集団」、プラセボ対照試験では「いずれかの群に無作為割付され、治験薬を投与されたすべての被験者」と定義して臨床試験を実施した。

第I/II相試験及びプラセボ対照試験における人口統計学及び疾患関連の特性を表 2.5.5.2-1に示した。

第 I/II 相試験では、18 例にコンドリアーゼが投与された。プラセボ対照試験では、128 例にプラセボが、229 例にコンドリアーゼが投与され、そのうち 131 例に 1.25 U が投与された。なお、第 II/III 相試験の 1.25 U 群の 1 例は、ヘルニア病変がある椎間板の一つ下位の椎間板に誤って 0.5 mL（0.625 U）投与された。その他の被験者は、治験実施計画書の規定どおり 1.0 mL 椎間板内に単回投与された。

第 I/II 相試験において、年齢の平均は 30.8 歳、男性の割合は 72.2%であった。プラセボ対照試験において、年齢の平均はプラセボ群 37.3 歳、コンドリアーゼ群 38.9 歳、男性の割合はプラセボ群 61.7%、コンドリアーゼ群 68.1%であった。なお、プラセボ群とコンドリアーゼ群の間に年齢、性別、BMI、ヘルニア高位、職業などの背景因子の差は認められなかった。

表 2.5.5.2-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：安全性に関する解析対象集団（SAFETY）

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）				
		コンドリアーゼ群 合計 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 合計 b) (N=229)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)	コンドリアーゼ群 2.5 U (N=49)	コンドリアーゼ群 5 U (N=49)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	30.8 ± 8.2	37.3 ± 11.9	38.9 ± 11.0	40.4 ± 11.1	37.9 ± 11.4	36.2 ± 9.8
	20 歳～29 歳	7 (38.9)	37 (28.9)	41 (17.9)	17 (13.0)	11 (22.4)	13 (26.5)
	30 歳～49 歳	11 (61.1)	69 (53.9)	145 (63.3)	85 (64.9)	31 (63.3)	29 (59.2)
	50 歳以上	0	22 (17.2)	43 (18.8)	29 (22.1)	7 (14.3)	7 (14.3)
性別	男性	13 (72.2)	79 (61.7)	156 (68.1)	89 (67.9)	33 (67.3)	34 (69.4)
	女性	5 (27.8)	49 (38.3)	73 (31.9)	42 (32.1)	16 (32.7)	15 (30.6)
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	22.55 ± 3.25	23.74 ± 3.65	23.63 ± 3.73	23.85 ± 3.78	23.04 ± 3.44	23.62 ± 3.87
	25.0 未満	13 (72.2)	85 (66.4)	156 (68.1)	86 (65.6)	36 (73.5)	34 (69.4)
	25.0 以上	5 (27.8)	43 (33.6)	73 (31.9)	45 (34.4)	13 (26.5)	15 (30.6)
ヘルニア高位	L4/L5	9 (50.0)	64 (50.0)	122 (53.3)	72 (55.0)	23 (46.9)	27 (55.1)
	L5/S1	9 (50.0)	59 (46.1)	102 (44.5)	58 (44.3)	24 (49.0)	20 (40.8)
	L5/L6	0	5 (3.9)	5 (2.2)	1 (0.8)	2 (4.1)	2 (4.1)
職業	重労働	10 (55.6)	78 (60.9)	146 (63.8)	77 (58.8)	32 (65.3)	37 (75.5)
	軽労働	8 (44.4)	50 (39.1)	83 (36.2)	54 (41.2)	17 (34.7)	12 (24.5)

統合解析報告書 表 2_3.2-2 より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.5.5.3　有害事象

第I/II相試験及びプラセボ対照試験における有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1に示した。

プラセボ対照試験で認められた有害事象の発現率は、プラセボ群 77.3%（99/128 例）、コンドリアーゼ群 85.2%（195/229 例）、副作用の発現率は、プラセボ群 26.6%（34/128 例）、コンドリアーゼ群 53.3%（122/229 例）であり、有害事象及び副作用共にプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が高かった。

表 2.5.5.3-1. 有害事象及び副作用の要約

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）				プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）				
		コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群			
		合計 a) (N=18)	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)		合計 b) (N=229)	1.25 U (N=131)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)
有害事象		18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	99 (77.3)	195 (85.2)	112 (85.5)	41 (83.7)	42 (85.7)
副作用		13 (72.2)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	34 (26.6)	122 (53.3)	70 (53.4)	22 (44.9)	30 (61.2)
重篤な有害事象		2 (11.1)	2 (33.3)	0	0	8 (6.3)	7 (3.1)	5 (3.8)	2 (4.1)	0
重篤な副作用		1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
中止に至った有害事象		0	0	0	0	6 (4.7)	0	0	0	0
中止に至った副作用		0	0	0	0	0	0	0	0	0
重症度別有害事象	軽度	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	77 (60.2)	164 (71.6)	93 (71.0)	34 (69.4)	37 (75.5)
	中等度	3 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	54 (42.2)	97 (42.4)	65 (49.6)	16 (32.7)	16 (32.7)
	重度	0	0	0	0	7 (5.5)	16 (7.0)	9 (6.9)	5 (10.2)	2 (4.1)
重症度別副作用	軽度	13 (72.2)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	28 (21.9)	113 (49.3)	66 (50.4)	21 (42.9)	26 (53.1)
	中等度	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	10 (7.8)	22 (9.6)	13 (9.9)	2 (4.1)	7 (14.3)
	重度	0	0	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.8)	2 (4.1)	0

統合解析報告書 表2_5.1.1-1より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 Uの合計
b）1.25 U、2.5 U、5 Uの合計

2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で発現率が 2%以上であった有害事象の発現頻度を表 2.5.5.3.1-1に、副作用の発現頻度を表 2.5.5.3.1-2に示した。

コンドリアーゼ群において発現頻度の高かった有害事象（5%以上）は、背部痛、核磁気共鳴画像異常、脊椎 X 線異常、四肢痛、鼻咽頭炎及び注射部位疼痛であった。これらの有害事象のうち、核磁気共鳴画像異常は、プラセボ群 12.5%（16/128 例）、コンドリアーゼ群 27.1%（62/229 例）、脊椎 X 線異常はプラセボ群 7.8%（10/128 例）、コンドリアーゼ群 21.4%（49/229 例）であり、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が高かった。また、コンドリアーゼ群において発現頻度の高かった副作用（5%以上）は、背部痛、核磁気共鳴画像異常、脊椎 X 線異常であった。発現率は、背部痛はプラセボ群 4.7%（6/128 例）、コンドリアーゼ群 22.3%（51/229 例）、核磁気共鳴画像異常はプラセボ群 7.8%（10/128 例）、コンドリアーゼ群 24.0%（55/229 例）、脊椎 X 線異常はプラセボ群 2.3%（3/128 例）、コンドリアーゼ群 15.3%（35/229 例）であり、これらはすべてプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が高かったが、いずれも軽度又は中等度であった。

第 I/II 相試験においても同様の有害事象が認められ、背部痛が最も多かった。また、脊椎 X 線異常（腰椎の異常可動性を伴う椎体の後方開大）の有害事象が 10 U 群の 2 例に認められ、いずれも副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

表 2.5.5.3.1-1. コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた有害事象の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）				
	プラセボ群	コンドリアーゼ群			
		合計 a)	1.25 U	2.5 U	5 U
	(N=128)	(N=229)	(N=131)	(N=49)	(N=49)
いずれかの事象	99 (77.3)	195 (85.2)	112 (85.5)	41 (83.7)	42 (85.7)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	14 (10.9)	34 (14.8)	26 (19.8)	4 (8.2)	4 (8.2)
神経系障害					
感覚鈍麻	7 (5.5)	6 (2.6)	5 (3.8)	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害					
接触性皮膚炎	1 (0.8)	7 (3.1)	3 (2.3)	2 (4.1)	2 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	42 (32.8)	75 (32.8)	48 (36.6)	13 (26.5)	14 (28.6)
四肢痛	35 (27.3)	41 (17.9)	26 (19.8)	6 (12.2)	9 (18.4)
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位疼痛	10 (7.8)	20 (8.7)	15 (11.5)	4 (8.2)	1 (2.0)
発熱	7 (5.5)	5 (2.2)	3 (2.3)	2 (4.1)	0
臨床検査					
核磁気共鳴画像異常	16 (12.5)	62 (27.1)	38 (29.0)	11 (22.4)	13 (26.5)
脊椎X線異常	10 (7.8)	49 (21.4)	26 (19.8)	8 (16.3)	15 (30.6)
好中球数減少	8 (6.3)	10 (4.4)	5 (3.8)	2 (4.1)	3 (6.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	8 (3.5)	3 (2.3)	3 (6.1)	2 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (3.1)	1 (0.8)	2 (4.1)	4 (8.2)
血中トリグリセリド増加	5 (3.9)	7 (3.1)	4 (3.1)	1 (2.0)	2 (4.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.6)	5 (2.2)	2 (1.5)	2 (4.1)	1 (2.0)
白血球数減少	3 (2.3)	5 (2.2)	2 (1.5)	2 (4.1)	1 (2.0)

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.5.5.3.1-2. コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）				
	プラセボ群	コンドリアーゼ群			
		合計 a)	1.25 U	2.5 U	5 U
	(N=128)	(N=229)	(N=131)	(N=49)	(N=49)
いずれかの事象	34 (26.6)	122 (53.3)	70 (53.4)	22 (44.9)	30 (61.2)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	6 (4.7)	51 (22.3)	33 (25.2)	8 (16.3)	10 (20.4)
四肢痛	3 (2.3)	11 (4.8)	4 (3.1)	3 (6.1)	4 (8.2)
臨床検査					
核磁気共鳴画像異常	10 (7.8)	55 (24.0)	32 (24.4)	10 (20.4)	13 (26.5)
脊椎X線異常	3 (2.3)	35 (15.3)	23 (17.6)	4 (8.2)	8 (16.3)
好中球数減少	7 (5.5)	6 (2.6)	2 (1.5)	1 (2.0)	3 (6.1)

統合解析報告書 表 2_5.1.1-3 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

第I/II相試験及びプラセボ対照試験における重篤な有害事象の発現頻度を表 2.5.5.3.2-1に示した。

すべての試験において、死亡例は認められなかった。

プラセボ対照試験で認められた重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 6.3%（8/128 例）、コンドリアーゼ群 3.1%（7/229 例）であり、重篤な副作用はコンドリアーゼ群にのみ認められ、発現率は 0.4%（1/229 例）であった。コンドリアーゼ群の 1 例に認められた重篤な副作用は、背部痛であり、治験中止時点で未回復と判断されたが、その後実施した手術により回復した。コンドリアーゼ群で認められたその他の重篤な有害事象は、子宮平滑筋腫、腰髄神経根障害、椎間板突出（医師記載用語：腰椎椎間板ヘルニア）及び肝機能検査異常が 1.25 U 群にそれぞれ 1 例、自然気胸及び痔核が 2.5 U 群にそれぞれ 1 例であり、すべて回復が確認された。

第 I/II 相試験では、0.5 U 群の 2 例に重篤な有害事象が認められた。1 例は背部痛が発現し、1 例はそう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱が発現した。背部痛は、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断され、そう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱は治験薬との因果関係が「関連の可能性あり」と判断された。なお、すべての事象で回復が確認された。

表 2.5.5.3.2-1. 重篤な有害事象の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）				
	コンドリアーゼ群				プラセボ群	コンドリアーゼ群			
	合計 a) (N=18)	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	(N=128)	合計 b) (N=229)	1.25 U (N=131)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)
いずれかの事象	2 (11.1)	2 (33.3)	0	0	8 (6.3)	7 (3.1)	5 (3.8)	2 (4.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
痙攣	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0
自然気胸	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0
胃腸障害	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0
痔核	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (2.0)	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
水疱	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚熱感	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	5 (3.9)	2 (0.9)	2 (1.5)	0	0
背部痛	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-4 より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.5.5.3.3　　中止に至った有害事象及び重度の有害事象

プラセボ対照試験で認められた中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 4.7%（6/128 例）であり、コンドリアーゼ群には認められなかった。第 I/II 相試験において中止に至った有害事象は、認められなかった〔2.7.4.2.1.4 参照〕。

プラセボ対照試験で認められた重度の有害事象の発現率は、プラセボ群の 5.5%（7/128 例）、コンドリアーゼ群の 7.0%（16/229 例）であった。そのうち副作用は、コンドリアーゼ群の 3 例（1.3%）に認められ、リンパ節炎、中毒性皮疹、好中球数減少がそれぞれ 1 例であった。これらの副作用は、すべて回復が確認された。第 I/II 相試験において重度の有害事象は、認められなかった〔2.7.4.2.1.4 参照〕。

2.5.5.3.4　注目すべき有害事象

プラセボ対照試験において、腰椎椎間板ヘルニアの症状と関連がある下肢痛及び腰痛の有害事象発現率が高かったこと、また、化学的髄核融解術の薬剤として使用されていたキモパパインでは、対麻痺や重度の腰痛が認められたことから、下肢痛及び腰痛を注目すべき有害事象として本項にまとめた。なお、下肢痛を症状として呈した事象（抽出された基本語（PT）：四肢痛、椎間板突出、筋骨格痛、坐骨神経痛、腰髄神経根障害、梨状筋症候群、筋骨格痛）を下肢痛として、また、腰痛を症状として呈した事象（抽出された PT：背部痛、椎間板突出、腰髄神経根障害）を腰痛として集計した。また、第 I/II 相試験において、重篤な有害事象としてそう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱の発現が認められたこと及びコンドリアーゼは *Proteus vulgaris* 由来の異種タンパク質製剤であることから、アレルギー様症状（蕁麻疹、発疹、中毒性皮疹、薬疹、そう痒症）についても注目すべき有害事象とした。

更に、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関連する椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり及び軟骨終板と隣接する椎体の変化を注目すべき有害事象とした。なお、これらの事象は、投与前値と比較して椎間板高が 30%以上低下した場合、後方開大角度が 5°以上となった場合、椎体のすべりが 3 mm 以上となった場合、Modic の分類が Type 1～3 に変化した場合に有害事象として取り扱った。

プラセボ対照試験における注目すべき有害事象の発現頻度を表 2.5.5.3.4-1及び表 2.5.5.3.4-2に示した。

下肢痛に関して、有害事象の発現率は、プラセボ群 34.4%（44/128 例）、コンドリアーゼ群 19.7%（45/229 例）であり、副作用の発現率は、プラセボ群 3.1%（4/128 例）、コンドリアーゼ群 4.8%（11/229 例）であった。副作用の発現率は、プラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であり、重症度はすべて軽度又は中等度であった。

腰痛に関して、有害事象の発現率は、プラセボ群 36.7%（47/128 例）、コンドリアーゼ群 32.8%（75/229 例）であり、プラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。副作用の発現率は、プラセボ群 4.7%（6/128 例）、コンドリアーゼ群 22.3%（51/229 例）であり、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で高かった。コンドリアーゼ群で認められた腰痛の有害事象の発現率を重症度別に見ると、軽度が多く、軽度 22.7%（52/229 例）、中等度 10.0%（23/229 例）、重度 0.4%（1/229 例）であった。副作用では、重度が認められず、軽度 16.6%（38/229 例）、中等度 5.7%（13/229 例）であった。また、発現時期別では、有害事象の発現率は 1 日以内 18.3%（42/229 例）、2～7 日 5.7%（13/229 例）、8 日以降 9.2%（21/229 例）、副作用の発現率は 1 日以内 16.6%（38/229 例）、2～7 日 3.9%（9/229 例）、8 日以降 1.7%（4/229 例）であり、投与後早期に発現が認められた。

アレルギー様症状に関して、有害事象の発現率は、プラセボ群 0.8%（1/128 例）、コンドリアーゼ群 3.5%（8/229 例）、副作用の発現率はコンドリアーゼ群のみ 2.6%（6/229 例）であり、有害事象及び副作用共にプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で高かった。コンドリアーゼ群で認められたアレルギー様症状の有害事象を重症度別に見ると、軽度 0.9%（2 例：発疹）であり、中等度 2.6%（6 例：発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹）、重度 0.4%（1 例：中毒性皮疹）、副作用は、軽度 0.4%（1

例）、中等度 2.2%（5 例）、重度 0.4%（1 例）であった。また、発現時期別では、有害事象は 1 日以内 6 例、2～7 日 1 例、8 日以降 1 例、副作用は 1 日以内 5 例、2～7 日 1 例、8 日以降なしであり、投与後早期に発現が認められた。いずれも通常の皮膚科的処置により回復又は軽快した。

表 2.5.5.3.4-1. 注目すべき有害事象（下肢痛、腰痛、アレルギー様症状）の発現頻度

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）			
		有害事象		副作用	
		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 a) (N=229)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 a) (N=229)
下肢痛		44 (34.4)	45 (19.7)	4 (3.1)	11 (4.8)
重症度	軽度	25 (19.5)	29 (12.7)	3 (2.3)	8 (3.5)
	中等度	17 (13.3)	15 (6.6)	1 (0.8)	3 (1.3)
	重度	3 (2.3)	1 (0.4)	0	0
発現時期	投与後 1 日以内	11 (8.6)	10 (4.4)	1 (0.8)	4 (1.7)
	投与後 2～7 日	6 (4.7)	11 (4.8)	3 (2.3)	4 (1.7)
	投与後 8 日以降	28 (21.9)	24 (10.5)	0	3 (1.3)
腰痛		47 (36.7)	75 (32.8)	6 (4.7)	51 (22.3)
重症度	軽度	28 (21.9)	52 (22.7)	5 (3.9)	38 (16.6)
	中等度	16 (12.5)	23 (10.0)	1 (0.8)	13 (5.7)
	重度	4 (3.1)	1 (0.4)	0	0
発現時期	投与後 1 日以内	14 (10.9)	42 (18.3)	5 (3.9)	38 (16.6)
	投与後 2～7 日	2 (1.6)	13 (5.7)	0	9 (3.9)
	投与後 8 日以降	31 (24.2)	21 (9.2)	1 (0.8)	4 (1.7)
アレルギー様症状		1 (0.8)	8 (3.5)	0	6 (2.6)
重症度	軽度	1 (0.8)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
	中等度	0	6 (2.6)	0	5 (2.2)
	重度	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発現時期	投与後 1 日以内	0	6 (2.6)	0	5 (2.2)
	投与後 2～7 日	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	投与後 8 日以降	0	1 (0.4)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.4-1～表 2_5.1.4-6 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

椎間板高低下の有害事象の発現率は、プラセボ群 0.8%（1/128 例）、コンドリアーゼ群 15.7%（36/229 例）、副作用の発現率は、プラセボ群 0%、コンドリアーゼ群 14.4%（33/229 例）であり、有害事象及び副作用共にプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が高かった。

椎体の後方開大の有害事象の発現率は、プラセボ群 5.5%（7/128 例）、コンドリアーゼ群 8.7%（20/229 例）、副作用の発現率は、プラセボ群 1.6%（2/128 例）、コンドリアーゼ群 2.2%（5/229 例）であり、プラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。

椎体のすべりの有害事象の発現率は、プラセボ群 2.3%（3/128 例）、コンドリアーゼ群 0.9%（2/229 例）であり、プラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。副作用の発現率は、プラセボ群 0.8%（1/128 例）であり、コンドリアーゼ群では認められなかった。

軟骨終板と隣接する椎体の変化の有害事象の発現率は、プラセボ群 12.5%（16/128 例）、コンドリアーゼ群 26.6%（61/229 例）、副作用の発現率はプラセボ群 7.8%（10/128 例）、コンドリアーゼ群

23.6%（54/229 例）であり、有害事象及び副作用共にプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が高かった。

なお、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関連する有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

表 2.5.5.3.4-2. 注目すべき有害事象（椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり及び軟骨終板と隣接する椎体の変化）の発現頻度

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）			
		有害事象		副作用	
		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 a) (N=229)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 a) (N=229)
椎間板高低下		1 (0.8)	36 (15.7)	0	33 (14.4)
重症度	軽度	1 (0.8)	36 (15.7)	0	33 (14.4)
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
椎体の後方開大		7 (5.5)	20 (8.7)	2 (1.6)	5 (2.2)
重症度	軽度	7 (5.5)	20 (8.7)	2 (1.6)	5 (2.2)
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
椎体のすべり		3 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.8)	0
重症度	軽度	3 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.8)	0
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化		16 (12.5)	61 (26.6)	10 (7.8)	54 (23.6)
重症度	軽度	16 (12.5)	61 (26.6)	10 (7.8)	54 (23.6)
	中等度	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.4-7～表 2_5.1.4-14 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.5.5.3.5　投与手技に伴う有害事象

プラセボ対照試験において、投与手技に伴う有害事象と考えられる事象として、腰髄神経根障害、痙攣、失神寸前の状態（血管迷走神経性反応）、迷走神経障害、過換気、椎間板突出、注射部位疼痛及び血圧上昇が認められた。これらの有害事象は、投与時の痛みに対する不安や治験薬投与に伴う椎間板内圧の上昇に伴い発現したと考えられた。腰髄神経根障害、注射部位疼痛及び血圧上昇の発現率は、プラセボ群及びコンドリアーゼ群でそれぞれ 0.8%（1/128 例）及び 0.4%（1/229 例）、5.5%（7/128 例）及び 7.9%（18/229 例）、0.8%（1/128 例）及び 0.4%（1/229 例）であり、プラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。痙攣、失神寸前の状態、迷走神経障害、過換気及び椎間板突出は、プラセボ群のみで認められ、その発現率はそれぞれ 0.8%（1/128 例）、1.6%（2/128 例）、0.8%（1/128 例）、0.8%（1/128 例）、0.8%（1/128 例）であった。また、第 II/III 相試験の 1 例において、投与時の椎間板穿刺による疼痛に伴い失神寸前の状態が発現したため投与を中止した。

2.5.5.4　臨床検査

プラセボ対照試験において、臨床検査値の異常変動と判断された有害事象及び異常値の発現頻度は、いずれの検査項目においてもプラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。また、投与後の臨床検査値の平均値に著しい変化は認められなかった〔2.7.4.3 参照〕。

2.5.5.5　バイタルサイン

プラセボ対照試験において、体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常変動と判断された有害事象及び異常値の発現頻度は、すべてプラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。また、投与後の体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の平均値に著しい変化は認められなかった〔2.7.4.4.1 参照〕。

2.5.5.6　抗体検査

投与後に抗コンドリアーゼ IgE が上昇した症例は、第 I/II 相試験、第 II/III 相試験、第 III 相試験のいずれの試験においても認められなかった。

コンドリアーゼ特異的な抗コンドリアーゼ IgG が上昇した症例は、第 II/III 相試験では 2.5 U 群の 1 例（2.0%）、5 U 群の 1 例（2.0%）、第 III 相試験ではプラセボ群の 1 例（1.2%）、1.25 U 群の 1 例（1.2%）であった。なお、この 4 例において、抗体上昇と関連が疑われるアレルギー様症状などの有害事象の発現は認められなかった〔2.7.4.4.2 参照〕。

2.5.5.7　椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

プラセボ対照試験において、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性を評価するため、椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり及び軟骨終板と隣接する椎体の変化を検討した。また、第II/III相試験を基に、投与後 52 週までの画像変化の有無と下肢痛及び腰痛の臨床症状との関係を検討した。なお、椎間板高の 30%以上の低下、椎体の後方開大角度 5° 以上、椎体のすべり 3 mm以上を脊椎X線異常の有害事象とし、軟骨終板と隣接する椎体の変化ありを核磁気共鳴画像異常の有害事象として2.5.5.3に記載した。

2.5.5.7.1　椎間板高

プラセボ対照試験における椎間板高の低下を表 2.5.5.7.1-1に示した。

プラセボ対照試験における椎間板高の低下は、プラセボ群に比べコンドリアーゼ群で大きく、コンドリアーゼ群は投与後 6 週に大きく低下した。投与後 6 週及び 13 週の椎間板高の変化率は、プラセボ群－3.6%及び－4.9%、コンドリアーゼ群－13.8%及び－16.2%であった。なお、52 週までの椎間板高の推移では、プラセボ群及びコンドリアーゼ群共に、投与後 13 週以降も緩やかに低下した。

また、プラセボ対照試験において、投与後 13 週に椎間板高が 30%以上低下した症例はプラセボ群には認められず、コンドリアーゼ群の 8.5%（18/211 例）に認められた。投与後 52 週までのいずれかの時点で椎間板高が 30%以上低下した症例はプラセボ群には認められず、コンドリアーゼ群 16.2%（37/229 例）に認られた。なお、椎間板高の 30%以上の低下と下肢痛及び腰痛との関連は認められなかった。

表 2.5.5.7.1-1. 椎間板高の低下

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 [a] (N=229)
投与後 6 週	N	124	226
	変化率（%）	-3.6 ± 4.6	-13.8 ± 9.1
	30%以上	0	10 (4.4)
投与後 13 週	N	112	211
	変化率（%）	-4.9 ± 5.5	-16.2 ± 9.2
	30%以上	0	18 (8.5)
投与後 52 週	N	89	177
	変化率（%）	-8.1 ± 7.1	-17.6 ± 9.9
	30%以上	0	24 (13.6)
いずれかの時点 [b]	N	127	229
	30%以上	0	37 (16.2)

統合解析報告書 表 2_5.3.2-1 より引用
平均値±標準偏差、例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）ベースラインは含まない

2.5.5.7.2　　椎体の後方開大角度

プラセボ対照試験における椎体の後方開大角度を表 2.5.5.7.2-1に示した。

プラセボ対照試験における投与後 52 週までの椎体の後方開大角度については、プラセボ群及びコンドリアーゼ群共に、大きな変化は認められなかった。

また、プラセボ対照試験において、投与後に椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の割合は、投与後 13 週においてはプラセボ群 1.8%（2/112 例）に対して、コンドリアーゼ群 6.2%（13/211 例）であった。投与後 52 週までのいずれかの時点で椎体の後方開大角度 5° 以上となった症例の割合は、プラセボ群では 7.1%（9/127 例）、コンドリアーゼ群では 11.8%（27/229 例）であった。なお、椎体の後方開大角度 5° 以上と下肢痛及び腰痛との関連は認められなかった。

表 2.5.5.7.2-1. 椎体の後方開大角度

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 [a] (N=229)
ベースライン	N 椎体の後方開大角度（°） 5°以上	128 5.121 ± 5.722 6 (4.7)	229 3.591 ± 5.507 17 (7.4)
投与後 6 週	N 椎体の後方開大角度（°） 5°以上	124 5.095 ± 5.668 4 (3.2)	226 2.755 ± 4.822 15 (6.6)
投与後 13 週	N 椎体の後方開大角度（°） 5°以上	112 5.028 ± 5.768 2 (1.8)	211 2.580 ± 4.871 13 (6.2)
投与後 52 週	N 椎体の後方開大角度（°） 5°以上	89 5.182 ± 5.961 6 (6.7)	177 3.237 ± 5.117 12 (6.8)
いずれかの時点 [b]	N 5°以上	127 9 (7.1)	229 27 (11.8)

統合解析報告書 表 2_5.3.3-1 より引用
平均値±標準偏差、例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）ベースラインは含まない

2.5.5.7.3　　椎体のすべり

プラセボ対照試験における椎体のすべりを表 2.5.5.7.3-1に示した。

プラセボ対照試験における投与後 52 週までの椎体のすべりについては、プラセボ群及びコンドリアーゼ群共に、大きな変化は認められなかった。

また、プラセボ対照試験において、椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の割合は、投与後 13 週においてはプラセボ群 2.7%（3/112 例）に対して、コンドリアーゼ群 0.5%（1/210 例）であった。投与後 52 週までのいずれかの時点で椎体のすべりが 3 mm 以上となった症例の割合は、プラセボ群では 3.9%（5/127 例）、コンドリアーゼ群では 2.2%（5/229 例）であった。なお、椎体のすべりが 3 mm 以上と下肢痛及び腰痛との関連は認められなかった。

表 2.5.5.7.3-1. 椎体のすべり

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 [a] (N=229)
ベースライン	N 椎体のすべり（mm） 3 mm 以上	128 0.684 ± 0.624 0	229 0.930 ± 0.693 1 (0.4)
投与後 6 週	N 椎体のすべり（mm） 3 mm 以上	124 0.762 ± 0.627 1 (0.8)	226 0.771 ± 0.672 1 (0.4)
投与後 13 週	N 椎体のすべり（mm） 3 mm 以上	112 0.788 ± 0.700 3 (2.7)	210 0.728 ± 0.646 1 (0.5)
投与後 52 週	N 椎体のすべり（mm） 3 mm 以上	89 0.727 ± 0.695 0	177 0.742 ± 0.635 0
いずれかの時点 [b]	N 3 mm 以上	127 5 (3.9)	229 5 (2.2)

統合解析報告書 表 2_5.3.4-1 より引用
平均値±標準偏差、例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）ベースラインは含まない

2.5.5.7.4　　軟骨終板と隣接する椎体の変化

プラセボ対照試験における軟骨終板と隣接する椎体の変化を表 2.5.5.7.4-1に示した。

プラセボ対照試験における投与後 13 週までの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類）は、プラセボ群に比べコンドリアーゼ群で変化ありの症例の割合が高かった。コンドリアーゼ群では、投与後 6 週に大きく割合が増加した。投与後 6 週及び 13 週の変化ありの症例の割合は、プラセボ群 1.6%（2/124 例）及び 3.6%（4/112 例）、コンドリアーゼ群 18.6%（42/226 例）及び 21.8%（46/211 例）であった。また、投与後 13 週以降はプラセボ群及びコンドリアーゼ群共に変化が認められた症例の割合が増加した。投与後 52 週までのいずれかの時点で変化が認められた症例の割合は、プラセボ群 12.6%（16/127 例）、コンドリアーゼ群 29.7%（68/229 例）であった。

なお、軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛及び腰痛との関連は認められなかった。

表 2.5.5.7.4-1. 軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 a) (N=229)
投与後 6 週	N 変化あり	124 2 (1.6)	226 42 (18.6)
投与後 13 週	N 変化あり	112 4 (3.6)	211 46 (21.8)
投与後 52 週	N 変化あり	89 15 (16.9)	177 53 (29.9)
いずれかの時点 b)	N 変化あり	127 16 (12.6)	229 68 (29.7)

統合解析報告書 表 2_5.3.5-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）ベースラインは含まない

2.5.5.8　部分集団における安全性

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群における年齢別の有害事象を表 2.5.5.8-1に、年齢別の椎間板高の変化率を表 2.5.5.8-2に示した。

プラセボ対照試験において、年齢、性別、BMI、ヘルニア高位、職業の背景別及び軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類）、椎間板の変性（Pfirrmann 分類）のベースライン値別に有害事象及び副作用の発現頻度を検討した。また、背景因子の椎間板及び椎間板周辺組織の安定性への影響を検討した。

背景別の検討に関して、コンドリアーゼ群の年齢別の有害事象発現率は、20～29 歳、30～49 歳及び 50 歳以上はそれぞれ 90.2%（37/41 例）、84.1%（122/145 例）、83.7%（36/43 例）であった。なお、20～29 歳で発現率が高かった注目すべき有害事象は、腰痛、椎間板高低下、椎体の後方開大であり、年齢別の有害事象発現率は、腰痛はそれぞれ 41.5%、32.4%、25.6%、椎間板高低下はそれぞれ 26.8%、13.8%、11.6%、椎体の後方開大はそれぞれ 19.5%、8.3%、0%であった。また、コンドリアーゼ群における年齢別の副作用の発現率は、それぞれ 70.7%（29/41 例）、51.0%（74/145 例）、44.2%（19/43 例）であり、腰痛及び椎間板高低下に年齢による差が認められた。なお、腰痛はそれぞれ 29.3%、20.7%、20.9%、椎間板高低下はそれぞれ 26.8%、12.4%、9.3%であった。背景因子の椎間板及び椎間板周辺組織の安定性への影響の検討では、投与後 13 週及び 52 週の椎間板高の変化率の平均値は、20～29 歳－20.3%及び－20.6%、30～49 歳－16.1%及び－17.7%、50 歳以上－13.0%及び－15.4%であった。

その他、性別、BMI、ヘルニア高位、職業、軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類）、椎間板の変性（Pfirrmann 分類）のベースライン値別では、有害事象及び副作用の発現率に特徴的な差は認められなかった。

表 2.5.5.8-1. コンドリアーゼ群における年齢別の有害事象

	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）					
	コンドリアーゼ群 a)					
	有害事象			副作用		
	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの事象	37 (90.2)	122 (84.1)	36 (83.7)	29 (70.7)	74 (51.0)	19 (44.2)
注目すべき有害事象						
下肢痛	6 (14.6)	33 (22.8)	6 (14.0)	0	10 (6.9)	1 (2.3)
腰痛	17 (41.5)	47 (32.4)	11 (25.6)	12 (29.3)	30 (20.7)	9 (20.9)
アレルギー様症状	1 (2.4)	3 (2.1)	4 (9.3)	1 (2.4)	2 (1.4)	3 (7.0)
椎間板高低下	11 (26.8)	20 (13.8)	5 (11.6)	11 (26.8)	18 (12.4)	4 (9.3)
椎体の後方開大	8 (19.5)	12 (8.3)	0	3 (7.3)	2 (1.4)	0
椎体のすべり	1 (2.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	6 (14.6)	46 (31.7)	9 (20.9)	6 (14.6)	41 (28.3)	7 (16.3)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-1、表 2_5.1.3-2、表 2_5.1.4-1～表 2_5.1.4-14 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.5.5.8-2. コンドリアーゼ群における年齢別の椎間板高の変化率

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		コンドリアーゼ群 a)		
		20～29 歳	30～49 歳	50 歳以上
投与後 6 週	N	40	143	43
	変化率（%）	-17.0 ± 8.9	-13.9 ± 8.9	-10.7 ± 9.1
投与後 13 週	N	36	134	41
	変化率（%）	-20.3 ± 8.9	-16.1 ± 9.1	-13.0 ± 8.8
投与後 52 週	N	26	114	37
	変化率（%）	-20.6 ± 9.0	-17.7 ± 10.1	-15.4 ± 9.4

統合解析報告書 表 2_5.3.2-1 より引用
平均値±標準偏差
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.5.5.9　安全性に関する概括評価のまとめ

プラセボ対照試験及び第 I/II 相試験の結果から、コンドリアーゼの腰椎椎間板内投与の安全性について、以下のことが示された。

- プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で認められた有害事象の発現率は、85.2%、副作用の発現率は 53.3%であり、プラセボ群のそれぞれ 77.3%、26.6%に比べて高かった。
- すべての試験において、死亡例は認められなかった。プラセボ対照試験で認められた重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 6.3%、コンドリアーゼ群 3.1%であった。重篤な副作用は、第 I/II 相試験で 0.5 U 群の 1 例に認められたそう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱、第 III 相試験で 1.25 U 群の 1 例に認められた背部痛であった。
- プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群において、腰痛の副作用が 22.3%に認められた。重症度は、すべて軽度又は中等度であり、大半は投与後 1 日以内に発現した。

- プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群において、アレルギー様症状の副作用が 2.6%（6 例）に認められ、そのうち 1 例は症状が広範囲に認められたことから重度と判断された。
- プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群において、椎間板高低下の副作用が 14.4%に、椎体の後方開大の副作用が 2.2%に、軟骨終板と隣接する椎体の変化の副作用が 23.6%に認められた。
- すべての試験において、投与後に抗コンドリアーゼ IgE が上昇した症例は認められず、プラセボ対照試験において 4 例にコンドリアーゼ特異的な抗コンドリアーゼ IgG 上昇が確認されたが、有害事象との関連は認められなかった。
- 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関して、プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群において、椎間板高の低下及び軟骨終板と隣接する椎体の変化が高頻度に認められ、投与後 6 週までの変化が大きかった。なお、画像所見の変化と下肢痛及び腰痛などの臨床症状との関連は認められなかった。
- 第 I/II 相試験の 10 U 群において、脊椎 X 線異常（腰椎の異常可動性を伴う椎体の後方開大）の副作用が認められた。これらの事象は軽度であった。
- プラセボ対照試験における部分集団の検討において、20～29 歳で腰痛、椎間板高低下の副作用の発現率が高かった。

以上の結果より、有害事象は、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で高頻度に認められたが、臨床的に大きな問題となる有害事象は認められず、腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼ 1.25 U の椎間板内単回投与の忍容性に問題はないと考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法が原則であるが、保存療法が無効な症例に対しては現状では手術療法以外に治療選択肢がない。そのため、保存療法と手術療法の中間に位置する治療法として化学的髄核融解術に対する高い医療ニーズが存在する。

以上の状況を踏まえ、化学的髄核融解術に用いる薬剤として、コンドリアーゼの椎間板内単回投与におけるベネフィット及びリスクを以下にまとめ、2.5.6.4にコンドリアーゼの臨床上の位置付けを示した。

2.5.6.1　ベネフィット

コンドリアーゼ 1.25 U のプラセボに対する優越性を検証する目的で、6 週間以上の適切な保存療法においても改善が見られない坐骨神経痛（下肢痛）を有する contained type の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に試験を実施した。第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）の結果から、腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼ 1.25 U の椎間板内投与の期待されるベネフィットは以下のとおりである。

2.5.6.1.1　優れた下肢痛改善効果を示した

コンドリアーゼ 1.25 U群は、主要評価項目である投与後 13 週の最悪時下肢痛（VAS）のベースラインからの変化量において、プラセボ群に比べて有意な差を示した。第III相試験において、1.25 U群の投与後 13 週の最悪時下肢痛の変化量は、－49.5 mmであり、ヘルニア摘出術と同程度の成績と考えられた [27] ~ [31] 。また、臨床上意義のある変化 [32] と考えられる投与後 13 週の最悪時下肢痛がベースラインから 50%以上改善した症例の割合（奏効率）は、プラセボ群に比べて有意に高く 72.0%であった。

各時点における変化量は、投与後 1 週から 13 週までのすべての時点でプラセボ群に比べて大きく、下肢痛改善効果は早期より認められた。また、改善効果は 1 年後まで持続した。

なお、ヘルニアタイプ間では投与後 13 週の最悪時下肢痛のベースラインからの変化量に差が認められ、後縦靭帯下脱出型において効果が大きかった。

以上の結果から、コンドリアーゼ 1.25 U 投与の優れた下肢痛改善効果が示された。

2.5.6.1.2　機能障害及びQOLの改善効果を示した

腰椎椎間板ヘルニアでは、主訴である下肢痛に加えて、患者の多くが SLR テスト陽性の兆候、筋力低下、知覚鈍麻、深部腱反射減弱などの神経学的脱落症状及び腰痛を合併している。これらの症状が、患者の日常生活や社会生活における活動の低下、あるいは QOL の低下を引き起こしていると考えられる。

第 III 相試験において、副次評価項目として、神経学的所見、腰痛、ODI による身体的な機能障害及び SF-36 を用いた QOL について検討を行った。その結果、SLR テストの評価では、コンドリアーゼ 1.25 U 群は、プラセボ群に比べて有意な SLR テストの改善を示した。また、ODI の評価では、コンドリアーゼ 1.25 U 群はプラセボ群に比べて有意な機能障害の改善を示した。更に、SF-36 の評価では、身体機能、体の痛み、社会生活機能の改善により、身体的側面のサマリースコアである PCS が有意に改善した。

以上の結果から、コンドリアーゼ 1.25 U 投与の腰椎椎間板ヘルニアの症状に伴う身体的な機能障害及び QOL の改善が示された。

2.5.6.1.3　ヘルニア体積の縮小作用を示した

腰椎椎間板ヘルニアの症状は、腰椎椎間板組織が神経根を圧迫することで生じる。コンドリアーゼ投与によるヘルニアの体積の縮小は、コンドリアーゼが椎間板内の髄核を融解し、椎間板内圧が低下することで、ヘルニアの内圧も低下してヘルニアが縮小するものと考えられる。

第 III 相試験での投与後 13 週におけるヘルニアの体積のベースラインからの変化量において、コンドリアーゼ 1.25 U 群はプラセボ群に比べて有意な縮小作用を示した。

以上の結果から、コンドリアーゼ投与による腰椎椎間板ヘルニア症状の改善の機序の一つとして、ヘルニアの縮小効果が考えられた。

2.5.6.1.4　ヘルニア摘出術に比べ手技が簡便で低侵襲である

保存療法が無効な症例に対しては、現状では手術療法以外の治療選択肢がない。手術療法としてヘルニア摘出術が広く行われているが、その手技及び侵襲性について、コンドリアーゼとの比較を以下にまとめた。

ヘルニア摘出術の場合、広く行われているLove法やMED法ではそれぞれ約 60 分及び約 80 分の手術時間を要する [(14)]。一方、コンドリアーゼの投与手技は、X線透視下での椎間板内投与であり、注射針の穿刺と薬剤の注入に要する時間は通常数分である。そのため、コンドリアーゼ投与では患者にとっては身体的及び精神的な負担が少なく、医療機関にとっては手術設備や機器及び人員の占有時間を短縮することができる。

ヘルニア摘出術は、皮膚切開や筋肉剥離、骨切除などの侵襲を伴うため全身麻酔が必要であるが、コンドリアーゼ投与は侵襲性が低く全身麻酔は不要である。そのため、コンドリアーゼ投与では全身麻酔に必要な多くの準備が不要となり、また、合併症などにより全身麻酔ができない患者にも適応可能である。

ヘルニア摘出術では、頻度は高くないものの、硬膜損傷による髄液漏及びこれに引き続き生じる髄膜炎、術中操作や術後の血腫形成による神経麻痺、手術部位感染などの重篤な合併症が発生するリスクがある。コンドリアーゼ投与は、椎間板を穿刺するのみであり、手技に伴う重篤な合併症の発生リスクは極めて低いと考えられる。

日帰り手術も可能な低侵襲手術が一部で実施されているものの、現在広く行われている Love 法、MED 法などのヘルニア摘出術では、安静、歩行訓練、抜糸といった処置などの術後管理で 1～2 週間の入院を要する。コンドリアーゼ投与では、第 III 相試験において、入院期間（投与後 1 日）の延長を必要とする有害事象は認められなかった。また、入院期間中に問題となる有害事象の発現が認められなかったことから、外来治療も可能と考えられる。したがって、コンドリアーゼ投与は、患者の労働機会損失を軽減できると考えられる。

ヘルニア摘出術時の後縦靭帯や線維輪の切開は、術後再発のリスクとなることが報告されている [(18)] [(19)]。コンドリアーゼ投与では線維輪が温存されるため、術後再発率の低下が期待できる。

以上のことから、コンドリアーゼの投与は、手技の簡便性及び侵襲性の低さから、ヘルニア摘出術に比べて患者の負担を低減させると考えられる。

2.5.6.2 リスク

コンドリアーゼ投与における安全性を検討するため、第 I/II 相試験（SKK6603J01）、第 II/III 相試験及び第 III 相試験を実施した。非臨床試験及び国内で実施した臨床 3 試験の結果から、腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼの椎間板内投与によるリスクは以下のとおりである。

2.5.6.2.1 過敏症の発現リスクがある

プラセボ対照試験において認められた過敏症の副作用は、いずれも皮膚に関連するものであり、その発現率は 2.6%（6/229 例）であった。そのうち 1 例（0.4%）は、症状が広範囲に認められたことから重度と判断された。

これまでショック、アナフィラキシーは認められておらず、また、コンドリアーゼ投与後に抗コンドリアーゼ IgE は検出されていない。コンドリアーゼ特異的な抗コンドリアーゼ IgG は、4 例において認められたが、抗体上昇と関連が疑われるアレルギー様症状などの有害事象の発現は認められなかった。しかし、ショック、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症を引き起こす可能性は、否定できない。そのため、コンドリアーゼ投与に際してはショック、アナフィラキシーの発現に十分な注意を払うことが重要である。

以上を踏まえ、ショック、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症の発現を重要な潜在的リスクと考え、添付文書（案）の禁忌の項に、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」、慎重投与の項に、「アレルギー素因のある患者［過敏症の発現が増すおそれがある］」と記載し、重要な基本的注意の項に、「本剤の投与に際しては、ショック、アナフィラキシー等の発現のおそれがあるので、救急処置のとれる準備をしておくこと。投与終了後も十分な観察を行い、症状が発現した場合には直ちに適切な処置を行うこと。」「本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。」と記載した。また、副作用の項に、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、その他の副作用として発疹、蕁麻疹、薬疹、中毒性皮疹、そう痒症を記載した。

2.5.6.2.2 コンドリアーゼ再投与の安全性は確立されていない

コンドリアーゼは、異種タンパク質製剤であり、再投与を行った場合は過敏症の発現リスクが高まることが予想される。また、これまでヒトでの再投与の経験はなく、再投与の安全性は確立されていない。そのため、再投与に対する注意喚起が必要と考え、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「本剤は異種タンパクであり、再投与によりアナフィラキシー等の副作用が発現する可能性が高くなるため、本剤の投与前に十分な問診を行い、本剤の投与経験がない患者にのみ投与を行うこと。」と記載した。

2.5.6.2.3　腰痛が高頻度に認められる

背部痛は、最も高頻度に認められた副作用であった。その大半は腰痛であり、その他症状として腰痛を呈した事象（抽出された PT：椎間板突出、腰髄神経根障害）を含めて集計した結果、プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）のコンドリアーゼ群における腰痛の副作用の発現率は 22.3%であった。大半は、投与後 1 日以内に発現した。重症度は、すべて軽度あるいは中等度であり、臨床的に問題となる腰痛の副作用は認められていない。

これら投与後 1 日以内に発現した腰痛は、コンドリアーゼ投与後、髄核融解に伴う脊椎の構築学的・力学的変化が生じたために発現した可能性が考えられる。

以上を踏まえ、添付文書（案）の副作用の項に、その他の副作用として腰痛を記載した。

2.5.6.2.4　椎間板及び隣接組織の画像異常（変性）が認められる

椎間板は、加齢性変化により髄核中の水分量とプロテオグリカンを構成するGAGが減少し、軟骨組織から変性した線維組織へと変化する。この椎間板の加齢性変化は椎間板変性と呼ばれ、20 歳代から認められる [33] [34]。

コンドリアーゼは、GAG 分解酵素であり、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作用がある。コンドリアーゼは、この作用により、腰椎椎間板ヘルニアに対する優れた有効性を発揮するが、一方で椎間板の変性促進による安全性への影響を考慮する必要がある。

椎間板の変性疾患の診断に関して、FDAのガイダンス [35] では、画像により椎間板高の低下、椎体の後方開大角度及び椎体のすべりなどを評価することが推奨されている。プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）では、これらを安全性評価項目に設定して検討した。その結果、コンドリアーゼ群において椎間板高の低下（椎間板高の 30%以上の低下）、椎体の後方開大（5° 以上の椎間後方開大）、椎体のすべり（椎体のすべり 3 mm以上）及び軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic分類の椎体輝度変化）の副作用の発現率は、それぞれ 14.4%、2.2%、0%、23.6%であった。椎間板高低下及びModic分類の変化の副作用の発現率はプラセボ群に比べて高かった。更に、第I/II相試験では、コンドリアーゼ 10 Uの高用量を投与した 6 例のうち 2 例で、腰椎の異常可動性を伴う椎体の後方開大が認められた。

椎間板の変性は、ヘルニア摘出術においても認められ、椎間板高の過度の低下が遺残腰痛や予後に影響するという報告 [36] [37] や、Modic分類の変化が腰痛に関連するという報告がある [38] [39] [40]。プラセボ対照試験でのコンドリアーゼ群における投与後 52 週の椎間板高の変化率は－17.6%、Modic分類の変化の発現率は 29.9%であり、ヘルニア摘出術と同程度であった [30] [41]。なお、椎間板及び椎間板周辺組織の画像異常と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現との関連性を検討した結果、明確な関連性は認められなかった。

以上の結果から、コンドリアーゼ投与により認められた椎間板の変性は、臨床上問題になるものではないと考えられた。なお、30%以上の椎間板高の低下が遺残腰痛と関連する可能性があるとの報告

[37] から 30%以上の椎間板高低下を有害事象と定義し検討した結果、椎間板高低下が認められた症例の割合は、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で高かったが、腰痛との関連性は認められず、遺残腰痛の原因となる可能性は低いと考えられた。しかし、10 Uの高用量において腰椎の異常可動性が認められたこと、プラセボ対照試験において 5° 以上の椎間後方開大が認められていることから、1.25 Uの投与においても異常可動性が認められ、腰椎の不安定性に至ることによって臨床症状が発現する可能性は否定できない。また、腰椎の不安定性が疑われる患者に対しては使用経験がないため、投与の妥当性の判断を含め、慎重に適応を検討する必要がある。

以上を踏まえ、コンドリアーゼ投与による腰椎不安定性の発現を重要な特定されたリスクと考え、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患を合併する患者、骨粗鬆症、関節リウマチ等の合併により椎体に症状が認められる患者の場合は、本剤投与により腰椎不安定性（腰椎側面 X 線画像の前屈位における 5° 以上の椎間後方開大又は前後屈 X 線画像で 3 mm 以上の椎体のすべりが対象とする高位に認められる等）が強く認められるおそれがある。これらの患者において、合併症が原因で症状が認められる場合は、本剤の有効性が得られない可能性があるため、本剤のリスクを考慮し、症状の原因を精査した上で、本剤による治療を優先すべきか慎重に判断すること。投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。」と記載した。また、添付文書（案）の慎重投与の項に、「腰椎不安定性が疑われる患者［腰椎の不安定性が増すおそれがある。］」、重要な基本的注意の項に、「本剤投与により椎間板が変性し、生体力学的バランスの異常をきたし腰椎不安定性が発現するおそれがある。本剤投与後は、腰椎不安定性に伴う症状の発現の有無を十分に観察するとともに、腰椎が安定化するまでの期間は、過度な運動や腰に過度の負担がかかる動作（重量物を持ち上げる等）を避け、コルセット等の装具療法の併用を検討すること。」「本剤投与後にアナフィラキシーや腰椎不安定性が発現する可能性があること、並びにその徴候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。」と記載した。さらに、副作用の項に、その他の副作用として Modic 分類の椎体輝度変化、椎間板高の 30%以上の低下及び 5° 以上の椎間後方開大を記載した。

2.5.6.2.5　成長期の患者に対する安全性は確立されていない

臨床試験においては対象年齢を 20 歳以上とした。プラセボ対照試験の背景因子別の検討において、コンドリアーゼ群における腰痛及び椎間板高低下の副作用の発現率は、30 歳以上に比べて 20～29 歳で高かった。椎間板組織については、前述のとおり 20 歳代から髄核中の水分量とGAGが減少し、軟骨成分から変性した線維組織へ変化する [33] [34]。そのため、本剤の作用機序を考慮すると、髄核中の水分量が多い成長期の患者の椎間板にコンドリアーゼを投与した場合、腰痛及び椎間板高低下の発現リスクが 20 歳以上に比べて高まる可能性がある。これまで 20 歳未満の患者に対する投与の経験はなく、安全性は確立されていない。

また、非臨床試験において、カニクイザルにコンドリアーゼを 0.25～10 U/disc（臨床投与量の 1～494 倍）で単回椎間板内投与した結果、投与後 26 週に軟骨終板及び成長板の骨化並びに軟骨終板の菲薄化がみられ、いずれも回復性は確認されていない。

以上を踏まえ、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「20 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。また、成長期の患者では、成長板が閉鎖していないため、本剤投与による成長板の限局性欠損により、腰椎不安定性を誘発するおそれ、本剤投与による軟骨層の骨化により、軟骨細胞の増殖が抑制され、椎体の伸長が阻害されるおそれがあるため、投与の可否を慎重に判断するとともに、投与を行った場合には、患者の状態を慎重に観察すること。」と記載した。

2.5.6.2.6　投与手技に伴う有害事象が認められる

国内 3 試験において、治験担当医師により投与手技に伴う有害事象と判断された血管迷走神経性反応、痙攣、腰髄神経根障害（下肢痛、腰痛）、注射部位疼痛が認められた。これらの事象は、投与時の痛みに対する不安などが原因と考えられた。また、ヘルニア特有の有害事象として、腰椎椎間板ヘルニアの症状の悪化（下肢痛、腰痛）が認められた。これは、コンドリアーゼ 1.0 mL を椎間板内投与したことによる椎間板内圧の一時的な上昇が影響した可能性が考えられるため、注意喚起が必要である。

また、投与手技の熟達度が腰髄神経根障害などの有害事象の発現率に影響する可能性が考えられることから、添付文書（案）の重要な基本的注意の項に「本剤の投与は、腰椎椎間板ヘルニアの診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。また、椎間板穿刺に熟達した医師が投与すること。」と記載した。

2.5.6.2.7　妊娠時の投与

非臨床試験においては、ラットにおける交配から受精、着床、出産、授乳及び出生後の発育にわたる生殖発生の各過程について、更にはラット及びウサギにおける胎児の器官形成について、コンドリアーゼ投与の影響は認められていない。しかし、これまでの臨床試験で妊婦・産婦・授乳婦への投与の経験はなく、また、臨床においてはコンドリアーゼの投与はX線透視下で行われることから、X線照射の胎児への影響が懸念される。

以上を踏まえ、添付文書（案）の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤投与の際にはX線照射を伴う。］」「授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。」と記載した。

2.5.6.3　まとめ

コンドリアーゼは、一定期間の保存療法が無効な contained type の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした臨床試験において、後縦靭帯下脱出型でヘルニア摘出術と同程度の優れた下肢痛改善効果を示し、身体的な機能障害及び QOL の改善を示した。また、ヘルニア摘出術に比べ手技が簡便かつ低侵

襲であることから、患者の身体的及び精神的負担の軽減だけでなく、労働機会損失の解消などの患者負担の軽減に貢献できるものと考えられた。

これまでに実施した臨床試験において、過敏症、腰痛、椎間板高の低下及び Modic 分類の変化等の発現が認められたが、臨床的に大きな問題となる事象は認められず、忍容性に問題はないと考えられた。また、重篤な過敏症の発現、腰椎不安定性が疑われる患者及び成長期の患者への投与のリスクについては添付文書（案）にて適切に注意喚起することにより最小化することが可能と考える。

2.5.6.4 本剤の臨床上の位置付け

腰椎椎間板ヘルニアの治療は、保存療法が原則であるが、一定期間の保存療法で改善が得られない患者は、保存療法の更なる継続又は手術療法を選択する以外に治療選択肢がない。コンドリアーゼ 1.25 U の椎間板内投与による化学的髄核融解術は、後縦靭帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニアに対し保存療法と手術療法の中間に位置する新たな治療選択肢になるものと考える。

2.5.7 参考文献

(1) McCulloch JA, Transfeldt EE 著, 鈴木 信治 監訳. Macnab 腰痛. 原著第 3 版. 東京: 医歯薬出版株式会社; 1999:190-206, 470-485.

(2) Wong DA, Transfeldt E. Macnab's Backache. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:77-83, 254-262.

(3) 永田 見生 編. 整形外科看護 腰痛 Q&A 腰椎椎間板ヘルニア・腰部脊柱管狭窄症. 大阪: 株式会社メディカ出版; 2001:8-13.

(4) McCulloch JA. Focus issue on lumbar disc herniation: macro-and microdiscectomy. Spine. 1996;21:45S-56S.

(5) 日本整形外科学会, 日本脊椎脊髄病学会 監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会 編集. 腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン 改訂第 2 版. 東京: 株式会社南江堂; 2011.

(6) 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集, 馬場 久敏, 井樋 栄二, 吉川 秀樹, 津村 弘, 編集. 標準整形外科学 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014;566-572.

(7) 土屋 弘行, 紺野 眞一, 田中 康仁, 田中 栄, 松田秀一 編集. 今日の整形外科治療指針 第 7 版. 東京: 株式会社医学書院; 2016;101-102, 668-675.

(8) 高橋 和久, 北原 宏. 椎間板内酵素注入法. カレントテラピー. 1991;9:81-87.

(9) Gibson JNA, Grant IC, Waddell G. The Cochrane review of surgery for lumbar disc prolapse and degenerative lumbar spondylosis. Spine. 1999;24:1820-1832.

(10) 町田 正文, 塩田 匡宣, 河野 仁, 福田 健太郎, 宝亀 登, 岩波 明生, ほか. 国立病院機構 50 施設の共同研究 腰椎椎間板ヘルニアの疫学調査. 臨整外. 2009;44:337-342.

(11) 越智 隆弘, 菊池 臣一, 編集. NEW MOOK 整形外科 腰椎椎間板ヘルニア. 東京: 金原出版株式会社; 1997:188-196.

(12) 野原 裕. Love 手術. 臨整外. 2007;42:197-201.

(13) 里見 和彦, 宝亀 登, 河合 大, 市村 正一, 高橋 雅人, 相川 大介. 腰椎椎間板ヘルニアに対する経皮的レーザー椎間板減圧術. 臨整外. 2007;42:203-207.

(14) 松本 守雄, 千葉 一裕, 戸山 芳昭. 内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術 その適応、利点及び問題点. 臨整外. 2007;42:209-214.

(15) 松本 守雄, 千葉 一裕, 石井 賢, 小川 祐人, 高石 官成, 中村 雅也, ほか. 内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術の短・中期成績. 臨整外. 2004;39:1525-1530.

(16) 山崎 昭義, 小林 信也, 森田 修, 木村 慎二. 腰椎椎間板ヘルニアに対する手術法－Love 法と MED 法との比較－. 日脊椎脊髄病会誌. 2005;16:359.

（17） 日本整形外科学会脊椎脊髄病委員会. 脊椎内視鏡下手術の現状:2014 年 1 月~12 月手術施行状況調査・インシデント報告集. 日整会誌. 2016;90:41-47.

（18） Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A:102-108.

（19） Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, Paragioudakis S. A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior anular defect. Spine. 2006;31:653-657.

（20） 西山 秀木, 広瀬 彰, 高橋 和久, 高田 俊一, 村上 正純. Chymopapain による chemonucleolysis の基礎的研究 （第 2 報）生化学的検討. 関東整災外会誌. 1985;16:61-66.

（21） Agre K, Wilson RR, Brim M, McDermott DJ. Chymodiactin post-marketing surveillance, demographic and adverse experience data in 29,075 patients. Spine. 1984;9:479-485.

（22） 井上 駿一, 黒川 高秀, 平林 洌, 守屋 秀繁, 北原 宏, 若野 紘一, ほか. 腰椎椎間板ヘルニアに対するキモパパイン注入療法の臨床的研究. 臨整外. 1990;25:230-237.

（23） 池上 健, 田中 昭臣, 中村 雅也, 戸山 芳昭. コンドロイチナーゼ ABC（C-ABC）－椎間板ヘルニア、脊髄損傷治療への応用. 臨整外. 2007;42:124-128.

（24） Fairbank JCT, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy. 1980;66:271-273.

（25） Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine 2000;25:2940-2953.

（26） 福原 俊一, 鈴鴨 よしみ 編著. SF-36 v2 日本語版マニュアル 健康関連QOL. 京都: 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構; 2004.[a]

（27） Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique. Spine. 2008;33:931-939.

（28） Muralikuttan KP, Hamilton A, Kernohan WG, Mollan RAB, Adair IV. A prospective randomized trial of chemonucleolysis and conventional disc surgery in single level lumbar disc herniation. Spine. 1992;17:381-387.

（29） Österman H, Seitsalo S, Karppinen J, Malmivaara A. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation. A randomized controlled trial with 2 years of follow-up. Spine. 2006;31:2409-2414.

（30） McGirt MJ, Eustacchio S, Varga P, Vilendecic M, Trummer M, Gorensek M, et al. A prospective cohort study of close interval computed tomography and magnetic resonance imaging after primary lumbar discectomy: factors associated with recurrent disc herniation and disc height loss. Spine. 2009;34:2044-2051.

（31） Lønne G, Solberg TK, Sjaavik K, Nygaard ØP. Recovery of muscle strength after microdiscectomy for lumbar disc herniation: a prospective cohort study with 1-year follow-up. Eur Spine J. 2012;21:655-659.

（32） Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9:105-121.

（33） Haefeli M, Kalberer F, Saegesser D, Nerlich A, Boos N, Paesold G. The course of macroscopic degeneration in the human lumbar intervertebral disc. Spine. 2006;31:1522-1531.

（34） Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix withe growth, maturation, ageing, and degeneration. J Clin Invest. 1996:996-1003.

（35） 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. Guidance document for the preparation of IDEs for spinal systems. 2000.

（36） Yorimitsu E, Chiba K, Toyama Y, Hirabayashi K. Long-term outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation: a follow-up study of more than 10 years. Spine. 2001;26:652-657.

（37） Mochida J, Nishimura K, Nomura T, Toh E, Chiba M. The importance of preserving disc structure in surgical approaches to lumbar disc herniation. Spine. 1996;21:1556-1564.

（38） Toyone T, Takahashi K, Kitahara H, Yamagata M, Murakami M, Moriya H. Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease. J Bone Joint Surg. 1994;76:757-764.

（39） Kjaer P, Leboeuf YC, Korsholm L, Sorensen JS, Bendix T. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women. Spine. 2005;30:1173-1180.

（40） Albert HB, Manniche C. Modic changes following lumbar disc herniation. Eur Spine J. 2007;16:977-982.

（41） Rahme R, Moussa R, Nassif RB, Maarrawi J, Rizk T, Nohra G, et al. What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3-to 5-year follow-up period. J Neurosurg Spine. 2010;13:562-567.

[a] SF-36v2™ Health Survey, Japanese version (Standard) © 1992, 2000, 2003