ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生化学工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 血漿中コンドリアーゼ濃度測定法（高感度酵素活性測定法） 4
2.7.1.1.2 血清中ケラタン硫酸濃度測定法 4
2.7.1.1.3 血漿中コンドロイチン硫酸濃度測定法 5
2.7.1.1.4 血清中抗コンドリアーゼ IgE 測定法 6
2.7.1.1.4.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01） 6
2.7.1.1.4.2 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031） 7
2.7.1.1.5 血清中抗コンドリアーゼ IgG 測定法 8
2.7.1.1.5.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01） 8
2.7.1.1.5.2 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031） 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4 付録 9

表

表 2.7.1.1.1-1. 血漿中コンドリアーゼ濃度測定法のバリデーション結果 4
表 2.7.1.1.2-1. 血清中ケラタン硫酸濃度測定法のバリデーション結果 5
表 2.7.1.1.3-1. 血漿中コンドロイチン硫酸濃度測定法のバリデーション結果 6
表 2.7.1.1.4.1-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgE 濃度測定法のバリデーション結果 6
表 2.7.1.1.4.2-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgE 抗体価測定法のバリデーション結果 7
表 2.7.1.1.5.1-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgG_4 濃度測定法のバリデーション結果 8
表 2.7.1.1.5.2-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価測定法のバリデーション結果 9

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）
CV	Coefficient of variation	変動係数
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン 4 酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素標識免疫測定法
FEIA	Fluorescence enzyme immunoassay	蛍光酵素免疫測定法
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
[redacted]	[redacted]	[redacted]
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
RE	Relative error	相対誤差
[redacted]	[redacted]	－
U	Unit	単位
[redacted]	[redacted]	－
[redacted]	[redacted]	－
[redacted]	[redacted]	－

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

生物薬剤学に関する臨床試験は、実施していない。以下の項に、第 I/II 相試験（SKK6603J01）及び第 II/III 相試験（6603/1021）の薬物動態/薬力学の検討で測定対象とした血漿中コンドリアーゼ濃度、血清中ケラタン硫酸濃度及び血漿中コンドロイチン硫酸濃度の測定法の概要を記載した。更に、第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験（6603/1031）で、安全性に関する検査項目として実施した、血清中抗コンドリアーゼ IgE 及び血清中抗コンドリアーゼ IgG 測定法の概要を本項に記載した。

2.7.1.1.1　血漿中コンドリアーゼ濃度測定法（高感度酵素活性測定法）

（資料番号 5.3.1.4-1：試験番号 [redacted]005/[redacted]2614、資料番号 5.3.1.4-5：試験番号 [redacted]1436[redacted]、資料番号 5.3.1.4-10：試験番号 [redacted]2521[redacted]、資料番号 5.3.1.4-13：試験番号 [redacted]3372[redacted]）

血漿中コンドリアーゼ濃度は、基質として[redacted]を用いた酵素活性測定法を用いて測定した。まず、血漿試料に[redacted]を加え反応させた。次に、この反応液を[redacted]カラムに供し、コンドリアーゼの酵素反応により生成した[redacted]を、[redacted]で溶出した。溶出液中放射能は、液体シンチレーション計測法により測定した。

なお、第 II/III 相試験では、血漿試料の調製方法を一部変更したため、部分バリデーションを実施した。

バリデーション結果を表 2.7.1.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1.1-1. 血漿中コンドリアーゼ濃度測定法のバリデーション結果

定量濃度範囲 （μU/mL）	真度 （RE%）	精度 （CV%）	安定性
[redacted]～[redacted]	4.1～8.2 （同時再現性） 6.2～10.4 （日差再現性）	2.0～7.0 （同時再現性） 1.4～5.4 （日差再現性）	-80℃：6 箇月 -20℃：6 箇月 室温：2 時間 凍結融解：3 回
[redacted]～[redacted] （部分バリデーション）	-10.7～-3.2 （同時再現性）	2.2～3.1 （同時再現性）	

2.7.1.1.2　血清中ケラタン硫酸濃度測定法

（資料番号 5.3.1.4-2：試験番号 [redacted]10/[redacted]1424、資料番号 5.3.1.4-6：試験番号 [redacted]1438[redacted]、資料番号 5.3.1.4-8：試験番号 [redacted]1666[redacted]、資料番号 5.3.1.4-11：試験番号 [redacted]3124[redacted]、資料番号 5.3.1.4-12：試験番号 [redacted]3123[redacted]）

血清中ケラタン硫酸濃度は、[redacted]を用いた[redacted]法により測定した。

マイクロプレートに[redacted]を吸着させ、ブロッキングを行ったのち、血清試料、[redacted]及び[redacted]を添加し、各段階でインキュベーションした。基質として[redacted]を添加しインキュベーション後反応を停止させ、波長[redacted]nm で吸光度を測定した。

なお、第 II/III 相試験では、定量範囲を広げたより簡便な改良測定法にて血清中ケラタン硫酸濃度を測定した。

改良測定法では、あらかじめ[redacted]を固相化したマイクロプレートに血清試料を添加し、インキュベーションした。その後、[redacted]を添加し、各段階でインキュベーションした。基質として[redacted]を添加しインキュベーション後反応を停止させ、波長[redacted]nm で吸光度を測定した。

バリデーション結果を表 2.7.1.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.1.2-1. 血清中ケラタン硫酸濃度測定法のバリデーション結果

定量濃度範囲 （ng/mL）	真度 （RE%）	精度 （CV%）	安定性
[redacted]～[redacted]	10.2～11.6 （同時再現性） 7.1～9.7 （日差再現性）	2.5～9.7 （同時再現性） 3.4～9.2 （日差再現性）	-20℃：6 箇月 室温：48 時間 凍結融解：3 回
[redacted]～[redacted] （改良測定法）	-2.7～9.3 （同時再現性） -1.8～3.7 （日差再現性）	4.8～7.6 （同時再現性） 2.0～4.8 （日差再現性）	

2.7.1.1.3　　血漿中コンドロイチン硫酸濃度測定法

（資料番号 5.3.1.4-7：試験番号[redacted]1440[redacted]、資料番号 5.3.1.4-9：試験番号[redacted]1667[redacted]）

血漿中コンドロイチン硫酸濃度は、[redacted]法を用いて測定した。

血漿試料に[redacted]を添加し反応させたのち、更に[redacted]及び[redacted]を添加し反応させた。反応試料をろ過後、[redacted]（[redacted]及び[redacted]）を[redacted]した後、励起波長[redacted]nm、検出波長[redacted]nm で測定した。各[redacted]濃度の合計値を、血漿中コンドロイチン硫酸濃度とした。

バリデーション結果を表 2.7.1.1.3-1 に示した。

表 2.7.1.1.3-1. 血漿中コンドロイチン硫酸濃度測定法のバリデーション結果

測定対象	定量濃度範囲（ng/mL）	真度（RE%）	精度（CV%）	安定性
[redacted]	[redacted]～[redacted]	2.5～3.6（同時再現性） 6.3～8.4（日差再現性）	4.6～11.2（同時再現性） 6.4～9.1（日差再現性）	（血漿試料） -80℃：8 箇月 室温：48 時間 （前処理試料） オートインジェクタ中（4℃）：48 時間
[redacted]		-15.4～-13.1（同時再現性） -15.6～-14.6（日差再現性）	3.6～12.7（同時再現性） 2.0～7.4（日差再現性）	
[redacted]		-8.5～-7.3（同時再現性） -5.0～-1.3（日差再現性）	2.5～5.4（同時再現性） 3.3～24.6（日差再現性）	

2.7.1.1.4　血清中抗コンドリアーゼ IgE 測定法

2.7.1.1.4.1　第 I/II 相試験（SKK6603J01）

〔5.3.1.4-4（参考資料）〕

第 I/II 相試験では、[redacted]抗原と抗[redacted] IgE を検量線とした FEIA にて、血清中抗コンドリアーゼ IgE 濃度を測定した。

コンドリアーゼを吸着させたマイクロプレートに血清試料を添加し、インキュベーションした。その後、[redacted]標識[redacted]抗 IgE [redacted]抗体を添加し、インキュベーションした。基質として[redacted]を添加しインキュベーション後、蛍光強度を測定した。抗[redacted] IgE を 0.35 IU/mL、0.8 IU/mL、4.0 IU/mL 及び 20 IU/mL に調製し、検量線用試料とした。各検量線用試料の濃度と蛍光強度から検量線を作成した。

抗コンドリアーゼ IgE 陽性血清の代替として、高濃度[redacted]血清を含むヒト血清[redacted]検体を測定し、バックグラウンドの 2 倍以上の蛍光強度（≧[redacted]IU/mL）が得られた血清試料を、抗コンドリアーゼ抗体陽性試料と定義した。抗コンドリアーゼ抗体陽性試料及び抗コンドリアーゼ抗体陰性試料を用いて、同時再現性及び日差再現性を評価した。

バリデーション結果を表 2.7.1.1.4.1-1 に示した。臨床検体の判定基準については、[redacted] IU/mL 以上の場合を陽性と判定した。判定基準はバックグラウンドの蛍光強度の 2 倍となる IgE 濃度から設定した。

表 2.7.1.1.4.1-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgE 濃度測定法のバリデーション結果

試料	精度（CV%）
抗コンドリアーゼ抗体陽性試料	6.5（同時再現性） 17.1（日差再現性）
抗コンドリアーゼ抗体陰性試料	4.4（同時再現性） 9.2（日差再現性）

2.7.1.1.4.2　第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）

（資料番号 5.3.1.4-14：試験番号 [redacted]06-352、資料番号 5.3.1.4-16：試験番号 [redacted]12-057）

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、[redacted]の抗コンドリアーゼ抗体陽性血清を用いて、抗コンドリアーゼ IgE 抗体価（以下、IgE 抗体価）を測定した。また、投与前と比較して IgE 抗体価の上昇が認められた場合、吸収試験によりその抗体の特異性を確認することとした。

マイクロプレートに抗ヒト IgE [redacted]抗体を吸着させ、ブロッキングを行ったのち、第 II/III 相試験では [redacted]～[redacted]倍の範囲で公比 [redacted] の [redacted] 段階に希釈した血清試料を添加した。第 III 相試験では [redacted]～[redacted]倍の範囲で公比 [redacted] の [redacted] 段階に希釈した血清試料を添加した。インキュベーション後、[redacted]標識コンドリアーゼ溶液、[redacted]を添加し、各段階でインキュベーションした。基質として [redacted] を添加しインキュベーション後反応を停止させ、波長 [redacted]nm で吸光度を測定した。IgE 抗体価は、吸光度が 0.1 以上となる最大希釈倍数で示した。

バリデーションには、[redacted]の抗コンドリアーゼ抗体陽性血清とヒトの陰性血清を用いて、同時再現性及び日差再現性を評価した。バリデーション結果を表 2.7.1.1.4.2-1 に示した。

表 2.7.1.1.4.2-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgE 抗体価測定法のバリデーション結果

試料	精度（CV%）	抗体価
抗コンドリアーゼ抗体陽性血清（[redacted]）	3.6～17.9 （同時再現性）	測定値は 3 回とも [redacted] （日差再現性）
陰性血清（ヒト）	7.1～16.7 （同時再現性）	測定値は 3 回とも<[redacted] （日差再現性）

血清試料は、被験者ごとに投与前の試料と、コンドリアーゼ投与後の各採血時点の試料を同一プレート上にて測定した。

第 II/III 相試験では、投与後の抗体価が [redacted] 段階以上上昇した場合、対象となる臨床検体に[redacted]として[redacted]を[redacted]させ、[redacted]と[redacted]が[redacted]した場合、特異性があると判断した。

第 III 相試験では、投与後の抗体価が [redacted] 段階以上上昇した場合、対象となる臨床検体及び[redacted]に[redacted]として[redacted]で[redacted]した[redacted]を[redacted]させた。血清中にコンドリアーゼ特異抗体が存在するとき [redacted]として[redacted]の[redacted]に伴い[redacted]が[redacted]する。このとき、[redacted]の[redacted]に対する[redacted]の[redacted]が[redacted]を示すことから、この[redacted]の[redacted]を[redacted]の指標とした。[redacted]の[redacted]に伴い対象となる臨床検体の[redacted]が[redacted]し、かつ、[redacted]の[redacted]が[redacted]から求めた[redacted]よりも[redacted]を示した場合、特異性があると判断した。

2.7.1.1.5　血清中抗コンドリアーゼ IgG 測定法

2.7.1.1.5.1　第 I/II 相試験（SKK6603J01）

〔5.3.1.4-3（参考資料）〕

第 I/II 相試験では、[redacted]抗原と抗[redacted] IgG_4 を検量線とした FEIA にて、血清中抗コンドリアーゼ IgG_4 濃度を測定した。

コンドリアーゼを吸着させたマイクロプレートに血清試料を添加し、インキュベーションした。その後、[redacted]標識ヒト抗 IgG_4 [redacted]抗体を添加し、インキュベーションした。基質として[redacted]を添加しインキュベーション後、蛍光強度を測定した。抗[redacted] IgG_4 を 0.1 μg/mL、0.25 μg/mL、1.0 μg/mL 及び 2.0 μg/mL に調製し、検量線用試料とした。各検量線用試料の濃度と蛍光強度から検量線を作成した。

抗コンドリアーゼ IgG_4 陽性血清の代替として、高濃度[redacted]または高濃度[redacted]血清を含むヒト血清[redacted]検体を測定し、バックグラウンドの 3 倍を超えた蛍光強度（>[redacted]μg/mL）が得られた血清試料を、抗コンドリアーゼ抗体陽性試料と定義した。抗コンドリアーゼ抗体陽性試料及び抗コンドリアーゼ抗体陰性試料を用いて、同時再現性及び日差再現性を評価した。

バリデーション結果を表 2.7.1.1.5.1-1 に示した。臨床検体の判定基準については、[redacted]μg/mL を超えた場合を陽性と判定した。判定基準は、バックグラウンドの蛍光強度の 3 倍から設定した。

表 2.7.1.1.5.1-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgG_4 濃度測定法のバリデーション結果

試料	精度（CV%）
抗コンドリアーゼ抗体陽性試料	4.7（同時再現性） 9.3（日差再現性）
抗コンドリアーゼ抗体陰性試料	5.6（同時再現性） 7.5（日差再現性）

2.7.1.1.5.2　第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）

（資料番号 5.3.1.4-15：試験番号[redacted]06-353、資料番号 5.3.1.4-16：試験番号[redacted]12-057）

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、[redacted]の抗コンドリアーゼ抗体陽性血清を用いて、抗コンドリアーゼ IgG 抗体価（以下、IgG 抗体価）を測定した。また、抗コンドリアーゼ IgE 抗体価測定法と同様に、投与前と比較して IgG 抗体価の上昇が認められた場合、吸収試験によりその抗体の特異性を確認することとした。

マイクロプレートにコンドリアーゼを吸着させ、ブロッキングを行ったのち、[redacted]～[redacted]倍の範囲で公比[redacted]の[redacted]段階に希釈した血清試料を添加した。インキュベーション後[redacted]標識[redacted]抗ヒト IgG [redacted]抗体を添加し、インキュベーションした。基質として[redacted]を添加しインキュベーション後反応を停止させ、[redacted]nm で吸光度を測定した。IgG 抗体価は、吸光度が 0.1 以上となる最大希釈倍数で示した。

バリデーションには、[redacted]の抗コンドリアーゼ抗体陽性血清とヒトの陰性血清を用いて、同時再現性及び日差再現性を評価した。バリデーション結果を表 2.7.1.1.5.2-1 に示した。

表 2.7.1.1.5.2-1. 血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価測定法のバリデーション結果

試料	精度（CV%）	抗体価
抗コンドリアーゼ抗体陽性血清（[redacted]）	1.1～18.5 （同時再現性）	測定値は 3 回とも [redacted] （日差再現性）
陰性血清（ヒト）	6.7～13.3 （同時再現性）	測定値は 3 回とも [redacted] （日差再現性）

血清試料は、被験者ごとに投与前とコンドリアーゼ投与後の各採血時点の試料を同一プレート上にて測定した。

第 II/III 相試験では、投与後の抗体価が [redacted] 段階以上上昇した場合、対象となる臨床検体に[redacted]として[redacted]を[redacted]させ、[redacted]と[redacted]が[redacted]した場合、特異性があると判断した。

第 III 相試験では、投与後の抗体価が [redacted] 段階以上上昇した場合、対象となる臨床検体及び[redacted]に[redacted]として[redacted]で[redacted]した[redacted]を[redacted]させた。[redacted]の[redacted]に伴い対象となる臨床検体の[redacted]が[redacted]し、かつ、[redacted]の指標である[redacted]の[redacted]が[redacted]から求めた[redacted]よりも[redacted]を示した場合、特異性があると判断した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位
コンドリアーゼ

2.7.2 臨床薬理試験

生化学工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01） 8
2.7.2.2.1.1 血漿中コンドリアーゼ濃度 8
2.7.2.2.1.2 血漿中コンドロイチン硫酸濃度 8
2.7.2.2.1.3 血清中ケラタン硫酸濃度 9
2.7.2.2.2 第 II/III 相試験（6603/1021） 11
2.7.2.2.2.1 血漿中コンドリアーゼ濃度 11
2.7.2.2.2.2 血清中ケラタン硫酸濃度 11
2.7.2.2.2.3 薬力学と有効性との関係 14
2.7.2.2.2.4 薬力学と安全性との関係 17
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.2.3.1 血漿中コンドリアーゼ 18
2.7.2.3.2 血清中ケラタン硫酸 18
2.7.2.3.2.1 血清中ケラタン硫酸濃度推移及び用量比例性 18
2.7.2.3.2.2 血清中ケラタン硫酸に及ぼす年齢及び性別の影響 19
2.7.2.3.3 QT/QTc 間隔評価試験 19
2.7.2.4 特別な試験 19
2.7.2.4.1 プリックテスト試験（SKK6603J02）（参考資料） 19
2.7.2.5 付録 21
2.7.2.6 参考文献 40

表

表 2.7.2.1-1. 臨床薬理の概要に記載した試験の一覧 7
表 2.7.2.2-1. 第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ 11
表 2.7.2.2-2. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータ 13
表 2.7.2.2-3. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ 13
表 2.7.2.2-4. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の 95%信頼区間 13
表 2.7.2.2-5. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータのパワーモデル及び一元配置分散分析結果 14
表 2.7.2.2-6. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と有効性評価項目との相関 16
表 2.7.2.2-7. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と安全性評価項目との相関 17
表 2.7.2.5-1. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と有効性評価項目との相関 21

表 2.7.2.5-2. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と安全性評価項目との相関 21
表 2.7.2.5-3. 第 II/III 相試験における椎体のすべり別（3 mm 未満、3 mm 以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 22
表 2.7.2.5-4. 第 II/III 相試験における椎体のすべり別（3 mm 未満、3 mm 以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 22
表 2.7.2.5-5. 第 II/III 相試験における椎体の後方開大角度別（5° 未満、5° 以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 23
表 2.7.2.5-6. 第 II/III 相試験における椎体の後方開大角度別（5° 未満、5° 以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 23
表 2.7.2.5-7. 第 II/III 相試験における椎間板高の減少別（30%未満、30%以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 24
表 2.7.2.5-8. 第 II/III 相試験における椎間板高の減少別（30%未満、30%以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 24
表 2.7.2.5-9. 第 II/III 相試験における有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 25
表 2.7.2.5-10. 第 II/III 相試験における有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 25
表 2.7.2.5-11. 第 II/III 相試験における副作用発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 26
表 2.7.2.5-12. 第 II/III 相試験における副作用発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 26
表 2.7.2.5-13. 第 II/III 相試験における下肢痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 27
表 2.7.2.5-14. 第 II/III 相試験における下肢痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 27
表 2.7.2.5-15. 第 II/III 相試験における腰痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 28
表 2.7.2.5-16. 第 II/III 相試験における腰痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 28
表 2.7.2.5-17. 第 II/III 相試験における投与後 13 週までにおける血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 29
表 2.7.2.5-18. 第 II/III 相試験における投与後 13 週までにおける血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 29
表 2.7.2.5-19. 第 II/III 相試験における Pfirrmann 分類のグレード上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量 30
表 2.7.2.5-20. 第 II/III 相試験における Pfirrmann 分類のグレード上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 30

表 2.7.2.5-21. 第 II/III 相試験における Modic 分類の Type 1～3 への変化の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量.....31
表 2.7.2.5-22. 第 II/III 相試験における Modic 分類の Type 1～3 への変化の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量 31

図

図 2.7.2.2-1. 第 I/II 相試験における血漿中コンドロイチン硫酸濃度推移 9
図 2.7.2.2-2. 第 I/II 相試験における血漿中コンドロイチン硫酸濃度推移（投与後 1 週まで） 9
図 2.7.2.2-3. 第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移 10
図 2.7.2.2-4. 第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移（投与後 1 週まで） 10
図 2.7.2.2-5. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移.....12
図 2.7.2.2-6. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移（投与後 1 週まで） 12
図 2.7.2.5-1. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係 32
図 2.7.2.5-2. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} と性別（男女）との関係 33
図 2.7.2.5-3. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} と年齢(3 群:20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係 34
図 2.7.2.5-4. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} と性別（男女）との関係 35
図 2.7.2.5-5. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の AUC_{last} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係.....36
図 2.7.2.5-6. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の AUC_{last} と性別（男女）との関係 37
図 2.7.2.5-7. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係 38
図 2.7.2.5-8. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} と性別（男女）との関係 39

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）
AUC_{last} 1)	Area under the plasma（serum）concentration-time curve from the time of predose to the last sampling time	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}	Maximum plasma（serum）concentration	最高血漿（血清）中濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素標識免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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_4	免疫グロブリン G
IgG_4	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G_4
PD	Pharmacodynamics population	薬力学に関する解析対象集団
SAFETY	Safety population	安全性に関する解析対象集団
T_{max}	Time to reach the maximum plasma（serum）concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
U	Unit	－
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール

1） ケラタン硫酸濃度については、投与前値を投与開始時の濃度とみなして AUC_{last} を算出

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

コンドリアーゼの臨床薬理の評価資料は、国内で実施した第 I/II 相試験（SKK6603J01）及び第 II/III 相試験（6603/1021）の 2 試験である。

第 I/II 相試験は、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に、コンドリアーゼを椎間板内に単回投与した際の安全性と忍容性を評価する目的で実施した。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グリコサミノグリカン（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た。そのため、当該試験では、薬物動態として血漿中コンドリアーゼ濃度を測定し、薬力学として血漿中コンドロイチン硫酸濃度及び血清中ケラタン硫酸濃度を測定した。

第 II/III 相試験は、コンドリアーゼの腰椎椎間板ヘルニア患者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し推奨用量を設定する目的で実施した。当該試験では、第 I/II 相試験の結果を踏まえ、薬物動態として血漿中コンドリアーゼ濃度を、薬力学として血清中ケラタン硫酸濃度を測定した。

プリックテスト試験（SKK6603J02）は、健康成人を対象にプリックテストに用いる薬液の皮膚刺激性及び安全性を確認する目的で実施した。

本項では、第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験の薬物動態及び薬力学に関する概要、並びにプリックテスト試験の概要を記載した。

本項に記載した試験の概略を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1. 臨床薬理の概要に記載した試験の一覧

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/試験報告書を添付した場所
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 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 5.3.3.2-2 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 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 5.3.3.2-5 評価資料
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

a）未実施

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01）

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に、コンドリアーゼの椎間板内単回投与時の安全性及び忍容性を評価する目的で、非対照非盲検用量漸増法にて実施し、探索的に有効性及び薬物動態・薬力学を検討した。開始用量は、0.5 U（6 例）とし、その後 2.5 U（6 例）、10 U（6 例）まで漸増した。薬物動態及び薬力学に関する検討として、血漿中コンドリアーゼ濃度、血漿中コンドロイチン硫酸濃度及び血清中ケラタン硫酸濃度を測定した。採血時点は、投与前、投与後 2 時間、6 時間、24 時間、48 時間、1 週、2 週、4 週、6 週及び 12 週とした。

2.7.2.2.1.1 血漿中コンドリアーゼ濃度

血漿中コンドリアーゼ濃度は、すべての症例において定量下限（[redacted]μU/mL）未満であった。

2.7.2.2.1.2 血漿中コンドロイチン硫酸濃度

血漿中コンドロイチン硫酸濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、投与後 1 週までの血漿中コンドロイチン硫酸濃度推移図を図 2.7.2.2-2 に示した。

コンドリアーゼ投与後の血漿中コンドロイチン硫酸濃度の平均値は、すべての投与群で投与初期に減少する傾向が認められたが、症例によっては増加を示すものもあり、その変化のパターンは明確でなかった。コンドロイチン硫酸は、椎間板組織以外に血管壁や血小板など組織中に広く含まれており、血液中の GAG の大部分を占めることが知られている [(1) (2) (3)]。また、血液中 GAG 濃度は、最大で 5 割程度の日内変動があることや、身体的な活動状況により変動することが報告されている [(1)]。以上のことから、コンドリアーゼ投与後に認められた血漿中コンドロイチン硫酸濃度の変化は、生理的変動の範囲内であると考えられた。

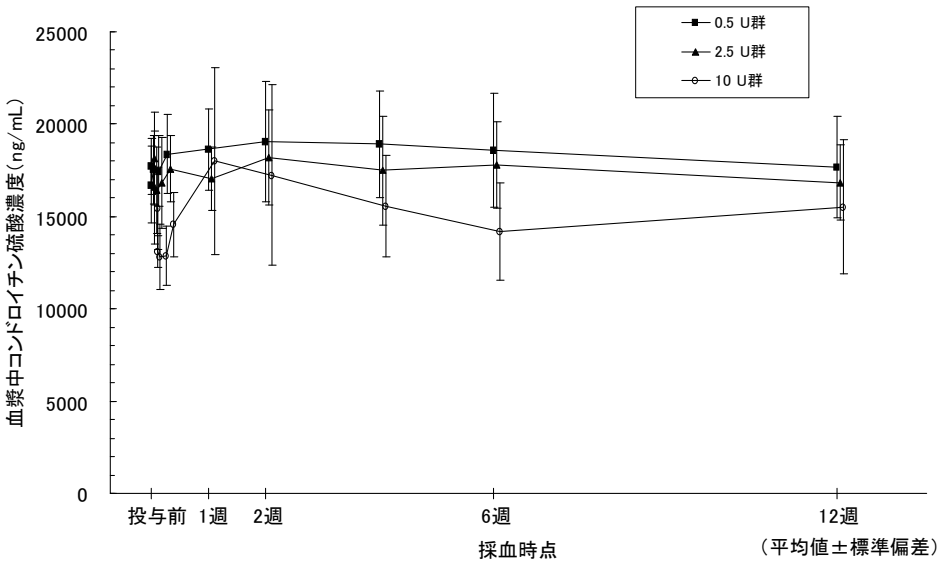


図 2.7.2.2-1. 第 I/II 相試験における血漿中コンドロイチン硫酸濃度推移

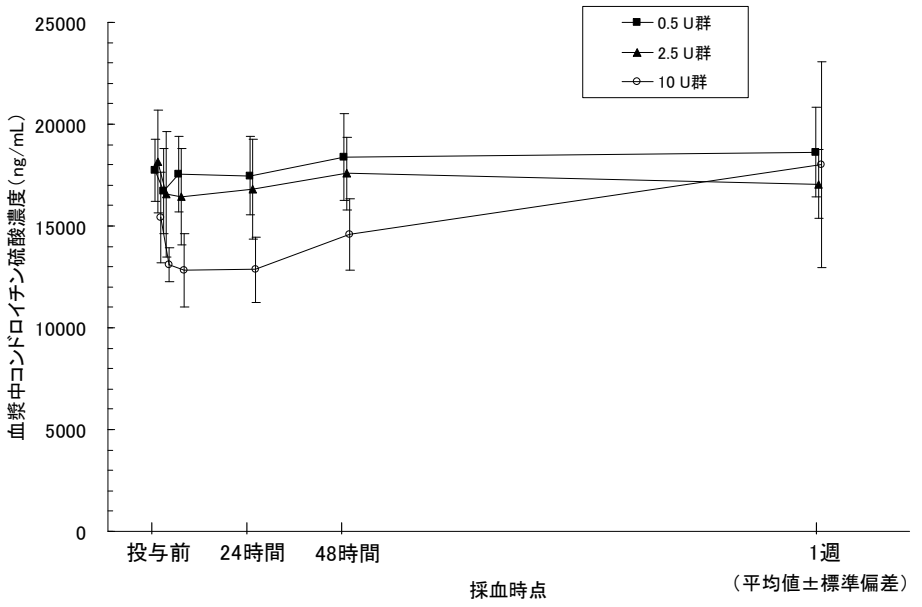


図 2.7.2.2-2. 第 I/II 相試験における血漿中コンドロイチン硫酸濃度推移（投与後 1 週まで）

2.7.2.2.1.3 血清中ケラタン硫酸濃度

血清中ケラタン硫酸濃度推移図を図 2.7.2.2-3 に、投与後 1 週までの血清中ケラタン硫酸濃度推移図を図 2.7.2.2-4 に示した。また、血清中ケラタン硫酸の薬力学的パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

血清中ケラタン硫酸濃度は、0.5 U 群では投与後 1.5 日（中央値）、2.5 U 群では投与後 2 日（中央値）、10 U 群では投与後 10.5 日（中央値）に C_{max} に到達した。各投与群とも投与後 12 週までに投

与前の値に戻った。投与後 12 週までの AUC_{last} は、0.5 U 群に比べ 2.5 U 群及び 10 U 群の値が大きく、Jonckheere-Terpstra 検定の結果、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（$p = 0.0231$）。

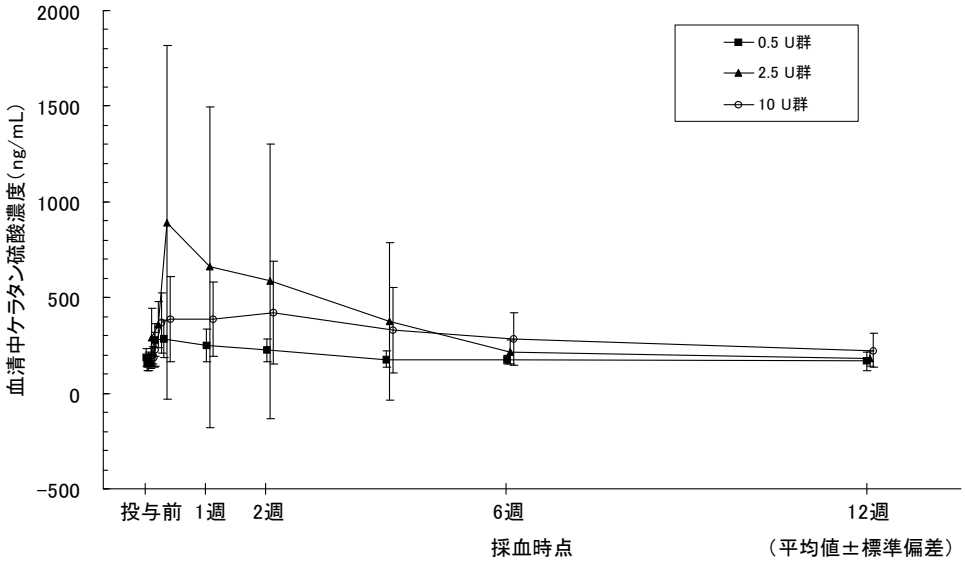


図 2.7.2.2-3. 第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移

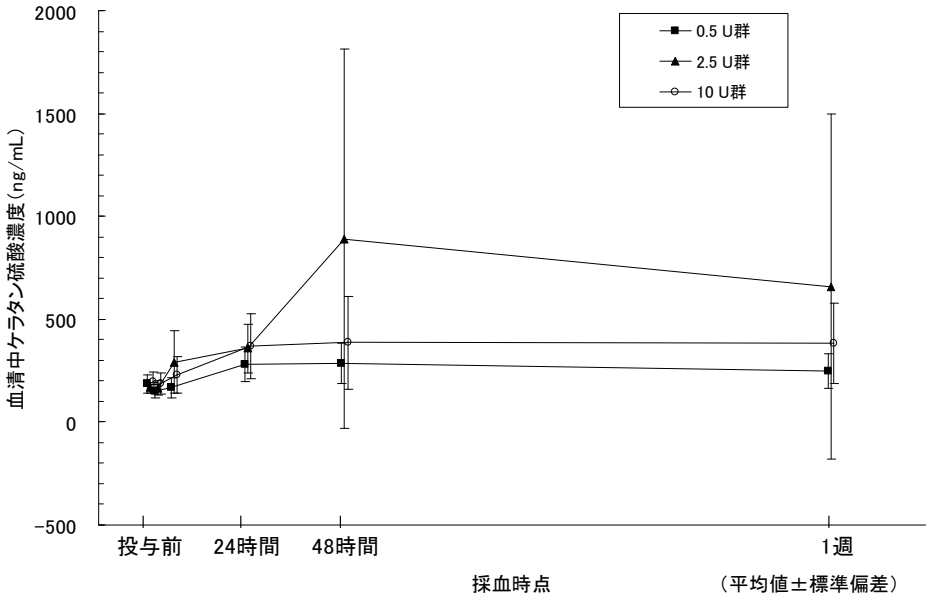


図 2.7.2.2-4. 第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移（投与後 1 週まで）

表 2.7.2.2-1. 第 I/II 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ

投与群	例数	T_{max}（day）	C_{max}（ng/mL）		AUC_{last}（ng·day/mL）		
		中央値	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	Jonckheere-Terpstra 検定
0.5 U 群	6	1.50	311	88.1	15967	3271	p = 0.0231
2.5 U 群	6	2.00	1026	1026	28250	21425	
10 U 群	6	10.5	473	236	25575	13425	

2.7.2.2.2　第 II/III 相試験（6603/1021）

コンドリアーゼの腰椎椎間板ヘルニア患者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。有効性と共に安全性及び薬物動態・薬力学の検討を行った。コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U、5 U 又はプラセボを椎間板内に単回投与した。

薬物動態及び薬力学の検討として、血漿中コンドリアーゼ濃度を投与前、投与後 6 時間、48 時間、1 週、6 週及び 13 週の時点に、血清中ケラタン硫酸濃度を投与前、投与後 6 時間、24 時間、48 時間、1 週、2 週、6 週及び 13 週の時点に測定した。血漿中コンドロイチン硫酸濃度については、第 I/II 相試験で最大 10 U のコンドリアーゼ投与でも明確な変動が観察されなかったため、第 II/III 相試験では測定しなかった。

2.7.2.2.2.1　血漿中コンドリアーゼ濃度

血漿中コンドリアーゼ濃度は、すべての症例において定量下限（[redacted]μU/mL）未満であった。

2.7.2.2.2.2　血清中ケラタン硫酸濃度

血清中ケラタン硫酸濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、投与後 1 週までの血清中ケラタン硫酸濃度推移を図 2.7.2.2-6 に示した。また、血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。

投与前の血清中ケラタン硫酸濃度に個体間差が認められたことから、コンドリアーゼ投与による血清中ケラタン硫酸濃度の上昇をより適切に評価するために、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量（投与前後の差：投与後の値－投与前の値）を算出した。血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータを表 2.7.2.2-3 に、各採血時点における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の 95%信頼区間を表 2.7.2.2-4 に示した。

血清中ケラタン硫酸濃度は、各コンドリアーゼ投与群で投与後 1～2 日（中央値）に C_{max} に到達した。また、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量について、各採血時点の平均値の 95%信頼区間を算出し、血清中ケラタン硫酸濃度が投与前の値に戻る時点について検討した。その結果、1.25 U 群、2.5 U 群及び 5 U 群で、投与後 13 週時点の 95%信頼区間が 0 を含む結果となった。このことから、血清中ケラタン硫酸濃度は、コンドリアーゼ投与後 13 週には投与前の値に戻ることが示された。

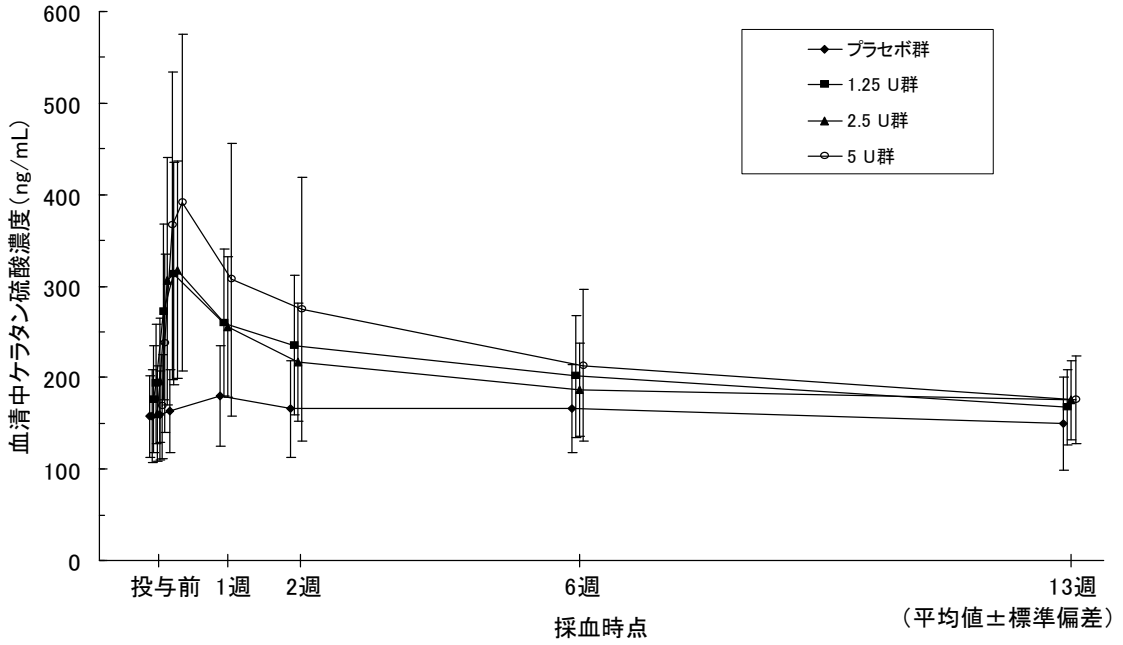


図 2.7.2.2-5. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移

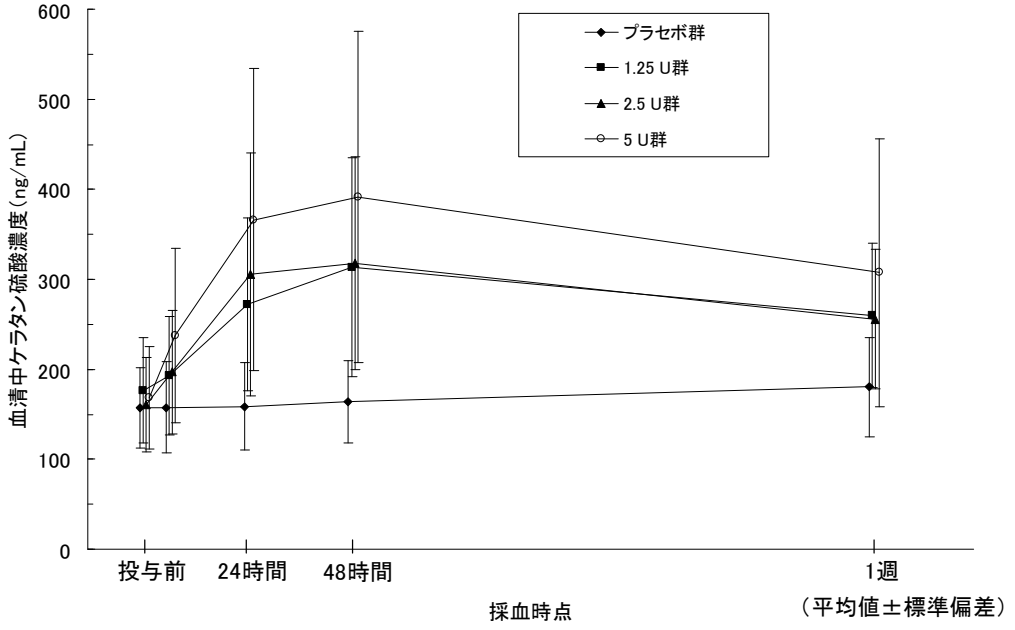


図 2.7.2.2-6. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度推移（投与後 1 週まで）

表 2.7.2.2-2. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータ

投与群	T_{max}（day）		C_{max}（ng/mL）			AUC_{last}（ng·day/mL）		
	例数	中央値（25%点～75%点）	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
プラセボ群	47	6.91（1.01～16.0）	47	58.1	51.7	42	506	4127
1.25 U 群	49	1.92（1.83～7.14）	49	166	99.7	44	2750	4292
2.5 U 群	49	1.88（1.00～5.94）	49	201	102	47	3666	4256
5 U 群	49	1.88（0.970～2.00）	49	273	164	44	5778	7484

表 2.7.2.2-3. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ

投与群	T_{max}（day）		C_{max}（ng/mL）			AUC_{last}（ng·day/mL）		
	例数	中央値（25%点～75%点）	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
プラセボ群	47	6.91（1.01～16.0）	47	216	51.1	42	14834	3536
1.25 U 群	49	1.92（1.83～7.14）	49	343	120	44	18690	3856
2.5 U 群	49	1.88（1.00～5.94）	49	361	112	47	18373	3618
5 U 群	49	1.88（0.970～2.00）	49	442	178	44	21113	8058

表 2.7.2.2-4. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の 95%信頼区間

投与群	採血時点	例数	平均値（ng/mL）	95%信頼区間
プラセボ群	投与後 6 時間	47	0.149	-6.74～7.03
	投与後 24 時間	47	1.49	-6.35～9.33
	投与後 48 時間	47	6.15	-3.25～15.6
	投与後 1 週	46	23.9	7.99～39.8
	投与後 2 週	47	8.23	-4.91～21.4
	投与後 6 週	45	10.9	-6.15～28.0
	投与後 13 週	42	-5.75	-25.3～13.8
1.25 U 群	投与後 6 時間	49	16.6	5.49～27.8
	投与後 24 時間	49	95.6	72.8～119
	投与後 48 時間	49	137	107～167
	投与後 1 週	48	84.8	65.4～104
	投与後 2 週	48	60.0	39.8～80.2
	投与後 6 週	48	26.4	7.18～45.7
	投与後 13 週	44	-5.81	-23.8～12.1
2.5 U 群	投与後 6 時間	49	36.2	21.4～51.0
	投与後 24 時間	49	145	110～180
	投与後 48 時間	49	157	128～186
	投与後 1 週	49	95.0	75.6～114
	投与後 2 週	49	56.3	38.7～73.8
	投与後 6 週	48	28.1	12.2～44.1
	投与後 13 週	47	15.8	-3.32～34.8
5 U 群	投与後 6 時間	49	69.0	42.7～95.2
	投与後 24 時間	49	198	152～243
	投与後 48 時間	49	223	175～271
	投与後 1 週	49	139	101～177
	投与後 2 週	49	107	68.2～145
	投与後 6 週	49	45.2	20.5～70.0
	投与後 13 週	44	10.1	-8.43～28.6

血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）のパワーモデル及び一元配置分散分析の結果を表 2.7.2.2-5 に示した。

パワーモデルから得られた血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} の傾きの 95%信頼区間は、0.080～0.478、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の AUC_{last} の傾きの 95%信頼区間は 0.101～0.743 であり、1 を含まなかったことから血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータは用量比例性を示さなかった。しかし、その傾きの 95%信頼区間は、0 を含まず正の傾きを示したことから、用量に応じて増加していることが示された。血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の解析結果は、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} での解析とほぼ同様の結果であった。パワーモデルから得られた血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} の傾きの 95%信頼区間は、0.073～0.268、血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} の傾きの 95%信頼区間は－0.001～0.142 であり、1 を含まなかったことから、血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータも用量比例性を示さなかった。また、一元配置分散分析で得られた p 値は、血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} 及び血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} のいずれも 0.001 未満であり、コンドリアーゼ投与により上昇していることが示された。

以上のことから、血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータは、用量比例性を示さなかったが用量反応的に増加することが示された。

表 2.7.2.2-5. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータのパワーモデル及び一元配置分散分析結果

薬力学パラメータ	パワーモデル(a)		分散分析
	傾き	95%信頼区間	p 値
C_{max}	0.171	0.073～0.268	<0.001
AUC_{last}	0.071	-0.001～0.142	<0.001
変化量の C_{max}	0.279	0.080～0.478	<0.001
変化量の AUC_{last}	0.422	0.101～0.743	0.001

(a)：プラセボ群は解析から除外

2.7.2.2.2.3　薬力学と有効性との関係

薬力学に関する解析対象集団（PD）と最大の解析対象集団（FAS）の積集合を対象に、血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と有効性評価項目との関連性について、項目ごとに Pearson の相関係数を算出した。その結果を表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.5-1 に示した。

血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と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の Visual analog scale（VAS）のベースラインからの変化量には、明確な関連性は認められなかった。また、過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）のベースラインからの変化量、並びにヘルニアの体積の変化量及び変化率との間には、明確な関連性は認められなかった。血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と投与後 13 週における椎間板高の変化量との間では、全例での相関係数はそれぞれ－0.399 及び－0.316 であり、いずれも関連性が認められた。また、血清

中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と椎間板高の変化率との間でも同様に、全例での相関係数はそれぞれ－0.380 及び－0.263 であり、いずれも関連性が認められた。

血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と投与後 13 週における椎間板体積の変化量との間では、全例での相関係数はそれぞれ－0.428 及び－0.268 であり、いずれも関連性が認められた。また、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} と椎間板体積の変化率との間でも同様に、全例での相関係数はそれぞれ－0.452 及び－0.240 であり、いずれも関連性が認められた。

また、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の AUC_{last} とヘルニアの体積の変化量との関連において、1.25 U 群の相関係数が 0.491 であったが、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} との相関係数が 0.094 であったことから、関連性はないものと考えられた。

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についてのこれらの結果は、血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} 及び AUC_{last} と有効性評価項目との関連性についても同様であった。

以上より、血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータと椎間板高及び椎間板体積との関連性が認められた。血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータが大きいほど投与後 13 週における椎間板高及び椎間板体積は、投与前に比較して低下及び縮小することが示され、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。

なお、血清中ケラタン硫酸濃度については、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）の変化量と明確な関連性が認められなかったため、第 III 相試験では測定しなかった。

表 2.7.2.2-6. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と有効性評価項目との相関

投与群	薬力学パラメータ（変化量）	有効性評価項目							
		1) 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	2) 投与後 13 週における「過去 24 時間の最悪時腰痛」（VAS）のベースラインからの変化量	3) 投与後 13 週における椎間板体積の変化量	4) 投与後 13 週における椎間板体積の変化率	5) 投与後 13 週におけるヘルニアの体積の変化量	6) 投与後 13 週におけるヘルニアの体積の変化率	7) 投与後 13 週における椎間板高の変化量	8) 投与後 13 週における椎間板高の変化率
プラセボ群	C_{max}（ng/mL）	-0.018 (41)	0.009 (41)	0.222 (42)	0.236 (42)	0.171 (42)	0.131 (42)	0.195 (42)	0.138 (42)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.205 (41)	-0.048 (41)	-0.061 (42)	-0.031 (42)	0.060 (42)	0.130 (42)	0.157 (42)	0.130 (42)
1.25 U 群	C_{max}（ng/mL）	0.089 (44)	0.156 (44)	-0.133 (44)	-0.157 (44)	0.094 (44)	0.081 (44)	-0.178 (44)	-0.204 (44)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.037 (44)	0.201 (44)	0.257 (44)	0.241 (44)	0.491 (44)	0.375 (44)	-0.162 (44)	-0.116 (44)
2.5 U 群	C_{max}（ng/mL）	0.115 (47)	-0.029 (47)	-0.165 (47)	-0.376 (47)	-0.201 (47)	-0.145 (47)	0.115 (47)	0.096 (47)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.158 (47)	0.247 (47)	-0.047 (47)	-0.075 (47)	-0.185 (47)	-0.029 (47)	0.017 (47)	-0.075 (47)
5 U 群	C_{max}（ng/mL）	0.247 (44)	0.145 (44)	-0.343 (44)	-0.296 (44)	-0.070 (44)	0.021 (44)	-0.404 (44)	-0.249 (44)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.238 (44)	0.159 (44)	-0.360 (44)	-0.315 (44)	0.046 (44)	0.050 (44)	-0.442 (44)	-0.221 (44)
全例	C_{max}（ng/mL）	0.007 (176)	0.045 (176)	-0.428 (177)	-0.452 (177)	-0.094 (177)	-0.066 (177)	-0.399 (177)	-0.380 (177)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.092 (176)	0.114 (176)	-0.268 (177)	-0.240 (177)	0.053 (177)	0.069 (177)	-0.316 (177)	-0.263 (177)

相関係数は Pearson の相関係数を用いた。（）内は例数を示す。

2.7.2.2.2.4　薬力学と安全性との関係

PD と安全性に関する解析対象集団（SAFETY）の積集合を対象に、有害事象の発現の有無別、副作用発現の有無別、下肢痛の有害事象の発現の有無別、腰痛の有害事象の発現の有無別、投与後 13 週までにおける血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価上昇の有無別、Pfirrmann 分類のグレード上昇の有無別、Modic 分類の Type 1～3 への変化の有無別、椎体のすべりが 3 mm 以上又は 3 mm 未満、椎体の後方開大角度が 5°以上又は 5°未満並びに椎間板高の減少が 30%以上又は 30%未満で分類したときの、血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）の基本統計量を算出した。その結果を表 2.7.2.5-3 から表 2.7.2.5-22 に示した。また、投与後 13 週における椎体のすべり、椎体の後方開大及び椎間板高の変化率と血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）との相関について、項目ごとに Pearson の相関係数を算出した。その結果を表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.5-2 に示した。

有害事象、副作用、下肢痛の有害事象及び腰痛の有害事象について、血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} は、値のばらつきは大きいものの、発現しなかった症例と比較し、発現した症例では高い傾向を示した。しかし、血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} 及び AUC_{last} は、発現の有無に関わらずほぼ同程度であった。また、椎間板高の減少が 30%以上と 30%未満の症例では、血清中ケラタン硫酸濃度変化量の C_{max} 及び AUC_{last} は、30%未満に比べ 30%以上で高い傾向を示した。

血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータと投与後 13 週における椎体のすべり及び椎体の後方開大角度に、明確な関連性は認められなかった。しかし、投与後 13 週における椎間板高の変化率との間では関連性が認められ、薬力学パラメータの増加に伴い椎間板高が低下することが示された。

表 2.7.2.2-7. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と安全性評価項目との相関

投与群	薬力学パラメータ（変化量）	安全性評価項目		
		1) 投与後 13 週における椎体のすべり	2) 投与後 13 週における椎体の後方開大角度	3) 投与後 13 週における椎間板高の変化率
プラセボ群	C_{max}（ng/mL）	-0.266 (42)	-0.029 (42)	0.138 (42)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	-0.069 (42)	0.001 (42)	0.130 (42)
1.25 U 群	C_{max}（ng/mL）	-0.012 (44)	0.079 (44)	-0.204 (44)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.308 (44)	0.039 (44)	-0.116 (44)
2.5 U 群	C_{max}（ng/mL）	-0.048 (47)	-0.067 (47)	0.096 (47)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	-0.299 (47)	0.094 (47)	-0.075 (47)
5 U 群	C_{max}（ng/mL）	0.124 (44)	-0.074 (44)	-0.249 (44)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	0.019 (44)	0.011 (44)	-0.221 (44)

投与群	薬力学パラメータ（変化量）	安全性評価項目		
		1) 投与後 13 週における椎体のすべり	2) 投与後 13 週における椎体の後方開大角度	3) 投与後 13 週における椎間板高の変化率
全例	C_{max}（ng/mL）	-0.006 (177)	-0.130 (177)	-0.380 (177)
	AUC_{last}（ng·day/mL）	-0.009 (177)	-0.040 (177)	-0.263 (177)

相関係数は Pearson の相関係数を用いた。（）内は例数を示す。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　血漿中コンドリアーゼ

第 I/II 相試験（SKK6603J01）及び第 II/III 相試験（6603/1021）の結果、0.5 から 10 U 投与までの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。なお、ビーグル犬に ^{125}I-コンドリアーゼを 50 U/disc（ヒト換算で約 3500 U/disc）の用量で単回椎間板内投与した際、血漿中濃度はすべての採血時点において定量下限（ELISA: [redacted]mU/mL、酵素活性測定法: [redacted]mU/mL）未満であった〔2.6.2.2.3、2.6.4.3.1.1 参照〕。

2.7.2.3.2　血清中ケラタン硫酸

2.7.2.3.2.1　血清中ケラタン硫酸濃度推移及び用量比例性

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験において、血清中ケラタン硫酸濃度は、10 U 投与群を除くすべてのコンドリアーゼ投与群において投与後 1～2 日で C_{max} に到達し、投与後 12 週又は 13 週までに投与前値と同程度となった。また、第 II/III 相試験において、パワーモデルによる用量比例性を検討した結果、血清中ケラタン硫酸の変化量の C_{max} 及び AUC_{last} に用量比例性は認められなかったが、用量に応じて増加することが示された。更に、第 I/II 相試験において、Jonckheere-Terpstra 検定の結果、血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} は統計学的に有意な用量反応関係が認められたこと、及び第 II/III 相試験において、一元配置分散分析によりコンドリアーゼ投与による有意な変動が認められたことから、血清中ケラタン硫酸濃度及びその変化量の薬力学パラメータはコンドリアーゼ投与により用量反応的に増加することが示された〔2.7.2.2.1.3、2.7.2.2.2.2 参照〕。

第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験のいずれにおいても、血清中ケラタン硫酸濃度は個体間の変動が認められた。しかし、個体内での日内及び日間の変動が少なく、健康成人と腰椎椎間板ヘルニア患者で濃度にほとんど差がないこと [(4)]、背部への機械的負荷では血清中ケラタン硫酸濃度の変化が認められないこと [(5)] [(6)] が報告されている。したがって、コンドリアーゼ投与後に認められた血清中ケラタン硫酸濃度の変化の大部分は、コンドリアーゼ投与による髄核融解作用により髄核組織中のケラタン硫酸が遊離し、血中へ移行したためと考えられた。

2.7.2.3.2.2 血清中ケラタン硫酸に及ぼす年齢及び性別の影響

第 II/III 相試験において、PD 及び FAS の積集合を対象に、薬力学パラメータと年齢（20～29 歳、30～49 歳及び 50 歳以上で分類）及び性別との関連性を散布図により確認した（図 2.7.2.5-1 から図 2.7.2.5-8）。その結果、薬力学パラメータは、年齢間及び性別間で変わらないことが示された。

2.7.2.3.3 QT/QTc 間隔評価試験

QT/QTc 評価試験を実施していない理由を以下に記載する。

コンドリアーゼは、腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした髄核内へ局所投与される医薬品であり、全身曝露は非常に低いと考えられる。非臨床試験、第 I/II 相試験及び第 II/III 相試験では、椎間板内投与後の血漿中コンドリアーゼ濃度は、すべての測定時点で定量下限未満であり、全身曝露が極めて低いことが確認されている〔2.7.2.3.1 参照〕。また、安全性薬理試験において、心血管系に対する影響も認められていない〔2.6.2.4.3 参照〕。

したがって、QT/QTc 評価試験を実施する必要性はないと判断した。

なお、第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験において、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用と関連するような有害事象は確認されなかった。

コンドリアーゼ投与により、血清中ケラタン硫酸濃度が、投与前に比べ有意に上昇した〔2.7.2.3.2 参照〕。血清中ケラタン硫酸濃度は、変形性関節症患者での上昇が報告されている[7]。しかし、変形性関節症患者で QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の増加が認められるという報告は、確認されていない。また、キモパパイン投与後のヘルニア患者でも血清中ケラタン硫酸濃度は上昇しているが[7]、キモパパインを投与されたヘルニア患者の長期予後の有害事象報告でも、心臓疾患への影響は確認できない[8] [9]。以上より、コンドリアーゼ投与により上昇した血清中ケラタン硫酸濃度の QT/QTc 間隔延長への影響はほとんどないものと考える。

2.7.2.4 特別な試験

本項ではプリックテスト試験（SKK6603J02）の結果の概要を記載した。プリックテスト試験全体の概要は、2.7.6.6 に記載した。

2.7.2.4.1 プリックテスト試験（SKK6603J02）（参考資料）

国内で実施した第 I/II 相試験（SKK6603J01）において、0.5 U 群の 1 例に、中等度のそう痒症、皮膚熱感、発疹及び水疱が、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として認められた。コンドリアーゼは異種タンパク質製剤であるため、アナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー反応が発生する可能性がある。そのため、被験者の安全性をより担保するためプリックテストをスクリーニング検査項目に追加し、プリックテスト陽性患者、すなわちコンドリアーゼ投与によりアレルギー様症状を示す可能性が高いと考えられる患者を臨床試験の対象から除外することとし

た。このプリックテストの実施に先立ち、健康成人を対象に、コンドリアーゼのプリックテスト実施の可否とその至適濃度を検討することを目的としたプリックテスト試験を実施した。

プリックテスト試験は、20例（男女各10例）の健康成人を対象に実施した。コンドリアーゼ（5 U/mL、10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL及び80 U/mL）及び生理食塩液（陰性対照）を被験者の前腕屈側に1滴ずつ滴下し、それぞれをプリックランセットで各1回穿刺し、15分後及び24時間後の皮膚刺激性を調査した。プリックテスト後（穿刺後）24時間は入院で被験者を観察し、更にプリックテスト後7日にフォローアップ観察を行い、コンドリアーゼプリックテストの安全性を確認した。

その結果、20例中1例のみ、プリックテスト実施後15分に10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL及び80 U/mLにおいて膨疹及び発赤の症状ありと判定され、プリックテスト陽性と判定された。プリックテスト実施後15分の膨疹及び発赤について、Friedman検定を用いて濃度との一様性を検討した結果、統計学的な有意差は認められず（いずれも $p = 0.4159$）、濃度による差は認められなかった。プリックテスト実施後24時間の判定ではすべての症例において皮膚刺激性は認められず、プリックテスト陰性と判定された。

プリックテスト実施後15分の判定でプリックテスト陽性と判定された1例は、プリックテスト前後で実施した血清中抗コンドリアーゼ抗体（IgE及びIgG_4）検査及び薬物添加リンパ球刺激試験の結果はいずれも陰性であり、膨疹及び発赤の形状はプリックランセットの接皮膚部の形状と同様でプリックテスト実施後3時間にはいずれの症状も消失していた。このことから、認められた膨疹及び発赤は、プリックランセットで強く穿刺したことによる物理的な刺激であると考えられた。

また、試験期間中、プリックテストを実施した20例中3例（15.0%）に有害事象が認められた。有害事象の内訳は発熱が2例（10.0%）、悪寒が1例（5.0%）、C-反応性蛋白増加が1例（5.0%）でいずれも重症度は軽度であった。これらの有害事象は、特に治療することなく1週間以内に消失し、コンドリアーゼとの因果関係はなしと判定された。なお、いずれの症例もプリックテスト陰性と判定された症例であった。

スクリーニング時とプリックテスト実施後7日に採取した血清を用いた抗コンドリアーゼIgE及び抗コンドリアーゼIgG_4検査の結果は、すべての症例でいずれも陰性であった。また、スクリーニング時とプリックテスト実施後7日に採取した血液を用いた薬物添加リンパ球刺激試験もすべて陰性であった。

以上、健康成人男女各10例、計20例を対象として、コンドリアーゼのプリックテストによる皮膚刺激性と安全性を検討した。その結果、コンドリアーゼ（5～80 U/mL）は、プリックランセットによる穿刺において皮膚刺激性を有せず、安全にプリックテストを実施できることが確認された。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と有効性評価項目との相関

投与群	薬力学パラメータ	有効性評価項目							
		1）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	2）投与後13週における「過去24時間の最悪時腰痛」(VAS)のベースラインからの変化量	3）投与後13週における椎間板の体積の変化量	4）投与後13週における椎間板の体積の変化率	5）投与後13週におけるヘルニアの体積の変化量	6）投与後13週におけるヘルニアの体積の変化率	7）投与後13週における椎間板高の変化量	8）投与後13週における椎間板高の変化率
プラセボ群	C_{max} (ng/mL)	−0.137 (41)	0.020 (41)	0.179 (42)	0.170 (42)	0.009 (42)	−0.081 (42)	0.073 (42)	0.027 (42)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	0.105 (41)	−0.021 (41)	−0.134 (42)	−0.133 (42)	−0.138 (42)	−0.131 (42)	0.010 (42)	−0.008 (42)
1.25 U群	C_{max} (ng/mL)	0.106 (44)	0.145 (44)	−0.213 (44)	−0.202 (44)	−0.096 (44)	−0.054 (44)	−0.061 (44)	−0.077 (44)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	0.132 (44)	0.248 (44)	−0.031 (44)	0.047 (44)	0.020 (44)	0.045 (44)	0.076 (44)	0.151 (44)
2.5 U群	C_{max} (ng/mL)	0.079 (47)	−0.090 (47)	−0.201 (47)	−0.368 (47)	−0.152 (47)	−0.148 (47)	0.069 (47)	0.095 (47)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	0.126 (47)	0.094 (47)	−0.153 (47)	−0.119 (47)	−0.137 (47)	−0.101 (47)	−0.045 (47)	−0.022 (47)
5 U群	C_{max} (ng/mL)	0.289 (44)	0.127 (44)	−0.382 (44)	−0.301 (44)	−0.066 (44)	0.040 (44)	−0.390 (44)	−0.228 (44)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	0.369 (44)	0.143 (44)	−0.494 (44)	−0.369 (44)	0.036 (44)	0.094 (44)	−0.458 (44)	−0.198 (44)
全例	C_{max} (ng/mL)	0.006 (176)	0.026 (176)	−0.459 (177)	−0.459 (177)	−0.140 (177)	−0.106 (177)	−0.373 (177)	−0.343 (177)
	AUC_{last} (ng·day/mL)	0.100 (176)	0.075 (176)	−0.435 (177)	−0.353 (177)	−0.081 (177)	−0.048 (177)	−0.336 (177)	−0.247 (177)

相関係数はPearsonの相関係数を用いた。( )内は例数を示す。

表 2.7.2.5-2. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last}）と安全性評価項目との相関

投与群	薬力学パラメータ	安全性評価項目		
		1）投与後13週における椎体のすべり	2）投与後13週における椎体の後方開大角度	3）投与後13週における椎間板高の変化率
プラセボ群	C_{max} (ng/mL)	−0.361 (42)	0.206 (42)	0.027 (42)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	−0.228 (42)	0.353 (42)	−0.008 (42)
1.25 U群	C_{max} (ng/mL)	−0.022 (44)	0.146 (44)	−0.077 (44)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	0.293 (44)	0.309 (44)	0.151 (44)
2.5 U群	C_{max} (ng/mL)	0.062 (47)	0.028 (47)	0.095 (47)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	−0.064 (47)	0.378 (47)	−0.022 (47)
5 U群	C_{max} (ng/mL)	0.181 (44)	−0.042 (44)	−0.228 (44)
	AUC_{last} (ng・day/mL)	0.158 (44)	0.065 (44)	−0.198 (44)
全例	C_{max} (ng/mL)	0.023 (177)	−0.060 (177)	−0.343 (177)
	AUC_{last} (ng·day/mL)	0.053 (177)	0.112 (177)	−0.247 (177)

相関係数はPearsonの相関係数を用いた。( )内は例数を示す。

表 2.7.2.5-3. 第 II/III 相試験における椎体のすべり別（3 mm 未満、3 mm 以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		3 mm未満 薬力学パラメータ(変化量)			3 mm以上 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	44	44	39	3	3	3
	平均値	16.150	57.189	159.682	24.823	71.490	5007.433
	標準偏差	22.196	51.253	3923.200	16.824	69.341	4901.408
	標準誤差	3.346	7.727	628.215	9.713	40.034	2829.829
	最小値	0.00	0.00	−14121.33	15.06	10.48	426.05
	25%点	1.000	19.545	−1833.110	15.060	10.480	426.050
	中央値	6.890	43.650	−155.300	15.160	57.090	4420.280
	75%点	15.945	70.650	1814.480	44.250	146.900	10175.970
	最大値	90.15	240.46	7609.65	44.25	146.90	10175.97
1.25 U群	N	47	47	42	2	2	2
	平均値	7.751	165.889	2880.712	8.865	176.100	12.575
	標準偏差	16.217	100.028	4349.559	9.737	129.273	904.199
	標準誤差	2.366	14.591	671.152	6.885	91.410	639.365
	最小値	0.00	0.00	−9092.37	1.98	84.69	−626.79
	25%点	1.060	110.930	1737.620	1.980	84.690	−626.790
	中央値	1.910	143.740	3343.135	8.865	176.100	12.575
	75%点	7.140	204.450	5743.090	15.750	267.510	651.940
	最大値	90.70	525.73	13715.17	15.75	267.51	651.94
2.5 U群	N	48	48	46	1	1	1
	平均値	9.837	199.556	3726.784	1.900	256.870	869.640
	標準偏差	22.801	102.400	4282.691	−	−	−
	標準誤差	3.291	14.780	631.448	−	−	−
	最小値	0.00	0.00	−3468.44	1.90	256.87	869.64
	25%点	1.000	127.380	851.210	1.900	256.870	869.640
	中央値	1.870	181.905	3229.020	1.900	256.870	869.640
	75%点	5.990	269.870	6678.170	1.900	256.870	869.640
	最大値	120.21	486.17	13691.24	1.90	256.87	869.64
5 U群	N	47	47	42	2	2	2
	平均値	5.241	269.530	5724.850	1.000	362.725	6891.320
	標準偏差	10.055	166.381	7660.250	0.042	46.945	385.868
	標準誤差	1.467	24.269	1182.002	0.030	33.195	272.850
	最小値	0.00	0.00	−8095.72	0.97	329.53	6618.47
	25%点	0.970	150.170	2348.360	0.970	329.530	6618.470
	中央値	1.900	237.290	4753.030	1.000	362.725	6891.320
	75%点	2.000	344.590	8858.970	1.030	395.920	7164.170
	最大値	43.88	830.07	34632.70	1.03	395.92	7164.17

−:算出不可

表 2.7.2.5-4. 第 II/III 相試験における椎体のすべり別（3 mm 未満、3 mm 以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		3 mm未満 薬力学パラメータ			3 mm以上 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	44	44	39	3	3	3
	平均値	16.150	218.420	14882.437	24.823	173.020	14209.323
	標準偏差	22.196	49.128	3465.924	16.824	72.017	5232.569
	標準誤差	3.346	7.406	554.992	9.713	41.579	3021.025
	最小値	0.00	101.89	6821.78	15.06	97.50	8445.30
	25%点	1.000	182.035	12128.230	15.060	97.500	8445.300
	中央値	6.890	217.535	15002.220	15.160	180.630	15522.320
	75%点	15.945	247.890	17175.560	44.250	240.930	18660.350
	最大値	90.15	364.21	22382.39	44.25	240.93	18660.35
	幾何平均値	5.447	213.007	14460.779	21.618	161.893	13474.019
	CV(%)	137.4	22.5	23.3	67.8	41.6	36.8
1.25 U群	N	47	47	42	2	2	2
	平均値	7.751	340.564	18608.607	8.865	390.840	20394.300
	標準偏差	16.217	121.036	3930.354	9.737	132.865	15.570
	標準誤差	2.366	17.655	606.467	6.885	93.950	11.010
	最小値	0.00	181.73	11052.50	1.98	296.89	20383.29
	25%点	1.060	255.170	15147.860	1.980	296.890	20383.290
	中央値	1.910	321.150	19220.160	8.865	390.840	20394.300
	75%点	7.140	433.180	21841.860	15.750	484.790	20405.310
	最大値	90.70	744.80	25628.14	15.75	484.79	20405.31
	幾何平均値	2.960	322.400	18189.302	5.584	379.380	20394.297
	CV(%)	209.2	35.5	21.1	109.8	34.0	0.1
2.5 U群	N	48	48	46	1	1	1
	平均値	9.837	360.508	18473.063	1.900	403.200	13758.470
	標準偏差	22.801	113.490	3590.819	−	−	−
	標準誤差	3.291	16.381	529.437	−	−	−
	最小値	0.00	188.73	11619.03	1.90	403.20	13758.47
	25%点	1.000	260.560	16069.080	1.900	403.200	13758.470
	中央値	1.870	352.455	17839.965	1.900	403.200	13758.470
	75%点	5.990	427.525	21443.340	1.900	403.200	13758.470
	最大値	120.21	712.80	26352.08	1.90	403.20	13758.47
	幾何平均値	2.926	343.855	18126.588	1.900	403.200	13758.470
	CV(%)	231.8	31.5	19.4	−	−	−
5 U群	N	47	47	42	2	2	2
	平均値	5.241	437.898	21041.489	1.000	528.715	22609.235
	標準偏差	10.055	181.033	8230.284	0.042	12.311	3202.183
	標準誤差	1.467	26.406	1269.960	0.030	8.705	2264.285
	最小値	0.00	205.00	10861.06	0.97	520.01	20344.95
	25%点	0.970	309.090	16674.870	0.970	520.010	20344.950
	中央値	1.900	403.400	19303.215	1.000	528.715	22609.235
	75%点	2.000	524.550	22573.490	1.030	537.420	24873.520
	最大値	43.88	1152.90	64912.58	1.03	537.42	24873.52
	幾何平均値	2.343	406.899	20063.626	1.000	528.643	22495.567
	CV(%)	191.9	41.3	39.1	4.2	2.3	14.2

−:算出不可

表 2.7.2.5-5. 第 II/III 相試験における椎体の後方開大角度別（5°未満、5°以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		5°未満 薬力学パラメータ(変化量)			5°以上 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	42	42	37	5	5	5
	平均値	15.136	55.081	190.973	29.866	83.476	2836.784
	標準偏差	19.267	51.268	3922.788	37.991	54.258	5328.660
	標準誤差	2.973	7.911	644.902	16.990	24.265	2383.049
	最小値	0.00	0.00	−14121.33	0.99	30.14	−2265.49
	25%点	1.010	16.840	−1060.240	1.970	51.610	−281.620
	中央値	6.900	42.990	−22.180	11.970	51.610	−155.300
	75%点	15.910	69.480	1814.480	44.250	137.120	6710.360
	最大値	89.08	240.46	7609.65	90.15	146.90	10175.97
1.25 U群	N	43	43	38	6	6	6
	平均値	5.125	172.037	2766.421	26.942	125.230	2648.505
	標準偏差	9.283	104.512	4335.986	34.842	37.070	4392.876
	標準誤差	1.416	15.938	703.390	14.224	15.134	1793.384
	最小値	0.00	0.00	−9092.37	1.00	82.78	−5241.36
	25%点	1.060	111.180	651.940	1.950	98.670	1737.620
	中央値	1.910	154.080	3106.170	12.550	116.450	3137.430
	75%点	5.990	213.390	5384.630	42.900	163.820	5743.090
	最大値	47.14	525.73	13715.17	90.70	173.21	7376.82
2.5 U群	N	45	45	43	4	4	4
	平均値	10.387	199.321	3840.697	1.665	216.535	1787.930
	標準偏差	23.459	102.177	4267.819	0.509	108.924	4200.555
	標準誤差	3.497	15.232	650.836	0.255	54.462	2100.277
	最小値	0.00	0.00	−3468.44	0.91	54.37	−1767.86
	25%点	1.000	135.610	986.490	1.370	155.620	−789.725
	中央値	1.880	178.800	3478.520	1.865	261.595	529.025
	75%点	6.040	265.070	6678.170	1.960	277.450	4365.585
	最大値	120.21	486.17	13691.24	2.02	288.58	7861.53
5 U群	N	37	37	32	12	12	12
	平均値	5.904	268.769	5504.348	2.488	287.411	6507.266
	標準偏差	11.182	163.466	8031.071	2.662	172.456	6033.116
	標準誤差	1.838	26.874	1419.706	0.769	49.784	1741.611
	最小値	0.00	0.00	−8095.72	0.21	13.66	−5117.23
	25%点	0.990	152.560	2616.060	0.960	169.625	3139.345
	中央値	1.900	237.290	4753.030	1.865	273.310	6712.715
	75%点	2.000	332.920	8597.885	1.990	370.255	8548.110
	最大値	43.88	830.07	34632.70	8.18	635.71	17754.47

表 2.7.2.5-6. 第 II/III 相試験における椎体の後方開大角度別（5°未満、5°以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		5°未満 薬力学パラメータ			5°以上 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	42	42	37	5	5	5
	平均値	15.136	215.111	14767.863	29.866	218.974	15326.414
	標準偏差	19.267	53.282	3668.557	37.991	29.479	2580.133
	標準誤差	2.973	8.222	603.107	16.990	13.184	1153.870
	最小値	0.00	97.50	6821.78	0.99	175.22	12523.86
	25%点	1.010	180.900	12112.420	1.970	210.760	13088.910
	中央値	6.900	217.170	15002.220	11.970	217.220	15405.830
	75%点	15.910	245.040	17175.560	44.250	240.930	16953.120
	最大値	89.08	364.21	22382.39	90.15	250.74	18660.35
	幾何平均値	5.609	208.377	14287.580	9.859	217.309	15153.022
	CV(%)	127.3	24.8	24.8	127.2	13.5	16.8
1.25 U群	N	43	43	38	6	6	6
	平均値	5.125	354.401	19296.323	26.942	258.155	14848.300
	標準偏差	9.283	122.116	3713.401	34.842	65.254	2311.504
	標準誤差	1.416	18.623	602.393	14.224	26.640	943.667
	最小値	0.00	181.73	12507.64	1.00	192.21	11052.50
	25%点	1.060	269.520	15474.580	1.950	205.630	13946.870
	中央値	1.910	330.520	19830.340	12.550	240.920	14933.990
	75%点	5.990	439.730	21850.910	42.900	330.020	17007.500
	最大値	47.14	744.80	25628.14	90.70	339.23	17214.95
	幾何平均値	2.561	336.314	18927.613	10.081	251.445	14687.284
	CV(%)	181.1	34.5	19.2	129.3	25.3	15.6
2.5 U群	N	45	45	43	4	4	4
	平均値	10.387	360.923	18645.216	1.665	366.510	15443.768
	標準偏差	23.459	114.236	3631.666	0.509	104.619	1874.206
	標準誤差	3.497	17.029	553.824	0.255	52.310	937.103
	最小値	0.00	188.73	11619.03	0.91	229.46	13758.47
	25%点	1.000	260.870	16174.920	1.370	292.110	13967.495
	中央値	1.880	350.150	17853.270	1.865	378.980	15082.845
	75%点	6.040	425.330	21845.730	1.960	440.910	16920.040
	最大値	120.21	712.80	26352.08	2.02	478.62	17850.91
	幾何平均値	3.063	344.181	18290.287	1.590	354.029	15360.541
	CV(%)	225.9	31.7	19.5	30.6	28.5	12.1
5 U群	N	37	37	32	12	12	12
	平均値	5.904	442.593	21320.076	2.488	438.557	20559.880
	標準偏差	11.182	185.495	9112.922	2.662	160.872	4397.705
	標準誤差	1.838	30.495	1610.952	0.769	46.440	1269.508
	最小値	0.00	205.00	10861.06	0.21	247.72	16228.63
	25%点	0.990	310.860	16688.200	0.960	315.660	17404.390
	中央値	1.900	417.580	19505.470	1.865	413.200	19557.390
	75%点	2.000	524.550	23700.210	1.990	512.330	21514.150
	最大値	43.88	1152.90	64912.58	8.18	806.73	30789.04
	幾何平均値	2.528	410.262	20164.112	1.619	414.390	20179.241
	CV(%)	189.4	41.9	42.7	107.0	36.7	21.4

表 2.7.2.5-7. 第 II/III 相試験における椎間板高の減少別（30%未満、30%以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		30%未満 薬力学パラメータ(変化量)			30%以上 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	47	47	42	0	0	0
	平均値	16.703	58.102	505.950	−	−	−
	標準偏差	21.851	51.740	4127.217	−	−	−
	標準誤差	3.187	7.547	636.843	−	−	−
	最小値	0.00	0.00	−14121.33	−	−	−
	25%点	1.010	17.350	−1060.240	−	−	−
	中央値	6.910	44.130	−59.390	−	−	−
	75%点	15.980	71.820	2368.420	−	−	−
	最大値	90.15	240.46	10175.97	−	−	−
1.25 U群	N	42	42	37	7	7	7
	平均値	6.218	159.151	2683.337	17.263	209.231	3104.510
	標準偏差	11.015	90.927	4318.463	32.886	143.262	4467.939
	標準誤差	1.700	14.030	709.951	12.430	54.148	1688.722
	最小値	0.00	0.00	−9092.37	1.00	82.78	−5241.36
	25%点	1.830	101.990	1692.890	1.060	130.910	530.800
	中央値	1.910	143.305	2895.480	2.000	163.820	3622.350
	75%点	6.890	204.450	5384.630	16.930	273.250	7376.820
	最大値	47.14	525.73	13715.17	90.70	506.10	8024.85
2.5 U群	N	40	40	38	9	9	9
	平均値	9.093	198.663	3542.873	12.262	209.896	4185.834
	標準偏差	23.804	97.329	4359.127	17.042	125.337	3988.621
	標準誤差	3.764	15.389	707.144	5.681	41.779	1329.540
	最小値	0.00	0.00	−3468.44	0.91	74.07	−3275.83
	25%点	1.000	135.850	223.280	1.830	114.860	2937.210
	中央値	1.860	181.300	2538.310	1.990	200.810	3826.290
	75%点	2.025	275.090	6678.170	13.790	261.720	5937.400
	最大値	120.21	455.66	13691.24	41.92	486.17	11068.58
5 U群	N	35	35	30	14	14	14
	平均値	3.995	289.562	5398.924	7.749	232.764	6589.902
	標準偏差	7.756	141.195	6109.181	13.864	211.619	10048.814
	標準誤差	1.311	23.866	1115.379	3.705	56.558	2685.659
	最小値	0.21	13.66	−8095.72	0.00	0.00	−6993.33
	25%点	0.990	190.890	3534.540	0.960	114.920	2348.360
	中央値	1.900	266.020	5296.940	1.865	174.055	4431.330
	75%点	2.000	359.090	8237.250	7.110	344.590	8858.970
	最大値	43.88	635.71	17754.47	42.14	830.07	34632.70

−:算出不可

表 2.7.2.5-8. 第 II/III 相試験における椎間板高の減少別（30%未満、30%以上）の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		30%未満 薬力学パラメータ			30%以上 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	47	47	42	0	0	0
	平均値	16.703	215.522	14834.357	−	−	−
	標準偏差	21.851	51.063	3535.540	−	−	−
	標準誤差	3.187	7.448	545.546	−	−	−
	最小値	0.00	97.50	6821.78	−	−	−
	25%点	1.010	180.900	12128.230	−	−	−
	中央値	6.910	217.220	15048.600	−	−	−
	75%点	15.980	245.040	17175.560	−	−	−
	最大値	90.15	364.21	22382.39	−	−	−
	幾何平均値	5.971	209.309	14387.960	−	−	−
	CV(%)	130.8	23.7	23.8	−	−	−
1.25 U群	N	42	42	37	7	7	7
	平均値	6.218	338.410	18909.664	17.263	367.850	17527.503
	標準偏差	11.015	108.731	3583.225	32.886	185.500	5259.524
	標準誤差	1.700	16.778	589.079	12.430	70.113	1987.913
	最小値	0.00	181.73	11052.50	1.00	205.63	12507.64
	25%点	1.830	260.830	15713.960	1.060	234.540	13946.870
	中央値	1.910	313.665	19628.180	2.000	330.020	15147.860
	75%点	6.890	433.180	21384.230	16.930	458.100	24842.350
	最大値	47.14	732.13	25628.14	90.70	744.80	25086.28
	幾何平均値	2.828	322.622	18555.096	4.629	336.352	16916.383
	CV(%)	177.1	32.1	18.9	190.5	50.4	30.0
2.5 U群	N	40	40	38	9	9	9
	平均値	9.093	361.775	18485.999	12.262	359.618	17894.600
	標準偏差	23.804	102.748	3598.160	17.042	156.278	3879.576
	標準誤差	3.764	16.246	583.699	5.681	52.093	1293.192
	最小値	0.00	188.73	11619.03	0.91	209.54	12920.97
	25%点	1.000	269.375	16069.080	1.830	260.250	15989.170
	中央値	1.860	355.175	17839.965	1.990	354.760	17692.160
	75%点	2.025	427.525	21443.340	13.790	386.430	18457.390
	最大値	120.21	613.58	26352.08	41.92	712.80	23961.09
	幾何平均値	2.606	347.312	18138.312	4.606	334.774	17531.752
	CV(%)	261.8	28.4	19.5	139.0	43.5	21.7
5 U群	N	35	35	30	14	14	14
	平均値	3.995	457.542	20688.241	7.749	401.761	22022.411
	標準偏差	7.756	144.554	4440.863	13.864	245.254	13018.564
	標準誤差	1.311	24.434	810.787	3.705	65.547	3479.358
	最小値	0.21	216.98	14192.22	0.00	205.00	10861.06
	25%点	0.990	333.450	16701.530	0.960	263.330	16252.480
	中央値	1.900	440.350	19759.645	1.865	312.640	19151.480
	75%点	2.000	537.420	23316.100	7.110	487.240	22109.370
	最大値	43.88	806.73	32105.91	42.14	1152.90	64912.58
	幾何平均値	2.029	434.979	20261.538	3.029	357.496	19969.751
	CV(%)	194.2	31.6	21.5	178.9	61.0	59.1

−:算出不可

表 2.7.2.5-9. 第 II/III 相試験における有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		有害事象あり 薬力学パラメータ(変化量)			有害事象なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)
プラセボ群	N	35	35	32	12	12	10
	平均値	17.748	67.029	837.416	13.656	32.063	−554.739
	標準偏差	23.384	55.309	4372.461	17.111	27.320	3178.983
	標準誤差	3.953	9.349	772.949	4.940	7.887	1005.283
	最小値	0.21	6.91	−14121.33	0.00	0.00	−3952.08
	25%点	1.840	25.570	−654.480	0.215	6.190	−3300.850
	中央値	6.910	51.610	−59.390	4.910	35.170	−1172.050
	75%点	15.980	102.300	2334.065	26.405	51.100	2368.420
	最大値	90.15	240.46	10175.97	41.95	73.41	4852.64
1.25 U群	N	38	38	36	11	11	8
	平均値	8.802	153.678	3150.017	4.321	209.929	951.803
	標準偏差	17.877	93.358	4088.190	4.463	113.001	5008.470
	標準誤差	2.900	15.145	681.365	1.346	34.071	1770.762
	最小値	0.00	0.00	−8001.59	0.25	67.20	−9092.37
	25%点	1.010	98.670	1715.255	1.850	143.740	−1590.670
	中央値	1.910	134.455	3338.165	1.970	185.480	2736.030
	75%点	7.840	185.190	5751.300	6.890	250.610	3599.640
	最大値	90.70	525.73	13715.17	15.75	506.10	7216.79
2.5 U群	N	41	41	39	8	8	8
	平均値	9.181	216.121	3856.758	12.205	121.829	2736.018
	標準偏差	23.512	98.174	4416.295	18.209	85.362	3461.574
	標準誤差	3.672	15.332	707.173	6.438	30.180	1223.851
	最小値	0.86	49.77	−3468.44	0.00	0.00	−2361.26
	25%点	1.000	157.880	869.640	1.440	81.000	−488.215
	中央値	1.860	187.250	2937.210	1.985	101.830	3652.405
	75%点	2.030	276.760	7378.570	24.435	167.775	5362.295
	最大値	120.21	486.17	13691.24	41.92	273.42	7196.43
5 U群	N	42	42	39	7	7	5
	平均値	4.564	280.452	5943.052	8.087	230.624	4489.466
	標準偏差	8.675	171.000	7913.355	15.942	114.373	2215.522
	標準誤差	1.339	26.386	1267.151	6.026	43.229	990.811
	最小値	0.00	0.00	−8095.72	0.86	70.96	1198.87
	25%点	0.990	152.560	2348.360	0.940	142.460	3808.860
	中央値	1.920	245.730	5038.790	1.010	205.120	4720.340
	75%点	2.000	359.090	9375.550	7.090	329.530	5555.090
	最大値	42.14	830.07	34632.70	43.88	409.39	7164.17

表 2.7.2.5-10. 第 II/III 相試験における有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		有害事象あり 薬力学パラメータ			有害事象なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)
プラセボ群	N	35	35	32	12	12	10
	平均値	17.748	220.668	14780.460	13.656	200.511	15006.829
	標準偏差	23.384	51.728	3347.475	17.111	47.992	4278.343
	標準誤差	3.953	8.744	591.756	4.940	13.854	1352.931
	最小値	0.21	101.89	6821.78	0.00	97.50	8445.30
	25%点	1.840	181.930	12376.210	0.215	173.305	11982.450
	中央値	6.910	217.850	14917.780	4.910	208.390	15410.555
	75%点	15.980	250.740	17064.340	26.405	236.395	18998.420
	最大値	90.15	364.21	22382.39	41.95	258.78	20984.27
	幾何平均値	6.143	214.775	14375.885	5.408	194.150	14426.669
	CV(%)	131.8	23.4	22.6	125.3	23.9	28.5
1.25 U群	N	38	38	36	11	11	8
	平均値	8.802	320.653	18330.722	4.321	418.488	20305.511
	標準偏差	17.877	107.916	3895.698	4.463	135.585	3438.039
	標準誤差	2.900	17.506	649.283	1.346	40.880	1215.530
	最小値	0.00	181.73	11052.50	0.25	210.40	15245.45
	25%点	1.010	254.130	14752.155	1.850	306.180	17402.475
	中央値	1.910	303.690	19220.160	1.970	435.350	20607.500
	75%点	7.840	369.740	21085.190	6.890	443.250	23046.205
	最大値	90.70	732.13	25628.14	15.75	744.80	25086.28
	幾何平均値	3.145	305.576	17914.701	2.709	399.625	20043.261
	CV(%)	203.1	33.7	21.3	103.3	32.4	16.9
2.5 U群	N	41	41	39	8	8	8
	平均値	9.181	375.029	18360.889	12.205	291.421	18430.584
	標準偏差	23.512	110.688	3794.624	18.209	100.199	2797.521
	標準誤差	3.672	17.287	607.626	6.438	35.426	989.073
	最小値	0.86	188.73	11619.03	0.00	209.54	14982.36
	25%点	1.000	304.960	15665.290	1.440	213.670	17074.795
	中央値	1.860	360.200	17850.910	1.985	238.080	17559.775
	75%点	2.030	429.720	21443.340	24.435	381.905	19849.500
	最大値	120.21	712.80	26352.08	41.92	454.52	23494.17
	幾何平均値	2.627	359.866	17972.553	5.181	277.794	18256.435
	CV(%)	256.1	29.5	20.7	149.2	34.4	15.2
5 U群	N	42	42	39	7	7	5
	平均値	4.564	442.686	21004.896	8.087	435.116	21954.010
	標準偏差	8.675	187.365	8495.197	15.942	118.219	3383.654
	標準誤差	1.339	28.911	1360.320	6.026	44.682	1513.216
	最小値	0.00	205.00	10861.06	0.86	216.98	17373.20
	25%点	0.990	309.090	16445.150	0.940	388.390	19703.400
	中央値	1.920	410.490	19195.050	1.010	455.940	22573.490
	75%点	2.000	537.420	22514.630	7.090	520.010	24873.520
	最大値	42.14	1152.90	64912.58	43.88	581.40	25246.44
	幾何平均値	2.239	410.130	19975.528	2.400	418.170	21736.590
	CV(%)	190.1	42.3	40.4	197.1	27.2	15.4

表 2.7.2.5-11. 第 II/III 相試験における副作用発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		副作用発現あり 薬力学パラメータ(変化量)			副作用発現なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	7	7	7	40	40	35
	平均値	25.416	85.291	2283.767	15.179	53.344	150.387
	標準偏差	31.489	55.045	3354.993	19.864	50.353	4215.886
	標準誤差	11.902	20.805	1268.068	3.141	7.962	712.615
	最小値	6.01	10.81	−895.21	0.00	0.00	−14121.33
	25%点	6.890	42.180	−155.300	0.915	17.095	−2265.490
	中央値	11.970	69.480	1318.140	6.885	42.990	−281.620
	75%点	43.840	137.400	6710.360	15.945	65.590	2368.420
	最大値	90.15	148.44	7290.50	89.08	240.46	10175.97
1.25 U群	N	23	23	22	26	26	22
	平均値	8.047	169.648	3540.697	7.574	163.349	1959.987
	標準偏差	19.755	108.127	3796.987	12.011	93.696	4690.127
	標準誤差	4.119	22.546	809.520	2.356	18.375	999.938
	最小値	0.88	47.07	−5241.36	0.00	0.00	−9092.37
	25%点	1.000	82.780	1827.670	1.840	110.930	−626.790
	中央値	1.910	139.390	2998.340	1.960	148.910	3344.035
	75%点	5.880	213.390	5759.510	7.910	185.480	5384.630
	最大値	90.70	525.73	13715.17	47.14	506.10	8024.85
2.5 U群	N	22	22	21	27	27	26
	平均値	8.817	228.987	4403.011	10.374	177.699	3070.710
	標準偏差	25.260	108.217	3707.793	20.630	91.615	4638.015
	標準誤差	5.386	23.072	809.107	3.970	17.631	909.589
	最小値	0.91	76.40	−3275.83	0.00	0.00	−3468.44
	25%点	0.990	159.840	1843.190	1.840	103.250	−1162.310
	中央値	1.835	193.355	3554.950	1.880	174.830	2776.900
	75%点	5.940	284.380	7861.530	7.870	265.070	6104.600
	最大値	120.21	486.17	11068.58	90.87	378.39	13691.24
5 U群	N	30	30	27	19	19	17
	平均値	4.720	279.021	7099.223	5.616	264.355	3679.254
	標準偏差	7.986	176.880	8457.201	12.531	145.765	5165.753
	標準誤差	1.458	32.294	1627.589	2.875	33.441	1252.879
	最小値	0.88	2.46	−8095.72	0.00	0.00	−5865.61
	25%点	1.860	152.560	3848.910	0.890	142.460	1198.870
	中央値	1.965	234.655	5830.820	1.010	255.100	4244.350
	75%点	2.020	344.590	10017.060	1.860	362.730	6806.960
	最大値	42.14	830.07	34632.70	43.88	562.85	13462.72

表 2.7.2.5-12. 第 II/III 相試験における副作用発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		副作用発現あり 薬力学パラメータ			副作用発現なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	7	7	7	40	40	35
	平均値	25.416	230.761	15627.753	15.179	212.855	14675.678
	標準偏差	31.489	25.957	2246.164	19.864	54.063	3745.360
	標準誤差	11.902	9.811	848.970	3.141	8.548	633.081
	最小値	6.01	194.25	12228.56	0.00	97.50	6821.78
	25%点	6.890	213.420	14349.220	0.915	179.935	11982.450
	中央値	11.970	219.780	15405.830	6.885	213.625	14833.340
	75%点	43.840	259.360	16953.120	15.945	239.340	17391.420
	最大値	90.15	260.56	19469.21	89.08	364.21	22382.39
	幾何平均値	14.917	229.503	15490.128	5.045	205.963	14177.122
	CV(%)	123.9	11.2	14.4	130.9	25.4	25.5
1.25 U群	N	23	23	22	26	26	22
	平均値	8.047	324.271	17465.506	7.574	358.844	19914.043
	標準偏差	19.755	123.880	3596.186	12.011	117.333	3791.661
	標準誤差	4.119	25.831	766.710	2.356	23.011	808.385
	最小値	0.88	181.73	12507.64	0.00	192.21	11052.50
	25%点	1.000	232.230	14154.020	1.840	271.340	17214.950
	中央値	1.910	303.890	17159.365	1.960	336.820	20394.300
	75%点	5.880	384.390	20235.860	7.910	439.730	22377.830
	最大値	90.70	732.13	24142.15	47.14	744.80	25628.14
	幾何平均値	2.609	305.608	17117.846	3.497	342.280	19529.921
	CV(%)	245.5	38.2	20.6	158.6	32.7	19.0
2.5 U群	N	22	22	21	27	27	26
	平均値	8.817	382.359	18171.702	10.374	344.284	18535.139
	標準偏差	25.260	126.307	3929.705	20.630	98.947	3415.246
	標準誤差	5.386	26.929	857.532	3.970	19.042	669.785
	最小値	0.91	188.73	11619.03	0.00	209.54	12912.52
	25%点	0.990	304.960	14299.370	1.840	242.750	16174.920
	中央値	1.835	362.790	17829.020	1.880	349.370	17788.330
	75%点	5.940	425.330	21362.790	7.870	429.720	21845.730
	最大値	120.21	712.80	24437.64	90.87	554.66	26352.08
	幾何平均値	2.449	364.165	17755.427	3.346	330.088	18237.593
	CV(%)	286.5	33.0	21.6	198.9	28.7	18.4
5 U群	N	30	30	27	19	19	17
	平均値	4.720	436.395	21670.873	5.616	449.830	20226.319
	標準偏差	7.986	203.572	10016.507	12.531	133.255	3180.291
	標準誤差	1.458	37.167	1927.678	2.875	30.571	771.334
	最小値	0.88	205.00	10861.06	0.00	216.98	15464.92
	25%点	1.860	308.580	16380.210	0.890	388.390	17831.900
	中央値	1.965	383.720	19107.910	1.010	455.940	19703.400
	75%点	2.020	523.630	23316.100	1.860	537.420	22573.490
	最大値	42.14	1152.90	64912.58	43.88	722.96	25246.44
	幾何平均値	2.616	400.280	20277.906	1.775	429.238	19995.275
	CV(%)	169.2	46.6	46.2	223.1	29.6	15.7

表 2.7.2.5-13. 第 II/III 相試験における下肢痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		下肢痛の有害事象あり 薬力学パラメータ(変化量)			下肢痛の有害事象なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	15	15	14	32	32	28
	平均値	25.491	62.655	−526.880	12.584	55.967	1022.365
	標準偏差	30.528	51.517	4802.590	15.254	52.527	3732.469
	標準誤差	7.882	13.302	1283.546	2.697	9.285	705.370
	最小値	0.21	10.81	−14121.33	0.00	0.00	−4290.88
	25%点	1.970	21.740	−1060.240	0.635	17.095	−1637.620
	中央値	12.140	51.610	−323.550	6.850	43.650	293.940
	75%点	43.980	102.300	133.450	15.535	68.310	2930.765
	最大値	90.15	185.67	6910.31	44.25	240.46	10175.97
1.25 U群	N	10	10	10	39	39	34
	平均値	6.535	175.973	4003.600	8.119	163.827	2381.736
	標準偏差	14.339	135.510	3938.099	16.484	90.427	4377.226
	標準誤差	4.534	42.852	1245.336	2.640	14.480	750.688
	最小値	0.88	66.48	−5241.36	0.00	0.00	−9092.37
	25%点	1.000	110.930	2507.980	1.840	101.990	530.800
	中央値	1.875	118.630	4238.550	1.940	154.080	2685.675
	75%点	1.980	213.390	7249.670	7.840	204.450	5078.270
	最大値	47.14	525.73	8505.31	90.70	506.10	13715.17
2.5 U群	N	6	6	6	43	43	41
	平均値	2.467	203.947	4489.252	10.680	200.277	3545.517
	標準偏差	2.830	69.380	2510.274	23.954	105.999	4464.262
	標準誤差	1.155	28.324	1024.815	3.653	16.165	697.201
	最小値	0.92	136.09	1750.60	0.00	0.00	−3468.44
	25%点	0.960	148.100	2044.050	1.000	114.860	223.280
	中央値	1.420	179.245	4542.060	1.880	185.900	2937.210
	75%点	1.910	284.380	6678.170	6.040	266.320	6440.850
	最大値	8.17	296.62	7378.57	120.21	486.17	13691.24
5 U群	N	10	10	10	39	39	34
	平均値	2.868	309.723	7135.419	5.632	264.004	5378.593
	標準偏差	2.538	146.617	4628.184	10.962	168.754	8150.056
	標準誤差	0.802	46.364	1463.560	1.755	27.022	1397.723
	最小値	0.21	114.92	2034.34	0.00	0.00	−8095.72
	25%点	1.860	150.170	3848.910	0.960	152.560	1198.870
	中央値	1.920	338.755	6318.890	1.860	232.020	4753.030
	75%点	2.020	413.420	8858.970	2.000	329.530	8237.250
	最大値	8.18	507.57	16164.95	43.88	830.07	34632.70

表 2.7.2.5-14. 第 II/III 相試験における下肢痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		下肢痛の有害事象あり 薬力学パラメータ			下肢痛の有害事象なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	15	15	14	32	32	28
	平均値	25.491	208.376	13153.443	12.584	218.871	15674.815
	標準偏差	30.528	54.213	3074.223	15.254	50.055	3497.648
	標準誤差	7.882	13.998	821.621	2.697	8.849	660.993
	最小値	0.21	101.89	6821.78	0.00	97.50	8445.30
	25%点	1.970	175.220	11958.090	0.635	183.200	12500.020
	中央値	12.140	210.760	13397.325	6.850	222.085	15624.225
	75%点	43.980	231.330	15405.830	15.535	249.565	18607.670
	最大値	90.15	320.54	17391.42	44.25	364.21	22382.39
	幾何平均値	9.300	201.531	12765.754	4.785	213.058	15274.803
	CV(%)	119.8	26.0	23.4	121.2	22.9	22.3
1.25 U群	N	10	10	10	39	39	34
	平均値	6.535	345.307	19510.123	8.119	341.926	18448.496
	標準偏差	14.339	151.393	3555.808	16.484	113.557	3957.884
	標準誤差	4.534	47.875	1124.445	2.640	18.184	678.771
	最小値	0.88	204.27	13501.67	0.00	181.73	11052.50
	25%点	1.000	260.830	17007.500	1.840	255.170	15147.860
	中央値	1.875	316.755	20511.005	1.940	321.150	19010.850
	75%点	1.980	341.510	21384.230	7.840	435.350	21841.860
	最大値	47.14	732.13	24142.15	90.70	744.80	25628.14
	幾何平均値	2.379	323.248	19194.856	3.241	324.883	18024.613
	CV(%)	219.4	43.8	18.2	203.0	33.2	21.5
2.5 U群	N	6	6	6	43	43	41
	平均値	2.467	327.540	15878.260	10.680	366.101	18737.800
	標準偏差	2.830	86.113	2435.960	23.954	115.701	3638.391
	標準誤差	1.155	35.156	994.476	3.653	17.644	568.221
	最小値	0.92	213.76	12942.26	0.00	188.73	11619.03
	25%点	0.960	255.210	14099.070	1.000	260.870	16174.920
	中央値	1.420	324.200	15655.835	1.880	358.470	17853.270
	75%点	1.910	413.400	17829.020	6.040	429.720	21845.730
	最大値	8.17	434.47	19087.54	120.21	712.80	26352.08
	幾何平均値	1.714	317.765	15722.671	3.126	348.952	18383.907
	CV(%)	114.7	26.3	15.3	224.3	31.6	19.4
5 U群	N	10	10	10	39	39	34
	平均値	2.868	459.838	20913.498	5.632	436.929	21171.353
	標準偏差	2.538	151.416	4786.419	10.962	185.884	8851.442
	標準誤差	0.802	47.882	1513.599	1.755	29.765	1518.010
	最小値	0.21	236.05	16252.48	0.00	205.00	10861.06
	25%点	1.860	318.770	17557.490	0.960	309.090	16674.870
	中央値	1.920	472.145	19613.635	1.860	402.240	19449.225
	75%点	2.020	568.710	22109.370	2.000	524.550	23316.100
	最大値	8.18	686.91	32105.91	43.88	1152.90	64912.58
	幾何平均値	2.016	435.260	20485.287	2.331	405.333	20075.924
	CV(%)	88.5	32.9	22.9	194.7	42.5	41.8

表 2.7.2.5-15. 第 II/III 相試験における腰痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		腰痛の有害事象あり 薬力学パラメータ(変化量)			腰痛の有害事象なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	20	20	19	27	27	23
	平均値	20.148	69.780	1181.021	14.151	49.451	−51.717
	標準偏差	23.382	61.845	3223.300	20.719	41.936	4746.124
	標準誤差	5.228	13.829	739.476	3.987	8.071	989.635
	最小値	0.26	10.81	−1833.11	0.00	0.00	−14121.33
	25%点	6.390	27.855	−559.740	0.240	14.770	−2820.210
	中央値	9.810	46.895	−155.300	6.890	44.130	87.440
	75%点	41.910	99.485	1318.140	15.910	67.140	3007.880
	最大値	89.08	240.46	10175.97	90.15	148.44	7290.50
1.25 U群	N	18	18	18	31	31	26
	平均値	4.731	155.752	3564.051	9.576	172.434	2187.005
	標準偏差	10.771	103.861	3978.402	18.217	98.424	4485.298
	標準誤差	2.539	24.480	937.718	3.272	17.677	879.639
	最小値	0.88	58.45	−5241.36	0.00	0.00	−9092.37
	25%点	1.000	110.930	1737.620	1.840	101.990	34.650
	中央値	1.900	134.455	3338.165	1.970	161.370	3003.310
	75%点	1.950	174.120	5384.630	7.910	221.350	5743.090
	最大値	47.14	525.73	13715.17	90.70	506.10	8024.85
2.5 U群	N	13	13	12	36	36	35
	平均値	3.797	243.909	4689.342	11.797	185.132	3315.131
	標準偏差	4.733	125.783	4166.795	25.975	88.348	4289.162
	標準誤差	1.313	34.886	1202.850	4.329	14.725	725.001
	最小値	0.86	49.77	−3468.44	0.00	0.00	−3275.83
	25%点	0.990	136.090	1796.895	1.000	117.005	188.410
	中央値	1.850	284.380	4886.040	1.880	178.195	2937.210
	75%点	1.990	340.590	8344.130	5.990	252.630	6440.850
	最大値	14.88	455.66	10331.71	120.21	486.17	13691.24
5 U群	N	14	14	13	35	35	31
	平均値	4.885	327.796	9090.161	5.141	251.549	4388.847
	標準偏差	10.825	186.234	8978.931	9.643	151.779	6425.759
	標準誤差	2.893	49.773	2490.307	1.630	25.655	1154.100
	最小値	0.88	129.29	2348.36	0.00	0.00	−8095.72
	25%点	0.990	197.940	3891.530	0.960	142.460	898.470
	中央値	1.960	284.540	5038.790	1.870	237.290	4785.720
	75%点	2.000	413.420	10017.060	2.000	332.920	8237.250
	最大値	42.14	830.07	34632.70	43.88	635.71	17754.47

表 2.7.2.5-16. 第 II/III 相試験における腰痛の有害事象発現の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		腰痛の有害事象あり 薬力学パラメータ			腰痛の有害事象なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	20	20	19	27	27	23
	平均値	20.148	217.078	14874.446	14.151	214.369	14801.241
	標準偏差	23.382	60.547	3444.548	20.719	43.943	3685.830
	標準誤差	5.228	13.539	790.233	3.987	8.457	768.549
	最小値	0.26	101.89	6821.78	0.00	97.50	8337.43
	25%点	6.390	180.585	12771.480	0.240	180.900	11982.450
	中央値	9.810	206.530	15002.220	6.890	217.850	15094.980
	75%点	41.910	242.985	16793.560	15.910	250.740	18053.490
	最大値	89.08	364.21	22382.39	90.15	295.47	20984.27
	幾何平均値	9.074	209.263	14454.132	4.272	209.344	14333.525
	CV(%)	116.1	27.9	23.2	146.4	20.5	24.9
1.25 U群	N	18	18	18	31	31	26
	平均値	4.731	308.485	17604.711	9.576	362.434	19440.973
	標準偏差	10.771	118.419	3387.406	18.217	119.003	4042.334
	標準誤差	2.539	27.912	798.419	3.272	21.374	792.767
	最小値	0.88	186.38	12507.64	0.00	181.73	11052.50
	25%点	1.000	234.540	14998.520	1.840	271.340	15713.960
	中央値	1.900	300.785	17263.090	1.970	369.740	20119.675
	75%点	1.950	330.520	20235.860	7.910	443.250	22377.830
	最大値	47.14	732.13	24142.15	90.70	744.80	25628.14
	幾何平均値	2.105	293.670	17296.415	3.788	343.946	19000.820
	CV(%)	227.7	38.4	19.2	190.2	32.8	20.8
2.5 U群	N	13	13	12	36	36	35
	平均値	3.797	409.776	19425.399	11.797	343.902	18011.845
	標準偏差	4.733	129.682	4846.452	25.975	101.965	3095.342
	標準誤差	1.313	35.967	1399.050	4.329	16.994	523.208
	最小値	0.86	213.76	11619.03	0.00	188.73	12912.52
	25%点	0.990	315.910	15555.685	1.000	260.560	15989.170
	中央値	1.850	425.330	19925.950	1.880	349.760	17824.250
	75%点	1.990	475.560	23850.985	5.990	403.200	21058.380
	最大値	14.88	613.58	26352.08	120.21	712.80	23961.09
	幾何平均値	2.194	389.215	18826.182	3.217	330.266	17752.358
	CV(%)	124.7	31.6	24.9	220.2	29.6	17.2
5 U群	N	14	14	13	35	35	31
	平均値	4.885	479.583	23208.330	5.141	426.413	20233.958
	標準偏差	10.825	241.660	13629.762	9.643	147.135	4007.961
	標準誤差	2.893	64.586	3780.216	1.630	24.870	719.851
	最小値	0.88	205.00	10861.06	0.00	216.98	14928.93
	25%点	0.990	316.190	17557.490	0.960	309.090	16674.870
	中央値	1.960	459.140	20146.130	1.870	403.400	19195.050
	75%点	2.000	568.710	22514.630	2.000	522.730	23316.100
	最大値	42.14	1152.90	64912.58	43.88	806.73	30789.04
	幾何平均値	2.156	433.804	20885.946	2.307	402.586	19874.652
	CV(%)	221.6	50.4	58.7	187.6	34.5	19.8

表 2.7.2.5-17. 第 II/III 相試験における投与後 13 週までにおける血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		血清中抗コンドリアーゼIgG抗体価上昇あり 薬力学パラメータ(変化量)			血清中抗コンドリアーゼIgG抗体価上昇なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	1	1	1	46	46	41
	平均値	37.650	73.410	4852.640	16.248	57.769	399.933
	標準偏差	−	−	−	21.865	52.261	4120.182
	標準誤差	−	−	−	3.224	7.705	643.464
	最小値	37.65	73.41	4852.64	0.00	0.00	−14121.33
	25%点	37.650	73.410	4852.640	1.010	17.350	−1060.240
	中央値	37.650	73.410	4852.640	6.900	43.650	−96.600
	75%点	37.650	73.410	4852.640	15.910	69.480	1814.480
	最大値	37.65	73.41	4852.64	90.15	240.46	10175.97
1.25 U群	N	2	2	2	47	47	42
	平均値	1.490	103.745	−641.895	8.064	168.968	2911.877
	標準偏差	0.693	29.649	6504.626	16.227	100.879	4207.330
	標準誤差	0.490	20.965	4599.465	2.367	14.715	649.205
	最小値	1.00	82.78	−5241.36	0.00	0.00	−9092.37
	25%点	1.000	82.780	−5241.360	1.830	110.930	1692.890
	中央値	1.490	103.745	−641.895	1.920	154.080	3106.170
	75%点	1.980	124.710	3957.570	7.210	210.670	5743.090
	最大値	1.98	124.71	3957.57	90.70	525.73	13715.17
2.5 U群	N	6	6	6	43	43	41
	平均値	23.788	203.048	5258.277	7.705	200.402	3432.977
	標準偏差	36.500	146.369	4776.928	19.804	96.225	4188.738
	標準誤差	14.901	59.755	1950.173	3.020	14.674	654.171
	最小値	1.00	87.93	−1162.31	0.00	0.00	−3468.44
	25%点	1.020	96.400	2460.030	1.000	135.610	851.210
	中央値	3.960	171.890	4746.175	1.860	185.010	2937.210
	75%点	41.920	204.010	8232.860	2.030	273.420	6440.850
	最大値	90.87	486.17	12526.73	120.21	455.66	13691.24
5 U群	N	13	13	13	36	36	31
	平均値	8.501	239.060	6590.104	3.828	285.711	5437.258
	標準偏差	14.114	136.811	6111.934	7.721	172.947	8058.456
	標準誤差	3.914	37.945	1695.145	1.287	28.824	1447.341
	最小値	1.01	2.46	−6993.33	0.00	0.00	−8095.72
	25%点	1.880	150.170	5038.790	0.950	168.100	2034.340
	中央値	2.000	227.920	6363.980	1.840	251.635	4480.370
	75%点	6.900	320.910	8858.970	1.975	360.910	8237.250
	最大値	42.14	507.57	16601.60	43.88	830.07	34632.70

−:算出不可

表 2.7.2.5-18. 第 II/III 相試験における投与後 13 週までにおける血清中抗コンドリアーゼ IgG 抗体価上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		血清中抗コンドリアーゼIgG抗体価上昇あり 薬力学パラメータ			血清中抗コンドリアーゼIgG抗体価上昇なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･day/mL)
プラセボ群	N	1	1	1	46	46	41
	平均値	37.650	224.390	18998.420	16.248	215.329	14732.795
	標準偏差	−	−	−	21.865	51.610	3516.885
	標準誤差	−	−	−	3.224	7.610	549.245
	最小値	37.65	224.39	18998.42	0.00	97.50	6821.78
	25%点	37.650	224.390	18998.420	1.010	180.900	12128.230
	中央値	37.650	224.390	18998.420	6.900	216.855	15002.220
	75%点	37.650	224.390	18998.420	15.910	245.040	16953.120
	最大値	37.65	224.39	18998.42	90.15	364.21	22382.39
	幾何平均値	37.650	224.390	18998.420	5.727	208.993	14290.745
	CV(%)	−	−	−	134.6	24.0	23.9
1.25 U群	N	2	2	2	47	47	42
	平均値	1.490	316.755	18621.680	8.064	343.716	18693.017
	標準偏差	0.693	18.760	2282.795	16.227	122.885	3933.043
	標準誤差	0.490	13.265	1614.180	2.367	17.925	606.882
	最小値	1.00	303.49	17007.50	0.00	181.73	11052.50
	25%点	1.000	303.490	17007.500	1.830	255.170	15147.860
	中央値	1.490	316.755	18621.680	1.920	321.150	19437.350
	75%点	1.980	330.020	20235.860	7.210	435.350	21841.860
	最大値	1.98	330.02	20235.86	90.70	744.80	25628.14
	幾何平均値	1.407	316.477	18551.587	3.142	324.896	18271.512
	CV(%)	46.5	5.9	12.3	201.2	35.8	21.0
2.5 U群	N	6	6	6	43	43	41
	平均値	23.788	360.858	19595.545	7.705	361.452	18193.807
	標準偏差	36.500	181.918	3262.460	19.804	102.548	3669.064
	標準誤差	14.901	74.268	1331.894	3.020	15.638	573.012
	最小値	1.00	217.12	16069.08	0.00	188.73	11619.03
	25%点	1.020	260.870	16522.370	1.000	260.250	15665.290
	中央値	3.960	291.420	19567.750	1.860	358.470	17829.020
	75%点	41.920	391.520	21885.230	2.030	429.720	21058.380
	最大値	90.87	712.80	23961.09	120.21	613.58	26352.08
	幾何平均値	5.944	332.015	19370.123	2.617	346.822	17831.111
	CV(%)	153.4	50.4	16.6	257.0	28.4	20.2
5 U群	N	13	13	13	36	36	31
	平均値	8.501	397.647	21194.997	3.828	457.478	21078.259
	標準偏差	14.114	145.735	4893.876	7.721	187.804	9137.217
	標準誤差	3.914	40.420	1357.317	1.287	31.301	1641.093
	最小値	1.01	234.45	14192.22	0.00	205.00	10861.06
	25%点	1.880	256.800	17557.490	0.950	313.185	16674.870
	中央値	2.000	388.390	21885.480	1.840	427.925	19107.910
	75%点	6.900	500.700	22573.490	1.975	543.825	23316.100
	最大値	42.14	686.91	32105.91	43.88	1152.90	64912.58
	幾何平均値	3.591	373.832	20686.067	1.905	425.691	19954.959
	CV(%)	166.0	36.6	23.1	201.7	41.1	43.3

−:算出不可

表 2.7.2.5-19. 第II/III相試験におけるPfirrmann分類のグレード上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		グレード上昇あり 薬力学パラメータ(変化量)			グレード上昇なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)
プラセボ群	N	4	4	4	43	43	38
	平均値	2.718	48.710	−1401.745	18.004	58.975	706.760
	標準偏差	2.820	16.232	2245.733	22.405	53.889	4246.369
	標準誤差	1.410	8.116	1122.866	3.417	8.218	688.852
	最小値	0.99	30.94	−3952.08	0.00	0.00	−14121.33
	25%点	1.000	36.875	−3108.785	1.840	16.840	−895.210
	中央値	1.495	47.210	−1486.520	7.830	44.130	32.630
	75%点	4.435	60.545	305.295	37.650	73.410	2853.650
	最大値	6.89	69.48	1318.14	90.15	240.46	10175.97
1.25 U群	N	24	24	21	25	25	23
	平均値	4.698	194.743	3112.477	10.770	139.006	2419.697
	標準偏差	8.427	125.528	3920.825	20.525	56.536	4668.373
	標準誤差	1.720	25.623	855.594	4.105	11.307	973.423
	最小値	0.00	0.00	−3892.11	0.88	64.80	−9092.37
	25%点	0.970	121.750	1692.890	1.850	101.990	651.940
	中央値	1.910	172.205	3101.200	1.970	130.910	3111.140
	75%点	4.445	235.980	5078.270	7.210	169.080	5802.060
	最大値	39.95	525.73	13715.17	90.70	267.51	8505.31
2.5 U群	N	17	17	15	32	32	32
	平均値	12.401	203.361	4033.435	8.226	199.327	3493.756
	標準偏差	22.634	100.681	4702.132	22.793	103.749	4098.935
	標準誤差	5.490	24.419	1214.085	4.029	18.340	724.596
	最小値	1.00	74.07	−3275.83	0.00	0.00	−3468.44
	25%点	1.880	148.100	869.640	0.975	117.005	537.245
	中央値	1.950	200.810	3554.950	1.840	181.300	2958.365
	75%点	13.790	256.870	7378.570	2.020	275.350	6272.725
	最大値	90.87	486.17	12526.73	120.21	455.66	13691.24
5 U群	N	25	25	22	24	24	22
	平均値	4.557	287.194	7641.272	5.599	258.897	3914.471
	標準偏差	8.575	161.335	8364.463	11.243	169.111	6120.124
	標準誤差	1.715	32.267	1783.310	2.295	34.520	1304.815
	最小値	0.00	0.00	−5865.61	0.21	2.46	−8095.72
	25%点	0.970	205.120	4382.290	0.980	141.190	1198.870
	中央値	1.900	248.170	5692.955	1.860	204.300	3828.885
	75%点	2.000	342.820	9750.380	2.000	360.910	7820.220
	最大値	42.14	830.07	34632.70	43.88	635.71	14887.74

表 2.7.2.5-20. 第II/III相試験におけるPfirrmann分類のグレード上昇の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		グレード上昇あり 薬力学パラメータ			グレード上昇なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)
プラセボ群	N	4	4	4	43	43	38
	平均値	2.718	216.055	14005.923	18.004	215.472	14921.561
	標準偏差	2.820	30.934	1599.175	22.405	52.796	3682.667
	標準誤差	1.410	15.467	799.587	3.417	8.051	597.408
	最小値	0.99	179.24	12523.86	0.00	97.50	6821.78
	25%点	1.000	195.000	12647.670	1.840	180.900	12112.420
	中央値	1.495	215.270	13886.850	7.830	217.220	15169.725
	75%点	4.435	237.110	15364.175	37.650	245.040	17391.420
	最大値	6.89	254.44	15726.13	90.15	364.21	22382.39
	幾何平均値	1.922	214.387	13937.639	6.670	208.843	14436.201
	CV(%)	103.8	14.3	11.4	124.4	24.5	24.7
1.25 U群	N	24	24	21	25	25	23
	平均値	4.698	374.329	18873.028	10.770	312.171	18522.457
	標準偏差	8.427	140.520	3898.012	20.525	90.120	3897.574
	標準誤差	1.720	28.683	850.616	4.105	18.024	812.700
	最小値	0.00	186.38	11052.50	0.88	181.73	12507.64
	25%点	0.970	273.040	15474.580	1.850	232.230	14505.790
	中央値	1.910	354.485	19389.210	1.970	303.490	19856.060
	75%点	4.445	441.840	21850.910	7.210	341.510	21384.230
	最大値	39.95	744.80	25086.28	90.70	484.79	25628.14
	幾何平均値	2.327	352.430	18469.360	3.884	299.859	18116.669
	CV(%)	179.4	37.5	20.7	190.6	28.9	21.0
2.5 U群	N	17	17	15	32	32	32
	平均値	12.401	367.281	18666.379	8.226	358.243	18235.115
	標準偏差	22.634	120.030	3984.296	22.793	110.091	3491.185
	標準誤差	5.490	29.112	1028.741	4.029	19.462	617.160
	最小値	1.00	209.54	11619.03	0.00	188.73	12912.52
	25%点	1.880	260.870	16069.080	0.975	266.385	15827.230
	中央値	1.950	386.430	18457.390	1.840	352.455	17826.635
	75%点	13.790	414.440	22019.680	2.020	432.095	20960.595
	最大値	90.87	712.80	23961.09	120.21	613.58	26352.08
	幾何平均値	4.388	350.911	18245.526	2.311	341.861	17916.063
	CV(%)	182.5	32.7	21.3	277.1	30.7	19.1
5 U群	N	25	25	22	24	24	22
	平均値	4.557	450.443	22724.182	5.599	432.398	19501.317
	標準偏差	8.575	192.459	10619.390	11.243	165.577	3840.455
	標準誤差	1.715	38.492	2264.062	2.295	33.798	818.788
	最小値	0.00	205.00	10861.06	0.21	216.98	14192.22
	25%点	0.970	316.190	16674.870	0.980	290.085	16701.530
	中央値	1.900	417.580	21191.160	1.860	419.085	18630.905
	75%点	2.000	522.730	24873.520	2.000	559.470	21386.930
	最大値	42.14	1152.90	64912.58	43.88	806.73	30789.04
	幾何平均値	2.349	419.525	21210.362	2.178	402.841	19177.314
	CV(%)	188.2	42.7	46.7	200.8	38.3	19.7

表 2.7.2.5-21. 第 II/III 相試験における Modic 分類の Type 1～3 への変化の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		Type 1～3への変化あり 薬力学パラメータ(変化量)			Type 1～3への変化なし 薬力学パラメータ(変化量)		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)
プラセボ群	N	2	2	2	45	45	40
	平均値	3.955	36.655	−151.900	17.270	59.055	538.843
	標準偏差	2.807	9.214	183.452	22.164	52.678	4228.864
	標準誤差	1.985	6.515	129.720	3.304	7.853	668.642
	最小値	1.97	30.14	−281.62	0.00	0.00	−14121.33
	25%点	1.970	30.140	−281.620	1.010	17.350	−1446.675
	中央値	3.955	36.655	−151.900	7.760	46.020	−4.580
	75%点	5.940	43.170	−22.180	15.980	71.820	2611.035
	最大値	5.94	43.17	−22.18	90.15	240.46	10175.97
1.25 U群	N	14	14	14	35	35	30
	平均値	13.421	208.999	2606.311	5.546	149.228	2817.556
	標準偏差	24.985	120.133	5254.426	10.088	86.403	3863.376
	標準誤差	6.678	32.107	1404.305	1.705	14.605	705.353
	最小値	0.25	47.07	−8001.59	0.00	0.00	−9092.37
	25%点	0.910	130.910	−626.790	1.840	90.390	1737.620
	中央値	1.915	177.005	3025.500	1.940	139.390	3106.170
	75%点	13.940	267.510	5743.090	5.990	185.480	5384.630
	最大値	90.70	525.73	13715.17	47.14	506.10	8505.31
2.5 U群	N	17	17	17	32	32	30
	平均値	5.581	206.071	4329.977	11.850	197.887	3289.736
	標準偏差	10.096	92.726	3343.925	26.898	107.423	4707.673
	標準誤差	2.449	22.489	811.021	4.755	18.990	859.499
	最小値	0.86	74.07	−865.72	0.00	0.00	−3468.44
	25%点	1.000	159.840	1938.080	1.000	115.385	−1162.310
	中央値	1.850	178.800	2979.520	1.880	186.130	2761.285
	75%点	2.030	261.720	6678.170	6.905	275.090	6440.850
	最大値	41.00	455.66	11068.58	120.21	486.17	13691.24
5 U群	N	14	14	14	35	35	30
	平均値	4.132	253.844	5723.275	5.442	281.130	5803.350
	標準偏差	9.686	193.753	9808.428	10.071	153.086	6318.755
	標準誤差	2.589	51.783	2621.413	1.702	25.876	1153.642
	最小値	0.88	2.46	−8095.72	0.00	0.00	−5865.61
	25%点	0.960	129.290	3534.540	0.990	176.030	2348.360
	中央値	1.875	230.235	4522.740	1.900	243.290	5296.940
	75%点	2.000	315.150	8082.630	6.900	395.920	9750.380
	最大値	37.74	830.07	34632.70	43.88	635.71	17754.47

表 2.7.2.5-22. 第 II/III 相試験における Modic 分類の Type 1～3 への変化の有無別の血清中ケラタン硫酸濃度の薬力学パラメータの基本統計量

投与群		Type 1～3への変化あり 薬力学パラメータ			Type 1～3への変化なし 薬力学パラメータ		
		T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・day/mL)
プラセボ群	N	2	2	2	45	45	40
	平均値	3.955	206.485	15571.200	17.270	215.923	14797.515
	標準偏差	2.807	44.215	3510.488	22.164	51.746	3577.128
	標準誤差	1.985	31.265	2482.290	3.304	7.714	565.594
	最小値	1.97	175.22	13088.91	0.00	97.50	6821.78
	25%点	1.970	175.220	13088.910	1.010	181.930	12120.325
	中央値	3.955	206.485	15571.200	7.760	217.220	15048.600
	75%点	5.940	237.750	18053.490	15.980	245.040	17064.340
	最大値	5.94	237.75	18053.49	90.15	364.21	22382.39
	幾何平均値	3.421	204.104	15372.069	6.128	209.544	14340.443
	CV(%)	71.0	21.4	22.5	128.3	24.0	24.2
1.25 U群	N	14	14	14	35	35	30
	平均値	13.421	386.572	19025.262	5.546	325.033	18533.214
	標準偏差	24.985	141.281	3742.701	10.088	108.334	3961.148
	標準誤差	6.678	37.759	1000.279	1.705	18.312	723.203
	最小値	0.25	205.63	12507.64	0.00	181.73	11052.50
	25%点	0.910	254.130	15713.960	1.840	260.830	15147.860
	中央値	1.915	405.010	19945.400	1.940	305.310	18841.800
	75%点	13.940	449.550	21850.910	5.990	384.390	20809.690
	最大値	90.70	732.13	24142.15	47.14	744.80	25628.14
	幾何平均値	3.572	363.371	18656.166	2.843	310.207	18113.092
	CV(%)	186.2	36.5	19.7	181.9	33.3	21.4
2.5 U群	N	17	17	17	32	32	30
	平均値	5.581	357.731	18290.927	11.850	363.317	18419.120
	標準偏差	10.096	98.736	2914.448	26.898	120.592	4008.187
	標準誤差	2.449	23.947	706.857	4.755	21.318	731.791
	最小値	0.86	209.54	12920.97	0.00	188.73	11619.03
	25%点	1.000	277.880	16522.370	1.000	255.840	14982.360
	中央値	1.850	358.470	17937.340	1.880	349.760	17758.205
	75%点	2.030	403.200	20862.810	6.905	427.525	21885.230
	最大値	41.00	613.58	23720.79	120.21	712.80	26352.08
	幾何平均値	2.434	345.607	18066.888	3.193	344.638	17994.359
	CV(%)	180.9	27.6	15.9	227.0	33.2	21.8
5 U群	N	14	14	14	35	35	30
	平均値	4.132	418.811	20823.097	5.442	450.722	21247.921
	標準偏差	9.686	242.763	13059.885	10.071	148.245	4445.751
	標準誤差	2.589	64.881	3490.401	1.702	25.058	811.679
	最小値	0.88	205.00	10861.06	0.00	216.98	14192.22
	25%点	0.960	249.070	16228.630	0.990	316.190	17557.490
	中央値	1.875	360.025	18142.215	1.900	440.350	20631.940
	75%点	2.000	487.240	19815.890	6.900	550.230	24535.200
	最大値	37.74	1152.90	64912.58	43.88	806.73	32105.91
	幾何平均値	1.836	374.236	18844.135	2.464	427.089	20817.604
	CV(%)	234.4	58.0	62.7	185.1	32.9	20.9

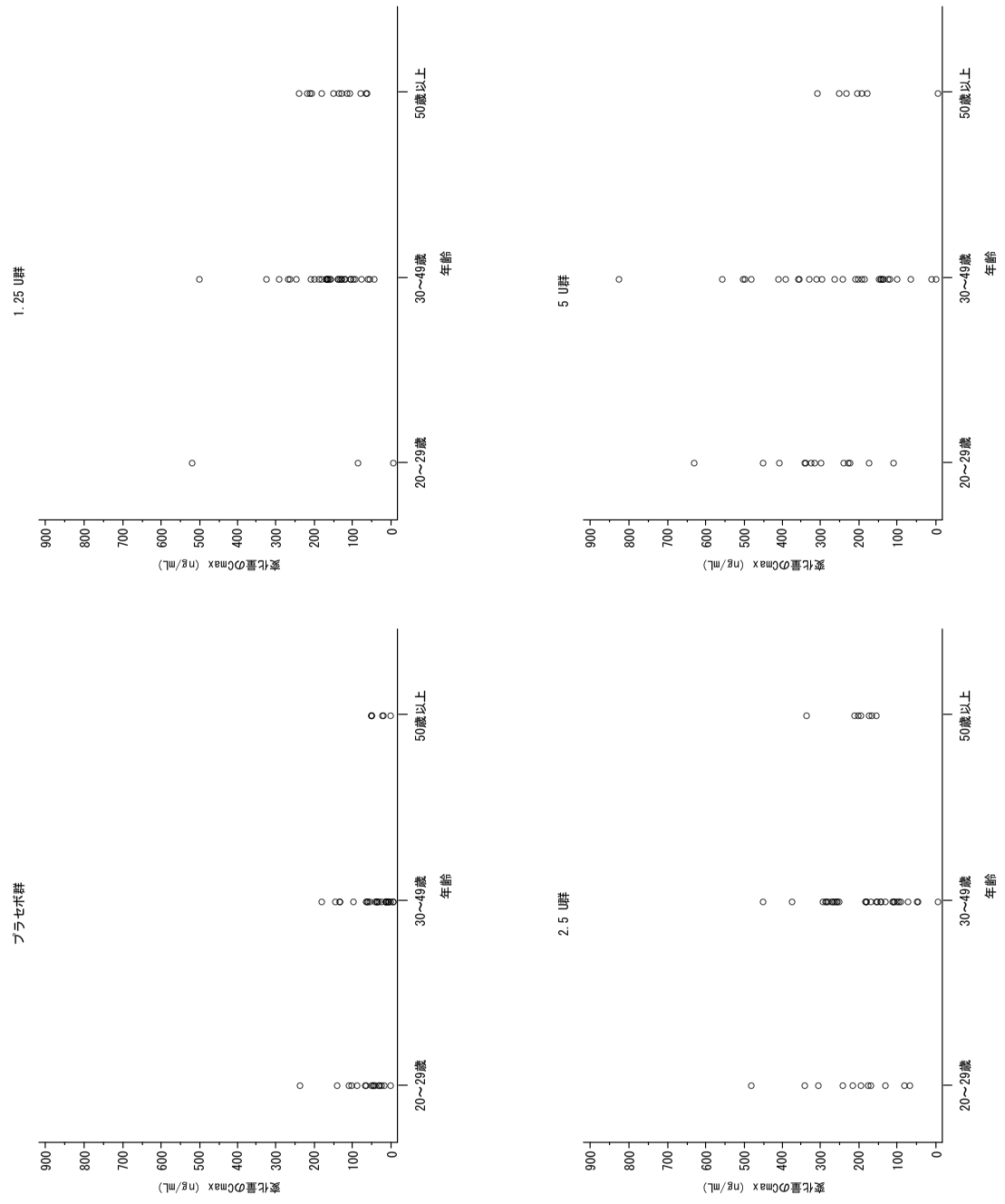


図 2.7.2.5-1. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係

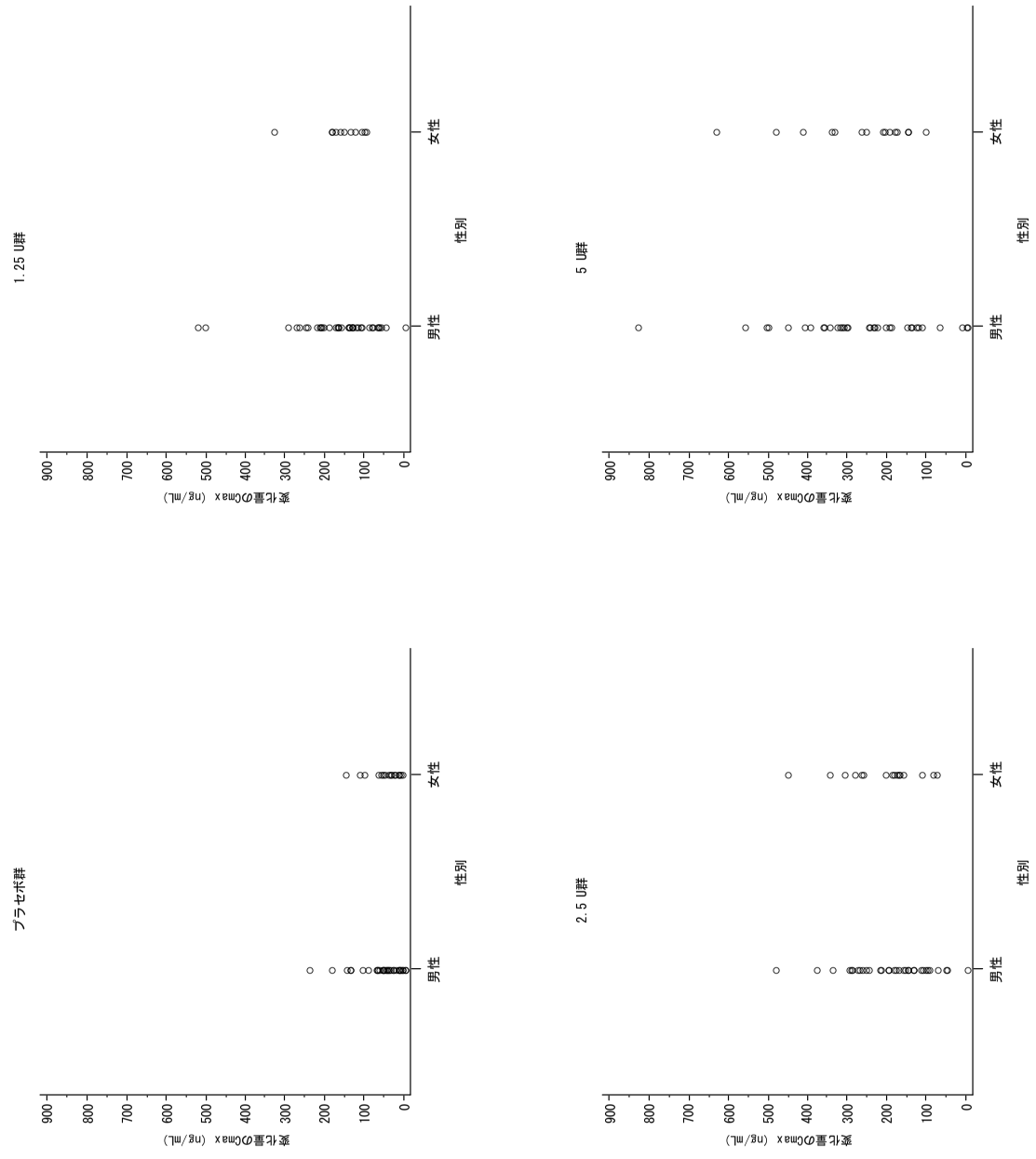


図 2.7.2.5-2. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の C_{max} と性別（男女）との関係

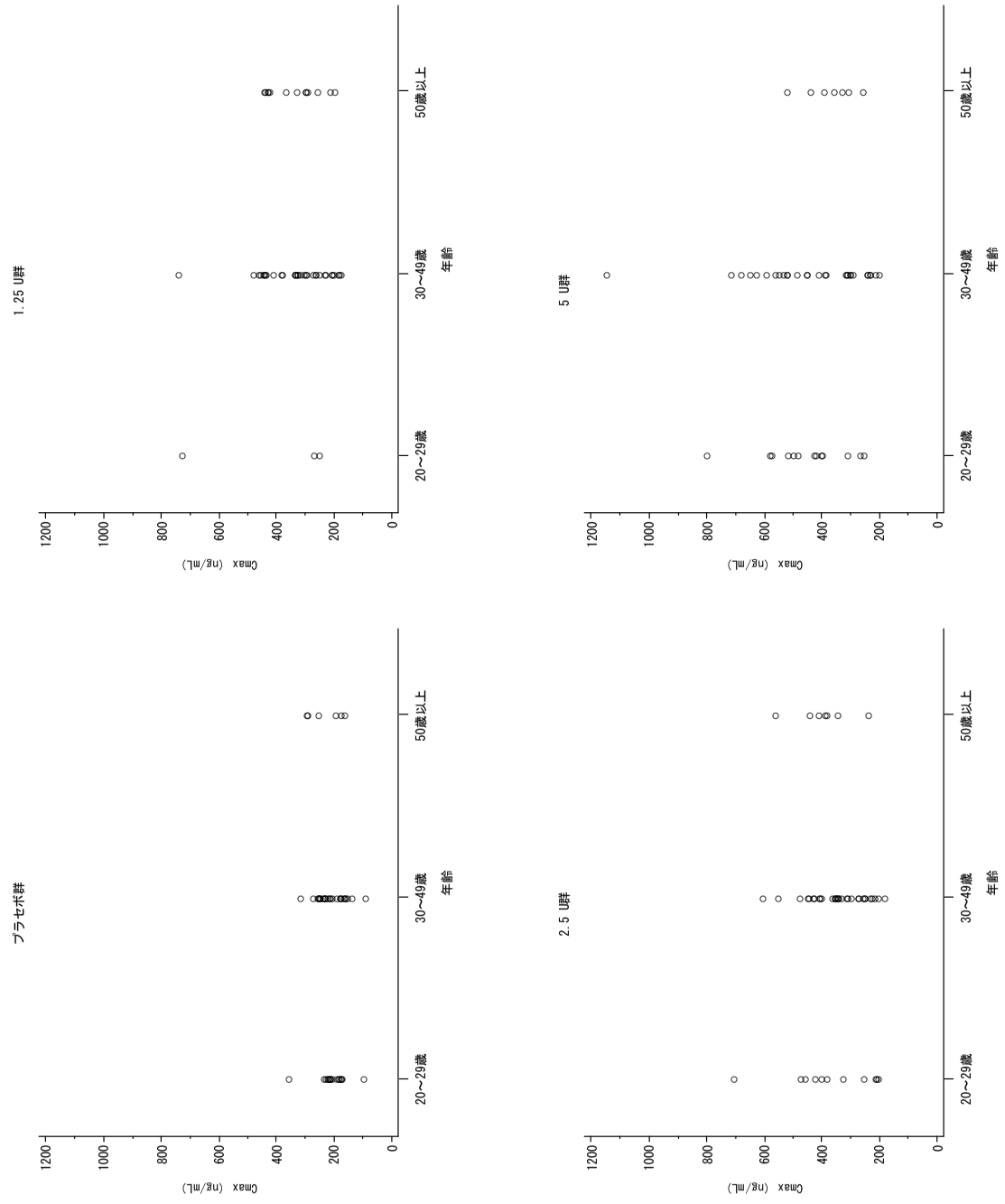


図 2.7.2.5-3. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係

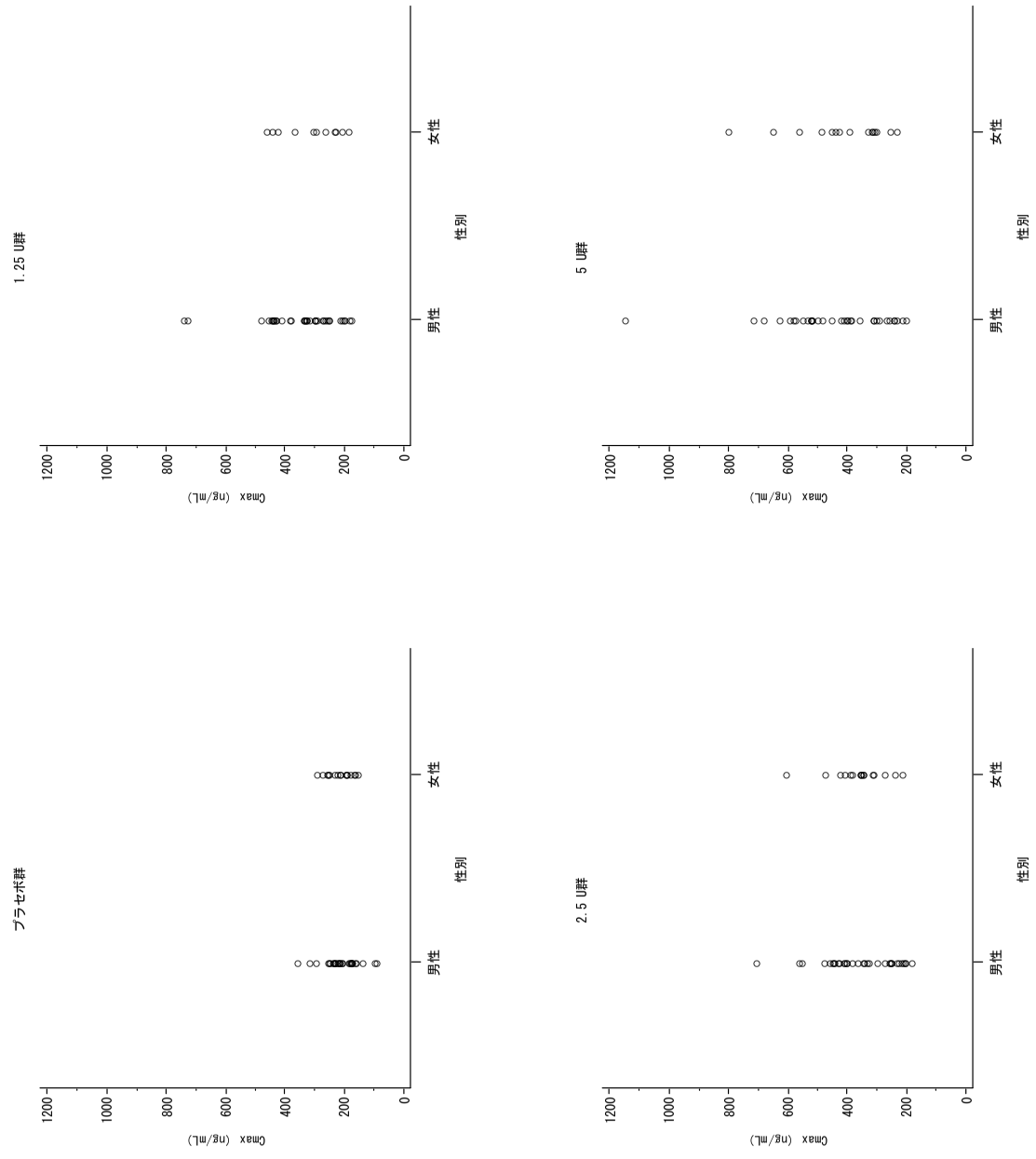


図 2.7.2.5-4. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の C_{max} と性別（男女）との関係

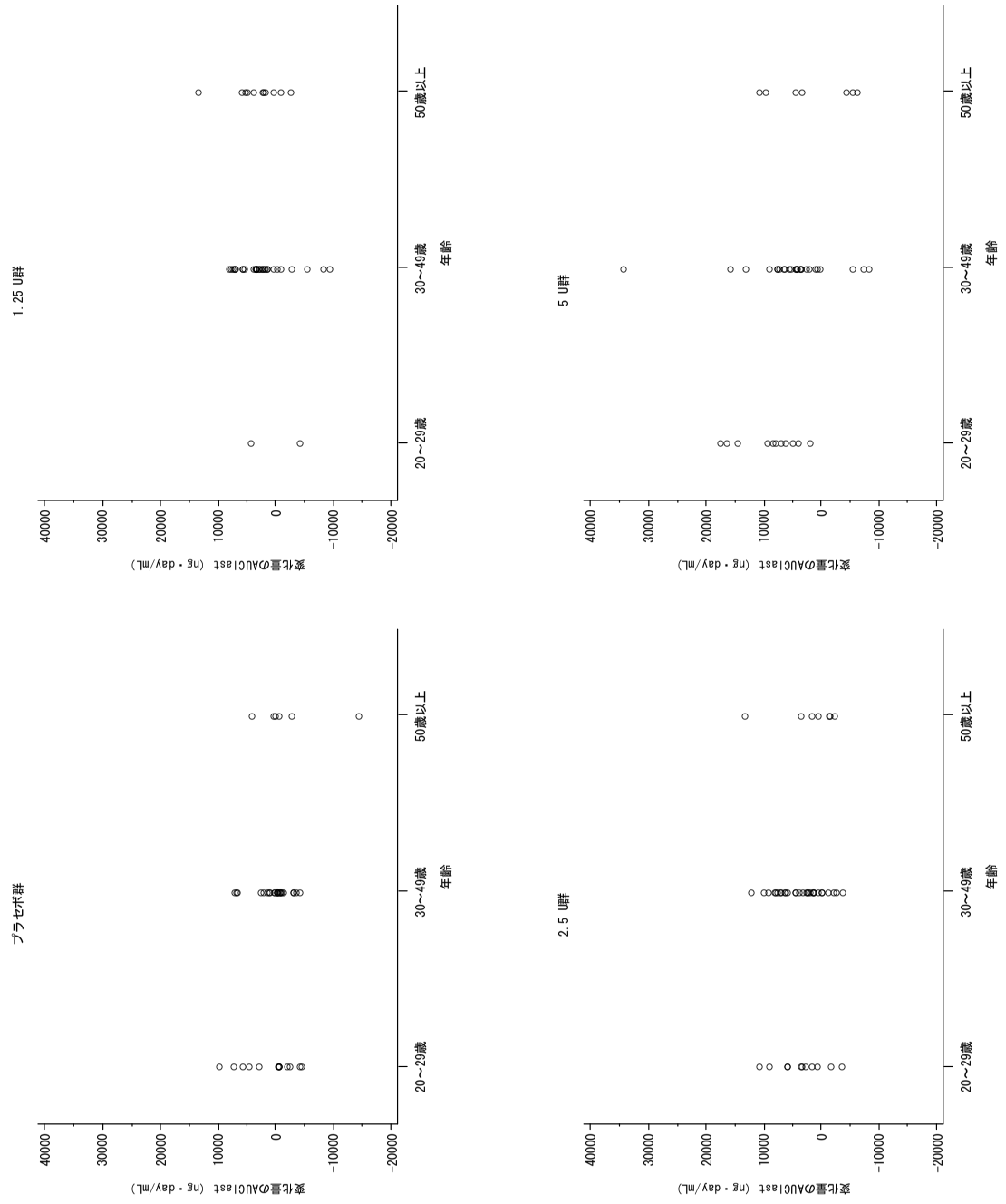


図 2.7.2.5-5. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の AUC_{last} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係

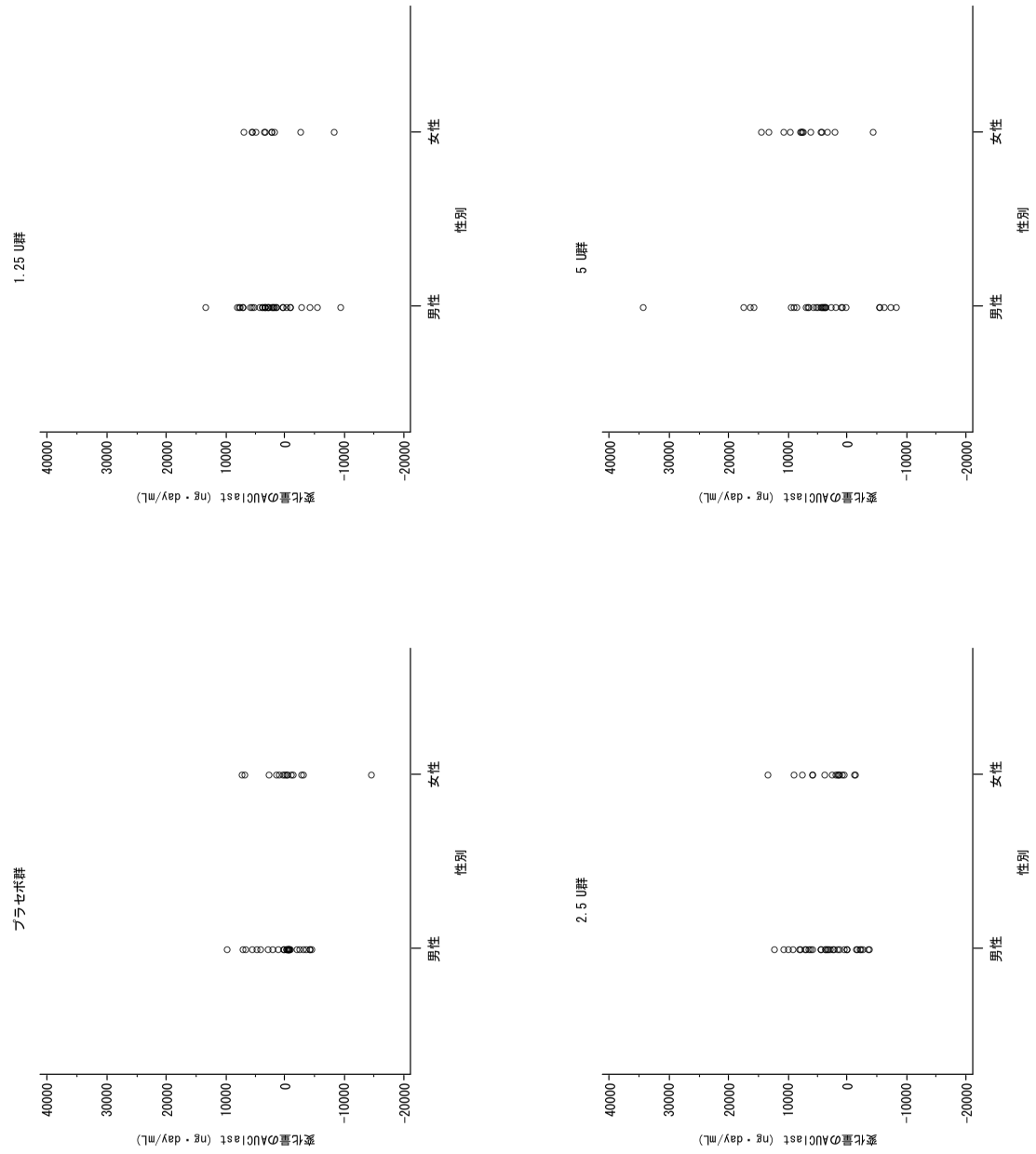


図 2.7.2.5-6. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の変化量の AUC_{last} と性別（男女）との関係

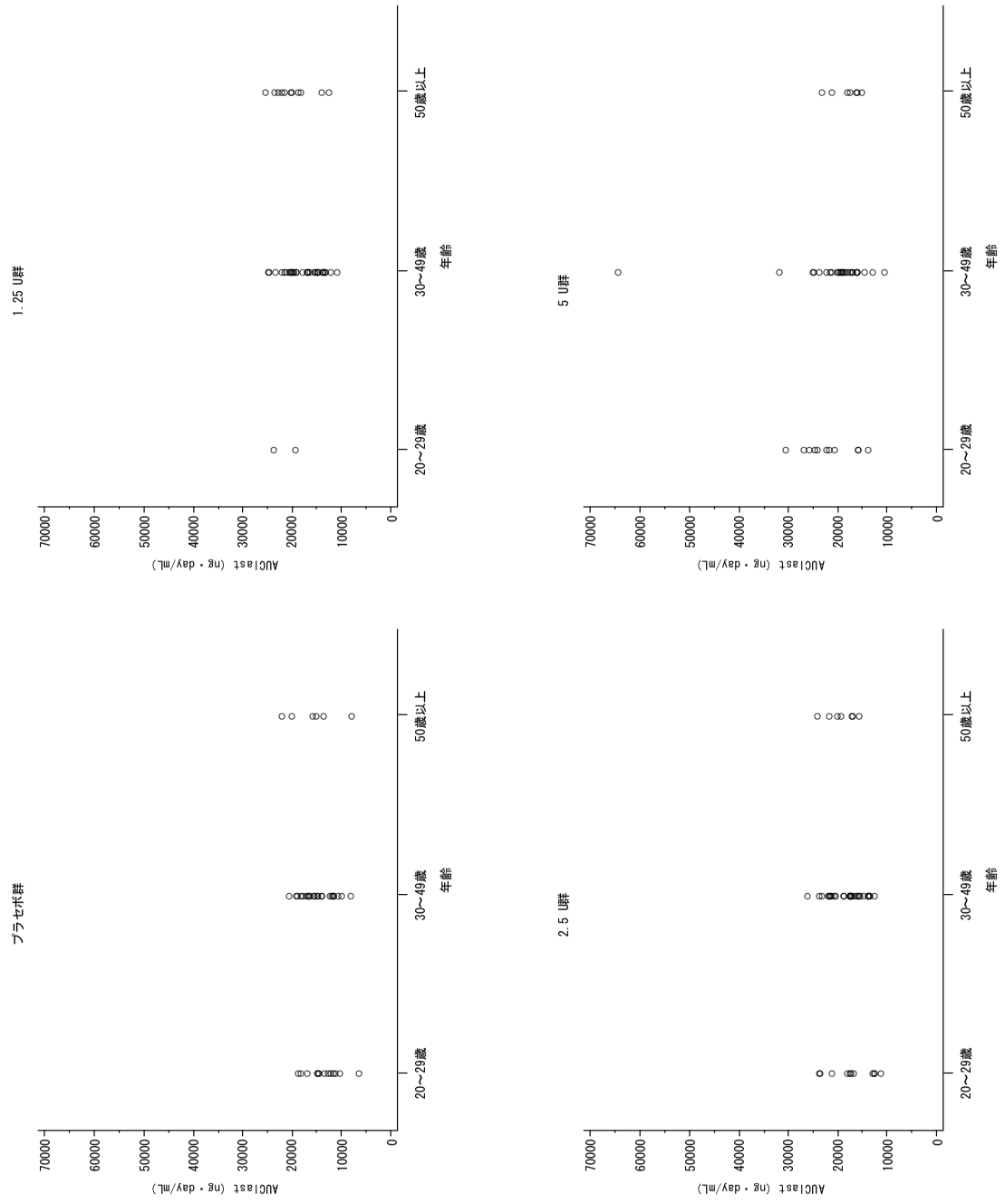


図 2.7.2.5-7. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} と年齢（3 群：20～29 歳、30～49 歳、50 歳以上）との関係

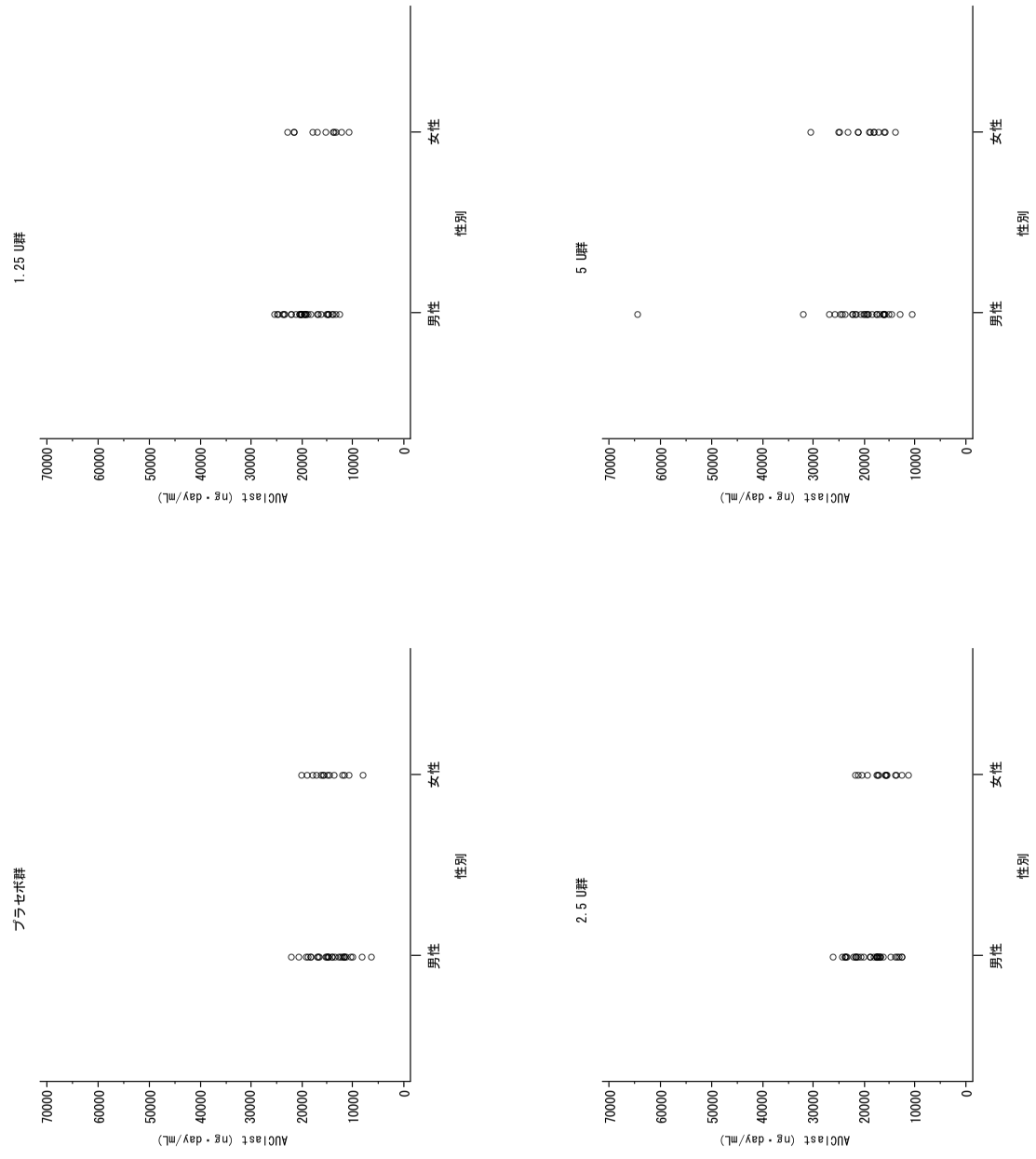


図 2.7.2.5-8. 第 II/III 相試験における血清中ケラタン硫酸濃度の AUC_{last} と性別（男女）との関係

2.7.2.6 参考文献

(1) Muraca U, Vinci R, Ferlazzo AM, Muraca G, Calatroni A. Factors affecting glycosaminoglycan concentration in normal human plasma. Ital J Biochem. 1992;41:159-169.

(2) Staprans I, Felts JM. Isolation and characterization of glycosaminoglycans in human plasma. J Clin Invest. 1985;76:1984-1991.

(3) Huang Y, Toyoda H, Toida T, Imanari T. Determination of chondroitin sulphates in human whole blood, plasma and blood cells by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr. 1995;9:102-105.

(4) Block JA, Schnitzer TJ, Andersson GBJ, Lenz ME, Jeffery R, McNeill TW, et al. The effect of chemonucleolysis on serum keratan sulfate levels in humans. Arthritis Rheum. 1989;32:100-104.

(5) Sweet MBE, Jakim I, Coelho A, Becker PJ, Thonar EJMA. Serum keratan sulfate levels in marathon runners. Int J Sports Med. 1992;13:348-350.

(6) Kuiper JI, Verbeek JHAM, Frings-Dresen MHW, Kuiper S. Assessment of short-term physical loading of the back: is serum keratan sulfate an appropriate biomaker? J Orthop Sports Phys Ther. 2001;31:472-480.

(7) Kuiper JI, Verbeek JHAM, Frings-Dresen MHW, Ikkink AJK. Keratan sulfate as a potential biomarker of loading of the intervertebral disc. Spine. 1998;23:657-663.

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

(9) Nordby EJ, Wright PH, Schofield SR. Safety of chemonucleolysis. Adverse effects reported in the United States, 1982-1991. Clin Orthop Relat Res. 1993;293:122-134.

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位
コンドリアーゼ

2.7.3 臨床的有効性

生化学工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン及び比較対照 6
2.7.3.1.2 対象患者及び選択・除外基準 6
2.7.3.1.3 用法・用量 7
2.7.3.1.4 併用薬・併用療法 8
2.7.3.1.5 試験期間 9
2.7.3.1.6 有効性評価項目 9
2.7.3.1.7 被験者数 10
2.7.3.1.8 解析対象集団 11
2.7.3.1.9 解析方法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01） 13
2.7.3.2.2 第 II/III 相試験（6603/1021） 14
2.7.3.2.3 第 III 相試験（6603/1031） 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.3.3.1 試験対象集団 16
2.7.3.3.1.1 症例の内訳と解析対象集団 16
2.7.3.3.1.2 人口統計学及び疾患関連の特性 17
2.7.3.3.1.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異 18
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.2.1 最悪時下肢痛（VAS） 19
2.7.3.3.2.2 最悪時腰痛（VAS） 22
2.7.3.3.2.3 Oswestry Disability Index（ODI） 23
2.7.3.3.2.4 SF-36 24
2.7.3.3.2.5 神経学的検査 25
2.7.3.3.2.6 ヘルニアの体積 26
2.7.3.3.2.7 椎間板の体積 27
2.7.3.3.2.8 椎間板高 27
2.7.3.3.2.9 治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無 28
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 29
2.7.3.4.1 用法・用量 29
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 30
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 33
2.7.3.5.1 最悪時下肢痛 33
2.7.3.5.2 他の有効性評価項目 36

2.7.3.6 付録 40

表

表 2.7.3.1-1. 臨床的有効性を評価した試験の一覧 5
表 2.7.3.1.6-1. 有効性評価項目 10
表 2.7.3.3.1.1-1. 症例の内訳 17
表 2.7.3.3.1.2-1. 人口統計学及び疾患関連の特性 18
表 2.7.3.3.2.1-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量：主要評価項目 20
表 2.7.3.3.2.1-2. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率 21
表 2.7.3.3.2.1-3. 各時点における最悪時下肢痛の変化量 22
表 2.7.3.3.2.2-1. 投与後 13 週における最悪時腰痛の変化量 23
表 2.7.3.3.2.3-1. 投与後 13 週における ODI の変化量 23
表 2.7.3.3.2.3-2. 投与後 13 週における ODI が 20 以下の症例の割合 24
表 2.7.3.3.2.4-1. 投与後 13 週における SF-36 の変化量 25
表 2.7.3.3.2.5-1. 投与後 13 週における神経学的検査 26
表 2.7.3.3.2.6-1. 投与後 13 週におけるヘルニアの体積の変化量 27
表 2.7.3.3.2.7-1. 投与後 13 週における椎間板の体積の変化量 27
表 2.7.3.3.2.8-1. 投与後 13 週における椎間板高の変化量 28
表 2.7.3.3.2.9-1. 第 III 相試験における腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合 28
表 2.7.3.3.3-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量（部分集団の検討） 29
表 2.7.3.4.2-1. 第 II/III 試験の投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量及び用量反応性 31
表 2.7.3.4.2-2. 第 II/III 相試験における主な有害事象の発現頻度 32
表 2.7.3.5.1-1. 投与後 13 週以降の最悪時下肢痛の変化量 34
表 2.7.3.5.1-2. 投与後 52 週における最悪時下肢痛の奏効率 36
表 2.7.3.5.2-1. 投与後 52 週における最悪時腰痛の変化量 36
表 2.7.3.5.2-2. 投与後 52 週における ODI 及び SF-36（PCS、MCS） 37
表 2.7.3.5.2-3. 投与後 52 週における神経学的検査 38
表 2.7.3.5.2-4. 投与後 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 39

図

図 2.7.3.3.2.1-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移 22
図 2.7.3.5.1-1. 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（効果の持続） 35

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）
ALT	Alanine aminotransferase（GPT : Glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase（GOT：Glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG_4	Immunoglobulin G_4	免疫グロブリン G_4
LOCF	Last observation carried forward	—
MCS	Mental component summary	精神的健康度
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
QOL[a)]	Quality of life	生活の質
SLR	Straight leg raising	下肢伸展挙上
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
JOA スコア	日本整形外科学会腰痛治療成績判定基準
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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

腰椎椎間板ヘルニア患者におけるコンドリアーゼの有効性は、国内で実施した 3 試験（第 I/II 相試験（SKK6603J01）、第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031））の成績に基づいて評価した。3 試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

第 I/II 相試験は、非盲検非対照試験として計画し、コンドリアーゼを単回投与した際の投与後 12 週までの有効性を探索的に検討し、有効性評価に最適な評価項目を検討した。用量は、0.5 U より開始し、順次 2.5 U 及び 10 U へ移行した。

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 を投与した際のプラセボに対する優越性を検討し、用量反応性を探索的に検討した。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。

表 2.7.3.1-1. 臨床的有効性を評価した試験の一覧

試験名 （試験番号） 資料番号	実施地域 施設数 実施期間	登録 例数	試験の目的	試験 デザイン	用法・用量	観察 期間	有効性評価項目
第 I/II 相試験 （SKK6603J01） 5.3.3.2-1	日本 1 施設 [redacted] 年 [redacted] 月 ～[redacted] 年 [redacted] 月	18 例	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	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	12 週	・ 下肢痛 ・ 腰痛 ・ 被験者全般評価 ・ JOA スコア ・ 神経学的検査 ・ 椎間板高 ・ 椎間板及びヘルニアの体積
第 II/III 相試験 （6603/1021） 5.3.5.1-1	日本 38 施設 2008 年 2 月 ～2010 年 8 月	195 例	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	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	52 週	・ 過去 24 時間の最悪時下肢痛 [b] ・ 過去 24 時間の最悪時腰痛 ・ ODI ・ SF-36 ・ 神経学的検査 ・ 椎間板高 ・ 椎間板及びヘルニアの体積 ・ ヘルニアの形態変化
第 III 相試験 （6603/1031） 5.3.5.1-2	日本 35 施設 2012 年 3 月 ～2014 年 2 月	166 例	有効性 安全性	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	1.0 mL 単回投与 プラセボ コンドリアーゼ 1.25 U	52 週 [c]	・ 過去 24 時間の最悪時下肢痛 [b] ・ 過去 24 時間の最悪時腰痛 ・ ODI ・ SF-36 ・ 神経学的検査 ・ 椎間板高 ・ 椎間板及びヘルニアの体積

a）未実施
b）主要評価項目：治験薬投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛のベースライン時の値からの変化量
c）13 週で開鍵

2.7.3.1.1 試験デザイン及び比較対照

臨床的有効性を評価した 3 試験のうち、第 I/II 相試験は非対照非盲検用量漸増試験として、第 II/III 相試験及び第 III 相試験は多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験として計画した。なお、第 III 相試験では、投与後 13 週までを二重盲検下とし、全被験者の投与後 13 週完了後に開鍵した。ただし、投与後 52 週の試験完了まで、被験者、治験責任医師及び治験分担医師等の治験実施施設、画像及び臨床検査の測定を行う中央測定機関には開鍵結果を伝えないこととした。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、プラセボ群を比較対照として設定した。現在、コンドリアーゼの比較対照薬となりうる腰椎椎間板ヘルニア治療薬は存在しない。また、腰椎椎間板ヘルニアは、無処置でも改善傾向を示すことがあることが知られており、コンドリアーゼ投与による改善と自然治癒を区別することは難しい。そこで、コンドリアーゼの有効性をより適切に評価するため、プラセボ群を設定し、コンドリアーゼ群と比較した。

2.7.3.1.2 対象患者及び選択・除外基準

臨床的有効性を評価した 3 試験の対象患者及び選択・除外基準を表 2.7.3.6-1 に示した。

いずれの試験も、腰椎椎間板ヘルニアと診断された患者を対象とした。腰椎椎間板ヘルニアの統一診断基準は確立されていないが、腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン [(1)] では以下の診断基準を提唱している。

- 下肢痛、腰痛を有する（主に片側、ないしは片側優位）。
- 安静時にも症状を有する。
- 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）。
- 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。
- 症状と画像所見とが一致する。

いずれの試験も、上記提唱診断基準を参考に一側下肢に坐骨神経痛（下肢痛）があり、SLR テストが陽性で（L4/L5 あるいは L5/S1 椎間板ヘルニアが強く疑われる）、MRI で L4/L5 あるいは L5/S1 椎間板の突出が見られ、MRI 上のヘルニアの位置（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が存在することから、腰痛の有無は必須としなかった。

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たことから、一定期間の保存療法が無効で手術が考慮される腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした。具体的な選択条件としては、第 I/II 相試験では、3 週間以上の適切な保存療法においても改善の見られない患者とした。第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、コンドリアーゼの有効性を適切に評価するため、明らかな下肢痛を有する患者とした。スクリーニング期間における一側下肢の坐骨神経痛（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 Visual analog scale（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。また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（医薬品機構）からの助言を踏まえ、6 週間以上の適切な保存療法、すなわち、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）等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、いずれの試験も緊急手術を必要とする患者、すなわち、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靭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靭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、同意取得において代諾者が不要な 20 歳を下限とした。第 I/II 相試験では、コンドリアーゼの基質である椎間板髄核中のコンドロイチン硫酸等のグリコサミノグリカン（GAG）及び水分含量は加齢により減少することが知られていることから、上限を 50 歳とした。第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、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。

2.7.3.1.3　　用法・用量

用法は、臨床的有効性を評価した 3 試験のいずれも、コンドリアーゼ 1.0 mL を椎間板内に単回投与することとした。用量は、第 I/II 相試験では 0.5 U、2.5 U、10 U 及び 40 U（用量漸増試験として実施し、40 U の投与は行わなかった）、第 II/III 相試験では 1.25 U、2.5 U、5 U、第 III 相試験では 1.25 U とした。各試験での用法・用量の設定根拠は以下のとおりであった。

（1）　投与経路の設定根拠

コンドリアーゼは、髄核中にあるプロテオグリカンの GAG を分解し、椎間板内圧を低下させることで椎間板ヘルニアによる脊髄神経根への圧迫の軽減を期待するものである。コンドリアーゼの作用を椎間板髄核内に限局させるため、椎間板内投与とした。

（2）　単回投与の設定根拠

コンドリアーゼは、*Proteus vulgaris* 由来の異種タンパク質製剤であり、反復投与によるアレルギー反応の発現も考えられるため単回投与とした。

（3） 用量の設定根拠

ヒト椎間板に投与可能な液量は、1～2 mL であることが推定されている。投与容量は、すべての被験者に投与可能な液量と考えられる 1.0 mL とした。各試験での用量の設定根拠は、以下のとおりであった。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）：

本試験は用量漸増試験として実施し、スウェーデンで先行して実施した欧州第 I/II 相試験（SKK0197）（参考資料）において安全性及び忍容性が確認された 0.5 U を開始用量とした。また、ヒヒを用いた椎間板狭小化作用の試験から推定されたヒトでの効果発現用量（4～16 U 以上）を基に、2.5 U、10 U 及び 40 U の 3 群を加えた計 4 群を設定した。

第 II/III 相試験（6603/1021）：

第 I/II 相試験の結果から、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 6 例中 2 例に認められた脊椎X線異常（椎間の後方開大）について検討した結果、脊椎安定性の観点から忍容性に問題があると考えられた。有効性に関しては、2.5 U で高い有効性が得られる可能性が示唆された。この結果を踏まえ、第 II/III 相試験は、忍容性に問題なく有効性が示唆された 2.5 U を中心に 3 用量（1.25 U、2.5 U、5 U）を設定した。

第 III 相試験（6603/1031）：

第 II/III 相試験において、コンドリアーゼ 1.25 U 及び 5 U のプラセボに対する下肢痛改善効果が示された。安全性においては、重篤な副作用の発現は認められず、忍容性が高いことが確認された。3 用量の有効性に差はなく、副作用の発現率は用量反応性が認められたことから、用量を 1.25 U と設定した。

2.7.3.1.4 併用薬・併用療法

腰椎椎間板ヘルニアの主訴は、痛みであるため、コンドリアーゼの有効性評価に影響を与えると考えられる併用薬及び併用療法の実施を制限した。

第 I/II 相試験では、スクリーニング開始時から最終観察日までの間、鎮痛薬の併用は禁止し、アセトアミノフェンの併用は可とした。また、下肢痛及び腰痛の治療を目的とした併用療法や手術療法は禁止した。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、同意取得前より使用している鎮痛薬は、用法・用量を変えない場合は評価への影響が少ないと考えられるため継続を可とした。ただし、増量及び一度中止した後の再開は、評価に影響があると考えられるため禁止した。なお、有害事象若しくは合併症治療のための減量、回数減少又は一時中断については、被験者の安全性確保及び倫理的配慮のため可とした。また、同意取得前より実施している併用療法は、実施頻度及び方法を変えない場合は評価への影響が少ないと考えられるため継続を可とした。ただし、回数の増加及び一度中止した後の再開は、評価に影響があると考えられるため禁止した。治験期間中の新たな神経ブロック療法及び手術療法は、実施後

の有効性及び安全性評価に影響があると考えられるため、同療法の実施が必要となった場合は、被験者の治験を中止した後に実施することとした。

2.7.3.1.5　試験期間

第 I/II 相試験（SKK6603J01）：

スクリーニング期間を 2 週以内、入院期間を投与日から投与後 7 日まで、観察期間を投与後 12 週までとした。スウェーデンで先行して実施した欧州第 I/II 相試験（参考資料）において、観察期間を投与後 24 週までと設定したが、投与後 12 週以降に有害事象は認められなかったこと、及び本試験では下肢痛が 6 週以上継続し 3 週以上の適切な保存療法にて改善が認められない患者を対象としたため、コンドリアーゼが無効であった場合に更に 12 週間を超えて観察を継続することは倫理的に問題があると考えたことから、投与後 12 週までの観察とした。

第 II/III 相試験（6603/1021）：

スクリーニング期間を 2 週以内、入院期間を投与前日又は投与日から投与後 2 日まで、観察期間を投与後 52 週までとした。ただし、第 I/II 相試験の結果及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）の治験相談での助言を踏まえ、有効性及び安全性の評価は投与後 13 週までとした。ただし、投与後 13 週以降も治験継続可能な被験者については、画像検査などを実施し、椎間板及び椎間板周辺組織の長期安定性について投与後 52 週まで調査を行った。

第 III 相試験（6603/1031）：

スクリーニング期間を 2 週以内（中央画像評価機関から画像の再撮像指示があった場合は 4 週以内）、入院期間を投与前日又は投与日から投与後 1 日までとした。また、観察期間を投与後 13 週までとし、追跡調査期間を投与後 52 週までとした。なお、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）に医薬品機構より受けた助言を踏まえ、二重盲検下での有効性及び安全性の評価は投与後 13 週までとし、有効性、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性の追跡調査による評価は投与後 52 週までとした。なお、投与後 52 週までに治験を中止した被験者についても、調査可能な被験者については、投与後 52 週までの腰椎手術実施の有無を調査した。

2.7.3.1.6　有効性評価項目

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、第 I/II 相試験における有効性の探索的評価を踏まえ、腰椎椎間板ヘルニアの主訴である下肢痛（被験者による VAS 評価）を主要評価項目とした。この主要評価項目については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談　[redacted]）の治験相談において医薬品機構より「主要評価項目は、[redacted]。」との助言を受けている。第 I/II 相試験での下肢痛評価は、各評価時点とも 1 日のみの評価であったが、この助言を踏まえ、主要評価項目は治験薬投与後 13 週における過去 24

時間の最悪時下肢痛とし、その評価指標はベースラインからの変化量（各 7 日間の平均値の差）とした。

また、米国食品医薬品局（FDA）によるガイダンス [2] では、脊椎疾患に対する治療の有効性を評価する際、VAS などを用いた下肢及び腰の疼痛評価、Oswestry Disability Index（ODI） [3] [4] などを用いた身体機能評価、SF-36 [5] などを用いた QOL 評価及び画像評価が重要とされている。そこで、臨床的有効性を評価した 3 試験では、疼痛評価、身体機能評価、QOL 評価及び画像評価に関する評価項目を副次評価項目として設定した。また、腰椎椎間板ヘルニアによる神経学的所見の改善の有無を有効性評価項目として設定した。更に、第 III 相試験では、手術移行率を評価するため、投与後の腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無を有効性評価項目として設定した。

表 2.7.3.1.6-1. 有効性評価項目

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）
疼痛評価	下肢痛評価（VAS 及びカテゴリカルスケール）	過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）a)	過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）a)
	腰痛評価（VAS 及びカテゴリカルスケール）	過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）	過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）
	アセトアミノフェン使用量	アセトアミノフェン使用量	—
身体機能評価	被験者全般評価	Oswestry Disability Index	Oswestry Disability Index
QOL 評価	JOA スコア	SF-36	SF-36
神経学的所見	SLR テスト	SLR テスト	SLR テスト
	知覚鈍麻	知覚鈍麻	知覚鈍麻
	筋力低下	筋力低下	筋力低下
	深部腱反射減弱	深部腱反射減弱	深部腱反射減弱
	改善度	—	—
画像評価	椎間板及びヘルニアの体積	椎間板及びヘルニアの体積	椎間板及びヘルニアの体積
	椎間板高（前部、後部）	椎間板高	椎間板高
	—	ヘルニアの形態変化	—
その他	—	—	腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無

a）主要評価項目：投与後 13 週におけるベースラインからの変化量、
副次評価項目：投与後 13 週における奏効率、経時的推移

2.7.3.1.7　被験者数

目標被験者数は、第 I/II 相試験では 24 例（各投与群 6 例）、第 II/III 相試験では 184 例（各投与群 46 例）、第 III 相試験では 160 例（各投与群 80 例）とした。各試験での設定根拠は、以下のとおりであった。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）：

コンドリアーゼの安全性に対する何らかの傾向を各投与群間で予期するために、目標症例数を各投与群 6 例、計 24 例とした。

第 II/III 相試験（6603/1021）：

第 I/II 相試験では 2.5 U 群において投与後 12 週の最悪時下肢痛が 45.7 mm 低下した。一方、Revel らは、術後 3 箇月で坐骨神経痛が 34.6 mm 低下したことを報告している [6]。また、Millisdotter らは、

術後 4 箇月で下肢痛が 46 mm 低下したことを報告している [(7)] 。そこで、コンドリアーゼ投与後に低下する下肢痛を手術と同程度の 40 mm と想定し、その 1/2 を超える 21 mm を臨床的に意味のあるプラセボ群との差と設定した。

第 I/II 相試験でベースラインの最悪時下肢痛が 50 mm 以上であった 8 例について、投与後 12 週の下肢痛のベースラインからの変化量の標準偏差は 25 mm であった。一方、Millisdotter らは、下肢痛の標準偏差が術前は 26 mm、術後 4 箇月は 20 mm であったことを報告している [(7)] 。そこで、コンドリアーゼ投与後 13 週の標準偏差を 25 mm と想定した。

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ついて、少なくとも 2.5 U 群ではプラセボ群との差が 21 mm 以上、標準偏差が 25 mm であると考え、プラセボ群との差が 21 mm 以上である投与群を全体の有意水準 5%、検出力 90%で見出すために、プラセボ群と各投与群との比較を Dunnett 型の多重比較で検定するのに必要な症例数は各投与群 39 例、合計 156 例となり、約 15%の脱落例を考慮し、目標症例数を 184 例とした。

第 III 相試験（6603/1031）：

第 II/III 相試験では、プラセボ群及び 1.25 U 群の投与後 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（平均 ± 標準偏差）は、それぞれ－35.0 ± 30.3 mm 及び－50.4 ± 25.9 mm であった。この結果に基づき、検出力を 90%、有意水準を両側 5%としたうえで、t 検定に基づく被験者数設計を行ったところ、必要被験者数が 1 群 72 例、合計 144 例となった。10%の脱落例を考慮し、目標被験者数を 1 群 80 例、合計 160 例とした。

2.7.3.1.8 解析対象集団

臨床的有効性を評価した 3 試験で、最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主たる解析対象集団とした。また、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、感度分析として有効性の結果の頑健性の検討に用いた。なお、各試験において FAS は以下のように定義した。PPS の定義は、2.7.6 に記載した。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）：

不適格例、脱落例を問わず、本治験の参加に同意し、被験者の採択にて採用された被験者のうち、治験薬を投与されたすべての患者の集団。

第 II/III 相試験（6603/1021）：

いずれかの群に無作為割付され、ヘルニア病変部位に治験薬を投与され、投与後の評価を 1 回以上行った被験者。ただし、下記の逸脱は FAS から除く。

- 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の重大な逸脱（同意取得に関する逸脱等）
- 対象疾患を有しない被験者

第 III 相試験（6603/1031）：

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。ただし、以下の被験者は、FAS から除く。

- GCP の重大な逸脱をした被験者（同意取得に関する逸脱など）
- 対象疾患を有しない被験者
- 投与後の評価を一度も行っていない被験者

2.7.3.1.9 解析方法

コンドリアーゼの有効性は、各試験で事前に計画した統計解析計画に従って評価した。ただし、第 I/II 相試験における 0.5 U 群の有効性は、追加解析にて評価した。部分集団での有効性は、第 II/III 相試験及び第 III 相試験の統合解析にて評価した。

第 I/II 相試験では、各有効性評価項目について、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、主要評価項目について、共分散分析を用いて、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を有意水準両側 5%でプラセボ群と比較した。第 II/III 相試験では、ベースライン値及び有意水準 5%で有意であった喫煙歴を共変量とし、多重性の調整として Dunnett 型の多重比較を行った。第 III 相試験では、ベースライン値及び下肢痛持続期間を共変量として比較した。なお、欠測値は、last observation carried forward（LOCF）により補完した。ベースライン及び投与後 13 週における最悪時下肢痛は、それぞれ症例登録日の前日まで及び投与後 13 週の観察日前日までの連続する 7 日間の平均値とし、以下の項目に該当する日の VAS は除外し、連続する 7 日間の平均値を算出した。

1. スクリーニング開始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・併用可能療法の用法・用量・頻度・方法が変更された場合（ただし、減量及び中止は除く）
2. VAS を測定する 24 時間以内に併用禁止薬を新たに使用した場合（有害事象の治療目的を含む）

なお、感度分析として、PPS を対象とした解析、LOCF による補完を行わない解析を実施した。更に、ベースライン及び投与後 13 週における最悪時下肢痛を算出する場合、上記に該当する日の VAS を除外しない連続する 7 日間すべての VAS の平均値による解析を感度分析として実施した。

副次評価項目について、第 II/III 相試験では、投与後 13 週における各評価項目をプラセボ群と比較した。また、投与後 52 週までの各時点における最悪時下肢痛及び最悪時腰痛についてもプラセボ群と比較した。計量値の評価項目に対しては、ベースライン値及び有意水準 5%で有意であった因子を共変量として共分散分析を行い、多重性の調整として Dunnet 型の多重比較を行った。計数値の評価項目に対しては、Steel 型の多重比較を行った。第 III 相試験では、投与後 13 週及び 52 週における各評価項目をプラセボ群と比較した。計量値の評価項目に対しては共分散分析、計数値の評価項目に対してはロジスティック回帰分析を行った。共変量は、ベースライン値及び下肢痛持続期間とした。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 LOCF により補完した。また、手術の実施率をプラセボ群と比較した。

用量反応性の検討として、第 II/III 相試験では、投与後 13 週における最悪時下肢痛及び最悪時腰痛、椎間板高、椎間板の体積及びヘルニアの体積に対して、Jonckheere-Terpstra の検定を実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に有効性及び安全性を検討した第 I/II 相試験（SKK6603J01）、第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）の 3 試験の要約を以下に記載した。

2.7.3.2.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01）

本試験は、腰椎椎間板ヘルニアを対象に、コンドリアーゼの椎間板内単回投与の安全性と忍容性を評価することを目的として実施した非対照非盲検用量漸増試験である。用量は、0.5 U から開始し、安全性の確認後に順次用量を 2.5 U、10 U と漸増したが、忍容性の問題から 40 U への漸増は行わなかった。有効性評価は、副次的に行った。有効性及び安全性評価は投与後 12 週まで行った。

本試験では、各投与群 6 例、計 18 例の腰椎椎間板ヘルニア患者にコンドリアーゼが投与された。そのうち、0.5 U 群の 1 例は併用禁止療法を実施したため、中止と判断された。0.5 U 群の 6 例については、追加情報に基づく再同意の手順が不適切であったことから有効性評価から除外されたため、参考として追加解析を実施した。

有害事象は、18 例全例に認められ、副作用は、13 例（0.5 U 群 3 例、2.5 U 群 4 例、10 U 群 6 例）に認められた。そのうち頻度の高い副作用は、背部痛であり、0.5 U 群 2 例、2.5 U 群 4 例、10 U 群 5 例に発現した。副作用のうち、重篤な事象として中等度の水疱、発疹、そう痒症、皮膚熱感が 0.5 U 群の 1 例に認められた。また、副作用として 10 U 群の 6 例中 2 例に脊椎X線異常（椎間の後方開大）が認められた。

有効性については、2.5 U 群及び 10 U 群で下肢痛評価、被験者全般評価、SLR テスト及び JOA スコアの改善が認められ、コンドリアーゼの有効性が示唆された。2.5 U 群では、今日の最悪時下肢痛（VAS）は、56.7 mm（投与前）から 3.5 mm（投与後 12 週）に改善した。また、投与後 12 週における椎間板高の変化率は、2.5 U 群では前部、後部共に－10%未満、10 U 群では前部、後部共に－40%以上であり、用量の増加に伴い大きくなる傾向が見られた。なお、0.5 U 群の有効性評価について追加解析を実施した結果、2.5 U 群に比べてその有効性は低かった。

以上のことから、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単回投与において、0.5 U 及び 2.5 U は忍容性に問題がないと考えられた。一方、10 U 群において 6 例中 2 例に認められた脊椎 X 線異常（椎間の後方開大）について検討した結果、脊椎安定性の観点から忍容性に問題があると考えられた。また、2.5 U 及び 10 U 投与では、コンドリアーゼの腰椎椎間板ヘルニアに対する有効性が示唆された。

2.7.3.2.2 第 II/III 相試験（6603/1021）

本試験は、6 週間以上の保存療法において改善が見られない腰椎椎間板ヘルニアを対象に、コンドリアーゼの椎間板内単回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証し、推奨用量を設定する目的で実施した多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験である。主要評価項目は、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（各 7 日間の平均値の差）とし、副次的に投与後 52 週までの有効性及び安全性を評価した。

本試験では、195 例が登録され、194 例に治験薬が投与された（プラセボ群 47 例、1.25 U 群 49 例、2.5 U 群 49 例、5 U 群 49 例）。このうち、ヘルニア病変高位に治験薬が投与されなかった 1.25 U 群の 1 例は、有効性評価から除外した。なお、投与後 13 週までに試験を中止した症例は、9.2%（18/195 例）、投与後 13 週以降 52 週までに試験を中止した症例は 14.9%（29/195 例）であった。

主要評価項目である投与後 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、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、下肢痛の改善が認められた。なお、1.25 U 群及び 5 U 群ではプラセボ群との間に有意差が認められた（1.25 U 群 $p = 0.0261$、5 U 群 $p = 0.0132$）。また、1.25 U 群及び 5 U 群では副次評価項目である SLR テストの改善が認められた。画像評価では、コンドリアーゼ投与により椎間板高の低下、椎間板の体積の縮小では用量反応性が認められた。

有害事象は、プラセボ群 74.5%（35/47 例）、コンドリアーゼ群 82.3%（121/147 例）に認められた。副作用は、それぞれ 14.9%（7/47 例）、51.0%（75/147 例）であった。なお、投与群別の副作用発現率は、1.25 U 群 46.9%（23/49 例）、2.5 U 群 44.9%（22/49 例）、5 U 群 61.2%（30/49 例）であり、有意な用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。コンドリアーゼ群で多く認められた副作用は、核磁気共鳴画像異常（23.8%）、背部痛（21.1%）、脊椎 X 線異常（10.9%）、四肢痛（6.1%）であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 4.3%（2/47 例）、コンドリアーゼ群 2.0%（3/147 例）であった。コンドリアーゼ群の重篤な有害事象として、椎間板突出、自然気胸及び痔核が各 1 例に認められたが、コンドリアーゼとの因果関係は否定された。重度の有害事象は、プラセボ群の 0%（0/47 例）、コンドリアーゼ群の 6.8%（10/147 例）に認められ、そのうち副作用は、2.5 U 群で各 1 例に認められたリンパ節炎及び好中球数減少であった。

以上のことから、コンドリアーゼ 1.25 U 群及び 5 U 群のプラセボ群に対する優越性が認められ、有意な下肢痛改善効果が示された。また、重篤な副作用などの臨床的に大きな問題となる有害事象は認められず、忍容性に問題はないと考えられた。ただし、副作用の発現率に用量反応性が認められたため、推奨用量は 1.25 U と考えられた。

2.7.3.2.3 第 III 相試験（6603/1031）

本試験は、6 週間以上の保存療法において改善が見られない腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に、コンドリアーゼ 1.25 U 単回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証する目的で実施した多施設共同

無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験である。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とし、投与後 13 週までの有効性及び安全性を二重盲検下で評価した。更に、投与後 52 週までの有効性、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性を追跡調査にて評価した。

本試験では、166 例が登録され、163 例に治験薬が投与された（プラセボ群 81 例、コンドリアーゼ群 82 例）。なお、投与後 13 週までに試験を中止した症例は、10.2%（17/166 例）、投与後 13 週以降 52 週までに試験を中止した症例は 16.3%（27/166 例）であった。

主要評価項目である投与後 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－34.3 mm、コンドリアーゼ群－49.5 mm であり、プラセボに対する優越性が検証された（$p = 0.0011$）。また、プラセボに対する有意な下肢痛改善効果は投与後 2 週から認められ、投与後 13 週における最悪時下肢痛が 50%以上改善した症例の割合（奏効率）は、プラセボ群 50.6%、コンドリアーゼ群 72.0%であり、コンドリアーゼ群の奏効率が有意に高かった。他の副次評価項目の投与後 13 週の結果では、ODI による機能評価、SF-36 を用いた身体的 QOL 評価、SLR テストによる神経学的検査、ヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高の画像評価において、プラセボ群とコンドリアーゼ群に有意差が認められ、効果が示された。なお、投与後 52 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－42.3 mm、コンドリアーゼ群－54.2 mm であり（$p = 0.0138$）、下肢痛改善効果は投与後 52 週まで持続した。

有害事象は、プラセボ群 79.0%（64/81 例）、コンドリアーゼ群 90.2%（74/82 例）に認められた（$p = 0.0528$）。副作用は、それぞれ 33.3%（27/81 例）、57.3%（47/82 例）であり（$p = 0.0028$）、いずれもプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群の発現率が高かった。主な副作用は、背部痛、核磁気共鳴画像異常、脊椎 X 線異常であった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 7.4%（6/81 例）、コンドリアーゼ群の 4.9%（4/82 例）に認められ、その内訳は、プラセボ群で椎間板突出が 3 例、下部消化管出血、背部痛、四肢痛がそれぞれ 1 例、コンドリアーゼ群で子宮平滑筋腫、腰髄神経根障害、背部痛、肝機能検査異常がそれぞれ 1 例であった。このうち、背部痛の 1 例が副作用と判断された。中止に至った有害事象は、プラセボ群の 6.2%（5/81 例）に認められ、コンドリアーゼ群には認められなかった。このうち、副作用と判断された事象は認められなかった。重度の有害事象は、プラセボ群の 8.6%（7/81 例）、コンドリアーゼ群の 7.3%（6/82 例）に認められ、そのうち副作用は、コンドリアーゼ群の 1 例で認められた中毒性皮疹であったが、通常の皮膚科的処置により回復した。

以上のことから、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛のベースラインからの変化量について、コンドリアーゼ 1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、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 単回投与の有効性が確認された。また、臨床的に大きな問題となる有害事象及び検査所見は認められず、コンドリアーゼ 1.25 U 投与の良好な忍容性が確認された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 症例の内訳と解析対象集団

臨床的有効性を評価した 3 試験に登録された症例の内訳のまとめを表 2.7.3.3.1.1-1 に、各投与群の症例の内訳を表 2.7.3.6-2 に示した。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）では、登録された 18 例すべてに治験薬が投与され、0.5 U 群の 1 例を除く 17 例が試験を完了した。第 II/III 相試験（6603/1021）では、登録された 195 例のうち 2.5 U 群の 1 例を除く 194 例に治験薬が投与され、90.3%（176/195 例）が投与後 13 週の観察を完了、75.4%（147/195 例）が投与後 52 週の観察を完了した。第 III 相試験（6603/1031）では、登録された 166 例のうち 163 例に治験薬が投与され、88.0%（146/166 例）が投与後 13 週の観察を完了、71.7%（119/166 例）が投与後 52 週の観察を完了した。投与後 13 週以内の中止例の割合は、第 II/III 相試験の 9.2%と第 III 相試験の 10.2%、投与後 13 週以降の中止例の割合は、第 II/III 相試験の 14.9%と第 III 相試験の 16.3%で同程度であった。中止理由で最も多かったのは、いずれも「同意撤回又は効果不十分」であった。

解析対象集団について、第 I/II 相試験では、0.5 U 群の 6 例に再同意取得に関する逸脱があったことから有効性評価から除外し、2.5 U 群及び 10 U 群の 12 例を FAS とした。第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、それぞれ 99.0%（193/195 例）、98.2%（163/166 例）が FAS として採用された。

表 2.7.3.3.1.1-1. 症例の内訳

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）
	全体 [a] (N=18)	全体 [b] (N=195)	全体 [c] (N=166)
治験薬が投与されなかった症例	0	1 (0.5)	3 (1.8)
治験薬投与例	18 (100)	194 (99.5)	163 (98.2)
中止例（投与後 13 週以内）	1 (5.6)	18 (9.2)	17 (10.2)
理由： 有害事象	0	0	4 (2.4)
同意撤回又は効果不十分	0	11 (5.6)	11 (6.6)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (1.0)	0
その他	1 (5.6)	5 (2.6)	2 (1.2)
投与後 13 週完了例	—	176 (90.3)	146 (88.0)
中止例（投与後 13 週以降）	—	29 (14.9)	27 (16.3)
理由： 有害事象	—	0	1 (0.6)
同意撤回又は効果不十分	—	22 (11.3)	18 (10.8)
治験実施計画書からの逸脱	—	1 (0.5)	0
その他	—	6 (3.1)	8 (4.8)
完了例 [d]	17 (94.4)	147 (75.4)	119 (71.7)
最大の解析対象集団（FAS）	12 (66.7)	193 (99.0)	163 (98.2)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	0	173 (88.7)	138 (83.1)
安全性に関する解析対象集団（SAFETY）	18 (100)	194 (99.5)	163 (98.2)

統合解析報告書 表 2_3.1-1 より引用
例数（%）、—：該当せず
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計
b）プラセボ、1.25 U、2.5 U、5 U の合計
c）プラセボ、1.25 U の合計
d）第 I/II 相試験：投与後 12 週、第 II/III 相試験及び第 III 相試験：投与後 52 週

2.7.3.3.1.2　人口統計学及び疾患関連の特性

臨床的有効性を評価した 3 試験における人口統計学及び疾患関連の特性のまとめを表 2.7.3.3.1.2-1 に、各投与群の人口統計学及び疾患関連の特性を表 2.7.3.6-3 に示した。

被験者背景について、試験間で明らかな違いは見られなかった。いずれも男性が多く、年齢は 30～49 歳、ボディマス指数（BMI）は 20 台が多かった。下肢痛の持続期間の中央値は、約 138 日であり、ヘルニア高位の割合は L4/L5 及び L5/S1 がいずれも約 5 割で、L5/L6 が僅かであった。主要評価項目である最悪時下肢痛のベースラインの平均値は、約 70 mm であった。

第 II/III 相試験においては、年齢、喫煙歴及び職業について有意水準 15%で投与群間に差が認められた。コンドリアーゼ群は、いずれもプラセボ群に比べ平均年齢が高く、「喫煙せず」の割合が低く、「重労働」の割合が高かった。第 III 相試験においては、1.25 U 群はプラセボ群に比べ「現在喫煙している」の割合が低かった。その他の被験者背景は、各投与群でほぼ同様であり、投与群間に統計的に有意な不均衡は認められなかった。

表 2.7.3.3.1.2-1. 人口統計学及び疾患関連の特性

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）
		全体 a) (N=12)	全体 b) (N=193)	全体 c) (N=163)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	28.7 ± 6.6	37.6 ± 10.9	39.3 ± 11.8
	中央値	28.5	36.0	38.0
	最小値～最大値	20～41	20～68	20～69
	20～29 歳	6 (50.0)	43 (22.3)	35 (21.5)
	30～49 歳	6 (50.0)	117 (60.6)	96 (58.9)
	50 歳以上	0	33 (17.1)	32 (19.6)
性別	男性	9 (75.0)	135 (69.9)	99 (60.7)
	女性	3 (25.0)	58 (30.1)	64 (39.3)
人種	アジア人	12 (100)	193 (100)	163 (100)
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	22.92 ± 3.00	23.60 ± 3.54	23.74 ± 3.89
	中央値	23.17	23.07	22.93
	最小値～最大値	18.4～28.0	15.2～34.5	15.9～34.4
	25.0 未満	9 (75.0)	131 (67.9)	109 (66.9)
	25.0 以上	3 (25.0)	62 (32.1)	54 (33.1)
ヘルニアタイプ d)	膨隆・突出型	—	42 (21.8)	21 (12.9)
	後縦靭帯下脱出型	—	147 (76.2)	139 (85.3)
ヘルニア高位	L4/L5	7 (58.3)	103 (53.4)	82 (50.3)
	L5/S1	5 (41.7)	85 (44.0)	76 (46.6)
	L5/L6	0	5 (2.6)	5 (3.1)
職業	重労働	9 (75.0)	120 (62.2)	103 (63.2)
	軽労働	3 (25.0)	73 (37.8)	60 (36.8)
喫煙歴	喫煙せず	8 (66.7)	84 (43.5)	74 (45.4)
	過去に喫煙していた	—	26 (13.5)	42 (25.8)
	現在喫煙している	4 (33.3)	83 (43.0)	47 (28.8)
下肢痛持続期間（日）	平均値±標準偏差	267.8 ± 226.1	277.0 ± 633.7	259.9 ± 474.1
	中央値	199.5	138.0	136.0
	最小値～最大値	70～728	43～7470	43～3754
	180 日未満	6 (50.0)	126 (65.3)	101 (62.0)
	180 日以上	6 (50.0)	67 (34.7)	62 (38.0)
ベースラインの最悪時下肢痛（mm）	平均値±標準偏差	50.6 ± 26.6	70.4 ± 12.9	73.5 ± 12.4
	中央値	55.0	69.1	74.1
	最小値～最大値	3～87	50～100	50～98
	50 mm 未満	5 (41.7)	—	—
	50～70 mm	4 (33.3)	103 (53.4)	60 (36.8)
	70 mm 以上	3 (25.0)	90 (46.6)	103 (63.2)

統合解析報告書 表 2_3.2-3 より引用
例数（%）、—：該当せず
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計
b）プラセボ、1.25 U、2.5 U、5 U の合計
c）プラセボ、1.25 U の合計
d）判定できなかった被験者を除く

2.7.3.3.1.3　市販後に使用が予想される患者集団との差異

臨床的有効性を評価した 3 試験は、いずれも「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、MRI 上のヘルニアの位置と臨床症状が一致した患者」を対象としており、ガイドラインの診断基準に基づく患者集団である。なお、年齢及び性別の分布は、20～40 歳代が多

く、男女比が 1.5～3：1 で、ガイドラインに記載されている疫学データと同様であり、本治験の被験者は市販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。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

非対照試験である第 I/II 相試験は、コンドリアーゼの投与量、エンドポイント及び評価時点がプラセボ対照試験と異なるため、本項ではプラセボ対照試験の試験結果を比較した。

なお、本項以降では特に断らない限り、プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）の主たる解析対象集団である FAS での成績を示す。

2.7.3.3.2.1 最悪時下肢痛（VAS）

（1） 主要評価項目：投与後 13 週における変化量

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での主要評価項目である投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量を表 2.7.3.3.2.1-1 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、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、下肢痛の改善が認められた。また、プラセボ群との差（95%信頼区間）は 1.25 U 群－14.9 mm（－28.4～－1.4）、2.5 U 群－9.3 mm（－22.7～4.0）、5 U 群－15.9 mm（－29.0～－2.7）であり、1.25 U 群及び 5 U 群で有意差が認められた（1.25 U 群 $p = 0.0261$、5 U 群 $p = 0.0132$）。なお、用量反応関係は認められなかった。

第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量は、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（$p = 0.0011$）。これより、1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、第 II/III 相試験の結果の再現性が確認された。

表 2.7.3.3.2.1-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量：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 [e)]	[95%信頼区間] [e)]	p 値
第 II/III 相試験	プラセボ群	47	73.2 ± 12.0	41.9 ± 30.9	-31.7 ± 4.3			
（6603/1021）	1.25 U 群	48	70.7 ± 14.4	23.3 ± 26.6	-46.7 ± 3.9	-14.9	[-28.4, -1.4]	p=0.0261
	2.5 U 群	49	67.4 ± 12.3	26.8 ± 29.5	-41.1 ± 4.2	-9.3	[-22.7, 4.0]	p=0.2337
	5 U 群	49	70.5 ± 12.4	23.4 ± 27.0	-47.6 ± 4.0	-15.9	[-29.0, -2.7]	p=0.0132
第 III 相試験	プラセボ群	81	74.6 ± 12.5	39.2 ± 31.0	-34.3 ± 3.3			
（6603/1031）	1.25 U 群	82	72.4 ± 12.3	22.9 ± 28.0	-49.5 ± 3.3	-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 ± 標準偏差（mm）

d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）

e）mm

第 III 相試験において、主要評価項目の解析結果に対する治験実施計画書からの重大な逸脱をした症例や中止例、併用薬・併用療法の影響を検討するため、感度分析として、PPS を対象とした解析、LOCF を行わない解析、連続する 7 日間すべての最悪時下肢痛の平均値による解析を実施した。その結果、すべての感度分析において主要評価項目の解析結果と同様であり、結果の頑健性が示された。なお、第 II/III 相試験においても主要評価項目の解析と感度分析で同様の結果であった。

（2）　投与後 13 週における奏効率

最悪時下肢痛の変化率が 50%以上改善した症例の割合を奏効率と定義し、第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率を表 2.7.3.3.2.1-2 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 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%であった。第 III 相試験における奏効率は、プラセボ群 50.6%、1.25 U 群 72.0%であり、第 II/III 相試験と同様の結果であった。第 III 相試験において実施したロジスティック回帰分析の結果、奏効率に有意差が認められ（p = 0.0077）、コンドリアーゼ群における奏効率はプラセボ群に比べて高いことが示された。

表 2.7.3.3.2.1-2. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率

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

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 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）

また、50%以上改善した症例の割合以外に、投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化率が 30%以上改善した症例の割合、最悪時下肢痛が 20 mm、30 mm、40 mm に改善した症例の割合、最悪時下肢痛が 40 mm、30 mm、20 mm 以上改善した症例の割合について検討し、その結果を表 2.7.3.6-5 に示した。第 III 相試験において実施したロジスティック回帰分析の結果、すべての検討においてプラセボ群に比べて 1.25 U 群で有意に高かった。

（3） 経時的推移

第 II/III 相試験及び第 III 相試験における最悪時下肢痛のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3.2.1-1 に、各時点の最悪時下肢痛の変化量を表 2.7.3.3.2.1-3 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、1.25 U 群及び 5 U 群では、投与後 1 週より 13 週まですべての観察時点でプラセボ群と比較し有意差が認められ、改善が示された。

第 III 相試験においても、1.25 U 群では投与後 1 週より最悪時下肢痛が低下し、投与後 2 週より 13 週まですべての観察時点でプラセボ群と比較し有意差が認められ、改善が示された。

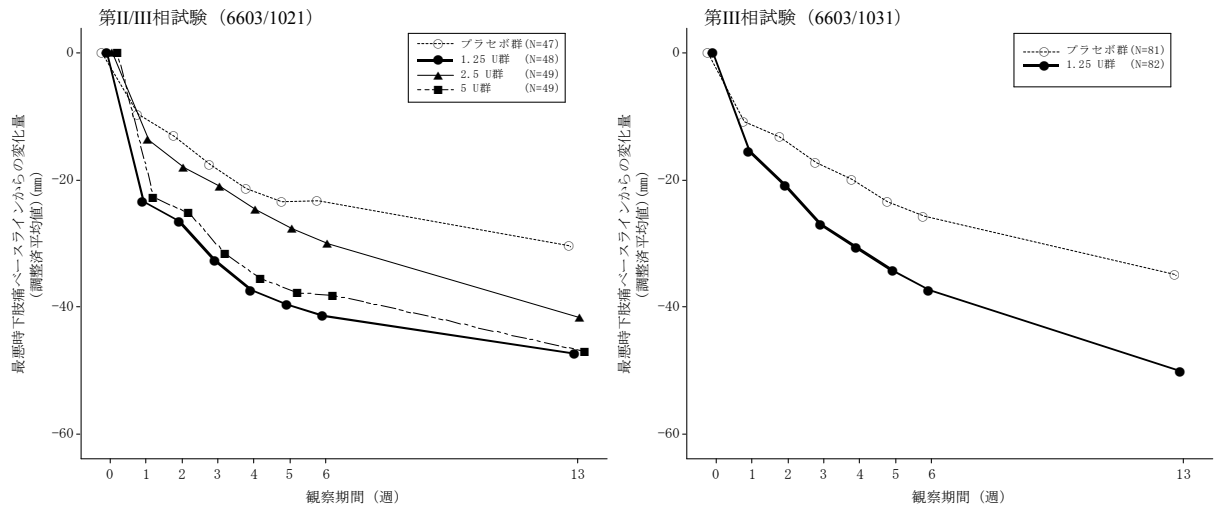


図 2.7.3.3.2.1-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-2～表 14.2.2.1-7、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-5～表 14.2.2.1-10 より改変

調整済平均値は共分散分析より算出（欠測の場合は最終観察時点の値で補完）

表 2.7.3.3.2.1-3. 各時点における最悪時下肢痛の変化量

	第 II/III 相試験 [a,b]（6603/1021）							第 III 相試験 [a,c]（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)		プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)	
	変化量 [d]	変化量 [d]	p 値 [e]	変化量 [d]	p 値 [e]	変化量 [d]	p 値 [e]	変化量 [d]	変化量 [d]	p 値 [e]
投与後 1 週	-11.3 ± 3.3	-23.8 ± 3.0	p=0.0135	-15.1 ± 3.2	p=0.7070	-23.8 ± 3.1	p=0.0109	-10.9 ± 2.2	-15.5 ± 2.1	p=0.1270
投与後 2 週	-14.8 ± 3.6	-26.8 ± 3.3	p=0.0351	-19.3 ± 3.5	p=0.6565	-26.4 ± 3.4	p=0.0359	-12.6 ± 2.4	-20.4 ± 2.4	p=0.0234
投与後 3 週	-19.5 ± 3.7	-32.8 ± 3.4	p=0.0226	-22.2 ± 3.7	p=0.9024	-32.9 ± 3.5	p=0.0178	-16.4 ± 2.6	-26.1 ± 2.6	p=0.0091
投与後 4 週	-22.8 ± 3.9	-37.0 ± 3.6	p=0.0193	-24.9 ± 3.8	p=0.9580	-36.3 ± 3.7	p=0.0230	-19.0 ± 2.8	-29.9 ± 2.8	p=0.0057
投与後 5 週	-24.6 ± 4.0	-39.2 ± 3.7	p=0.0193	-27.4 ± 3.9	p=0.9132	-38.3 ± 3.8	p=0.0263	-22.2 ± 2.9	-33.1 ± 2.9	p=0.0077
投与後 6 週	-24.7 ± 4.1	-41.0 ± 3.8	p=0.0097	-30.0 ± 4.0	p=0.6407	-38.8 ± 3.9	p=0.0245	-24.5 ± 3.0	-36.2 ± 3.0	p=0.0056
投与後 13 週	-31.7 ± 4.3	-46.7 ± 3.9	p=0.0261	-41.1 ± 4.2	p=0.2337	-47.6 ± 4.0	p=0.0132	-34.3 ± 3.3	-49.5 ± 3.3	p=0.0011

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-2～表 14.2.2.1-7、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-5～表 14.2.2.1-10 より引用

a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

b）ベースライン値及び喫煙歴を共変量とした共分散分析

c）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

d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）

e）プラセボ群との比較（第 II/III 相試験は Dunnett 型の多重比較により調整）

2.7.3.3.2.2　最悪時腰痛（VAS）

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における最悪時腰痛の変化量を表 2.7.3.3.2.2-1 に示した。

第 II/III 相試験では、最悪時腰痛のベースライン値に投与群間で有意差が認められ、プラセボ群が高く、2.5 U 群が低かった。投与後 13 週における最悪時腰痛の変化量は、プラセボ群－21.1 mm、1.25 U 群－31.4 mm、2.5 U 群－25.8 mm、5 U 群－30.6 mm であった。第 III 相試験では、投与後 13 週にお

ける最悪時腰痛の変化量は、プラセボ群－21.4 mm、1.25 U 群－28.5 mm であり、第 II/III 相試験と同程度の変化であった。

表 2.7.3.3.2.2-1. 投与後 13 週における最悪時腰痛の変化量

		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 [e)]	[95%信頼区間] [e)]	p 値
第 II/III 相試験	プラセボ群	47	60.7 ± 26.7	35.7 ± 29.2	-21.1 ± 3.6			
（6603/1021）	1.25 U 群	48	53.1 ± 27.5	22.3 ± 26.0	-31.4 ± 3.5	-10.3	[-22.2, 1.6]	p=0.1063
	2.5 U 群	49	44.9 ± 27.8	24.6 ± 24.5	-25.8 ± 3.5	-4.7	[-16.7, 7.4]	p=0.6815
	5 U 群	49	58.4 ± 23.1	25.4 ± 26.7	-30.6 ± 3.5	-9.4	[-21.2, 2.4]	p=0.1484
第 III 相試験	プラセボ群	81	52.4 ± 30.6	30.2 ± 29.1	-21.4 ± 2.9			
（6603/1031）	1.25 U 群	82	50.2 ± 27.1	22.2 ± 26.3	-28.5 ± 2.9	-7.1	[-15.0, 0.8]	p=0.0765

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.2-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.2-1 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 ± 標準偏差（mm）
d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）
e）mm

2.7.3.3.2.3　Oswestry Disability Index（ODI）

機能障害の評価指標である ODI について、第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における ODI の変化量を表 2.7.3.3.2.3-1 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 13 週における ODI の変化量は、プラセボ群－16.2、1.25 U 群－20.6、2.5 U 群－19.8、5 U 群－22.0 であった。第 III 相試験における ODI の変化量は、第 II/III 相試験と同程度でプラセボ群－13.4、1.25 U 群－18.9 であり、プラセボ群に比べて 1.25 U 群で有意に大きく、改善が示された（p = 0.0355）。

表 2.7.3.3.2.3-1. 投与後 13 週における ODI の変化量

		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	39.0 ± 14.3	24.1 ± 16.2	-16.2 ± 2.1			
（6603/1021）	1.25 U 群	48	41.5 ± 15.5	18.3 ± 14.0	-20.6 ± 2.2	-4.4	[-11.4, 2.6]	p=0.3104
	2.5 U 群	49	36.4 ± 13.0	19.4 ± 14.3	-19.8 ± 2.1	-3.6	[-10.4, 3.2]	p=0.4567
	5 U 群	49	40.4 ± 16.7	18.2 ± 13.0	-22.0 ± 2.1	-5.8	[-12.5, 1.0]	p=0.1131
第 III 相試験	プラセボ群	81	40.5 ± 13.6	26.0 ± 18.3	-13.4 ± 1.9			
（6603/1031）	1.25 U 群	82	38.0 ± 12.9	19.7 ± 15.7	-18.9 ± 1.9	-5.6	[-10.7, -0.4]	p=0.0355

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.3-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.3-1 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
c）平均値 ± 標準偏差
d）調整済平均値 ± 標準誤差

ODI は機能障害の指標の 1 つであり、スコアが 20 以下の場合は minimal disability とされる。第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における ODI が 20 以下の症例の割合を評価し、結果を表 2.7.3.3.2.3-2 に示した。

第 II/III 相試験では、投与後 13 週における ODI が 20 以下の症例の割合は、プラセボ群 48.9%、1.25 U 群 60.4%、2.5 U 群 55.1%、5 U 群 63.3%であった。第 III 相試験においては、プラセボ群 44.4%、1.25 U 群 59.8%であり、第 II/III 相試験と同様の結果であった。

表 2.7.3.3.2.3-2. 投与後 13 週における ODI が 20 以下の症例の割合

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	47	4 (8.5)	23 (48.9)
	1.25 U 群	48	3 (6.3)	29 (60.4)
	2.5 U 群	49	4 (8.2)	27 (55.1)
	5 U 群	49	3 (6.1)	31 (63.3)
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	81	4 (4.9)	36 (44.4)
	1.25 U 群	82	5 (6.1)	49 (59.8)
	p 値 [b)]			p=0.0759

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.5.2.3-2、第 III 相試験治験総括報告書 表 14.2.2.3-4、表 14.2.2.3-5 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）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）

2.7.3.3.2.4 SF-36

QOL の評価指標である SF-36 について、第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における SF-36 のサマリースコアである身体的健康度（PCS）及び精神的健康度（MCS）の変化量を表 2.7.3.3.2.4-1 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 13 週における PCS の変化量は、プラセボ群 14.0、1.25 U 群 20.8、2.5 U 群 18.2、5 U 群 19.1 であった。第 III 相試験における PCS の変化量は、第 II/III 相試験と同程度でプラセボ群 13.3、1.25 U 群 18.8 であり、プラセボ群に比べて 1.25 U 群で有意に大きく、改善が示された（p = 0.0139）。

表 2.7.3.3.2.4-1. 投与後 13 週における SF-36 の変化量

			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
身体的健康度（PCS）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	24.5 ± 12.3	36.1 ± 15.9	14.0 ± 2.0			
		1.25 U 群	48	18.3 ± 16.5	41.6 ± 14.6	20.8 ± 2.0	6.8	[0.0, 13.6]	p=0.0509
		2.5 U 群	49	22.1 ± 14.1	39.8 ± 12.3	18.2 ± 2.0	4.2	[-2.5, 11.0]	p=0.3111
		5 U 群	49	21.2 ± 16.9	40.6 ± 14.1	19.1 ± 2.0	5.2	[-1.5, 11.9]	p=0.1693
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	22.7 ± 14.1	36.7 ± 15.2	13.3 ± 1.6			
		1.25 U 群	82	25.3 ± 15.7	43.1 ± 14.7	18.8 ± 1.6	5.5	[1.1, 10.0]	p=0.0139
精神的健康度（MCS）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	44.8 ± 9.8	48.9 ± 8.9	3.0 ± 1.1			
		1.25 U 群	48	47.1 ± 8.7	49.3 ± 7.7	2.2 ± 1.0	-0.7	[-4.2, 2.8]	p=0.9281
		2.5 U 群	49	47.8 ± 8.5	52.6 ± 8.3	5.1 ± 1.0	2.2	[-1.3, 5.7]	p=0.3199
		5 U 群	49	48.6 ± 8.3	52.0 ± 8.7	4.2 ± 1.0	1.2	[-2.3, 4.7]	p=0.7438
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	46.9 ± 8.6	49.6 ± 8.7	2.8 ± 0.9			
		1.25 U 群	82	46.5 ± 8.2	50.2 ± 9.4	3.6 ± 0.9	0.8	[-1.7, 3.3]	p=0.5301

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.4.1-1、表 11.4.1.2.4.2-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.4.1-1、表 11.4.1.2.4.2-1 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 ± 標準偏差

d）調整済平均値 ± 標準誤差

身体的な QOL のサマリースコアである PCS に改善が認められたため、8 つの下位尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）のうち、改善が認められた下位尺度を確認する目的で追加解析を実施し、結果を表 2.7.3.6-6 に示した。

追加解析の結果、第 III 相試験において、身体機能、体の痛み、社会生活機能に有意差が認められた（身体機能：p = 0.0198、体の痛み：p = 0.0071、社会生活機能：p = 0.0151）。これより、PCS の改善は、身体機能、体の痛み及び社会生活機能の改善によるものと考えられた。

2.7.3.3.2.5　神経学的検査

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における神経学的検査（SLR テスト、知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱）の結果を表 2.7.3.3.2.5-1 に示した。

SLR テストについては、選択基準にて陽性の患者を試験に組み入れた。第 II/III 相試験での投与後 13 週における陰性化率は、プラセボ群 53.2%、1.25 U 群 83.3%、2.5 U 群 63.3%、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高く、1.25 U 群及び 5 U 群で有意差が認められた（1.25 U 群 p = 0.0048、5 U 群 p = 0.0175）。第 III 相試験における陰性化率は、第 II/III 相試験と同程度でプラセボ群 56.8%、1.25 U 群 79.3%であり、1.25 U 群で SLR テストが陰性になる割合が有意に高いことが示された（p = 0.0024）。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における知覚鈍麻、筋力低下及び深部腱反射減弱が「なし」の症例の割合は、コンドリアーゼ群及びプラセボ群で同程度であった。第 III 相試験での投与後 13 週における知覚鈍磨が「なし」の症例の割合は、プラセボ群 63.0%、1.25 U 群 78.0%、筋

力低下が「なし」の症例の割合はプラセボ群 88.9%、1.25 U 群 96.3%、深部腱反射減弱が「なし」の症例の割合はプラセボ群 85.2%、1.25 U 群 86.6%であった。

表 2.7.3.3.2.5-1. 投与後 13 週における神経学的検査

			N	ベースライン	投与後 13 週 [a]	
				陰性／なし	陰性／なし	プラセボ群との比較 [b]
SLR テスト	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	0	25 (53.2)	--
		1.25 U 群	48	0	40 (83.3)	p=0.0048
		2.5 U 群	49	0	31 (63.3)	p=0.6253
		5 U 群	49	0	39 (79.6)	p=0.0175
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	0	46 (56.8)	--
		1.25 U 群	82	0	65 (79.3)	p=0.0024
知覚鈍麻	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	19 (40.4)	32 (68.1)	--
		1.25 U 群	48	18 (37.5)	40 (83.3)	p=0.2020
		2.5 U 群	49	22 (44.9)	37 (75.5)	p=0.7573
		5 U 群	49	18 (36.7)	38 (77.6)	p=0.5955
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	30 (37.0)	51 (63.0)	--
		1.25 U 群	82	35 (42.7)	64 (78.0)	p=0.0522
筋力低下	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	35 (74.5)	41 (87.2)	--
		1.25 U 群	48	36 (75.0)	46 (95.8)	p=0.3039
		2.5 U 群	49	37 (75.5)	48 (98.0)	p=0.1119
		5 U 群	49	36 (73.5)	47 (95.9)	p=0.2886
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	56 (69.1)	72 (88.9)	--
		1.25 U 群	82	62 (75.6)	79 (96.3)	p=0.1065
深部腱反射減弱	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	40 (85.1)	44 (93.6)	--
		1.25 U 群	48	36 (75.0)	43 (89.6)	p=0.8209
		2.5 U 群	49	40 (81.6)	44 (89.8)	p=0.8388
		5 U 群	49	33 (67.3)	38 (77.6)	p=0.0690
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	63 (77.8)	69 (85.2)	--
		1.25 U 群	82	60 (73.2)	71 (86.6)	p=0.5165

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.5-1、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 14.2.2.5-5 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

2.7.3.3.2.6　ヘルニアの体積

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週におけるヘルニアの体積の変化量を表 2.7.3.3.2.6-1 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 13 週におけるヘルニアの体積の変化量は、プラセボ群－166.8 mm^3、1.25 U 群－248.8 mm^3、2.5 U 群－238.3 mm^3、5 U 群－243.4 mm^3 であり、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かった。第 III 相試験におけるヘルニアの体積の変化量は、プラセボ群－190.7 mm^3、1.25 U 群－289.1 mm^3 であり、有意差が認められた（p = 0.0028）。

表 2.7.3.3.2.6-1. 投与後 13 週におけるヘルニアの体積の変化量

		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 [e)]	[95%信頼区間] [e)]	p 値
第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	1400.1 ± 517.1	1230.5 ± 511.7	-166.8 ± 30.9			
	1.25 U 群	48	1477.6 ± 520.3	1212.8 ± 499.4	-248.8 ± 30.4	-82.0	[-184.6, 20.6]	p=0.1477
	2.5 U 群	49	1216.8 ± 420.5	1006.8 ± 370.4	-238.3 ± 30.4	-71.5	[-174.4, 31.3]	p=0.2379
	5 U 群	49	1441.8 ± 521.5	1188.5 ± 457.7	-243.4 ± 30.0	-76.7	[-178.7, 25.4]	p=0.1852
第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	1300.7 ± 559.9	1098.6 ± 453.8	-190.7 ± 23.4			
	1.25 U 群	82	1243.5 ± 552.5	961.2 ± 416.4	-289.1 ± 23.1	-98.3	[-162.3, -34.4]	p=0.0028

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.7.1-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.6-1 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 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 ± 標準偏差（mm^3）

d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm^3）

e）mm^3

2.7.3.3.2.7　椎間板の体積

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における椎間板の体積の変化量を表 2.7.3.3.2.7-1 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 13 週における椎間板の体積の変化量は、プラセボ群－536.2 mm^3、1.25 U 群－1857.4 mm^3、2.5 U 群－1875.0 mm^3、5 U 群－2238.1 mm^3 であり、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、有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。第 III 相試験における椎間板の体積の変化量は、プラセボ群－515.3 mm^3、1.25 U 群－1692.0 mm^3 であり、第 II/III 相試験と同様に有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

表 2.7.3.3.2.7-1. 投与後 13 週における椎間板の体積の変化量

		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 [e)]	[95%信頼区間] [e)]	p 値
第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	13221.7 ± 3702.1	12751.0 ± 3536.0	-536.2 ± 143.1			
	1.25 U 群	48	14638.9 ± 3733.6	12691.3 ± 3673.2	-1857.4 ± 140.5	-1321.2	[-1797.7, -844.6]	p<0.0001
	2.5 U 群	49	12867.2 ± 4033.0	11096.6 ± 3607.3	-1875.0 ± 139.4	-1338.8	[-1809.3, -868.3]	p<0.0001
	5 U 群	49	14523.6 ± 4021.7	12207.9 ± 3521.2	-2238.1 ± 138.9	-1701.9	[-2175.4, -1228.3]	p<0.0001
第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	12279.2 ± 3955.6	11778.4 ± 3970.6	-515.3 ± 94.3			
	1.25 U 群	82	11976.1 ± 4171.9	10317.8 ± 3709.6	-1692.0 ± 93.2	-1176.7	[-1434.9, -918.6]	p<0.0001

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.7.2-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.7-1 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 ± 標準偏差

d）調整済平均値 ± 標準誤差

e）mm^3

2.7.3.3.2.8　椎間板高

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 13 週における椎間板高の変化量を表 2.7.3.3.2.8-1 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 13 週における椎間板高（Disc Index）の変化量は、プラセボ群－0.012、1.25 U 群－0.039、2.5 U 群－0.045、5 U 群－0.049 であり、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、有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。第 III 相試験における椎間板高の変化量は、プラセボ群－0.011、1.25 U 群－0.040 であり、第 II/III 相試験と同様に有意差が認められた（$p < 0.0001$）。

表 2.7.3.3.2.8-1. 投与後 13 週における椎間板高の変化量

		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（6603/1021）	プラセボ群	46	0.258 ± 0.043	0.246 ± 0.045	-0.012 ± 0.003			
	1.25 U 群	48	0.259 ± 0.061	0.220 ± 0.057	-0.039 ± 0.003	-0.027	[-0.038, -0.015]	p<0.0001
	2.5 U 群	49	0.262 ± 0.050	0.217 ± 0.047	-0.045 ± 0.003	-0.033	[-0.044, -0.021]	p<0.0001
	5 U 群	49	0.260 ± 0.056	0.211 ± 0.053	-0.049 ± 0.003	-0.037	[-0.048, -0.025]	p<0.0001
第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	0.271 ± 0.058	0.259 ± 0.060	-0.011 ± 0.002			
	1.25 U 群	82	0.257 ± 0.053	0.219 ± 0.048	-0.040 ± 0.002	-0.028	[-0.035, -0.022]	p<0.0001

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.8-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.2.8-1 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 ± 標準偏差
d）調整済平均値 ± 標準誤差

2.7.3.3.2.9　治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無

第 II/III 相試験おいては腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無の調査は実施しなかった。第 III 相試験での治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無を表 2.7.3.3.2.9-1 に示した。

第 III 相試験において治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合は、プラセボ群 9.9%、1.25 U 群 9.8%と同程度あった。いずれの症例も手術の理由は「治験薬の効果不十分」であった。

表 2.7.3.3.2.9-1. 第 III 相試験における腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合

	N	治験薬投与高位に対する腰椎椎間板ヘルニア手術実施			手術の理由	
		なし	あり	不明 [a)]	治験薬の効果不十分	ヘルニアの再発
プラセボ群	81	68 (84.0)	8 (9.9)	5 (6.2)	8 (9.9)	0
1.25 U 群	82	72 (87.8)	8 (9.8)	2 (2.4)	8 (9.8)	0

第 III 相試験治験総括報告書 表 11.5.1.9-1 より引用
例数（%）
a）同意撤回のため

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

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を統合し、年齢、性別、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。各部分集団の投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量を表 2.7.3.3.3-1 に示した。各試験の背景因子別の投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量を表 2.7.3.6-7 に示した。

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、後縦靱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。

表 2.7.3.3.3-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量（部分集団の検討）

		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）							
		プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
		N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量
年齢	20～29 歳	37	-25.7 ± 28.6	17	-39.9 ± 27.5	11	-46.8 ± 18.8	13	-43.1 ± 24.3
	30～49 歳	69	-36.7 ± 32.0	84	-49.4 ± 28.4	31	-36.1 ± 30.7	29	-49.2 ± 25.5
	50 歳以上	22	-39.3 ± 28.3	29	-52.1 ± 25.5	7	-50.7 ± 25.8	7	-45.4 ± 28.7
性別	男性	79	-29.2 ± 29.0	88	-45.1 ± 29.1	33	-37.4 ± 29.0	34	-45.9 ± 24.9
	女性	49	-41.6 ± 32.0	42	-56.2 ± 23.0	16	-47.1 ± 25.5	15	-49.5 ± 26.7
BMI	25.0 未満	85	-30.6 ± 30.1	85	-49.3 ± 27.8	36	-37.7 ± 29.8	34	-45.5 ± 23.7
	25.0 以上	43	-40.6 ± 31.0	45	-47.6 ± 27.7	13	-48.7 ± 21.2	15	-50.4 ± 29.1
ヘルニアタイプ	膨隆・突出型	20	-38.9 ± 37.1	15	-32.3 ± 34.5	15	-29.6 ± 30.6	13	-39.5 ± 26.8
	後縦靱帯下脱出型	104	-32.7 ± 29.7	113	-51.5 ± 25.7	34	-45.4 ± 25.8	35	-49.9 ± 24.8
ヘルニア高位	L4/L5	64	-35.0 ± 33.0	71	-48.6 ± 28.3	23	-40.4 ± 30.8	27	-41.6 ± 25.6
	L5/S1	59	-31.2 ± 27.8	58	-48.5 ± 27.2	24	-39.4 ± 25.9	20	-53.0 ± 24.9
	L5/L6	5	-52.5 ± 31.0	1	-72.0	2	-56.2 ± 28.8	2	-60.1 ± 2.2
職業	重労働	78	-36.6 ± 30.4	76	-49.4 ± 28.1	32	-38.0 ± 29.3	37	-46.0 ± 25.2
	軽労働	50	-29.8 ± 30.9	54	-47.8 ± 27.3	17	-45.5 ± 25.5	12	-50.2 ± 26.1
喫煙歴	喫煙せず	62	-27.8 ± 28.0	54	-45.0 ± 27.7	19	-36.0 ± 31.0	23	-39.6 ± 31.4
	過去に喫煙していた	19	-37.0 ± 31.1	38	-44.9 ± 29.2	4	-63.3 ± 18.9	7	-51.7 ± 17.2
	現在喫煙している	47	-40.8 ± 32.8	38	-57.8 ± 24.5	26	-40.4 ± 25.9	19	-54.3 ± 16.1
下肢痛持続期間	180 日未満	80	-35.3 ± 31.4	81	-51.9 ± 25.2	27	-50.7 ± 20.0	39	-49.2 ± 26.1
	180 日以上	48	-31.8 ± 29.6	49	-43.5 ± 30.8	22	-28.1 ± 31.7	10	-38.5 ± 20.7
ベースラインの最悪時下肢痛	70 mm 未満	49	-30.3 ± 26.4	58	-44.1 ± 21.0	31	-36.7 ± 24.7	25	-47.4 ± 16.6
	70 mm 以上	79	-36.2 ± 33.0	72	-52.4 ± 31.7	18	-47.3 ± 32.6	24	-46.7 ± 32.3

統合解析報告書 表 2_4.1-2 より引用
平均値 ± 標準偏差
欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

コンドリアーゼの用法･用量に関する添付文書(案)を、国内で実施した第 I/II 相試験(SKK6603J01)、第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）の成績に基づき以下のように設定した。

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

用法・用量に関連する使用上の注意：
複数高位への同時投与の経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。本剤投与によりアナフィラキシー、腰椎不安定性等が発現するおそれがあり、複数高位への同時投与により腰リスクが高まるおそれがあることから、複数高位への同時投与は行わないこと

2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠

国内で実施した第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、投与容量を 1.0 mL として、第 I/II 相試験では 0.5 U、2.5 U、10 U の 3 用量、第 II/III 相試験では 1.25 U、2.5 U、5 U の 3 用量、第 III 相試験では 1.25 U の検討を行った。投与は椎間板内単回投与とした。

第 I/II 相試験は、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単回投与の安全性と忍容性を評価することを目的として実施した。その結果、10 U 群において 6 例中 2 例に脊椎 X 線異常（椎間の後方開大）が認められたため、忍容性を検討した結果、脊椎安定性の観点から忍容性に問題があると考えられた。また、2.5 U 群において有効性が示唆され、0.5 U 群においては 2.5 U 群に比べて有効性は低かったことから、臨床用量は 2.5 U 程度であると考えた。

第 II/III 相試験は、6 週間以上の保存療法において改善が見られない腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼ単回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証し、推奨用量を設定する目的で実施した。その結果、主要評価項目である投与後 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、すべてのコンドリアーゼ群の下肢痛改善効果は同程度と考えられた。また、1.25 U 群及び 5 U 群ではプラセボ群と比較して有意差が認められ、下肢痛の改善効果が示された（1.25 U 群 $p = 0.0261$、5 U 群 $p = 0.0132$）。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ついて、Jonckheere-Terpstra の検定を用いて用量反応性を検討し、結果を表 2.7.3.4.2-1 に示した。その結果、有意な用量反応性は認められなかった。

第 II/III 相試験における主な有害事象の発現頻度を表 2.7.3.4.2-2 に示した。有害事象は、プラセボ群 74.5%（35/47 例）、1.25 U 群 77.6%（38/49 例）、2.5 U 群 83.7%（41/49 例）、5 U 群 85.7%（42/49 例）に認められた。そのうち副作用は、プラセボ群 14.9%（7/47 例）、1.25 U 群 46.9%（23/49 例）、2.5 U 群 44.9%（22/49 例）、5 U 群 61.2%（30/49 例）であり、有意な用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。コンドリアーゼ群で多く認められた副作用は、核磁気共鳴画像異常、背部痛、脊椎 X 線異常、四肢痛であった。重篤な副作用の発現は認められず、重度の副作用は、2.5 U 群の 2 例（リンパ節炎及び好中球数減少が各 1 例）であり、いずれも回復が確認された。

コンドリアーゼ群における脊椎画像関連の有害事象として、椎間板高の低下（30%以上）が 11.6%（17/147 例）、椎体の後方開大（5° 以上）が 10.2%（15/147 例）、軟骨終板と隣接する椎体の変化

（Modic の分類のタイプ変化）が 25.2%（37/147 例）に認められた。これらの事象は、いずれも軽度で、画像変化に伴う下肢痛、腰痛の有害事象発現率の上昇は認められなかった。

第 II/III 相試験の結果から、コンドリアーゼ 3 用量群で投与後 13 週における下肢痛の変化量は、同程度であり、コンドリアーゼ 1.25 U 群及び 5 U 群のプラセボ群に対する優越性が認められ、有意な下肢痛改善効果が示された。また、重篤な副作用などの臨床上問題となる有害事象は認められず、忍容性は良好であると考えられた。ただし、副作用の発現率に用量反応性が認められたため、推奨用量は 1.25 U と考えられた。

表 2.7.3.4.2-1. 第 II/III 試験の投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量及び用量反応性

	N	投与後 13 週 a)		
		変化量 b,c)	プラセボ群との比較 c)	用量反応性 d)
プラセボ群	47	-31.7		p=0.1438
1.25 U 群	48	-46.7	p=0.0261	
2.5 U 群	49	-41.1	p=0.2337	
5 U 群	49	-47.6	p=0.0132	

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-13 より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）調整済平均値（mm）
c）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）
d）Jonckheere-Terpstra 検定

表 2.7.3.4.2-2. 第 II/III 相試験における主な有害事象の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1	有害事象					副作用				
	プラセボ群	コンドリアーゼ群				プラセボ群	コンドリアーゼ群			
	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)
発現例数（%）	35 (74.5)	38 (77.6)	41 (83.7)	42 (85.7)	121 (82.3)	7 (14.9)	23 (46.9)	22 (44.9)	30 (61.2)	75 (51.0)
用量反応性 b)	p=0.1244					p<0.0001				
比較的頻度の高い有害事象 c)										
鼻咽頭炎	4 (8.5)	8 (16.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	16 (10.9)	0	0	0	0	0
背部痛	18 (38.3)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	45 (30.6)	2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	31 (21.1)
四肢痛	12 (25.5)	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (15.6)	2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)
注射部位疼痛	0	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	9 (6.1)	0	0	0	0	0
核磁気共鳴画像異常	2 (4.3)	14 (28.6)	11 (22.4)	13 (26.5)	38 (25.9)	0	12 (24.5)	10 (20.4)	13 (26.5)	35 (23.8)
脊椎X線異常	3 (6.4)	6 (12.2)	8 (16.3)	15 (30.6)	29 (19.7)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	16 (10.9)
重篤な有害事象	2 (4.3)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0
痙攣	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自然気胸	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	3 (6.1)	5 (10.2)	2 (4.1)	10 (6.8)	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)
リンパ節炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
自然気胸	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脊椎画像関連の有害事象										
椎間板高の低下（30%以上）	0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)
椎体の後方開大（5°以上）	3 (6.4)	2 (4.1)	4 (8.2)	9 (18.4)	15 (10.2)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
椎体のすべり（3 mm 以上）	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)	0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 12.2.3-1、表 12.2.3-2、統合解析報告書 表 2_5.1.1-2～表 2_5.1.1-5、表 2_5.1.2-1～表 2_5.1.2-2、表 2_5.1.4-7～表 2_5.1.4-14 より引用

a）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

b）Cochran-Armitage 検定

c）コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象

第 III 相試験は、6 週間以上の保存療法において改善が見られない腰椎椎間板ヘルニア患者にコンドリアーゼ 1.25 U 単回投与のプラセボ投与に対する優越性を検証する目的で実施した。その結果、主要評価項目である投与後 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－34.3 mm、1.25 U 群－49.5 mm であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（p = 0.0011）。また、投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率、ODI による身体的な機能評価、SF-36 を用いた身体的 QOL 評価、SLR テストによる神経学的検査、ヘルニア及び椎間板の体積、椎間板高の画像評価について、プラセボ群と 1.25 U 群で有意差が認められ、効果が示された。

有害事象は、プラセボ群 79.0%（64/81 例）、1.25 U 群 90.2%（74/82 例）に認められ、そのうち副作用は、それぞれ 33.3%（27/81 例）、57.3%（47/82 例）であった。プラセボ群に比べて、1.25 U 群

における発現率が高かった（有害事象 p = 0.0528、副作用 p = 0.0028）。主な副作用は、背部痛、核磁気共鳴画像異常、脊椎 X 線異常であった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 7.4%（6/81 例）、1.25 U 群の 4.9%（4/82 例）に認められ、その内訳は、プラセボ群で椎間板突出が 3 例、下部消化管出血、背部痛、四肢痛がそれぞれ 1 例、1.25 U 群で子宮平滑筋腫、腰髄神経根障害、背部痛、肝機能検査異常がそれぞれ 1 例であり、1.25 U 群の 1 例で認められた背部痛は副作用と判断された。中止に至った有害事象は、プラセボ群の 6.2%（5/81 例）に認められ、1.25 U 群には認められなかった。そのうち、副作用と判断された事象は認められなかった。更に、重症度別の有害事象では、重度の有害事象は、プラセボ群の 8.6%（7/81 例）、1.25 U 群の 7.3%（6/82 例）に認められ、そのうち副作用は、1.25 U 群の 1 例で認められた中毒性皮疹であり、通常の皮膚科的処置により回復した。

第 III 相試験の結果から、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛のベースラインからの変化量について、コンドリアーゼ 1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、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 単回投与の有効性が確認された。また、臨床上大きな問題となる有害事象及び検査所見は認められず、コンドリアーゼ 1.25 U の良好な忍容性が確認された。

以上、第 II/III 相試験より推奨用量は、1.25 U と考えられ、第 III 相試験の結果、コンドリアーゼ 1.25 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、コンドリアーゼ 1.25 U 投与により臨床上問題となる有害事象及び検査所見は、いずれの試験においても認められず、良好な忍容性が確認された。これらのことから、添付文書（案）の用法・用量に「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。」と記載した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

第 II/III 相試験（6603/1021）では、投与後 13 週における主要評価項目及び副次評価項目に対する有効性を評価した後、投与後 52 週まで有効性について追跡調査した。第 III 相試験（6603/1031）では、投与後 13 週までを二重盲検下とし、全被験者の投与後 13 週完了後に開鍵した。ただし、投与後 52 週の試験完了まで、被験者、治験責任医師／治験分担医師等の治験実施施設、画像及び臨床検査の測定を行う中央測定機関には開鍵結果を伝えないこととした。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与群別の症例の内訳を表 2.7.3.6-2 に示した。

第 II/III 相試験では、FAS の 193 例のうち、プラセボ群 68.1%（32/47 例）、1.25 U 群 79.6%（39/48 例）、2.5 U 群 78.0%（39/49 例）、5 U 群 75.5%（37/49 例）が、他療法への切り替えなく、投与後 52 週の観察を完了した。第 III 相試験では、FAS の 163 例のうち、プラセボ群 70.4%（57/81 例）、1.25 U 群 75.6%（62/82 例）が、他療法への切り替えなく、投与後 52 週の観察を完了した。

2.7.3.5.1　最悪時下肢痛

第 II/III 相試験及び第 III 相試験における投与後 13 週以降の最悪時下肢痛の変化量を表 2.7.3.5.1-1 に、第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量（調整済平均値）の経時的推移を図 2.7.3.5.1-1 に、

奏効率を表 2.7.3.5.1-2 に示した。また、第 II/III 相試験及び第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量の経時的推移を図 2.7.3.6-1 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 52 週における最悪時下肢痛の変化量は、プラセボ群－46.1 mm、1.25 U 群－60.7 mm、2.5 U 群－59.3 mm、5 U 群－62.6 mm であり、すべてのコンドリアーゼ群でプラセボ群より変化量が大きく、有意差が認められた（1.25 U 群 p = 0.0146、2.5 U 群 p = 0.0342、5 U 群 p = 0.0051）。第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量は、第 II/III 相試験と同程度であり、プラセボ群－42.3 mm、1.25 U 群－54.2 mm、プラセボ群との差（95%信頼区間）は－11.9 mm（－21.3～－2.5）であった（p = 0.0138）。第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量の推移より、投与後 13 週以降も、投与後 52 週まで下肢痛改善効果の持続が認められた。

表 2.7.3.5.1-1. 投与後 13 週以降の最悪時下肢痛の変化量

			N	ベースライン	投与後		プラセボ群との比較 [a)]		
				実測値 [b)]	実測値 [b)]	変化量 [a,c)]	差	[95%信頼区間]	p 値
投与後 26 週	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	38	73.2 ± 11.6	32.0 ± 32.0	-39.5 ± 4.3			
		1.25 U 群	41	70.5 ± 14.6	12.2 ± 17.4	-57.4 ± 3.9	-17.9	[-31.4, -4.4]	p=0.0057
		2.5 U 群	42	67.4 ± 12.1	17.0 ± 26.5	-50.2 ± 4.1	-10.7	[-24.1, 2.7]	p=0.1453
		5 U 群	40	70.9 ± 12.4	14.0 ± 24.9	-55.9 ± 4.1	-16.4	[-29.7, -3.1]	p=0.0109
	第 III 相試験 [d)]（6603/1031）	プラセボ群	81	74.6 ± 12.5	33.5 ± 33.1	-39.9 ± 3.4			
		1.25 U 群	82	72.4 ± 12.3	20.5 ± 27.4	-52.2 ± 3.4	-12.3	[-21.7, -2.9]	p=0.0105
投与後 39 週	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	36	73.4 ± 11.4	32.4 ± 35.1	-39.6 ± 3.9			
		1.25 U 群	40	71.0 ± 14.5	9.7 ± 14.3	-60.4 ± 3.5	-20.7	[-32.8, -8.6]	p=0.0002
		2.5 U 群	39	67.4 ± 12.5	10.4 ± 17.5	-58.2 ± 3.8	-18.5	[-30.8, -6.3]	p=0.0013
		5 U 群	37	70.6 ± 11.9	9.1 ± 18.7	-61.4 ± 3.7	-21.8	[-34.0, -9.5]	p=0.0001
	第 III 相試験 [d)]（6603/1031）	プラセボ群	81	74.6 ± 12.5	30.8 ± 32.9	-42.6 ± 3.4			
		1.25 U 群	82	72.4 ± 12.3	18.5 ± 27.4	-54.3 ± 3.4	-11.7	[-21.1, -2.3]	p=0.0149
投与後 52 週	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	32	72.5 ± 10.9	24.7 ± 30.9	-46.1 ± 4.0			
		1.25 U 群	39	70.9 ± 14.7	8.9 ± 20.1	-60.7 ± 3.5	-14.6	[-26.9, -2.4]	p=0.0146
		2.5 U 群	38	67.0 ± 11.7	9.3 ± 18.1	-59.3 ± 3.7	-13.2	[-25.6, -0.8]	p=0.0342
		5 U 群	37	70.0 ± 12.0	7.1 ± 15.2	-62.6 ± 3.6	-16.5	[-28.8, -4.2]	p=0.0051
	第 III 相試験 [d)]（6603/1031）	プラセボ群	81	74.6 ± 12.5	30.9 ± 32.9	-42.3 ± 3.4			
		1.25 U 群	82	72.4 ± 12.3	18.5 ± 27.8	-54.2 ± 3.4	-11.9	[-21.3, -2.5]	p=0.0138

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.2.2.1-8～表 14.2.2.1-10、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.5.1.1-1、表 14.2.3.1-5、表 14.2.3.1-6 より引用

a）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

b）平均値 ± 標準偏差

c）調整済平均値 ± 標準誤差

d）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

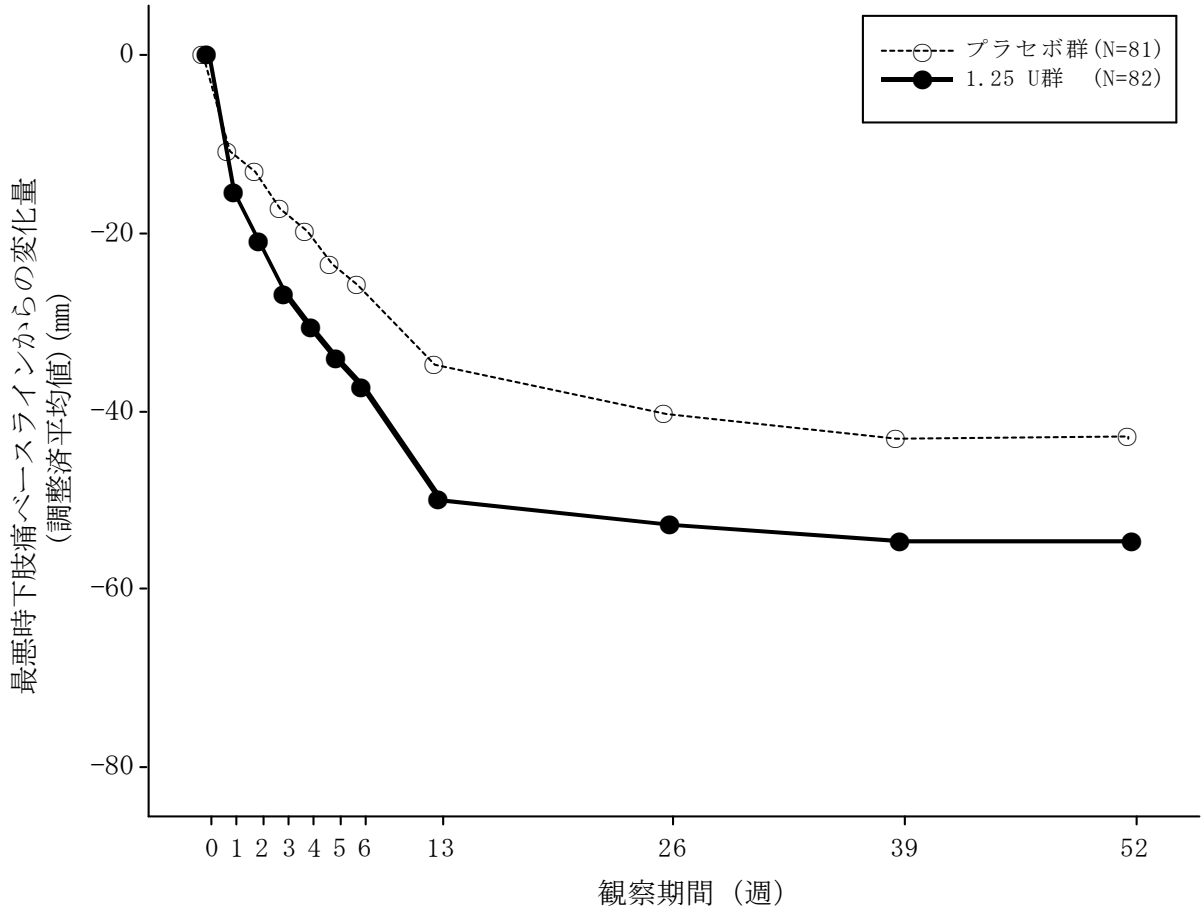


図 2.7.3.5.1-1. 第 III 相試験における最悪時下肢痛の変化量の経時的推移（効果の持続）

第 III 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1-1、表 14.2.2.1-5～表 14.2.2.1-10、表 11.5.1.1-1、表 14.2.3.1-5、表 14.2.3.1-6 より改変

調整済平均値は共分散分析より算出（欠測を最終観察時点の値で補完）

投与後 52 週における奏効率は、第 II/III 相試験においてはプラセボ群 51.1%、1.25 U 群 85.4%、2.5 U 群 79.6%、5 U 群 81.6%、第 III 相試験においてはプラセボ群 63.0%、1.25 U 群 79.3%であった（p = 0.0244）。

表 2.7.3.5.1-2. 投与後 52 週における最悪時下肢痛の奏効率

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

2.7.3.5.2　他の有効性評価項目

（1） 最悪時腰痛

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 52 週における最悪時腰痛の変化量を表 2.7.3.5.2-1 に示し変化量の経時的推移を図 2.7.3.6-2 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 52 週における最悪時腰痛の変化量は、プラセボ群－30.4 mm、1.25 U 群－42.5 mm、2.5 U 群－39.8 mm、5 U 群－44.6 mm であり、すべてのコンドリアーゼ群でプラセボ群より変化量が大きかった（1.25 U 群 p = 0.0609、2.5 U 群 p = 0.2003、5 U 群 p = 0.0226）。第 III 相試験における最悪時腰痛の変化量は、第 II/III 相試験と同程度であり、プラセボ群－24.5 mm、1.25 U 群－34.0 mm であった（p = 0.0227）。

表 2.7.3.5.2-1. 投与後 52 週における最悪時腰痛の変化量

		N	ベースライン	投与後 52 週		プラセボ群との比較 [a)]		
			実測値 [b)]	実測値 [b)]	変化量 [a,c)]	差	[95%信頼区間]	p 値
第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	32	63.1 ± 23.5	26.5 ± 29.6	-30.4 ± 3.9			
	1.25 U 群	39	52.8 ± 26.9	11.7 ± 20.6	-42.5 ± 3.5	-12.1	[-24.6, 0.4]	p=0.0609
	2.5 U 群	38	47.4 ± 27.8	13.1 ± 22.3	-39.8 ± 3.6	-9.3	[-22.1, 3.4]	p=0.2003
	5 U 群	37	57.3 ± 23.3	10.8 ± 18.8	-44.6 ± 3.6	-14.2	[-26.8, -1.6]	p=0.0226
第 III 相試験 [a)]（6603/1031）	プラセボ群	81	52.4 ± 30.6	26.9 ± 29.5	-24.5 ± 3.0			
	1.25 U 群	82	50.2 ± 27.1	16.8 ± 25.6	-34.0 ± 2.9	-9.4	[-17.6, -1.3]	p=0.0227

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.2.2.2-10、第 III 相試験治験総括報告書 表 14.2.3.2-5 より引用
a）第 II/III 相試験：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
b）平均値 ± 標準偏差
c）調整済平均値 ± 標準誤差
d）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

（2） Oswestry Disability Index（ODI）及び SF-36

第 II/III 相試験おいては、投与後 13 週以降の ODI 及び SF-36 の調査は実施しなかった。第 III 相試験での投与後 52 週における ODI、SF-36 のサマリースコアである PCS 及び MCS の変化量を表 2.7.3.5.2-2 に示した。

第 III 相試験での投与後 52 週における ODI の変化量は、プラセボ群－16.4、1.25 U 群－23.2 であった（p = 0.0250）。PCS の変化量は、プラセボ群 16.1、1.25 U 群 22.2 であった（p = 0.0186）。いずれもプラセボ群に比べて 1.25 U 群で大きな改善が認められた。

表 2.7.3.5.2-2. 投与後 52 週における ODI 及び SF-36（PCS、MCS）

		N	ベースライン	投与後 52 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
ODI	プラセボ群	81	40.5 ± 13.6	22.8 ± 21.4	-16.4 ± 2.1			
	1.25 U 群	82	38.0 ± 12.9	15.4 ± 16.6	-23.2 ± 2.1	-6.7	[-12.6, -0.9]	p=0.0250
身体的健康度（PCS）	プラセボ群	81	22.7 ± 14.1	39.9 ± 18.3	16.1 ± 1.8			
	1.25 U 群	82	25.3 ± 15.7	46.7 ± 15.1	22.2 ± 1.8	6.1	[1.0, 11.1]	p=0.0186
身体的健康度（MCS）	プラセボ群	81	46.9 ± 8.6	50.2 ± 8.9	3.2 ± 0.9			
	1.25 U 群	82	46.5 ± 8.2	51.3 ± 8.8	4.5 ± 0.9	1.3	[-1.1, 3.8]	p=0.2861

第 III 相試験治験総括報告書 表 14.2.3.3-3、表 14.2.3.4.1-3、表 14.2.3.4.2-3 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 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 ± 標準偏差

d）調整済平均値 ± 標準誤差

（3） 神経学的検査

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 52 週における神経学的検査（SLR テスト、知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱）の結果を表 2.7.3.5.2-3 に示した。

第 II/III 相試験での投与後 52 週における陰性化率は、プラセボ群 61.7%、1.25 U 群 85.4%、2.5 U 群 81.6%、5 U 群 83.7%であり、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群より高かった。第 III 相試験における陰性化率は、第 II/III 相試験と同程度でプラセボ群 65.4%、1.25 U 群 80.5%（p = 0.0322）であった。知覚鈍麻においても、「なし」の症例の割合は、コンドリアーゼ群で高く、第 III 相試験では、プラセボ群 69.1%、1.25 U 群 84.1%（p = 0.0347）であった。また、第 III 相試験におけるその他の神経学的検査については、筋力低下が「なし」の症例の割合は、プラセボ群 92.6%、1.25 U 群 98.8%（p = 0.0949）、深部腱反射減弱が「なし」の症例の割合は、プラセボ群 84.0%、1.25 U 群 90.2%（p = 0.1117）であった。

表 2.7.3.5.2-3. 投与後 52 週における神経学的検査

			N	ベースライン	投与後 52 週 [a)]
				陰性／なし	陰性／なし
SLR テスト	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	0	29 (61.7)
		1.25 U 群	48	0	41 (85.4)
		2.5 U 群	49	0	40 (81.6)
		5 U 群	49	0	41 (83.7)
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	0	53 (65.4)
		1.25 U 群	82	0	66 (80.5)
		p 値 [b)]			p=0.0320
知覚鈍麻	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	19 (40.4)	35 (74.5)
		1.25 U 群	48	18 (37.5)	41 (85.4)
		2.5 U 群	49	22 (44.9)	40 (81.6)
		5 U 群	49	18 (36.7)	39 (79.6)
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	30 (37.0)	56 (69.1)
		1.25 U 群	82	35 (42.7)	69 (84.1)
		p 値 [b)]			p=0.0347
筋力低下	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	35 (74.5)	44 (93.6)
		1.25 U 群	48	36 (75.0)	45 (93.8)
		2.5 U 群	49	37 (75.5)	48 (98.0)
		5 U 群	49	36 (73.5)	47 (95.9)
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	56 (69.1)	75 (92.6)
		1.25 U 群	82	62 (75.6)	81 (98.8)
		p 値 [b)]			p=0.0949
深部腱反射減弱	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	47	40 (85.1)	44 (93.6)
		1.25 U 群	48	36 (75.0)	45 (93.8)
		2.5 U 群	49	40 (81.6)	45 (91.8)
		5 U 群	49	33 (67.3)	43 (87.8)
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	63 (77.8)	68 (84.0)
		1.25 U 群	82	60 (73.2)	74 (90.2)
		p 値 [b)]			p=0.1117

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.5.2.5-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 14.2.3.5-2～表 14.2.3.5-6 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）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

（4） ヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高

第 II/III 相試験及び第 III 相試験での投与後 52 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積、椎間板高の変化量及び変化率を表 2.7.3.5.2-4 に示し、変化率の経時的推移をそれぞれ図 2.7.3.6-3、図 2.7.3.6-4 及び図 2.7.3.6-5 に示した。

投与後 52 週におけるヘルニアの体積の変化率は、第 II/III 相試験ではプラセボ群－28.2%、1.25 U 群－30.9%、2.5 U 群－32.9%、5 U 群－34.9%、第 III 相試験ではプラセボ群－33.5%、1.25 U 群－38.3%であった。変化率の経時的推移より、投与後 13 週以降も経時的なヘルニアの体積の縮小は認められたが、プラセボ群も同様に縮小した。また、椎間板の体積及び椎間板高についても、投与後 13 週以降の変化率はプラセボ群同様に推移した。

表 2.7.3.5.2-4. 投与後 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 52 週			
			N	実測値	N	実測値	変化率（%）	変化量 [a]
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 ± 517.1	32	939.3 ± 359.8	-28.2 ± 17.3	-298.2 ± 382.0
		1.25 U 群	48	1477.6 ± 520.3	39	951.5 ± 334.8	-30.9 ± 18.9	-408.6 ± 325.8
		2.5 U 群	49	1216.8 ± 420.5	39	802.2 ± 352.0	-32.9 ± 16.1	-351.6 ± 245.3
		5 U 群	49	1441.8 ± 521.5	37	926.2 ± 424.6	-34.9 ± 14.4	-425.2 ± 287.1
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	1300.7 ± 559.9	57	824.8 ± 354.4	-33.5 ± 15.8	-351.6 ± 339.7
		1.25 U 群	82	1243.5 ± 552.5	62	746.6 ± 318.1	-38.3 ± 18.4	-446.0 ± 361.9
		p 値 [b]						p=0.0076
椎間板の体積（mm^3）	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	13221.7 ± 3702.1	32	11927.1 ± 3353.7	-8.4 ± 9.1	-912.9 ± 1131.4
		1.25 U 群	48	14638.9 ± 3733.6	39	11811.2 ± 3121.0	-14.3 ± 9.4	-2034.0 ± 1283.4
		2.5 U 群	49	12867.2 ± 4033.0	39	10751.5 ± 3657.5	-14.4 ± 7.7	-1839.1 ± 1059.6
		5 U 群	49	14523.6 ± 4021.7	37	11700.2 ± 3661.0	-17.4 ± 7.3	-2547.7 ± 1288.4
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	12279.2 ± 3955.6	57	11196.1 ± 4055.7	-8.7 ± 7.5	-860.1 ± 891.3
		1.25 U 群	82	11976.1 ± 4171.9	62	9801.4 ± 3665.6	-17.1 ± 7.5	-1995.4 ± 1147.5
		p 値 [b]						p<0.0001
椎間板高	第 II/III 相試験（6603/1021）	プラセボ群	46	0.258 ± 0.043	32	0.238 ± 0.042	-8.4 ± 5.5	-0.018 ± 0.016
		1.25 U 群	48	0.259 ± 0.061	39	0.212 ± 0.060	-16.4 ± 10.2	-0.043 ± 0.027
		2.5 U 群	49	0.262 ± 0.050	39	0.217 ± 0.053	-17.2 ± 9.3	-0.046 ± 0.024
		5 U 群	49	0.260 ± 0.056	37	0.201 ± 0.048	-20.4 ± 10.7	-0.051 ± 0.029
	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ群	81	0.271 ± 0.058	57	0.256 ± 0.064	-8.0 ± 7.9	-0.018 ± 0.017
		1.25 U 群	82	0.257 ± 0.053	62	0.208 ± 0.046	-17.0 ± 9.4	-0.045 ± 0.030
		p 値 [b]						p<0.0001

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.2.2.7.1-2、表 14.2.2.7.2-2、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 14.2.3.6-2、表 14.2.3.6-3、表 14.2.3.6-5、表 14.2.3.7-2、表 14.2.3.7-3、表 14.2.3.7-5、表 14.2.3.8-2、表 14.2.3.8-3、表 14.2.3.8-5 より引用

平均値 ± 標準偏差

a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

b）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

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 各試験の対象患者及び選択・除外基準

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）
対象患者	腰椎椎間板ヘルニア患者	腰椎椎間板ヘルニア患者	腰椎椎間板ヘルニア患者
選択基準	MRI で L4/L5 又は L5/S1 のどちらか一方に腰椎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患者	MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、障害されている神経根の位置と臨床症状が一致した、膨隆型又は後縦靭帯下脱出型（後縦靭帯を穿破していない）の腰椎椎間板ヘルニア患者 （L6 が認められる場合は、L5 神経根又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する患者）	MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、障害されている神経根の位置と臨床症状が一致した、後縦靭帯を穿破していない腰椎椎間板ヘルニア患者 （L6 が認められる場合は、L5 神経根又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する患者）
	SLR テスト陽性（70°以下）の患者	SLR テストが陽性（70°以下）の患者	主訴がある側の下肢の SLR テストが陽性（70°以下）の患者
	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する患者	スクリーニング開始時点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する患者	同意取得時において一側下肢に 6 週間以上の継続する坐骨神経痛を有する患者
	コンドリアーゼ投与前少なくとも 3 週間以上の適切な保存療法にても改善の見られない患者	スクリーニング開始時点において 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）の併用においても改善が見られない患者	同意取得時において 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患者
	（規定なし）	スクリーニング時において、症例登録日の前日までの連続する 7 日間で就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS 値）について、その 3 点以上が下記の a と b を満たし、更に c と d を満たしている患者 a. 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い b. 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 c. a と b を満たす VAS 値の平均値が 50 mm 以上である d. a と b を満たす VAS 値の変動幅（最大値と最小値の差）が 25 mm 以内である	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 日間で就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）について、その 3 点以上が以下の a 及び b を満たしている患者 a. 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 b. a を満たす VAS の平均値が 50 mm 以上かつ VAS の変動幅（最大値と最小値の差）が 25 mm 以内である
	年齢が 20 歳以上、50 歳以下の患者	年齢（同意取得時）が 20 歳以上 70 歳以下の患者で、性別は問わない	年齢（同意取得時）が 20 歳以上 70 歳以下の患者（性別は問わない）
	本人より文書による同意取得が可能な患者	説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者	説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）
除外基準	本剤のプリックテストで 15 分後又は 24 時間後のいずれかの判定で陽性の患者 [a)] コンドリアーゼに対する抗免疫グロブリン E（IgE）又は抗免疫グロブリン G_4（IgG_4）を有する患者（血清中の抗コンドリアーゼ IgE が [redacted] IU/mL を超える患者又は抗コンドリアーゼ IgG_4 が [redacted]μg/mL を超える患者）	コンドリアーゼに対するプリックテストで陽性と判定された患者 【陽性判定基準】膨疹径が 4 mm 以上あるいは対照の 2 倍以上、又は発赤径が 15 mm 以上	（規定なし）
	MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認される患者	MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者	MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者
	MRI で脱出遊離ヘルニアが確認される患者（Black line の残っていないもの。すなわち、Transligamentous extrusion 及び Sequestration の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者）	MRI で後縦靱帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型の患者	MRI で後縦靱帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型ヘルニアの患者
	本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者	過去に SI-6603 の投与を受けたことのある患者	過去に SI-6603 の治験に参加したことのある患者
	本計画書で併用可能な薬剤（アセトアミノフェン、キシロカイン、硫酸アトロピン、塩酸ヒドロキシジン、エピネフリン、セフジニル及びトロキシピド）に対して過敏症の既往のある患者	アセトアミノフェンに対しアレルギー既往のある患者	（規定なし）
	妊婦又は治験期間中に妊娠を希望する婦人及び授乳婦	妊娠中、授乳中又は妊娠検査によって妊娠している可能性のある患者 （子宮摘出、両卵管結紮を受けている場合や閉経したと考えられる（最後の生理から 2 年以上経過している）女性患者については、妊娠検査の実施は不要）	妊娠中、授乳中又は妊娠検査によって妊娠している可能性のある患者
	4 週間以内に硬膜外ステロイド投与を受けた患者	スクリーニング開始前 3 週間以内に神経ブロック療法（局所麻酔剤、ステロイド剤、オピオイド鎮痛剤）を受けた患者	同意取得前 3 週間以内に原疾患に対する神経ブロック療法（局所麻酔剤、ステロイド剤、オピオイド鎮痛剤）を受けた患者
	脊椎手術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術等を受けたことのある患者	腰椎手術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術等を受けたことのある患者	腰椎手術（ヘルニア摘出術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術など）を受けたことのある患者
	本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する患者	本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する患者	本治験の結果に影響を与えうる以下の症状又は疾患を有する患者
	MRI で対象椎間板に隣接する椎間板に異常の見られる患者	屈曲位における X 線画像において対象とする椎体間の角度が 5°以上の患者	屈曲位における X 線画像において対象とする椎体の後方開大角度が 5°以上
	重篤あるいは急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）を有する患者	重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）	重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）
	変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症、脊髄腫瘍、骨粗鬆症、強直性脊椎炎、椎間板炎等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患	変形性脊椎症、脊椎すべり症（3 mm 以上の椎体のすべりを認める患者）、脊柱管狭窄症、脊髄腫瘍、強直性脊椎炎、椎間板炎等の腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患	変形性脊椎症、脊椎すべり症（3 mm 以上の椎体のすべりが認められる患者）、脊柱管狭窄症、骨棘（Nathan 分類における Grade III・IV に該当する骨棘が認められる患者）、脊髄腫瘍、強直性脊椎炎及び椎間板炎などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）
	慢性肝炎、慢性腎炎、慢性関節リウマチ、糖尿病、喘息、コントロールできない高血圧等の慢性疾患	骨粗鬆症、関節リウマチ	骨粗鬆症、関節リウマチ
	（規定なし）	悪性腫瘍（スクリーニング前の 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合を除く）	悪性腫瘍（同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合を除く）
	心筋梗塞の既往、脳血管障害、肺梗塞等の重篤な疾患	脳血管障害、肺梗塞、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞及び心不全等の重篤な疾患	脳血管障害、肺梗塞、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞及び心不全などの重篤な疾患
	鬱血性心不全、冠状動脈障害又は呼吸障害を有する患者	咳の反復や発作性の呼吸困難の既往が認められる喘息等の呼吸器疾患	咳の反復や発作性の呼吸困難により、睡眠や日常生活が妨げられることがある喘息などの呼吸器疾患
	著明な精神障害、薬物依存症、アルコール依存症を有する患者	薬物依存症、アルコール依存症	薬物依存症、アルコール依存症
	（規定なし）	出血傾向を有する患者 ・ 活性型部分トロンボプラスチン時間 : 測定機関の基準値上限を超えた場合 ・ 血小板数：測定機関の基準値下限未満	血小板数：測定機関の基準値下限未満の患者
	ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又は梅毒に感染している患者	肝腎機能について、以下の基準を示す患者 ・ AST（GOT）、ALT（GPT）：測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上 ・ 総ビリルビン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上 ・ 血清クレアチニン : 測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上 ・ HCV 抗体、HBV 抗体：陽性	AST（GOT）、ALT（GPT）：測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者 総ビリルビン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上の患者 血清クレアチニン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上の患者 HCV 抗体、HBV 抗原：陽性の患者
	（規定なし）	BMI 値が 35.0 以上の患者	BMI が 35.0 以上の患者
	労働者災害補償法又は自動車損害賠償保障法等に基づく補償を受けている患者	労働者災害補償法又は自動車損害保障法等に基づく補償を受けている患者	労働者災害補償法又は自動車損害賠償保障法などに基づく補償を受けている患者
	本治験開始前 6 箇月以内に他の治験に参加した患者、又は本治験期間中に他の治験に参加する可能性のある患者	スクリーニング開始前 6 箇月以内に他の治験に参加した患者	同意取得前 4 箇月以内に他の治験に参加した患者
	重篤な感染症の既往のある患者	（規定なし）	（規定なし）
	すべての経過観察の通院が不可能と思われる患者		
	胸部レントゲン検査及び心電図検査で臨床的に意義のある異常の見られる患者		
	β-遮断剤を使用しているか併用の必要のある患者		
	その他、治験責任医師が本治験を安全に実施するのに不適と判断した患者	その他、治験責任医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者	その他、治験責任医師／治験分担医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者

a）2.5 U 群より追加

表 2.7.3.6-2. 症例の内訳（投与群別）

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）			第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=50)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=82)	1.25 U 群 (N=84)
治験薬が投与されなかった症例	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	2 (2.4)
治験薬投与例	6 (100)	6 (100)	6 (100)	47 (100)	49 (100)	49 (98.0)	49 (100)	81 (98.8)	82 (97.6)
中止例（投与後 13 週以内）	1 (16.7)	0	0	6 (12.8)	5 (10.2)	2 (4.0)	5 (10.2)	11 (13.4)	6 (7.1)
理由： 有害事象	0	0	0	0	0	0	0	4 (4.9)	0
同意撤回又は効果不十分	0	0	0	4 (8.5)	3 (6.1)	2 (4.0)	2 (4.1)	6 (7.3)	5 (6.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0
その他	1 (16.7)	0	0	2 (4.3)	1 (2.0)	0	2 (4.1)	1 (1.2)	1 (1.2)
投与後 13 週完了例	—	—	—	41 (87.2)	44 (89.8)	47 (94.0)	44 (89.8)	70 (85.4)	76 (90.5)
中止例（投与後 13 週以降）	—	—	—	9 (19.1)	5 (10.2)	8 (16.0)	7 (14.3)	13 (15.9)	14 (16.7)
理由： 有害事象	—	—	—	0	0	0	0	1 (1.2)	0
同意撤回又は効果不十分	—	—	—	5 (10.6)	5 (10.2)	6 (12.0)	6 (12.2)	10 (12.2)	8 (9.5)
治験実施計画書からの逸脱	—	—	—	1 (2.1)	0	0	0	0	0
その他	—	—	—	3 (6.4)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (2.4)	6 (7.1)
完了例 [a)]	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	32 (68.1)	39 (79.6)	39 (78.0)	37 (75.5)	57 (69.5)	62 (73.8)
最大の解析対象集団（FAS）	0	6 (100)	6 (100)	47 (100)	48 (98.0)	49 (98.0)	49 (100)	81 (98.8)	82 (97.6)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	0	0	0	41 (87.2)	44 (89.8)	46 (92.0)	42 (85.7)	65 (79.3)	73 (86.9)
安全性に関する解析対象集団（SAFETY）	6 (100)	6 (100)	6 (100)	47 (100)	49 (100)	49 (98.0)	49 (100)	81 (98.8)	82 (97.6)

統合解析報告書 表 2_3.1-1 より引用

例数（%）、—：該当せず

a）第 I/II 相試験：投与後 12 週、第 II/III 相試験及び第 III 相試験：投与後 52 週

表 2.7.3.6-3. 人口統計学及び疾患関連の特性（投与群別）

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）			第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
		0.5 U 群 (N=0)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=48)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	—	26.5 ± 6.6	30.8 ± 6.5	34.0 ± 10.2	42.1 ± 10.9	37.9 ± 11.4	36.2 ± 9.8	39.2 ± 12.4	39.5 ± 11.1
	中央値	—	24.0	31.5	33.0	40.0	36.0	33.0	38.0	37.5
	最小値～最大値	—	20～37	22～41	20～59	27～66	20～68	20～66	20～69	20～64
	20～29 歳	—	4 (66.7)	2 (33.3)	16 (34.0)	3 (6.3)	11 (22.4)	13 (26.5)	21 (25.9)	14 (17.1)
	30～49 歳	—	2 (33.3)	4 (66.7)	25 (53.2)	32 (66.7)	31 (63.3)	29 (59.2)	44 (54.3)	52 (63.4)
	50 歳以上	—	0	0	6 (12.8)	13 (27.1)	7 (14.3)	7 (14.3)	16 (19.8)	16 (19.5)
性別	男性	—	4 (66.7)	5 (83.3)	31 (66.0)	37 (77.1)	33 (67.3)	34 (69.4)	48 (59.3)	51 (62.2)
	女性	—	2 (33.3)	1 (16.7)	16 (34.0)	11 (22.9)	16 (32.7)	15 (30.6)	33 (40.7)	31 (37.8)
人種	アジア人	—	6 (100)	6 (100)	47 (100)	48 (100)	49 (100)	49 (100)	81 (100)	82 (100)
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	—	23.22 ± 3.65	22.62 ± 2.50	23.81 ± 2.86	23.94 ± 3.91	23.04 ± 3.44	23.62 ± 3.87	23.70 ± 4.05	23.78 ± 3.75
	中央値	—	23.88	23.17	23.80	22.76	22.56	22.99	22.90	23.08
	最小値～最大値	—	18.7～28.0	18.4～25.2	18.4～31.2	17.6～34.5	16.9～32.4	15.2～32.2	15.9～34.4	16.9～33.8
	25.0 未満	—	4 (66.7)	5 (83.3)	30 (63.8)	31 (64.6)	36 (73.5)	34 (69.4)	55 (67.9)	54 (65.9)
	25.0 以上	—	2 (33.3)	1 (16.7)	17 (36.2)	17 (35.4)	13 (26.5)	15 (30.6)	26 (32.1)	28 (34.1)
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)	12 (14.8)	9 (11.0)
	後縦靱帯下脱出型	—	—	—	36 (76.6)	42 (87.5)	34 (69.4)	35 (71.4)	68 (84.0)	71 (86.6)
ヘルニア高位	L4/L5	—	2 (33.3)	5 (83.3)	27 (57.4)	26 (54.2)	23 (46.9)	27 (55.1)	37 (45.7)	45 (54.9)
	L5/S1	—	4 (66.7)	1 (16.7)	19 (40.4)	22 (45.8)	24 (49.0)	20 (40.8)	40 (49.4)	36 (43.9)
	L5/L6	—	0	0	1 (2.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	4 (4.9)	1 (1.2)
職業	重労働	—	6 (100)	3 (50.0)	25 (53.2)	26 (54.2)	32 (65.3)	37 (75.5)	53 (65.4)	50 (61.0)
	軽労働	—	0	3 (50.0)	22 (46.8)	22 (45.8)	17 (34.7)	12 (24.5)	28 (34.6)	32 (39.0)
喫煙歴	喫煙せず	—	4 (66.7)	4 (66.7)	27 (57.4)	15 (31.3)	19 (38.8)	23 (46.9)	35 (43.2)	39 (47.6)
	過去に喫煙していた	—	—	—	3 (6.4)	12 (25.0)	4 (8.2)	7 (14.3)	16 (19.8)	26 (31.7)
	現在喫煙している	—	2 (33.3)	2 (33.3)	17 (36.2)	21 (43.8)	26 (53.1)	19 (38.8)	30 (37.0)	17 (20.7)
下肢痛持続期間（日）	平均値±標準偏差	—	255.5 ± 216.8	280.0 ± 255.2	301.3 ± 551.7	214.9 ± 223.8	253.1 ± 298.9	338.6 ± 1080.4	259.2 ± 479.0	260.5 ± 472.1
	中央値	—	199.5	185.5	144.0	141.0	147.0	109.0	127.0	142.0
	最小値～最大値	—	112～686	70～728	43～3654	49～1218	43～1535	43～7470	45～3387	43～3754
	180 日未満	—	3 (50.0)	3 (50.0)	29 (61.7)	31 (64.6)	27 (55.1)	39 (79.6)	51 (63.0)	50 (61.0)
	180 日以上	—	3 (50.0)	3 (50.0)	18 (38.3)	17 (35.4)	22 (44.9)	10 (20.4)	30 (37.0)	32 (39.0)

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）			第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
		0.5 U 群 (N=0)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=48)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
合併症の有無	あり	—	3 (50.0)	2 (33.3)	28 (59.6)	28 (58.3)	27 (55.1)	31 (63.3)	51 (63.0)	56 (68.3)
	なし	—	3 (50.0)	4 (66.7)	19 (40.4)	20 (41.7)	22 (44.9)	18 (36.7)	30 (37.0)	26 (31.7)
既往歴の有無	あり	—	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (19.1)	13 (27.1)	9 (18.4)	13 (26.5)	21 (25.9)	12 (14.6)
	なし	—	1 (16.7)	2 (33.3)	38 (80.9)	35 (72.9)	40 (81.6)	36 (73.5)	60 (74.1)	70 (85.4)
腰痛の有無	あり	—	6 (100)	6 (100)	42 (89.4)	41 (85.4)	39 (79.6)	42 (85.7)	68 (84.0)	74 (90.2)
	なし	—	0	0	5 (10.6)	7 (14.6)	10 (20.4)	7 (14.3)	13 (16.0)	8 (9.8)

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

表 2.7.3.6-4. 基準値の特性（投与群別）

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）			第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
		0.5 U 群 (N=0)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=48)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
最悪時下肢痛（mm）	平均値±標準偏差	—	56.7 ± 31.6	44.5 ± 21.5	73.2 ± 12.0	70.7 ± 14.4	67.4 ± 12.3	70.5 ± 12.4	74.6 ± 12.5	72.4 ± 12.3
	中央値	—	69.5	49.5	73.1	69.4	66.3	69.4	74.6	73.3
	最小値～最大値	—	12～87	3～62	51～96	50～100	50～94	50～96	51～98	50～95
	50 mm 未満	—	2 (33.3)	3 (50.0)	—	—	—	—	—	—
	50～70 mm	—	1 (16.7)	3 (50.0)	21 (44.7)	26 (54.2)	31 (63.3)	25 (51.0)	28 (34.6)	32 (39.0)
	70 mm 以上	—	3 (50.0)	0	26 (55.3)	22 (45.8)	18 (36.7)	24 (49.0)	53 (65.4)	50 (61.0)
最悪時腰痛（mm）	平均値±標準偏差	—	34.2 ± 26.5	62.5 ± 19.9	60.7 ± 26.7	53.1 ± 27.5	44.9 ± 27.8	58.4 ± 23.1	52.4 ± 30.6	50.2 ± 27.1
	中央値	—	28.5	64.5	67.7	59.3	50.1	64.0	61.6	55.1
	最小値～最大値	—	4～68	29～91	0～95	0～100	0～88	0～95	0～93	0～96
ODI	平均値±標準偏差	—	—	—	39.0 ± 14.3	41.5 ± 15.5	36.4 ± 13.0	40.4 ± 16.7	40.5 ± 13.6	38.0 ± 12.9
	中央値	—	—	—	40.0	41.1	34.0	35.6	40.0	37.0
	最小値～最大値	—	—	—	16～70	6～82	10～70	12～82	10～76	12～68
	0～20 以下	—	—	—	4 (8.5)	3 (6.3)	4 (8.2)	3 (6.1)	4 (4.9)	5 (6.1)
	20 超～40 以下	—	—	—	21 (44.7)	21 (43.8)	30 (61.2)	28 (57.1)	41 (50.6)	49 (59.8)
	40 超～100	—	—	—	22 (46.8)	24 (50.0)	15 (30.6)	18 (36.7)	36 (44.4)	28 (34.1)
SF-36 身体的健康度（PCS）	平均値±標準偏差	—	—	—	24.5 ± 12.3	18.3 ± 16.5	22.1 ± 14.1	21.2 ± 16.9	22.7 ± 14.1	25.3 ± 15.7
	中央値	—	—	—	24.1	17.6	22.8	22.9	23.1	26.9
	最小値～最大値	—	—	—	2～47	-6～57	-10～46	-19～53	-3～54	-8～57
SF-36 精神的健康度（MCS）	平均値±標準偏差	—	—	—	44.8 ± 9.8	47.1 ± 8.7	47.8 ± 8.5	48.6 ± 8.3	46.9 ± 8.6	46.5 ± 8.2
	中央値	—	—	—	45.1	46.6	47.3	45.9	47.2	47.4
	最小値～最大値	—	—	—	28～67	32～78	34～68	35～70	25～67	24～65
神経学的検査	SLR テスト陽性	—	—	—	47 (100)	48 (100)	49 (100)	49 (100)	81 (100)	82 (100)
	知覚鈍麻あり	—	—	—	28 (59.6)	30 (62.5)	27 (55.1)	31 (63.3)	51 (63.0)	47 (57.3)
	筋力低下あり	—	—	—	12 (25.5)	12 (25.0)	12 (24.5)	13 (26.5)	25 (30.9)	20 (24.4)
	深部腱反射減弱あり	—	—	—	7 (14.9)	12 (25.0)	9 (18.4)	16 (32.7)	18 (22.2)	22 (26.8)
ヘルニアの体積（cm^3）	平均値±標準偏差	—	2.14 ±0. 96	2.44 ± 0.68	1.39 ± 0.51	1.48 ± 0.52	1.22 ± 0.42	1.44 ± 0.52	1.30 ± 0.56	1.24 ± 0.55
	中央値	—	2.10	2.56	1.34	1.41	1.17	1.36	1.25	1.08
	最小値～最大値	—	1.2～3.9	1.2～3.3	0.5～2.5	0.8～3.5	0.5～2.9	0.6～2.8	0.0～3.4	0.4～3.0
椎間板の体積（cm^3）	平均値±標準偏差	—	20.28 ± 4.22	22.01 ± 2.71	13.30 ± 3.70	14.64 ± 3.73	12.87 ± 4.03	14.52 ± 4.02	12.28 ± 3.96	11.98 ± 4.17
	中央値	—	19.28	22.57	12.95	14.65	12.51	13.52	11.60	11.06
	最小値～最大値	—	15.3～25.9	16.7～24.4	6.8～20.7	8.6～27.4	6.8～27.5	7.0～23.6	4.6～22.9	5.8～26.4
椎間板高	平均値±標準偏差	—	0.338 ± 0.065	0.316 ± 0.104	0.259 ± 0.042	0.259 ± 0.061	0.262 ± 0.050	0.260 ± 0.056	0.271 ± 0.058	0.257 ± 0.053
	中央値	—	0.319	0.320	0.260	0.250	0.260	0.260	0.270	0.250
	最小値～最大値	—	0.28～0.45	0.18～0.48	0.16～0.34	0.11～0.40	0.16～0.36	0.15～0.40	0.10～0.41	0.13～0.46

統合解析報告書 表 2_3.2-3 より引用
例数（%）、—：該当せず

表 2.7.3.6-5. 最悪時下肢痛が改善した症例の割合

		投与後 13 週 [a)]							
		N	30%以上改善	20 mm 以下に改善	30 mm 以下に改善	40 mm 以下に改善	40 mm 以上改善	30 mm 以上改善	20 mm 以上改善
第 II/III 相試験	プラセボ群	47	24 (51.1)	17 (36.2)	18 (38.3)	21 (44.7)	21 (44.7)	24 (51.1)	26 (55.3)
（6603/1021）	1.25 U 群	48	37 (77.1)	33 (68.8)	34 (70.8)	36 (75.0)	33 (68.8)	36 (75.0)	39 (81.3)
	2.5 U 群	49	37 (75.5)	29 (59.2)	32 (65.3)	35 (71.4)	28 (57.1)	35 (71.4)	37 (75.5)
	5 U 群	49	40 (81.6)	31 (63.3)	36 (73.5)	40 (81.6)	32 (65.3)	38 (77.6)	40(81.6)
第 III 相試験	プラセボ群	81	49 (60.5)	33 (40.7)	38 (46.9)	42 (51.9)	36 (44.4)	45 (55.6)	51 (63.0)
（6603/1031）	1.25 U 群	82	64 (78.0)	55 (67.1)	58 (70.7)	61 (74.4)	59 (72.0)	62 (75.6)	66 (80.5)
	p 値 [b)]		p=0.0194	p=0.0013	p=0.0033	p=0.0048	p=0.0004	p=0.0079	p=0.0156

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.5.2.1-5～表 14.5.2.1-7、第 III 相試験治験総括報告書 表 14.2.2.1-14～表 14.2.2.1-20 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）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）

表 2.7.3.6-6. 投与後 13 週における SF-36（下位尺度）の変化量

			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
身体機能	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	55.7 ± 17.5	73.8 ± 20.4	17.5 ± 2.4			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	53.3 ± 19.8	80.3 ± 16.8	24.5 ± 2.4	7.0	[-0.9, 15.0]	p=0.0967
		2.5 U 群	49	59.6 ± 18.4	81.9 ± 13.3	24.7 ± 2.3	7.3	[-0.7, 15.2]	p=0.0811
		5 U 群	49	57.3 ± 21.7	79.4 ± 16.4	22.7 ± 2.3	5.2	[-2.7, 13.1]	p=0.2792
	第 III 相試験	プラセボ群	81	55.9 ± 20.9	73.1 ± 21.5	16.3 ± 2.2			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	58.8 ± 20.4	80.9 ± 17.6	23.3 ± 2.1	7.1	[1.1, 13.0]	p=0.0198
日常役割機能（身体）	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	43.1 ± 26.1	65.4 ± 28.0	24.0 ± 3.6			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	34.8 ± 29.2	74.1 ± 25.4	34.5 ± 3.6	10.5	[-1.6, 22.5]	p=0.1042
		2.5 U 群	49	44.6 ± 26.6	70.8 ± 22.4	29.1 ± 3.5	5.0	[-6.9, 17.0]	p=0.6259
		5 U 群	49	41.1 ± 28.4	73.6 ± 25.4	32.7 ± 3.5	8.6	[-3.3, 20.5]	p=0.2125
	第 III 相試験	プラセボ群	81	41.0 ± 26.8	67.4 ± 25.2	24.3 ± 2.6			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	47.6 ± 25.9	76.7 ± 24.3	31.4 ± 2.6	7.1	[-0.1, 14.4]	p=0.0540
体の痛み	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	28.4 ± 14.2	50.3 ± 19.1	22.9 ± 3.1			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	23.8 ± 18.3	57.7 ± 23.7	30.9 ± 3.1	8.0	[-2.4, 18.4]	p=0.1689
		2.5 U 群	49	28.9 ± 13.8	57.9 ± 20.4	30.4 ± 3.0	7.6	[-2.7, 17.8]	p=0.1978
		5 U 群	49	28.0 ± 14.6	60.0 ± 21.7	32.6 ± 3.0	9.8	[-0.5, 20.0]	p=0.0668
	第 III 相試験	プラセボ群	81	28.1 ± 13.5	50.7 ± 20.2	21.3 ± 2.4			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	30.8 ± 14.3	60.2 ± 21.6	30.3 ± 2.4	9.0	[2.5, 15.5]	p=0.0071
全体的健康感	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	54.0 ± 16.5	57.7 ± 17.4	3.0 ± 2.1			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	55.2 ± 17.5	59.0 ± 14.9	3.7 ± 2.1	0.6	[-6.3, 7.5]	p=0.9931
		2.5 U 群	49	56.6 ± 15.3	61.8 ± 16.3	5.7 ± 2.0	2.6	[-4.3, 9.5]	p=0.6929
		5 U 群	49	56.7 ± 15.7	62.8 ± 19.0	6.6 ± 2.0	3.5	[-3.3, 10.4]	p=0.4761
	第 III 相試験	プラセボ群	81	52.9 ± 14.9	55.9 ± 16.7	2.9 ± 1.5			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	55.0 ± 15.3	60.7 ± 17.1	6.2 ± 1.5	3.3	[-0.8, 7.5]	p=0.1131
活力	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	38.2 ± 19.8	55.1 ± 19.9	14.4 ± 2.7			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	39.2 ± 19.8	57.2 ± 17.4	16.1 ± 2.7	1.7	[-7.2, 10.6]	p=0.9418
		2.5 U 群	49	46.8 ± 21.9	63.5 ± 20.6	19.5 ± 2.6	5.1	[-3.9, 14.1]	p=0.3937
		5 U 群	49	44.8 ± 20.5	61.0 ± 21.8	17.7 ± 2.6	3.3	[-5.6, 12.3]	p=0.7025
	第 III 相試験	プラセボ群	81	41.0 ± 21.4	54.9 ± 21.4	13.2 ± 2.2			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	42.7 ± 18.8	59.4 ± 19.9	17.1 ± 2.1	3.9	[-2.0, 9.8]	p=0.1980

			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
社会生活機能	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	50.8 ± 29.0	69.7 ± 29.2	18.1 ± 3.4			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	48.2 ± 29.1	77.9 ± 22.5	26.8 ± 3.4	8.7	[-2.7, 20.2]	p=0.1775
		2.5 U 群	49	51.0 ± 26.2	79.8 ± 20.2	28.2 ± 3.4	10.1	[-1.3, 21.5]	p=0.0942
		5 U 群	49	57.1 ± 31.0	79.6 ± 24.4	26.7 ± 3.4	8.6	[-2.8, 20.0]	p=0.1848
	第 III 相試験	プラセボ群	81	54.5 ± 26.1	72.1 ± 26.8	17.2 ± 2.7			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	56.6 ± 27.9	81.9 ± 22.9	26.4 ± 2.7	9.2	[1.8, 16.5]	p=0.0151
日常役割機能（精神）	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	64.5 ± 28.6	70.9 ± 28.5	15.2 ± 3.7			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	50.2 ± 32.5	77.1 ± 24.2	24.4 ± 3.6	9.2	[-3.1, 21.5]	p=0.1876
		2.5 U 群	49	48.5 ± 30.9	76.0 ± 23.5	23.6 ± 3.6	8.5	[-3.8, 20.7]	p=0.2408
		5 U 群	49	50.9 ± 31.8	77.9 ± 26.5	25.0 ± 3.6	9.8	[-2.4, 22.1]	p=0.1417
	第 III 相試験	プラセボ群	81	60.8 ± 33.4	75.4 ± 26.2	15.4 ± 2.6			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	59.1 ± 28.9	81.7 ± 23.5	22.2 ± 2.6	6.8	[-0.4, 13.9]	p=0.0635
心の健康	第 II/III 相試験	プラセボ群	47	55.9 ± 23.0	66.4 ± 19.9	9.0 ± 2.4			
	（6603/1021）	1.25 U 群	48	58.0 ± 16.5	69.7 ± 18.1	11.5 ± 2.4	2.5	[-5.7, 10.6]	p=0.8127
		2.5 U 群	49	59.6 ± 17.6	74.5 ± 16.4	15.7 ± 2.4	6.7	[-1.4, 14.8]	p=0.1323
		5 U 群	49	59.7 ± 18.5	73.8 ± 18.5	14.9 ± 2.4	5.9	[-2.2, 14.0]	p=0.2056
	第 III 相試験	プラセボ群	81	59.6 ± 21.1	70.6 ± 18.6	11.1 ± 2.1			
	（6603/1031）	1.25 U 群	82	58.9 ± 17.3	70.9 ± 20.9	11.6 ± 2.0	0.5	[-5.1, 6.2]	p=0.8509

統合解析報告書 表 2_4.2-3、表 2_4.2-4 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 ± 標準偏差

d）調整済平均値 ± 標準誤差

表 2.7.3.6-7. 各試験の投与後 13 週における最悪時下肢痛の変化量（部分集団の検討）

		第 II/III 相試験（6603/1021）								第 III 相試験（6603/1031）			
		プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群		プラセボ群		1.25 U 群	
		N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量
年齢	20～29 歳	16	-22.1 ± 32.1	3	-24.0 ± 33.1	11	-46.8 ± 18.8	13	-43.1 ± 24.3	21	-28.4 ± 26.1	14	-43.3 ± 26.3
	30～49 歳	25	-35.9 ± 28.9	32	-48.4 ± 28.5	31	-36.1 ± 30.7	29	-49.2 ± 25.5	44	-37.1 ± 33.9	52	-49.9 ± 28.5
	50 歳以上	6	-36.8 ± 29.7	13	-50.3 ± 21.6	7	-50.7 ± 25.8	7	-45.4 ± 28.7	16	-40.2 ± 28.6	16	-53.6 ± 28.9
性別	男性	31	-31.0 ± 29.8	37	-46.4 ± 27.3	33	-37.4 ± 29.0	34	-45.9 ± 24.9	48	-28.0 ± 28.8	51	-44.3 ± 30.6
	女性	16	-32.0 ± 32.0	11	-50.8 ± 27.9	16	-47.1 ± 25.5	15	-49.5 ± 26.7	33	-46.2 ± 31.4	31	-58.1 ± 21.1
BMI	25.0 未満	30	-26.9 ± 29.9	31	-50.9 ± 27.8	36	-37.7 ± 29.8	34	-45.5 ± 23.7	55	-32.6 ± 30.3	54	-48.4 ± 28.0
	25.0 以上	17	-39.2 ± 30.0	17	-41.0 ± 25.5	13	-48.7 ± 21.2	15	-50.4 ± 29.1	26	-41.6 ± 32.3	28	-51.6 ± 28.6
ヘルニア高位	L4/L5	27	-34.8 ± 31.7	26	-43.3 ± 29.7	23	-40.4 ± 30.8	27	-41.6 ± 25.6	37	-35.2 ± 34.3	45	-51.6 ± 27.3
	L5/S1	19	-28.0 ± 28.4	22	-52.3 ± 23.7	24	-39.4 ± 25.9	20	-53.0 ± 24.9	40	-32.7 ± 27.7	36	-46.2 ± 29.2
	L5/L6	1	-2.1	0		2	-56.2 ± 28.8	2	-60.1 ± 2.2	4	-65.1 ± 15.0	1	-72.0
職業	重労働	25	-33.9 ± 27.2	26	-52.8 ± 23.3	32	-38.0 ± 29.3	37	-46.0 ± 25.2	53	-37.8 ± 32.0	50	-47.6 ± 30.4
	軽労働	22	-28.4 ± 33.7	22	-41.1 ± 30.6	17	-45.5 ± 25.5	12	-50.2 ± 26.1	28	-31.0 ± 29.2	32	-52.5 ± 24.1
喫煙歴	喫煙せず	27	-26.0 ± 28.5	15	-44.6 ± 30.3	19	-36.0 ± 31.0	23	-39.6 ± 31.4	35	-29.3 ± 27.9	39	-45.2 ± 27.0
	過去に喫煙していた	3	-31.1 ± 28.8	12	-36.1 ± 27.0	4	-63.3 ± 18.9	7	-51.7 ± 17.2	16	-38.1 ± 32.2	26	-48.9 ± 29.7
	現在喫煙している	17	-39.9 ± 32.7	21	-55.8 ± 23.2	26	-40.4 ± 25.9	19	-54.3 ± 16.1	30	-41.3 ± 33.4	17	-60.2 ± 26.7
下肢痛持続期間	180 日未満	29	-32.6 ± 31.6	31	-50.3 ± 24.5	27	-50.7 ± 20.0	39	-49.2 ± 26.1	51	-36.8 ± 31.5	50	-52.9 ± 25.8
	180 日以上	18	-29.2 ± 28.6	17	-42.2 ± 31.6	22	-28.1 ± 31.7	10	-38.5 ± 20.7	30	-33.3 ± 30.5	32	-44.1 ± 30.9
ベースラインの最悪時下肢痛	70 mm 未満	21	-27.2 ± 27.3	26	-42.0 ± 24.2	31	-36.7 ± 24.7	25	-47.4 ± 16.6	28	-32.7 ± 25.9	32	-45.9 ± 18.2
	70 mm 以上	26	-34.6 ± 32.5	22	-53.8 ± 29.6	18	-47.3 ± 32.6	24	-46.7 ± 32.3	53	-36.9 ± 33.5	50	-51.8 ± 32.9

統合解析報告書 表 2_4.1-2 より引用

平均値 ± 標準偏差（mm）

欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

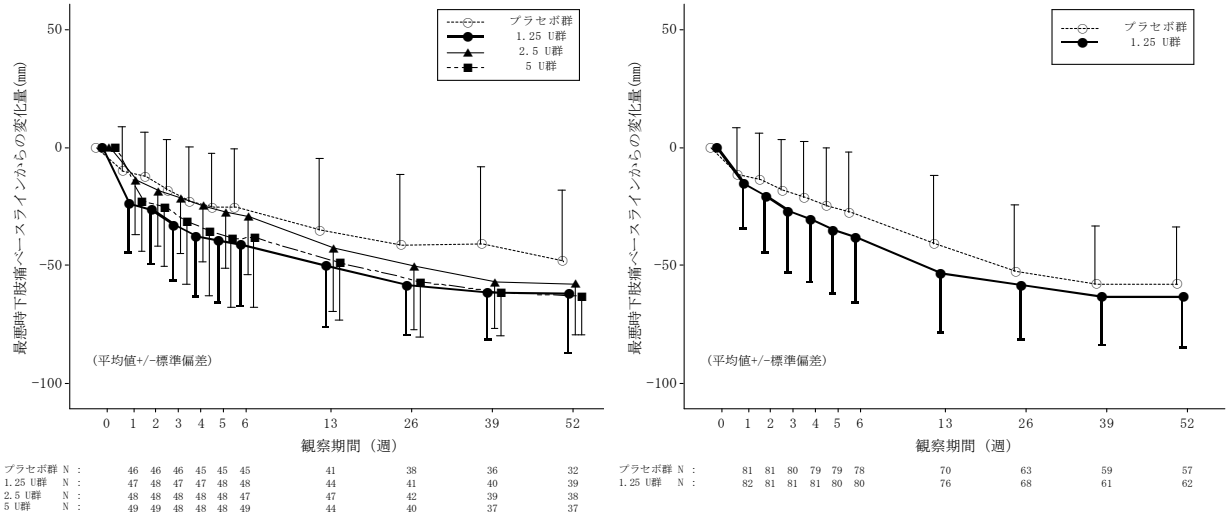


図 2.7.3.6-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移（効果の持続）

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 14.2.2.1-1、第 III 相試験治験総括報告書 図 14.2.3.1-2 より改変

左：第 II/III 相試験（6603/1021） 右：第 III 相試験（6603/1031）

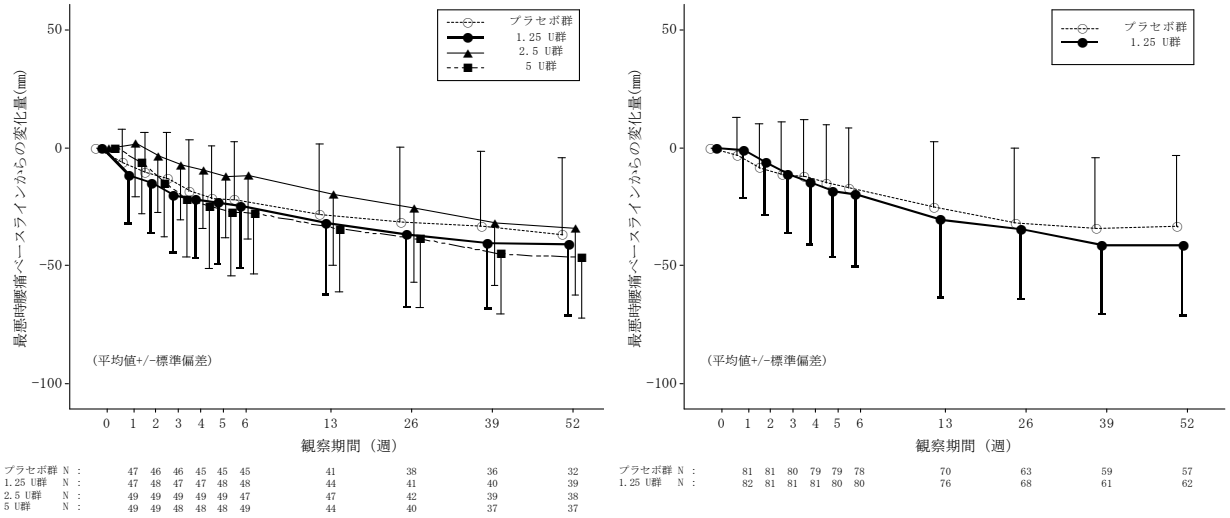


図 2.7.3.6-2. 最悪時腰痛の変化量の経時的推移（効果の持続）

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 14.2.2.2-1、第 III 相試験治験総括報告書 図 14.2.3.2-2 より改変

左：第 II/III 相試験（6603/1021） 右：第 III 相試験（6603/1031）

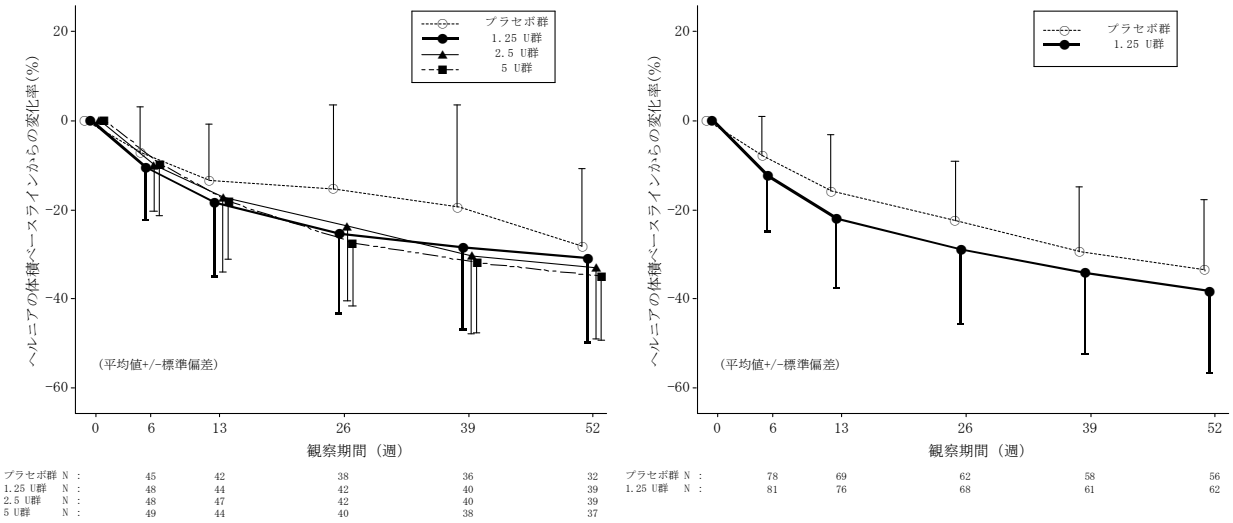


図 2.7.3.6-3. ヘルニアの体積の変化率の経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 14.2.2.7.1-3、第 III 相試験治験総括報告書 図 14.2.3.6-3 より改変

左：第 II/III 相試験（6603/1021） 右：第 III 相試験（6603/1031）

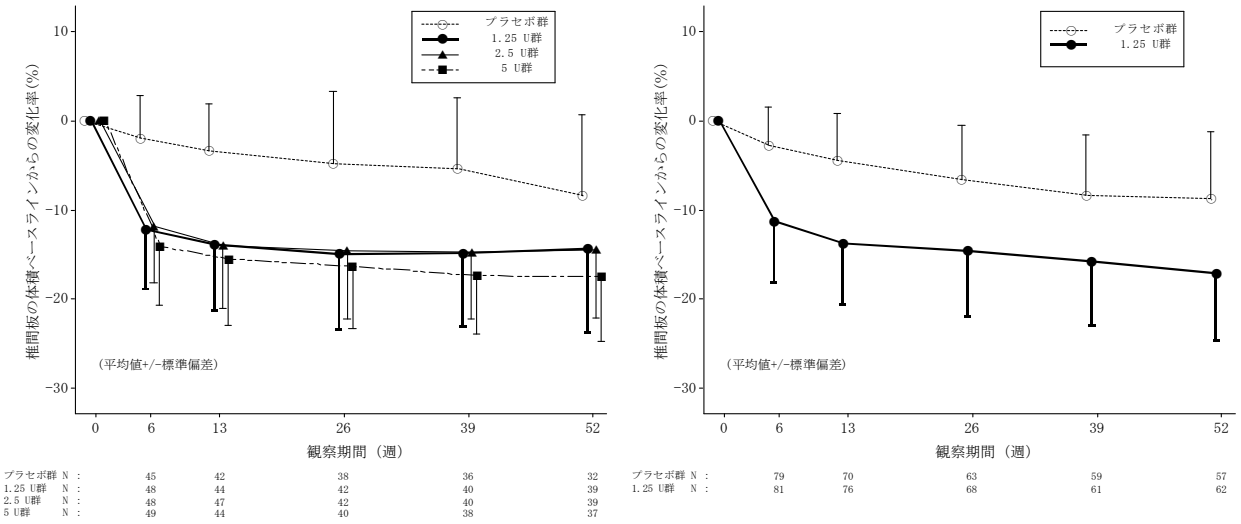


図 2.7.3.6-4. 椎間板の体積の変化率の経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 14.2.2.7.2-4、第 III 相試験治験総括報告書 図 14.2.3.7-3 より改変

左：第 II/III 相試験（6603/1021） 右：第 III 相試験（6603/1031）

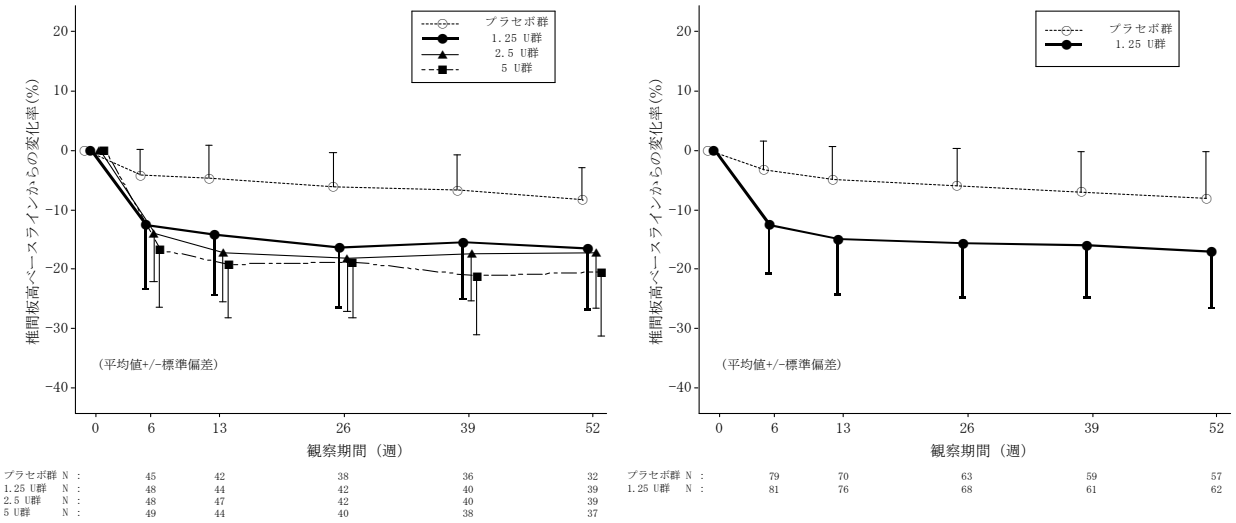


図 2.7.3.6-5. 椎間板高の変化率の経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 14.2.2.8-4、第 III 相試験治験総括報告書 図 14.2.3.8-3 より改変

左：第 II/III 相試験（6603/1021） 右：第 III 相試験（6603/1031）

参考文献の一覧

(1) 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.

(2) 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.

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

(4) Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine 2000; 25:2940-2952.

(5) 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]

(6) Revel M, Payan C, Vallee C, Laredo JD, Lassale B, Roux C, et al. Automated percutaneous lumbar discectomy versus chemonucleolysis in the treatment of sciatica. A randomized multicenter trial. Spine. 1993;18:1-7.

(7) Millisdotter M, Strömqvist B, Jönsson B. Proximal neuromuscular impairment in lumbar disc herniation: a prospective controlled study. Spine. 2003;28:1281-1289.

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

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位
コンドリアーゼ

2.7.4 臨床的安全性

生化学工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性の解析対象集団 8
2.7.4.1.1.3 安全性の評価方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 21
2.7.4.2.1.2 死亡 24
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 25
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 27
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 36
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 38
2.7.4.3 臨床検査値の評価 38
2.7.4.3.1 異常変動を示した被験者の割合 38
2.7.4.3.2 臨床検査値の変化 40
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 41
2.7.4.4.1 バイタルサイン 41
2.7.4.4.1.1 異常変動を示した被験者の割合 41
2.7.4.4.1.2 体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の変化 41
2.7.4.4.2 抗体検査 42
2.7.4.4.3 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性 43
2.7.4.4.3.1 椎間板高 44
2.7.4.4.3.2 椎体の後方開大角度 48
2.7.4.4.3.3 椎体のすべり 53
2.7.4.4.3.4 軟骨終板と隣接する椎体の変化 57
2.7.4.4.3.5 椎間板の変性による輝度の変化 59
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 62
2.7.4.5.1 内因性要因 62
2.7.4.5.1.1 年齢 62
2.7.4.5.1.2 性別 64
2.7.4.5.1.3 BMI 66
2.7.4.5.1.4 ヘルニア高位 67
2.7.4.5.1.5 軟骨終板と隣接する椎体の変化及び椎間板の変性 69

2.7.4.5.2 外因性要因 71
2.7.4.5.2.1 職業 71
2.7.4.5.3 薬物相互作用 73
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 73
2.7.4.5.5 過量投与 73
2.7.4.5.6 薬物乱用 73
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 73
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.7.4.6 市販後データ 74
2.7.4.7 付録 75
2.7.4.7.1 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 79
2.7.4.7.2 有害事象 87
2.7.4.7.3 副作用 161
2.7.4.7.4 注目すべき有害事象及び副作用 187
2.7.4.7.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 207
2.7.4.7.6 臨床検査値 263
2.7.4.7.7 バイタルサイン 278
2.7.4.7.8 抗体検査 282
2.7.4.7.9 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性 283
2.7.4.7.10 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性と下肢痛・腰痛 292

表

表 2.7.4.1.1.1-1. 臨床的安全性を評価した試験の一覧 8
表 2.7.4.1.1.3-1. 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）における投与後 13 週から 52 週の有害事象の定義 9
表 2.7.4.1.1.3-2. 重篤な有害事象の定義 10
表 2.7.4.1.1.3-3. 有害事象の重症度分類 10
表 2.7.4.1.1.3-4. 因果関係の判断基準 11
表 2.7.4.1.1.3-5. 臨床検査項目 12
表 2.7.4.1.1.3-6. Modic の分類 15
表 2.7.4.1.1.3-7. Pfirrmann の分類 16
表 2.7.4.1.2-1. コンドリアーゼの曝露量 16
表 2.7.4.1.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性 18
表 2.7.4.2.1-1. 有害事象及び副作用の要約 20
表 2.7.4.2.1-2. 各試験における有害事象及び副作用の要約 21
表 2.7.4.2.1.1-1. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 2%以上に発現した有害事象の発現頻度 22

表 2.7.4.2.1.1-2. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した有害事象の各投与群における発現頻度 23
表 2.7.4.2.1.1-3. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 2%以上に発現した副作用の発現頻度 24
表 2.7.4.2.1.1-4. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した副作用の各投与群における発現頻度 24
表 2.7.4.2.1.3-1. 重篤な有害事象の発現頻度 25
表 2.7.4.2.1.3-2. 重篤な有害事象の一覧 27
表 2.7.4.2.1.4-1. 中止に至った有害事象の発現頻度 28
表 2.7.4.2.1.4-2. 重度の有害事象及び副作用の発現頻度 29
表 2.7.4.2.1.4-3. 重度の有害事象の一覧 30
表 2.7.4.2.1.4-4. 注目すべき有害事象（下肢痛）の発現頻度 31
表 2.7.4.2.1.4-5. 注目すべき有害事象（腰痛）の発現頻度 32
表 2.7.4.2.1.4-6. 注目すべき有害事象（アレルギー様症状）の発現頻度 33
表 2.7.4.2.1.4-7. 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 35
表 2.7.4.2.1.4-8. 投与手技に伴う有害事象の発現頻度 36
表 2.7.4.2.1.5-1. 器官別大分類別の有害事象及び副作用の発現頻度 37
表 2.7.4.3.1-1. 臨床検査値の異常変動に関する有害事象及び副作用の発現頻度 39
表 2.7.4.3.1-2. 重度の異常変動を示した症例の臨床検査値の推移 39
表 2.7.4.3.2-1. 臨床検査の異常値の頻度 40
表 2.7.4.4.1.1-1. 体温、血圧、脈拍数の異常変動に関する有害事象及び副作用の発現頻度 41
表 2.7.4.4.1.2-1. 体温、血圧、脈拍数の異常値の頻度 42
表 2.7.4.4.2-1. 抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度 42
表 2.7.4.4.2-2. 投与群別の抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度 43
表 2.7.4.4.2-3. コンドリアーゼ特異的な抗体が認められた症例における有害事象の一覧 43
表 2.7.4.4.3.1-1. 椎間板高の変化率 44
表 2.7.4.4.3.1-2. 第 I/II 相試験における椎間板高の変化率 45
表 2.7.4.4.3.1-3. 椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度 46
表 2.7.4.4.3.1-4. 投与群別の椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度 47
表 2.7.4.4.3.1-5. 椎間板高の低下の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度 48
表 2.7.4.4.3.2-1. 椎体の後方開大角度 49
表 2.7.4.4.3.2-2. 椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の頻度 51
表 2.7.4.4.3.2-3. 投与群別の椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の頻度 51
表 2.7.4.4.3.2-4. 椎体の後方開大角度 5° 以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度 53
表 2.7.4.4.3.3-1. 椎体のすべり 54
表 2.7.4.4.3.3-2. 椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度 56
表 2.7.4.4.3.3-3. 投与群別の椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度 56

表 2.7.4.4.3.4-1. 軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの症例の頻度 57
表 2.7.4.4.3.4-2. 投与群別の軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの症例の頻度 58
表 2.7.4.4.3.4-3. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度 59
表 2.7.4.4.3.5-1. 椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度 60
表 2.7.4.4.3.5-2. 投与群別の椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度 60
表 2.7.4.4.3.5-3. 椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度 62
表 2.7.4.5.1.1-1. コンドリアーゼ群における年齢別の有害事象の発現頻度 63
表 2.7.4.5.1.1-2. コンドリアーゼ群における年齢別の副作用の発現頻度 63
表 2.7.4.5.1.1-3. コンドリアーゼ群における年齢別の椎間板高の変化率 64
表 2.7.4.5.1.2-1. コンドリアーゼ群における性別の有害事象の発現頻度 65
表 2.7.4.5.1.2-2. コンドリアーゼ群における性別の副作用の発現頻度 65
表 2.7.4.5.1.3-1. コンドリアーゼ群における BMI 別の有害事象の発現頻度 66
表 2.7.4.5.1.3-2. コンドリアーゼ群における BMI 別の副作用の発現頻度 67
表 2.7.4.5.1.4-1. コンドリアーゼ群におけるヘルニア高位別の有害事象の発現頻度 68
表 2.7.4.5.1.4-2. コンドリアーゼ群におけるヘルニア高位別の副作用の発現頻度 68
表 2.7.4.5.1.5-1. コンドリアーゼ群におけるベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の有害事象の発現頻度 69
表 2.7.4.5.1.5-2. コンドリアーゼ群におけるベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の副作用の発現頻度 70
表 2.7.4.5.1.5-3. コンドリアーゼ群におけるベースラインの椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別の有害事象の発現頻度 70
表 2.7.4.5.1.5-4. コンドリアーゼ群におけるベースラインの椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別の副作用の発現頻度 71
表 2.7.4.5.2.1-1. コンドリアーゼ群における職業別の有害事象の発現頻度 72
表 2.7.4.5.2.1-2. コンドリアーゼ群における職業別の副作用の発現頻度 72
表 2.7.4.5.8-1. 精神障害、神経系障害、眼障害、耳及び迷路障害の有害事象及び副作用の発現頻度 74

図

図 2.7.4.1.1.3-1. 第 I/II 相試験（SKK6603J01）における椎間板高の算出方法 13
図 2.7.4.1.1.3-2. 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）における椎間板高の算出方法 14
図 2.7.4.1.1.3-3. 椎体の後方開大角度の測定方法 14
図 2.7.4.1.1.3-4. 椎体のすべりの測定方法 15
図 2.7.4.4.3.1-1. 投与群別の椎間板高の変化率の経時的推移 45

図 2.7.4.4.3.1-2. コンドリアーゼ群における椎間板高の低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移 48
図 2.7.4.4.3.2-1. 投与群別の椎体の後方開大角度の経時的推移 50
図 2.7.4.4.3.2-2. コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移 52
図 2.7.4.4.3.3-1. 投与群別の椎体のすべりの経時的推移 55
図 2.7.4.4.3.4-1. コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移 59
図 2.7.4.4.3.5-1. コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移....61

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）
ALT[a)]	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST[a)]	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	ボディマス指数
Ca[a)]	Calcium	カルシウム
Cl[a)]	Chlorine	塩素
CRP[a)]	C-reactive protein	C-反応性たん白
γ-GTP[a)]	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
K[a)]	Potassium	カリウム
LDH[a)]	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Mg[a)]	Magnesium	マグネシウム
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
Na[a)]	Sodium	ナトリウム
PT	Preferred terms	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
U[b)]	Unit	単位
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール

a）臨床検査項目として記載する場合は略号のみ使用
b）本文中では略号のみを使用

用語の定義一覧

用語	定義
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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示した。

コンドリアーゼの椎間板内投与における安全性の評価には、国内で腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に実施した第 I/II 相試験（SKK6603J01）、第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）の 3 試験の成績を使用した。また、主にプラセボ対照試験である第 II/III 相試験及び第 III 相試験の 2 試験を統合した安全性データを示した。

参考資料として、海外で実施された米国第 II 相試験（6603/1121）、欧州第 I/II 相試験（SKK0197）、プリックテストの安全性を確認するために実施されたプリックテスト試験（SKK6603J02）の結果を、それぞれ 5.3.5.4-1、5.3.5.4-2、5.3.5.4-3 に示した。

表 2.7.4.1.1.1-1. 臨床的安全性を評価した試験の一覧

試験名 （試験番号） 資料番号	登録例数	試験の目的	試験 デザイン	用法・用量	観察期間	安全性評価項目
第 I/II 相試験 （SKK6603J01） 5.3.3.2-1	18 例	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	非対照 非盲検 用量漸増	椎間板内 1 mL 単回投与 コンドリアーゼ 0.5、2.5、10、 40 [a]U/mL	12 週	・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ バイタルサイン ・ 抗体検査 ・ 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性
第 II/III 相試験 （6603/1021） 5.3.5.1-1	195 例	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	椎間板内 1 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	・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ バイタルサイン ・ 抗体検査 ・ 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性
第 III 相試験 （6603/1031） 5.3.5.1-2	166 例	有効性 安全性	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	1 mL 単回投与 プラセボ コンドリアーゼ 1.25 U/mL	52 週 [b]	・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ バイタルサイン ・ 抗体検査 ・ 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性 ・ 腰椎手術実施の有無

a）未実施
b）13 週で開鍵。

2.7.4.1.1.2　安全性の解析対象集団

各試験における安全性に関する解析対象集団（SAFETY）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」、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では「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」とした。SAFETY の例数は、第 I/II 相試験は 18 例、第 II/III 相試験は 194 例、第 III 相試験は 163 例であった。なお、プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）の SAFETY は 357 例であり、128 例にプラセボ、229 例にコンドリアーゼが投与された。

2.7.4.1.1.3　安全性の評価方法

腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした 3 試験における安全性の評価方法を以下に示す。

（1）　有害事象

1）　有害事象の定義

すべての試験において、有害事象は、「あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。」と定義した。

ただし、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、治験薬投与後から投与後 13 週／中止時の観察日までに発現したすべての事象及び投与後 13 週から 52 週／中止時までに発現した表 2.7.4.1.1.3-1 の事象を有害事象として調査することとした。

表 2.7.4.1.1.3-1. 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）における投与後 13 週から 52 週の有害事象の定義

1	椎間板高（Disc Index）低下 a)	ベースライン値と比較して椎間板高（Disc Index）が 30%以上低下した症例
2	椎体の後方開大 a)	後方開大角度が 5° 以上の症例
3	椎体のすべり a)	すべりが 3 mm 以上の症例
4	軟骨終板と隣接する椎体の変化 a)	Type 1～3 に変化した症例（Modic の分類）
5	下肢痛又は腰痛	新たな下肢痛又は腰痛が発現した症例、悪化した症例 b)及び再燃した症例 c)
6	神経学的検査異常	各神経徴候について、投与後に陽性に転じ、治験責任医師／治験分担医師が臨床上悪化と判断した症例

a）治験薬投与高位の椎間板及びその隣接する椎体についてのみ
b）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／治験分担医師が臨床上悪化と判断した症例
c）投与後に改善した後、改善前と同程度の疼痛が認められ、治験責任医師／治験分担医師が臨床上再燃と判断した症例

2）　副作用の定義

すべての試験において、有害事象のうち、治験薬との関連が否定できないものを副作用とした。

3）　重篤な有害事象の定義

すべての試験において、重篤な有害事象は、「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて（平成 7 年 3 月 20 日薬審第 227 号）」に従い次のように定義した。

重篤な有害事象とは、治験期間中に治験薬との因果関係の有無にかかわらず発現した表 2.7.4.1.1.3-2 のような事象をいう。

表 2.7.4.1.1.3-2. 重篤な有害事象の定義

1	死に至るもの
2	生命を脅かすもの [a)]
3	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4	永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5	先天異常・先天性欠損を来すもの
6	その他の医学的に重要と判断される事象又は反応

a) 「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。

4) 有害事象の重症度分類

すべての試験において、重症度は表 2.7.4.1.1.3-3 に従って分類した。ただし、第 II/III 相試験及び第 III 相試験において、「有害事象共通用語規準（CTCAE）日本語訳 JCOG 版」に定義されている項目については、CTCAE の基準を照合したうえで、Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 及び Grade 4 は重度として分類した（第 II/III 相試験：CTCAE Ver.3.0、第 III 相試験：CTCAE Ver.4.0）。

表 2.7.4.1.1.3-3. 有害事象の重症度分類

軽度	日常生活に特に支障を来さないか、わずかな支障はあるが、特に治療を必要としない
中等度	日常生活に支障を来たし、かつ、簡単な治療を必要とする
重度	日常生活がほとんど送れずあるいは、全身的な治療を必要とする

5) 因果関係の判断基準

治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1.1.3-4 を目安として、第 I/II 相試験では 4 段階で、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では 2 段階で評価した。

第 I/II 相試験では、「関連あり」、「関連の可能性あり」、「多分関連なし」を、第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、「関連あり」を副作用とした。

表 2.7.4.1.1.3-4. 因果関係の判断基準

試験名 （試験番号）	治験薬との 因果関係	因果関係の判定基準
第 I/II 相試験 （SKK6603J01）	関連あり	治験薬の既知の作用との一致、治験薬使用時期との明白な一致、治験薬中止による改善、他の考えうる病因がない等、治験薬との関連が強く疑われるもの
	関連の 可能性あり	治験薬との関連性が疑われる上記の要因が少なくとも 1 つ以上あるが、併用薬の既知の有害事象、患者の病態、通常の感染症を含む環境要因等の他の病因が、治験薬と同等かそれ以上に疑われるもの
	多分関連 なし	治験薬との関連性が疑われる要因がなく、併用薬の既知の有害事象、患者の病態、通常の感染症を含む環境要因等の他の病因が示唆されるもの
	関連なし	詳細な医学的検討の結果、明らかに他の病因（合併症、環境要因等）によるもので、治験薬とは明確に関連がないと判断されるもの
第 II/III 相試験 （6603/1021） 第 III 相試験 （6603/1031）	あり	少なくとも治験薬によるものと評価しうる合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合
	なし	時間的に相関関係がない場合、あるいは原疾患、合併症、併用薬、素因、併用処置など他の要因によると明確に説明できる場合

6） 有害事象の調査期間

第 I/II 相試験では、投与日から投与後 12 週の観察日までを有害事象の調査期間とした。有害事象の追跡調査は、原則として、症状が消失するか治験薬投与前の状態に回復するまで行った。

第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、投与後から投与後 13 週又は中止時の観察日までを有害事象の調査期間とした。ただし、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する評価項目については、投与後 52 週又は中止時まで継続して調査した。発現した有害事象が投与後 52 週を経ても転帰が回復又は軽快していない場合は、症状が回復、軽快又は安定、若しくはその他合理的な理由により不要と判断するまで調査を行った。なお、因果関係のない有害事象の場合は、調査期間は投与後 52 週までとした。

7） 有害事象の解析

有害事象の集計、分析には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.16.1 を用いて標準化された用語である器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び症例報告書に記載された用語（CRF 記載名）を用いた。同一の有害事象が同一の被験者で繰り返し発現している場合は、より重症度が重い、より因果関係が強い、より発現が早い、転帰が悪い又は回復が遅い事象を用いて集計した。

（2） 臨床検査値

臨床検査として表 2.7.4.1.1.3-5 の検査項目を測定した。

表 2.7.4.1.1.3-5. 臨床検査項目

試験名（試験番号）	検査項目	
第 I/II 相試験（SKK6603J01）	血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、CRP、電解質（Na、K、Cl、Ca）
	尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体、pH
第 II/III 相試験（6603/1021）	血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、CRP、電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg）
	尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体
第 III 相試験（6603/1031）	血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、CRP、電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg）

すべての試験において、治験責任医師及び治験分担医師は、ベースラインの検査値を基準とし治験薬投与後に実施された各検査について異常変動の有無を判断した。異常変動は、治験責任医師及び治験分担医師が臨床的な意義等を考慮し判定した。異常変動と判断された場合は、有害事象として取り扱った。また、プラセボ対照試験については、統合解析計画書において異常値の基準を設定し、異常値の頻度を評価した〔5.3.5.3-1 参照〕。

臨床検査は、第 I/II 相試験では、スクリーニング、投与日（投与前）、投与後 6 時間、3 日、7 日、2 週、4 週、6 週、12 週に実施した。第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、スクリーニング、退院時[a]、投与後 1 週、6 週、13 週に実施した。

（3） バイタルサイン

各試験において、体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数を測定した。

すべての試験において、治験責任医師及び治験分担医師は、ベースラインの検査値を基準とし治験薬投与後に実施された各検査について異常変動の有無を判断した。異常変動は、治験責任医師及び治験分担医師が臨床的な意義等を考慮し判定した。異常変動と判断された場合は、有害事象として取り扱った。また、プラセボ対照試験については、統合解析計画書において異常値の基準を設定し、異常値の頻度を評価した〔5.3.5.3-1 参照〕。

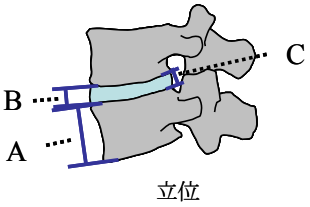
バイタルサインの測定は、第 I/II 相試験では、投与日（投与前）、投与後 1 時間、2 時間、6 時間、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、2 週、4 週、6 週、12 週に実施した。第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、投与日（投与前）、投与後 6 時間、退院時[a]、1 週、2 週、4 週、6 週、13 週に実施した。

[a] 第II/III相試験では投与後2日を、第II/III相試験では投与後1日を「退院時」とした。

（4） 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

すべての試験において、投与後の椎間板及び椎間板周辺組織の安定性を調査するため、X 線画像及び核磁気共鳴画像（MRI）を用いた画像評価を行った。

第 I/II 相試験では、腰椎の異常可動性の有無、脊柱の弯曲異常の有無、椎体信号及び椎間板信号（高信号、中信号、低信号）を評価した。症状の有無に関係なく、画像上に臨床上問題となる所見が認められた場合は、有害事象として取り扱った。画像検査は、スクリーニング、投与後 6 週、12 週に実施した。なお、有効性評価項目として実施した椎間板高についても椎間板及び椎間板周辺組織の安定性として評価した。評価方法としては、治験担当医師が、椎体の長さ（A）、前部の椎間板高（B）及び後部の椎間板高（C）を用いて、前部及び後部の Disc Index を算出した（図 2.7.4.1.1.3-1）。



$$\text{前部Disc Index} = \frac{B}{A}$$

$$\text{後部Disc Index} = \frac{C}{A}$$

図 2.7.4.1.1.3-1. 第 I/II 相試験（SKK6603J01）における椎間板高の算出方法

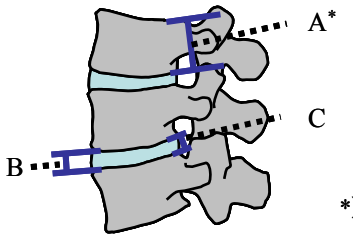
第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、中央画像評価機関が、椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）、椎間板の変性（Pfirrmann の分類）を評価した。画像検査は、スクリーニング、投与後 6 週、13 週、26 週、39 週、52 週に実施した。なお、各評価項目の評価方法及び有害事象としての取り扱いについては以下のとおりとした。

1） 椎間板高

治験薬が投与される椎間板の上位の椎体の長さ（A）、前部の椎間板高（B）及び後部の椎間板高（C）を用いて Disc Index を算出した（図 2.7.4.1.1.3-2）。ベースライン値と比較して椎間板高（Disc Index）が 30%以上低下した場合は、「椎間板高低下」の有害事象として取り扱った。

椎間板高低下の設定根拠：

腰椎椎間板ヘルニア摘出手術において、術後の遺残腰痛が患者の不満の一つとなっているが、この遺残腰痛は術後の 30%以上の椎間板高低下と関連することが報告されていることから [(1)]、30%以上の椎間板高低下を有害事象として設定した。



立位

$$\text{Disc Index} = \frac{B + C}{2A}$$

*）解剖学的指標（A）は、椎体の状態により異なる部位とする場合がある。ただし、指標は試験を 通して同一椎体の同一部位（前方または後方）とする。

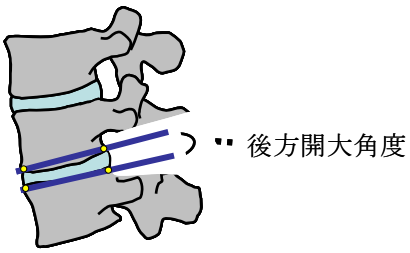
図 2.7.4.1.1.3-2. 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）における椎間板高の算出方法

2） 後方開大

治験薬が投与された椎間板に隣接する椎体間の後方開大角度を測定した（図 2.7.4.1.1.3-3）。治験薬投与後に後方開大角度が 5° 以上（測定値が－5° 以下）になった場合は、「椎体の後方開大」の有害事象として取り扱った。

椎体の後方開大の設定根拠：

FDA の Guidance Document for the Preparation of IDEs for Spinal Systems [(2)] において、5° 以上の椎体の後方開大が脊椎不安定性の指標の一つとされていることから、5° 以上の椎体の後方開大を有害事象として設定した。



屈曲位

図 2.7.4.1.1.3-3. 椎体の後方開大角度の測定方法

3） すべり

治験薬が投与された椎間板の屈曲位及び伸展位における椎体のすべりの差を測定した（図 2.7.4.1.1.3-4）。治験薬投与後にすべりが 3 mm 以上になった場合は、「椎体のすべり」の有害事象として取り扱った。

椎体のすべりの設定根拠：

FDA の Guidance Document for the Preparation of IDEs for Spinal Systems [(2)] において、3 mm 以上の椎体のすべりが脊椎不安定性の指標の一つとされていることから、3 mm 以上の椎体のすべりを有害事象として設定した。

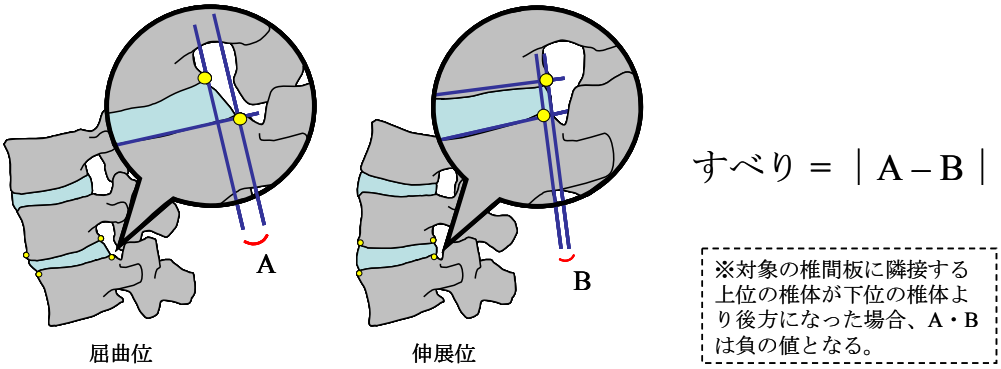


図 2.7.4.1.1.3-4. 椎体のすべりの測定方法

4） 軟骨終板と隣接する椎体の変化

治験薬が投与された椎間板に接する軟骨終板及び隣接する椎体の変化を Modic の分類 [(3)] [(4)] を用いて評価した（表 2.7.4.1.1.3-6）。Modic の分類が Type 1～3 に変化した場合は、「Modic の分類の変化」を有害事象として取り扱った。

Modic の分類の変化の設定根拠：

非臨床試験において、一部の動物種で軟骨終板傷害が認められたことから、椎間板に接する軟骨終板及び隣接する椎体の変化を Modic の分類 [(3)] を用いて評価し、Modic の分類の変化を有害事象として設定した。

表 2.7.4.1.1.3-6. Modic の分類

分類	MRI の信号強度
0	Normal signal
Type 1	Decreased signal intensity on T1-weighted images and increased signal intensity on T2-weighted images（inflammatory phase）
Type 2	Increased signal intensity on T1-weighted images and isointense or slightly increased signal intensity on T2-weighted images（fatty phase）
Type 3	Hypointense signal on T1- and T2-weighted images with marked sclerosis adjacent to the endplates

5） 椎間板の変性

治験薬が投与された椎間板の画像から椎間板の変性を Pfirrmann の分類 [(5)] [(6)] を用いて評価した（表 2.7.4.1.1.3-7）。

表 2.7.4.1.1.3-7. Pfirrmann の分類

分類	髄核及び線維輪の分化	髄核の信号強度（T2 強調像）
Grade 0（normal）	Present	Hyperintense with horizontal dark bands
Grade I（mild）	Blurred	Slightly decreased with minor irregularities
Grade II（moderate）	Absent	Moderately decreased with hypointense zones
Grade III（severe）	Absent	Hypointense with or without horizontal hyperintense band（black disc）

（5） 抗体検査

第 I/II 相試験では、抗コンドリアーゼ IgE 及び IgG_4 濃度を測定した。第 II/III 相試験及び第 III 相試験では、抗コンドリアーゼ IgE 及び IgG 抗体価を測定し、投与前より抗体価が上昇した場合に特異抗体の有無を確認した〔2.7.1.1.4、2.7.1.1.5 参照〕。

第 I/II 相試験では、投与前（スクリーニング）、投与後 7 日、2 週、4 週、6 週、12 週に、第 II/III 相試験では、投与前（投与日）、投与後 1 週、6 週、13 週に、第 III 相試験では、投与前（投与日）、投与後 1 週、6 週、13 週、26 週、52 週に抗体検査を実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験において、治験薬が投与された被験者の曝露量を表 2.7.4.1.2-1 に示した。

治験薬が投与された被験者数は、第 I/II 相試験では 18 例、第 II/III 相試験では 194 例、第 III 相試験では 163 例であり、第 II/III 相試験の 1 例（1.25 U 群）を除き、すべての被験者の椎間板内に治験実施計画書の規定通り治験薬が 1 mL 単回投与された[b]。第 I/II 相試験では、コンドリアーゼ 0.5 U、2.5 U、10 U がそれぞれ 6 例に投与された。プラセボ対照試験では、128 例にプラセボ、229 例にコンドリアーゼが投与され、コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U、5 U がそれぞれ 131 例、49 例、49 例に投与された。なお、1 mL が投与されなかった 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投与された被験者で、治験担当医師が 0.5 mL（0.625 U）投与した時点で誤投与に気付き、投与が中止された。

表 2.7.4.1.2-1. コンドリアーゼの曝露量

	プラセボ	コンドリアーゼ				
		0.5 U	1.25 U	2.5 U	5 U	10 U
第 I/II 相試験（SKK6603J01）	—	6 例	—	6 例	—	6 例
第 II/III 相試験（6603/1021）	47 例	—	49 例 a)	49 例	49 例	—
第 III 相試験（6603/1031）	81 例	—	82 例	—	—	—
プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	128 例	—	131 例 a)	49 例	49 例	—

第 I/II 相試験治験総括報告書 図 10.1-1、第 II/III 相試験治験総括報告書 表 11.3-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 11.3-1 より引用

—：該当せず

a）1 例は 0.5 mL（0.625 U）投与された

[b] 第III相試験の1例は治験薬投与前に椎間板穿刺の確認のため生理食塩液が微量投与された。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第 I/II 相試験、第 II/III 相試験、第 III 相試験及びプラセボ対照試験を統合した人口統計学及び疾患関連の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示し、各投与群の人口統計学及び疾患関連の特性を付録 表 2.7.4.7.1-1 から表 2.7.4.7.1-4 に添付した。

人口統計学的特性は、いずれの試験でもほぼ同様であり、各試験間の背景因子に大きな差異は認められなかった。プラセボ対照試験では、年齢の平均は 38.3 歳、男性の割合は 65.8%、ボディマス指数（BMI）の平均値は 23.67、ヘルニア高位は L4/L5 が 52.1%、L5/S1 が 45.1%であった。第 I/II 相試験も背景因子は同様であった。また、各投与群においても背景因子は同様であり、大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.1.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）	第 II/III 相試験（6603/1021）	第 III 相試験（6603/1031）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		全体 a) (N=18)	全体 b) (N=194)	全体 c) (N=163)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 d) (N=229)	全体 b) (N=357)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	30.8 ± 8.2	37.5 ± 10.9	39.3 ± 11.8	37.3 ± 11.9	38.9 ± 11.0	38.3 ± 11.3
	中央値	32.0	35.5	38.0	35.0	37.0	36.0
	最小値～最大値	20～48	20～68	20～69	20～69	20～68	20～69
	20～29 歳	7 (38.9)	43 (22.2)	35 (21.5)	37 (28.9)	41 (17.9)	78 (21.8)
	30～49 歳	11 (61.1)	118 (60.8)	96 (58.9)	69 (53.9)	145 (63.3)	214 (59.9)
	50 歳以上	0	33 (17.0)	32 (19.6)	22 (17.2)	43 (18.8)	65 (18.2)
性別	男性	13 (72.2)	136 (70.1)	99 (60.7)	79 (61.7)	156 (68.1)	235 (65.8)
	女性	5 (27.8)	58 (29.9)	64 (39.3)	49 (38.3)	73 (31.9)	122 (34.2)
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	22.55 ± 3.25	23.60 ± 3.53	23.74 ± 3.89	23.74 ± 3.65	23.63 ± 3.73	23.67 ± 3.70
	中央値	22.89	23.08	22.93	23.04	22.99	23.02
	最小値～最大値	17.9～28.0	15.2～34.5	15.9～34.4	15.9～34.4	15.2～34.5	15.2～34.5
	25.0 未満	13 (72.2)	132 (68.0)	109 (66.9)	85 (66.4)	156 (68.1)	241 (67.5)
	25.0 以上	5 (27.8)	62 (32.0)	54 (33.1)	43 (33.6)	73 (31.9)	116 (32.5)
ヘルニア高位	L4/L5	9 (50.0)	104 (53.6)	82 (50.3)	64 (50.0)	122 (53.3)	186 (52.1)
	L5/S1	9 (50.0)	85 (43.8)	76 (46.6)	59 (46.1)	102 (44.5)	161 (45.1)
	L5/L6	0	5 (2.6)	5 (3.1)	5 (3.9)	5 (2.2)	10 (2.8)
職業	重労働	10 (55.6)	121 (62.4)	103 (63.2)	78 (60.9)	146 (63.8)	224 (62.7)
	軽労働	8 (44.4)	73 (37.6)	60 (36.8)	50 (39.1)	83 (36.2)	133 (37.3)
合併症の有無	あり	6 (33.3)	114 (58.8)	107 (65.6)	79 (61.7)	142 (62.0)	221 (61.9)
	なし	12 (66.7)	80 (41.2)	56 (34.4)	49 (38.3)	87 (38.0)	136 (38.1)
既往歴の有無	あり	12 (66.7)	44 (22.7)	33 (20.2)	30 (23.4)	47 (20.5)	77 (21.6)
	なし	6 (33.3)	150 (77.3)	130 (79.8)	98 (76.6)	182 (79.5)	280 (78.4)
ベースラインの椎間板高	平均値±標準偏差	0.330 ± 0.075	0.260 ± 0.052	0.264 ± 0.056	0.266 ± 0.053	0.259 ± 0.055	0.262 ± 0.054
	中央値	0.319	0.260	0.270	0.270	0.260	0.260
	最小値～最大値	0.18～0.48	0.11～0.40	0.10～0.46	0.10～0.41	0.11～0.46	0.10～0.46
ベースラインの椎体の後方開大角度（°）	平均値±標準偏差	—	3.325 ± 5.547	5.109 ± 5.580	5.121 ± 5.722	3.591 ± 5.507	4.140 ± 5.625
	中央値	—	3.805	5.160	4.980	3.580	4.260
	最小値～最大値	—	-12.68～14.17	-7.48～21.46	-7.04～21.46	-12.68～15.83	-12.68～21.46
ベースラインの椎体のすべり（mm）	平均値±標準偏差	—	0.888 ± 0.720	0.787 ± 0.623	0.684 ± 0.624	0.930 ± 0.693	0.842 ± 0.679
	中央値	—	0.655	0.730	0.435	0.750	0.700
	最小値～最大値	—	0.02～4.01	0.00～2.92	0.00～2.92	0.00～4.01	0.00～4.01
ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）	Type 0	—	157 (80.9)	114 (69.9)	98 (76.6)	173 (75.5)	271 (75.9)
	Type 1～3	—	37 (19.1)	49 (30.1)	30 (23.4)	56 (24.5)	86 (24.1)
ベースラインの椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann の分類）	Grade 0	—	3 (1.5)	2 (1.2)	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
	Grade I	—	18 (9.3)	8 (4.9)	8 (6.3)	18 (7.9)	26 (7.3)
	Grade II	—	136 (70.1)	90 (55.2)	77 (60.2)	149 (65.1)	226 (63.3)
	Grade III	—	37 (19.1)	63 (38.7)	42 (32.8)	58 (25.3)	100 (28.0)

統合解析報告書 表 2_3.2-2 より引用

例数（%）、—：該当せず

a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

b）プラセボ群、1.25 U、2.5 U、5 U の合計

c）プラセボ群、1.25 U の合計

d）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-1 に、各試験における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した。なお、本項では有害事象及び副作用に関して要約した集計表を示し、すべての有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.7.2-1 及び表 2.7.4.7.3-1 に添付した。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）では、コンドリアーゼを投与された 18 例すべての被験者を解析対象とした。

第 I/II 相試験で認められた有害事象の発現率は、100%（18/18 例）、副作用の発現率は、72.2%（13/18 例）であった。また、重篤な有害事象の発現率は、11.1%（2/18 例）、重篤な副作用の発現率は 5.6%（1/18 例）であった。

プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）では、プラセボ又はコンドリアーゼを投与された 357 例すべての被験者（プラセボ群 128 例、コンドリアーゼ群 229 例）を解析対象とした。

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。また、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、プラセボ群とコンドリアーゼ群の発現率に差は認められなかった。重篤な有害事象のうち、重篤な副作用はコンドリアーゼ群の 1 例にのみ認められ、発現率は 0.4%（1/229 例）であった。

表 2.7.4.2.1-1. 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 a)（N=18）			プラセボ群（N=128）			コンドリアーゼ群 b)（N=229）		
		発現例数	発現率	[95%信頼区間]	発現例数	発現率	[95%信頼区間]	発現例数	発現率	[95%信頼区間]
有害事象		18	100	[84.7, 100.0]	99	77.3	[69.1, 84.3]	195	85.2	[79.9, 89.5]
副作用		13	72.2	[46.5, 90.3]	34	26.6	[19.1, 35.1]	122	53.3	[46.6, 59.9]
重篤な有害事象		2	11.1	[1.4, 34.7]	8	6.3	[2.7, 11.9]	7	3.1	[1.2, 6.2]
重篤な副作用		1	5.6	[0.1, 27.3]	0	0	[0.0, 2.3]	1	0.4	[0.0, 2.4]
中止に至った有害事象		0	0	[0.0, 15.3]	6	4.7	[1.7, 9.9]	0	0	[0.0, 1.3]
中止に至った副作用		0	0	[0.0, 15.3]	0	0	[0.0, 2.3]	0	0	[0.0, 1.3]
重症度別有害事象	軽度	18	100	[84.7, 100.0]	77	60.2	[51.1, 68.7]	164	71.6	[65.3, 77.4]
	中等度	3	16.7	[3.6, 41.4]	54	42.2	[33.5, 51.2]	97	42.4	[35.9, 49.0]
	重度	0	0	[0.0, 15.3]	7	5.5	[2.2, 10.9]	16	7.0	[4.0, 11.1]
重症度別副作用	軽度	13	72.2	[46.5, 90.3]	28	21.9	[15.1, 30.0]	113	49.3	[42.7, 56.0]
	中等度	1	5.6	[0.1, 27.3]	10	7.8	[3.8, 13.9]	22	9.6	[6.1, 14.2]
	重度	0	0	[0.0, 15.3]	0	0	[0.0, 2.3]	3	1.3	[0.3, 3.8]

統合解析報告書 表 2_5.1.1-1 より引用

a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

各試験における有害事象の発現率について、非対照試験である第 I/II 相試験では、全例に有害事象が認められ、副作用の発現率は、0.5 U 群 50.0%（3/6 例）、2.5 U 群 66.7%（4/6 例）、10 U 群 100%（6/6 例）であった。プラセボ対照試験である第 II/III 相試験（6603/1021）では、投与群別の有害事象の発現率は、プラセボ群 74.5%（35/47 例）、1.25 U 群 77.6%（38/49 例）、2.5 U 群 83.7%（41/49 例）、5 U 群 85.7%（42/49 例）であった。副作用の発現率は、プラセボ群 14.9%（7/47 例）、1.25 U 群 46.9%（23/49 例）、2.5 U 群 44.9%（22/49 例）、5 U 群 61.2%（30/49 例）であり、有意な用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。また、第 III 相試験（6603/1031）における有害事象の発現率は、プラセボ群 79.0%（64/81 例）、1.25 U 群 90.2%（74/82 例）、副作用の発現率は、プラセボ群 33.3%（27/81 例）、1.25 U 群 57.3%（47/82 例）であり、いずれの発現率も 1.25 U 群で有意に高かった（有害事象：$p = 0.0528$、副作用：$p = 0.0028$）。

重篤な有害事象については、第 I/II 相試験の 0.5 U 群 2 例、第 II/III 相試験のプラセボ群 2 例、1.25 U 群 1 例、2.5 U 群 2 例、第 III 相試験のプラセボ群 6 例、1.25 U 群 4 例に認められた。そのうち、副作用と判断されたのは、第 I/II 相試験の 0.5 U 群 1 例及び第 III 相試験の 1.25 U 群 1 例であった。

表 2.7.4.2.1-2. 各試験における有害事象及び副作用の要約

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）			第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
		0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
有害事象		6 (100)	6 (100)	6 (100)	35 (74.5)	38 (77.6)	41 (83.7)	42 (85.7)	64 (79.0)	74 (90.2)
		—			p=0.1244[a)]				p=0.0528[b)]	
副作用		3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	7 (14.9)	23 (46.9)	22 (44.9)	30 (61.2)	27 (33.3)	47 (57.3)
		—			p<0.0001[a)]				p=0.0028[b)]	
重篤な有害事象		2 (33.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	6 (7.4)	4 (4.9)
重篤な副作用		1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)	1 (1.2)
中止に至った有害事象		0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	5 (6.2)	0 (0.0)
中止に至った副作用		0	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度別有害事象	軽度	6 (100)	6 (100)	6 (100)	26 (55.3)	32 (65.3)	34 (69.4)	37 (75.5)	51 (63.0)	61 (74.4)
	中等度	2 (33.3)	0	1 (16.7)	15 (31.9)	17 (34.7)	16 (32.7)	16 (32.7)	39 (48.1)	48 (58.5)
	重度	0	0	0	0	3 (6.1)	5 (10.2)	2 (4.1)	7 (8.6)	6 (7.3)
重症度別副作用	軽度	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	7 (14.9)	22 (44.9)	21 (42.9)	26 (53.1)	21 (25.9)	44 (53.7)
	中等度	1 (16.7)	0	0	0	2 (4.1)	2 (4.1)	7 (14.3)	10 (12.3)	11 (13.4)
	重度	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0 (0.0)	1 (1.2)

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 12.2.3-1、表 12.2.3-2、第 III 相試験治験総括報告書 表 12.7.3-1、表 12.7.3-4、統合解析報告書 表 2_5.1.1-1 より引用

例数（%）、—：該当せず

a）Cochran-Armitage 検定

b）Fisher's Exact 検定

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

（1）　有害事象

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 2%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。有害事象の各種集計を付録 表 2.7.4.7.2-1 から表 2.7.4.7.2-17 に添付した。

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、背部痛、四肢痛、注射部位疼痛、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常であった。プラセボ群及びコンドリアーゼ群の発現率は、鼻咽頭炎でそれぞれ 10.9%（14/128 例）及び 14.8%（34/229 例）、背部痛では 32.8%（42/128 例）及び 32.8%（75/229 例）、四肢痛では 27.3%（35/128 例）及び 17.9%（41/229 例）、注射部位疼痛では 7.8%（10/128 例）及び 8.7%（20/229 例）、核磁気共鳴画像異常では 12.5%（16/128 例）及び 27.1%（62/229 例）、脊椎 X 線異常では 7.8%（10/128 例）及び 21.4%（49/229 例）であった。コンドリアーゼ群で最も発現率が高かった有害事象は背部痛であり、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常であった。

重症度については、プラセボ群の 1 例に重度の背部痛が認められたが、その他の背部痛、鼻咽頭炎、四肢痛、注射部位疼痛はすべて軽度又は中等度であり、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常はすべて軽度であった。また、発現時期については、背部痛ではプラセボ群とコンドリアーゼ群で発現時期が異なり、プラセボ群では投与後 8 日以降、コンドリアーゼ群では投与後 1 日以内の発現率が高かった。その他は、プラセボ群とコンドリアーゼ群で発現時期は同様であり、鼻咽頭炎及び四肢痛は投与後 8 日以降、注射部位疼痛は投与後 1 日以内の発現率が高かった。核磁気共鳴画像異

常及び脊椎 X 線異常は、投与後 6 週及び 13 週に画像を撮像したため、すべて投与後 8 日以降であった。

表 2.7.4.2.1.1-1. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 2%以上に発現し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 (N=128)	 コンドリアーゼ群 a) (N=229)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	14 (10.9)	34 (14.8)
神経系障害		
感覚鈍麻	7 (5.5)	6 (2.6)
皮膚および皮下組織障害		
接触性皮膚炎	1 (0.8)	7 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	42 (32.8)	75 (32.8)
四肢痛	35 (27.3)	41 (17.9)
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)
発熱	7 (5.5)	5 (2.2)
臨床検査		
核磁気共鳴画像異常	16 (12.5)	62 (27.1)
脊椎X線異常	10 (7.8)	49 (21.4)
好中球数減少	8 (6.3)	10 (4.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	8 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (3.1)
血中トリグリセリド増加	5 (3.9)	7 (3.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.6)	5 (2.2)
白血球数減少	3 (2.3)	5 (2.2)

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

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した有害事象の各投与群における発現頻度を表 2.7.4.2.1.1-2 に示した。

プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で発現率が 5%以上高かった核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常の有害事象の発現率を各試験の投与群別に見ると、核磁気共鳴画像異常では差は認められず、脊椎 X 線異常では用量反応的な発現率の増加が認められた。脊椎 X 線異常の発現率は、第 I/II 相試験では 0.5 U 群及び 2.5 U 群の 0%に対して 10 U 群では 33.3%（2/6 例）であり、第 II/III 相試験ではプラセボ群の 6.4%（3/47 例）に対して、1.25 U 群 12.2%（6/49 例）、2.5 U 群 16.3%（8/49 例）、5 U 群 30.6%（15/49 例）であった。また、第 III 相試験ではプラセボ群 8.6%（7/81 例）、1.25 U 群 24.4%（20/82 例）であった。

なお、第 I/II 相試験の 10 U 群で認められた脊椎 X 線異常の 2 例は、治験責任医師によって腰椎の異常可動性ありと判断された。これにより 10 U 群は忍容性に問題があると考えられたため、40 U 群への移行は中止された。1 例は、投与後 1.5 箇月に発現したが、特に処置なく発現後 1.3 箇月で回

復した。長期予後調査（5.3.5.4-4）の結果、最終観察時点である投与後 30.7 箇月まで臨床症状を伴う画像変化は認められなかった。他の 1 例は、投与後 7 日に発現し、特に処置を必要としなかったが、最終観察日である発現後 2.6 箇月においても未回復であった。長期予後調査の結果、治験薬投与前から認められた腰痛が投与後 3.2 箇月には薬剤処置を必要としない程度まで軽快し、経過観察を終了した。

表 2.7.4.2.1.1-2. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した有害事象の各投与群における発現頻度

	第 I/II 相試験（SKK6603J01）			第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
MedDRA/J Ver.16.1 基本語（PT）	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (8.5)	8 (16.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	10 (12.3)	18 (22.0)
背部痛	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	18 (38.3)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	24 (29.6)	30 (36.6)
四肢痛	0	0	0	12 (25.5)	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (28.4)	18 (22.0)
注射部位疼痛	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	10 (12.3)	11 (13.4)
核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (16.7)	2 (4.3)	14 (28.6)	11 (22.4)	13 (26.5)	14 (17.3)	24 (29.3)
脊椎X線異常	0	0	2 (33.3)	3 (6.4)	6 (12.2)	8 (16.3)	15 (30.6)	7 (8.6)	20 (24.4)

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2 より引用
例数（%）

（2） 副作用

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 2%以上に発現した副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1-3 に示した。副作用の各種集計を付録 表 2.7.4.7.3-1 から表 2.7.4.7.3-17 に添付した。

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した副作用は、背部痛、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常であった。プラセボ群及びコンドリアーゼ群の発現率は、背部痛でそれぞれ 4.7%（6/128 例）及び 22.3%（51/229 例）、核磁気共鳴画像異常では 7.8%（10/128 例）及び 24.0%（55/229 例）、脊椎 X 線異常では 2.3%（3/128 例）及び 15.3%（35/229 例）であり、いずれの副作用もコンドリアーゼ群で 10%以上高かった。

重症度について、背部痛はすべて軽度又は中等度であり、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常はすべて軽度であった。また、発現時期について、背部痛は投与後 1 日以内の発現率が高く、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常は、投与後 6 週及び 13 週に画像を撮像したため、すべて投与後 8 日以降であった。

表 2.7.4.2.1.1-3. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 2%以上に発現し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 (N=128)	コンドリアーゼ群 a) (N=229)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	6 (4.7)	51 (22.3)
四肢痛	3 (2.3)	11 (4.8)
臨床検査		
核磁気共鳴画像異常	10 (7.8)	55 (24.0)
脊椎X線異常	3 (2.3)	35 (15.3)
好中球数減少	7 (5.5)	6 (2.6)

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

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した副作用の各投与群における発現頻度を表 2.7.4.2.1.1-4 に示した。

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背部痛、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常の副作用の発現率を各試験の投与群別に見ると、背部痛及び核磁気共鳴画像異常では差は認められず、脊椎X線異常では用量反応的な発現率の増加が認められた。脊椎X線異常の発現率は、第 I/II 相試験では 0.5 U 群及び 2.5 U 群の 0%に対して 10 U 群では 33.3%（2/6 例）であり、第 II/III 相試験ではプラセボ群の 0%に対して、1.25 U 群 8.2%（4/49 例）、2.5 U 群 8.2%（4/49 例）、5 U 群 16.3%（8/49 例）であった。また、第 III 相試験ではプラセボ群 3.7%（3/81 例）、1.25 U 群 23.2%（19/82 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-4. プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群で 5%以上に発現した副作用の各投与群における発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 基本語（PT）	第 I/II 相試験 （SKK6603J01）			第 II/III 相試験 （6603/1021）				第 III 相試験 （6603/1031）	
	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
背部痛	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	4 (4.9)	20 (24.4)
核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (16.7)	0	12 (24.5)	10 (20.4)	13 (26.5)	10 (12.3)	20 (24.4)
脊椎X線異常	0	0	2 (33.3)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	3 (3.7)	19 (23.2)

統合解析報告書 表 2_5.1.1-3 より引用
例数（%）

2.7.4.2.1.2　死亡

第 I/II 相試験、第 II/III 相試験及び第 III 相試験のいずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.3-1 に示した。また、個別症例の詳細を 2.7.6.1.7.1（4）、2.7.6.2.7.1（4）及び 2.7.6.3.6.1（4）に記載した。

第 I/II 相試験では、11.1%（2/18 例）に重篤な有害事象が認められ、背部痛が 1 例、そう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱が 1 例であった。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、コンドリアーゼ群で認められた重篤な有害事象は、子宮平滑筋腫、腰髄神経根障害、自然気胸、痔核、背部痛、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それぞれ 0.4%（1/229 例）であった。

表 2.7.4.2.1.3-1. 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） コンドリアーゼ群 a) (N=18)	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 b) (N=229)
いずれかの事象	2 (11.1)	8 (6.3)	7 (3.1)
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	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.4)
神経系障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腰髄神経根障害	0	0	1 (0.4)
痙攣	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.4)
自然気胸	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	2 (1.6)	1 (0.4)
痔核	0	0	1 (0.4)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.8)	0
下部消化管出血	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)	0	0
水疱	1 (5.6)	0	0
そう痒症	1 (5.6)	0	0
発疹	1 (5.6)	0	0
皮膚熱感	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	5 (3.9)	2 (0.9)
背部痛	1 (5.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
椎間板突出	0	3 (2.3)	1 (0.4)
四肢痛	0	1 (0.8)	0
臨床検査	0	0	1 (0.4)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)

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

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-2 に示した。

第 I/II 相試験で認められた背部痛（0.5 U 群）は、投与後 7 日にくしゃみを契機に発現し、特に処置なく発現後 3 日で回復した。重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。また、そう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱を発現した 1 例（0.5 U 群）では、投与後 1 日にそう痒症、発疹及び皮膚熱感が、投与後 3 日に水疱が発現し、通常の皮膚科的処置により発現後 19 日までにすべての症状が回復した。本事象は、臨床経過から判断して併用薬（セフジニル）によるアレルギー反応が強く疑われるとの専門医の見解を得たが、リンパ球幼若化試験を行った結果、コンドリアーゼ及びセフジニル共に陰性であった。積極的にコンドリアーゼとの因果関係を否定できる所見が認められていないことから、治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断された。

プラセボ対照試験においてコンドリアーゼ群で認められた重篤な有害事象は、第 II/III 相試験で認められた自然気胸（2.5 U 群）、椎間板突出（1.25 U 群）、痔核（2.5 U 群）及び第 III 相試験で認められた肝機能検査異常、腰髄神経根障害、背部痛、子宮平滑筋腫（1.25 U 群）であった。

第 II/III 相試験で認められた自然気胸は、投与後 18 日に発現し、手術により発現後 13 日で回復した。本事象は、既往歴があること、治験薬投与から本事象発現まで 2 週間以上経過していることから、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。椎間板突出は、投与後 358 日に職場での高所からの落下という外的負荷により、治験薬投与高位とは異なる腰椎の椎間板にヘルニアが発現したもので、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。なお、本事象は、ヘルニア摘出術が行われ、順調に回復した。痔核は、投与後 42 日に発現し、投与後 45 日に痔核切除術が施行され、順調に回復した。本事象は、長年の便秘が原因で痔核が形成されたものと考えられ、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

第 III 相試験で認められた肝機能検査異常は、投与後 89 日に発現し、病理検査（肝生検）より非アルコール性脂肪性肝炎が確認されたが、治験薬との関連が示唆される異常所見は認められず、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。なお、本事象は、投与後 202 日の臨床検査で、肝機能検査値が事象発現前の値以下に低下したことが確認された。腰髄神経根障害は、投与日に発現し、入院期間が延長されたが、特に処置なく発現後 85 日で回復した。なお、本事象は、治験薬投与の際、穿刺した針が神経根を刺激したものと考えられたため、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。背部痛は投与後 2 日に発現し、処置なく投与後 26 週まで経過した。その後、本症例は治験薬の効果不十分のため治験を中止し、中止 3 箇月後に実施した手術により背部痛は回復した。子宮平滑筋腫は、投与後 86 日に発現し、子宮全摘出術により発現後 70 日で回復した。本事象は、以前より貧血症状を繰り返していることから、治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

表 2.7.4.2.1.3-2. 重篤な有害事象の一覧

試験名	被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重症度	処置の有無	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
第 I/II 相試験（SKK6603J01）	1[redacted]	0.5 U 群	3[redacted]	男性	背部痛	中等度	なし	7 日	3 日	回復	なし
	1[redacted]	0.5 U 群	4[redacted]	男性	発疹	中等度	あり	1 日	14 日	回復	関連の可能性あり
					皮膚熱感	中等度	あり	1 日	12 日	回復	関連の可能性あり
					そう痒症	中等度	あり	1 日	19 日	回復	関連の可能性あり
					水疱	中等度	あり	3 日	6 日	回復	関連の可能性あり
第 II/III 相試験（6603/1021）	[redacted]-06	プラセボ群	4[redacted]	男性	痙攣	中等度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-03	2.5 U 群	3[redacted]	男性	自然気胸	重度	あり	18 日	13 日	回復	なし
	[redacted]-04	1.25 U 群	3[redacted]	男性	椎間板突出	重度	あり	358 日	15 日	回復	なし
	[redacted]-13	2.5 U 群	4[redacted]	女性	痔核	重度	あり	42 日	21 日	回復	なし
	[redacted]-11	プラセボ群	3[redacted]	男性	十二指腸潰瘍	中等度	あり	0 日	45 日	回復	なし
第 III 相試験（6603/1031）	[redacted]-05	プラセボ群	3[redacted]	男性	背部痛	中等度	あり	195 日	11 日	回復	なし
	[redacted]-08	プラセボ群	4[redacted]	男性	下部消化管出血	中等度	あり	24 日	11 日	回復	なし
	[redacted]-13	1.25 U 群	2[redacted]	女性	肝機能検査異常	中等度	あり	89 日	114 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	女性	椎間板突出	重度	あり	0 日	91 日	回復	なし
	[redacted]-15	プラセボ群	3[redacted]	男性	椎間板突出	重度	あり	73 日	10 日	未回復	なし
	[redacted]-01	1.25 U 群	5[redacted]	女性	腰髄神経根障害	中等度	なし	0 日	85 日	回復	なし
	[redacted]-04	1.25 U 群	5[redacted]	男性	背部痛	中等度	なし	2 日	181 日	未回復	あり
	[redacted]-10	1.25 U 群	4[redacted]	女性	子宮平滑筋腫	重度	あり	86 日	70 日	回復	なし
	[redacted]-13	プラセボ群	4[redacted]	女性	四肢痛	中等度	あり	0 日	20 日	軽快	なし
	[redacted]-05	プラセボ群	5[redacted]	男性	椎間板突出	重度	あり	33 日	2 日	未回復	なし

統合解析報告書 表 2_6-2 より引用
MedDRA/J Ver.16.1

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

（1）　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.4-1 に示した。

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。また、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。プラセボ群で認められた中止に至った有害事象はいずれも原疾患に関連したものであり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.4-1. 中止に至っ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）	第 I/II 相試験 （SKK6603J01） コンドリアーゼ群 a) (N=18)	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 b) (N=229)
いずれかの事象	0	6 (4.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	6 (4.7)	0
背部痛	0	2 (1.6)	0
四肢痛	0	2 (1.6)	0
椎間板突出	0	3 (2.3)	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-6 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） 重度の有害事象

重度の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.4-2 に示した。

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。

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 5.5%（7/128 例）、コンドリアーゼ群 7.0%（16/229 例）であった。重度の副作用の発現率はコンドリアーゼ群 1.3%（3/229 例）であり、リンパ節炎、中毒性皮疹、好中球数減少がそれぞれ 0.4%（1/229 例）であった。

表 2.7.4.2.1.4-2. 重度の有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象			副作用		
	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		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 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)
いずれかの事象	0	7 (5.5)	16 (7.0)	0	0	3 (1.3)
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	1 (0.4)	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脂質異常症	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (0.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自然気胸	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
痔核	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
中毒性皮疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (3.1)	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
椎間板突出	0	3 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0
臨床検査	0	2 (1.6)	8 (3.5)	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	2 (0.9)	0	0	1 (0.4)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	2 (0.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.8)	2 (0.9)	0	0	0
体重増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-1、表 2_5.1.2-2 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

重度の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4-3 に示した。

プラセボ対照試験においてコンドリアーゼ群で認められた重度の副作用は、第 II/III 相試験で認められた好中球数減少（2.5 U 群）、リンパ節炎（2.5 U 群）及び第 III 相試験で認められた中毒性皮疹（1.25 U 群）であった。

好中球数減少は、投与後 2 日に発現し、特に処置なく発現後 167 日に回復した。投与前は 2.70 x 10^3/μL であったが、投与後 7 日で 0.98 x 10^3/μL を示し、CTCAE の Grade 3 に該当したため、重度と判断された。コンドリアーゼのほかに考えられる要因がなく、治験薬との因果関係は「あり」

と判断された。リンパ節炎は、投与後 40 日に発現し、薬剤処置により発現後 59 日で回復した。本事象の発現に伴い、ALT が投与前の 79 U/L から投与後 63 日の 239 U/L まで増加した。ALT の最大値が CTCAE の Grade 3 に該当したため、重度と判断された。リンパ球幼若化試験を行った結果、コンドリアーゼは陰性であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係は「あり」と判断された。中毒性皮疹は、投与後 1 日に発現し、通常の皮膚科的処置により投与後 82 日に回復した。本事象は、症状の認められた範囲が CTCAE の Grade 3 に該当したため、重度と判断された。リンパ球幼若化試験を行った結果、コンドリアーゼ及び治験薬投与時処置として処方されたセフジニル共に陰性であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係は「あり」と判断された。

表 2.7.4.2.1.4-3. 重度の有害事象の一覧

試験名	被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重篤性	処置の有無	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
第 II/III 相試験（6603/1021）	[redacted]-09	5 U 群	5[redacted]	男性	体重増加	重篤でない	なし	97 日	255 日	軽快	なし
	[redacted]-05	2.5 U 群	4[redacted]	女性	好中球数減少	重篤でない	なし	2 日	167 日	回復	あり
	[redacted]-05	1.25 U 群	3[redacted]	女性	好中球数減少	重篤でない	なし	7 日	37 日	回復	なし
	[redacted]-11	1.25 U 群	3[redacted]	男性	肝機能異常	重篤でない	あり	7 日	135 日	回復	なし
	[redacted]-03	2.5 U 群	3[redacted]	男性	自然気胸	重篤	あり	18 日	13 日	回復	なし
	[redacted]-04	1.25 U 群	3[redacted]	男性	椎間板突出	重篤	あり	358 日	15 日	回復	なし
	[redacted]-06	5 U 群	4[redacted]	女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤でない	なし	38 日	302 日	回復	なし
	[redacted]-13	2.5 U 群	4[redacted]	女性	痔核	重篤	あり	42 日	21 日	回復	なし
	[redacted]-10	2.5 U 群	2[redacted]	男性	血中トリグリセリド増加	重篤でない	なし	43 日	23 日	回復	なし
	[redacted]-03	2.5 U 群	3[redacted]	女性	リンパ節炎	重篤でない	あり	40 日	59 日	回復	あり
第 III 相試験（6603/1031）	[redacted]-01	1.25 U 群	4[redacted]	男性	脂質異常症	重篤でない	なし	1 日	45 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	女性	椎間板突出	重篤	あり	0 日	91 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	男性	血中トリグリセリド増加	重篤でない	なし	7 日	24 日	回復	なし
	[redacted]-09	1.25 U 群	4[redacted]	男性	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	重篤でない	なし	97 日	86 日	回復	なし
	[redacted]-15	プラセボ群	3[redacted]	男性	椎間板突出	重篤	あり	73 日	10 日	未回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	男性	背部痛	重篤でない	あり	19 日	24 日	未回復	なし
	[redacted]-11	1.25 U 群	5[redacted]	女性	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	重篤でない	なし	91 日	50 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	女性	失神寸前の状態	重篤でない	あり	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-10	1.25 U 群	4[redacted]	女性	子宮平滑筋腫	重篤	あり	86 日	70 日	回復	なし
	[redacted]-03	プラセボ群	5[redacted]	女性	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	重篤でない	なし	42 日	323 日	未回復	なし
	[redacted]-05	プラセボ群	5[redacted]	男性	椎間板突出	重篤	あり	33 日	2 日	未回復	なし
	[redacted]-05	1.25 U 群	3[redacted]	女性	中毒性皮疹	重篤でない	あり	1 日	82 日	回復	あり
	[redacted]-03	1.25 U 群	2[redacted]	男性	血中トリグリセリド増加	重篤でない	なし	42 日	78 日	回復	なし

統合解析報告書 表 2_6-2 より引用
MedDRA/J Ver.16.1

（3） 注目すべき有害事象：下肢痛

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の有害事象発現率が高く、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、対麻痺が認められた。そのため、下肢痛を注目すべき有害事象として、プラセボ対照試験の結果を本項にまとめた。なお、下肢痛を症状として呈した事象（抽出された 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）を下肢痛として集計し、表 2.7.4.2.1.4-4 に示した。また、注目すべき有害事象の発現頻度を付録 表 2.7.4.7.4-1 及び表 2.7.4.7.4-2 に添付した。

下肢痛の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）であった。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）であり、プラセボ群とコンドリアーゼ群で同程度であった。重症度別では、コンドリアーゼ群の 0.4%（1/229 例）に重度の有害事象が認められたが、副作用とは判断されず、副作用はすべて軽度又は中等度であった。また、下肢痛の副作用は、コンドリアーゼ群の 1 例を除き、すべて回復が確認された。

表 2.7.4.2.1.4-4. 注目すべき有害事象（下肢痛）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)
転帰	回復	28 (21.9)	37 (16.2)	4 (3.1)	10 (4.4)
	軽快	2 (1.6)	1 (0.4)	0	0
	未回復／その他	15 (11.7)	7 (3.1)	0	1 (0.4)
回復時期	発現後 7 日以内	4 (3.1)	6 (2.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
	発現後 8～30 日	8 (6.3)	10 (4.4)	1 (0.8)	4 (1.7)
	発現後 31 日以降	16 (12.5)	21 (9.2)	2 (1.6)	4 (1.7)
	回復以外	17 (13.3)	8 (3.5)	0	1 (0.4)

統合解析報告書 表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-4 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

（4） 注目すべき有害事象：腰痛

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腰痛の有害事象発現率が高く、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、重度の腰痛が認められた。そのため、腰痛を注目すべき有害事象として、プラセボ対照試験の結果を本項にまとめた。

なお、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、表 2.7.4.2.1.4-5 に示した。

腰痛の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 22.7%（52 例）、中等度 10.0%（23 例）、重度 0.4%（1 例）であり、軽度が多かった。副作用では、軽度 16.6%（38 例）、中等度 5.7%（13 例）であり、重度は認められなかった。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 例）、2～7 日 5.7%（13 例）、8 日以降 9.2%（21 例）、副作用の発現率は 1 日以内 16.6%（38 例）、2～7 日 3.9%（9 例）、8 日以降 1.7%（4 例）であり、投与後早期の発現が多かった。なお、腰痛の副作用は、コンドリアーゼ群の 4 例を除き、すべて回復又は軽快が確認された。

表 2.7.4.2.1.4-5. 注目すべき有害事象（腰痛）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)
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)
転帰	回復	33 (25.8)	62 (27.1)	6 (4.7)	43 (18.8)
	軽快	2 (1.6)	7 (3.1)	0	4 (1.7)
	未回復／その他	12 (9.4)	6 (2.6)	0	4 (1.7)
回復時期	発現後 7 日以内	8 (6.3)	11 (4.8)	4 (3.1)	12 (5.2)
	発現後 8～30 日	6 (4.7)	20 (8.7)	1 (0.8)	20 (8.7)
	発現後 31 日以降	19 (14.8)	32 (14.0)	1 (0.8)	11 (4.8)
	回復以外	14 (10.9)	13 (5.7)	0	8 (3.5)

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

（5） 注目すべき有害事象：アレルギー様症状

第 I/II 相試験における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、また、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（PT：蕁麻疹、発疹、中毒性皮疹、薬疹、そう痒症）を注目すべき有害事象として、プラセボ対照試験の結果を本項にまとめた。アレルギー様症状の有害事象を表 2.7.4.2.1.4-6 に示した。

アレルギー様症状の有害事象の発現率は、プラセボ群 0.8%（1/128 例：発疹）、コンドリアーゼ群 3.5%（8/229 例：発疹 3 例、中毒性皮疹 2 例、蕁麻疹 1 例、薬疹 1 例、蕁麻疹及びそう痒症 1 例）、副作用の発現率はコンドリアーゼ群のみ 2.6%（6/229 例：発疹 2 例、中毒性皮疹 1 例、蕁麻疹 1 例、薬疹 1 例、蕁麻疹及びそう痒症 1 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）、中等度 2.6%（6 例）、重度 0.4%（1 例）であり、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 2.6%（6 例）、2～7 日 0.4%（1 例）、8 日以降 0.4%（1 例）、副作用は 1 日以内 2.2%（5 例）、2～7 日 0.4%（1 例）、8 日以降 0%であり、投与後早期の発現が多かった。いずれも通常の皮膚科的処置により回復した。

表 2.7.4.2.1.4-6. 注目すべき有害事象（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)
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
転帰	回復	1 (0.8)	8 (3.5)	0	6 (2.6)
	軽快	0	0	0	0
	未回復／その他	0	0	0	0
回復時期	発現後 7 日以内	0	0	0	0
	発現後 8～30 日	1 (0.8)	3 (1.3)	0	3 (1.3)
	発現後 31 日以降	0	5 (2.2)	0	3 (1.3)
	回復以外	0	0	0	0

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

（6） 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

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て、プラセボ対照試験の結果を本項にまとめた。なお、椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化については、下記に該当した場合に有害事象として取り扱った。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表 2.7.4.2.1.4-7 に示した。

・ 椎間板高低下：投与前値と比較して椎間板高が 30%以上低下

・ 椎体の後方開大：後方開大角度が 5°以上（測定値が－5°以下）

・ 椎体のすべり：椎体のすべりが 3 mm 以上

・ 軟骨終板と隣接する椎体の変化：Modic の分類が Type 1～3 に変化

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。発現時期別では、投与後 6 週以内から 39 週以降のいずれの時点においても発現が認められ、コンドリアーゼ群の 1 例を除き、すべて未回復であった。

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。椎体の後方開大の副作用は、投与後 26 週以内に認められ、コンドリアーゼ群の 1 例を除き、すべて未回復であった。

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。コンドリアーゼ群に認められた有害事象は、いずれも回復が確認された。

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。発現時期別では、投与後 6 週以内から 39 週以降のいずれの時点においても発現が認められたが、コンドリアーゼ群では投与後 6 週以内の発現が多く認められた。転帰は、コンドリアーゼ群の 1 例を除き、すべて未回復であった。

なお、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。

表 2.7.4.2.1.4-7. 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
発現時期	投与後 6 週以内	0	5 (2.2)	0	5 (2.2)
	投与後 6～13 週	0	10 (4.4)	0	9 (3.9)
	投与後 13～26 週	0	10 (4.4)	0	10 (4.4)
	投与後 26～39 週	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	投与後 39 週超	0	9 (3.9)	0	8 (3.5)
転帰	回復	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0
	未回復／その他	1 (0.8)	35 (15.3)	0	32 (14.0)
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
発現時期	投与後 6 週以内	4 (3.1)	11 (4.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 6～13 週	0	5 (2.2)	0	2 (0.9)
	投与後 13～26 週	1 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 26～39 週	0	2 (0.9)	0	0
	投与後 39 週超	2 (1.6)	0	0	0
転帰	回復	2 (1.6)	10 (4.4)	0	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0
	未回復／その他	5 (3.9)	10 (4.4)	2 (1.6)	4 (1.7)
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
発現時期	投与後 6 週以内	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0
	投与後 6～13 週	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
	投与後 13～26 週	0	1 (0.4)	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	0
	投与後 39 週超	1 (0.8)	0	0	0
転帰	回復	1 (0.8)	2 (0.9)	0	0
	軽快	0	0	0	0
	未回復／その他	2 (1.6)	0	1 (0.8)	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
発現時期	投与後 6 週以内	2 (1.6)	35 (15.3)	2 (1.6)	34 (14.8)
	投与後 6～13 週	1 (0.8)	5 (2.2)	0	5 (2.2)
	投与後 13～26 週	5 (3.9)	10 (4.4)	4 (3.1)	10 (4.4)
	投与後 26～39 週	3 (2.3)	6 (2.6)	2 (1.6)	4 (1.7)
	投与後 39 週超	5 (3.9)	5 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.4)
転帰	回復	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0
	未回復／その他	16 (12.5)	60 (26.2)	10 (7.8)	53 (23.1)

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

（7） 投与手技に伴う有害事象

これまでの臨床試験において、投与手技に伴う有害事象と考えられる事象が認められている。投与手技に伴う有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.4-8 に示し、投与手技に伴う有害事象の一覧を付録表 2.7.4.7.4-3 に添付した。

第 I/II 相試験において、投与手技に伴う有害事象として、注射部位疼痛が 50.0%（9/18 例）、注射部位不快感が 5.6%（1/18 例）に認められた。また、プラセボ対照試験において、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）、7.0%（9/128 例）及び 8.7%（20/229 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 例は、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、治験薬を投与せず中止した。

表 2.7.4.2.1.4-8. 投与手技に伴う有害事象の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 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 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)
腰髄神経根障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
痙攣	0	1 (0.8)	0
失神寸前の状態	0	2 (1.6)	0
迷走神経障害	0	1 (0.8)	0
過換気	0	1 (0.8)	0
椎間板突出	0	1 (0.8)	0
注射部位疼痛	10 (55.6)	9 (7.0)	20 (8.7)
注射部位不快感	1 (5.6)	0	0
血圧上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2 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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-1 に示した。

第 I/II 相試験において、器官別大分類で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、感染症および寄生虫症（27.8%）、神経系障害（33.3%）、胃腸障害（16.7%）、皮膚および皮下組織障害（11.1%）、筋骨格系および結合組織障害（66.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（66.7%）、臨床検

査（61.1%）であった。副作用は、皮膚および皮下組織障害（11.1%）、筋骨格系および結合組織障害（61.1%）、臨床検査（27.8%）であった。

プラセボ対照試験において、器官別大分類で発現頻度が 10%以上であった有害事象は、プラセボ群では感染症および寄生虫症（18.0%）、神経系障害（15.6%）、筋骨格系および結合組織障害（49.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（12.5%）、臨床検査（29.7%）であった。コンドリアーゼ群では感染症および寄生虫症（21.0%）、筋骨格系および結合組織障害（43.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（11.4%）、臨床検査（52.4%）であった。副作用は、プラセボ群では臨床検査（17.2%）、コンドリアーゼ群では筋骨格系および結合組織障害（23.6%）及び臨床検査（37.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.5-1. 器官別大分類別の有害事象及び副作用の発現頻度

	有害事象			副作用		
	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC）	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)
いずれかの事象	18 (100.0)	99 (77.3)	195 (85.2)	13 (72.2)	34 (26.6)	122 (53.3)
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	23 (18.0)	48 (21.0)	0	0	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	2 (0.9)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.8)	2 (0.9)	0	1 (0.8)	0
精神障害	1 (5.6)	0	3 (1.3)	0	0	0
神経系障害	6 (33.3)	20 (15.6)	12 (5.2)	0	2 (1.6)	5 (2.2)
眼障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	0	0	3 (1.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (2.3)	4 (1.7)	0	0	0
胃腸障害	3 (16.7)	12 (9.4)	9 (3.9)	0	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	0	0	4 (1.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	4 (3.1)	16 (7.0)	2 (11.1)	0	6 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (66.7)	63 (49.2)	99 (43.2)	11 (61.1)	10 (7.8)	54 (23.6)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (66.7)	16 (12.5)	26 (11.4)	0	4 (3.1)	4 (1.7)
臨床検査	11 (61.1)	38 (29.7)	120 (52.4)	5 (27.8)	22 (17.2)	86 (37.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (4.7)	4 (1.7)	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2、表 2_5.1.1-3 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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第 I/II 相試験において認められた重篤な有害事象 2 例の詳細は 2.7.6.1.7.1 に、第 II/III 相試験において認められた重篤な有害事象 5 例の詳細は 2.7.6.2.7.1 に、第 III 相試験において認められた重篤な有害事象 10 例の詳細は 2.7.6.3.6.1 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 異常変動を示した被験者の割合

すべての試験において、臨床検査値の異常変動と判断された場合は、有害事象として取り扱った。器官別大分類が臨床検査に該当する事象のうち、臨床検査項目として設定したもの（表 2.7.4.1.1.3-5）を集計し、臨床検査値の異常変動に関する有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.3.1-1 に、重度の異常変動を示した症例の臨床検査値の推移を表 2.7.4.3.1-2 に示した。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）において、18 例中複数例に認められた有害事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（11.1%）、血中トリグリセリド増加（22.2%）、C－反応性蛋白増加（22.2%）、白血球数増加（11.1%）であった。臨床検査値の異常変動と判断された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。なお、副作用は、C－反応性蛋白増加及び好酸球数増加の各 1 例（5.6%）であった。

プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）のコンドリアーゼ群において、最も多く認められた有害事象は好中球数減少であり、プラセボ群及びコンドリアーゼ群の発現率は 6.3%及び 4.4%であった。その他、コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた有害事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、C－反応性蛋白増加、白血球数減少であった。いずれも発現率は 5%未満であり、プラセボ群との差は認められなかった。なお、コンドリアーゼ群に認められた副作用は、好中球数減少（2.6%）、血中トリグリセリド増加（0.9%）、C－反応性蛋白増加（0.9%）、白血球数減少（0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.4%）、血中ビリルビン増加（0.4%）、血小板数減少（0.4%）であった。

重症度別では、コンドリアーゼ群において好中球数減少の 2 例、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の 2 例、血中トリグリセリド増加の 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 例が重度であった。このうち好中球数減少の 1 例が副作用と判断された。この好中球数減少（2.5 U 群）は、投与後 2 日に発現し、投与前の 2.70 x 10^3/μL から投与後 7 日の最小値 0.98 x 10^3/μL まで減少し、特に処置することなく発現後 167 日に回復した。

表 2.7.4.3.1-1. 臨床検査値の異常変動に関する有害事象及び副作用の発現頻度

	有害事象			副作用		
	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
MedDRA/J Ver.16.1 基本語（PT）	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)
好中球数減少	0	8 (6.3)	10 (4.4)	0	7 (5.5)	6 (2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	1 (0.8)	8 (3.5)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0	7 (3.1)	0	0	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	4 (22.2)	5 (3.9)	7 (3.1)	0	0	2 (0.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	4 (22.2)	2 (1.6)	5 (2.2)	1 (5.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
白血球数減少	0	3 (2.3)	5 (2.2)	0	2 (1.6)	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (1.7)	0	0	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)	4 (1.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	3 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
総蛋白増加	0	0	2 (0.9)	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
杆状核好中球数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
血中ブドウ糖増加	1 (5.6)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (5.6)	1 (0.8)	0	1 (5.6)	1 (0.8)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
白血球数増加	2 (11.1)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2、表 2_5.1.1-3 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

表 2.7.4.3.1-2. 重度の異常変動を示した症例の臨床検査値の推移

試験名	被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	検査項目	ベースライン	退院時	投与後 1 週	投与後 6 週	投与後 13 週
第 II/III 相試験（6603/1021）	[redacted]-05[a)]	2.5 U 群	4[redacted]	女性	好中球数（/μL）	2.70	1.52	0.98[b)]	2.26	1.91
	[redacted]-05	1.25 U 群	3[redacted]	女性	好中球数（/μL）	1.22	1.24	0.99[b)]	2.01	1.54
	[redacted]-06[a)]	5 U 群	4[redacted]	女性	ALT（U/L）	35	60	56	137	193[b)]
	[redacted]-10[a)]	2.5 U 群	2[redacted]	男性	中性脂肪（mg/dL）	181	376	286	1363[b)]	262
第 III 相試験（6603/1031）	[redacted]-02[a)]	プラセボ群	3[redacted]	男性	中性脂肪（mg/dL）	253	337	513[b)]	365	241
	[redacted]-09[a)]	1.25 U 群	4[redacted]	男性	γ-GTP（U/L）	344	318	330	256	468[b)]
	[redacted]-11[a)]	1.25 U 群	5[redacted]	女性	γ-GTP（U/L）	62	105	90	50	157[b)]
	[redacted]-03[a)]	プラセボ群	5[redacted]	女性	γ-GTP（U/L）	107	70	113	179[b)]	226[b)]
	[redacted]-03[a)]	1.25 U 群	2[redacted]	男性	中性脂肪（mg/dL）	261	264	273	476	663[b)]

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 16.2.7-12、第 III 相試験治験総括報告書 表 16.2.8-2、表 16.2.8-7 より引用

a）追加検査：[redacted]-05：2.50 /uL（投与後 168 日）、[redacted]-06：86 U/L（投与後 269 日）、[redacted]-10：337 mg/dL（投与後 65 日）、[redacted]-02：359 mg/dL（投与後 30 日）、[redacted]-09：313 U/L（投与後 182 日）、[redacted]-11：57 U/L（投与後 140 日）、[redacted]-03：166 U/L（投与後 182 日）、155 U/L（投与後 364 日）、[redacted]-03：254 mg/dL（投与後 119 日）

b）CTCAE の Grade 3 に該当

2.7.4.3.2　臨床検査値の変化

プラセボ対照試験における臨床検査の異常値の頻度を表 2.7.4.3.2-1 に示し、すべての試験における臨床検査値の異常値の頻度を付録 表 2.7.4.7.6-1 に添付した。

プラセボ対照試験の投与後いずれかの時点において、異常値を示した症例の割合は、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。

表 2.7.4.3.2-1. 臨床検査の異常値の頻度

	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）			
	下限未満		上限超	
	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)
白血球数（/μL）	2 (1.6)	5 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.7)
好中球数（/μL）	1 (0.8)	6 (2.6)	2 (1.6)	3 (1.3)
リンパ球数（/μL）	3 (2.3)	5 (2.2)	0	1 (0.4)
単球数（/μL）	0	0	0	3 (1.3)
好酸球数（/μL）	0	0	6 (4.7)	6 (2.6)
好塩基球数（/μL）	0	0	7 (5.5)	10 (4.4)
赤血球数（$x10^6$/μL）	6 (4.7)	3 (1.3)	0	0
ヘモグロビン（g/dL）	3 (2.3)	6 (2.6)	0	0
ヘマトクリット（%）	3 (2.3)	3 (1.3)	0	0
血小板数（$x10^3$/μL）	4 (3.1)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
総蛋白（g/dL）	15 (11.7)	12 (5.2)	1 (0.8)	3 (1.3)
アルブミン（g/dL）	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
総ビリルビン（mg/dL）	0	0	5 (3.9)	6 (2.6)
AST（U/L）	2 (1.6)	2 (0.9)	0	4 (1.7)
ALT（U/L）	0	0	1 (0.8)	7 (3.1)
ALP（U/L）	3 (2.3)	2 (0.9)	0	0
γ-GTP（U/L）	0	0	2 (1.6)	1 (0.4)
尿酸（mg/dL）	2 (1.6)	3 (1.3)	0	0
尿素窒素（mg/dL）	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (3.1)	7 (3.1)
クレアチニン（mg/dL）	8 (6.3)	14 (6.1)	1 (0.8)	0
総コレステロール（mg/dL）	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
中性脂肪（mg/dL）	4 (3.1)	8 (3.5)	2 (1.6)	5 (2.2)
Na（mEq/L）	0	0	0	0
K（mEq/L）	0	0	0	2 (0.9)
Cl（mEq/L）	0	0	5 (3.9)	13 (5.7)
Ca（mg/dL）	0	0	7 (5.5)	15 (6.6)

統合解析報告書 表 2_5.2.1-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　異常変動を示した被験者の割合

すべての試験において、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場合は、有害事象として取り扱った。体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常変動に関する有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.4.1.1-1 に示した。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）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は認められなかった。

プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）のコンドリアーゼ群において認められた有害事象は、高血圧（0.4%）、起立性低血圧（0.4%）、発熱（2.2%）、血圧上昇（0.4%）、収縮期血圧上昇（0.4%）、体温上昇（0.4%）であった。このうち副作用は、発熱（1.7%）であった。いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.4.1.1-1. 体温、血圧、脈拍数の異常変動に関する有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 基本語（PT）	有害事象			副作用		
	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		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 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)
高血圧	0	0	1 (0.4)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発熱	0	7 (5.5)	5 (2.2)	0	4 (3.1)	4 (1.7)
血圧上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体温上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (0.8)	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2、表 2_5.1.1-3 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

2.7.4.4.1.2　体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の変化

プラセボ対照試験における体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常値の頻度を表 2.7.4.4.1.2-1 に示し、すべての試験における体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常値の頻度を付録 表 2.7.4.7.7-1 に添付した。

プラセボ対照試験の投与後いずれかの時点において、異常値を示した症例の割合は、いずれの項目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。

表 2.7.4.4.1.2-1. 体温、血圧、脈拍数の異常値の頻度

	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）			
	下限未満		上限超	
	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)
体温（℃）	36 (28.1)	78 (34.1)	0	1 (0.4)
拡張期血圧（mmHg）	13 (10.2)	8 (3.5)	4 (3.1)	7 (3.1)
収縮期血圧（mmHg）	6 (4.7)	8 (3.5)	0	1 (0.4)
脈拍数（／分）	3 (2.3)	10 (4.4)	0	1 (0.4)

統合解析報告書 表 2_5.3.1-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.4.2　抗体検査

第 I/II 相試験及びプラセボ対照試験における抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度を表 2.7.4.4.2-1 に、各投与群における抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度を表 2.7.4.4.2-2 に、コンドリアーゼ特異的な抗体が認められた症例における有害事象の一覧を表 2.7.4.4.2-3 に示した。また、すべての試験における抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度を付録 表 2.7.4.7.8-1 に添付した。

第 I/II 相試験において、投与後に抗コンドリアーゼ IgE 及び IgG_4 が上昇した症例は認められなかった。また、プラセボ対照試験において、投与後に抗コンドリアーゼ IgE が上昇した症例は認められず、抗コンドリアーゼ IgG が上昇した症例はプラセボ群 2.3%（3/128 例）、コンドリアーゼ群 9.6%（22/229 例）に認められた。

表 2.7.4.4.2-1. 抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度

	第 I/II 相試験 a)（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合 b)（6603/1021、6603/1031）	
	コンドリアーゼ群 c) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 d) (N=229)
IgE 上昇	0	0	0
IgG_4 上昇	0	—	—
IgG 上昇	—	3 (2.3)	22 (9.6)

第 I/II 相試験治験総括報告書 表 14.3.4-10、統合解析報告書 表 2_5.2.2-1 より引用
例数（%）、—：該当せず
a）抗体濃度を測定
b）抗体価を測定
c）0.5 U、2.5 U、10 U の合計
d）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

抗コンドリアーゼ IgG が上昇した症例を投与群別に見ると、第 II/III 相試験（6603/1021）では、プラセボ群 2.1%（1/47 例）、1.25 U 群 4.1%（2/49 例）、2.5 U 群 12.2%（6/49 例）、5 U 群 26.5%（13/49 例）であり、第 III 相試験（6603/1031）では、プラセボ群 2.5%（2/81 例）、1.25 U 群 1.2%（1/82 例）であった。これらの症例のうち、第 II/III 相試験の 2.5 U 群の 1 例（2.0%）、5 U 群の 1 例（2.0%）、第 III 相試験のプラセボ群の 1 例（1.2%）、1.25 U 群の 1 例（1.2%）において認めら

れた抗体価上昇は、コンドリアーゼ特異的であることが確認された。また、第 III 相試験の 1.25 U 群での抗体価は、投与後 52 週にベースラインまで低下した。なお、これら 4 例において、抗体価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。

表 2.7.4.4.2-2. 投与群別の抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度

	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=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
IgE 上昇	0	0	0	0	0	0
IgG 上昇	1 (2.1)	2 (4.1)	6 (12.2)	13 (26.5)	2 (2.5)	1 (1.2)
IgG 特異抗体あり	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.2)

第 II/III 相試験治験総括報告書 表 14.5.4-1、第 III 相試験治験総括報告書 表 14.3.8-6、統合解析報告書 表 2_5.2.2-1 より引用
例数（%）
抗体価を測定

表 2.7.4.4.2-3. コンドリアーゼ特異的な抗体が認められた症例における有害事象の一覧

試験名	被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重篤性	重症度	処置の有無	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
第 II/III 相試験（6603/1021）	[redacted]-02	2.5 U 群	5[redacted]	女性	脂肪肝	重篤でない	中等度	なし	43 日	323 日	回復	なし
	[redacted]-03	5 U 群	4[redacted]	男性	鼻咽頭炎	重篤でない	軽度	なし	7 日	34 日	回復	なし
					核磁気共鳴画像異常	重篤でない	軽度	なし	40 日	323 日	未回復	あり
第 III 相試験（6603/1031）	[redacted]-04	プラセボ群	5[redacted]	女性	嘔吐	重篤でない	軽度	なし	1 日	2 日	回復	あり
					核磁気共鳴画像異常	重篤でない	軽度	なし	175 日	190 日	未回復	あり
	[redacted]-04	1.25 U 群	3[redacted]	女性	感覚鈍麻	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし
					注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし
					喘息	重篤でない	中等度	あり	28 日	29 日	回復	なし
					背部痛	重篤でない	軽度	なし	94 日	19 日	回復	なし
					四肢痛	重篤でない	中等度	あり	181 日	184 日	回復	なし

統合解析報告書 表 2_6-2 より引用
MedDRA/J Ver.16.1

2.7.4.4.3　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について検討した。また、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、脊椎 X 線異常である椎間板高の 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 以上の有害事象及び核磁気共鳴画像異常である軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの有害事象を、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.4（6）に記載した。

2.7.4.4.3.1　椎間板高

（1）　椎間板高の変化率の推移

プラセボ対照試験における椎間板高の変化率の推移を表 2.7.4.4.3.1-1 に、各投与群における椎間板高の変化率の推移を図 2.7.4.4.3.1-1 に、第 I/II 相試験における椎間板高の変化率を表 2.7.4.4.3.1-2 に示した。

プラセボ対照試験における椎間板高の低下は、プラセボ群に比べて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。投与後 52 週までの推移では、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、投与後 52 週における椎間板高の変化率はプラセボ群－8.1%、コンドリアーゼ群－17.6%であった。

表 2.7.4.4.3.1-1. 椎間板高の変化率

	椎間板高の変化率（%）	プラセボ対照試験（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
	平均値±標準偏差	-3.6 ± 4.6	-13.8 ± 9.1
	中央値	0.0	-14.3
	最小値～最大値	-20.0～3.6	-37.5～12.5
投与後 13 週	N	112	211
	平均値±標準偏差	-4.9 ± 5.5	-16.2 ± 9.2
	中央値	-3.7	-16.7
	最小値～最大値	-25.0～4.0	-37.5～4.0
投与後 26 週	N	101	192
	平均値±標準偏差	-6.1 ± 6.0	-17.0 ± 9.4
	中央値	-5.0	-17.0
	最小値～最大値	-25.0～0.0	-40.7～0.0
投与後 39 週	N	95	179
	平均値±標準偏差	-6.9 ± 6.5	-17.2 ± 9.2
	中央値	-5.9	-16.7
	最小値～最大値	-27.3～3.1	-40.0～0.0
投与後 52 週	N	89	177
	平均値±標準偏差	-8.1 ± 7.1	-17.6 ± 9.9
	中央値	-6.7	-17.2
	最小値～最大値	-29.4～0.0	-53.3～0.0

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

第 II/III 相試験における椎間板高の変化率を投与群別に見ると、いずれのコンドリアーゼ群も投与後 6 週に大きく低下し、投与後 13 週においてプラセボ群－4.8%、1.25 U 群－14.3%、2.5 U 群－17.2%、5 U 群－19.2%であった。投与後 52 週までの推移では、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、投与後 52 週における椎間板高の変化率はプラセボ群－8.4%、1.25 U 群－16.4%、2.5 U 群－17.2%、5 U 群－20.4%であった。椎間板高の変化率は、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群に比べて大きく、用量反応性が認められた。第 III 相試験においても、1.25 U 群で投与後 6 週に大きく低下し、椎間板高の変化率は、プラセボ群に比べて 1.25 U 群で大き

かった。投与後 13 週及び 52 週における変化率は、プラセボ群－4.9%及び－8.0%、1.25 U 群－15.0%及び－17.0%であった。

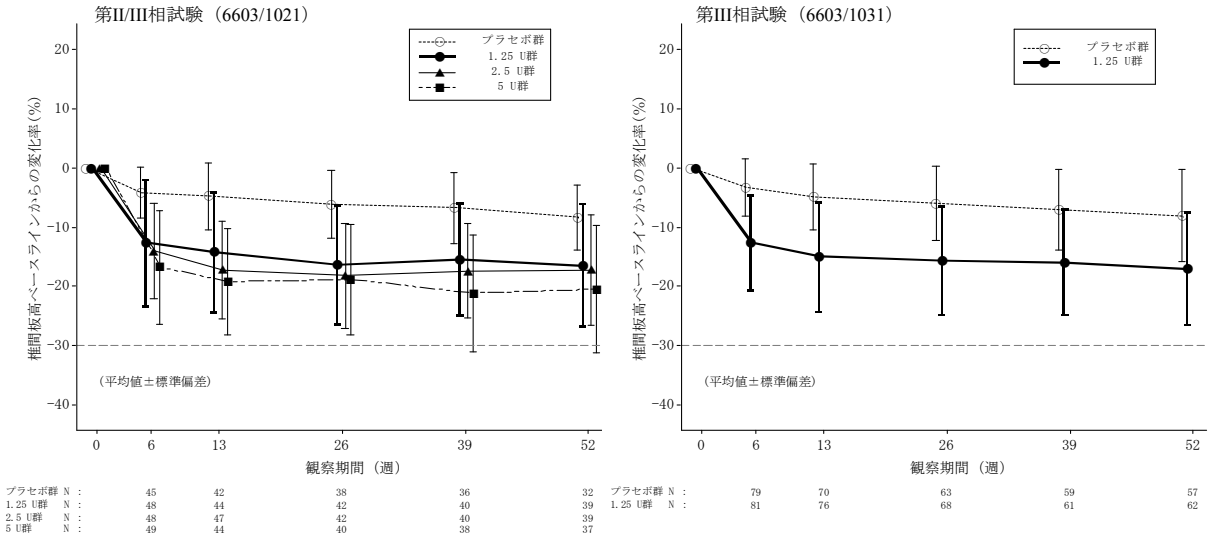


図 2.7.4.4.3.1-1. 投与群別の椎間板高の変化率の経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 12.5.5-1、第 III 相試験治験総括報告書 図 12.10.3-1 より改変

第 I/II 相試験における椎間板高の変化率は、投与後 12 週において 0.5 U 群及び 2.5 U 群では前部、後部共に 10%未満であったが、10 U 群では前部、後部共に 40%以上であった。

表 2.7.4.4.3.1-2. 第 I/II 相試験における椎間板高の変化率

		第 I/II 相試験（SKK6603J01）					
		前部			後部		
	椎間板高の変化率（%）	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)
投与後 1 週	N	4	5	3	4	5	3
	平均値±標準偏差	1.04 ± 2.08	-1.48 ± 3.60	-9.81 ± 4.17	-3.19 ± 4.72	-5.10 ± 9.30	-11.14 ± 26.43
	中央値	0.00	0.00	-10.00	-1.39	0.00	-18.18
	最小値～最大値	0.0～4.2	-7.1～2.4	-13.9～-5.6	-10.0～0.0	-20.3～2.4	-33.3～18.1
投与後 6 週	N	3	5	2	3	5	2
	平均値±標準偏差	-1.63 ± 4.58	-1.99 ± 7.35	-35.56 ± 6.29	0.33 ± 2.74	-0.76 ± 13.44	-29.76 ± 5.05
	中央値	-2.22	-2.26	-35.56	0.00	0.00	-29.76
	最小値～最大値	-5.9～3.2	-11.5～5.6	-40.0～-31.1	-2.2～3.2	-15.6～18.0	-33.3～-26.2
投与後 12 週	N	3	4	3	3	4	3
	平均値±標準偏差	-0.48 ± 6.45	-1.25 ± 14.19	-43.89 ± 5.36	-6.48 ± 6.51	-7.14 ± 18.13	-46.90 ± 19.09
	中央値	-2.22	-0.56	-41.67	-4.00	-7.78	-45.45
	最小値～最大値	-5.9～6.7	-18.2～14.3	-50.0～-40.0	-14.3～-2.2	-27.3～14.3	-66.7～-28.6

第 I/II 相試験治験総括報告書 表 11.4.1.1.9-2、表 11.4.8.2-23 より引用

（2） 椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度

椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度を表 2.7.4.4.3.1-3 に、各投与群における椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度を表 2.7.4.4.3.1-4 に示した。

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、コンドリアーゼ群で 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、コンドリアーゼ群で 16.2%（37/229 例）に認められた。

表 2.7.4.4.3.1-3. 椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度

		プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）	
	椎間板高の低下	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
	30%以上	0	10 (4.4)
投与後 13 週	N	112	211
	30%以上	0	18 (8.5)
投与後 26 週	N	101	192
	30%以上	0	19 (9.9)
投与後 39 週	N	95	179
	30%以上	0	15 (8.4)
投与後 52 週	N	89	177
	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
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

第 II/III 相試験において投与後 52 週までのいずれかの時点で椎間板高が 30%以上低下した症例の割合を投与群別に見ると、プラセボ群 0%（0/46 例）、1.25 U 群 14.3%（7/49 例）、2.5 U 群 18.4%（9/49 例）、5 U 群 28.6%（14/49 例）であり、用量反応性が認められた。また、第 III 相試験では、プラセボ群 0%（0/81 例）、1.25 U 群 8.5%（7/82 例）であった。

表 2.7.4.4.3.1-4. 投与群別の椎間板高が 30%以上低下した症例の頻度

		第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
	椎間板高の低下	プラセボ群	1.25 U 群	2.5 U 群	5 U 群	プラセボ群	1.25 U 群
投与後 6 週	N	45	48	48	49	79	81
	30%以上	0	2 (4.2)	2 (4.2)	6 (12.2)	0	0
投与後 13 週	N	42	44	47	44	70	76
	30%以上	0	4 (9.1)	4 (8.5)	6 (13.6)	0	4 (5.3)
投与後 26 週	N	38	42	42	40	63	68
	30%以上	0	7 (16.7)	5 (11.9)	4 (10.0)	0	3 (4.4)
投与後 39 週	N	36	40	40	38	59	61
	30%以上	0	4 (10.0)	2 (5.0)	7 (18.4)	0	2 (3.3)
投与後 52 週	N	32	39	39	37	57	62
	30%以上	0	6 (15.4)	5 (12.8)	9 (24.3)	0	4 (6.5)
いずれかの時点 [a)]	N	46	49	49	49	81	82
	30%以上	0	7 (14.3)	9 (18.4)	14 (28.6)	0	7 (8.5)

統合解析報告書 表 2_5.3.2-1 より引用
例数（%）
a）ベースラインは含まない

（3） 椎間板高低下と下肢痛・腰痛との関連

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群を対象に、椎間板高 30%以上の低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.4.3.1-2 に示した。また、椎間板高 30%以上の低下の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度の関係を表 2.7.4.4.3.1-5 に示した。さらに、各試験における推移及び発現頻度の関係を図 2.7.4.7.10-1、図 2.7.4.7.10-2、表 2.7.4.7.10-1 及び表 2.7.4.7.10-2 に示した。

コンドリアーゼ群における椎間板高低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移では、「30%以上」の集団で最悪時下肢痛及び最悪時腰痛が悪化することはなく、「30%未満」と「30%以上」の集団における最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量は同程度であった。また、コンドリアーゼ群における椎間板高 30%以上の低下の有無による下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現率については、「30%以上」の集団で下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現率が高くなることはなく、関連性は認められなかった。

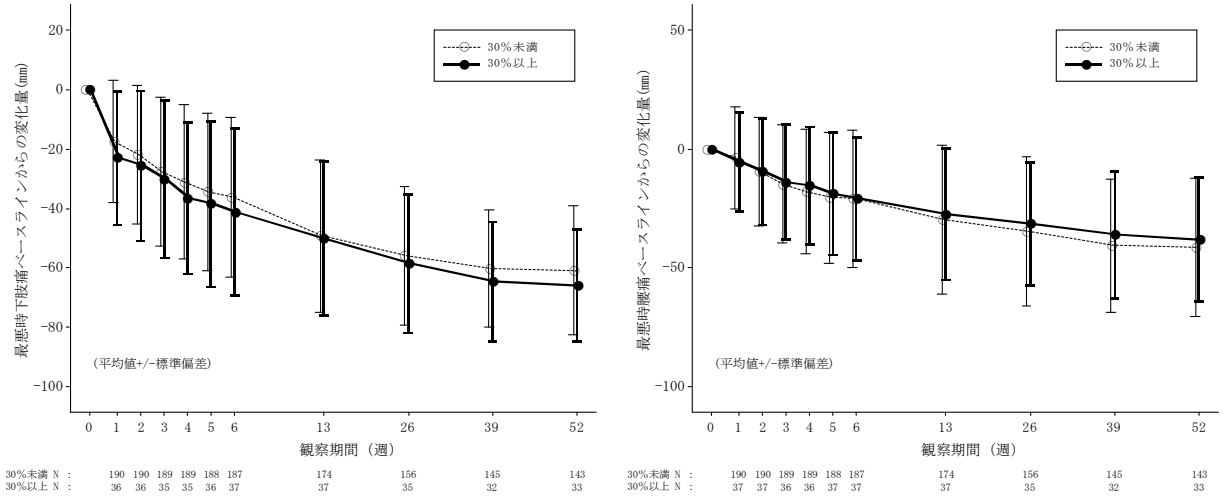


図 2.7.4.4.3.1-2. コンドリアーゼ群における椎間板高の低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移

統合解析報告書 図 2_7.2-27、図 2_7.2-42 より引用
左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.4.3.1-5. 椎間板高の低下の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度

	椎間板高の低下	N	下肢痛の有害事象 なし	下肢痛の有害事象 あり	下肢痛の有害事象 p 値 a)	腰痛の有害事象 なし	腰痛の有害事象 あり	腰痛の有害事象 p 値 a)
プラセボ群	30%未満	128	84 (65.6)	44 (34.4)	-	81 (63.3)	47 (36.7)	-
	30%以上	0	0	0		0	0	
コンドリアーゼ群 b)	30%未満	192	151 (78.6)	41 (21.4)	p=0.6568	132 (68.8)	60 (31.3)	p=0.3386
	30%以上	37	31 (83.8)	6 (16.2)		22 (59.5)	15 (40.5)	
	椎間板高の低下	N	下肢痛の副作用 なし	下肢痛の副作用 あり	下肢痛の副作用 p 値 a)	腰痛の副作用 なし	腰痛の副作用 あり	腰痛の副作用 p 値 a)
プラセボ群	30%未満	128	124 (96.9)	4 (3.1)	-	122 (95.3)	6 (4.7)	-
	30%以上	0	0	0		0	0	
コンドリアーゼ群 b)	30%未満	192	184 (95.8)	8 (4.2)	p=0.3914	151 (78.6)	41 (21.4)	p=0.5173
	30%以上	37	34 (91.9)	3 (8.1)		27 (73.0)	10 (27.0)	

統合解析報告書 表 2_5.3.2-2、表 2_5.3.2-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

2.7.4.4.3.2　椎体の後方開大角度

（1）　椎体の後方開大角度の推移

プラセボ対照試験における椎体の後方開大角度の推移を表 2.7.4.4.3.2-1 に、各投与群における椎体の後方開大角度の推移を図 2.7.4.4.3.2-1 に示した。

プラセボ対照試験における椎体の後方開大角度は、プラセボ群及びコンドリアーゼ群共に、投与後に大きな変化は認められなかった。ベースライン、投与後 13 週及び 52 週の椎体の後方開大角度は、プラセボ群 5.121°、5.028° 及び 5.182°、コンドリアーゼ群 3.591°、2.580° 及び 3.237° であった。

表 2.7.4.4.3.2-1. 椎体の後方開大角度

	椎体の後方開大角度 (°)	プラセボ対照試験（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	128	229
	平均値±標準偏差	5.121 ± 5.722	3.591 ± 5.507
	中央値	4.980	3.580
	最小値～最大値	-7.04～21.46	-12.68～15.83
投与後 6 週	N	124	226
	平均値±標準偏差	5.095 ± 5.668	2.755 ± 4.822
	中央値	5.270	2.875
	最小値～最大値	-8.34～16.77	-10.31～15.27
投与後 13 週	N	112	211
	平均値±標準偏差	5.028 ± 5.768	2.580 ± 4.871
	中央値	4.660	2.730
	最小値～最大値	-7.59～19.74	-10.26～14.98
投与後 26 週	N	101	192
	平均値±標準偏差	5.019 ± 5.628	2.991 ± 5.230
	中央値	4.800	3.485
	最小値～最大値	-8.14～19.14	-9.73～15.21
投与後 39 週	N	95	179
	平均値±標準偏差	5.729 ± 5.691	2.936 ± 5.335
	中央値	6.240	3.240
	最小値～最大値	-6.16～17.06	-13.29～16.88
投与後 52 週	N	89	177
	平均値±標準偏差	5.182 ± 5.961	3.237 ± 5.117
	中央値	5.220	3.360
	最小値～最大値	-8.01～17.56	-10.16～15.27

統合解析報告書 表 2_5.3.3-1 より引用

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

第 II/III 相試験における椎体の後方開大角度を投与群別に見ると、いずれの群も投与後に後方開大角度が小さくなった。ベースライン及び投与後 13 週の椎体の後方開大角度は、プラセボ群 3.252° 及び 3.370° 、1.25 U 群 4.122° 及び 3.294° 、2.5 U 群 4.010° 及び 2.561° 、5 U 群 1.913° 及び 0.520° であった。投与後 26 週以降は、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〔2.7.6.2.7.3 参照〕。第 III 相試験では、ベースライン、投与後 13 週及び 52 週の椎体の後方開大角度は、プラセボ群 6.206° 、6.023° 及び 6.397° 、1.25 U 群 4.025° 、3.370° 、3.862° であり、投与後に大きな変化は認められなかった〔2.7.6.3.6.3 参照〕。

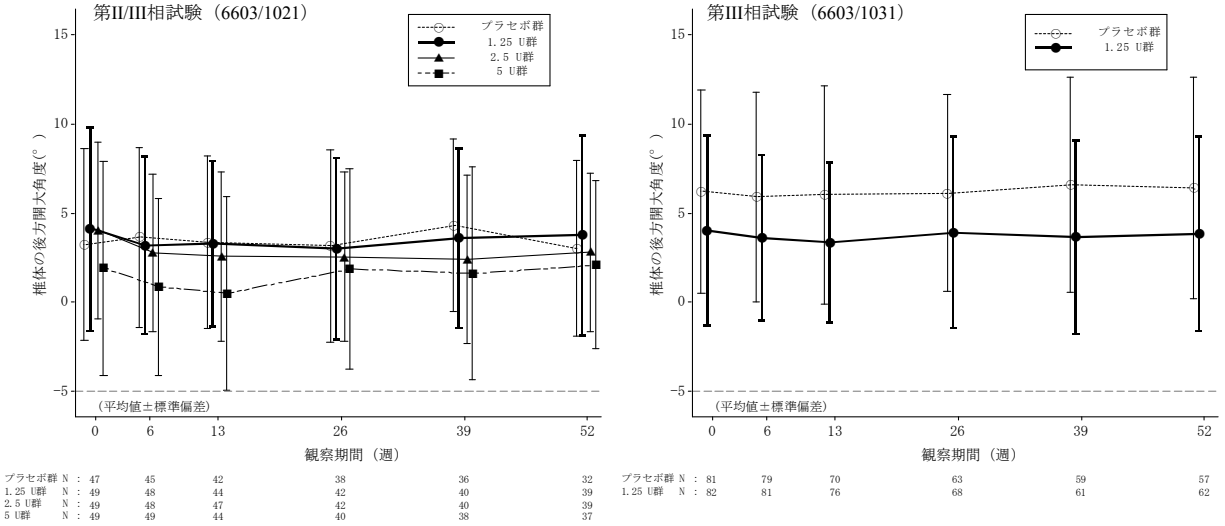


図 2.7.4.4.3.2-1. 投与群別の椎体の後方開大角度の経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 12.5.4.2-1、第 III 相試験治験総括報告書 図 12.10.4-1 より改変
椎体の後方開大角度 5° 以上：測定値－5° 以下

（2） 椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の頻度

プラセボ対照試験における椎体の後方開大角度が 5° 以上（測定値が－5° 以下）の症例の頻度を表 2.7.4.4.3.2-2 に、各投与群における椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の頻度を表 2.7.4.4.3.2-3 に示した。

プラセボ対照試験において、椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の割合は、ベースライン及び投与後 13 週では、プラセボ群 4.7%（6/128 例）及び 1.8%（2/112 例）、コンドリアーゼ群 7.4%（17/229 例）及び 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 7.1%（9/127 例）、コンドリアーゼ群 11.8%（27/229 例）であった。

表 2.7.4.4.3.2-2. 椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の頻度

		プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）	
		プラセボ群	コンドリアーゼ群 [a]
	椎体の後方開大角度	(N=128)	(N=229)
ベースライン	N	128	229
	5°以上	6 (4.7)	17 (7.4)
投与後 6 週	N	124	226
	5°以上	4 (3.2)	15 (6.6)
投与後 13 週	N	112	211
	5°以上	2 (1.8)	13 (6.2)
投与後 26 週	N	101	192
	5°以上	4 (4.0)	13 (6.8)
投与後 39 週	N	95	179
	5°以上	2 (2.1)	14 (7.8)
投与後 52 週	N	89	177
	5°以上	6 (6.7)	12 (6.8)
いずれかの時点 [b]	N	127	229
	5°以上	9 (7.1)	27 (11.8)

統合解析報告書 表 2_5.3.3-1 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

第 II/III 相試験において、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が 5° 以上となった症例の割合を投与群別に見ると、プラセボ群 10.9%（5/46 例）、1.25 U 群 12.2%（6/49 例）、2.5 U 群 8.2%（4/49 例）、5 U 群 24.5%（12/49 例）であり、5 U 群で多かった。また、第 III 相試験では、プラセボ群 4.9%（4/81 例）、1.25 U 群 6.1%（5/82 例）であった。

表 2.7.4.4.3.2-3. 投与群別の椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例の頻度

		第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
	椎体の後方開大角度	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
ベースライン	N	47	49	49	49	81	82
	5°以上	5 (10.6)	5 (10.2)	3 (6.1)	6 (12.2)	1 (1.2)	3 (3.7)
投与後 6 週	N	45	48	48	49	79	81
	5°以上	3 (6.7)	4 (8.3)	2 (4.2)	7 (14.3)	1 (1.3)	2 (2.5)
投与後 13 週	N	42	44	47	44	70	76
	5°以上	0	3 (6.8)	3 (6.4)	7 (15.9)	2 (2.9)	0
投与後 26 週	N	38	42	42	40	63	68
	5°以上	4 (10.5)	2 (4.8)	2 (4.8)	6 (15.0)	0	3 (4.4)
投与後 39 週	N	36	40	40	38	59	61
	5°以上	1 (2.8)	3 (7.5)	3 (7.5)	5 (13.2)	1 (1.7)	3 (4.9)
投与後 52 週	N	32	39	39	37	57	62
	5°以上	3 (9.4)	3 (7.7)	1 (2.6)	4 (10.8)	3 (5.3)	4 (6.5)
いずれかの時点 [a]	N	46	49	49	49	81	82
	5°以上	5 (10.9)	6 (12.2)	4 (8.2)	12 (24.5)	4 (4.9)	5 (6.1)

統合解析報告書 表 2_5.3.3-1 より引用
例数（%）
a）ベースラインは含まない

（3） 椎体の後方開大角度と下肢痛・腰痛との関連

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群を対象に、椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.4.3.2-2 に示した。また、椎体の後方開大角度 5° 以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度の関係を表 2.7.4.4.3.2-4 に示した。さらに、各試験における推移及び発現頻度の関係を図 2.7.4.7.10-3、図 2.7.4.7.10-4、表 2.7.4.7.10-3 及び表 2.7.4.7.10-4 に示した。

コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移では、「5° 以上」の集団で最悪時下肢痛及び最悪時腰痛が悪化することはなく、「5° 未満」の集団に比べ「5° 以上」の集団で最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量が大きかった。また、コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現率については、「5° 以上」の集団で下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現率が高くなることはなく、関連性は認められなかった。

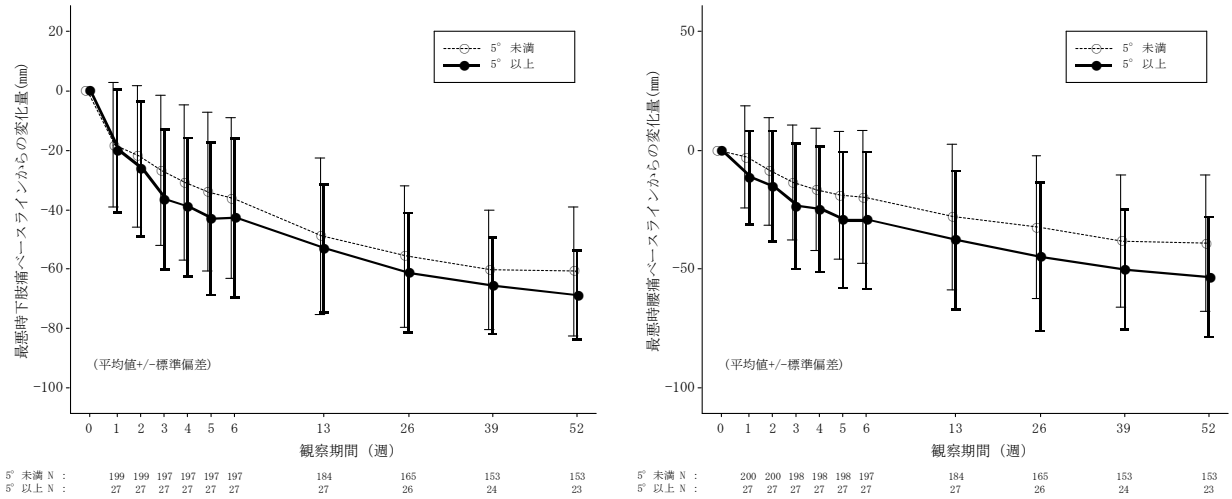


図 2.7.4.4.3.2-2. コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移

統合解析報告書 図 2_7.2-30、図 2_7.2-45 より引用
椎体の後方開大角度 5° 以上：測定値−5° 以下
左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.4.3.2-4. 椎体の後方開大角度 5°以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

	椎体の後方開大角度	N	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
			なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	5°未満	119	83 (69.7)	36 (30.3)	p=0.0008	77 (64.7)	42 (35.3)	p=0.2870
	5°以上	9	1 (11.1)	8 (88.9)		4 (44.4)	5 (55.6)	
コンドリアーゼ群 [b)]	5°未満	202	160 (79.2)	42 (20.8)	p=1.0000	131 (64.9)	71 (35.1)	p=0.0476
	5°以上	27	22 (81.5)	5 (18.5)		23 (85.2)	4 (14.8)	
	椎体の後方開大角度	N	下肢痛の副作用			腰痛の副作用		
			なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	5°未満	119	117 (98.3)	2 (1.7)	p=0.0246	114 (95.8)	5 (4.2)	p=0.3602
	5°以上	9	7 (77.8)	2 (22.2)		8 (88.9)	1 (11.1)	
コンドリアーゼ群 [b)]	5°未満	202	192 (95.0)	10 (5.0)	p=1.0000	154 (76.2)	48 (23.8)	p=0.2160
	5°以上	27	26 (96.3)	1 (3.7)		24 (88.9)	3 (11.1)	

統合解析報告書 表 2_5.3.3-2、表 2_5.3.3-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

2.7.4.4.3.3　椎体のすべり

（1）　椎体のすべりの推移

プラセボ対照試験における椎体のすべりの推移を表 2.7.4.4.3.3-1 に、各投与群における椎体のすべりの推移を図 2.7.4.4.3.3-1 に示した。

プラセボ対照試験における椎体のすべりは、プラセボ群及びコンドリアーゼ群共に、投与後に大きな変化は認められなかった。ベースライン、投与後 13 週及び 52 週の椎体のすべりは、プラセボ群 0.684 mm、0.788 mm 及び 0.727 mm、コンドリアーゼ群 0.930 mm、0.728 mm 及び 0.742 mm であった。

表 2.7.4.4.3.3-1. 椎体のすべり

	椎体のすべり（mm）	プラセボ対照試験（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	128	229
	平均値±標準偏差	0.684 ± 0.624	0.930 ± 0.693
	中央値	0.435	0.750
	最小値～最大値	0.00～2.92	0.00～4.01
投与後 6 週	N	124	226
	平均値±標準偏差	0.762 ± 0.627	0.771 ± 0.672
	中央値	0.575	0.570
	最小値～最大値	0.00～3.03	0.00～3.79
投与後 13 週	N	112	210
	平均値±標準偏差	0.788 ± 0.700	0.728 ± 0.646
	中央値	0.565	0.510
	最小値～最大値	0.00～3.78	0.01～3.01
投与後 26 週	N	101	192
	平均値±標準偏差	0.789 ± 0.764	0.707 ± 0.563
	中央値	0.560	0.590
	最小値～最大値	0.03～3.94	0.01～3.54
投与後 39 週	N	95	179
	平均値±標準偏差	0.857 ± 0.770	0.756 ± 0.722
	中央値	0.610	0.570
	最小値～最大値	0.04～3.00	0.01～4.16
投与後 52 週	N	89	177
	平均値±標準偏差	0.727 ± 0.695	0.742 ± 0.635
	中央値	0.480	0.560
	最小値～最大値	0.00～2.98	0.02～2.89

統合解析報告書 表 2_5.3.4-1 より引用

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

第 II/III 相試験における椎体のすべりを投与群別で見ると、いずれの群も投与後に大きな変化は認められず、ベースライン及び投与後 13 週の椎体のすべりは、プラセボ群 0.743 mm 及び 0.941 mm、1.25 U 群 0.858 mm 及び 0.757 mm、2.5 U 群 0.863 mm 及び 0.693 mm、5 U 群 1.082 mm 及び 0.979 mm であった。投与後 52 週までの椎体のすべりの推移においても、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〔5.3.5.1-1 参照〕。第 III 相試験では、1.25 U 群の投与後 6 週から投与後 39 週でベースラインと比較して有意差が認められた。ベースライン、投与後 13 週及び 52 週の椎体のすべりは、プラセボ群 0.650 mm、0.696 mm 及び 0.623 mm、1.25 U 群 0.923 mm、0.585 mm 及び 0.788mm であった〔5.3.5.1-2 参照〕。

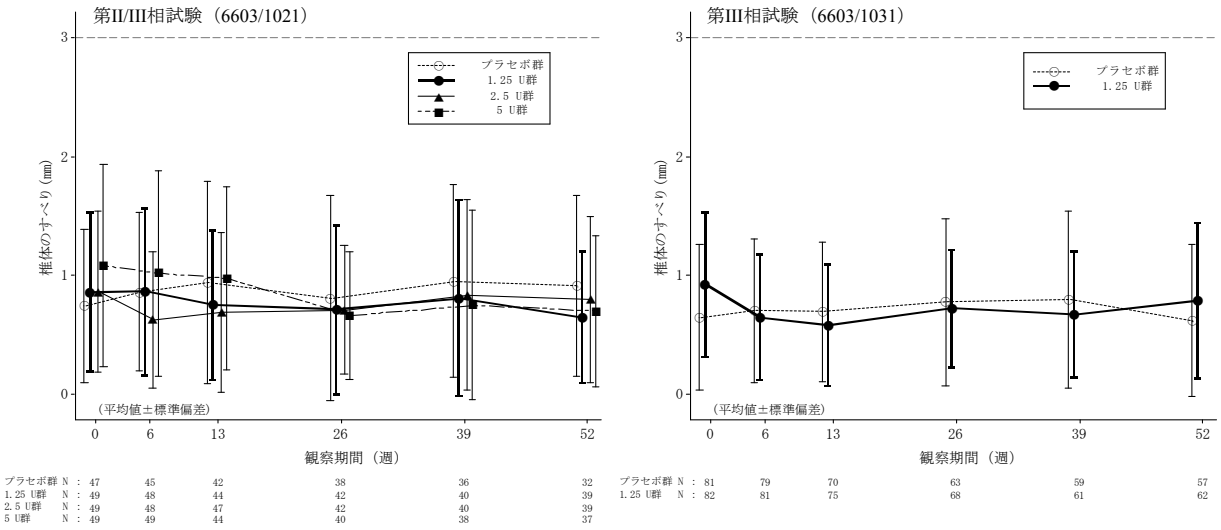


図 2.7.4.4.3.3-1. 投与群別の椎体のすべりの経時的推移

第 II/III 相試験治験総括報告書 図 12.5.4.1-1、第 III 相試験治験総括報告書 図 12.10.5-1 より改変

（2） 椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度

プラセボ対照試験における椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度を表 2.7.4.4.3.3-2 に、各投与群における椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度を表 2.7.4.4.3.3-3 に示した。

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、ベースライン及び投与後 13 週では、プラセボ群 0%（0/128 例）及び 2.7%（3/112 例）、コンドリアーゼ群 0.4%（1/229 例）及び 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 3.9%（5/127 例）、コンドリアーゼ群 2.2%（5/229 例）であった。

表 2.7.4.4.3.3-2. 椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度

		プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）	
	椎体のすべり	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	128	229
	3 mm 以上	0	1 (0.4)
投与後 6 週	N	124	226
	3 mm 以上	1 (0.8)	1 (0.4)
投与後 13 週	N	112	210
	3 mm 以上	3 (2.7)	1 (0.5)
投与後 26 週	N	101	192
	3 mm 以上	2 (2.0)	1 (0.5)
投与後 39 週	N	95	179
	3 mm 以上	1 (1.1)	2 (1.1)
投与後 52 週	N	89	177
	3 mm 以上	0	0
いずれかの時点 [b]	N	127	229
	3 mm 以上	5 (3.9)	5 (2.2)

統合解析報告書 表 2_5.3.4-1 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

第 II/III 相試験において、投与後 52 週までのいずれかの時点で椎体のすべりが投与後に 3 mm 以上となった症例の割合を投与群別に見ると、プラセボ群 6.5%（3/46 例）、1.25 U 群 4.1%（2/49 例）、2.5 U 群 2.0%（1/49 例）、5 U 群 4.1%（2/49 例）であった。第 III 相試験では、1.25 U 群には認められず、プラセボ群 2.5%（2/81 例）であった。

表 2.7.4.4.3.3-3. 投与群別の椎体のすべりが 3 mm 以上の症例の頻度

		第 II/III 相試験（6603/1021）				第 III 相試験（6603/1031）	
	椎体のすべり	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
ベースライン	N	47	49	49	49	81	82
	3 mm 以上	0	0	0	1 (2.0)	0	0
投与後 6 週	N	45	48	48	49	79	81
	3 mm 以上	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.3)	0
投与後 13 週	N	42	44	47	44	70	75
	3 mm 以上	2 (4.8)	0	0	1 (2.3)	1 (1.4)	0
投与後 26 週	N	38	42	42	40	63	68
	3 mm 以上	1 (2.6)	1 (2.4)	0	0	1 (1.6)	0
投与後 39 週	N	36	40	40	38	59	61
	3 mm 以上	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	1 (1.7)	0
投与後 52 週	N	32	39	39	37	57	62
	3 mm 以上	0	0	0	0	0	0
いずれかの時点 [a]	N	46	49	49	49	81	82
	3 mm 以上	3 (6.5)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	2 (2.5)	0

統合解析報告書 表 2_5.3.4-1 より引用
例数（%）
a）ベースラインは含まない

（3） 椎体のすべりと下肢痛・腰痛との関連

各試験における椎体のすべり 3 mm 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.7.10-5 及び図 2.7.4.7.10-6 に示した。また、椎体の後方開大角度 5°以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度の関係推移及び発現頻度の関係を表 2.7.4.7.10-5 及び表 2.7.4.7.10-6 に示した。

プラセボ対照試験において、投与後の椎体のすべりが 3 mm 以上の症例はコンドリアーゼ群では 5 例のみであり、これらの症例において、下肢痛及び腰痛の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.4.3.4 軟骨終板と隣接する椎体の変化

（1） 軟骨終板と隣接する椎体の変化がありの症例の頻度

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がありの症例の頻度を表 2.7.4.4.3.4-1 に、各投与群における軟骨終板と隣接する椎体の変化がありの症例の頻度を表 2.7.4.4.3.4-2 に示した。

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（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く、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 週及び投与後 13 週に軟骨終板と隣接する椎体の変化が認められた症例の割合は、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。

表 2.7.4.4.3.4-1. 軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの症例の頻度

	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（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
	変化あり	2 (1.6)	42 (18.6)
投与後 13 週	N	112	211
	変化あり	4 (3.6)	46 (21.8)
投与後 26 週	N	101	192
	変化あり	10 (9.9)	52 (27.1)
投与後 39 週	N	95	179
	変化あり	12 (12.6)	52 (29.1)
投与後 52 週	N	89	177
	変化あり	15 (16.9)	53 (29.9)
いずれかの時点 [b]	N	127	229
	変化あり	16 (12.6)	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

第 II/III 相試験において、投与後 52 週までのいずれかの時点で変化ありの症例の割合を投与群別に見ると、プラセボ群 4.3%（2/46 例）、1.25 U 群 28.6%（14/49 例）、2.5 U 群 34.7%（17/49 例）、5 U 群 28.6%（14/49 例）であり、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群に比べて割合が高かった。また、第 III 相試験では、プラセボ群 17.3%（14/81 例）、1.25 U 群 28.0%（23/82 例）であった。

表 2.7.4.4.3.4-2. 投与群別の軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの症例の頻度

	軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）	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=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
投与後 6 週	N	45	48	48	49	79	81
	変化あり	0	7 (14.6)	12 (25.0)	10 (20.4)	2 (2.5)	13 (16.0)
投与後 13 週	N	42	44	47	44	70	76
	変化あり	0	9 (20.5)	13 (27.7)	12 (27.3)	4 (5.7)	12 (15.8)
投与後 26 週	N	38	42	42	40	63	68
	変化あり	1 (2.6)	13 (31.0)	11 (26.2)	13 (32.5)	9 (14.3)	15 (22.1)
投与後 39 週	N	36	40	40	38	59	61
	変化あり	1 (2.8)	12 (30.0)	13 (32.5)	13 (34.2)	11 (18.6)	14 (23.0)
投与後 52 週	N	32	39	39	37	57	62
	変化あり	2 (6.3)	12 (30.8)	14 (35.9)	11 (29.7)	13 (22.8)	16 (25.8)
いずれかの時点 [a)]	N	46	49	49	49	81	82
	変化あり	2 (4.3)	14 (28.6)	17 (34.7)	14 (28.6)	14 (17.3)	23 (28.0)

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

（2） 軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛との関連

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群を対象に、軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.4.3.4-1 に示した。また、軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度の関係を表 2.7.4.4.3.4-3 に示した。さらに、各試験における推移及び発現頻度の関係を図 2.7.4.7.10-7、図 2.7.4.7.10-8、表 2.7.4.7.10-7 及び表 2.7.4.7.10-8 に示した。

コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移では、「変化あり」の集団で最悪時下肢痛及び最悪時腰痛が悪化することはなかった。また、コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現率については、「変化あり」の集団で下肢痛及び腰痛の有害事象の発現率が高くなることはなく、関連性は認められなかった。

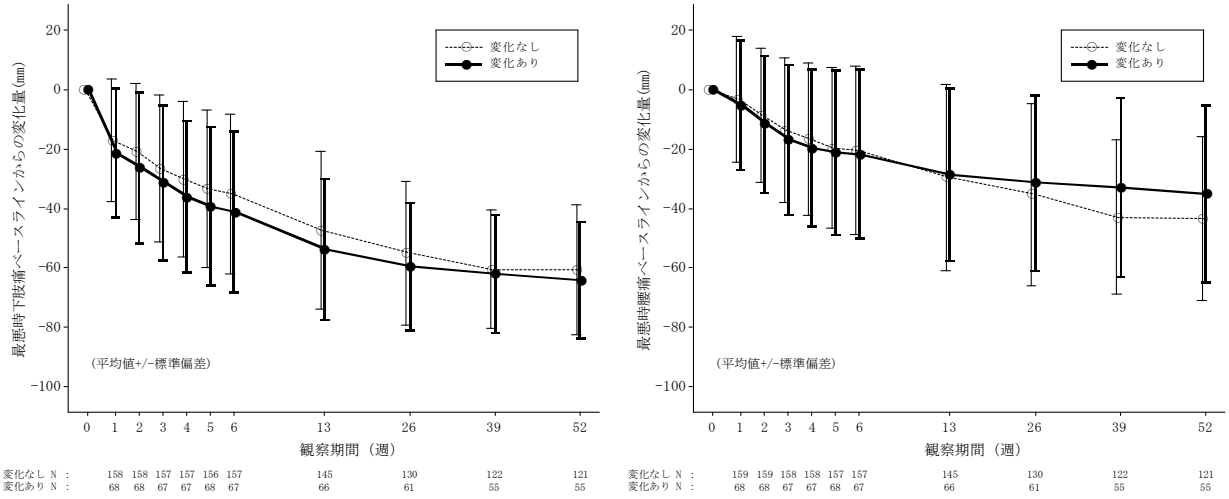


図 2.7.4.4.3.4-1. コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移

統合解析報告書 図 2_7.2-36、図 2_7.2-51 より改変
左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.4.3.4-3. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

	Modic の分類	N	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
			なし	あり	p 値 a)	なし	あり	p 値 a)
プラセボ群	変化なし	112	74 (66.1)	38 (33.9)	p=0.7839	70 (62.5)	42 (37.5)	p=0.7839
	変化あり	16	10 (62.5)	6 (37.5)		11 (68.8)	5 (31.3)	
コンドリアーゼ群 b)	変化なし	161	125 (77.6)	36 (22.4)	p=0.3710	104 (64.6)	57 (35.4)	p=0.2189
	変化あり	68	57 (83.8)	11 (16.2)		50 (73.5)	18 (26.5)	
			下肢痛の副作用			腰痛の副作用		
	Modic の分類	N	なし	あり	p 値 a)	なし	あり	p 値 a)
プラセボ群	変化なし	112	109 (97.3)	3 (2.7)	p=0.4178	106 (94.6)	6 (5.4)	p=1.0000
	変化あり	16	15 (93.8)	1 (6.3)		16 (100.0)	0 (0.0)	
コンドリアーゼ群 b)	変化なし	161	150 (93.2)	11 (6.8)	p=0.0365	122 (75.8)	39 (24.2)	p=0.3021
	変化あり	68	68 (100.0)	0 (0.0)		56 (82.4)	12 (17.6)	

統合解析報告書 表 2_5.3.5-2、表 2_5.3.5-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

2.7.4.4.3.5　椎間板の変性による輝度の変化

（1）　椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度

プラセボ対照試験における椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度を表 2.7.4.4.3.5-1 に、各投与群における椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度を表 2.7.4.4.3.5-2 に示した。

プラセボ対照試験において、投与後 13 週に椎間板の変性による輝度の変化のグレードが上昇した症例の割合は、プラセボ群 0.9%（1/112 例）、コンドリアーゼ群 43.6%（92/211 例）であった。投

与後 52 週までのいずれかの時点でグレードが上昇した症例の割合は、プラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で高く、プラセボ群 4.7%（6/127 例）、コンドリアーゼ群 48.0%（110/229 例）であった。

表 2.7.4.4.3.5-1. 椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度

	椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）	プラセボ対照試験（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
	上昇あり	1 (0.8)	95 (42.0)
投与後 13 週	N	112	211
	上昇あり	1 (0.9)	92 (43.6)
投与後 26 週	N	101	192
	上昇あり	4 (4.0)	84 (43.8)
投与後 39 週	N	95	179
	上昇あり	6 (6.3)	78 (43.6)
投与後 52 週	N	89	177
	上昇あり	6 (6.7)	78 (44.1)
いずれかの時点 [b]	N	127	229
	上昇あり	6 (4.7)	110 (48.0)

統合解析報告書 表 2_5.3.6-1 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

第 II/III 相試験において投与後 52 週までのいずれかの時点で変化のグレードが上昇した症例の割合を投与群別に見ると、プラセボ群 8.7%（4/46 例）、1.25 U 群 49.0%（24/49 例）、2.5 U 群 34.7%（17/49 例）、5 U 群 51.0%（25/49 例）であり、いずれのコンドリアーゼ群もプラセボ群に比べて割合が高かった。また、第 III 相試験では、プラセボ群 2.5%（2/81 例）、1.25 U 群 53.7%（44/82 例）であった。

表 2.7.4.4.3.5-2. 投与群別の椎間板の変性による輝度変化のグレードが上昇した症例の頻度

	椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）	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=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)
投与後 6 週	N	45	48	48	49	79	81
	上昇あり	0	20 (41.7)	14 (29.2)	22 (44.9)	1 (1.3)	39 (48.1)
投与後 13 週	N	42	44	47	44	70	76
	上昇あり	0	19 (43.2)	15 (31.9)	21 (47.7)	1 (1.4)	37 (48.7)
投与後 26 週	N	38	42	42	40	63	68
	上昇あり	2 (5.3)	20 (47.6)	14 (33.3)	18 (45.0)	2 (3.2)	32 (47.1)
投与後 39 週	N	36	40	40	38	59	61
	上昇あり	4 (11.1)	19 (47.5)	13 (32.5)	17 (44.7)	2 (3.4)	29 (47.5)
投与後 52 週	N	32	39	39	37	57	62
	上昇あり	4 (12.5)	18 (46.2)	13 (33.3)	17 (45.9)	2 (3.5)	30 (48.4)
いずれかの時点 [a]	N	46	49	49	49	81	82
	上昇あり	4 (8.7)	24 (49.0)	17 (34.7)	25 (51.0)	2 (2.5)	44 (53.7)

統合解析報告書 表 2_5.3.6-1 より引用
例数（%）
a）ベースラインは含まない

（2）　椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛との関連

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群を対象に、椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.4.4.3.5-1 に示した。また、椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用の発現頻度の関係を表 2.7.4.4.3.5-3 に示した。さらに、各試験における推移及び発現頻度の関係を図 2.7.4.7.10-9、図 2.7.4.7.10-10、表 2.7.4.7.10-9 及び表 2.7.4.7.10-10 に示した。

コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の推移では、「上昇あり」の集団で最悪時下肢痛及び最悪時腰痛が悪化することはなく、「上昇なし」の集団と「上昇あり」の集団における最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量は同程度であった。また、椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による下肢痛及び腰痛の有害事象の発現率については、「上昇あり」の集団で下肢痛及び腰痛の有害事象の発現率が高くなることはなく、関連性は認められなかった。

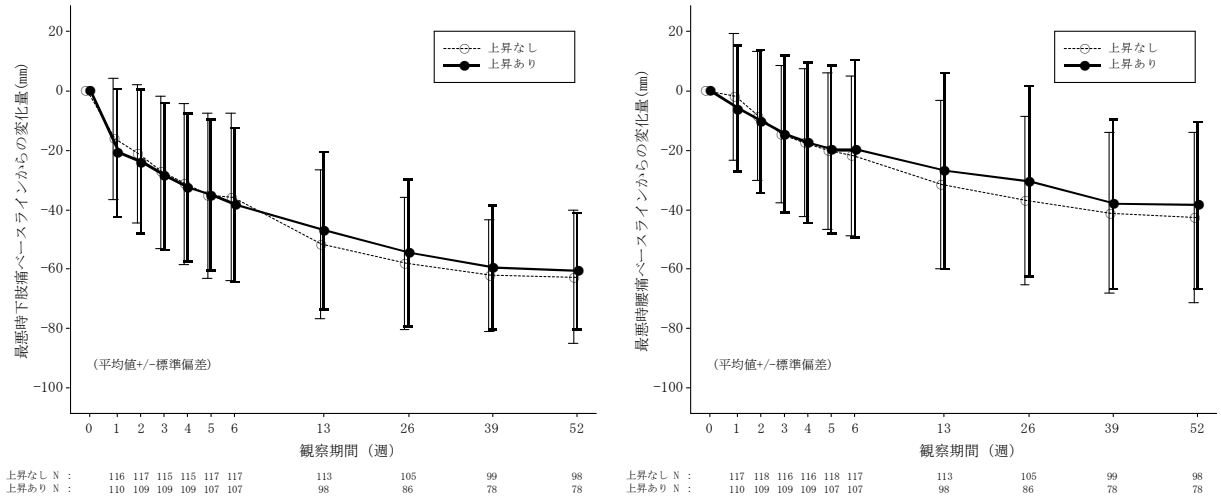


図 2.7.4.4.3.5-1. コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移

統合解析報告書 図 2_7.2-39、図 2_7.2-54 より改変
左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.4.3.5-3. 椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

	Pfirrmann の分類	N	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
			なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	上昇なし	122	80 (65.6)	42 (34.4)	p=1.0000	79 (64.8)	43 (35.2)	p=0.1913
	上昇あり	6	4 (66.7)	2 (33.3)		2 (33.3)	4 (66.7)	
コンドリアーゼ群 [b)]	上昇なし	119	93 (78.2)	26 (21.8)	p=0.6270	81 (68.1)	38 (31.9)	p=0.8880
	上昇あり	110	89 (80.9)	21 (19.1)		73 (66.4)	37 (33.6)	
			下肢痛の副作用			腰痛の副作用		
	Pfirrmann の分類	N	なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	上昇なし	122	118 (96.7)	4 (3.3)	p=1.0000	117 (95.9)	5 (4.1)	p=0.2547
	上昇あり	6	6 (100.0)	0 (0.0)		5 (83.3)	1 (16.7)	
コンドリアーゼ群 [b)]	上昇なし	119	111 (93.3)	8 (6.7)	p=0.2192	94 (79.0)	25 (21.0)	p=0.6378
	上昇あり	110	107 (97.3)	3 (2.7)		84 (76.4)	26 (23.6)	

統合解析報告書 表 2_5.3.6-2、表 2_5.3.6-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

プラセボ対照試験（6603/1021、6603/1031）におけるコンドリアーゼ群を対象に、年齢、性別、BMI、ヘルニア高位、ベースラインの椎間板高、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）及び職業と有害事象の発現率の関連を検討した。また、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。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

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及び副作用を表 2.7.4.5.1.1-1 及び表 2.7.4.5.1.1-2 に、年齢別の椎間板高の変化率を表 2.7.4.5.1.1-3 に示した。また、プラセボ対照試験における年齢別の有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.7.5-1 及び表 2.7.4.7.5-2 に、年齢別の椎間板及び椎間板周辺組織の安定性を付録 表 2.7.4.7.9-1 から表 2.7.4.7.9-5 に添付した。

コンドリアーゼ群における年齢別の有害事象及び副作用の発現率は、20～29 歳、30～49 歳及び 50 歳以上でそれぞれ 90.2%（37/41 例）、84.1%（122/145 例）、83.7%（36/43 例）及び 70.7%（29/41 例）、51.0%（74/145 例）、44.2%（19/43 例）であり、年齢が若い集団ほど発現率が高かった。特に背部痛及び脊椎 X 線異常で年齢による差が大きかった。注目すべき有害事象では、年齢が若い集団ほど腰痛、椎間板高低下、椎体の後方開大の有害事象発現率が高く、腰痛は 41.5%、32.4%、25.6%、椎間板高低下は 26.8%、13.8%、11.6%、椎体の後方開大は 19.5%、8.3%、0%であった。副作用では、腰痛及び椎間板高低下に年齢による差が認められ、腰痛は 29.3%、20.7%、20.9%、椎間板高低下は 26.8%、12.4%、9.3%であった。

表 2.7.4.5.1.1-1. コンドリアーゼ群における年齢別の有害事象の発現頻度

	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 a)		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの事象	28 (75.7)	58 (84.1)	13 (59.1)	37 (90.2)	122 (84.1)	36 (83.7)
コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象						
鼻咽頭炎	5 (13.5)	9 (13.0)	0	4 (9.8)	21 (14.5)	9 (20.9)
背部痛	16 (43.2)	23 (33.3)	3 (13.6)	17 (41.5)	47 (32.4)	11 (25.6)
四肢痛	13 (35.1)	19 (27.5)	3 (13.6)	6 (14.6)	30 (20.7)	5 (11.6)
注射部位疼痛	3 (8.1)	6 (8.7)	1 (4.5)	5 (12.2)	14 (9.7)	1 (2.3)
核磁気共鳴画像異常	1 (2.7)	12 (17.4)	3 (13.6)	6 (14.6)	47 (32.4)	9 (20.9)
脊椎X線異常	6 (16.2)	4 (5.8)	0	15 (36.6)	29 (20.0)	5 (11.6)
注目すべき有害事象						
下肢痛	15 (40.5)	22 (31.9)	7 (31.8)	6 (14.6)	33 (22.8)	6 (14.0)
腰痛	17 (45.9)	25 (36.2)	5 (22.7)	17 (41.5)	47 (32.4)	11 (25.6)
アレルギー様症状	1 (2.7)	0	0	1 (2.4)	3 (2.1)	4 (9.3)
椎間板高低下	0	1 (1.4)	0	11 (26.8)	20 (13.8)	5 (11.6)
椎体の後方開大	5 (13.5)	2 (2.9)	0	8 (19.5)	12 (8.3)	0
椎体のすべり	2 (5.4)	1 (1.4)	0	1 (2.4)	1 (0.7)	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	1 (2.7)	12 (17.4)	3 (13.6)	6 (14.6)	46 (31.7)	9 (20.9)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-1、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.1-2. コンドリアーゼ群における年齢別の副作用の発現頻度

	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 a)		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの事象	8 (21.6)	22 (31.9)	4 (18.2)	29 (70.7)	74 (51.0)	19 (44.2)
コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用						
背部痛	2 (5.4)	3 (4.3)	1 (4.5)	12 (29.3)	30 (20.7)	9 (20.9)
四肢痛	0	2 (2.9)	1 (4.5)	0	10 (6.9)	1 (2.3)
核磁気共鳴画像異常	0	8 (11.6)	2 (9.1)	6 (14.6)	42 (29.0)	7 (16.3)
脊椎X線異常	2 (5.4)	1 (1.4)	0	12 (29.3)	19 (13.1)	4 (9.3)
好中球数減少	2 (5.4)	5 (7.2)	0	1 (2.4)	5 (3.4)	0
注目すべき副作用						
下肢痛	0	3 (4.3)	1 (4.5)	0	10 (6.9)	1 (2.3)
腰痛	2 (5.4)	3 (4.3)	1 (4.5)	12 (29.3)	30 (20.7)	9 (20.9)
アレルギー様症状	0	0	0	1 (2.4)	2 (1.4)	3 (7.0)
椎間板高低下	0	0	0	11 (26.8)	18 (12.4)	4 (9.3)
椎体の後方開大	1 (2.7)	1 (1.4)	0	3 (7.3)	2 (1.4)	0
椎体のすべり	1 (2.7)	0	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	0	8 (11.6)	2 (9.1)	6 (14.6)	41 (28.3)	7 (16.3)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-2、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

更に、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関して、椎間板高の変化率を年齢別に評価すると、投与後 13 週における椎間板高の変化率の平均値は、年齢が若い集団ほど大きく、20～29 歳、30～49 歳及び 50 歳以上でそれぞれ－20.3%、－16.1%、－13.0%であった。なお、投与後 52 週の評価においても、同様の傾向が認められ、投与後 52 週における椎間板高の変化率の平均値は、それぞれ－20.6%、－17.7%、－15.4%であった。

表 2.7.4.5.1.1-3. 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）					
		プラセボ群			コンドリアーゼ群 a)		
		20～29 歳	30～49 歳	50 歳以上	20～29 歳	30～49 歳	50 歳以上
投与後 13 週	N	32	60	20	36	134	41
	平均値±標準偏差	-4.1 ± 5.6	-5.8 ± 5.6	-3.3 ± 5.0	-20.3 ± 8.9	-16.1 ± 9.1	-13.0 ± 8.8
	中央値	-3.4	-4.5	0.0	-23.0	-16.7	-13.6
	最小値～最大値	-25.0～4.0	-20.0～0.0	-17.6～0.0	-34.8～0.0	-37.5～4.0	-32.0～0.0
投与後 52 週	N	22	49	18	26	114	37
	平均値±標準偏差	-6.7 ± 5.8	-9.7 ± 8.1	-5.6 ± 3.8	-20.6 ± 9.0	-17.7 ± 10.1	-15.4 ± 9.4
	中央値	-4.9	-8.8	-6.4	-22.3	-16.7	-16.7
	最小値～最大値	-25.0～0.0	-29.4～0.0	-11.5～0.0	-35.7～-3.7	-53.3～0.0	-32.0～0.0

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

2.7.4.5.1.2　性別

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群における性別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.1.2-1 及び表 2.7.4.5.1.2-2 に示した。また、プラセボ対照試験における性別の有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.7.5-3 及び表 2.7.4.7.5-4 に添付した。

コンドリアーゼ群における性別の有害事象及び副作用の発現率は、男性及び女性でそれぞれ 81.4%（127/156 例）、93.2%（68/73 例）及び 51.9%（81/156 例）、56.2%（41/73 例）であり、有害事象及び副作用の発現率に、性別による差は認められなかった。注目すべき有害事象においても、発現率に性別による差は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.2-1. コンドリアーゼ群における性別の有害事象の発現頻度

	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 a)	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
いずれかの事象	57 (72.2)	42 (85.7)	127 (81.4)	68 (93.2)
コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象				
鼻咽頭炎	7 (8.9)	7 (14.3)	23 (14.7)	11 (15.1)
背部痛	28 (35.4)	14 (28.6)	51 (32.7)	24 (32.9)
四肢痛	17 (21.5)	18 (36.7)	25 (16.0)	16 (21.9)
注射部位疼痛	4 (5.1)	6 (12.2)	12 (7.7)	8 (11.0)
核磁気共鳴画像異常	7 (8.9)	9 (18.4)	41 (26.3)	21 (28.8)
脊椎X線異常	6 (7.6)	4 (8.2)	31 (19.9)	18 (24.7)
注目すべき有害事象				
下肢痛	22 (27.8)	22 (44.9)	28 (17.9)	17 (23.3)
腰痛	31 (39.2)	16 (32.7)	51 (32.7)	24 (32.9)
アレルギー様症状	0	1 (2.0)	5 (3.2)	3 (4.1)
椎間板高低下	0	1 (2.0)	23 (14.7)	13 (17.8)
椎体の後方開大	4 (5.1)	3 (6.1)	14 (9.0)	6 (8.2)
椎体のすべり	3 (3.8)	0	1 (0.6)	1 (1.4)
軟骨終板と隣接する椎体の変化	7 (8.9)	9 (18.4)	40 (25.6)	21 (28.8)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-3、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.2-2. コンドリアーゼ群における性別の副作用の発現頻度

	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 a)	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
いずれかの事象	15 (19.0)	19 (38.8)	81 (51.9)	41 (56.2)
コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用				
背部痛	3 (3.8)	3 (6.1)	34 (21.8)	17 (23.3)
四肢痛	2 (2.5)	1 (2.0)	5 (3.2)	6 (8.2)
核磁気共鳴画像異常	3 (3.8)	7 (14.3)	38 (24.4)	17 (23.3)
脊椎X線異常	2 (2.5)	1 (2.0)	20 (12.8)	15 (20.5)
好中球数減少	3 (3.8)	4 (8.2)	3 (1.9)	3 (4.1)
注目すべき副作用				
下肢痛	2 (2.5)	2 (4.1)	5 (3.2)	6 (8.2)
腰痛	3 (3.8)	3 (6.1)	34 (21.8)	17 (23.3)
アレルギー様症状	0	0	4 (2.6)	2 (2.7)
椎間板高低下	0	0	20 (12.8)	13 (17.8)
椎体の後方開大	1 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.9)	2 (2.7)
椎体のすべり	1 (1.3)	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	3 (3.8)	7 (14.3)	37 (23.7)	17 (23.3)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-4、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.5.1.3　BMI

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群における BMI 別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.1.3-1 及び表 2.7.4.5.1.3-2 に示した。また、プラセボ対照試験における BMI 別の有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.7.5-5 及び表 2.7.4.7.5-6 に添付した。

コンドリアーゼ群における BMI 別の有害事象及び副作用の発現率は、25.0 未満及び 25.0 以上でそれぞれ 85.3%（133/156 例）、84.9%（62/73 例）及び 56.4%（88/156 例）、46.6%（34/73 例）であり、有害事象及び副作用の発現率に、BMI による差は認められなかった。注目すべき有害事象においても、発現率に BMI による差は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.3-1. コンドリアーゼ群における BMI 別の有害事象の発現頻度

	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 a)	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
いずれかの事象	62 (72.9)	37 (86.0)	133 (85.3)	62 (84.9)
コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象				
鼻咽頭炎	12 (14.1)	2 (4.7)	21 (13.5)	13 (17.8)
背部痛	23 (27.1)	19 (44.2)	53 (34.0)	22 (30.1)
四肢痛	21 (24.7)	14 (32.6)	33 (21.2)	8 (11.0)
注射部位疼痛	7 (8.2)	3 (7.0)	14 (9.0)	6 (8.2)
核磁気共鳴画像異常	8 (9.4)	8 (18.6)	43 (27.6)	19 (26.0)
脊椎Ｘ線異常	4 (4.7)	6 (14.0)	34 (21.8)	15 (20.5)
注目すべき有害事象				
下肢痛	28 (32.9)	16 (37.2)	35 (22.4)	10 (13.7)
腰痛	26 (30.6)	21 (48.8)	53 (34.0)	22 (30.1)
アレルギー様症状	1 (1.2)	0	8 (5.1)	0
椎間板高低下	0	1 (2.3)	27 (17.3)	9 (12.3)
椎体の後方開大	3 (3.5)	4 (9.3)	12 (7.7)	8 (11.0)
椎体のすべり	1 (1.2)	2 (4.7)	1 (0.6)	1 (1.4)
軟骨終板と隣接する椎体の変化	8 (9.4)	8 (18.6)	43 (27.6)	18 (24.7)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-5、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.3-2. コンドリアーゼ群における BMI 別の副作用の発現頻度

	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 a)	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
いずれかの事象	22 (25.9)	12 (27.9)	88 (56.4)	34 (46.6)
コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用				
背部痛	3 (3.5)	3 (7.0)	38 (24.4)	13 (17.8)
四肢痛	3 (3.5)	0	9 (5.8)	2 (2.7)
核磁気共鳴画像異常	6 (7.1)	4 (9.3)	37 (23.7)	18 (24.7)
脊椎X線異常	1 (1.2)	2 (4.7)	27 (17.3)	8 (11.0)
好中球数減少	6 (7.1)	1 (2.3)	5 (3.2)	1 (1.4)
注目すべき副作用				
下肢痛	4 (4.7)	0	9 (5.8)	2 (2.7)
腰痛	3 (3.5)	3 (7.0)	38 (24.4)	13 (17.8)
アレルギー様症状	0	0	6 (3.8)	0
椎間板高低下	0	0	26 (16.7)	7 (9.6)
椎体の後方開大	1 (1.2)	1 (2.3)	3 (1.9)	2 (2.7)
椎体のすべり	0	1 (2.3)	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	6 (7.1)	4 (9.3)	37 (23.7)	17 (23.3)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-6、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.5.1.4　ヘルニア高位

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群におけるヘルニア高位別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.1.4-1 及び表 2.7.4.5.1.4-2 に示した。また、プラセボ対照試験におけるヘルニア高位別の有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.7.5-7 及び表 2.7.4.7.5-8 に添付した。

コンドリアーゼ群におけるヘルニア高位別の有害事象及び副作用の発現率は、L4/L5、L5/S1 及び L5/L6 でそれぞれ 82.8%（101/122 例）、87.3%（89/102 例）、100%（5/5 例）及び 55.7%（68/122 例）、50.0%（51/102 例）、60.0%（3/5 例）であった。5 例のみであった L5/L6 を除くと、脊椎 X 線異常が L4/L5 で L5/S1 に比べて多く認められた。注目すべき有害事象としては、L4/L5 で椎体の後方開大の有害事象発現率が高く、それぞれ 14.8%、2.0%、0%であった。副作用は L4/L5 のみに認められ、発現率は 4.1%であった。

表 2.7.4.5.1.4-1. コンドリアーゼ群におけるヘルニア高位別の有害事象の発現頻度

	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 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
いずれかの事象	46 (71.9)	49 (83.1)	4 (80.0)	101 (82.8)	89 (87.3)	5 (100.0)
コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象						
鼻咽頭炎	9 (14.1)	4 (6.8)	1 (20.0)	17 (13.9)	17 (16.7)	0
背部痛	24 (37.5)	16 (27.1)	2 (40.0)	40 (32.8)	34 (33.3)	1 (20.0)
四肢痛	20 (31.3)	14 (23.7)	1 (20.0)	17 (13.9)	22 (21.6)	2 (40.0)
注射部位疼痛	4 (6.3)	6 (10.2)	0	5 (4.1)	15 (14.7)	0
核磁気共鳴画像異常	4 (6.3)	10 (16.9)	2 (40.0)	30 (24.6)	30 (29.4)	2 (40.0)
脊椎X線異常	7 (10.9)	2 (3.4)	1 (20.0)	35 (28.7)	13 (12.7)	1 (20.0)
注目すべき有害事象						
下肢痛	23 (35.9)	19 (32.2)	2 (40.0)	20 (16.4)	23 (22.5)	2 (40.0)
腰痛	26 (40.6)	19 (32.2)	2 (40.0)	40 (32.8)	34 (33.3)	1 (20.0)
アレルギー様症状	0	1 (1.7)	0	4 (3.3)	4 (3.9)	0
椎間板高低下	0	1 (1.7)	0	24 (19.7)	11 (10.8)	1 (20.0)
椎体の後方開大	6 (9.4)	0	1 (20.0)	18 (14.8)	2 (2.0)	0
椎体のすべり	2 (3.1)	1 (1.7)	0	2 (1.6)	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	4 (6.3)	10 (16.9)	2 (40.0)	29 (23.8)	30 (29.4)	2 (40.0)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-7、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.4-2. コンドリアーゼ群におけるヘルニア高位別の副作用の発現頻度

	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 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
いずれかの事象	13 (20.3)	18 (30.5)	3 (60.0)	68 (55.7)	51 (50.0)	3 (60.0)
コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用						
背部痛	3 (4.7)	2 (3.4)	1 (20.0)	31 (25.4)	19 (18.6)	1 (20.0)
四肢痛	3 (4.7)	0	0	7 (5.7)	4 (3.9)	0
核磁気共鳴画像異常	2 (3.1)	6 (10.2)	2 (40.0)	29 (23.8)	24 (23.5)	2 (40.0)
脊椎X線異常	2 (3.1)	0	1 (20.0)	25 (20.5)	9 (8.8)	1 (20.0)
好中球数減少	1 (1.6)	5 (8.5)	1 (20.0)	3 (2.5)	3 (2.9)	0
注目すべき副作用						
下肢痛	3 (4.7)	0	1 (20.0)	7 (5.7)	4 (3.9)	0
腰痛	3 (4.7)	2 (3.4)	1 (20.0)	31 (25.4)	19 (18.6)	1 (20.0)
アレルギー様症状	0	0	0	3 (2.5)	3 (2.9)	0
椎間板高低下	0	0	0	23 (18.9)	9 (8.8)	1 (20.0)
椎体の後方開大	1 (1.6)	0	1 (20.0)	5 (4.1)	0	0
椎体のすべり	1 (1.6)	0	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	2 (3.1)	6 (10.2)	2 (40.0)	28 (23.0)	24 (23.5)	2 (40.0)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-8、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.5.1.5　軟骨終板と隣接する椎体の変化及び椎間板の変性

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）、椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.1.5-1 から表 2.7.4.5.1.5-4 に示した。また、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（Modic の分類）、椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別の有害事象及び副作用を付録 表 2.7.4.7.5-9 から表 2.7.4.7.5-12 に添付した。

軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）及び椎間板の変性（Pfirrmann の分類）のベースライン値別に有害事象及び副作用の発現率を比較した。ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別では、有害事象及び副作用の発現率に差は認められず、注目すべき有害事象においても、発現率に差は認められなかった。ベースラインの椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別では、Grade 0 の全例（4 例）に有害事象及び副作用が発現し、腰痛及び椎間板高低下の副作用がいずれも 3 例（75.0%）に認められたが、症例数が少ないため臨床的判断はできなかった。

表 2.7.4.5.1.5-1. コンドリアーゼ群におけるベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の有害事象の発現頻度

	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 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
いずれかの事象	75 (76.5)	24 (80.0)	148 (85.5)	47 (83.9)
コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象				
鼻咽頭炎	12 (12.2)	2 (6.7)	23 (13.3)	11 (19.6)
背部痛	35 (35.7)	7 (23.3)	56 (32.4)	19 (33.9)
四肢痛	27 (27.6)	8 (26.7)	31 (17.9)	10 (17.9)
注射部位疼痛	5 (5.1)	5 (16.7)	14 (8.1)	6 (10.7)
核磁気共鳴画像異常	10 (10.2)	6 (20.0)	50 (28.9)	12 (21.4)
脊椎X線異常	9 (9.2)	1 (3.3)	36 (20.8)	13 (23.2)
注目すべき有害事象				
下肢痛	33 (33.7)	11 (36.7)	34 (19.7)	11 (19.6)
腰痛	37 (37.8)	10 (33.3)	56 (32.4)	19 (33.9)
アレルギー様症状	1 (1.0)	0	6 (3.5)	2 (3.6)
椎間板高低下	1 (1.0)	0	27 (15.6)	9 (16.1)
椎体の後方開大	6 (6.1)	1 (3.3)	14 (8.1)	6 (10.7)
椎体のすべり	3 (3.1)	0	2 (1.2)	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	10 (10.2)	6 (20.0)	50 (28.9)	11 (19.6)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-13、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.5-2. コンドリアーゼ群におけるベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の副作用の発現頻度

	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 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
いずれかの事象	26 (26.5)	8 (26.7)	93 (53.8)	29 (51.8)
コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用				
背部痛	5 (5.1)	1 (3.3)	37 (21.4)	14 (25.0)
四肢痛	2 (2.0)	1 (3.3)	6 (3.5)	5 (8.9)
核磁気共鳴画像異常	8 (8.2)	2 (6.7)	45 (26.0)	10 (17.9)
脊椎X線異常	3 (3.1)	0	26 (15.0)	9 (16.1)
好中球数減少	6 (6.1)	1 (3.3)	4 (2.3)	2 (3.6)
注目すべき副作用				
下肢痛	3 (3.1)	1 (3.3)	6 (3.5)	5 (8.9)
腰痛	5 (5.1)	1 (3.3)	37 (21.4)	14 (25.0)
アレルギー様症状	0	0	5 (2.9)	1 (1.8)
椎間板高低下	0	0	26 (15.0)	7 (12.5)
椎体の後方開大	2 (2.0)	0	2 (1.2)	3 (5.4)
椎体のすべり	1 (1.0)	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	8 (8.2)	2 (6.7)	45 (26.0)	9 (16.1)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-14、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.5-3. コンドリアーゼ群におけるベースラインの椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別の有害事象の発現頻度

	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 a)			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
いずれかの事象	1 (100.0)	4 (50.0)	62 (80.5)	32 (76.2)	4 (100.0)	16 (88.9)	123 (82.6)	52 (89.7)
コンドリアーゼ群で 5%以上に認められた有害事象								
鼻咽頭炎	0	2 (25.0)	9 (11.7)	3 (7.1)	1 (25.0)	3 (16.7)	15 (10.1)	15 (25.9)
背部痛	1 (100.0)	2 (25.0)	26 (33.8)	13 (31.0)	3 (75.0)	6 (33.3)	46 (30.9)	20 (34.5)
四肢痛	1 (100.0)	3 (37.5)	22 (28.6)	9 (21.4)	1 (25.0)	4 (22.2)	24 (16.1)	12 (20.7)
注射部位疼痛	0	0	4 (5.2)	6 (14.3)	0	1 (5.6)	11 (7.4)	8 (13.8)
核磁気共鳴画像異常	0	0	8 (10.4)	8 (19.0)	1 (25.0)	3 (16.7)	37 (24.8)	21 (36.2)
脊椎X線異常	0	1 (12.5)	8 (10.4)	1 (2.4)	4 (100.0)	3 (16.7)	26 (17.4)	16 (27.6)
注目すべき有害事象								
下肢痛	1 (100.0)	3 (37.5)	28 (36.4)	12 (28.6)	1 (25.0)	4 (22.2)	26 (17.4)	14 (24.1)
腰痛	1 (100.0)	2 (25.0)	29 (37.7)	15 (35.7)	3 (75.0)	6 (33.3)	46 (30.9)	20 (34.5)
アレルギー様症状	0	1 (12.5)	0	0	0	0	6 (4.0)	2 (3.4)
椎間板高低下	0	0	0	1 (2.4)	4 (100.0)	3 (16.7)	17 (11.4)	12 (20.7)
椎体の後方開大	0	1 (12.5)	6 (7.8)	0	0	1 (5.6)	12 (8.1)	7 (12.1)
椎体のすべり	0	0	3 (3.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
軟骨終板と隣接する椎体の変化	0	0	8 (10.4)	8 (19.0)	1 (25.0)	3 (16.7)	37 (24.8)	20 (34.5)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-15、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.1.5-4. コンドリアーゼ群におけるベースラインの椎間板の変性（Pfirrmann の分類）別の副作用の発現頻度

	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 a)			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
いずれかの事象	1 (100.0)	1 (12.5)	21 (27.3)	11 (26.2)	4 (100.0)	11 (61.1)	71 (47.7)	36 (62.1)
コンドリアーゼ群で 2%以上に認められた副作用								
背部痛	0	1 (12.5)	2 (2.6)	3 (7.1)	2 (50.0)	6 (33.3)	27 (18.1)	16 (27.6)
四肢痛	0	0	3 (3.9)	0	1 (25.0)	0	6 (4.0)	4 (6.9)
核磁気共鳴画像異常	0	0	5 (6.5)	5 (11.9)	1 (25.0)	3 (16.7)	31 (20.8)	20 (34.5)
脊椎X線異常	0	0	3 (3.9)	0	4 (100.0)	3 (16.7)	15 (10.1)	13 (22.4)
好中球数減少	0	0	4 (5.2)	3 (7.1)	0	0	5 (3.4)	1 (1.7)
注目すべき副作用								
下肢痛	0	0	4 (5.2)	0	1 (25.0)	0	6 (4.0)	4 (6.9)
腰痛	0	1 (12.5)	2 (2.6)	3 (7.1)	2 (50.0)	6 (33.3)	27 (18.1)	16 (27.6)
アレルギー様症状	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	2 (3.4)
椎間板高低下	0	0	0	0	4 (100.0)	3 (16.7)	15 (10.1)	11 (19.0)
椎体の後方開大	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.3)	3 (5.2)
椎体のすべり	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	0	0	5 (6.5)	5 (11.9)	1 (25.0)	3 (16.7)	31 (20.8)	19 (32.8)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-16、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　職業

プラセボ対照試験のコンドリアーゼ群における職業別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.2.1-1 及び表 2.7.4.5.2.1-2 に示した。また、プラセボ対照試験における職業別の有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.7.5-13 から表 2.7.4.7.5-14 に添付した。

コンドリアーゼ群における職業別の有害事象及び副作用の発現率は、重労働及び軽労働でそれぞれ 80.8%（118/146 例）、92.8%（77/83 例）及び 52.1%（76/146 例）、55.4%（46/83 例）であり、有害事象及び副作用の発現率に差は認められなかった。注目すべき有害事象においても、発現率に職業による差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2.1-1. コンドリアーゼ群における職業別の有害事象の発現頻度

	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 a)	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
いずれかの事象	59 (75.6)	40 (80.0)	118 (80.8)	77 (92.8)
コンドリアーゼ群で5%以上に認められた有害事象				
鼻咽頭炎	9 (11.5)	5 (10.0)	18 (12.3)	16 (19.3)
背部痛	22 (28.2)	20 (40.0)	47 (32.2)	28 (33.7)
四肢痛	19 (24.4)	16 (32.0)	22 (15.1)	19 (22.9)
注射部位疼痛	7 (9.0)	3 (6.0)	10 (6.8)	10 (12.0)
核磁気共鳴画像異常	10 (12.8)	6 (12.0)	41 (28.1)	21 (25.3)
脊椎X線異常	7 (9.0)	3 (6.0)	30 (20.5)	19 (22.9)
注目すべき有害事象				
下肢痛	23 (29.5)	21 (42.0)	25 (17.1)	20 (24.1)
腰痛	25 (32.1)	22 (44.0)	47 (32.2)	28 (33.7)
アレルギー様症状	0	1 (2.0)	6 (4.1)	2 (2.4)
椎間板高低下	0	1 (2.0)	20 (13.7)	16 (19.3)
椎体の後方開大	5 (6.4)	2 (4.0)	15 (10.3)	5 (6.0)
椎体のすべり	3 (3.8)	0	1 (0.7)	1 (1.2)
軟骨終板と隣接する椎体の変化	10 (12.8)	6 (12.0)	40 (27.4)	21 (25.3)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-9、表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.5.2.1-2. コンドリアーゼ群における職業別の副作用の発現頻度

	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 a)	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
いずれかの事象	18 (23.1)	16 (32.0)	76 (52.1)	46 (55.4)
コンドリアーゼ群で2%以上に認められた副作用				
背部痛	2 (2.6)	4 (8.0)	31 (21.2)	20 (24.1)
四肢痛	1 (1.3)	2 (4.0)	6 (4.1)	5 (6.0)
核磁気共鳴画像異常	6 (7.7)	4 (8.0)	36 (24.7)	19 (22.9)
脊椎X線異常	2 (2.6)	1 (2.0)	18 (12.3)	17 (20.5)
好中球数減少	3 (3.8)	4 (8.0)	4 (2.7)	2 (2.4)
注目すべき副作用				
下肢痛	1 (1.3)	3 (6.0)	6 (4.1)	5 (6.0)
腰痛	2 (2.6)	4 (8.0)	31 (21.2)	20 (24.1)
アレルギー様症状	0	0	4 (2.7)	2 (2.4)
椎間板高低下	0	0	17 (11.6)	16 (19.3)
椎体の後方開大	1 (1.3)	1 (2.0)	3 (2.1)	2 (2.4)
椎体のすべり	1 (1.3)	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	6 (7.7)	4 (8.0)	35 (24.0)	19 (22.9)

統合解析報告書 表 2_5.1.3-10、表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

MedDRA/J Ver.16.1

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験では、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、臨床で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、授乳婦などへの投与の項に、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は望ましくない。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤投与の際にはX線照射を伴う。]」と記載した。

2.7.4.5.5 過量投与

第 I/II 相試験（SKK6603J01）、第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）のいずれの臨床試験においても 1.0 mL を椎間板内に単回投与した。ヒト椎間板に投与可能な液量は、1～2 mL であることが推定されており、第 III 相試験の 1 例は治験薬投与前に椎間板穿刺の確認のため生理食塩液を微量投与していたが、問題となる事象は認められなかった。また、臨床試験における最高投与量は、第 I/II 相試験での 10 U であり、10 U 群において 6 例中 2 例に脊椎X線異常（椎体の後方開大）が認められ、脊椎安定性の観点から忍容性に問題があると考えられた。5 U が投与された第 II/III 相試験において問題となる事象は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤は X 線透視下での椎間板内投与であり、医師が投与することから、薬物乱用の可能性は低いと考え、薬物乱用に関する安全性は検討していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する安全性は検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する安全性を検討する特別な試験は実施していないが、コンドリアーゼの薬理作用に基づくと、上記のような行動に対する悪影響は生じないものと予測される。

臨床試験で認められた精神障害、神経系障害、眼障害、耳および迷路障害の有害事象及び副作用を表 2.7.4.5.8-1 に示した。いずれの有害事象も発現率は低く、すべて軽度又は中等度であり、コンドリアーゼ群とプラセボ群の発現率に差は認められなかった。

表 2.7.4.5.8-1. 精神障害、神経系障害、眼障害、耳及び迷路障害の有害事象及び副作用の発現頻度

	有害事象			副作用		
	第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		第 I/II 相試験（SKK6603J01）	プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）	
MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)	コンドリアーゼ群 a) (N=18)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 b) (N=229)
精神障害	1 (5.6)	0	3 (1.3)	0	0	0
不眠症	1 (5.6)	0	1 (0.4)	0	0	0
パニック障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不安障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	6 (33.3)	20 (15.6)	12 (5.2)	0	2 (1.6)	5 (2.2)
感覚鈍麻	1 (5.6)	7 (5.5)	6 (2.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
頭痛	3 (16.7)	5 (3.9)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
頚腕症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0
浮動性めまい	2 (11.1)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
感覚障害	1 (5.6)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
腰髄神経根障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
痙攣	0	1 (0.8)	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (0.8)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	2 (1.6)	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (0.8)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
傾眠	0	1 (0.8)	0	0	0	0
振戦	0	1 (0.8)	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (0.8)	0	0	0	0
迷走神経障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2、表 2_5.1.1-3 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

2.7.4.6　市販後データ

本剤は、市販されていないため本項は該当しない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7.1-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.1-2. 人口統計学及び疾患関連の特性：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.1-3. 人口統計学及び疾患関連の特性：第 III 相試験

表 2.7.4.7.1-4. 人口統計学及び疾患関連の特性：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.2-1. すべての有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.2-2. 重症度別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.2-3. 重症度別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.2-4. 重症度別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.2-5. 重症度別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.2-6. 発現時期別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.2-7. 発現時期別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.2-8. 発現時期別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.2-9. 発現時期別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.2-10. 転帰別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.2-11. 転帰別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.2-12. 転帰別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.2-13. 転帰別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.2-14. 回復時期別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.2-15. 回復時期別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.2-16. 回復時期別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.2-17. 回復時期別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.3-1. すべての副作用の発現頻度

表 2.7.4.7.3-2. 重症度別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.3-3. 重症度別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.3-4. 重症度別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.3-5. 重症度別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.3-6. 発現時期別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.3-7. 発現時期別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.3-8. 発現時期別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.3-9. 発現時期別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.3-10. 転帰別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.3-11. 転帰別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.3-12. 転帰別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.3-13. 転帰別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.3-14. 回復時期別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

表 2.7.4.7.3-15. 回復時期別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

表 2.7.4.7.3-16. 回復時期別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

表 2.7.4.7.3-17. 回復時期別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.4-1. 注目すべき有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.4-2. 注目すべき副作用の発現頻度

表 2.7.4.7.4-3. 投与手技に伴う有害事象の一覧

表 2.7.4.7.5-1. 年齢別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-2. 年齢別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-3. 性別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-4. 性別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-5. BMI 別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-6. BMI 別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-7. ヘルニア高位別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-8. ヘルニア高位別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-9. ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-10. ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-11. ベースラインの椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-12. ベースラインの椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-13. 職業別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.5-14. 職業別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.6-1. 臨床検査の異常値の頻度

表 2.7.4.7.7-1. 体温、血圧、脈拍数の異常値の頻度

表 2.7.4.7.8-1. 抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度

表 2.7.4.7.9-1. 年齢別の椎間板高の変化率：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.9-2. 年齢別の椎体の後方開大角度：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.9-3. 年齢別の椎体のすべり：プラセボ対照試験

表 2.7.4.7.9-4. 年齢別の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

表 2.7.4.7.9-5. 年齢別の椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）：プラセボ対照試験

図 2.7.4.7.10-1. コンドリアーゼ群における椎間板高 30%以上低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

図 2.7.4.7.10-2. コンドリアーゼ群における椎間板高 30%以上低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

表 2.7.4.7.10-1. 椎間板高 30%以上低下の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.10-2. 椎間板高 30%以上低下の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

図 2.7.4.7.10-3. コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

図 2.7.4.7.10-4. コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5° 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

表 2.7.4.7.10-3. 椎体の後方開大角度 5° 以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.10-4. 椎体の後方開大角度 5° 以上の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

図 2.7.4.7.10-5. コンドリアーゼ群における椎体のすべり 3 mm 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

図 2.7.4.7.10-6. コンドリアーゼ群における椎体のすべり 3 mm 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

表 2.7.4.7.10-5. 椎体のすべり 3 mm 以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.10-6. 椎体のすべり 3 mm 以上の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

図 2.7.4.7.10-7. コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

図 2.7.4.7.10-8. コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

表 2.7.4.7.10-7. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.10-8. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

図 2.7.4.7.10-9. コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

図 2.7.4.7.10-10. コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

表 2.7.4.7.10-9. 椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

表 2.7.4.7.10-10. 椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

2.7.4.7.1 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

表 2.7.4.7.1-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：第 I/II 相試験

		0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	全体 [a)] (N=18)
年齢（歳）	平均±標準偏差	35.2 ± 9.9	26.5 ± 6.6	30.8 ± 6.5	30.8 ± 8.2
	中央値	32.5	24.0	31.5	32.0
	最小値～最大値	21～48	20～37	22～41	20～48
	20～29 歳	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	7 (38.9)
	30～49 歳	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	11 (61.1)
	50 歳以上	0	0	0	0
性別	男性	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (72.2)
	女性	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (27.8)
人種	アジア人	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
身長（cm）	平均±標準偏差	167.00 ± 7.85	170.83 ± 6.88	168.17 ± 5.19	168.67 ± 6.53
	中央値	168.00	168.00	169.00	168.50
	最小値～最大値	153.0～174.0	165.0～180.0	160.0～175.0	153.0～180.0
体重（kg）	平均±標準偏差	61.35 ± 14.49	67.63 ± 10.43	64.17 ± 9.05	64.38 ± 11.17
	中央値	60.15	65.00	65.75	65.15
	最小値～最大値	42.0～81.8	55.4～81.9	47.0～72.0	42.0～81.9
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	21.80 ± 3.90	23.22 ± 3.65	22.62 ± 2.50	22.55 ± 3.25
	中央値	20.33	23.88	23.17	22.89
	最小値～最大値	17.9～27.0	18.7～28.0	18.4～25.2	17.9～28.0
	25.0 未満	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (72.2)
	25.0 以上	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (27.8)
ヘルニア高位	L4/L5	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	9 (50.0)
	L5/S1	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	9 (50.0)
	L5/L6	0	0	0	0
職業	重労働	1 (16.7)	6 (100)	3 (50.0)	10 (55.6)
	軽労働	5 (83.3)	0	3 (50.0)	8 (44.4)

		0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	全体 a) (N=18)
喫煙歴	喫煙せず	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	12 (66.7)
	過去に喫煙していた	—	—	—	—
	現在喫煙している	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (33.3)
下肢痛持続期間 （日）	平均±標準偏差	226.3 ± 169.7	255.5 ± 216.8	280.0 ± 255.2	253.9 ± 204.8
	中央値	171.5	199.5	185.5	178.5
	最小値～最大値	63～553	112～686	70～728	63～728
	180 日未満	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (50.0)
	180 日以上	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (50.0)
合併症の有無	あり	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (33.3)
	なし	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	12 (66.7)
既往歴の有無	あり	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	12 (66.7)
	なし	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (33.3)
腰痛の有無	あり	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
	なし	0	0	0	0
ベースラインの 椎間板高	平均±標準偏差	0.334 ± 0.060	0.338 ± 0.065	0.316 ± 0.104	0.330 ± 0.075
	中央値	0.319	0.319	0.320	0.319
	最小値～最大値	0.26～0.42	0.28～0.45	0.18～0.48	0.18～0.48

統合解析報告書 表 2_3.2-2 より引用
例数（%）、—：該当せず
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.1-2. 人口統計学及び疾患関連の特性：第 II/III 相試験

		プラセボ群	コンドリアーゼ群				全体 [a)]
			1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [b)]	
		(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=194)
年齢（歳）	平均±標準偏差	34.0 ± 10.2	41.9 ± 10.9	37.9 ± 11.4	36.2 ± 9.8	38.7 ± 10.9	37.5 ± 10.9
	中央値	33.0	40.0	36.0	33.0	36.0	35.5
	最小値～最大値	20～59	27～66	20～68	20～66	20～68	20～68
	20～29 歳	16 (34.0)	3 (6.1)	11 (22.4)	13 (26.5)	27 (18.4)	43 (22.2)
	30～49 歳	25 (53.2)	33 (67.3)	31 (63.3)	29 (59.2)	93 (63.3)	118 (60.8)
	50 歳以上	6 (12.8)	13 (26.5)	7 (14.3)	7 (14.3)	27 (18.4)	33 (17.0)
性別	男性	31 (66.0)	38 (77.6)	33 (67.3)	34 (69.4)	105 (71.4)	136 (70.1)
	女性	16 (34.0)	11 (22.4)	16 (32.7)	15 (30.6)	42 (28.6)	58 (29.9)
人種	アジア人	47 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	147 (100)	194 (100)
身長（cm）	平均±標準偏差	167.14 ± 10.16	168.15 ± 8.40	165.72 ± 9.31	167.65 ± 8.47	167.17 ± 8.74	167.17 ± 9.08
	中央値	169.50	169.90	167.50	167.00	168.00	168.30
	最小値～最大値	143.0～183.2	149.2～185.5	139.0～186.2	153.2～185.0	139.0～186.2	139.0～186.2
体重（kg）	平均±標準偏差	67.07 ± 12.93	68.05 ± 13.64	63.36 ± 11.12	67.07 ± 15.59	66.16 ± 13.63	66.38 ± 13.44
	中央値	69.50	68.00	61.00	65.80	65.00	65.75
	最小値～最大値	43.0～95.0	46.0～96.0	41.0～89.9	38.0～109.0	38.0～109.0	38.0～109.0
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	23.81 ± 2.86	23.95 ± 3.87	23.04 ± 3.44	23.62 ± 3.87	23.54 ± 3.73	23.60 ± 3.53
	中央値	23.80	22.94	22.56	22.99	22.94	23.08
	最小値～最大値	18.4～31.2	17.6～34.5	16.9～32.4	15.2～32.2	15.2～34.5	15.2～34.5
	25.0 未満	30 (63.8)	32 (65.3)	36 (73.5)	34 (69.4)	102 (69.4)	132 (68.0)
	25.0 以上	17 (36.2)	17 (34.7)	13 (26.5)	15 (30.6)	45 (30.6)	62 (32.0)
ヘルニア高位	L4/L5	27 (57.4)	27 (55.1)	23 (46.9)	27 (55.1)	77 (52.4)	104 (53.6)
	L5/S1	19 (40.4)	22 (44.9)	24 (49.0)	20 (40.8)	66 (44.9)	85 (43.8)
	L5/L6	1 (2.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	4 (2.7)	5 (2.6)
職業	重労働	25 (53.2)	27 (55.1)	32 (65.3)	37 (75.5)	96 (65.3)	121 (62.4)
	軽労働	22 (46.8)	22 (44.9)	17 (34.7)	12 (24.5)	51 (34.7)	73 (37.6)
喫煙歴	喫煙せず	27 (57.4)	15 (30.6)	19 (38.8)	23 (46.9)	57 (38.8)	84 (43.3)
	過去に喫煙していた	3 (6.4)	12 (24.5)	4 (8.2)	7 (14.3)	23 (15.6)	26 (13.4)
	現在喫煙している	17 (36.2)	22 (44.9)	26 (53.1)	19 (38.8)	67 (45.6)	84 (43.3)

		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)	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)	コンドリアーゼ群 合計 b) (N=147)	全体 a) (N=194)
下肢痛持続期間（日）	平均±標準偏差	301.3 ± 551.7	213.1 ± 221.9	253.1 ± 298.9	338.6 ± 1080.4	268.3 ± 657.3	276.3 ± 632.1
	中央値	144.0	138.0	147.0	109.0	136.0	137.5
	最小値～最大値	43～3654	49～1218	43～1535	43～7470	43～7470	43～7470
	180 日未満	29 (61.7)	32 (65.3)	27 (55.1)	39 (79.6)	98 (66.7)	127 (65.5)
	180 日以上	18 (38.3)	17 (34.7)	22 (44.9)	10 (20.4)	49 (33.3)	67 (34.5)
合併症の有無	あり	28 (59.6)	28 (57.1)	27 (55.1)	31 (63.3)	86 (58.5)	114 (58.8)
	なし	19 (40.4)	21 (42.9)	22 (44.9)	18 (36.7)	61 (41.5)	80 (41.2)
既往歴の有無	あり	9 (19.1)	13 (26.5)	9 (18.4)	13 (26.5)	35 (23.8)	44 (22.7)
	なし	38 (80.9)	36 (73.5)	40 (81.6)	36 (73.5)	112 (76.2)	150 (77.3)
腰痛の有無	あり	42 (89.4)	42 (85.7)	39 (79.6)	42 (85.7)	123 (83.7)	165 (85.1)
	なし	5 (10.6)	7 (14.3)	10 (20.4)	7 (14.3)	24 (16.3)	29 (14.9)
ベースラインの椎間板高	平均±標準偏差	0.259 ± 0.042	0.259 ± 0.060	0.262 ± 0.050	0.260 ± 0.056	0.260 ± 0.055	0.260 ± 0.052
	中央値	0.260	0.250	0.260	0.260	0.260	0.260
	最小値～最大値	0.16～0.34	0.11～0.40	0.16～0.36	0.15～0.40	0.11～0.40	0.11～0.40
ベースラインの椎体の後方開大角度（°）	平均±標準偏差	3.252 ± 5.354	4.122 ± 5.693	4.010 ± 4.955	1.913 ± 6.011	3.349 ± 5.625	3.325 ± 5.547
	中央値	4.040	4.450	4.350	2.240	3.560	3.805
	最小値～最大値	-7.04～13.54	-9.55～14.17	-7.87～11.20	-12.68～ 11.66	-12.68～ 14.17	-12.68～ 14.17
ベースラインの椎体のすべり（mm）	平均±標準偏差	0.743 ± 0.644	0.858 ± 0.670	0.863 ± 0.677	1.082 ± 0.849	0.934 ± 0.739	0.888 ± 0.720
	中央値	0.440	0.630	0.690	0.870	0.690	0.655
	最小値～最大値	0.02～2.19	0.07～2.81	0.04～2.92	0.09～4.01	0.04～4.01	0.02～4.01
ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）	Type 0	39 (83.0)	38 (77.6)	41 (83.7)	39 (79.6)	118 (80.3)	157 (80.9)
	Type 1～3	8 (17.0)	11 (22.4)	8 (16.3)	10 (20.4)	29 (19.7)	37 (19.1)
ベースラインの椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann の分類）	Grade 0	0	0	0	3 (6.1)	3 (2.0)	3 (1.5)
	Grade I	4 (8.5)	3 (6.1)	4 (8.2)	7 (14.3)	14 (9.5)	18 (9.3)
	Grade II	34 (72.3)	38 (77.6)	34 (69.4)	30 (61.2)	102 (69.4)	136 (70.1)
	Grade III	9 (19.1)	8 (16.3)	11 (22.4)	9 (18.4)	28 (19.0)	37 (19.1)

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

表 2.7.4.7.1-3. 人口統計学及び疾患関連の特性：第 III 相試験

		プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)	全体 [a)] (N=163)
年齢 （歳）	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	39.2 ± 12.4 38.0 20～69	39.5 ± 11.1 37.5 20～64	39.3 ± 11.8 38.0 20～69
	20～29 歳 30～49 歳 50 歳以上	21 (25.9) 44 (54.3) 16 (19.8)	14 (17.1) 52 (63.4) 16 (19.5)	35 (21.5) 96 (58.9) 32 (19.6)
性別	男性 女性	48 (59.3) 33 (40.7)	51 (62.2) 31 (37.8)	99 (60.7) 64 (39.3)
人種	アジア人	81 (100)	82 (100)	163 (100)
身長 （cm）	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	167.36 ± 9.98 168.00 144.0～191.0	166.96 ± 8.65 168.50 147.9～182.8	167.16 ± 9.31 168.00 144.0～191.0
体重 （kg）	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	66.63 ± 13.81 64.90 37.1～108.0	66.53 ± 12.76 65.00 44.4～104.0	66.58 ± 13.25 65.00 37.1～108.0
BMI （kg/m^2）	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	23.70 ± 4.05 22.90 15.9～34.4	23.78 ± 3.75 23.08 16.9～33.8	23.74 ± 3.89 22.93 15.9～34.4
	25.0 未満 25.0 以上	55 (67.9) 26 (32.1)	54 (65.9) 28 (34.1)	109 (66.9) 54 (33.1)
ヘルニア高位	L4/L5 L5/S1 L5/L6	37 (45.7) 40 (49.4) 4 (4.9)	45 (54.9) 36 (43.9) 1 (1.2)	82 (50.3) 76 (46.6) 5 (3.1)
職業	重労働 軽労働	53 (65.4) 28 (34.6)	50 (61.0) 32 (39.0)	103 (63.2) 60 (36.8)
喫煙歴	喫煙せず 過去に喫煙していた 現在喫煙している	35 (43.2) 16 (19.8) 30 (37.0)	39 (47.6) 26 (31.7) 17 (20.7)	74 (45.4) 42 (25.8) 47 (28.8)
下肢痛持続期間 （日）	平均±標準偏差 中央値 最小値～最大値	259.2 ± 479.0 127.0 45～3387	260.5 ± 472.1 142.0 43～3754	259.9 ± 474.1 136.0 43～3754
	180 日未満 180 日以上	51 (63.0) 30 (37.0)	50 (61.0) 32 (39.0)	101 (62.0) 62 (38.0)

		プラセボ群 (N=81)	1.25 U 群 (N=82)	全体 a) (N=163)
合併症の有無	あり	51 (63.0)	56 (68.3)	107 (65.6)
	なし	30 (37.0)	26 (31.7)	56 (34.4)
既往歴の有無	あり	21 (25.9)	12 (14.6)	33 (20.2)
	なし	60 (74.1)	70 (85.4)	130 (79.8)
腰痛の有無	あり	68 (84.0)	74 (90.2)	142 (87.1)
	なし	13 (16.0)	8 (9.8)	21 (12.9)
ベースラインの 椎間板高	平均±標準偏差	0.271 ± 0.058	0.257 ± 0.053	0.264 ± 0.056
	中央値	0.270	0.250	0.270
	最小値～最大値	0.10～0.41	0.13～0.46	0.10～0.46
ベースラインの 椎体の後方開大角度 (°)	平均±標準偏差	6.206 ± 5.679	4.025 ± 5.294	5.109 ± 5.580
	中央値	6.310	3.800	5.160
	最小値～最大値	-6.54～21.46	-7.48～15.83	-7.48～21.46
ベースラインの 椎体のすべり （mm）	平均±標準偏差	0.650 ± 0.614	0.923 ± 0.605	0.787 ± 0.623
	中央値	0.430	0.830	0.730
	最小値～最大値	0.00～2.92	0.00～2.88	0.00～2.92
ベースラインの 軟骨終板と隣接する 椎体の変化 （Modic の分類）	Type 0	59 (72.8)	55 (67.1)	114 (69.9)
	Type 1～3	22 (27.2)	27 (32.9)	49 (30.1)
ベースラインの 椎間板の変性による 輝度の変化 （Pfirrmann の分類）	Grade 0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
	Grade I	4 (4.9)	4 (4.9)	8 (4.9)
	Grade II	43 (53.1)	47 (57.3)	90 (55.2)
	Grade III	33 (40.7)	30 (36.6)	63 (38.7)

統合解析報告書 表 2_3.2-2 より引用
例数（%）
a）プラセボ、1.25 U の合計

表 2.7.4.7.1-4. 人口統計学及び疾患関連の特性：プラセボ対照試験

		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群		全体 [a)] (N=357)
			1.25 U (N=131)	合計 [b)] (N=229)	
年齢（歳）	平均±標準偏差	37.3 ± 11.9	40.4 ± 11.1	38.9 ± 11.0	38.3 ± 11.3
	中央値	35.0	39.0	37.0	36.0
	最小値～最大値	20～69	20～66	20～68	20～69
	20～29 歳	37 (28.9)	17 (13.0)	41 (17.9)	78 (21.8)
	30～49 歳	69 (53.9)	85 (64.9)	145 (63.3)	214 (59.9)
	50 歳以上	22 (17.2)	29 (22.1)	43 (18.8)	65 (18.2)
性別	男性	79 (61.7)	89 (67.9)	156 (68.1)	235 (65.8)
	女性	49 (38.3)	42 (32.1)	73 (31.9)	122 (34.2)
人種	アジア人	128 (100)	131 (100)	229 (100)	357 (100)
身長（cm）	平均±標準偏差	167.28 ± 10.01	167.41 ± 8.55	167.10 ± 8.69	167.16 ± 9.17
	中央値	168.50	169.20	168.00	168.10
	最小値～最大値	143.0～191.0	147.9～185.5	139.0～186.2	139.0～191.0
体重（kg）	平均±標準偏差	66.79 ± 13.45	67.10 ± 13.06	66.29 ± 13.30	66.47 ± 13.34
	中央値	65.10	66.00	65.00	65.00
	最小値～最大値	37.1～108.0	44.4～104.0	38.0～109.0	37.1～109.0
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	23.74 ± 3.65	23.85 ± 3.78	23.63 ± 3.73	23.67 ± 3.70
	中央値	23.04	23.00	22.99	23.02
	最小値～最大値	15.9～34.4	16.9～34.5	15.2～34.5	15.2～34.5
	25.0 未満	85 (66.4)	86 (65.6)	156 (68.1)	241 (67.5)
	25.0 以上	43 (33.6)	45 (34.4)	73 (31.9)	116 (32.5)
ヘルニア高位	L4/L5	64 (50.0)	72 (55.0)	122 (53.3)	186 (52.1)
	L5/S1	59 (46.1)	58 (44.3)	102 (44.5)	161 (45.1)
	L5/L6	5 (3.9)	1 (0.8)	5 (2.2)	10 (2.8)
職業	重労働	78 (60.9)	77 (58.8)	146 (63.8)	224 (62.7)
	軽労働	50 (39.1)	54 (41.2)	83 (36.2)	133 (37.3)
喫煙歴	喫煙せず	62 (48.4)	54 (41.2)	96 (41.9)	158 (44.3)
	過去に喫煙していた	19 (14.8)	38 (29.0)	49 (21.4)	68 (19.0)
	現在喫煙している	47 (36.7)	39 (29.8)	84 (36.7)	131 (36.7)

		プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)	コンドリアーゼ群 合計 b) (N=229)	全体 a) (N=357)
下肢痛持続期間（日）	平均±標準偏差	274.7 ± 505.2	242.8 ± 396.9	265.5 ± 596.5	268.8 ± 564.8
	中央値	133.5	140.0	137.0	137.0
	最小値～最大値	43～3654	43～3754	43～7470	43～7470
	180 日未満	80 (62.5)	82 (62.6)	148 (64.6)	228 (63.9)
	180 日以上	48 (37.5)	49 (37.4)	81 (35.4)	129 (36.1)
合併症の有無	あり	79 (61.7)	84 (64.1)	142 (62.0)	221 (61.9)
	なし	49 (38.3)	47 (35.9)	87 (38.0)	136 (38.1)
既往歴の有無	あり	30 (23.4)	25 (19.1)	47 (20.5)	77 (21.6)
	なし	98 (76.6)	106 (80.9)	182 (79.5)	280 (78.4)
腰痛の有無	あり	110 (85.9)	116 (88.5)	197 (86.0)	307 (86.0)
	なし	18 (14.1)	15 (11.5)	32 (14.0)	50 (14.0)
ベースラインの椎間板高	平均±標準偏差	0.266 ± 0.053	0.258 ± 0.056	0.259 ± 0.055	0.262 ± 0.054
	中央値	0.270	0.250	0.260	0.260
	最小値～最大値	0.10～0.41	0.11～0.46	0.11～0.46	0.10～0.46
ベースラインの椎体の後方開大角度（°）	平均±標準偏差	5.121 ± 5.722	4.061 ± 5.425	3.591 ± 5.507	4.140 ± 5.625
	中央値	4.980	4.020	3.580	4.260
	最小値～最大値	-7.04～21.46	-9.55～15.83	-12.68～ 15.83	-12.68～ 21.46
ベースラインの椎体のすべり（mm）	平均±標準偏差	0.684 ± 0.624	0.899 ± 0.629	0.930 ± 0.693	0.842 ± 0.679
	中央値	0.435	0.800	0.750	0.700
	最小値～最大値	0.00～2.92	0.00～2.88	0.00～4.01	0.00～4.01
ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）	Type 0	98 (76.6)	93 (71.0)	173 (75.5)	271 (75.9)
	Type 1～3	30 (23.4)	38 (29.0)	56 (24.5)	86 (24.1)
ベースラインの椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann の分類）	Grade 0	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.7)	5 (1.4)
	Grade I	8 (6.3)	7 (5.3)	18 (7.9)	26 (7.3)
	Grade II	77 (60.2)	85 (64.9)	149 (65.1)	226 (63.3)
	Grade III	42 (32.8)	38 (29.0)	58 (25.3)	100 (28.0)

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

2.7.4.7.2　有害事象

表 2.7.4.7.2-1. すべての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）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 [a] (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [b] (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 [b] (N=229)
いずれかの事象	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)	35 (74.5)	38 (77.6)	41 (83.7)	42 (85.7)	121 (82.3)	64 (79.0)	74 (90.2)	99 (77.3)	112 (85.5)	195 (85.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (27.8)	7 (14.9)	10 (20.4)	6 (12.2)	7 (14.3)	23 (15.6)	16 (19.8)	25 (30.5)	23 (18.0)	35 (26.7)	48 (21.0)
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)	4 (8.5)	8 (16.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	16 (10.9)	10 (12.3)	18 (22.0)	14 (10.9)	26 (19.8)	34 (14.8)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (4.1)	3 (2.0)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.3)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.1)	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.3)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.9)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
乳腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
気管支炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	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 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.9)
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 [a] (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [b] (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 [b] (N=229)
精神障害	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
不眠症	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
パニック障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害	3 (50.0)	3 (50.0)	0	6 (33.3)	8 (17.0)	2 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.1)	6 (4.1)	12 (14.8)	6 (7.3)	20 (15.6)	8 (6.1)	12 (5.2)
感覚鈍麻	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	5 (6.2)	5 (6.1)	7 (5.5)	5 (3.8)	6 (2.6)
頭痛	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)	4 (8.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (3.9)	2 (1.5)	3 (1.3)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
浮動性めまい	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
感覚障害	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
痙攣	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
反射減弱	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.6)	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
梨状筋症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
迷走神経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
不整脈	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	3 (1.3)
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 [a] (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [b] (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 [b] (N=229)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	3 (3.7)	3 (3.7)	3 (2.3)	3 (2.3)	4 (1.7)
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
自然気胸	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)	3 (6.4)	3 (6.1)	2 (4.1)	0	5 (3.4)	9 (11.1)	4 (4.9)	12 (9.4)	7 (5.3)	9 (3.9)
裂肛	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
痔核	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
悪心	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (0.9)
齲歯	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
下痢	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	2 (1.6)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
逆流性食道炎	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.6)	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	4 (1.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 [a] (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [b] (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 [b] (N=229)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	1 (2.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	3 (6.1)	10 (6.8)	3 (3.7)	6 (7.3)	4 (3.1)	9 (6.9)	16 (7.0)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	2 (4.1)	5 (3.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	7 (3.1)
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	0	1 (0.4)
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
そう痒症	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
水疱	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	12 (66.7)	25 (53.2)	19 (38.8)	17 (34.7)	20 (40.8)	56 (38.1)	38 (46.9)	43 (52.4)	63 (49.2)	62 (47.3)	99 (43.2)
背部痛	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	12 (66.7)	18 (38.3)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	45 (30.6)	24 (29.6)	30 (36.6)	42 (32.8)	48 (36.6)	75 (32.8)
四肢痛	0	0	0	0	12 (25.5)	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (15.6)	23 (28.4)	18 (22.0)	35 (27.3)	26 (19.8)	41 (17.9)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.7)	0	3 (2.3)	3 (1.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	3 (1.3)
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	0	2 (0.9)
椎間板突出	0	0	0	0	2 (4.3)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	6 (7.4)	1 (1.2)	8 (6.3)	2 (1.5)	2 (0.9)
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
筋力低下	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
頚部痛	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	2 (1.6)	0	1 (0.4)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
筋緊張	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 [a] (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [b] (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 [b] (N=229)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	12 (66.7)	3 (6.4)	6 (12.2)	6 (12.2)	1 (2.0)	13 (8.8)	13 (16.0)	13 (15.9)	16 (12.5)	19 (14.5)	26 (11.4)
注射部位疼痛	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	10 (55.6)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	9 (6.1)	10 (12.3)	11 (13.4)	10 (7.8)	15 (11.5)	20 (8.7)
発熱	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.1)	0	4 (2.7)	5 (6.2)	1 (1.2)	7 (5.5)	3 (2.3)	5 (2.2)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
悪寒	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
臨床検査	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)	10 (21.3)	22 (44.9)	23 (46.9)	30 (61.2)	75 (51.0)	28 (34.6)	45 (54.9)	38 (29.7)	67 (51.1)	120 (52.4)
核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	2 (4.3)	14 (28.6)	11 (22.4)	13 (26.5)	38 (25.9)	14 (17.3)	24 (29.3)	16 (12.5)	38 (29.0)	62 (27.1)
脊椎X線異常	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	3 (6.4)	6 (12.2)	8 (16.3)	15 (30.6)	29 (19.7)	7 (8.6)	20 (24.4)	10 (7.8)	26 (19.8)	49 (21.4)
好中球数減少	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.1)	3 (6.1)	7 (4.8)	6 (7.4)	3 (3.7)	8 (6.3)	5 (3.8)	10 (4.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)	0	0	3 (6.1)	2 (4.1)	5 (3.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (0.8)	3 (2.3)	8 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (8.2)	7 (4.8)	0	0	0	1 (0.8)	7 (3.1)
血中トリグリセリド増加	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (22.2)	3 (6.4)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	5 (3.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	5 (3.9)	4 (3.1)	7 (3.1)
C－反応性蛋白増加	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)	0	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	4 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	5 (2.2)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (2.1)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)	2 (2.5)	2 (2.4)	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (6.1)	4 (2.7)	0	0	0	0	4 (1.7)
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	4 (4.9)	1 (0.8)	4 (3.1)	4 (1.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (1.3)
総蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.9)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 a) (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 b) (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 b) (N=229)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
好酸球数増加	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
白血球数増加	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	4 (8.5)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	6 (4.7)	2 (1.5)	4 (1.7)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
挫傷	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
動物咬傷	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-2 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

表 2.7.4.7.2-2. 重症度別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 [a] (N=18)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	6 (100)	2 (33.3)	0	6 (100)	0	0	6 (100)	1 (16.7)	0	18 (100)	3 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (33.3)	0	0	3 (50.0)	0	0	5 (27.8)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (22.2)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
神経系障害	3 (50.0)	0	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0	6 (33.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0
浮動性めまい	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (16.7)	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
下痢	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
発疹	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
そう痒症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
皮膚熱感	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	1 (5.6)	0
背部痛	2 (33.3)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	1 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	0	5 (83.3)	0	0	5 (83.3)	0	0	12 (66.7)	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	10 (55.6)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
注射部位不快感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
臨床検査	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	1 (16.7)	0	11 (61.1)	1 (5.6)	0
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (11.1)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 a) (N=18)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (16.7)	1 (5.6)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (22.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
白血球数増加	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-1 より引用

例数（%）

a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.2-3. 重症度別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 [a)] (N=147)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	26 (55.3)	15 (31.9)	0	32 (65.3)	17 (34.7)	3 (6.1)	34 (69.4)	16 (32.7)	5 (10.2)	37 (75.5)	16 (32.7)	2 (4.1)	103 (70.1)	49 (33.3)	10 (6.8)
感染症および寄生虫症	3 (6.4)	4 (8.5)	0	5 (10.2)	5 (10.2)	0	3 (6.1)	3 (6.1)	0	2 (4.1)	5 (10.2)	0	10 (6.8)	13 (8.8)	0
鼻咽頭炎	1 (2.1)	3 (6.4)	0	5 (10.2)	3 (6.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	9 (6.1)	7 (4.8)	0
歯肉炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	3 (2.0)	0
咽頭炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
胃腸炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	7 (14.9)	3 (6.4)	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (4.1)	0	0	5 (3.4)	1 (0.7)	0
感覚鈍麻	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
頭痛	4 (8.5)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
感覚障害	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
腰髄神経根障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
高血圧	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 [a)] (N=147)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	3 (6.4)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
悪心	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
齲歯	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
下痢	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	0	0	0	3 (6.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	4 (2.7)	6 (4.1)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)	0
発疹	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (38.3)	7 (14.9)	0	16 (32.7)	5 (10.2)	1 (2.0)	12 (24.5)	5 (10.2)	0	14 (28.6)	8 (16.3)	0	42 (28.6)	18 (12.2)	1 (0.7)
背部痛	13 (27.7)	5 (10.6)	0	15 (30.6)	3 (6.1)	0	9 (18.4)	4 (8.2)	0	9 (18.4)	5 (10.2)	0	33 (22.4)	12 (8.2)	0
四肢痛	9 (19.1)	3 (6.4)	0	5 (10.2)	3 (6.1)	0	6 (12.2)	0	0	6 (12.2)	3 (6.1)	0	17 (11.6)	6 (4.1)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋力低下	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
頚部痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
椎間板突出	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 [a)] (N=147)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
四肢不快感	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋緊張	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
前立腺炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4)	0	0	5 (10.2)	1 (2.0)	0	5 (10.2)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	11 (7.5)	2 (1.4)	0
注射部位疼痛	0	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	9 (6.1)	0	0
発熱	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	10 (21.3)	0	0	20 (40.8)	2 (4.1)	1 (2.0)	22 (44.9)	5 (10.2)	2 (4.1)	29 (59.2)	3 (6.1)	2 (4.1)	71 (48.3)	10 (6.8)	5 (3.4)
核磁気共鳴画像異常	2 (4.3)	0	0	14 (28.6)	0	0	11 (22.4)	0	0	13 (26.5)	0	0	38 (25.9)	0	0
脊椎Ｘ線異常	3 (6.4)	0	0	6 (12.2)	0	0	8 (16.3)	0	0	15 (30.6)	0	0	29 (19.7)	0	0
好中球数減少	2 (4.3)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.1)	0	0	3 (2.0)	2 (1.4)	2 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.1)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (0.7)	4 (2.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (4.1)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	3 (6.4)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	4 (2.7)	0	0
白血球数減少	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0
総蛋白増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
好酸球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
白血球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (8.5)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
挫傷	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
動物咬傷	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-4. 重症度別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	51 (63.0)	39 (48.1)	7 (8.6)	61 (74.4)	48 (58.5)	6 (7.3)
感染症および寄生虫症	5 (6.2)	12 (14.8)	0	6 (7.3)	19 (23.2)	0
鼻咽頭炎	3 (3.7)	7 (8.6)	0	6 (7.3)	12 (14.6)	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
インフルエンザ	0	2 (2.5)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
扁桃炎	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0
乳腺炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
歯周炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
鼻炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (1.2)	0	0	0	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 (1.2)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (1.2)
免疫系障害	0	1 (1.2)	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (1.2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
脂質異常症	0	0	0	0	0	1 (1.2)
高脂血症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
高カリウム血症	0	1 (1.2)	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (2.4)	0
パニック障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
不安障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
神経系障害	8 (9.9)	3 (3.7)	1 (1.2)	5 (6.1)	2 (2.4)	0
感覚鈍麻	4 (4.9)	1 (1.2)	0	4 (4.9)	1 (1.2)	0
頭痛	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	1 (1.2)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (1.2)	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (1.2)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0
傾眠	1 (1.2)	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.2)	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	1 (1.2)	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血管障害	0	0	0	2 (2.4)	0	0
潮紅	0	0	0	1 (1.2)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	2 (2.5)	0	0	3 (3.7)	0
喘息	0	0	0	0	2 (2.4)	0
上気道の炎症	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
過換気	1 (1.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (1.2)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
胃腸障害	7 (8.6)	3 (3.7)	0	2 (2.4)	2 (2.4)	0
痔核	0	0	0	0	1 (1.2)	0
悪心	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	0	0
齲歯	1 (1.2)	0	0	0	0	0
下痢	0	1 (1.2)	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
びらん性胃炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
食道静脈瘤	0	0	0	1 (1.2)	0	0
腹部不快感	1 (1.2)	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	1 (1.2)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	1 (1.2)	0	4 (4.9)	3 (3.7)	1 (1.2)
接触性皮膚炎	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	0
発疹	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)
湿疹	2 (2.5)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (1.2)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
筋骨格系および結合組織障害	23 (28.4)	19 (23.5)	4 (4.9)	27 (32.9)	22 (26.8)	0
背部痛	14 (17.3)	9 (11.1)	1 (1.2)	19 (23.2)	11 (13.4)	0
四肢痛	13 (16.0)	10 (12.3)	0	10 (12.2)	8 (9.8)	0
関節痛	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0
筋肉痛	0	0	0	2 (2.4)	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
筋骨格痛	0	2 (2.5)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0
筋力低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
腱炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (1.2)	0	0
四肢不快感	1 (1.2)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (1.2)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (16.0)	1 (1.2)	0	13 (15.9)	0	0
注射部位疼痛	9 (11.1)	1 (1.2)	0	11 (13.4)	0	0
発熱	5 (6.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
熱感	0	0	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	22 (27.2)	9 (11.1)	2 (2.5)	40 (48.8)	9 (11.0)	3 (3.7)
核磁気共鳴画像異常	14 (17.3)	0	0	24 (29.3)	0	0
脊椎X線異常	7 (8.6)	0	0	20 (24.4)	0	0
好中球数減少	1 (1.2)	5 (6.2)	0	0	3 (3.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.4)
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	0	0
白血球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0
血中尿酸増加	1 (1.2)	0	0	4 (4.9)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.7)	0
血圧上昇	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.2)	0	0
肝機能検査異常	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.2)	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.5)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
靭帯捻挫	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
骨挫傷	0	0	0	1 (1.2)	0	0
創傷	0	1 (1.2)	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-1 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.2-5. 重症度別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 [a)] (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	77 (60.2)	54 (42.2)	7 (5.5)	93 (71.0)	65 (49.6)	9 (6.9)	164 (71.6)	97 (42.4)	16 (7.0)
感染症および寄生虫症	8 (6.3)	16 (12.5)	0	11 (8.4)	24 (18.3)	0	16 (7.0)	32 (14.0)	0
鼻咽頭炎	4 (3.1)	10 (7.8)	0	11 (8.4)	15 (11.5)	0	15 (6.6)	19 (8.3)	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0
インフルエンザ	0	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	0
咽頭炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
扁桃炎	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
乳腺炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
歯周炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
胃腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脂質異常症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
精神障害	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
パニック障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
不安障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
神経系障害	15 (11.7)	6 (4.7)	1 (0.8)	7 (5.3)	2 (1.5)	0	10 (4.4)	3 (1.3)	0
感覚鈍麻	5 (3.9)	2 (1.6)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0
頭痛	5 (3.9)	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感覚障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
痙攣	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血管障害	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
潮紅	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)
喘息	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
上気道の炎症	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
過換気	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	7 (5.5)	6 (4.7)	0	4 (3.1)	3 (2.3)	0	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)
裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
痔核	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
悪心	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
齲歯	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
下痢	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
食道静脈瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
腹部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3)	1 (0.8)	0	4 (3.1)	6 (4.6)	1 (0.8)	8 (3.5)	9 (3.9)	1 (0.4)
接触性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0
発疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
湿疹	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	41 (32.0)	26 (20.3)	4 (3.1)	43 (32.8)	27 (20.6)	1 (0.8)	69 (30.1)	40 (17.5)	1 (0.4)
背部痛	27 (21.1)	14 (10.9)	1 (0.8)	34 (26.0)	14 (10.7)	0	52 (22.7)	23 (10.0)	0
四肢痛	22 (17.2)	13 (10.2)	0	15 (11.5)	11 (8.4)	0	27 (11.8)	14 (6.1)	0
関節痛	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
筋肉痛	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0
筋骨格痛	0	2 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
椎間板突出	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋力低下	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
頚部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
関節周囲炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
腱炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
前立腺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.5)	1 (0.8)	0	18 (13.7)	1 (0.8)	0	24 (10.5)	2 (0.9)	0
注射部位疼痛	9 (7.0)	1 (0.8)	0	15 (11.5)	0	0	20 (8.7)	0	0
発熱	7 (5.5)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	0
熱感	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	32 (25.0)	9 (7.0)	2 (1.6)	60 (45.8)	11 (8.4)	4 (3.1)	111 (48.5)	19 (8.3)	8 (3.5)
核磁気共鳴画像異常	16 (12.5)	0	0	38 (29.0)	0	0	62 (27.1)	0	0
脊椎Ｘ線異常	10 (7.8)	0	0	26 (19.8)	0	0	49 (21.4)	0	0
好中球数減少	3 (2.3)	5 (3.9)	0	0	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (1.3)	5 (2.2)	2 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	2 (0.9)	4 (1.7)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.6)	0	0	2 (1.5)	0	0	5 (2.2)	0	0
白血球数減少	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
血中尿酸増加	1 (0.8)	0	0	4 (3.1)	0	0	4 (1.7)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0
総蛋白増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝機能検査異常	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (4.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
靭帯捻挫	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
挫傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
骨挫傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
動物咬傷	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-6. 発現時期別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 [a] (N=18)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	5 (83.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	16 (88.9)	10 (55.6)	11 (61.1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	3 (50.0)	0	0	5 (27.8)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (22.2)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0
神経系障害	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (16.7)	0	3 (16.7)
感覚鈍麻	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
頭痛	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0
浮動性めまい	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
胃腸障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
悪心	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
下痢	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	0
発疹	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	8 (44.4)	3 (16.7)	1 (5.6)
背部痛	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	8 (44.4)	3 (16.7)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	1 (5.6)	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	0	9 (50.0)	1 (5.6)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
注射部位不快感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
臨床検査	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (16.7)	5 (27.8)	6 (33.3)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (5.6)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (11.1)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 a) (N=18)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)	2 (11.1)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
白血球数増加	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-3 より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.2-7. 発現時期別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 [a)] (N=147)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	12 (25.5)	13 (27.7)	30 (63.8)	18 (36.7)	12 (24.5)	30 (61.2)	14 (28.6)	9 (18.4)	31 (63.3)	13 (26.5)	12 (24.5)	36 (73.5)	45 (30.6)	33 (22.4)	97 (66.0)
感染症および寄生虫症	0	0	7 (14.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	8 (16.3)	1 (2.0)	0	5 (10.2)	0	2 (4.1)	5 (10.2)	2 (1.4)	3 (2.0)	18 (12.2)
鼻咽頭炎	0	0	4 (8.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	6 (12.2)	0	0	4 (8.2)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	1 (0.7)	3 (2.0)	12 (8.2)
歯肉炎	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	3 (2.0)
咽頭炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	3 (6.4)	3 (6.4)	4 (8.5)	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	6 (4.1)	0	0
感覚鈍麻	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
頭痛	0	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
感覚障害	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
腰髄神経根障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
血管障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (2.1)	0	2 (4.3)	2 (4.1)	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	0	0	2 (1.4)	0	3 (2.0)
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
悪心	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
下痢	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.1)	0	2 (4.1)	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	5 (3.4)	2 (1.4)	3 (2.0)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)
発疹	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.8)	5 (10.6)	18 (38.3)	10 (20.4)	6 (12.2)	10 (20.4)	7 (14.3)	5 (10.2)	8 (16.3)	9 (18.4)	5 (10.2)	10 (20.4)	26 (17.7)	16 (10.9)	28 (19.0)
背部痛	5 (10.6)	1 (2.1)	12 (25.5)	9 (18.4)	4 (8.2)	5 (10.2)	6 (12.2)	4 (8.2)	3 (6.1)	8 (16.3)	1 (2.0)	5 (10.2)	23 (15.6)	9 (6.1)	13 (8.8)
四肢痛	1 (2.1)	4 (8.5)	7 (14.9)	0	2 (4.1)	6 (12.2)	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (6.1)	1 (2.0)	3 (6.1)	5 (10.2)	2 (1.4)	7 (4.8)	14 (9.5)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
筋力低下	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
頚部痛	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
椎間板突出	0	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
四肢不快感	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋緊張	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
前立腺炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)	1 (2.1)	0	6 (12.2)	0	0	5 (10.2)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	12 (8.2)	0	1 (0.7)
注射部位疼痛	0	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	9 (6.1)	0	0
発熱	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	5 (10.6)	6 (12.8)	1 (2.0)	3 (6.1)	20 (40.8)	0	4 (8.2)	21 (42.9)	0	2 (4.1)	29 (59.2)	1 (0.7)	9 (6.1)	70 (47.6)
核磁気共鳴画像異常	0	0	2 (4.3)	0	0	14 (28.6)	0	0	11 (22.4)	0	0	13 (26.5)	0	0	38 (25.9)
脊椎Ｘ線異常	0	0	3 (6.4)	0	0	6 (12.2)	0	0	8 (16.3)	0	0	15 (30.6)	0	0	29 (19.7)
好中球数減少	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (4.1)	0	0	0	3 (6.1)	0	3 (2.0)	4 (2.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	3 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	3 (6.1)	0	3 (2.0)	4 (2.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	1 (0.7)	4 (2.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
白血球数減少	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	2 (1.4)	2 (1.4)
総蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
好酸球数増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	0	3 (6.4)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
挫傷	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
動物咬傷	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-3 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-8. 発現時期別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	29 (35.8)	11 (13.6)	52 (64.2)	42 (51.2)	14 (17.1)	63 (76.8)
感染症および寄生虫症	0	2 (2.5)	14 (17.3)	2 (2.4)	2 (2.4)	21 (25.6)
鼻咽頭炎	0	1 (1.2)	9 (11.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	14 (17.1)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
インフルエンザ	0	0	2 (2.5)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
扁桃炎	0	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)
乳腺炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
歯周炎	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)
鼻炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.2)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (1.2)	0	0	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 (1.2)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (1.2)
免疫系障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
脂質異常症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	2 (2.4)
パニック障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)
不安障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
神経系障害	5 (6.2)	1 (1.2)	6 (7.4)	5 (6.1)	0	1 (1.2)
感覚鈍麻	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.5)	4 (4.9)	0	1 (1.2)
頭痛	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.2)	0	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
失神寸前の状態	1 (1.2)	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	1 (1.2)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (1.2)	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.2)	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.2)	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	1 (1.2)	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (1.2)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
潮紅	0	0	0	0	0	1 (1.2)
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	2 (2.5)	0	1 (1.2)	2 (2.4)
喘息	0	0	0	0	0	2 (2.4)
上気道の炎症	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
過換気	1 (1.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (1.2)	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
胃腸障害	3 (3.7)	1 (1.2)	6 (7.4)	1 (1.2)	0	3 (3.7)
痔核	0	0	0	0	0	1 (1.2)
悪心	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
齲歯	0	0	1 (1.2)	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.2)	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (1.2)
腹部不快感	0	1 (1.2)	0	0	0	0
便秘	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (1.2)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (1.2)	0	0	0
胃炎	0	0	2 (2.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	1 (1.2)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (3.7)	3 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.4)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
発疹	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
湿疹	0	0	2 (2.5)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (1.2)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
筋骨格系および結合組織障害	15 (18.5)	3 (3.7)	26 (32.1)	22 (26.8)	6 (7.3)	21 (25.6)
背部痛	7 (8.6)	1 (1.2)	16 (19.8)	19 (23.2)	4 (4.9)	7 (8.5)
四肢痛	8 (9.9)	1 (1.2)	14 (17.3)	7 (8.5)	3 (3.7)	8 (9.8)
関節痛	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)
筋肉痛	0	0	0	0	0	2 (2.4)
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格痛	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
椎間板突出	1 (1.2)	0	5 (6.2)	0	0	1 (1.2)
筋力低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
腱炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	1 (1.2)
四肢不快感	1 (1.2)	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	1 (1.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (14.8)	0	1 (1.2)	11 (13.4)	0	2 (2.4)
注射部位疼痛	9 (11.1)	0	1 (1.2)	11 (13.4)	0	0
発熱	5 (6.2)	0	0	0	0	1 (1.2)
熱感	0	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
臨床検査	6 (7.4)	4 (4.9)	22 (27.2)	6 (7.3)	4 (4.9)	41 (50.0)
核磁気共鳴画像異常	0	0	14 (17.3)	0	0	24 (29.3)
脊椎Ｘ線異常	0	0	7 (8.6)	0	0	20 (24.4)
好中球数減少	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (2.4)
血中トリグリセリド増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
白血球数減少	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.4)
血中尿酸増加	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	3 (3.7)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	3 (3.7)	0	0
血圧上昇	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (1.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (1.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.4)
靱帯捻挫	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)
骨挫傷	0	0	0	0	0	1 (1.2)
創傷	0	0	1 (1.2)	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-3 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.2-9. 発現時期別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	41 (32.0)	24 (18.8)	82 (64.1)	60 (45.8)	26 (19.8)	93 (71.0)	87 (38.0)	47 (20.5)	160 (69.9)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.6)	21 (16.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	29 (22.1)	4 (1.7)	5 (2.2)	39 (17.0)
鼻咽頭炎	0	1 (0.8)	13 (10.2)	3 (2.3)	3 (2.3)	20 (15.3)	3 (1.3)	5 (2.2)	26 (11.4)
歯肉炎	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)
インフルエンザ	0	0	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)
咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)
扁桃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乳腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
歯周炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	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	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
脂質異常症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
精神障害	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
パニック障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
不安障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
神経系障害	8 (6.3)	4 (3.1)	10 (7.8)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	11 (4.8)	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (3.1)	0	1 (0.8)	5 (2.2)	0	1 (0.4)
頭痛	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
痙攣	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
潮紅	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 [a)] (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
喘息	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
上気道の炎症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
過換気	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (3.1)	1 (0.8)	8 (6.3)	3 (2.3)	0	4 (3.1)	3 (1.3)	0	6 (2.6)
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)
痔核	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)
悪心	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
齲歯	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
下痢	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
腹部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.8)	2 (1.5)	3 (2.3)	8 (3.5)	4 (1.7)	5 (2.2)
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.3)
発疹	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
湿疹	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	21 (16.4)	8 (6.3)	44 (34.4)	32 (24.4)	12 (9.2)	31 (23.7)	48 (21.0)	22 (9.6)	49 (21.4)
背部痛	12 (9.4)	2 (1.6)	28 (21.9)	28 (21.4)	8 (6.1)	12 (9.2)	42 (18.3)	13 (5.7)	20 (8.7)
四肢痛	9 (7.0)	5 (3.9)	21 (16.4)	7 (5.3)	5 (3.8)	14 (10.7)	9 (3.9)	10 (4.4)	22 (9.6)
関節痛	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
変形性関節症	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)
筋骨格痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
椎間板突出	1 (0.8)	0	7 (5.5)	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
筋力低下	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
頚部痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
腱炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
四肢不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
前立腺炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (10.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	17 (13.0)	0	2 (1.5)	23 (10.0)	0	3 (1.3)
注射部位疼痛	9 (7.0)	0	1 (0.8)	15 (11.5)	0	0	20 (8.7)	0	0
発熱	6 (4.7)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (0.9)
熱感	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
血管穿刺部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (4.7)	9 (7.0)	28 (21.9)	7 (5.3)	7 (5.3)	61 (46.6)	7 (3.1)	13 (5.7)	111 (48.5)
核磁気共鳴画像異常	0	0	16 (12.5)	0	0	38 (29.0)	0	0	62 (27.1)
脊椎Ｘ線異常	0	0	10 (7.8)	0	0	26 (19.8)	0	0	49 (21.4)
好中球数減少	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.6)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	5 (2.2)	5 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (1.3)	5 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	4 (1.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
白血球数減少	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.9)	3 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
好中球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	5 (3.9)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
靭帯捻挫	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
挫傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
骨挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
動物咬傷	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-3 より引用
例数（%）
a） 1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-10. 転帰別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 [a)] (N=18)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
いずれかの事象	6 (100.0)	0	0	6 (100.0)	0	0	6 (100.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	18 (100.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (33.3)	0	0	3 (50.0)	0	0	5 (27.8)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (22.2)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
神経系障害	3 (50.0)	0	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0	6 (33.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0
浮動性めまい	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (16.7)	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
下痢	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
発疹	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
水疱	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	12 (66.7)	0	0
背部痛	3 (50.0)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	12 (66.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	0	5 (83.3)	0	0	5 (83.3)	0	0	12 (66.7)	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	10 (55.6)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
注射部位不快感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 a) (N=18)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
臨床検査	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	10 (55.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	1 (5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)	0	0	4 (22.2)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	4 (22.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
白血球数増加	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-5 より引用
例数（%）
a） 0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.2-11. 転帰別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 [a)] (N=147)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
いずれかの事象	31 (66.0)	2 (4.3)	9 (19.1)	34 (69.4)	2 (4.1)	18 (36.7)	34 (69.4)	3 (6.1)	17 (34.7)	31 (63.3)	2 (4.1)	22 (44.9)	99 (67.3)	7 (4.8)	57 (38.8)
感染症および寄生虫症	7 (14.9)	0	0	10 (20.4)	0	0	6 (12.2)	0	0	7 (14.3)	0	0	23 (15.6)	0	0
鼻咽頭炎	4 (8.5)	0	0	8 (16.3)	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	16 (10.9)	0	0
歯肉炎	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	3 (2.0)	0	0
咽頭炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	7 (14.9)	0	1 (2.1)	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	6 (4.1)	0	0
感覚鈍麻	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
頭痛	4 (8.5)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
感覚障害	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
腰髄神経根障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
高血圧	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	3 (6.4)	0	0	3 (6.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	5 (3.4)	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
悪心	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
齲歯	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
下痢	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	0	0	3 (6.1)	0	0	4 (8.2)	0	0	3 (6.1)	0	0	10 (6.8)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	5 (3.4)	0	0
発疹	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	21 (44.7)	1 (2.1)	6 (12.8)	17 (34.7)	2 (4.1)	2 (4.1)	14 (28.6)	3 (6.1)	1 (2.0)	19 (38.8)	1 (2.0)	0	50 (34.0)	6 (4.1)	3 (2.0)
背部痛	15 (31.9)	1 (2.1)	2 (4.3)	16 (32.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.4)	3 (6.1)	1 (2.0)	13 (26.5)	1 (2.0)	0	38 (25.9)	5 (3.4)	2 (1.4)
四肢痛	10 (21.3)	0	2 (4.3)	6 (12.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	5 (10.2)	0	1 (2.0)	9 (18.4)	0	0	20 (13.6)	1 (0.7)	2 (1.4)
筋肉痛	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0	0
椎間板突出	0	0	2 (4.3)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
筋力低下	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
頚部痛	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋緊張	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
前立腺炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4)	0	0	6 (12.2)	0	0	6 (12.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	13 (8.8)	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	9 (6.1)	0	0
発熱	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (17.0)	0	3 (6.4)	9 (18.4)	0	15 (30.6)	9 (18.4)	0	16 (32.7)	9 (18.4)	1 (2.0)	21 (42.9)	27 (18.4)	1 (0.7)	52 (35.4)
核磁気共鳴画像異常	0	0	2 (4.3)	0	0	14 (28.6)	0	0	11 (22.4)	0	0	13 (26.5)	0	0	38 (25.9)
脊椎X線異常	2 (4.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	5 (10.2)	2 (4.1)	0	6 (12.2)	3 (6.1)	0	12 (24.5)	6 (4.1)	0	23 (15.6)
好中球数減少	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	3 (6.1)	0	0	7 (4.8)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	3 (6.1)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	4 (2.7)	0	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	0	3 (6.1)	0	1 (2.0)	6 (4.1)	0	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	3 (6.4)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	0	5 (3.4)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0
白血球数減少	1 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	3 (2.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	1 (2.0)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
総蛋白増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
好酸球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.4)	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
挫傷	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
動物咬傷	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-5 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-12. 転帰別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
いずれかの事象	58 (71.6)	6 (7.4)	31 (38.3)	62 (75.6)	3 (3.7)	44 (53.7)
感染症および寄生虫症	15 (18.5)	0	1 (1.2)	24 (29.3)	0	1 (1.2)
鼻咽頭炎	9 (11.1)	0	1 (1.2)	18 (22.0)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	2 (2.5)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
扁桃炎	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0
乳腺炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
歯周炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)
鼻炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.2)	0	0	0	0	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	1 (1.2)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (1.2)	0	0
免疫系障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0
脂質異常症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
高脂血症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (2.4)	0	0
パニック障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
不安障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
神経系障害	8 (9.9)	2 (2.5)	2 (2.5)	5 (6.1)	0	1 (1.2)
感覚鈍麻	4 (4.9)	0	1 (1.2)	4 (4.9)	0	1 (1.2)
頭痛	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	1 (1.2)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
失神寸前の状態	1 (1.2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
橈骨神経麻痺	0	1 (1.2)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (1.2)	0	0	0
傾眠	1 (1.2)	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.2)	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (1.2)	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (1.2)	0	0
血管障害	0	0	0	2 (2.4)	0	0
潮紅	0	0	0	1 (1.2)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.5)	1 (1.2)	0	3 (3.7)	0	0
喘息	0	0	0	2 (2.4)	0	0
上気道の炎症	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
過換気	1 (1.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸障害	8 (9.9)	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (3.7)	0	1 (1.2)
痔核	0	0	0	1 (1.2)	0	0
悪心	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	0	0
齲歯	0	0	1 (1.2)	0	0	0
下痢	1 (1.2)	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (1.2)
腹部不快感	1 (1.2)	0	0	0	0	0
便秘	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (1.2)	0	0	0
胃潰瘍	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
下部消化管出血	1 (1.2)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.2)	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.1)	1 (1.2)	0
接触性皮膚炎	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
発疹	0	0	0	2 (2.4)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
湿疹	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
紅斑	0	0	0	1 (1.2)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	27 (33.3)	1 (1.2)	13 (16.0)	33 (40.2)	2 (2.4)	10 (12.2)
背部痛	16 (19.8)	0	8 (9.9)	24 (29.3)	2 (2.4)	4 (4.9)
四肢痛	14 (17.3)	0	9 (11.1)	14 (17.1)	0	4 (4.9)
関節痛	0	0	0	3 (3.7)	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格痛	2 (2.5)	0	0	0	0	0
椎間板突出	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)
筋力低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
腱炎	0	0	0	1 (1.2)	0	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (1.2)	0	0
四肢不快感	1 (1.2)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (1.2)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (16.0)	0	0	13 (15.9)	0	0
注射部位疼痛	10 (12.3)	0	0	11 (13.4)	0	0
発熱	5 (6.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
熱感	0	0	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	15 (18.5)	1 (1.2)	18 (22.2)	18 (22.0)	0	37 (45.1)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
核磁気共鳴画像異常	0	0	14 (17.3)	1 (1.2)	0	23 (28.0)
脊椎X線異常	1 (1.2)	0	6 (7.4)	2 (2.4)	0	18 (22.0)
好中球数減少	5 (6.2)	1 (1.2)	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	3 (3.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (2.5)	0	0	2 (2.4)	0	0
Cー反応性蛋白増加	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	0	0
白血球数減少	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
血中尿酸増加	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	3 (3.7)	0	0
血圧上昇	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.2)	0	0
肝機能検査異常	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.5)	0	0	2 (2.4)	0	0
靭帯捻挫	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
骨挫傷	0	0	0	1 (1.2)	0	0
創傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-5 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.2-13. 転帰別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 [a)] (N=229)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
いずれかの事象	89 (69.5)	8 (6.3)	40 (31.3)	96 (73.3)	5 (3.8)	62 (47.3)	161 (70.3)	10 (4.4)	101 (44.1)
感染症および寄生虫症	22 (17.2)	0	1 (0.8)	34 (26.0)	0	1 (0.8)	47 (20.5)	0	1 (0.4)
鼻咽頭炎	13 (10.2)	0	1 (0.8)	26 (19.8)	0	0	34 (14.8)	0	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
インフルエンザ	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	0	0
咽頭炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	0	0
扁桃炎	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乳腺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
歯周炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
脂質異常症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
高脂血症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
パニック障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
不安障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
神経系障害	15 (11.7)	2 (1.6)	3 (2.3)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	11 (4.8)	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	6 (4.7)	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0	1 (0.8)	5 (2.2)	0	1 (0.4)
頭痛	5 (3.9)	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
痙攣	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血管障害	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
潮紅	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
高血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0	4 (1.7)	0	0
喘息	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
上気道の炎症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
過換気	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	11 (8.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (4.6)	0	1 (0.8)	8 (3.5)	0	1 (0.4)
裂肛	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
痔核	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
悪心	2 (1.6)	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
齲歯	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
下痢	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
腹部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	3 (2.3)	0	0	4 (1.7)	0	0
肝機能異常	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (6.1)	1 (0.8)	0	15 (6.6)	1 (0.4)	0
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	0
発疹	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
湿疹	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
紅斑	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	48 (37.5)	2 (1.6)	19 (14.8)	50 (38.2)	4 (3.1)	12 (9.2)	83 (36.2)	8 (3.5)	13 (5.7)
背部痛	31 (24.2)	1 (0.8)	10 (7.8)	40 (30.5)	3 (2.3)	5 (3.8)	62 (27.1)	7 (3.1)	6 (2.6)
四肢痛	24 (18.8)	0	11 (8.6)	20 (15.3)	1 (0.8)	5 (3.8)	34 (14.8)	1 (0.4)	6 (2.6)
関節痛	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
筋肉痛	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (0.9)	0	1 (0.4)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格痛	2 (1.6)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
椎間板突出	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋力低下	2 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
頚部痛	2 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節周囲炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
腱炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
前立腺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (12.5)	0	0	19 (14.5)	0	0	26 (11.4)	0	0
注射部位疼痛	10 (7.8)	0	0	15 (11.5)	0	0	20 (8.7)	0	0
発熱	7 (5.5)	0	0	3 (2.3)	0	0	5 (2.2)	0	0
熱感	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	23 (18.0)	1 (0.8)	21 (16.4)	27 (20.6)	0	52 (39.7)	45 (19.7)	1 (0.4)	89 (38.9)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
核磁気共鳴画像異常	0	0	16 (12.5)	1 (0.8)	0	37 (28.2)	1 (0.4)	0	61 (26.6)
脊椎X線異常	3 (2.3)	0	7 (5.5)	3 (2.3)	0	23 (17.6)	8 (3.5)	0	41 (17.9)
好中球数減少	7 (5.5)	1 (0.8)	0	4 (3.1)	0	1 (0.8)	9 (3.9)	0	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	7 (3.1)	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	6 (2.6)	0	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	5 (3.9)	0	0	4 (3.1)	0	0	7 (3.1)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.6)	0	0	2 (1.5)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	0
白血球数減少	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	4 (1.7)	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
血中尿酸増加	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (0.9)	0	2 (0.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
総蛋白増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (3.9)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)
靱帯捻挫	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
挫傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
骨挫傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-5 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-14. 回復時期別の有害事象の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群															
	0.5 U (N=6)				2.5 U (N=6)				10 U (N=6)				合計 [a] (N=18)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
いずれかの事象	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	0	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	12 (66.7)	9 (50.0)	10 (55.6)	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (11.1)	3 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	3 (16.7)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0	0
神経系障害	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	1 (5.6)	0
感覚鈍麻	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	0
悪心	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
そう痒症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
皮膚熱感	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	7 (38.9)	3 (16.7)	2 (11.1)	0
背部痛	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	7 (38.9)	3 (16.7)	2 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	9 (50.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	7 (38.9)	2 (11.1)	1 (5.6)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0
注射部位不快感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群															
	0.5 U (N=6)				2.5 U (N=6)				10 U (N=6)				合計 a) (N=18)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復 以外
臨床検査	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (11.1)	4 (22.2)	7 (38.9)	2 (11.1)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	4 (22.2)	0
C－反応性蛋白増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-7 より引用

例数（%）

a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.2-15. 回復時期別の有害事象の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 [a] (N=147)			
	発現後 7 日以内	8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外
いずれかの事象	9 (19.1)	13 (27.7)	20 (42.6)	11 (23.4)	11 (22.4)	9 (18.4)	28 (57.1)	19 (38.8)	6 (12.2)	9 (18.4)	22 (44.9)	19 (38.8)	10 (20.4)	8 (16.3)	21 (42.9)	24 (49.0)	27 (18.4)	26 (17.7)	71 (48.3)	62 (42.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (4.3)	5 (10.6)	0	0	2 (4.1)	8 (16.3)	0	0	1 (2.0)	6 (12.2)	0	0	1 (2.0)	6 (12.2)	0	0	4 (2.7)	20 (13.6)	0
鼻咽頭炎	0	1 (2.1)	3 (6.4)	0	0	1 (2.0)	7 (14.3)	0	0	0	4 (8.2)	0	0	1 (2.0)	3 (6.1)	0	0	2 (1.4)	14 (9.5)	0
歯肉炎	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	3 (2.0)	0
咽頭炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
胃腸炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	3 (6.4)	4 (8.5)	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
頭痛	0	4 (8.5)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
腰髄神経根障害	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 a) (N=147)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
下痢	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	1 (2.0)	0	3 (6.1)	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (3.4)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0
発疹	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.5)	7 (14.9)	11 (23.4)	7 (14.9)	3 (6.1)	6 (12.2)	11 (22.4)	4 (8.2)	3 (6.1)	5 (10.2)	6 (12.2)	4 (8.2)	5 (10.2)	6 (12.2)	11 (22.4)	1 (2.0)	11 (7.5)	17 (11.6)	28 (19.0)	9 (6.1)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 a) (N=147)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外
背部痛	4 (8.5)	4 (8.5)	7 (14.9)	3 (6.4)	2 (4.1)	5 (10.2)	9 (18.4)	2 (4.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	4 (8.2)	4 (8.2)	5 (10.2)	1 (2.0)	9 (6.1)	12 (8.2)	17 (11.6)	7 (4.8)
四肢痛	0	5 (10.6)	5 (10.6)	2 (4.3)	0	2 (4.1)	4 (8.2)	2 (4.1)	0	3 (6.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	8 (16.3)	0	0	6 (4.1)	14 (9.5)	3 (2.0)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.4)	0
椎間板突出	0	0	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋力低下	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
頚部痛	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
筋緊張	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
前立腺炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)	1 (2.1)	0	0	5 (10.2)	1 (2.0)	0	0	3 (6.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	1 (2.0)	0	0	0	9 (6.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	3 (6.1)	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	6 (4.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0
発熱	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 a) (N=147)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外
臨床検査	0	1 (2.1)	7 (14.9)	3 (6.4)	2 (4.1)	0	8 (16.3)	15 (30.6)	0	2 (4.1)	7 (14.3)	16 (32.7)	1 (2.0)	0	8 (16.3)	22 (44.9)	3 (2.0)	2 (1.4)	23 (15.6)	53 (36.1)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	2 (4.3)	0	0	0	14 (28.6)	0	0	0	11 (22.4)	0	0	0	13 (26.5)	0	0	0	38 (25.9)
脊椎Ｘ線異常	0	0	2 (4.3)	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	5 (10.2)	0	0	2 (4.1)	6 (12.2)	0	0	3 (6.1)	12 (24.5)	0	0	6 (4.1)	23 (15.6)
好中球数減少	0	0	2 (4.3)	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	3 (6.1)	0	0	0	7 (4.8)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (4.1)	0	1 (2.0)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (0.7)	0	5 (3.4)	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (4.1)	0	1 (0.7)	0	4 (2.7)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
白血球数減少	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
総蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
好酸球数増加	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 a) (N=147)			
	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
靱帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
挫傷	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
動物咬傷	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-7 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.2-16. 回復時期別の有害事象の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
いずれかの事象	26 (32.1)	20 (24.7)	38 (46.9)	34 (42.0)	20 (24.4)	23 (28.0)	45 (54.9)	44 (53.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	5 (6.2)	9 (11.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.1)	18 (22.0)	1 (1.2)
鼻咽頭炎	0	5 (6.2)	4 (4.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.1)	12 (14.6)	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
インフルエンザ	0	0	2 (2.5)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
扁桃炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (2.4)	0
乳腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
歯周炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
鼻炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	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	0	1 (1.2)	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
免疫系障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
パニック障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
神経系障害	3 (3.7)	2 (2.5)	3 (3.7)	4 (4.9)	4 (4.9)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
感覚鈍麻	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
頭痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
失神寸前の状態	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	0
喘息	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
上気道の炎症	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
過換気	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
胃腸障害	2 (2.5)	1 (1.2)	6 (7.4)	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
痔核	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
悪心	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
齲歯	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
腹部不快感	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.2)	2 (2.5)	0	4 (4.9)	2 (2.4)	1 (1.2)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
発疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
湿疹	0	0	0	2 (2.5)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.6)	4 (4.9)	19 (23.5)	14 (17.3)	6 (7.3)	13 (15.9)	21 (25.6)	12 (14.6)
背部痛	4 (4.9)	1 (1.2)	11 (13.6)	8 (9.9)	2 (2.4)	8 (9.8)	14 (17.1)	6 (7.3)
四肢痛	4 (4.9)	2 (2.5)	8 (9.9)	9 (11.1)	5 (6.1)	4 (4.9)	5 (6.1)	4 (4.9)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格痛	0	0	2 (2.5)	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	2 (2.5)	4 (4.9)	0	0	0	1 (1.2)
筋力低下	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
四肢不快感	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (12.3)	3 (3.7)	1 (1.2)	0	9 (11.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
注射部位疼痛	6 (7.4)	3 (3.7)	1 (1.2)	0	9 (11.0)	2 (2.4)	0	0
発熱	5 (6.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
臨床検査	2 (2.5)	7 (8.6)	6 (7.4)	19 (23.5)	2 (2.4)	0	16 (19.5)	37 (45.1)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	14 (17.3)	0	0	1 (1.2)	23 (28.0)
脊椎Ｘ線異常	0	0	1 (1.2)	6 (7.4)	0	0	2 (2.4)	18 (22.0)
好中球数減少	0	2 (2.5)	3 (3.7)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.7)	0
血中トリグリセリド増加	0	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (2.5)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
白血球数減少	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
血中尿酸増加	0	1 (1.2)	0	0	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (3.7)	0
血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (2.5)	0	0	0	2 (2.4)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
創傷	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-7 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.2-17. 回復時期別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
いずれかの事象	35 (27.3)	33 (25.8)	58 (45.3)	45 (35.2)	31 (23.7)	32 (24.4)	73 (55.7)	63 (48.1)	47 (20.5)	49 (21.4)	116 (50.7)	106 (46.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	7 (5.5)	14 (10.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (5.3)	26 (19.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	9 (3.9)	38 (16.6)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	0	6 (4.7)	7 (5.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (4.6)	19 (14.5)	0	1 (0.4)	7 (3.1)	26 (11.4)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
インフルエンザ	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	3 (1.3)	0
咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
扁桃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.9)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
乳腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
歯周炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.9)	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
精神障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
パニック障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
神経系障害	6 (4.7)	6 (4.7)	5 (3.9)	5 (3.9)	5 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	7 (3.1)	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
頭痛	0	4 (3.1)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
腰髄神経根障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
痙攣	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
喘息	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.9)	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
過換気	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (1.6)	2 (1.6)	8 (6.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.4)
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0
痔核	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
悪心	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
齲歯	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
下痢	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)
腹部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	4 (1.7)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.9)	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	5 (3.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (0.9)	7 (3.1)	7 (3.1)	1 (0.4)
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
発疹	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.9)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
湿疹	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (8.6)	11 (8.6)	30 (23.4)	21 (16.4)	9 (6.9)	19 (14.5)	32 (24.4)	16 (12.2)	17 (7.4)	30 (13.1)	49 (21.4)	21 (9.2)
背部痛	8 (6.3)	5 (3.9)	18 (14.1)	11 (8.6)	4 (3.1)	13 (9.9)	23 (17.6)	8 (6.1)	11 (4.8)	20 (8.7)	31 (13.5)	13 (5.7)
四肢痛	4 (3.1)	7 (5.5)	13 (10.2)	11 (8.6)	5 (3.8)	6 (4.6)	9 (6.9)	6 (4.6)	5 (2.2)	10 (4.4)	19 (8.3)	7 (3.1)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)
筋骨格痛	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0
椎間板突出	0	0	2 (1.6)	6 (4.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
筋力低下	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
頚部痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
四肢不快感	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (9.4)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	14 (10.7)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	18 (7.9)	5 (2.2)	3 (1.3)	0
注射部位疼痛	6 (4.7)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	12 (9.2)	3 (2.3)	0	0	15 (6.6)	4 (1.7)	1 (0.4)	0
発熱	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
血管穿刺部位疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (1.6)	8 (6.3)	13 (10.2)	22 (17.2)	4 (3.1)	0	24 (18.3)	52 (39.7)	5 (2.2)	2 (0.9)	39 (17.0)	90 (39.3)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	16 (12.5)	0	0	1 (0.8)	37 (28.2)	0	0	1 (0.4)	61 (26.6)
脊椎Ｘ線異常	0	0	3 (2.3)	7 (5.5)	0	0	3 (2.3)	23 (17.6)	0	0	8 (3.5)	41 (17.9)
好中球数減少	0	2 (1.6)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	9 (3.9)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.4)	6 (2.6)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	5 (2.2)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	3 (2.3)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	2 (0.9)	0	5 (2.2)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
白血球数減少	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	3 (1.3)	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.9)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)
靭帯捻挫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.9)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
挫傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
動物咬傷	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-7 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.7.3 副作用

表 2.7.4.7.3-1. すべての副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験 （SKK6603J01）				第 II/III 相試験 （6603/1021）					第 III 相試験 （6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 [a)] (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [b)] (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 [b)] (N=229)
いずれかの事象	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	13 (72.2)	7 (14.9)	23 (46.9)	22 (44.9)	30 (61.2)	75 (51.0)	27 (33.3)	47 (57.3)	34 (26.6)	70 (53.4)	122 (53.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.2)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
迷走神経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	3 (3.7)	0	4 (3.1)	6 (2.6)
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
そう痒症	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
水疱	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	第 I/II 相試験（SKK6603J01）				第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
	0.5 U (N=6)	2.5 U (N=6)	10 U (N=6)	合計 a) (N=18)	(N=47)	1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 b) (N=147)	(N=81)	1.25 U (N=82)	(N=128)	1.25 U (N=131)	合計 b) (N=229)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)	3 (6.4)	14 (28.6)	9 (18.4)	11 (22.4)	34 (23.1)	7 (8.6)	20 (24.4)	10 (7.8)	34 (26.0)	54 (23.6)
背部痛	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)	2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	31 (21.1)	4 (4.9)	20 (24.4)	6 (4.7)	33 (25.2)	51 (22.3)
四肢痛	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (2.3)	4 (3.1)	11 (4.8)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (1.7)
発熱	0	0	0	0	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (3.1)	3 (2.3)	4 (1.7)
臨床検査	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (27.8)	2 (4.3)	13 (26.5)	15 (30.6)	22 (44.9)	50 (34.0)	20 (24.7)	36 (43.9)	22 (17.2)	49 (37.4)	86 (37.6)
核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	12 (24.5)	10 (20.4)	13 (26.5)	35 (23.8)	10 (12.3)	20 (24.4)	10 (7.8)	32 (24.4)	55 (24.0)
脊椎X線異常	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	16 (10.9)	3 (3.7)	19 (23.2)	3 (2.3)	23 (17.6)	35 (15.3)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	3 (6.1)	4 (2.7)	6 (7.4)	2 (2.4)	7 (5.5)	2 (1.5)	6 (2.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
C－反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	0	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
好酸球数増加	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.1-3 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

表 2.7.4.7.3-2. 重症度別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 a) (N=18)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	0	6 (100)	0	0	13 (72.2)	1 (5.6)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
発疹	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
そう痒症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
皮膚熱感	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	0	0
背部痛	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	0	0
臨床検査	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	3 (50.0)	0	0	5 (27.8)	0	0
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-2 より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.3-3. 重症度別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	7 (14.9)	0	0	22 (44.9)	2 (4.1)	0	21 (42.9)	2 (4.1)	2 (4.1)	26 (53.1)	7 (14.3)	0	69 (46.9)	11 (7.5)	2 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	4 (2.7)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
感覚鈍麻	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	3 (2.0)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.4)	0	0	13 (26.5)	1 (2.0)	0	8 (16.3)	1 (2.0)	0	6 (12.2)	6 (12.2)	0	27 (18.4)	8 (5.4)	0
背部痛	2 (4.3)	0	0	12 (24.5)	1 (2.0)	0	7 (14.3)	1 (2.0)	0	5 (10.2)	5 (10.2)	0	24 (16.3)	7 (4.8)	0
四肢痛	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	0	0	3 (6.1)	0	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	7 (4.8)	2 (1.4)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
四肢不快感	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0
発熱	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0
臨床検査	2 (4.3)	0	0	13 (26.5)	0	0	15 (30.6)	1 (2.0)	1 (2.0)	22 (44.9)	0	0	50 (34.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	12 (24.5)	0	0	10 (20.4)	0	0	13 (26.5)	0	0	35 (23.8)	0	0
脊椎X線異常	0	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	8 (16.3)	0	0	16 (10.9)	0	0
好中球数減少	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (6.1)	0	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
好酸球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-2 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-4. 重症度別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	21 (25.9)	10 (12.3)	0	44 (53.7)	11 (13.4)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0	1 (1.2)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
発疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.2)	2 (2.5)	0	14 (17.1)	6 (7.3)	0
背部痛	3 (3.7)	1 (1.2)	0	14 (17.1)	6 (7.3)	0
四肢痛	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0
筋骨格痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0
筋力低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	0
発熱	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	14 (17.3)	7 (8.6)	0	34 (41.5)	3 (3.7)	0
核磁気共鳴画像異常	10 (12.3)	0	0	20 (24.4)	0	0
脊椎X線異常	3 (3.7)	0	0	19 (23.2)	0	0
好中球数減少	1 (1.2)	5 (6.2)	0	0	2 (2.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0
C－反応性蛋白増加	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
白血球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.2)	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-2 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.3-5. 重症度別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 [a)] (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
いずれかの事象	28 (21.9)	10 (7.8)	0	66 (50.4)	13 (9.9)	1 (0.8)	113 (49.3)	22 (9.6)	3 (1.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.6)	0	0	3 (2.3)	0	0	5 (2.2)	0	0
頭痛	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.4)
発疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.3)	2 (1.6)	0	27 (20.6)	7 (5.3)	0	41 (17.9)	14 (6.1)	0
背部痛	5 (3.9)	1 (0.8)	0	26 (19.8)	7 (5.3)	0	38 (16.6)	13 (5.7)	0
四肢痛	3 (2.3)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	8 (3.5)	3 (1.3)	0
筋骨格痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
四肢不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0
発熱	4 (3.1)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
臨床検査	16 (12.5)	7 (5.5)	0	47 (35.9)	3 (2.3)	0	84 (36.7)	4 (1.7)	1 (0.4)
核磁気共鳴画像異常	10 (7.8)	0	0	32 (24.4)	0	0	55 (24.0)	0	0
脊椎X線異常	3 (2.3)	0	0	23 (17.6)	0	0	35 (15.3)	0	0
好中球数減少	2 (1.6)	5 (3.9)	0	0	2 (1.5)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
白血球数減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-2 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-6. 発現時期別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 a) (N=18)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	2 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	9 (50.0)	5 (27.8)	2 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	0
発疹	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	8 (44.4)	2 (11.1)	1 (5.6)
背部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	8 (44.4)	2 (11.1)	1 (5.6)
臨床検査	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)	2 (11.1)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
脊椎Ｘ線異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-4 より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.3-7. 発現時期別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	3 (6.4)	4 (8.5)	1 (2.1)	14 (28.6)	5 (10.2)	13 (26.5)	7 (14.3)	5 (10.2)	15 (30.6)	8 (16.3)	6 (12.2)	22 (44.9)	29 (19.7)	16 (10.9)	50 (34.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	4 (2.7)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
感覚鈍麻	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)	10 (20.4)	4 (8.2)	2 (4.1)	6 (12.2)	3 (6.1)	1 (2.0)	8 (16.3)	4 (8.2)	2 (4.1)	24 (16.3)	11 (7.5)	5 (3.4)
背部痛	1 (2.1)	0	1 (2.1)	9 (18.4)	3 (6.1)	1 (2.0)	5 (10.2)	3 (6.1)	0	7 (14.3)	1 (2.0)	2 (4.1)	21 (14.3)	7 (4.8)	3 (2.0)
四肢痛	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	4 (2.7)	3 (2.0)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0
発熱	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0
臨床検査	0	2 (4.3)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	13 (26.5)	0	2 (4.1)	14 (28.6)	0	1 (2.0)	21 (42.9)	1 (0.7)	4 (2.7)	48 (32.7)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	12 (24.5)	0	0	10 (20.4)	0	0	13 (26.5)	0	0	35 (23.8)
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	8 (16.3)	0	0	16 (10.9)
好中球数減少	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (6.1)	0	1 (0.7)	3 (2.0)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
好酸球数増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-4 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-8. 発現時期別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	14 (17.3)	4 (4.9)	15 (18.5)	23 (28.0)	4 (4.9)	35 (42.7)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	3 (3.7)	0	0
発疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4)	1 (1.2)	0	17 (20.7)	2 (2.4)	1 (1.2)
背部痛	4 (4.9)	0	0	17 (20.7)	2 (2.4)	1 (1.2)
四肢痛	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.2)	0	0	0	0
筋力低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7)	0	0	0	0	1 (1.2)
発熱	3 (3.7)	0	0	0	0	1 (1.2)
臨床検査	3 (3.7)	3 (3.7)	15 (18.5)	3 (3.7)	2 (2.4)	33 (40.2)
核磁気共鳴画像異常	0	0	10 (12.3)	0	0	20 (24.4)
脊椎Ｘ線異常	0	0	3 (3.7)	0	0	19 (23.2)
好中球数減少	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	0	2 (2.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
白血球数減少	0	0	2 (2.5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-4 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.3-9. 発現時期別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
いずれかの事象	17 (13.3)	8 (6.3)	16 (12.5)	37 (28.2)	9 (6.9)	48 (36.6)	52 (22.7)	20 (8.7)	85 (37.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.6)	0	0	3 (2.3)	0	0	5 (2.2)	0	0
頭痛	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	4 (3.1)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0
発疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	27 (20.6)	6 (4.6)	3 (2.3)	41 (17.9)	13 (5.7)	6 (2.6)
背部痛	5 (3.9)	0	1 (0.8)	26 (19.8)	5 (3.8)	2 (1.5)	38 (16.6)	9 (3.9)	4 (1.7)
四肢痛	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.7)	4 (1.7)	3 (1.3)
筋骨格痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (1.3)	0	1 (0.4)
発熱	4 (3.1)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (1.3)	0	1 (0.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降	投与後 1 日以内	投与後 2～7 日	投与後 8 日以降
臨床検査	3 (2.3)	5 (3.9)	15 (11.7)	4 (3.1)	3 (2.3)	46 (35.1)	4 (1.7)	6 (2.6)	81 (35.4)
核磁気共鳴画像異常	0	0	10 (7.8)	0	0	32 (24.4)	0	0	55 (24.0)
脊椎Ｘ線異常	0	0	3 (2.3)	0	0	23 (17.6)	0	0	35 (15.3)
好中球数減少	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
白血球数減少	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-4 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-10. 転帰別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群											
	0.5 U (N=6)			2.5 U (N=6)			10 U (N=6)			合計 a) (N=18)		
	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他	回復	軽快	未回復/ その他
いずれかの事象	3 (50.0)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	1 (16.7)	12 (66.7)	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
発疹	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
水疱	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	0	0
背部痛	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	5 (83.3)	0	0	11 (61.1)	0	0
臨床検査	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	4 (22.2)	0	1 (5.6)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-6 より引用
例数（%）
a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.3-11. 転帰別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 [a)] (N=147)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
いずれかの事象	7 (14.9)	0	0	18 (36.7)	0	13 (26.5)	9 (18.4)	2 (4.1)	14 (28.6)	15 (30.6)	1 (2.0)	18 (36.7)	42 (28.6)	3 (2.0)	45 (30.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	4 (2.7)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0
感覚鈍麻	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	3 (2.0)	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.4)	0	0	14 (28.6)	0	0	6 (12.2)	2 (4.1)	1 (2.0)	10 (20.4)	1 (2.0)	0	30 (20.4)	3 (2.0)	1 (0.7)
背部痛	2 (4.3)	0	0	13 (26.5)	0	0	5 (10.2)	2 (4.1)	1 (2.0)	9 (18.4)	1 (2.0)	0	27 (18.4)	3 (2.0)	1 (0.7)
四肢痛	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.1)	0	1 (2.0)	4 (8.2)	0	0	8 (5.4)	0	1 (0.7)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0
発熱	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=49)			2.5 U (N=49)			5 U (N=49)			合計 a) (N=147)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
臨床検査	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	0	13 (26.5)	3 (6.1)	0	13 (26.5)	4 (8.2)	0	18 (36.7)	9 (6.1)	0	44 (29.9)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	12 (24.5)	0	0	10 (20.4)	0	0	13 (26.5)	0	0	35 (23.8)
脊椎X線異常	0	0	0	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (8.2)	0	0	8 (16.3)	0	0	16 (10.9)
好中球数減少	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	3 (6.1)	0	0	4 (2.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
好酸球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-6 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-12. 転帰別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
いずれかの事象	20 (24.7)	0	12 (14.8)	26 (31.7)	1 (1.2)	32 (39.0)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (1.2)	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	3 (3.7)	0	0
発疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.6)	0	0	16 (19.5)	1 (1.2)	3 (3.7)
背部痛	4 (4.9)	0	0	16 (19.5)	1 (1.2)	3 (3.7)
四肢痛	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	0	0
筋骨格痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	0
発熱	3 (3.7)	0	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	9 (11.1)	0	12 (14.8)	8 (9.8)	0	31 (37.8)
核磁気共鳴画像異常	0	0	10 (12.3)	1 (1.2)	0	19 (23.2)
脊椎X線異常	0	0	3 (3.7)	2 (2.4)	0	17 (20.7)
好中球数減少	6 (7.4)	0	0	2 (2.4)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
白血球数減少	2 (2.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-6 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.3-13. 転帰別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群					
				1.25 U (N=131)			合計 [a)] (N=229)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
いずれかの事象	27 (21.1)	0	12 (9.4)	44 (33.6)	1 (0.8)	45 (34.4)	68 (29.7)	4 (1.7)	77 (33.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.6)	0	0	3 (2.3)	0	0	5 (2.2)	0	0
頭痛	0	0	0	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	4 (3.1)	0	0	6 (2.6)	0	0
発疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.8)	0	0	30 (22.9)	1 (0.8)	3 (2.3)	46 (20.1)	4 (1.7)	4 (1.7)
背部痛	6 (4.7)	0	0	29 (22.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	43 (18.8)	4 (1.7)	4 (1.7)
四肢痛	3 (2.3)	0	0	4 (3.1)	0	0	10 (4.4)	0	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
四肢不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	0	0	3 (2.3)	0	0	4 (1.7)	0	0
発熱	4 (3.1)	0	0	3 (2.3)	0	0	4 (1.7)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)			コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)			合計 a) (N=229)		
	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他	回復	軽快	未回復/その他
臨床検査	11 (8.6)	0	12 (9.4)	10 (7.6)	0	44 (33.6)	17 (7.4)	0	75 (32.8)
核磁気共鳴画像異常	0	0	10 (7.8)	1 (0.8)	0	31 (23.7)	1 (0.4)	0	54 (23.6)
脊椎X線異常	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	21 (16.0)	2 (0.9)	0	33 (14.4)
好中球数減少	7 (5.5)	0	0	2 (1.5)	0	0	6 (2.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (0.9)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.9)	0	0
白血球数減少	2 (1.6)	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-6 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-14. 回復時期別の副作用の発現頻度：第 I/II 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コンドリアーゼ群															
	0.5 U (N=6)				2.5 U (N=6)				10 U (N=6)				合計 a) (N=18)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
いずれかの事象	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (38.9)	4 (22.2)	3 (16.7)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0
そう痒症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
皮膚熱感	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	7 (38.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	0
背部痛	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	7 (38.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	0
臨床検査	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (5.6)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	0
脊椎Ｘ線異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-8 より引用

例数（%）

a）0.5 U、2.5 U、10 U の合計

表 2.7.4.7.3-15. 回復時期別の副作用の発現頻度：第 II/III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 a) (N=147)			
	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外	発現後7日以内	発現後8～30日	発現後31日以降	回復以外
いずれかの事象	2 (4.3)	1 (2.1)	4 (8.5)	0	8 (16.3)	6 (12.2)	8 (16.3)	13 (26.5)	3 (6.1)	4 (8.2)	3 (6.1)	15 (30.6)	5 (10.2)	5 (10.2)	8 (16.3)	19 (38.8)	16 (10.9)	15 (10.2)	19 (12.9)	47 (32.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	3 (6.1)	5 (10.2)	7 (14.3)	0	3 (6.1)	3 (6.1)	0	3 (6.1)	4 (8.2)	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	10 (6.8)	12 (8.2)	11 (7.5)	4 (2.7)
背部痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	2 (4.1)	5 (10.2)	6 (12.2)	0	3 (6.1)	2 (4.1)	0	3 (6.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	2 (4.1)	1 (2.0)	8 (5.4)	11 (7.5)	8 (5.4)	4 (2.7)
四肢痛	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	3 (6.1)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	1 (0.7)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0
発熱	1 (2.1)	0	0	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)				コンドリアーゼ群															
					1.25 U (N=49)				2.5 U (N=49)				5 U (N=49)				合計 a) (N=147)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日 以降	回復 以外
臨床検査	0	0	2 (4.3)	0	2 (4.1)	0	0	13 (26.5)	0	1 (2.0)	2 (4.1)	13 (26.5)	1 (2.0)	0	3 (6.1)	18 (36.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (3.4)	44 (29.9)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	0	0	0	0	12 (24.5)	0	0	0	10 (20.4)	0	0	0	13 (26.5)	0	0	0	35 (23.8)
脊椎Ｘ線異常	0	0	0	0	0	0	0	4 (8.2)	0	0	0	4 (8.2)	0	0	0	8 (16.3)	0	0	0	16 (10.9)
好中球数減少	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (6.1)	0	0	0	4 (2.7)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-8 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.3-16. 回復時期別の副作用の発現頻度：第 III 相試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=81)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
いずれかの事象	11 (13.6)	3 (3.7)	7 (8.6)	12 (14.8)	6 (7.3)	12 (14.6)	10 (12.2)	32 (39.0)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.9)	0	3 (3.7)	0	4 (4.9)	9 (11.0)	3 (3.7)	4 (4.9)
背部痛	3 (3.7)	0	1 (1.2)	0	4 (4.9)	9 (11.0)	3 (3.7)	4 (4.9)
四肢痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
発熱	3 (3.7)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
臨床検査	2 (2.5)	3 (3.7)	4 (4.9)	12 (14.8)	1 (1.2)	0	7 (8.5)	31 (37.8)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	10 (12.3)	0	0	1 (1.2)	19 (23.2)
脊椎X線異常	0	0	0	3 (3.7)	0	0	2 (2.4)	17 (20.7)
好中球数減少	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (3.7)	0	0	0	2 (2.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
C－反応性蛋白増加	0	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
白血球数減少	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-8 より引用
例数（%）

表 2.7.4.7.3-17. 回復時期別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
いずれかの事象	13 (10.2)	4 (3.1)	11 (8.6)	12 (9.4)	14 (10.7)	18 (13.7)	18 (13.7)	45 (34.4)	22 (9.6)	27 (11.8)	29 (12.7)	79 (34.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
頭痛	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	3 (1.3)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
迷走神経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (0.9)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.9)	1 (0.8)	4 (3.1)	0	7 (5.3)	14 (10.7)	10 (7.6)	4 (3.1)	14 (6.1)	21 (9.2)	14 (6.1)	8 (3.5)
背部痛	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	6 (4.6)	14 (10.7)	9 (6.9)	4 (3.1)	12 (5.2)	20 (8.7)	11 (4.8)	8 (3.5)
四肢痛	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (0.9)	4 (1.7)	4 (1.7)	1 (0.4)
筋骨格痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
発熱	4 (3.1)	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=128)				コンドリアーゼ群 1.25 U (N=131)				合計 a) (N=229)			
	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外	発現後 7 日以内	発現後 8～30 日	発現後 31 日以降	回復以外
臨床検査	2 (1.6)	3 (2.3)	6 (4.7)	12 (9.4)	3 (2.3)	0	7 (5.3)	44 (33.6)	4 (1.7)	1 (0.4)	12 (5.2)	75 (32.8)
核磁気共鳴画像異常	0	0	0	10 (7.8)	0	0	1 (0.8)	31 (23.7)	0	0	1 (0.4)	54 (23.6)
脊椎X線異常	0	0	0	3 (2.3)	0	0	2 (1.5)	21 (16.0)	0	0	2 (0.9)	33 (14.4)
好中球数減少	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.1)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	6 (2.6)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
白血球数減少	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.2-8 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.7.4　注目すべき有害事象及び副作用

表 2.7.4.7.4-1. 注目すべき有害事象の発現頻度

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [a] (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 [a] (N=229)
下肢痛		15 (31.9)	9 (18.4)	6 (12.2)	9 (18.4)	24 (16.3)	29 (35.8)	21 (25.6)	44 (34.4)	30 (22.9)	45 (19.7)
重症度	軽度	11 (23.4)	5 (10.2)	6 (12.2)	6 (12.2)	17 (11.6)	14 (17.3)	12 (14.6)	25 (19.5)	17 (13.0)	29 (12.7)
	中等度	4 (8.5)	3 (6.1)	0	3 (6.1)	6 (4.1)	13 (16.0)	9 (11.0)	17 (13.3)	12 (9.2)	15 (6.6)
	重度	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	3 (3.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
発現時期	投与後 1 日以内	2 (4.3)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	9 (11.1)	8 (9.8)	11 (8.6)	8 (6.1)	10 (4.4)
	投与後 2～7 日	4 (8.5)	2 (4.1)	2 (4.1)	3 (6.1)	7 (4.8)	2 (2.5)	4 (4.9)	6 (4.7)	6 (4.6)	11 (4.8)
	投与後 8 日以降	9 (19.1)	7 (14.3)	3 (6.1)	5 (10.2)	15 (10.2)	19 (23.5)	9 (11.0)	28 (21.9)	16 (12.2)	24 (10.5)
転帰	回復	11 (23.4)	7 (14.3)	5 (10.2)	9 (18.4)	21 (14.3)	17 (21.0)	16 (19.5)	28 (21.9)	23 (17.6)	37 (16.2)
	軽快	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
	未回復／その他	4 (8.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	11 (13.6)	5 (6.1)	15 (11.7)	6 (4.6)	7 (3.1)
回復時期	発現後 7 日以内	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	4 (4.9)	5 (6.1)	4 (3.1)	5 (3.8)	6 (2.6)
	発現後 8～30 日	6 (12.8)	2 (4.1)	3 (6.1)	1 (2.0)	6 (4.1)	2 (2.5)	4 (4.9)	8 (6.3)	6 (4.6)	10 (4.4)
	発現後 31 日以降	5 (10.6)	5 (10.2)	2 (4.1)	7 (14.3)	14 (9.5)	11 (13.6)	7 (8.5)	16 (12.5)	12 (9.2)	21 (9.2)
	回復以外	4 (8.5)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	13 (16.0)	5 (6.1)	17 (13.3)	7 (5.3)	8 (3.5)
年齢 [b]	20～29 歳	7/16 (43.8)	1/3 (33.3)	2/11 (18.2)	2/13 (15.4)	5/27 (18.5)	8/21 (38.1)	1/14 (7.1)	15/37 (40.5)	2/17 (11.8)	6/41 (14.6)
	30～49 歳	6/25 (24.0)	6/33 (18.2)	4/31 (12.9)	7/29 (24.1)	17/93 (18.3)	16/44 (36.4)	16/52 (30.8)	22/69 (31.9)	22/85 (25.9)	33/145 (22.8)
	50 歳以上	2/6 (33.3)	2/13 (15.4)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	2/27 (7.4)	5/16 (31.3)	4/16 (25.0)	7/22 (31.8)	6/29 (20.7)	6/43 (14.0)
性別 [b]	男性	9/31 (29.0)	8/38 (21.1)	4/33 (12.1)	6/34 (17.6)	18/105 (17.1)	13/48 (27.1)	10/51 (19.6)	22/79 (27.8)	18/89 (20.2)	28/156 (17.9)
	女性	6/16 (37.5)	1/11 (9.1)	2/16 (12.5)	3/15 (20.0)	6/42 (14.3)	16/33 (48.5)	11/31 (35.5)	22/49 (44.9)	12/42 (28.6)	17/73 (23.3)
BMI [b]	25.0 未満	10/30 (33.3)	6/32 (18.8)	4/36 (11.1)	7/34 (20.6)	17/102 (16.7)	18/55 (32.7)	18/54 (33.3)	28/85 (32.9)	24/86 (27.9)	35/156 (22.4)
	25.0 以上	5/17 (29.4)	3/17 (17.6)	2/13 (15.4)	2/15 (13.3)	7/45 (15.6)	11/26 (42.3)	3/28 (10.7)	16/43 (37.2)	6/45 (13.3)	10/73 (13.7)
ヘルニア高位 [b]	L4/L5	12/27 (44.4)	4/27 (14.8)	2/23 (8.7)	6/27 (22.2)	12/77 (15.6)	11/37 (29.7)	8/45 (17.8)	23/64 (35.9)	12/72 (16.7)	20/122 (16.4)
	L5/S1	3/19 (15.8)	5/22 (22.7)	4/24 (16.7)	2/20 (10.0)	11/66 (16.7)	16/40 (40.0)	12/36 (33.3)	19/59 (32.2)	17/58 (29.3)	23/102 (22.5)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)	1/1 (100.0)	2/5 (40.0)	1/1 (100.0)	2/5 (40.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	12/39 (30.8)	5/39 (12.8)	5/40 (12.5)	6/38 (15.8)	16/117 (13.7)	20/57 (35.1)	20/57 (35.1)	32/96 (33.3)	25/96 (26.0)	36/174 (20.7)
	Type 1～3	3/8 (37.5)	4/10 (40.0)	1/9 (11.1)	3/11 (27.3)	8/30 (26.7)	9/24 (37.5)	1/25 (4.0)	12/32 (37.5)	5/35 (14.3)	9/55 (16.4)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	2/4 (50.0)
	Grade I	2/9 (22.2)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	2/7 (28.6)	2/18 (11.1)	3/6 (50.0)	2/5 (40.0)	5/15 (33.3)	2/10 (20.0)	4/23 (17.4)
	Grade II	11/32 (34.4)	5/34 (14.7)	5/32 (15.6)	4/30 (13.3)	14/96 (14.6)	12/37 (32.4)	11/40 (27.5)	23/69 (33.3)	16/74 (21.6)	25/136 (18.4)
	Grade III	2/6 (33.3)	4/10 (40.0)	1/11 (9.1)	2/9 (22.2)	7/30 (23.3)	13/37 (35.1)	7/36 (19.4)	15/43 (34.9)	11/46 (23.9)	14/66 (21.2)
職業 b)	重労働	7/25 (28.0)	7/27 (25.9)	3/32 (9.4)	5/37 (13.5)	15/96 (15.6)	16/53 (30.2)	10/50 (20.0)	23/78 (29.5)	17/77 (22.1)	25/146 (17.1)
	軽労働	8/22 (36.4)	2/22 (9.1)	3/17 (17.6)	4/12 (33.3)	9/51 (17.6)	13/28 (46.4)	11/32 (34.4)	21/50 (42.0)	13/54 (24.1)	20/83 (24.1)
腰痛		20 (42.6)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	45 (30.6)	27 (33.3)	30 (36.6)	47 (36.7)	48 (36.6)	75 (32.8)
重症度	軽度	14 (29.8)	15 (30.6)	9 (18.4)	9 (18.4)	33 (22.4)	14 (17.3)	19 (23.2)	28 (21.9)	34 (26.0)	52 (22.7)
	中等度	6 (12.8)	3 (6.1)	4 (8.2)	5 (10.2)	12 (8.2)	10 (12.3)	11 (13.4)	16 (12.5)	14 (10.7)	23 (10.0)
	重度	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	4 (4.9)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.4)
発現時期	投与後 1 日以内	6 (12.8)	9 (18.4)	6 (12.2)	8 (16.3)	23 (15.6)	8 (9.9)	19 (23.2)	14 (10.9)	28 (21.4)	42 (18.3)
	投与後 2～7 日	1 (2.1)	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	9 (6.1)	1 (1.2)	4 (4.9)	2 (1.6)	8 (6.1)	13 (5.7)
	投与後 8 日以降	13 (27.7)	6 (12.2)	3 (6.1)	5 (10.2)	14 (9.5)	18 (22.2)	7 (8.5)	31 (24.2)	13 (9.9)	21 (9.2)
転帰	回復	16 (34.0)	16 (32.7)	9 (18.4)	13 (26.5)	38 (25.9)	17 (21.0)	24 (29.3)	33 (25.8)	40 (30.5)	62 (27.1)
	軽快	1 (2.1)	1 (2.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	5 (3.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.3)	7 (3.1)
	未回復／その他	3 (6.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	9 (11.1)	4 (4.9)	12 (9.4)	5 (3.8)	6 (2.6)
回復時期	発現後 7 日以内	4 (8.5)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)	4 (4.9)	2 (2.4)	8 (6.3)	4 (3.1)	11 (4.8)
	発現後 8～30 日	5 (10.6)	5 (10.2)	3 (6.1)	4 (8.2)	12 (8.2)	1 (1.2)	8 (9.8)	6 (4.7)	13 (9.9)	20 (8.7)
	発現後 31 日以降	7 (14.9)	10 (20.4)	3 (6.1)	5 (10.2)	18 (12.2)	12 (14.8)	14 (17.1)	19 (14.8)	24 (18.3)	32 (14.0)
	回復以外	4 (8.5)	2 (4.1)	4 (8.2)	1 (2.0)	7 (4.8)	10 (12.3)	6 (7.3)	14 (10.9)	8 (6.1)	13 (5.7)
年齢 b)	20～29 歳	9/16 (56.3)	1/3 (33.3)	4/11 (36.4)	4/13 (30.8)	9/27 (33.3)	8/21 (38.1)	8/14 (57.1)	17/37 (45.9)	9/17 (52.9)	17/41 (41.5)
	30～49 歳	9/25 (36.0)	12/33 (36.4)	8/31 (25.8)	9/29 (31.0)	29/93 (31.2)	16/44 (36.4)	18/52 (34.6)	25/69 (36.2)	30/85 (35.3)	47/145 (32.4)
	50 歳以上	2/6 (33.3)	5/13 (38.5)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)	7/27 (25.9)	3/16 (18.8)	4/16 (25.0)	5/22 (22.7)	9/29 (31.0)	11/43 (25.6)
性別 b)	男性	14/31 (45.2)	15/38 (39.5)	8/33 (24.2)	10/34 (29.4)	33/105 (31.4)	17/48 (35.4)	18/51 (35.3)	31/79 (39.2)	33/89 (37.1)	51/156 (32.7)
	女性	6/16 (37.5)	3/11 (27.3)	5/16 (31.3)	4/15 (26.7)	12/42 (28.6)	10/33 (30.3)	12/31 (38.7)	16/49 (32.7)	15/42 (35.7)	24/73 (32.9)
BMI b)	25.0 未満	12/30 (40.0)	10/32 (31.3)	10/36 (27.8)	10/34 (29.4)	30/102 (29.4)	14/55 (25.5)	23/54 (42.6)	26/85 (30.6)	33/86 (38.4)	53/156 (34.0)
	25.0 以上	8/17 (47.1)	8/17 (47.1)	3/13 (23.1)	4/15 (26.7)	15/45 (33.3)	13/26 (50.0)	7/28 (25.0)	21/43 (48.8)	15/45 (33.3)	22/73 (30.1)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [a] (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 [a] (N=229)
ヘルニア高位 [b]	L4/L5	15/27 (55.6)	10/27 (37.0)	6/23 (26.1)	7/27 (25.9)	23/77 (29.9)	11/37 (29.7)	17/45 (37.8)	26/64 (40.6)	27/72 (37.5)	40/122 (32.8)
	L5/S1	5/19 (26.3)	8/22 (36.4)	6/24 (25.0)	7/20 (35.0)	21/66 (31.8)	14/40 (35.0)	13/36 (36.1)	19/59 (32.2)	21/58 (36.2)	34/102 (33.3)
	L5/S1	0/1 (0.0)	-	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)	0/1 (0.0)	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類)[b]	Type 0	15/39 (38.5)	12/39 (30.8)	11/40 (27.5)	10/38 (26.3)	33/117 (28.2)	21/57 (36.8)	25/57 (43.9)	36/96 (37.5)	37/96 (38.5)	58/174 (33.3)
	Type 1～3	5/8 (62.5)	6/10 (60.0)	2/9 (22.2)	4/11 (36.4)	12/30 (40.0)	6/24 (25.0)	5/25 (20.0)	11/32 (34.4)	11/35 (31.4)	17/55 (30.9)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類)[b]	Grade 0	-	-	-	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	3/4 (75.0)
	Grade I	4/9 (44.4)	1/5 (20.0)	2/6 (33.3)	2/7 (28.6)	5/18 (27.8)	2/6 (33.3)	2/5 (40.0)	6/15 (40.0)	3/10 (30.0)	7/23 (30.4)
	Grade II	14/32 (43.8)	10/34 (29.4)	9/32 (28.1)	8/30 (26.7)	27/96 (28.1)	11/37 (29.7)	16/40 (40.0)	25/69 (36.2)	26/74 (35.1)	43/136 (31.6)
	Grade III	2/6 (33.3)	7/10 (70.0)	2/11 (18.2)	2/9 (22.2)	11/30 (36.7)	13/37 (35.1)	11/36 (30.6)	15/43 (34.9)	18/46 (39.1)	22/66 (33.3)
職業 [b]	重労働	10/25 (40.0)	12/27 (44.4)	7/32 (21.9)	9/37 (24.3)	28/96 (29.2)	15/53 (28.3)	19/50 (38.0)	25/78 (32.1)	31/77 (40.3)	47/146 (32.2)
	軽労働	10/22 (45.5)	6/22 (27.3)	6/17 (35.3)	5/12 (41.7)	17/51 (33.3)	12/28 (42.9)	11/32 (34.4)	22/50 (44.0)	17/54 (31.5)	28/83 (33.7)
アレルギー様症状		1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)	0	4 (4.9)	1 (0.8)	6 (4.6)	8 (3.5)
重症度	軽度	1 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.9)
	中等度	0	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)	0	2 (2.4)	0	4 (3.1)	6 (2.6)
	重度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
発現時期	投与後 1 日以内	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	0	3 (3.7)	0	5 (3.8)	6 (2.6)
	投与後 2～7 日	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	投与後 8 日以降	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
転帰	回復	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)	0	4 (4.9)	1 (0.8)	6 (4.6)	8 (3.5)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回復時期	発現後 7 日以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発現後 8～30 日	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
	発現後 31 日以降	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	0	2 (2.4)	0	4 (3.1)	5 (2.2)
	回復以外	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
年齢 [b]	20～29 歳	1/16 (6.3)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	1/13 (7.7)	1/27 (3.7)	0/21 (0.0)	0/14 (0.0)	1/37 (2.7)	0/17 (0.0)	1/41 (2.4)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/29 (0.0)	0/93 (0.0)	0/44 (0.0)	3/52 (5.8)	0/69 (0.0)	3/85 (3.5)	3/145 (2.1)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	2/13 (15.4)	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	3/27 (11.1)	0/16 (0.0)	1/16 (6.3)	0/22 (0.0)	3/29 (10.3)	4/43 (9.3)
性別 [b]	男性	0/31 (0.0)	1/38 (2.6)	1/33 (3.0)	1/34 (2.9)	3/105 (2.9)	0/48 (0.0)	2/51 (3.9)	0/79 (0.0)	3/89 (3.4)	5/156 (3.2)
	女性	1/16 (6.3)	1/11 (9.1)	0/16 (0.0)	0/15 (0.0)	1/42 (2.4)	0/33 (0.0)	2/31 (6.5)	1/49 (2.0)	3/42 (7.1)	3/73 (4.1)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
BMI b)	25.0 未満	1/30 (3.3)	2/32 (6.3)	1/36 (2.8)	1/34 (2.9)	4/102 (3.9)	0/55 (0.0)	4/54 (7.4)	1/85 (1.2)	6/86 (7.0)	8/156 (5.1)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)	0/13 (0.0)	0/15 (0.0)	0/45 (0.0)	0/26 (0.0)	0/28 (0.0)	0/43 (0.0)	0/45 (0.0)	0/73 (0.0)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	0/27 (0.0)	1/27 (3.7)	0/23 (0.0)	0/27 (0.0)	1/77 (1.3)	0/37 (0.0)	3/45 (6.7)	0/64 (0.0)	4/72 (5.6)	4/122 (3.3)
	L5/S1	1/19 (5.3)	1/22 (4.5)	1/24 (4.2)	1/20 (5.0)	3/66 (4.5)	0/40 (0.0)	1/36 (2.8)	1/59 (1.7)	2/58 (3.4)	4/102 (3.9)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	1/39 (2.6)	2/39 (5.1)	0/40 (0.0)	1/38 (2.6)	3/117 (2.6)	0/57 (0.0)	3/57 (5.3)	1/96 (1.0)	5/96 (5.2)	6/174 (3.4)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	1/9 (11.1)	0/11 (0.0)	1/30 (3.3)	0/24 (0.0)	1/25 (4.0)	0/32 (0.0)	1/35 (2.9)	2/55 (3.6)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
	Grade I	1/9 (11.1)	1/5 (20.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	1/18 (5.6)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	1/15 (6.7)	1/10 (10.0)	1/23 (4.3)
	Grade II	0/32 (0.0)	1/34 (2.9)	1/32 (3.1)	1/30 (3.3)	3/96 (3.1)	0/37 (0.0)	1/40 (2.5)	0/69 (0.0)	2/74 (2.7)	4/136 (2.9)
	Grade III	0/6 (0.0)	0/10 (0.0)	0/11 (0.0)	0/9 (0.0)	0/30 (0.0)	0/37 (0.0)	3/36 (8.3)	0/43 (0.0)	3/46 (6.5)	3/66 (4.5)
職業 b)	重労働	0/25 (0.0)	1/27 (3.7)	1/32 (3.1)	1/37 (2.7)	3/96 (3.1)	0/53 (0.0)	3/50 (6.0)	0/78 (0.0)	4/77 (5.2)	6/146 (4.1)
	軽労働	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)	0/17 (0.0)	0/12 (0.0)	1/51 (2.0)	0/28 (0.0)	1/32 (3.1)	1/50 (2.0)	2/54 (3.7)	2/83 (2.4)
椎間板高低下		0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)	1 (1.2)	19 (23.2)	1 (0.8)	24 (18.3)	36 (15.7)
重症度	軽度	0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)	1 (1.2)	19 (23.2)	1 (0.8)	24 (18.3)	36 (15.7)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 6 週以内	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (2.0)	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
	投与後 6～13 週	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	9 (11.0)	0	10 (7.6)	10 (4.4)
	投与後 13～26 週	0	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.2)	6 (4.1)	0	4 (4.9)	0	5 (3.8)	10 (4.4)
	投与後 26～39 週	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	投与後 39 週超	0	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	5 (3.4)	0	4 (4.9)	0	6 (4.6)	9 (3.9)
転帰	回復	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)	1 (1.2)	18 (22.0)	1 (0.8)	23 (17.6)	35 (15.3)
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)	1 (1.2)	18 (22.0)	1 (0.8)	23 (17.6)	35 (15.3)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
年齢 b)	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	2/11 (18.2)	3/13 (23.1)	5/27 (18.5)	0/21 (0.0)	6/14 (42.9)	0/37 (0.0)	6/17 (35.3)	11/41 (26.8)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	5/33 (15.2)	1/31 (3.2)	4/29 (13.8)	10/93 (10.8)	1/44 (2.3)	10/52 (19.2)	1/69 (1.4)	15/85 (17.6)	20/145 (13.8)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)	2/27 (7.4)	0/16 (0.0)	3/16 (18.8)	0/22 (0.0)	3/29 (10.3)	5/43 (11.6)
性別 b)	男性	0/31 (0.0)	2/38 (5.3)	2/33 (6.1)	7/34 (20.6)	11/105 (10.5)	0/48 (0.0)	12/51 (23.5)	0/79 (0.0)	14/89 (15.7)	23/156 (14.7)
	女性	0/16 (0.0)	3/11 (27.3)	2/16 (12.5)	1/15 (6.7)	6/42 (14.3)	1/33 (3.0)	7/31 (22.6)	1/49 (2.0)	10/42 (23.8)	13/73 (17.8)
BMI b)	25.0 未満	0/30 (0.0)	4/32 (12.5)	4/36 (11.1)	6/34 (17.6)	14/102 (13.7)	0/55 (0.0)	13/54 (24.1)	0/85 (0.0)	17/86 (19.8)	27/156 (17.3)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)	0/13 (0.0)	2/15 (13.3)	3/45 (6.7)	1/26 (3.8)	6/28 (21.4)	1/43 (2.3)	7/45 (15.6)	9/73 (12.3)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	0/27 (0.0)	3/27 (11.1)	1/23 (4.3)	6/27 (22.2)	10/77 (13.0)	0/37 (0.0)	14/45 (31.1)	0/64 (0.0)	17/72 (23.6)	24/122 (19.7)
	L5/S1	0/19 (0.0)	2/22 (9.1)	2/24 (8.3)	2/20 (10.0)	6/66 (9.1)	1/40 (2.5)	5/36 (13.9)	1/59 (1.7)	7/58 (12.1)	11/102 (10.8)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	0/39 (0.0)	3/39 (7.7)	4/40 (10.0)	8/38 (21.1)	15/117 (12.8)	1/57 (1.8)	13/57 (22.8)	1/96 (1.0)	16/96 (16.7)	28/174 (16.1)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	2/10 (20.0)	0/9 (0.0)	0/11 (0.0)	2/30 (6.7)	0/24 (0.0)	6/25 (24.0)	0/32 (0.0)	8/35 (22.9)	8/55 (14.5)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	3/4 (75.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	2/18 (11.1)	0/6 (0.0)	2/5 (40.0)	0/15 (0.0)	2/10 (20.0)	4/23 (17.4)
	Grade II	0/32 (0.0)	2/34 (5.9)	2/32 (6.3)	3/30 (10.0)	7/96 (7.3)	0/37 (0.0)	10/40 (25.0)	0/69 (0.0)	12/74 (16.2)	17/136 (12.5)
	Grade III	0/6 (0.0)	3/10 (30.0)	1/11 (9.1)	1/9 (11.1)	5/30 (16.7)	1/37 (2.7)	7/36 (19.4)	1/43 (2.3)	10/46 (21.7)	12/66 (18.2)
職業 b)	重労働	0/25 (0.0)	1/27 (3.7)	1/32 (3.1)	6/37 (16.2)	8/96 (8.3)	0/53 (0.0)	12/50 (24.0)	0/78 (0.0)	13/77 (16.9)	20/146 (13.7)
	軽労働	0/22 (0.0)	4/22 (18.2)	3/17 (17.6)	2/12 (16.7)	9/51 (17.6)	1/28 (3.6)	7/32 (21.9)	1/50 (2.0)	11/54 (20.4)	16/83 (19.3)
椎体の後方開大		3 (6.4)	2 (4.1)	4 (8.2)	9 (18.4)	15 (10.2)	4 (4.9)	5 (6.1)	7 (5.5)	7 (5.3)	20 (8.7)
重症度	軽度	3 (6.4)	2 (4.1)	4 (8.2)	9 (18.4)	15 (10.2)	4 (4.9)	5 (6.1)	7 (5.5)	7 (5.3)	20 (8.7)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 6 週以内	2 (4.3)	1 (2.0)	1 (2.0)	7 (14.3)	9 (6.1)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (3.1)	3 (2.3)	11 (4.8)
	投与後 6～13 週	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	投与後 13～26 週	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 26～39 週	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
	投与後 39 週超	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.6)	0	0
転帰	回復	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.1)	4 (8.2)	8 (5.4)	0	2 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.1)	10 (4.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	1 (2.1)	0	2 (4.1)	5 (10.2)	7 (4.8)	4 (4.9)	3 (3.7)	5 (3.9)	3 (2.3)	10 (4.4)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
回復時期	投与後 13 週以内	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 13～26 週	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 26～39 週	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 39～52 週	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (1.3)
	投与後 52 週超	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	回復以外	1 (2.1)	0	2 (4.1)	5 (10.2)	7 (4.8)	4 (4.9)	3 (3.7)	5 (3.9)	3 (2.3)	10 (4.4)
年齢 b)	20～29 歳	3/16 (18.8)	0/3 (0.0)	1/11 (9.1)	5/13 (38.5)	6/27 (22.2)	2/21 (9.5)	2/14 (14.3)	5/37 (13.5)	2/17 (11.8)	8/41 (19.5)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	2/33 (6.1)	3/31 (9.7)	4/29 (13.8)	9/93 (9.7)	2/44 (4.5)	3/52 (5.8)	2/69 (2.9)	5/85 (5.9)	12/145 (8.3)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/27 (0.0)	0/16 (0.0)	0/16 (0.0)	0/22 (0.0)	0/29 (0.0)	0/43 (0.0)
性別 b)	男性	2/31 (6.5)	2/38 (5.3)	3/33 (9.1)	6/34 (17.6)	11/105 (10.5)	2/48 (4.2)	3/51 (5.9)	4/79 (5.1)	5/89 (5.6)	14/156 (9.0)
	女性	1/16 (6.3)	0/11 (0.0)	1/16 (6.3)	3/15 (20.0)	4/42 (9.5)	2/33 (6.1)	2/31 (6.5)	3/49 (6.1)	2/42 (4.8)	6/73 (8.2)
BMI b)	25.0 未満	1/30 (3.3)	0/32 (0.0)	2/36 (5.6)	7/34 (20.6)	9/102 (8.8)	2/55 (3.6)	3/54 (5.6)	3/85 (3.5)	3/86 (3.5)	12/156 (7.7)
	25.0 以上	2/17 (11.8)	2/17 (11.8)	2/13 (15.4)	2/15 (13.3)	6/45 (13.3)	2/26 (7.7)	2/28 (7.1)	4/43 (9.3)	4/45 (8.9)	8/73 (11.0)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	3/27 (11.1)	2/27 (7.4)	2/23 (8.7)	9/27 (33.3)	13/77 (16.9)	3/37 (8.1)	5/45 (11.1)	6/64 (9.4)	7/72 (9.7)	18/122 (14.8)
	L5/S1	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	2/24 (8.3)	0/20 (0.0)	2/66 (3.0)	0/40 (0.0)	0/36 (0.0)	0/59 (0.0)	0/58 (0.0)	2/102 (2.0)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	3/39 (7.7)	1/39 (2.6)	2/40 (5.0)	7/38 (18.4)	10/117 (8.5)	3/57 (5.3)	3/57 (5.3)	6/96 (6.3)	4/96 (4.2)	13/174 (7.5)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	1/10 (10.0)	2/9 (22.2)	2/11 (18.2)	5/30 (16.7)	1/24 (4.2)	2/25 (8.0)	1/32 (3.1)	3/35 (8.6)	7/55 (12.7)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	2/18 (11.1)	1/6 (16.7)	0/5 (0.0)	1/15 (6.7)	0/10 (0.0)	2/23 (8.7)
	Grade II	3/32 (9.4)	1/34 (2.9)	3/32 (9.4)	6/30 (20.0)	10/96 (10.4)	3/37 (8.1)	2/40 (5.0)	6/69 (8.7)	3/74 (4.1)	12/136 (8.8)
	Grade III	0/6 (0.0)	1/10 (10.0)	0/11 (0.0)	2/9 (22.2)	3/30 (10.0)	0/37 (0.0)	3/36 (8.3)	0/43 (0.0)	4/46 (8.7)	6/66 (9.1)
職業 b)	重労働	3/25 (12.0)	2/27 (7.4)	3/32 (9.4)	7/37 (18.9)	12/96 (12.5)	2/53 (3.8)	3/50 (6.0)	5/78 (6.4)	5/77 (6.5)	15/146 (10.3)
	軽労働	0/22 (0.0)	0/22 (0.0)	1/17 (5.9)	2/12 (16.7)	3/51 (5.9)	2/28 (7.1)	2/32 (6.3)	2/50 (4.0)	2/54 (3.7)	5/83 (6.0)
椎体のすべり		1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
重症度	軽度	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
発現時期	投与後 6 週以内	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 6～13 週	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 39 週超	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
転帰	回復	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.6)	0	0
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.6)	0	0
年齢 b)	20～29 歳	1/16 (6.3)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	1/13 (7.7)	1/27 (3.7)	1/21 (4.8)	0/14 (0.0)	2/37 (5.4)	0/17 (0.0)	1/41 (2.4)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/29 (0.0)	0/93 (0.0)	1/44 (2.3)	1/52 (1.9)	1/69 (1.4)	1/85 (1.2)	1/145 (0.7)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/27 (0.0)	0/16 (0.0)	0/16 (0.0)	0/22 (0.0)	0/29 (0.0)	0/43 (0.0)
性別 b)	男性	1/31 (3.2)	0/38 (0.0)	0/33 (0.0)	1/34 (2.9)	1/105 (1.0)	2/48 (4.2)	0/51 (0.0)	3/79 (3.8)	0/89 (0.0)	1/156 (0.6)
	女性	0/16 (0.0)	0/11 (0.0)	0/16 (0.0)	0/15 (0.0)	0/42 (0.0)	0/33 (0.0)	1/31 (3.2)	0/49 (0.0)	1/42 (2.4)	1/73 (1.4)
BMI b)	25.0 未満	0/30 (0.0)	0/32 (0.0)	0/36 (0.0)	0/34 (0.0)	0/102 (0.0)	1/55 (1.8)	1/54 (1.9)	1/85 (1.2)	1/86 (1.2)	1/156 (0.6)
	25.0 以上	1/17 (5.9)	0/17 (0.0)	0/13 (0.0)	1/15 (6.7)	1/45 (2.2)	1/26 (3.8)	0/28 (0.0)	2/43 (4.7)	0/45 (0.0)	1/73 (1.4)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	1/27 (3.7)	0/27 (0.0)	0/23 (0.0)	1/27 (3.7)	1/77 (1.3)	1/37 (2.7)	1/45 (2.2)	2/64 (3.1)	1/72 (1.4)	2/122 (1.6)
	L5/S1	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	0/24 (0.0)	0/20 (0.0)	0/66 (0.0)	1/40 (2.5)	0/36 (0.0)	1/59 (1.7)	0/58 (0.0)	0/102 (0.0)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	1/39 (2.6)	0/39 (0.0)	0/40 (0.0)	1/38 (2.6)	1/117 (0.9)	2/57 (3.5)	1/57 (1.8)	3/96 (3.1)	1/96 (1.0)	2/174 (1.1)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/11 (0.0)	0/30 (0.0)	0/24 (0.0)	0/25 (0.0)	0/32 (0.0)	0/35 (0.0)	0/55 (0.0)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/18 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	0/10 (0.0)	0/23 (0.0)
	Grade II	1/32 (3.1)	0/34 (0.0)	0/32 (0.0)	1/30 (3.3)	1/96 (1.0)	2/37 (5.4)	0/40 (0.0)	3/69 (4.3)	0/74 (0.0)	1/136 (0.7)
	Grade III	0/6 (0.0)	0/10 (0.0)	0/11 (0.0)	0/9 (0.0)	0/30 (0.0)	0/37 (0.0)	1/36 (2.8)	0/43 (0.0)	1/46 (2.2)	1/66 (1.5)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
職業 b)	重労働	1/25 (4.0)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)	1/37 (2.7)	1/96 (1.0)	2/53 (3.8)	0/50 (0.0)	3/78 (3.8)	0/77 (0.0)	1/146 (0.7)
	軽労働	0/22 (0.0)	0/22 (0.0)	0/17 (0.0)	0/12 (0.0)	0/51 (0.0)	0/28 (0.0)	1/32 (3.1)	0/50 (0.0)	1/54 (1.9)	1/83 (1.2)
軟骨終板と隣接する椎体の変化		2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)	14 (17.3)	24 (29.3)	16 (12.5)	37 (28.2)	61 (26.6)
重症度	軽度	2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)	14 (17.3)	24 (29.3)	16 (12.5)	37 (28.2)	61 (26.6)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 6 週以内	0	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (15.6)	2 (2.5)	12 (14.6)	2 (1.6)	20 (15.3)	35 (15.3)
	投与後 6～13 週	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	4 (2.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (2.2)
	投与後 13～26 週	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)	5 (6.2)	6 (7.3)	5 (3.9)	7 (5.3)	10 (4.4)
	投与後 26～39 週	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)	3 (3.7)	2 (2.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (2.6)
	投与後 39 週超	2 (4.3)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	3 (3.7)	3 (3.7)	5 (3.9)	4 (3.1)	5 (2.2)
転帰	回復	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)	14 (17.3)	23 (28.0)	16 (12.5)	36 (27.5)	60 (26.2)
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)	14 (17.3)	23 (28.0)	16 (12.5)	36 (27.5)	60 (26.2)
年齢 b)	20～29 歳	1/16 (6.3)	1/3 (33.3)	3/11 (27.3)	2/13 (15.4)	6/27 (22.2)	0/21 (0.0)	0/14 (0.0)	1/37 (2.7)	1/17 (5.9)	6/41 (14.6)
	30～49 歳	1/25 (4.0)	8/33 (24.2)	8/31 (25.8)	11/29 (37.9)	27/93 (29.0)	11/44 (25.0)	19/52 (36.5)	12/69 (17.4)	27/85 (31.8)	46/145 (31.7)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	4/13 (30.8)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	4/27 (14.8)	3/16 (18.8)	5/16 (31.3)	3/22 (13.6)	9/29 (31.0)	9/43 (20.9)
性別 b)	男性	1/31 (3.2)	9/38 (23.7)	8/33 (24.2)	9/34 (26.5)	26/105 (24.8)	6/48 (12.5)	14/51 (27.5)	7/79 (8.9)	23/89 (25.8)	40/156 (25.6)
	女性	1/16 (6.3)	4/11 (36.4)	3/16 (18.8)	4/15 (26.7)	11/42 (26.2)	8/33 (24.2)	10/31 (32.3)	9/49 (18.4)	14/42 (33.3)	21/73 (28.8)
BMI b)	25.0 未満	0/30 (0.0)	10/32 (31.3)	7/36 (19.4)	9/34 (26.5)	26/102 (25.5)	8/55 (14.5)	17/54 (31.5)	8/85 (9.4)	27/86 (31.4)	43/156 (27.6)
	25.0 以上	2/17 (11.8)	3/17 (17.6)	4/13 (30.8)	4/15 (26.7)	11/45 (24.4)	6/26 (23.1)	7/28 (25.0)	8/43 (18.6)	10/45 (22.2)	18/73 (24.7)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	2/27 (7.4)	5/27 (18.5)	3/23 (13.0)	8/27 (29.6)	16/77 (20.8)	2/37 (5.4)	13/45 (28.9)	4/64 (6.3)	18/72 (25.0)	29/122 (23.8)
	L5/S1	0/19 (0.0)	8/22 (36.4)	7/24 (29.2)	4/20 (20.0)	19/66 (28.8)	10/40 (25.0)	11/36 (30.6)	10/59 (16.9)	19/58 (32.8)	30/102 (29.4)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)	0/1 (0.0)	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)	2/5 (40.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	2/39 (5.1)	13/39 (33.3)	11/40 (27.5)	12/38 (31.6)	36/117 (30.8)	7/57 (12.3)	16/57 (28.1)	9/96 (9.4)	29/96 (30.2)	52/174 (29.9)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	1/11 (9.1)	1/30 (3.3)	7/24 (29.2)	8/25 (32.0)	7/32 (21.9)	8/35 (22.9)	9/55 (16.4)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/4 (25.0)
	Grade I	1/9 (11.1)	2/5 (40.0)	1/6 (16.7)	2/7 (28.6)	5/18 (27.8)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	1/15 (6.7)	2/10 (20.0)	5/23 (21.7)
	Grade II	1/32 (3.1)	10/34 (29.4)	8/32 (25.0)	7/30 (23.3)	25/96 (26.0)	6/37 (16.2)	11/40 (27.5)	7/69 (10.1)	21/74 (28.4)	36/136 (26.5)
	Grade III	0/6 (0.0)	1/10 (10.0)	2/11 (18.2)	3/9 (33.3)	6/30 (20.0)	8/37 (21.6)	13/36 (36.1)	8/43 (18.6)	14/46 (30.4)	19/66 (28.8)
職業 b)	重労働	1/25 (4.0)	8/27 (29.6)	7/32 (21.9)	9/37 (24.3)	24/96 (25.0)	9/53 (17.0)	16/50 (32.0)	10/78 (12.8)	24/77 (31.2)	40/146 (27.4)
	軽労働	1/22 (4.5)	5/22 (22.7)	4/17 (23.5)	4/12 (33.3)	13/51 (25.5)	5/28 (17.9)	8/32 (25.0)	6/50 (12.0)	13/54 (24.1)	21/83 (25.3)

統合解析報告書 表 2_5.1.4-1、表 2_5.1.4-3、表 2_5.1.4-5、表 2_5.1.4-7、表 2_5.1.4-9、表 2_5.1.4-11、表 2_5.1.4-13 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

b）発現例数 / 部分集団の例数（%）

表 2.7.4.7.4-2. 注目すべき副作用の発現頻度

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
下肢痛		2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (3.1)	4 (3.1)	11 (4.8)
重症度	軽度	2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	2 (4.1)	7 (4.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (2.3)	3 (2.3)	8 (3.5)
	中等度	0	0	0	2 (4.1)	2 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.3)
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 1 日以内	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (1.7)
	投与後 2～7 日	2 (4.3)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)	1 (1.2)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.7)
	投与後 8 日以降	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.8)	3 (1.3)
転帰	回復	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.1)	4 (8.2)	8 (5.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (3.1)	4 (3.1)	10 (4.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
回復時期	発現後 7 日以内	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	発現後 8～30 日	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	0	3 (2.0)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (1.7)
	発現後 31 日以降	1 (2.1)	1 (2.0)	0	3 (6.1)	4 (2.7)	1 (1.2)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (1.7)
	回復以外	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
年齢 b)	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	0/13 (0.0)	0/27 (0.0)	0/21 (0.0)	0/14 (0.0)	0/37 (0.0)	0/17 (0.0)	0/41 (0.0)
	30～49 歳	2/25 (8.0)	2/33 (6.1)	3/31 (9.7)	4/29 (13.8)	9/93 (9.7)	1/44 (2.3)	1/52 (1.9)	3/69 (4.3)	3/85 (3.5)	10/145 (6.9)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/27 (0.0)	1/16 (6.3)	1/16 (6.3)	1/22 (4.5)	1/29 (3.4)	1/43 (2.3)
性別 b)	男性	1/31 (3.2)	2/38 (5.3)	1/33 (3.0)	2/34 (5.9)	5/105 (4.8)	1/48 (2.1)	0/51 (0.0)	2/79 (2.5)	2/89 (2.2)	5/156 (3.2)
	女性	1/16 (6.3)	0/11 (0.0)	2/16 (12.5)	2/15 (13.3)	4/42 (9.5)	1/33 (3.0)	2/31 (6.5)	2/49 (4.1)	2/42 (4.8)	6/73 (8.2)
BMI b)	25.0 未満	2/30 (6.7)	1/32 (3.1)	2/36 (5.6)	4/34 (11.8)	7/102 (6.9)	2/55 (3.6)	2/54 (3.7)	4/85 (4.7)	3/86 (3.5)	9/156 (5.8)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	1/17 (5.9)	1/13 (7.7)	0/15 (0.0)	2/45 (4.4)	0/26 (0.0)	0/28 (0.0)	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)	2/73 (2.7)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	2/27 (7.4)	2/27 (7.4)	1/23 (4.3)	3/27 (11.1)	6/77 (7.8)	1/37 (2.7)	1/45 (2.2)	3/64 (4.7)	3/72 (4.2)	7/122 (5.7)
	L5/S1	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	2/24 (8.3)	1/20 (5.0)	3/66 (4.5)	0/40 (0.0)	1/36 (2.8)	0/59 (0.0)	1/58 (1.7)	4/102 (3.9)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	1/39 (2.6)	1/39 (2.6)	3/40 (7.5)	2/38 (5.3)	6/117 (5.1)	2/57 (3.5)	1/57 (1.8)	3/96 (3.1)	2/96 (2.1)	7/174 (4.0)
	Type 1～3	1/8 (12.5)	1/10 (10.0)	0/9 (0.0)	2/11 (18.2)	3/30 (10.0)	0/24 (0.0)	1/25 (4.0)	1/32 (3.1)	2/35 (5.7)	4/55 (7.3)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/4 (25.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/18 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	0/10 (0.0)	0/23 (0.0)
	Grade II	2/32 (6.3)	1/34 (2.9)	3/32 (9.4)	1/30 (3.3)	5/96 (5.2)	2/37 (5.4)	1/40 (2.5)	4/69 (5.8)	2/74 (2.7)	6/136 (4.4)
	Grade III	0/6 (0.0)	1/10 (10.0)	0/11 (0.0)	2/9 (22.2)	3/30 (10.0)	0/37 (0.0)	1/36 (2.8)	0/43 (0.0)	2/46 (4.3)	4/66 (6.1)
職業 b)	重労働	0/25 (0.0)	1/27 (3.7)	1/32 (3.1)	2/37 (5.4)	4/96 (4.2)	1/53 (1.9)	2/50 (4.0)	1/78 (1.3)	3/77 (3.9)	6/146 (4.1)
	軽労働	2/22 (9.1)	1/22 (4.5)	2/17 (11.8)	2/12 (16.7)	5/51 (9.8)	1/28 (3.6)	0/32 (0.0)	3/50 (6.0)	1/54 (1.9)	5/83 (6.0)
腰痛		2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	31 (21.1)	4 (4.9)	20 (24.4)	6 (4.7)	33 (25.2)	51 (22.3)
重症度	軽度	2 (4.3)	12 (24.5)	7 (14.3)	5 (10.2)	24 (16.3)	3 (3.7)	14 (17.1)	5 (3.9)	26 (19.8)	38 (16.6)
	中等度	0	1 (2.0)	1 (2.0)	5 (10.2)	7 (4.8)	1 (1.2)	6 (7.3)	1 (0.8)	7 (5.3)	13 (5.7)
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 1 日以内	1 (2.1)	9 (18.4)	5 (10.2)	7 (14.3)	21 (14.3)	4 (4.9)	17 (20.7)	5 (3.9)	26 (19.8)	38 (16.6)
	投与後 2～7 日	0	3 (6.1)	3 (6.1)	1 (2.0)	7 (4.8)	0	2 (2.4)	0	5 (3.8)	9 (3.9)
	投与後 8 日以降	1 (2.1)	1 (2.0)	0	2 (4.1)	3 (2.0)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (1.7)
転帰	回復	2 (4.3)	13 (26.5)	5 (10.2)	9 (18.4)	27 (18.4)	4 (4.9)	16 (19.5)	6 (4.7)	29 (22.1)	43 (18.8)
	軽快	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	4 (1.7)
	未回復／その他	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	3 (3.7)	0	3 (2.3)	4 (1.7)
回復時期	発現後 7 日以内	1 (2.1)	2 (4.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	8 (5.4)	3 (3.7)	4 (4.9)	4 (3.1)	6 (4.6)	12 (5.2)
	発現後 8～30 日	1 (2.1)	5 (10.2)	2 (4.1)	4 (8.2)	11 (7.5)	0	9 (11.0)	1 (0.8)	14 (10.7)	20 (8.7)
	発現後 31 日以降	0	6 (12.2)	0	2 (4.1)	8 (5.4)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (0.8)	9 (6.9)	11 (4.8)
	回復以外	0	0	3 (6.1)	1 (2.0)	4 (2.7)	0	4 (4.9)	0	4 (3.1)	8 (3.5)
年齢 b)	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	3/11 (27.3)	2/13 (15.4)	5/27 (18.5)	2/21 (9.5)	7/14 (50.0)	2/37 (5.4)	7/17 (41.2)	12/41 (29.3)
	30～49 歳	2/25 (8.0)	9/33 (27.3)	5/31 (16.1)	7/29 (24.1)	21/93 (22.6)	1/44 (2.3)	9/52 (17.3)	3/69 (4.3)	18/85 (21.2)	30/145 (20.7)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	4/13 (30.8)	0/7 (0.0)	1/7 (14.3)	5/27 (18.5)	1/16 (6.3)	4/16 (25.0)	1/22 (4.5)	8/29 (27.6)	9/43 (20.9)
性別 b)	男性	1/31 (3.2)	11/38 (28.9)	3/33 (9.1)	7/34 (20.6)	21/105 (20.0)	2/48 (4.2)	13/51 (25.5)	3/79 (3.8)	24/89 (27.0)	34/156 (21.8)
	女性	1/16 (6.3)	2/11 (18.2)	5/16 (31.3)	3/15 (20.0)	10/42 (23.8)	2/33 (6.1)	7/31 (22.6)	3/49 (6.1)	9/42 (21.4)	17/73 (23.3)
BMI b)	25.0 未満	1/30 (3.3)	7/32 (21.9)	7/36 (19.4)	7/34 (20.6)	21/102 (20.6)	2/55 (3.6)	17/54 (31.5)	3/85 (3.5)	24/86 (27.9)	38/156 (24.4)
	25.0 以上	1/17 (5.9)	6/17 (35.3)	1/13 (7.7)	3/15 (20.0)	10/45 (22.2)	2/26 (7.7)	3/28 (10.7)	3/43 (7.0)	9/45 (20.0)	13/73 (17.8)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	1/27 (3.7)	8/27 (29.6)	4/23 (17.4)	7/27 (25.9)	19/77 (24.7)	2/37 (5.4)	12/45 (26.7)	3/64 (4.7)	20/72 (27.8)	31/122 (25.4)
	L5/S1	1/19 (5.3)	5/22 (22.7)	3/24 (12.5)	3/20 (15.0)	11/66 (16.7)	1/40 (2.5)	8/36 (22.2)	2/59 (3.4)	13/58 (22.4)	19/102 (18.6)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	1/39 (2.6)	8/39 (20.5)	7/40 (17.5)	6/38 (15.8)	21/117 (17.9)	4/57 (7.0)	17/57 (29.8)	5/96 (5.2)	25/96 (26.0)	38/174 (21.8)
	Type 1～3	1/8 (12.5)	5/10 (50.0)	1/9 (11.1)	4/11 (36.4)	10/30 (33.3)	0/24 (0.0)	3/25 (12.0)	1/32 (3.1)	8/35 (22.9)	13/55 (23.6)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	3/4 (75.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	1/5 (20.0)	2/6 (33.3)	2/7 (28.6)	5/18 (27.8)	1/6 (16.7)	1/5 (20.0)	1/15 (6.7)	2/10 (20.0)	6/23 (26.1)
	Grade II	1/32 (3.1)	6/34 (17.6)	4/32 (12.5)	4/30 (13.3)	14/96 (14.6)	1/37 (2.7)	11/40 (27.5)	2/69 (2.9)	17/74 (23.0)	25/136 (18.4)
	Grade III	1/6 (16.7)	6/10 (60.0)	2/11 (18.2)	2/9 (22.2)	10/30 (33.3)	2/37 (5.4)	7/36 (19.4)	3/43 (7.0)	13/46 (28.3)	17/66 (25.8)
職業 b)	重労働	1/25 (4.0)	9/27 (33.3)	3/32 (9.4)	6/37 (16.2)	18/96 (18.8)	1/53 (1.9)	13/50 (26.0)	2/78 (2.6)	22/77 (28.6)	31/146 (21.2)
	軽労働	1/22 (4.5)	4/22 (18.2)	5/17 (29.4)	4/12 (33.3)	13/51 (25.5)	3/28 (10.7)	7/32 (21.9)	4/50 (8.0)	11/54 (20.4)	20/83 (24.1)
アレルギー様症状		0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	3 (3.7)	0	4 (3.1)	6 (2.6)
重症度	軽度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	重度	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
発現時期	投与後 1 日以内	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	3 (3.7)	0	4 (3.1)	5 (2.2)
	投与後 2～7 日	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 8 日以降	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転帰	回復	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	3 (3.7)	0	4 (3.1)	6 (2.6)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回復時期	発現後 7 日以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発現後 8～30 日	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	発現後 31 日以降	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	回復以外	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
年齢 b)	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	1/13 (7.7)	1/27 (3.7)	0/21 (0.0)	0/14 (0.0)	0/37 (0.0)	0/17 (0.0)	1/41 (2.4)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/29 (0.0)	0/93 (0.0)	0/44 (0.0)	2/52 (3.8)	0/69 (0.0)	2/85 (2.4)	2/145 (1.4)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	1/13 (7.7)	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	2/27 (7.4)	0/16 (0.0)	1/16 (6.3)	0/22 (0.0)	2/29 (6.9)	3/43 (7.0)
性別 b)	男性	0/31 (0.0)	1/38 (2.6)	1/33 (3.0)	1/34 (2.9)	3/105 (2.9)	0/48 (0.0)	1/51 (2.0)	0/79 (0.0)	2/89 (2.2)	4/156 (2.6)
	女性	0/16 (0.0)	0/11 (0.0)	0/16 (0.0)	0/15 (0.0)	0/42 (0.0)	0/33 (0.0)	2/31 (6.5)	0/49 (0.0)	2/42 (4.8)	2/73 (2.7)
BMI b)	25.0 未満	0/30 (0.0)	1/32 (3.1)	1/36 (2.8)	1/34 (2.9)	3/102 (2.9)	0/55 (0.0)	3/54 (5.6)	0/85 (0.0)	4/86 (4.7)	6/156 (3.8)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)	0/13 (0.0)	0/15 (0.0)	0/45 (0.0)	0/26 (0.0)	0/28 (0.0)	0/43 (0.0)	0/45 (0.0)	0/73 (0.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	0/27 (0.0)	1/27 (3.7)	0/23 (0.0)	0/27 (0.0)	1/77 (1.3)	0/37 (0.0)	2/45 (4.4)	0/64 (0.0)	3/72 (4.2)	3/122 (2.5)
	L5/S1	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	1/24 (4.2)	1/20 (5.0)	2/66 (3.0)	0/40 (0.0)	1/36 (2.8)	0/59 (0.0)	1/58 (1.7)	3/102 (2.9)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類)b)	Type 0	0/39 (0.0)	1/39 (2.6)	0/40 (0.0)	1/38 (2.6)	2/117 (1.7)	0/57 (0.0)	3/57 (5.3)	0/96 (0.0)	4/96 (4.2)	5/174 (2.9)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	1/9 (11.1)	0/11 (0.0)	1/30 (3.3)	0/24 (0.0)	0/25 (0.0)	0/32 (0.0)	0/35 (0.0)	1/55 (1.8)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類)b)	Grade 0	-	-	-	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	1/5 (20.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	1/18 (5.6)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	1/10 (10.0)	1/23 (4.3)
	Grade II	0/32 (0.0)	0/34 (0.0)	1/32 (3.1)	1/30 (3.3)	2/96 (2.1)	0/37 (0.0)	1/40 (2.5)	0/69 (0.0)	1/74 (1.4)	3/136 (2.2)
	Grade III	0/6 (0.0)	0/10 (0.0)	0/11 (0.0)	0/9 (0.0)	0/30 (0.0)	0/37 (0.0)	2/36 (5.6)	0/43 (0.0)	2/46 (4.3)	2/66 (3.0)
職業 b)	重労働	0/25 (0.0)	0/27 (0.0)	1/32 (3.1)	1/37 (2.7)	2/96 (2.1)	0/53 (0.0)	2/50 (4.0)	0/78 (0.0)	2/77 (2.6)	4/146 (2.7)
	軽労働	0/22 (0.0)	1/22 (4.5)	0/17 (0.0)	0/12 (0.0)	1/51 (2.0)	0/28 (0.0)	1/32 (3.1)	0/50 (0.0)	2/54 (3.7)	2/83 (2.4)
椎間板高低下		0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)	0	18 (22.0)	0	22 (16.8)	33 (14.4)
重症度	軽度	0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)	0	18 (22.0)	0	22 (16.8)	33 (14.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 6 週以内	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (2.0)	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
	投与後 6～13 週	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	8 (9.8)	0	9 (6.9)	9 (3.9)
	投与後 13～26 週	0	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.2)	6 (4.1)	0	4 (4.9)	0	5 (3.8)	10 (4.4)
	投与後 26～39 週	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 39 週超	0	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)	0	4 (4.9)	0	6 (4.6)	8 (3.5)
転帰	回復	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)	0	17 (20.7)	0	21 (16.0)	32 (14.0)
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)	0	17 (20.7)	0	21 (16.0)	32 (14.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [a] (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 [a] (N=229)
年齢 [b]	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	2/11 (18.2)	3/13 (23.1)	5/27 (18.5)	0/21 (0.0)	6/14 (42.9)	0/37 (0.0)	6/17 (35.3)	11/41 (26.8)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	4/33 (12.1)	1/31 (3.2)	4/29 (13.8)	9/93 (9.7)	0/44 (0.0)	9/52 (17.3)	0/69 (0.0)	13/85 (15.3)	18/145 (12.4)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	1/27 (3.7)	0/16 (0.0)	3/16 (18.8)	0/22 (0.0)	3/29 (10.3)	4/43 (9.3)
性別 [b]	男性	0/31 (0.0)	1/38 (2.6)	2/33 (6.1)	6/34 (17.6)	9/105 (8.6)	0/48 (0.0)	11/51 (21.6)	0/79 (0.0)	12/89 (13.5)	20/156 (12.8)
	女性	0/16 (0.0)	3/11 (27.3)	2/16 (12.5)	1/15 (6.7)	6/42 (14.3)	0/33 (0.0)	7/31 (22.6)	0/49 (0.0)	10/42 (23.8)	13/73 (17.8)
BMI [b]	25.0 未満	0/30 (0.0)	4/32 (12.5)	4/36 (11.1)	6/34 (17.6)	14/102 (13.7)	0/55 (0.0)	12/54 (22.2)	0/85 (0.0)	16/86 (18.6)	26/156 (16.7)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)	0/13 (0.0)	1/15 (6.7)	1/45 (2.2)	0/26 (0.0)	6/28 (21.4)	0/43 (0.0)	6/45 (13.3)	7/73 (9.6)
ヘルニア高位 [b]	L4/L5	0/27 (0.0)	2/27 (7.4)	1/23 (4.3)	6/27 (22.2)	9/77 (11.7)	0/37 (0.0)	14/45 (31.1)	0/64 (0.0)	16/72 (22.2)	23/122 (18.9)
	L5/S1	0/19 (0.0)	2/22 (9.1)	2/24 (8.3)	1/20 (5.0)	5/66 (7.6)	0/40 (0.0)	4/36 (11.1)	0/59 (0.0)	6/58 (10.3)	9/102 (8.8)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) [b]	Type 0	0/39 (0.0)	3/39 (7.7)	4/40 (10.0)	7/38 (18.4)	14/117 (12.0)	0/57 (0.0)	12/57 (21.1)	0/96 (0.0)	15/96 (15.6)	26/174 (14.9)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	1/10 (10.0)	0/9 (0.0)	0/11 (0.0)	1/30 (3.3)	0/24 (0.0)	6/25 (24.0)	0/32 (0.0)	7/35 (20.0)	7/55 (12.7)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) [b]	Grade 0	-	-	-	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	3/4 (75.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	2/18 (11.1)	0/6 (0.0)	2/5 (40.0)	0/15 (0.0)	2/10 (20.0)	4/23 (17.4)
	Grade II	0/32 (0.0)	2/34 (5.9)	2/32 (6.3)	2/30 (6.7)	6/96 (6.3)	0/37 (0.0)	9/40 (22.5)	0/69 (0.0)	11/74 (14.9)	15/136 (11.0)
	Grade III	0/6 (0.0)	2/10 (20.0)	1/11 (9.1)	1/9 (11.1)	4/30 (13.3)	0/37 (0.0)	7/36 (19.4)	0/43 (0.0)	9/46 (19.6)	11/66 (16.7)
職業 [b]	重労働	0/25 (0.0)	0/27 (0.0)	1/32 (3.1)	5/37 (13.5)	6/96 (6.3)	0/53 (0.0)	11/50 (22.0)	0/78 (0.0)	11/77 (14.3)	17/146 (11.6)
	軽労働	0/22 (0.0)	4/22 (18.2)	3/17 (17.6)	2/12 (16.7)	9/51 (17.6)	0/28 (0.0)	7/32 (21.9)	0/50 (0.0)	11/54 (20.4)	16/83 (19.3)
椎体の後方開大		0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.5)	4 (4.9)	2 (1.6)	4 (3.1)	5 (2.2)
重症度	軽度	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.5)	4 (4.9)	2 (1.6)	4 (3.1)	5 (2.2)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 6 週以内	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 6～13 週	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 39 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転帰	回復	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (1.6)	3 (2.3)	4 (1.7)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (1.6)	3 (2.3)	4 (1.7)
年齢 b)	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	1/13 (7.7)	1/27 (3.7)	1/21 (4.8)	2/14 (14.3)	1/37 (2.7)	2/17 (11.8)	3/41 (7.3)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/29 (0.0)	0/93 (0.0)	1/44 (2.3)	2/52 (3.8)	1/69 (1.4)	2/85 (2.4)	2/145 (1.4)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/27 (0.0)	0/16 (0.0)	0/16 (0.0)	0/22 (0.0)	0/29 (0.0)	0/43 (0.0)
性別 b)	男性	0/31 (0.0)	0/38 (0.0)	0/33 (0.0)	0/34 (0.0)	0/105 (0.0)	1/48 (2.1)	3/51 (5.9)	1/79 (1.3)	3/89 (3.4)	3/156 (1.9)
	女性	0/16 (0.0)	0/11 (0.0)	0/16 (0.0)	1/15 (6.7)	1/42 (2.4)	1/33 (3.0)	1/31 (3.2)	1/49 (2.0)	1/42 (2.4)	2/73 (2.7)
BMI b)	25.0 未満	0/30 (0.0)	0/32 (0.0)	0/36 (0.0)	1/34 (2.9)	1/102 (1.0)	1/55 (1.8)	2/54 (3.7)	1/85 (1.2)	2/86 (2.3)	3/156 (1.9)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)	0/13 (0.0)	0/15 (0.0)	0/45 (0.0)	1/26 (3.8)	2/28 (7.1)	1/43 (2.3)	2/45 (4.4)	2/73 (2.7)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	0/27 (0.0)	0/27 (0.0)	0/23 (0.0)	1/27 (3.7)	1/77 (1.3)	1/37 (2.7)	4/45 (8.9)	1/64 (1.6)	4/72 (5.6)	5/122 (4.1)
	L5/S1	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	0/24 (0.0)	0/20 (0.0)	0/66 (0.0)	0/40 (0.0)	0/36 (0.0)	0/59 (0.0)	0/58 (0.0)	0/102 (0.0)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	0/39 (0.0)	0/39 (0.0)	0/40 (0.0)	0/38 (0.0)	0/117 (0.0)	2/57 (3.5)	2/57 (3.5)	2/96 (2.1)	2/96 (2.1)	2/174 (1.1)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	1/11 (9.1)	1/30 (3.3)	0/24 (0.0)	2/25 (8.0)	0/32 (0.0)	2/35 (5.7)	3/55 (5.5)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/18 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	0/10 (0.0)	0/23 (0.0)
	Grade II	0/32 (0.0)	0/34 (0.0)	0/32 (0.0)	0/30 (0.0)	0/96 (0.0)	2/37 (5.4)	2/40 (5.0)	2/69 (2.9)	2/74 (2.7)	2/136 (1.5)
	Grade III	0/6 (0.0)	0/10 (0.0)	0/11 (0.0)	1/9 (11.1)	1/30 (3.3)	0/37 (0.0)	2/36 (5.6)	0/43 (0.0)	2/46 (4.3)	3/66 (4.5)
職業 b)	重労働	0/25 (0.0)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)	0/37 (0.0)	0/96 (0.0)	1/53 (1.9)	3/50 (6.0)	1/78 (1.3)	3/77 (3.9)	3/146 (2.1)
	軽労働	0/22 (0.0)	0/22 (0.0)	0/17 (0.0)	1/12 (8.3)	1/51 (2.0)	1/28 (3.6)	1/32 (3.1)	1/50 (2.0)	1/54 (1.9)	2/83 (2.4)
椎体のすべり		0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
重症度	軽度	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
発現時期	投与後 6 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6～13 週	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 39 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転帰	回復	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
年齢 b)	20～29 歳	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	0/13 (0.0)	0/27 (0.0)	1/21 (4.8)	0/14 (0.0)	1/37 (2.7)	0/17 (0.0)	0/41 (0.0)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/29 (0.0)	0/93 (0.0)	0/44 (0.0)	0/52 (0.0)	0/69 (0.0)	0/85 (0.0)	0/145 (0.0)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	0/13 (0.0)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/27 (0.0)	0/16 (0.0)	0/16 (0.0)	0/22 (0.0)	0/29 (0.0)	0/43 (0.0)
性別 b)	男性	0/31 (0.0)	0/38 (0.0)	0/33 (0.0)	0/34 (0.0)	0/105 (0.0)	1/48 (2.1)	0/51 (0.0)	1/79 (1.3)	0/89 (0.0)	0/156 (0.0)
	女性	0/16 (0.0)	0/11 (0.0)	0/16 (0.0)	0/15 (0.0)	0/42 (0.0)	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/49 (0.0)	0/42 (0.0)	0/73 (0.0)
BMI b)	25.0 未満	0/30 (0.0)	0/32 (0.0)	0/36 (0.0)	0/34 (0.0)	0/102 (0.0)	0/55 (0.0)	0/54 (0.0)	0/85 (0.0)	0/86 (0.0)	0/156 (0.0)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	0/17 (0.0)	0/13 (0.0)	0/15 (0.0)	0/45 (0.0)	1/26 (3.8)	0/28 (0.0)	1/43 (2.3)	0/45 (0.0)	0/73 (0.0)
ヘルニア高位 b)	L4/L5	0/27 (0.0)	0/27 (0.0)	0/23 (0.0)	0/27 (0.0)	0/77 (0.0)	1/37 (2.7)	0/45 (0.0)	1/64 (1.6)	0/72 (0.0)	0/122 (0.0)
	L5/S1	0/19 (0.0)	0/22 (0.0)	0/24 (0.0)	0/20 (0.0)	0/66 (0.0)	0/40 (0.0)	0/36 (0.0)	0/59 (0.0)	0/58 (0.0)	0/102 (0.0)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)	0/5 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	0/39 (0.0)	0/39 (0.0)	0/40 (0.0)	0/38 (0.0)	0/117 (0.0)	1/57 (1.8)	0/57 (0.0)	1/96 (1.0)	0/96 (0.0)	0/174 (0.0)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	0/11 (0.0)	0/30 (0.0)	0/24 (0.0)	0/25 (0.0)	0/32 (0.0)	0/35 (0.0)	0/55 (0.0)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/18 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	0/10 (0.0)	0/23 (0.0)
	Grade II	0/32 (0.0)	0/34 (0.0)	0/32 (0.0)	0/30 (0.0)	0/96 (0.0)	1/37 (2.7)	0/40 (0.0)	1/69 (1.4)	0/74 (0.0)	0/136 (0.0)
	Grade III	0/6 (0.0)	0/10 (0.0)	0/11 (0.0)	0/9 (0.0)	0/30 (0.0)	0/37 (0.0)	0/36 (0.0)	0/43 (0.0)	0/46 (0.0)	0/66 (0.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 [a] (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 [a] (N=229)
職業 [b]	重労働	0/25 (0.0)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)	0/37 (0.0)	0/96 (0.0)	1/53 (1.9)	0/50 (0.0)	1/78 (1.3)	0/77 (0.0)	0/146 (0.0)
	軽労働	0/22 (0.0)	0/22 (0.0)	0/17 (0.0)	0/12 (0.0)	0/51 (0.0)	0/28 (0.0)	0/32 (0.0)	0/50 (0.0)	0/54 (0.0)	0/83 (0.0)
軟骨終板と隣接する椎体の変化		0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)	10 (12.3)	20 (24.4)	10 (7.8)	31 (23.7)	54 (23.6)
重症度	軽度	0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)	10 (12.3)	20 (24.4)	10 (7.8)	31 (23.7)	54 (23.6)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期	投与後 6 週以内	0	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (15.6)	2 (2.5)	11 (13.4)	2 (1.6)	19 (14.5)	34 (14.8)
	投与後 6～13 週	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	4 (2.7)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	投与後 13～26 週	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)	4 (4.9)	6 (7.3)	4 (3.1)	7 (5.3)	10 (4.4)
	投与後 26～39 週	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (2.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (1.7)
	投与後 39 週超	0	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
転帰	回復	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽快	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	未回復／その他	0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)	10 (12.3)	19 (23.2)	10 (7.8)	30 (22.9)	53 (23.1)
回復時期	投与後 13 週以内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13～26 週	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 26～39 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 39～52 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 52 週超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回復以外	0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)	10 (12.3)	19 (23.2)	10 (7.8)	30 (22.9)	53 (23.1)
年齢 [b]	20～29 歳	0/16 (0.0)	1/3 (33.3)	3/11 (27.3)	2/13 (15.4)	6/27 (22.2)	0/21 (0.0)	0/14 (0.0)	0/37 (0.0)	1/17 (5.9)	6/41 (14.6)
	30～49 歳	0/25 (0.0)	7/33 (21.2)	7/31 (22.6)	11/29 (37.9)	25/93 (26.9)	8/44 (18.2)	16/52 (30.8)	8/69 (11.6)	23/85 (27.1)	41/145 (28.3)
	50 歳以上	0/6 (0.0)	3/13 (23.1)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	3/27 (11.1)	2/16 (12.5)	4/16 (25.0)	2/22 (9.1)	7/29 (24.1)	7/43 (16.3)
性別 [b]	男性	0/31 (0.0)	9/38 (23.7)	7/33 (21.2)	9/34 (26.5)	25/105 (23.8)	3/48 (6.3)	12/51 (23.5)	3/79 (3.8)	21/89 (23.6)	37/156 (23.7)
	女性	0/16 (0.0)	2/11 (18.2)	3/16 (18.8)	4/15 (26.7)	9/42 (21.4)	7/33 (21.2)	8/31 (25.8)	7/49 (14.3)	10/42 (23.8)	17/73 (23.3)
BMI [b]	25.0 未満	0/30 (0.0)	8/32 (25.0)	7/36 (19.4)	9/34 (26.5)	24/102 (23.5)	6/55 (10.9)	13/54 (24.1)	6/85 (7.1)	21/86 (24.4)	37/156 (23.7)
	25.0 以上	0/17 (0.0)	3/17 (17.6)	3/13 (23.1)	4/15 (26.7)	10/45 (22.2)	4/26 (15.4)	7/28 (25.0)	4/43 (9.3)	10/45 (22.2)	17/73 (23.3)
ヘルニア高位 [b]	L4/L5	0/27 (0.0)	5/27 (18.5)	2/23 (8.7)	8/27 (29.6)	15/77 (19.5)	2/37 (5.4)	13/45 (28.9)	2/64 (3.1)	18/72 (25.0)	28/122 (23.0)
	L5/S1	0/19 (0.0)	6/22 (27.3)	7/24 (29.2)	4/20 (20.0)	17/66 (25.8)	6/40 (15.0)	7/36 (19.4)	6/59 (10.2)	13/58 (22.4)	24/102 (23.5)
	L5/L6	0/1 (0.0)	-	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)	0/1 (0.0)	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)	2/5 (40.0)

		第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		プラセボ対照試験 統合（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 (N=47)	コンドリアーゼ群				プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 1.25 U (N=82)	プラセボ群 (N=128)	コンドリアーゼ群	
			1.25 U (N=49)	2.5 U (N=49)	5 U (N=49)	合計 a) (N=147)				1.25 U (N=131)	合計 a) (N=229)
軟骨終板と隣接する椎体の変化(Modic の分類) b)	Type 0	0/39 (0.0)	11/39 (28.2)	10/40 (25.0)	12/38 (31.6)	33/117 (28.2)	7/57 (12.3)	13/57 (22.8)	7/96 (7.3)	24/96 (25.0)	46/174 (26.4)
	Type 1～3	0/8 (0.0)	0/10 (0.0)	0/9 (0.0)	1/11 (9.1)	1/30 (3.3)	3/24 (12.5)	7/25 (28.0)	3/32 (9.4)	7/35 (20.0)	8/55 (14.5)
椎間板の変性による輝度の変化 (Pfirrmann の分類) b)	Grade 0	-	-	-	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/4 (25.0)
	Grade I	0/9 (0.0)	2/5 (40.0)	1/6 (16.7)	2/7 (28.6)	5/18 (27.8)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/15 (0.0)	2/10 (20.0)	5/23 (21.7)
	Grade II	0/32 (0.0)	8/34 (23.5)	7/32 (21.9)	7/30 (23.3)	22/96 (22.9)	5/37 (13.5)	9/40 (22.5)	5/69 (7.2)	17/74 (23.0)	31/136 (22.8)
	Grade III	0/6 (0.0)	1/10 (10.0)	2/11 (18.2)	3/9 (33.3)	6/30 (20.0)	5/37 (13.5)	11/36 (30.6)	5/43 (11.6)	12/46 (26.1)	17/66 (25.8)
職業 b)	重労働	0/25 (0.0)	7/27 (25.9)	6/32 (18.8)	9/37 (24.3)	22/96 (22.9)	6/53 (11.3)	13/50 (26.0)	6/78 (7.7)	20/77 (26.0)	35/146 (24.0)
	軽労働	0/22 (0.0)	4/22 (18.2)	4/17 (23.5)	4/12 (33.3)	12/51 (23.5)	4/28 (14.3)	7/32 (21.9)	4/50 (8.0)	11/54 (20.4)	19/83 (22.9)

統合解析報告書 表 2_5.1.4-2、表 2_5.1.4-4、表 2_5.1.4-6、表 2_5.1.4-8、表 2_5.1.4-10、表 2_5.1.4-12、表 2_5.1.4-14 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

b）発現例数 / 部分集団の例数（%）

表 2.7.4.7.4-3. 投与手技に伴う有害事象の一覧

試験名	被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重篤性	重症度	処置の有無	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
第 I/II 相試験（SKK6603J01）	1[redacted]	0.5 U 群	4[redacted]	男性	注射部位不快感	重篤でない	軽度	なし	1 日	5 日	回復	なし
	1[redacted]	0.5 U 群	3[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	2[redacted]	2.5 U 群	3[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	1 日	1 日	回復	なし
					注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	2[redacted]	2.5 U 群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし
	2[redacted]	2.5 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	2[redacted]	2.5 U 群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	3[redacted]	10 U 群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	29 日	回復	なし
	3[redacted]	10 U 群	4[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	7 日	回復	なし
	3[redacted]	10 U 群	2[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	6 日	回復	なし
	3[redacted]	10 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	6 日	回復	なし
第 II/III 相試験（6603/1021）	[redacted]-01	5 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-03	1.25 U 群	3[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし
	[redacted]-06	プラセボ群	4[redacted]	男性	痙攣	重篤	中等度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-01	2.5 U 群	2[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	8 日	回復	なし
	[redacted]-03	1.25 U 群	4[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	1 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-04	1.25 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	9 日	回復	なし
	[redacted]-10	プラセボ群	3[redacted]	女性	血管穿刺部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	1 日	7 日	回復	なし
	[redacted]-11	2.5 U 群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-01	2.5 U 群	4[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	87 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	2[redacted]	男性	腰髄神経根障害	重篤でない	軽度	なし	0 日	29 日	回復	なし
	[redacted]-08	1.25 U 群	4[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-12	プラセボ群	2[redacted]	男性	失神寸前の状態	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-02	2.5 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	1 日	18 日	回復	なし
第 III 相試験（6603/1031）	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	女性	血圧上昇	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
					椎間板突出	重篤	重度	あり	0 日	91 日	回復	なし
	[redacted]-05	プラセボ群	3[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	中等度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-07	プラセボ群	4[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	22 日	回復	なし
	[redacted]-12	1.25 U 群	4[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	5 日	回復	なし
	[redacted]-01	1.25 U 群	4[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし
	[redacted]-02	1.25 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	10 日	回復	なし
	[redacted]-04	プラセボ群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし
	[redacted]-06	1.25 U 群	5[redacted]	男性	血圧上昇	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし

試験名	被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重篤性	重症度	処置の有無	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
	[redacted]-01	1.25 U 群	5[redacted]	女性	腰髄神経根障害	重篤	中等度	なし	0 日	85 日	回復	なし
	[redacted]-04	1.25 U 群	4[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	女性	失神寸前の状態	重篤でない	重度	あり	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-13	プラセボ群	4[redacted]	女性	過換気	重篤でない	軽度	なし	0 日	1 日	回復	なし
	[redacted]-05	プラセボ群	4[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-06	1.25 U 群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	5 日	回復	なし
	[redacted]-06	プラセボ群	4[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	13 日	回復	なし
	[redacted]-02	プラセボ群	5[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	1 日	6 日	回復	なし
	[redacted]-12	1.25 U 群	2[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	8 日	回復	なし
	[redacted]-07	プラセボ群	4[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	1 日	8 日	回復	なし
	[redacted]-01	1.25 U 群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	6 日	回復	なし
	[redacted]-04	プラセボ群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	2 日	回復	なし
	[redacted]-02	1.25 U 群	5[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	10 日	回復	なし
	[redacted]-01	プラセボ群	2[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	4 日	回復	なし
	[redacted]-03	1.25 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	4 日	回復	なし
	[redacted]-04	1.25 U 群	3[redacted]	女性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし
	[redacted]-05	プラセボ群	3[redacted]	女性	迷走神経障害	重篤でない	軽度	あり	0 日	1 日	回復	あり
	[redacted]-01	1.25 U 群	3[redacted]	男性	注射部位疼痛	重篤でない	軽度	なし	0 日	3 日	回復	なし

統合解析報告書 表 2_6-2 より引用
MedDRA/J Ver.16.1

2.7.4.7.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

表 2.7.4.7.5-1. 年齢別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの事象	28 (75.7)	58 (84.1)	13 (59.1)	17 (100.0)	72 (84.7)	23 (79.3)	37 (90.2)	122 (84.1)	36 (83.7)
感染症および寄生虫症	7 (18.9)	15 (21.7)	1 (4.5)	4 (23.5)	26 (30.6)	5 (17.2)	6 (14.6)	32 (22.1)	10 (23.3)
鼻咽頭炎	5 (13.5)	9 (13.0)	0	3 (17.6)	18 (21.2)	5 (17.2)	4 (9.8)	21 (14.5)	9 (20.9)
歯肉炎	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.4)	1 (2.3)
インフルエンザ	1 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (5.9)	0	0	2 (4.9)	1 (0.7)	0
咽頭炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	3 (2.1)	0
扁桃炎	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.4)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
乳腺炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
歯周炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	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	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
免疫系障害	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
脂質異常症	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
高カリウム血症	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
精神障害	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (2.4)	2 (1.4)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
パニック障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
不安障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	6 (16.2)	11 (15.9)	3 (13.6)	1 (5.9)	3 (3.5)	4 (13.8)	2 (4.9)	6 (4.1)	4 (9.3)
感覚鈍麻	2 (5.4)	3 (4.3)	2 (9.1)	1 (5.9)	2 (2.4)	2 (6.9)	1 (2.4)	3 (2.1)	2 (4.7)
頭痛	2 (5.4)	3 (4.3)	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	2 (1.4)	1 (2.3)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
感覚障害	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
腰髄神経根障害	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
痙攣	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
血管障害	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (3.4)	0	2 (1.4)	1 (2.3)
潮紅	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
高血圧	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7)	2 (2.9)	0	0	3 (3.5)	0	0	4 (2.8)	0
喘息	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.4)	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
上気道の炎症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
過換気	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (8.1)	7 (10.1)	2 (9.1)	1 (5.9)	3 (3.5)	3 (10.3)	1 (2.4)	5 (3.4)	3 (7.0)
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
痔核	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
悪心	1 (2.7)	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
齲歯	1 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
下痢	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (2.4)	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
腹部不快感	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (2.7)	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (1.4)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (3.4)	0	2 (1.4)	2 (4.7)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.7)	2 (2.9)	1 (4.5)	0	6 (7.1)	3 (10.3)	1 (2.4)	9 (6.2)	6 (14.0)
接触性皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0	3 (3.5)	0	0	5 (3.4)	2 (4.7)
発疹	1 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	1 (2.4)	1 (0.7)	1 (2.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
湿疹	0	1 (1.4)	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (51.4)	36 (52.2)	8 (36.4)	11 (64.7)	39 (45.9)	12 (41.4)	22 (53.7)	60 (41.4)	17 (39.5)
背部痛	16 (43.2)	23 (33.3)	3 (13.6)	9 (52.9)	30 (35.3)	9 (31.0)	17 (41.5)	47 (32.4)	11 (25.6)
四肢痛	13 (35.1)	19 (27.5)	3 (13.6)	2 (11.8)	19 (22.4)	5 (17.2)	6 (14.6)	30 (20.7)	5 (11.6)
関節痛	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (3.4)	0	2 (1.4)	1 (2.3)
筋肉痛	0	0	0	1 (5.9)	2 (2.4)	0	1 (2.4)	2 (1.4)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	2 (6.9)	0	0	3 (7.0)
筋骨格痛	0	1 (1.4)	1 (4.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0
椎間板突出	2 (5.4)	4 (5.8)	2 (9.1)	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.4)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
筋力低下	1 (2.7)	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
頚部痛	0	2 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
関節周囲炎	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
腱炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (2.4)	0	0
四肢不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
筋痙縮	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
前立腺炎	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (10.8)	11 (15.9)	1 (4.5)	3 (17.6)	13 (15.3)	3 (10.3)	5 (12.2)	18 (12.4)	3 (7.0)
注射部位疼痛	3 (8.1)	6 (8.7)	1 (4.5)	3 (17.6)	11 (12.9)	1 (3.4)	5 (12.2)	14 (9.7)	1 (2.3)
発熱	1 (2.7)	6 (8.7)	0	0	1 (1.2)	2 (6.9)	0	3 (2.1)	2 (4.7)
熱感	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	10 (27.0)	25 (36.2)	3 (13.6)	11 (64.7)	44 (51.8)	12 (41.4)	25 (61.0)	78 (53.8)	17 (39.5)
核磁気共鳴画像異常	1 (2.7)	12 (17.4)	3 (13.6)	1 (5.9)	28 (32.9)	9 (31.0)	6 (14.6)	47 (32.4)	9 (20.9)
脊椎X線異常	6 (16.2)	4 (5.8)	0	6 (35.3)	17 (20.0)	3 (10.3)	15 (36.6)	29 (20.0)	5 (11.6)
好中球数減少	2 (5.4)	6 (8.7)	0	2 (11.8)	3 (3.5)	0	3 (7.3)	6 (4.1)	1 (2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.5)	0	2 (2.4)	1 (3.4)	1 (2.4)	6 (4.1)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.4)	5 (3.4)	1 (2.3)
血中トリグリセリド増加	3 (8.1)	2 (2.9)	0	3 (17.6)	1 (1.2)	0	4 (9.8)	2 (1.4)	1 (2.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (2.9)	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	3 (2.1)	2 (4.7)
白血球数減少	1 (2.7)	2 (2.9)	0	1 (5.9)	0	1 (3.4)	1 (2.4)	2 (1.4)	2 (4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (1.4)	1 (2.3)
血中尿酸増加	0	1 (1.4)	0	0	4 (4.7)	0	0	4 (2.8)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)	0	1 (5.9)	2 (2.4)	0	1 (2.4)	2 (1.4)	0
総蛋白増加	0	0	0	1 (5.9)	0	0	2 (4.9)	0	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (1.4)	0
血圧上昇	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
肝機能検査異常	1 (2.7)	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (2.4)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
好酸球数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.9)	4 (18.2)	0	2 (2.4)	0	1 (2.4)	3 (2.1)	0
靭帯捻挫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	2 (1.4)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
挫傷	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
骨挫傷	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
動物咬傷	0	0	2 (9.1)	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0

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

表 2.7.4.7.5-2. 年齢別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの事象	8 (21.6)	22 (31.9)	4 (18.2)	12 (70.6)	44 (51.8)	14 (48.3)	29 (70.7)	74 (51.0)	19 (44.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	2 (2.9)	0	0	1 (1.2)	2 (6.9)	0	3 (2.1)	2 (4.7)
頭痛	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	2 (1.4)	1 (2.3)
感覚鈍麻	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
感覚障害	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	0	1 (2.3)
迷走神経障害	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (2.4)	2 (6.9)	1 (2.4)	2 (1.4)	3 (7.0)
発疹	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (2.4)	0	1 (2.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (3.4)	0	1 (0.7)	1 (2.3)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.1)	5 (7.2)	2 (9.1)	7 (41.2)	19 (22.4)	8 (27.6)	12 (29.3)	32 (22.1)	10 (23.3)
背部痛	2 (5.4)	3 (4.3)	1 (4.5)	7 (41.2)	18 (21.2)	8 (27.6)	12 (29.3)	30 (20.7)	9 (20.9)
四肢痛	0	2 (2.9)	1 (4.5)	0	3 (3.5)	1 (3.4)	0	10 (6.9)	1 (2.3)
筋骨格痛	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
筋力低下	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (5.8)	0	0	1 (1.2)	2 (6.9)	0	2 (1.4)	2 (4.7)
発熱	0	4 (5.8)	0	0	1 (1.2)	2 (6.9)	0	2 (1.4)	2 (4.7)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
臨床検査	5 (13.5)	15 (21.7)	2 (9.1)	8 (47.1)	32 (37.6)	9 (31.0)	20 (48.8)	55 (37.9)	11 (25.6)
核磁気共鳴画像異常	0	8 (11.6)	2 (9.1)	1 (5.9)	24 (28.2)	7 (24.1)	6 (14.6)	42 (29.0)	7 (16.3)
脊椎X線異常	2 (5.4)	1 (1.4)	0	6 (35.3)	14 (16.5)	3 (10.3)	12 (29.3)	19 (13.1)	4 (9.3)
好中球数減少	2 (5.4)	5 (7.2)	0	0	2 (2.4)	0	1 (2.4)	5 (3.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (5.9)	1 (1.2)	0	1 (2.4)	1 (0.7)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	2 (1.4)	0
白血球数減少	1 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0

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

表 2.7.4.7.5-3. 性別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
いずれかの事象	57 (72.2)	42 (85.7)	73 (82.0)	39 (92.9)	127 (81.4)	68 (93.2)
感染症および寄生虫症	11 (13.9)	12 (24.5)	24 (27.0)	11 (26.2)	32 (20.5)	16 (21.9)
鼻咽頭炎	7 (8.9)	7 (14.3)	18 (20.2)	8 (19.0)	23 (14.7)	11 (15.1)
歯肉炎	1 (1.3)	0	1 (1.1)	1 (2.4)	2 (1.3)	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.3)	1 (2.0)	1 (1.1)	0	2 (1.3)	1 (1.4)
咽頭炎	1 (1.3)	0	1 (1.1)	0	3 (1.9)	0
扁桃炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.4)
麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (1.4)
乳腺炎	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
中耳炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
歯周炎	1 (1.3)	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
胃腸炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.0)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	1 (2.0)	0	0	0	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	2 (4.8)	0	2 (2.7)
子宮平滑筋腫	0	0	0	2 (4.8)	0	2 (2.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (1.4)
免疫系障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.3)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	2 (2.2)	0	2 (1.3)	0
脂質異常症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
高脂血症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.1)	1 (2.4)	2 (1.3)	1 (1.4)
不眠症	0	0	0	0	1 (0.6)	0
パニック障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
不安障害	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
神経系障害	9 (11.4)	11 (22.4)	4 (4.5)	4 (9.5)	6 (3.8)	6 (8.2)
感覚鈍麻	3 (3.8)	4 (8.2)	3 (3.4)	2 (4.8)	4 (2.6)	2 (2.7)
頭痛	4 (5.1)	1 (2.0)	0	2 (4.8)	0	3 (4.1)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	1 (1.4)
浮動性めまい	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.6)	0
感覚障害	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
腰髄神経根障害	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
痙攣	1 (1.3)	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (1.3)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	1 (2.0)	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0
傾眠	0	1 (2.0)	0	0	0	0
振戦	0	1 (2.0)	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (2.0)	0	0	0	0
迷走神経障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
眼乾燥	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
心臓障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
不整脈	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血管障害	0	0	3 (3.4)	0	3 (1.9)	0
潮紅	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
高血圧	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
起立性低血圧	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	2 (4.1)	0	3 (7.1)	1 (0.6)	3 (4.1)
喘息	0	0	0	2 (4.8)	0	2 (2.7)
自然気胸	0	0	0	0	1 (0.6)	0
上気道の炎症	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
過換気	0	1 (2.0)	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	1 (2.0)	0	0	0	0
胃腸障害	6 (7.6)	6 (12.2)	5 (5.6)	2 (4.8)	6 (3.8)	3 (4.1)
裂肛	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.4)
痔核	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (1.4)
悪心	1 (1.3)	1 (2.0)	2 (2.2)	0	2 (1.3)	0
齲歯	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
下痢	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
びらん性胃炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
食道静脈瘤	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
腹部不快感	0	1 (2.0)	0	0	0	0
便秘	0	1 (2.0)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	1 (2.0)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (2.0)	0	0	0	0
胃炎	0	2 (4.1)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.0)	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (2.2)	1 (2.4)	2 (1.3)	2 (2.7)
肝機能異常	0	0	1 (1.1)	1 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.4)
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	3 (6.1)	5 (5.6)	4 (9.5)	11 (7.1)	5 (6.8)
接触性皮膚炎	1 (1.3)	0	1 (1.1)	2 (4.8)	4 (2.6)	3 (4.1)
発疹	0	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.4)	2 (1.3)	1 (1.4)
蕁麻疹	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.3)	0
中毒性皮疹	0	0	0	2 (4.8)	0	2 (2.7)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0
湿疹	0	2 (4.1)	0	0	1 (0.6)	0
紅斑	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
そう痒症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (44.3)	28 (57.1)	43 (48.3)	19 (45.2)	66 (42.3)	33 (45.2)
背部痛	28 (35.4)	14 (28.6)	33 (37.1)	15 (35.7)	51 (32.7)	24 (32.9)
四肢痛	17 (21.5)	18 (36.7)	15 (16.9)	11 (26.2)	25 (16.0)	16 (21.9)
関節痛	0	0	3 (3.4)	0	3 (1.9)	0
筋肉痛	0	0	2 (2.2)	1 (2.4)	2 (1.3)	1 (1.4)
変形性関節症	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.3)	1 (1.4)
筋骨格痛	0	2 (4.1)	0	0	0	2 (2.7)
椎間板突出	5 (6.3)	3 (6.1)	2 (2.2)	0	2 (1.3)	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (1.4)
筋力低下	0	2 (4.1)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
頚部痛	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (1.4)
関節周囲炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
腱炎	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
四肢不快感	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
筋痙縮	0	1 (2.0)	0	0	0	0
筋緊張	1 (1.3)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
前立腺炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (8.9)	9 (18.4)	10 (11.2)	9 (21.4)	14 (9.0)	12 (16.4)
注射部位疼痛	4 (5.1)	6 (12.2)	9 (10.1)	6 (14.3)	12 (7.7)	8 (11.0)
発熱	3 (3.8)	4 (8.2)	1 (1.1)	2 (4.8)	2 (1.3)	3 (4.1)
熱感	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (2.0)	0	0	0	0
臨床検査	20 (25.3)	18 (36.7)	45 (50.6)	22 (52.4)	83 (53.2)	37 (50.7)
核磁気共鳴画像異常	7 (8.9)	9 (18.4)	24 (27.0)	14 (33.3)	41 (26.3)	21 (28.8)
脊椎X線異常	6 (7.6)	4 (8.2)	15 (16.9)	11 (26.2)	31 (19.9)	18 (24.7)
好中球数減少	4 (5.1)	4 (8.2)	4 (4.5)	1 (2.4)	5 (3.2)	5 (6.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.4)	7 (4.5)	1 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.1)	0	6 (3.8)	1 (1.4)
血中トリグリセリド増加	4 (5.1)	1 (2.0)	3 (3.4)	1 (2.4)	6 (3.8)	1 (1.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.3)	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.4)	4 (2.6)	1 (1.4)
白血球数減少	2 (2.5)	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (2.4)	1 (0.6)	4 (5.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (1.9)	1 (1.4)
血中尿酸増加	1 (1.3)	0	4 (4.5)	0	4 (2.6)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	3 (3.4)	0	3 (1.9)	0
総蛋白増加	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.3)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.3)	0
血圧上昇	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
体温上昇	0	0	0	0	1 (0.6)	0
肝機能検査異常	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
リンパ球数増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (1.4)
体重増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0
杆状核好中球数増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (1.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
好酸球数増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.8)	3 (6.1)	1 (1.1)	1 (2.4)	3 (1.9)	1 (1.4)
靭帯捻挫	0	1 (2.0)	0	1 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.4)
足骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0
挫傷	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
骨挫傷	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
動物咬傷	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.0)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (2.0)	0	0	0	0
肉離れ	1 (1.3)	0	0	0	0	0
創傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2 _5.1.3-3 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-4. 性別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
いずれかの事象	15 (19.0)	19 (38.8)	48 (53.9)	22 (52.4)	81 (51.9)	41 (56.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.3)	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (4.8)	2 (1.3)	3 (4.1)
頭痛	0	0	0	2 (4.8)	0	3 (4.1)
感覚鈍麻	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
感覚障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
迷走神経障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.2)	2 (4.8)	4 (2.6)	2 (2.7)
発疹	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.4)
蕁麻疹	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.3)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0
そう痒症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.3)	5 (10.2)	25 (28.1)	9 (21.4)	35 (22.4)	19 (26.0)
背部痛	3 (3.8)	3 (6.1)	24 (27.0)	9 (21.4)	34 (21.8)	17 (23.3)
四肢痛	2 (2.5)	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (4.8)	5 (3.2)	6 (8.2)
筋骨格痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.4)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (1.4)
四肢不快感	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
筋力低下	0	1 (2.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	3 (6.1)	1 (1.1)	2 (4.8)	1 (0.6)	3 (4.1)
発熱	1 (1.3)	3 (6.1)	1 (1.1)	2 (4.8)	1 (0.6)	3 (4.1)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	男性 (N=79)	女性 (N=49)	男性 (N=89)	女性 (N=42)	男性 (N=156)	女性 (N=73)
臨床検査	8 (10.1)	14 (28.6)	33 (37.1)	16 (38.1)	58 (37.2)	28 (38.4)
核磁気共鳴画像異常	3 (3.8)	7 (14.3)	22 (24.7)	10 (23.8)	38 (24.4)	17 (23.3)
脊椎X線異常	2 (2.5)	1 (2.0)	12 (13.5)	11 (26.2)	20 (12.8)	15 (20.5)
好中球数減少	3 (3.8)	4 (8.2)	2 (2.2)	0	3 (1.9)	3 (4.1)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.1)	1 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.0)	0	1 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.4)
白血球数減少	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	2 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (1.4)
ラセーグテスト陽性	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
好酸球数増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
白血球数増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-4 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-5. BMI 別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
いずれかの事象	62 (72.9)	37 (86.0)	74 (86.0)	38 (84.4)	133 (85.3)	62 (84.9)
感染症および寄生虫症	16 (18.8)	7 (16.3)	23 (26.7)	12 (26.7)	34 (21.8)	14 (19.2)
鼻咽頭炎	12 (14.1)	2 (4.7)	15 (17.4)	11 (24.4)	21 (13.5)	13 (17.8)
歯肉炎	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (2.2)	2 (1.3)	1 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.2)	1 (2.3)	1 (1.2)	0	3 (1.9)	0
咽頭炎	0	1 (2.3)	1 (1.2)	0	3 (1.9)	0
扁桃炎	0	1 (2.3)	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0
乳腺炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
中耳炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
歯周炎	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0
鼻炎	0	1 (2.3)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.2)	0	0	0	0	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	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.4)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (1.4)
免疫系障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	2 (4.4)	0	2 (2.7)
脂質異常症	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
高脂血症	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (4.4)	1 (0.6)	2 (2.7)
不眠症	0	0	0	0	1 (0.6)	0
パニック障害	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
不安障害	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
神経系障害	11 (12.9)	9 (20.9)	5 (5.8)	3 (6.7)	9 (5.8)	3 (4.1)
感覚鈍麻	4 (4.7)	3 (7.0)	3 (3.5)	2 (4.4)	4 (2.6)	2 (2.7)
頭痛	3 (3.5)	2 (4.7)	2 (2.3)	0	3 (1.9)	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0
浮動性めまい	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.6)	0
感覚障害	1 (1.2)	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
腰髄神経根障害	0	1 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
痙攣	1 (1.2)	0	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (2.3)	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (1.2)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0
傾眠	0	1 (2.3)	0	0	0	0
振戦	0	1 (2.3)	0	0	0	0
梨状筋症候群	1 (1.2)	0	0	0	0	0
迷走神経障害	0	1 (2.3)	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
眼乾燥	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
心臓障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
不整脈	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
血管障害	0	0	3 (3.5)	0	3 (1.9)	0
潮紅	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
高血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
起立性低血圧	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5)	0	2 (2.3)	1 (2.2)	3 (1.9)	1 (1.4)
喘息	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.4)
自然気胸	0	0	0	0	1 (0.6)	0
上気道の炎症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
過換気	1 (1.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	6 (7.1)	6 (14.0)	6 (7.0)	1 (2.2)	7 (4.5)	2 (2.7)
裂肛	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.4)
痔核	0	0	0	1 (2.2)	0	2 (2.7)
悪心	1 (1.2)	1 (2.3)	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0
齲歯	0	1 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
下痢	0	1 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
食道静脈瘤	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
腹部不快感	1 (1.2)	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (2.3)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (2.3)	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.3)	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (1.2)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	3 (3.5)	0	4 (2.6)	0
肝機能異常	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
脂肪肝	0	0	0	0	1 (0.6)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	2 (4.7)	8 (9.3)	1 (2.2)	14 (9.0)	2 (2.7)
接触性皮膚炎	0	1 (2.3)	3 (3.5)	0	6 (3.8)	1 (1.4)
発疹	1 (1.2)	0	2 (2.3)	0	3 (1.9)	0
蕁麻疹	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0
中毒性皮疹	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0
湿疹	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	1 (0.6)	0
紅斑	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
そう痒症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (47.1)	23 (53.5)	41 (47.7)	21 (46.7)	69 (44.2)	30 (41.1)
背部痛	23 (27.1)	19 (44.2)	33 (38.4)	15 (33.3)	53 (34.0)	22 (30.1)
四肢痛	21 (24.7)	14 (32.6)	22 (25.6)	4 (8.9)	33 (21.2)	8 (11.0)
関節痛	0	0	1 (1.2)	2 (4.4)	1 (0.6)	2 (2.7)
筋肉痛	0	0	1 (1.2)	2 (4.4)	1 (0.6)	2 (2.7)
変形性関節症	0	0	0	2 (4.4)	1 (0.6)	2 (2.7)
筋骨格痛	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	2 (1.3)	0
椎間板突出	5 (5.9)	3 (7.0)	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.4)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋力低下	0	2 (4.7)	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
頚部痛	2 (2.4)	0	0	0	1 (0.6)	0
関節周囲炎	1 (1.2)	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
腱炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
四肢不快感	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
筋痙縮	0	1 (2.3)	0	0	0	0
筋緊張	1 (1.2)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
前立腺炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.9)	5 (11.6)	13 (15.1)	6 (13.3)	20 (12.8)	6 (8.2)
注射部位疼痛	7 (8.2)	3 (7.0)	9 (10.5)	6 (13.3)	14 (9.0)	6 (8.2)
発熱	5 (5.9)	2 (4.7)	3 (3.5)	0	5 (3.2)	0
熱感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
血管穿刺部位疼痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0
臨床検査	23 (27.1)	15 (34.9)	42 (48.8)	25 (55.6)	75 (48.1)	45 (61.6)
核磁気共鳴画像異常	8 (9.4)	8 (18.6)	27 (31.4)	11 (24.4)	43 (27.6)	19 (26.0)
脊椎X線異常	4 (4.7)	6 (14.0)	17 (19.8)	9 (20.0)	34 (21.8)	15 (20.5)
好中球数減少	7 (8.2)	1 (2.3)	4 (4.7)	1 (2.2)	9 (5.8)	1 (1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (1.2)	2 (4.4)	1 (0.6)	7 (9.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	6 (8.2)
血中トリグリセリド増加	2 (2.4)	3 (7.0)	1 (1.2)	3 (6.7)	3 (1.9)	4 (5.5)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (2.2)	2 (1.3)	3 (4.1)
白血球数減少	3 (3.5)	0	2 (2.3)	0	5 (3.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	4 (5.5)
血中尿酸増加	0	1 (2.3)	0	4 (8.9)	0	4 (5.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	3 (3.5)	0	3 (1.9)	0
総蛋白増加	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.4)
ラセーグテスト陽性	0	0	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (0.6)	1 (1.4)
血圧上昇	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
収縮期血圧上昇	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (1.4)
肝機能検査異常	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
リンパ球数増加	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (1.4)
体重増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0
杆状核好中球数増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
好酸球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2)	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.7)	2 (4.7)	2 (2.3)	0	3 (1.9)	1 (1.4)
靭帯捻挫	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.4)
足骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0
挫傷	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.4)
骨挫傷	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
動物咬傷	1 (1.2)	1 (2.3)	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (1.2)	0	0	0	0	0
創傷	0	1 (2.3)	0	0	0	0

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

表 2.7.4.7.5-6. BMI 別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
いずれかの事象	22 (25.9)	12 (27.9)	48 (55.8)	22 (48.9)	88 (56.4)	34 (46.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.4)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	1 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.2)	4 (2.6)	1 (1.4)
頭痛	0	0	2 (2.3)	0	3 (1.9)	0
感覚鈍麻	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.6)	0
感覚障害	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
迷走神経障害	0	1 (2.3)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (4.7)	0	6 (3.8)	0
発疹	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.3)	0
蕁麻疹	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.3)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0
そう痒症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.1)	4 (9.3)	25 (29.1)	9 (20.0)	41 (26.3)	13 (17.8)
背部痛	3 (3.5)	3 (7.0)	24 (27.9)	9 (20.0)	38 (24.4)	13 (17.8)
四肢痛	3 (3.5)	0	3 (3.5)	1 (2.2)	9 (5.8)	2 (2.7)
筋骨格痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.6)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.6)	0
四肢不快感	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)
筋力低下	0	1 (2.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4)	2 (4.7)	3 (3.5)	0	4 (2.6)	0
発熱	2 (2.4)	2 (4.7)	3 (3.5)	0	4 (2.6)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	25.0 未満 (N=85)	25.0 以上 (N=43)	25.0 未満 (N=86)	25.0 以上 (N=45)	25.0 未満 (N=156)	25.0 以上 (N=73)
臨床検査	15 (17.6)	7 (16.3)	32 (37.2)	17 (37.8)	59 (37.8)	27 (37.0)
核磁気共鳴画像異常	6 (7.1)	4 (9.3)	21 (24.4)	11 (24.4)	37 (23.7)	18 (24.7)
脊椎X線異常	1 (1.2)	2 (4.7)	16 (18.6)	7 (15.6)	27 (17.3)	8 (11.0)
好中球数減少	6 (7.1)	1 (2.3)	1 (1.2)	1 (2.2)	5 (3.2)	1 (1.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	2 (4.4)	0	2 (2.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.4)
白血球数減少	2 (2.4)	0	0	0	2 (1.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (1.4)
ラセーグテスト陽性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-6 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-7. ヘルニア高位別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
いずれかの事象	46 (71.9)	49 (83.1)	4 (80.0)	59 (81.9)	52 (89.7)	1 (100.0)	101 (82.8)	89 (87.3)	5 (100.0)
感染症および寄生虫症	13 (20.3)	9 (15.3)	1 (20.0)	16 (22.2)	18 (31.0)	1 (100.0)	21 (17.2)	25 (24.5)	2 (40.0)
鼻咽頭炎	9 (14.1)	4 (6.8)	1 (20.0)	13 (18.1)	13 (22.4)	0	17 (13.9)	17 (16.7)	0
歯肉炎	1 (1.6)	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	1 (20.0)
インフルエンザ	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
咽頭炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.7)	0	0	3 (2.9)	0
扁桃炎	0	1 (1.7)	0	0	2 (3.4)	0	0	2 (2.0)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
乳腺炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (20.0)
歯周炎	0	1 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	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	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (20.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
脂質異常症	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
高脂血症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (2.8)	0	0	3 (2.5)	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
パニック障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
不安障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
神経系障害	11 (17.2)	8 (13.6)	1 (20.0)	4 (5.6)	4 (6.9)	0	7 (5.7)	5 (4.9)	0
感覚鈍麻	3 (4.7)	4 (6.8)	0	3 (4.2)	2 (3.4)	0	4 (3.3)	2 (2.0)	0
頭痛	3 (4.7)	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
浮動性めまい	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
感覚障害	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
腰髄神経根障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
痙攣	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
心臓障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
不整脈	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (1.4)	2 (3.4)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
潮紅	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (20.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0	2 (1.6)	2 (2.0)	0
喘息	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
自然気胸	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
上気道の炎症	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
過換気	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (6.3)	8 (13.6)	0	2 (2.8)	5 (8.6)	0	3 (2.5)	6 (5.9)	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
痔核	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
悪心	2 (3.1)	0	0	0	2 (3.4)	0	0	2 (2.0)	0
齲歯	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
下痢	0	1 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
食道静脈瘤	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
腹部不快感	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (2.8)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	1 (1.0)	0
肝機能異常	0	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.1)	2 (3.4)	0	5 (6.9)	4 (6.9)	0	7 (5.7)	9 (8.8)	0
接触性皮膚炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)	2 (3.4)	0	2 (1.6)	5 (4.9)	0
発疹	0	1 (1.7)	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	1 (1.0)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	2 (3.4)	0	0	2 (2.0)	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
湿疹	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	33 (51.6)	27 (45.8)	3 (60.0)	33 (45.8)	28 (48.3)	1 (100.0)	50 (41.0)	46 (45.1)	3 (60.0)
背部痛	24 (37.5)	16 (27.1)	2 (40.0)	27 (37.5)	21 (36.2)	0	40 (32.8)	34 (33.3)	1 (20.0)
四肢痛	20 (31.3)	14 (23.7)	1 (20.0)	9 (12.5)	16 (27.6)	1 (100.0)	17 (13.9)	22 (21.6)	2 (40.0)
関節痛	0	0	0	1 (1.4)	2 (3.4)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (1.4)	2 (3.4)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
変形性関節症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.7)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
筋骨格痛	1 (1.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	2 (2.0)	0
椎間板突出	2 (3.1)	6 (10.2)	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋力低下	0	2 (3.4)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
頚部痛	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
関節周囲炎	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
腱炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢不快感	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
筋痙縮	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
前立腺炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.4)	10 (16.9)	0	6 (8.3)	13 (22.4)	0	9 (7.4)	17 (16.7)	0
注射部位疼痛	4 (6.3)	6 (10.2)	0	4 (5.6)	11 (19.0)	0	5 (4.1)	15 (14.7)	0
発熱	2 (3.1)	5 (8.5)	0	2 (2.8)	1 (1.7)	0	4 (3.3)	1 (1.0)	0
熱感	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (21.9)	22 (37.3)	2 (40.0)	36 (50.0)	31 (53.4)	0	65 (53.3)	51 (50.0)	4 (80.0)
核磁気共鳴画像異常	4 (6.3)	10 (16.9)	2 (40.0)	19 (26.4)	19 (32.8)	0	30 (24.6)	30 (29.4)	2 (40.0)
脊椎X線異常	7 (10.9)	2 (3.4)	1 (20.0)	19 (26.4)	7 (12.1)	0	35 (28.7)	13 (12.7)	1 (20.0)
好中球数減少	2 (3.1)	5 (8.5)	1 (20.0)	2 (2.8)	3 (5.2)	0	5 (4.1)	5 (4.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)	0	2 (2.8)	1 (1.7)	0	4 (3.3)	4 (3.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (1.6)	5 (4.9)	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	4 (6.8)	0	2 (2.8)	2 (3.4)	0	2 (1.6)	4 (3.9)	1 (20.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.4)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	1 (1.0)	1 (20.0)
白血球数減少	1 (1.6)	2 (3.4)	0	1 (1.4)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	2 (2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.9)	0
血中尿酸増加	0	1 (1.7)	0	2 (2.8)	2 (3.4)	0	2 (1.6)	2 (2.0)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.7)	0	2 (2.8)	1 (1.7)	0	2 (1.6)	1 (1.0)	0
総蛋白増加	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	2 (2.0)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
血圧上昇	0	1 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝機能検査異常	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
好酸球数増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.3)	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)	0	2 (1.6)	2 (2.0)	0
靭帯捻挫	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
挫傷	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
骨挫傷	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
動物咬傷	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-7 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-8. ヘルニア高位別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 [a)]		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
いずれかの事象	13 (20.3)	18 (30.5)	3 (60.0)	41 (56.9)	29 (50.0)	0	68 (55.7)	51 (50.0)	3 (60.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.6)	1 (1.7)	0	1 (1.4)	2 (3.4)	0	3 (2.5)	2 (2.0)	0
頭痛	0	0	0	0	2 (3.4)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	0
感覚鈍麻	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
感覚障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
迷走神経障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	3 (4.2)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	3 (2.9)	0
発疹	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
蕁麻疹	0	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (7.8)	3 (5.1)	2 (40.0)	21 (29.2)	13 (22.4)	0	32 (26.2)	21 (20.6)	1 (20.0)
背部痛	3 (4.7)	2 (3.4)	1 (20.0)	20 (27.8)	13 (22.4)	0	31 (25.4)	19 (18.6)	1 (20.0)
四肢痛	3 (4.7)	0	0	3 (4.2)	1 (1.7)	0	7 (5.7)	4 (3.9)	0
筋骨格痛	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
筋力低下	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.1)	2 (3.4)	0	2 (2.8)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	1 (1.0)	0
発熱	2 (3.1)	2 (3.4)	0	2 (2.8)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	1 (1.0)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
				1.25 U			合計 a)		
	L4/L5 (N=64)	L5/S1 (N=59)	L5/L6 (N=5)	L4/L5 (N=72)	L5/S1 (N=58)	L5/L6 (N=1)	L4/L5 (N=122)	L5/S1 (N=102)	L5/L6 (N=5)
臨床検査	7 (10.9)	13 (22.0)	2 (40.0)	29 (40.3)	20 (34.5)	0	49 (40.2)	34 (33.3)	3 (60.0)
核磁気共鳴画像異常	2 (3.1)	6 (10.2)	2 (40.0)	19 (26.4)	13 (22.4)	0	29 (23.8)	24 (23.5)	2 (40.0)
脊椎X線異常	2 (3.1)	0	1 (20.0)	17 (23.6)	6 (10.3)	0	25 (20.5)	9 (8.8)	1 (20.0)
好中球数減少	1 (1.6)	5 (8.5)	1 (20.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0	3 (2.5)	3 (2.9)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
白血球数減少	0	2 (3.4)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-8 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-9. ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
いずれかの事象	75 (76.5)	24 (80.0)	79 (84.9)	33 (86.8)	148 (85.5)	47 (83.9)
感染症および寄生虫症	18 (18.4)	5 (16.7)	22 (23.7)	13 (34.2)	33 (19.1)	15 (26.8)
鼻咽頭炎	12 (12.2)	2 (6.7)	17 (18.3)	9 (23.7)	23 (13.3)	11 (19.6)
歯肉炎	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.8)
インフルエンザ	2 (2.0)	0	1 (1.1)	0	3 (1.7)	0
咽頭炎	1 (1.0)	0	0	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.8)
扁桃炎	0	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (1.8)
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.6)	0
乳腺炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
中耳炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
歯周炎	0	1 (3.3)	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
胃腸炎	0	1 (3.3)	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.0)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.0)	0	0	0	0	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	2 (5.3)	0	2 (3.6)
子宮平滑筋腫	0	0	0	2 (5.3)	0	2 (3.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.0)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	0	2 (5.3)	0	2 (3.6)
脂質異常症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
高脂血症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
高カリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.1)	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.8)
不眠症	0	0	0	0	1 (0.6)	0
パニック障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
不安障害	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
神経系障害	17 (17.3)	3 (10.0)	7 (7.5)	1 (2.6)	11 (6.4)	1 (1.8)
感覚鈍麻	6 (6.1)	1 (3.3)	4 (4.3)	1 (2.6)	5 (2.9)	1 (1.8)
頭痛	5 (5.1)	0	2 (2.2)	0	3 (1.7)	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	0
浮動性めまい	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.6)	0
感覚障害	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
腰髄神経根障害	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
痙攣	0	1 (3.3)	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (3.3)	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (2.0)	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (1.0)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (3.3)	0	0	0	0
傾眠	1 (1.0)	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.0)	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	1 (1.0)	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
眼乾燥	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
心臓障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
不整脈	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血管障害	0	0	1 (1.1)	2 (5.3)	1 (0.6)	2 (3.6)
潮紅	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
高血圧	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.1)	0	3 (3.2)	0	3 (1.7)	1 (1.8)
喘息	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	0
自然気胸	0	0	0	0	0	1 (1.8)
上気道の炎症	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
過換気	1 (1.0)	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (8.2)	4 (13.3)	5 (5.4)	2 (5.3)	6 (3.5)	3 (5.4)
裂肛	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.8)
痔核	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (1.8)
悪心	2 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (1.8)
齲歯	1 (1.0)	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
下痢	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
萎縮性胃炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
食道静脈瘤	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
腹部不快感	0	1 (3.3)	0	0	0	0
便秘	0	1 (3.3)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃炎	2 (2.0)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.0)	1 (3.3)	0	0	0	0
下部消化管出血	0	1 (3.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.7)	1 (1.8)
肝機能異常	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	0
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (1.8)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
皮膚および皮下組織障害	4 (4.1)	0	6 (6.5)	3 (7.9)	12 (6.9)	4 (7.1)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	0	2 (2.2)	1 (2.6)	6 (3.5)	1 (1.8)
発疹	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.8)
蕁麻疹	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	0
中毒性皮疹	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (1.8)
湿疹	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)	0
紅斑	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
そう痒症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	49 (50.0)	14 (46.7)	44 (47.3)	18 (47.4)	75 (43.4)	24 (42.9)
背部痛	35 (35.7)	7 (23.3)	33 (35.5)	15 (39.5)	56 (32.4)	19 (33.9)
四肢痛	27 (27.6)	8 (26.7)	19 (20.4)	7 (18.4)	31 (17.9)	10 (17.9)
関節痛	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.7)	0
筋肉痛	0	0	1 (1.1)	2 (5.3)	1 (0.6)	2 (3.6)
変形性関節症	0	0	1 (1.1)	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.8)
筋骨格痛	1 (1.0)	1 (3.3)	0	0	1 (0.6)	1 (1.8)
椎間板突出	5 (5.1)	3 (10.0)	1 (1.1)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (1.8)
関節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋力低下	2 (2.0)	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
頚部痛	2 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.8)
関節周囲炎	1 (1.0)	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
腱炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
四肢不快感	1 (1.0)	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
筋痙縮	1 (1.0)	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.0)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
前立腺炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (11.2)	5 (16.7)	12 (12.9)	7 (18.4)	19 (11.0)	7 (12.5)
注射部位疼痛	5 (5.1)	5 (16.7)	9 (9.7)	6 (15.8)	14 (8.1)	6 (10.7)
発熱	6 (6.1)	1 (3.3)	3 (3.2)	0	5 (2.9)	0
熱感	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
血管穿刺部位疼痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0
臨床検査	28 (28.6)	10 (33.3)	44 (47.3)	23 (60.5)	91 (52.6)	29 (51.8)
核磁気共鳴画像異常	10 (10.2)	6 (20.0)	27 (29.0)	11 (28.9)	50 (28.9)	12 (21.4)
脊椎Ｘ線異常	9 (9.2)	1 (3.3)	16 (17.2)	10 (26.3)	36 (20.8)	13 (23.2)
好中球数減少	7 (7.1)	1 (3.3)	4 (4.3)	1 (2.6)	8 (4.6)	2 (3.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (1.1)	2 (5.3)	6 (3.5)	2 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.6)	5 (2.9)	2 (3.6)
血中トリグリセリド増加	5 (5.1)	0	4 (4.3)	0	7 (4.0)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (6.7)	2 (2.2)	0	5 (2.9)	0
白血球数減少	3 (3.1)	0	2 (2.2)	0	4 (2.3)	1 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (1.7)	1 (1.8)
血中尿酸増加	1 (1.0)	0	1 (1.1)	3 (7.9)	1 (0.6)	3 (5.4)
血中ビリルビン増加	0	1 (3.3)	2 (2.2)	1 (2.6)	2 (1.2)	1 (1.8)
総蛋白増加	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	1 (1.1)	1 (2.6)	1 (0.6)	1 (1.8)
血圧上昇	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
体温上昇	0	0	0	0	1 (0.6)	0
肝機能検査異常	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0
体重増加	0	0	0	0	1 (0.6)	0
杆状核好中球数増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	1 (3.3)	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
白血球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	4 (13.3)	1 (1.1)	1 (2.6)	3 (1.7)	1 (1.8)
靭帯捻挫	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)	0
足骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	0
挫傷	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.6)	0
骨挫傷	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
動物咬傷	1 (1.0)	1 (3.3)	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (3.3)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.0)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (3.3)	0	0	0	0
創傷	0	1 (3.3)	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-13 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-10. ベースラインの軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
いずれかの事象	26 (26.5)	8 (26.7)	49 (52.7)	21 (55.3)	93 (53.8)	29 (51.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.6)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.0)	1 (3.3)	3 (3.2)	0	5 (2.9)	0
頭痛	0	0	2 (2.2)	0	3 (1.7)	0
感覚鈍麻	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.6)	0
感覚障害	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
迷走神経障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	4 (4.3)	0	5 (2.9)	1 (1.8)
発疹	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.2)	0
蕁麻疹	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	0
薬疹	0	0	0	0	0	1 (1.8)
そう痒症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (9.2)	1 (3.3)	23 (24.7)	11 (28.9)	39 (22.5)	15 (26.8)
背部痛	5 (5.1)	1 (3.3)	22 (23.7)	11 (28.9)	37 (21.4)	14 (25.0)
四肢痛	2 (2.0)	1 (3.3)	1 (1.1)	3 (7.9)	6 (3.5)	5 (8.9)
筋骨格痛	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.8)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (1.8)
四肢不快感	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)
筋力低下	1 (1.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.1)	1 (3.3)	3 (3.2)	0	4 (2.3)	0
発熱	3 (3.1)	1 (3.3)	3 (3.2)	0	4 (2.3)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	Type 0 (N=98)	Type 1～3 (N=30)	Type 0 (N=93)	Type 1～3 (N=38)	Type 0 (N=173)	Type 1～3 (N=56)
臨床検査	17 (17.3)	5 (16.7)	34 (36.6)	15 (39.5)	67 (38.7)	19 (33.9)
核磁気共鳴画像異常	8 (8.2)	2 (6.7)	23 (24.7)	9 (23.7)	45 (26.0)	10 (17.9)
脊椎X線異常	3 (3.1)	0	15 (16.1)	8 (21.1)	26 (15.0)	9 (16.1)
好中球数減少	6 (6.1)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (2.6)	4 (2.3)	2 (3.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (2.2)	0	2 (1.2)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.2)	0
白血球数減少	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0

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

表 2.7.4.7.5-11. ベースラインの椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 [a)]			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
いずれかの事象	1 (100.0)	4 (50.0)	62 (80.5)	32 (76.2)	1 (100.0)	7 (100.0)	70 (82.4)	34 (89.5)	4 (100.0)	16 (88.9)	123 (82.6)	52 (89.7)
感染症および寄生虫症	1 (100.0)	2 (25.0)	12 (15.6)	8 (19.0)	1 (100.0)	2 (28.6)	18 (21.2)	14 (36.8)	1 (25.0)	3 (16.7)	27 (18.1)	17 (29.3)
鼻咽頭炎	0	2 (25.0)	9 (11.7)	3 (7.1)	1 (100.0)	2 (28.6)	10 (11.8)	13 (34.2)	1 (25.0)	3 (16.7)	15 (10.1)	15 (25.9)
歯肉炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (2.0)	0
インフルエンザ	1 (100.0)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (2.0)	0
咽頭炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (2.0)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)
乳腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
歯周炎	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
胃腸炎	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	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	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
免疫系障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
高カリウム血症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	2 (1.3)	1 (1.7)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
パニック障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 [a)]			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
神経系障害	1 (100.0)	0	12 (15.6)	7 (16.7)	0	0	3 (3.5)	5 (13.2)	1 (25.0)	2 (11.1)	4 (2.7)	5 (8.6)
感覚鈍麻	1 (100.0)	0	3 (3.9)	3 (7.1)	0	0	2 (2.4)	3 (7.9)	1 (25.0)	0	2 (1.3)	3 (5.2)
頭痛	0	0	5 (6.5)	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (5.6)	0	2 (3.4)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0
感覚障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
腰髄神経根障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
痙攣	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
迷走神経障害	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	3 (3.5)	0	0	0	3 (2.0)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 [a)]			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.6)	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	2 (5.3)	0	0	2 (1.3)	2 (3.4)
喘息	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
自然気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
上気道の炎症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
過換気	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	7 (9.1)	5 (11.9)	0	0	4 (4.7)	3 (7.9)	0	0	6 (4.0)	3 (5.2)
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
悪心	0	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
齲歯	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
下痢	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
腹部不快感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (2.4)	0	0	1 (5.6)	3 (2.0)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.2)	0	0	1 (5.6)	1 (0.7)	0
アルコール性肝疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 [a)]			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (12.5)	1 (1.3)	2 (4.8)	0	0	6 (7.1)	3 (7.9)	0	0	11 (7.4)	5 (8.6)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	2 (5.3)	0	0	3 (2.0)	4 (6.9)
発疹	0	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (2.0)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
湿疹	0	0	0	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)	3 (37.5)	41 (53.2)	18 (42.9)	1 (100.0)	2 (28.6)	38 (44.7)	21 (55.3)	3 (75.0)	7 (38.9)	60 (40.3)	29 (50.0)
背部痛	1 (100.0)	2 (25.0)	26 (33.8)	13 (31.0)	1 (100.0)	2 (28.6)	29 (34.1)	16 (42.1)	3 (75.0)	6 (33.3)	46 (30.9)	20 (34.5)
四肢痛	1 (100.0)	3 (37.5)	22 (28.6)	9 (21.4)	0	2 (28.6)	16 (18.8)	8 (21.1)	1 (25.0)	4 (22.2)	24 (16.1)	12 (20.7)
関節痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	0	2 (1.3)	1 (1.7)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	0	2 (1.3)	1 (1.7)
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	2 (1.3)	1 (1.7)
筋骨格痛	0	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.4)
椎間板突出	0	0	5 (6.5)	3 (7.1)	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)
筋力低下	1 (100.0)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
頚部痛	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)
関節周囲炎	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
腱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
四肢不快感	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
筋痙縮	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
前立腺炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 [a)]			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	9 (11.7)	7 (16.7)	0	1 (14.3)	9 (10.6)	9 (23.7)	0	3 (16.7)	13 (8.7)	10 (17.2)
注射部位疼痛	0	0	4 (5.2)	6 (14.3)	0	1 (14.3)	7 (8.2)	7 (18.4)	0	1 (5.6)	11 (7.4)	8 (13.8)
発熱	0	0	6 (7.8)	1 (2.4)	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	2 (11.1)	2 (1.3)	1 (1.7)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	2 (25.0)	24 (31.2)	12 (28.6)	1 (100.0)	2 (28.6)	42 (49.4)	22 (57.9)	4 (100.0)	7 (38.9)	75 (50.3)	34 (58.6)
核磁気共鳴画像異常	0	0	8 (10.4)	8 (19.0)	0	0	25 (29.4)	13 (34.2)	1 (25.0)	3 (16.7)	37 (24.8)	21 (36.2)
脊椎X線異常	0	1 (12.5)	8 (10.4)	1 (2.4)	1 (100.0)	1 (14.3)	13 (15.3)	11 (28.9)	4 (100.0)	3 (16.7)	26 (17.4)	16 (27.6)
好中球数減少	0	0	5 (6.5)	3 (7.1)	0	1 (14.3)	4 (4.7)	0	0	1 (5.6)	7 (4.7)	2 (3.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.4)	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	0	7 (4.7)	1 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	6 (4.0)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	2 (25.0)	3 (3.9)	0	1 (100.0)	0	3 (3.5)	0	1 (25.0)	0	6 (4.0)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	4 (2.7)	1 (1.7)
白血球数減少	0	0	2 (2.6)	1 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (2.0)	2 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.4)	2 (5.3)	0	0	2 (1.3)	2 (3.4)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (2.4)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	3 (2.0)	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (1.3)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (1.3)	0
血圧上昇	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
杆状核好中球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 a)			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
好酸球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	5 (6.5)	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	3 (2.0)	1 (1.7)
靭帯捻挫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
挫傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
動物咬傷	0	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-15 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-12. ベースラインの椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 [a)]			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
いずれかの事象	1 (100.0)	1 (12.5)	21 (27.3)	11 (26.2)	1 (100.0)	3 (42.9)	43 (50.6)	23 (60.5)	4 (100.0)	11 (61.1)	71 (47.7)	36 (62.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	2 (5.3)	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (0.7)	2 (3.4)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	1 (5.6)	0	2 (3.4)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
迷走神経障害	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	2 (5.3)	0	0	4 (2.7)	2 (3.4)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (1.3)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)	1 (12.5)	5 (6.5)	3 (7.1)	0	2 (28.6)	20 (23.5)	12 (31.6)	2 (50.0)	6 (33.3)	29 (19.5)	17 (29.3)
背部痛	0	1 (12.5)	2 (2.6)	3 (7.1)	0	2 (28.6)	19 (22.4)	12 (31.6)	2 (50.0)	6 (33.3)	27 (18.1)	16 (27.6)
四肢痛	0	0	3 (3.9)	0	0	0	2 (2.4)	2 (5.3)	1 (25.0)	0	6 (4.0)	4 (6.9)
筋骨格痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
筋力低下	1 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (5.2)	0	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (5.6)	2 (1.3)	1 (1.7)
発熱	0	0	4 (5.2)	0	0	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (5.6)	2 (1.3)	1 (1.7)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群				コンドリアーゼ群							
					1.25 U				合計 a)			
	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=8)	Grade II (N=77)	Grade III (N=42)	Grade 0 (N=1)	Grade I (N=7)	Grade II (N=85)	Grade III (N=38)	Grade 0 (N=4)	Grade I (N=18)	Grade II (N=149)	Grade III (N=58)
臨床検査	0	0	13 (16.9)	9 (21.4)	1 (100.0)	1 (14.3)	31 (36.5)	16 (42.1)	4 (100.0)	6 (33.3)	50 (33.6)	26 (44.8)
核磁気共鳴画像異常	0	0	5 (6.5)	5 (11.9)	0	0	20 (23.5)	12 (31.6)	1 (25.0)	3 (16.7)	31 (20.8)	20 (34.5)
脊椎X線異常	0	0	3 (3.9)	0	1 (100.0)	1 (14.3)	11 (12.9)	10 (26.3)	4 (100.0)	3 (16.7)	15 (10.1)	13 (22.4)
好中球数減少	0	0	4 (5.2)	3 (7.1)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	5 (3.4)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (1.3)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (1.3)	0
白血球数減少	0	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
ラセーグテスト陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-16 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-13. 職業別の有害事象の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
いずれかの事象	59 (75.6)	40 (80.0)	64 (83.1)	48 (88.9)	118 (80.8)	77 (92.8)
感染症および寄生虫症	16 (20.5)	7 (14.0)	19 (24.7)	16 (29.6)	27 (18.5)	21 (25.3)
鼻咽頭炎	9 (11.5)	5 (10.0)	13 (16.9)	13 (24.1)	18 (12.3)	16 (19.3)
歯肉炎	0	1 (2.0)	1 (1.3)	1 (1.9)	2 (1.4)	1 (1.2)
インフルエンザ	2 (2.6)	0	1 (1.3)	0	2 (1.4)	1 (1.2)
咽頭炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	2 (1.4)	1 (1.2)
扁桃炎	0	1 (2.0)	2 (2.6)	0	2 (1.4)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (1.2)
乳腺炎	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
中耳炎	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
歯周炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.3)	0	0	0	0	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	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
免疫系障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.3)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
脂質異常症	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
高脂血症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (3.7)	1 (0.7)	2 (2.4)
不眠症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
パニック障害	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
不安障害	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
神経系障害	9 (11.5)	11 (22.0)	2 (2.6)	6 (11.1)	5 (3.4)	7 (8.4)
感覚鈍麻	3 (3.8)	4 (8.0)	2 (2.6)	3 (5.6)	3 (2.1)	3 (3.6)
頭痛	3 (3.8)	2 (4.0)	0	2 (3.7)	1 (0.7)	2 (2.4)
頚腕症候群	0	0	0	0	0	1 (1.2)
浮動性めまい	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)	0
感覚障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
腰髄神経根障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
痙攣	0	1 (2.0)	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (2.0)	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (1.3)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (2.0)	0	0	0	0
傾眠	1 (1.3)	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.3)	0	0	0	0	0
梨状筋症候群	0	1 (2.0)	0	0	0	0
迷走神経障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
眼乾燥	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
心臓障害	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
不整脈	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
血管障害	0	0	3 (3.9)	0	3 (2.1)	0
潮紅	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
高血圧	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
起立性低血圧	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	2 (4.0)	0	3 (5.6)	1 (0.7)	3 (3.6)
喘息	0	0	0	2 (3.7)	0	2 (2.4)
自然気胸	0	0	0	0	1 (0.7)	0
上気道の炎症	0	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
過換気	0	1 (2.0)	0	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (10.3)	4 (8.0)	2 (2.6)	5 (9.3)	4 (2.7)	5 (6.0)
裂肛	0	0	0	0	2 (1.4)	0
痔核	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
悪心	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0	2 (1.4)	0
齲歯	1 (1.3)	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
下痢	0	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
食道静脈瘤	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
腹部不快感	0	1 (2.0)	0	0	0	0
便秘	0	1 (2.0)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃炎	2 (2.6)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	2 (4.0)	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	3 (3.9)	0	3 (2.1)	1 (1.2)
肝機能異常	0	0	2 (2.6)	0	2 (1.4)	0
アルコール性肝疾患	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	2 (4.0)	6 (7.8)	3 (5.6)	12 (8.2)	4 (4.8)
接触性皮膚炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (3.7)	4 (2.7)	3 (3.6)
発疹	0	1 (2.0)	2 (2.6)	0	3 (2.1)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
中毒性皮疹	0	0	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0
湿疹	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
紅斑	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
そう痒症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (39.7)	32 (64.0)	37 (48.1)	25 (46.3)	59 (40.4)	40 (48.2)
背部痛	22 (28.2)	20 (40.0)	31 (40.3)	17 (31.5)	47 (32.2)	28 (33.7)
四肢痛	19 (24.4)	16 (32.0)	14 (18.2)	12 (22.2)	22 (15.1)	19 (22.9)
関節痛	0	0	2 (2.6)	1 (1.9)	2 (1.4)	1 (1.2)
筋肉痛	0	0	1 (1.3)	2 (3.7)	1 (0.7)	2 (2.4)
変形性関節症	0	0	2 (2.6)	0	3 (2.1)	0
筋骨格痛	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	2 (2.4)
椎間板突出	3 (3.8)	5 (10.0)	2 (2.6)	0	2 (1.4)	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
筋力低下	1 (1.3)	1 (2.0)	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
頚部痛	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
関節周囲炎	0	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
腱炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
四肢不快感	0	1 (2.0)	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
筋痙縮	0	1 (2.0)	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (2.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血尿	1 (1.3)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
前立腺炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (14.1)	5 (10.0)	9 (11.7)	10 (18.5)	12 (8.2)	14 (16.9)
注射部位疼痛	7 (9.0)	3 (6.0)	9 (11.7)	6 (11.1)	10 (6.8)	10 (12.0)
発熱	3 (3.8)	4 (8.0)	0	3 (5.6)	2 (1.4)	3 (3.6)
熱感	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
血管穿刺部位疼痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0
臨床検査	24 (30.8)	14 (28.0)	43 (55.8)	24 (44.4)	79 (54.1)	41 (49.4)
核磁気共鳴画像異常	10 (12.8)	6 (12.0)	25 (32.5)	13 (24.1)	41 (28.1)	21 (25.3)
脊椎Ｘ線異常	7 (9.0)	3 (6.0)	15 (19.5)	11 (20.4)	30 (20.5)	19 (22.9)
好中球数減少	4 (5.1)	4 (8.0)	3 (3.9)	2 (3.7)	6 (4.1)	4 (4.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	2 (2.6)	1 (1.9)	6 (4.1)	2 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.3)	0	6 (4.1)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	4 (5.1)	1 (2.0)	4 (5.2)	0	6 (4.1)	1 (1.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.6)	0	1 (1.3)	1 (1.9)	4 (2.7)	1 (1.2)
白血球数減少	1 (1.3)	2 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.9)	3 (2.1)	2 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	3 (2.1)	1 (1.2)
血中尿酸増加	1 (1.3)	0	2 (2.6)	2 (3.7)	2 (1.4)	2 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	2 (2.6)	1 (1.9)	2 (1.4)	1 (1.2)
総蛋白増加	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (1.2)
ラセーグテスト陽性	0	0	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
血圧上昇	0	1 (2.0)	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
体温上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	0
肝機能検査異常	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (1.2)
体重増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (1.3)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (2.0)	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
白血球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	5 (10.0)	1 (1.3)	1 (1.9)	3 (2.1)	1 (1.2)
靭帯捻挫	0	1 (2.0)	0	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
足骨折	0	0	0	0	1 (0.7)	0
挫傷	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
骨挫傷	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
動物咬傷	1 (1.3)	1 (2.0)	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (2.0)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	1 (2.0)	0	0	0	0
創傷	0	1 (2.0)	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-9 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.5-14. 職業別の副作用の発現頻度：プラセボ対照試験

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 [a)]	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
いずれかの事象	18 (23.1)	16 (32.0)	45 (58.4)	25 (46.3)	76 (52.1)	46 (55.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	2 (4.0)	0	3 (5.6)	2 (1.4)	3 (3.6)
頭痛	0	0	0	2 (3.7)	1 (0.7)	2 (2.4)
感覚鈍麻	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
感覚障害	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
迷走神経障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.6)	2 (3.7)	4 (2.7)	2 (2.4)
発疹	0	0	1 (1.3)	0	2 (1.4)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0
そう痒症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.1)	6 (12.0)	22 (28.6)	12 (22.2)	32 (21.9)	22 (26.5)
背部痛	2 (2.6)	4 (8.0)	22 (28.6)	11 (20.4)	31 (21.2)	20 (24.1)
四肢痛	1 (1.3)	2 (4.0)	3 (3.9)	1 (1.9)	6 (4.1)	5 (6.0)
筋骨格痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0
四肢不快感	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)	0
筋力低下	1 (1.3)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	2 (4.0)	0	3 (5.6)	1 (0.7)	3 (3.6)
発熱	2 (2.6)	2 (4.0)	0	3 (5.6)	1 (0.7)	3 (3.6)

MedDRA/J Ver.16.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群		コンドリアーゼ群			
			1.25 U		合計 a)	
	重労働 (N=78)	軽労働 (N=50)	重労働 (N=77)	軽労働 (N=54)	重労働 (N=146)	軽労働 (N=83)
臨床検査	13 (16.7)	9 (18.0)	32 (41.6)	17 (31.5)	55 (37.7)	31 (37.3)
核磁気共鳴画像異常	6 (7.7)	4 (8.0)	21 (27.3)	11 (20.4)	36 (24.7)	19 (22.9)
脊椎X線異常	2 (2.6)	1 (2.0)	12 (15.6)	11 (20.4)	18 (12.3)	17 (20.5)
好中球数減少	3 (3.8)	4 (8.0)	2 (2.6)	0	4 (2.7)	2 (2.4)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (2.6)	0	2 (1.4)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.3)	0	0	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.2)
白血球数減少	0	2 (4.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1 (1.2)
ラセーグテスト陽性	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0

統合解析報告書 表 2_5.1.3-10 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.7.6 臨床検査値

表 2.7.4.7.6-1. 臨床検査の異常値の頻度

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
白血球数（/μL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	48	48	145	80	81	127	130	226
		下限未満	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	2 (4.1)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	1 (2.2)	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	3 (3.9)	0	3 (2.5)	3 (1.4)
		上限超	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (1.6)	4 (3.1)	5 (2.2)
		上限超	1 (2.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	4 (2.7)	0	0	1 (0.8)	0	4 (1.7)
好中球（/μL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	退院時 [b]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
好中球（/μL）	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
		上限超	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
		上限超	0	0	1 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.5)	1 (1.4)	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (0.8)	4 (3.1)	6 (2.6)
		上限超	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.2)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.3)
リンパ球（/μL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.2)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	2 (1.4)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	1 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	2 (4.4)	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	3 (6.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	2 (2.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	5 (2.2)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
単球（/μL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	退院時 [b]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
単球（/μL）	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (2.0)	0	0	0	0	3 (1.3)
好酸球（/μL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	2 (4.1)	2 (1.4)	3 (3.7)	0	3 (2.3)	0	2 (0.9)
	退院時 [b)]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	2 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (1.3)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.4)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	3 (3.8)	0	5 (4.1)	0	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.5)	3 (4.3)	0	3 (2.7)	0	2 (0.9)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.3)	0	1 (2.0)	4 (8.2)	5 (3.4)	4 (4.9)	1 (1.2)	6 (4.7)	1 (0.8)	6 (2.6)
好塩基球（/μL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	2 (4.1)	0	1 (2.0)	3 (2.0)	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
好塩基球（/μL）	退院時 [b)]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.3)	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	5 (3.4)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (2.2)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.4)	0	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.3)	0	3 (2.4)	0	2 (0.9)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.4)	0	3 (6.4)	0	3 (2.2)	0	0	1 (0.9)	0	3 (1.4)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	6 (12.8)	2 (4.1)	4 (8.2)	4 (8.2)	10 (6.8)	1 (1.2)	0	7 (5.5)	2 (1.5)	10 (4.4)
赤血球数（$x10^6$/uL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	1 (2.1)	0	0	0	0	3 (3.8)	0	4 (3.1)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	1 (2.2)	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.5)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	2 (4.3)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	4 (4.9)	2 (2.4)	6 (4.7)	3 (2.3)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
ヘモグロビン（g/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)	2 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	2 (4.1)	0	2 (4.1)	4 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.4)	3 (2.3)	4 (3.1)	6 (2.6)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット（%）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	48	48	145	80	82	127	131	227
		下限未満	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.5)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
ヘマトクリット（%）	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数（$x10^3$/uL）	ベースライン	N	46	49	49	49	147	81	82	127	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	退院時 [b)]	N	46	48	47	46	141	79	82	125	130	223
		下限未満	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	45	46	47	49	142	81	82	126	128	224
		下限未満	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	44	47	47	49	143	78	80	122	127	223
		下限未満	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)	2 (2.6)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	40	44	45	44	133	70	75	110	119	208
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	48	49	146	81	82	128	131	228
		下限未満	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	2 (1.4)	3 (3.7)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
総蛋白（g/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	81	128	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	14 (17.3)	10 (12.2)	15 (11.7)	10 (7.6)	11 (4.8)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	81	127	129	227
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
総蛋白（g/dL）	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	75	112	119	210
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	14 (17.3)	11 (13.4)	15 (11.7)	11 (8.4)	12 (5.2)
		上限超	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.3)
アルブミン（g/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	81	128	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	81	127	129	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	75	112	119	210
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
総ビリルビン（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	3 (6.4)	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	2 (2.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	3 (1.3)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
総ビリルビン（mg/dL）	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.8)	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.8)	0	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	3 (6.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	2 (2.5)	4 (4.9)	5 (3.9)	5 (3.8)	6 (2.6)
AST（U/L）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.5)	1 (1.4)	0	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)	0	0	0	1 (0.8)	4 (1.7)
ALT（U/L）	ベースライン	N	46	49	49	49	147	81	82	127	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	46	49	49	49	147	81	82	127	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
ALT (U/L)	投与後 1 週	N	45	48	49	49	146	81	82	126	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	47	49	144	79	80	124	128	224
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.1)	5 (3.5)	0	0	0	2 (1.6)	5 (2.2)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	1 (2.3)	0	2 (4.5)	3 (2.2)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.9)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	2 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.1)	6 (4.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	3 (2.3)	7 (3.1)
ALP (U/L)	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	3 (3.7)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	3 (3.7)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-GTP (U/L)	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
γ-GTP（U/L）	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
尿酸（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.5)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (2.5)	2 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
尿素窒素（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	5 (10.2)	2 (4.1)	0	7 (4.8)	0	1 (1.2)	0	6 (4.6)	8 (3.5)
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	1 (2.1)	4 (8.2)	0	5 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.5)	6 (2.6)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.2)	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.5)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	2 (4.3)	2 (4.1)	4 (8.2)	0	6 (4.1)	2 (2.5)	1 (1.2)	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (3.1)
クレアチニン（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)	6 (7.4)	3 (3.7)	6 (4.7)	4 (3.1)	6 (2.6)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	2 (4.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	5 (3.4)	5 (6.2)	2 (2.4)	5 (3.9)	4 (3.1)	7 (3.1)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (4.1)	0	3 (2.1)	6 (7.4)	3 (3.7)	7 (5.5)	4 (3.1)	6 (2.6)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.0)	5 (3.4)	5 (6.3)	4 (5.0)	5 (4.0)	6 (4.7)	9 (4.0)
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	3 (6.8)	0	1 (2.3)	4 (3.0)	4 (5.7)	3 (3.9)	4 (3.6)	6 (5.0)	7 (3.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
クレアチニン（mg/dL）	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	2 (4.1)	8 (5.4)	7 (8.6)	6 (7.3)	8 (6.3)	9 (6.9)	14 (6.1)
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
総コレステロール（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.6)	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
中性脂肪（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (1.3)
		上限超	1 (2.1)	3 (6.1)	0	0	3 (2.0)	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (1.3)
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	1 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.9)
		上限超	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (1.3)
		上限超	1 (2.2)	0	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (1.6)	0	2 (0.9)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
中性脂肪（mg/dL）	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	2 (4.3)	1 (2.3)	3 (2.2)	2 (2.9)	3 (3.9)	2 (1.8)	3 (2.5)	6 (2.8)
		上限超	0	1 (2.3)	1 (2.1)	0	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.4)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)	3 (3.7)	5 (6.1)	4 (3.1)	5 (3.8)	8 (3.5)
		上限超	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	4 (2.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	5 (2.2)
Na（mEq/L）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K（mEq/L）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
K（mEq/L）	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	0	2 (1.7)	2 (0.9)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
Cl（mEq/L）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	3 (6.4)	5 (10.2)	6 (12.2)	4 (8.2)	15 (10.2)	0	0	3 (2.3)	5 (3.8)	15 (6.6)
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.1)	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	2 (2.5)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (0.9)
	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	2 (4.2)	2 (4.1)	0	4 (2.7)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.1)	5 (3.4)	1 (1.3)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (2.2)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.8)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.5)	0	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (1.7)	3 (1.4)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	3 (6.1)	11 (7.5)	3 (3.7)	2 (2.4)	5 (3.9)	6 (4.6)	13 (5.7)
Ca（mg/dL）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.3)	5 (10.2)	5 (10.2)	5 (10.2)	15 (10.2)	0	1 (1.2)	2 (1.6)	6 (4.6)	16 (7.0)
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	3 (6.4)	0	2 (4.1)	3 (6.1)	5 (3.4)	0	1 (1.2)	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (2.6)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 a)		1.25 U		1.25 U	合計 a)
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
Ca（mg/dL）	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	7 (4.8)	0	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	8 (3.5)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	3 (6.7)	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.0)	6 (4.1)	0	1 (1.3)	3 (2.4)	4 (3.1)	7 (3.1)
	投与後 13 週	N	42	44	47	44	135	70	76	112	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	1 (2.4)	0	1 (2.1)	2 (4.5)	3 (2.2)	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.8)	4 (1.9)
	いずれかの時点 c)	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	7 (14.9)	4 (8.2)	5 (10.2)	5 (10.2)	14 (9.5)	0	1 (1.2)	7 (5.5)	5 (3.8)	15 (6.6)

統合解析報告書 表 2_5.2.1-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）第 II/III 相試験：投与後 2 日、第 III 相試験：投与後 1 日
c）ベースラインは含まない

2.7.4.7.7 バイタルサイン

表 2.7.4.7.7-1. 体温、血圧、脈拍数の異常値の頻度

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
体温（℃）	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	5 (10.6)	7 (14.3)	5 (10.2)	2 (4.1)	14 (9.5)	8 (9.9)	8 (9.8)	13 (10.2)	15 (11.5)	22 (9.6)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 時間	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	3 (6.4)	7 (14.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	15 (10.2)	7 (8.6)	5 (6.1)	10 (7.8)	12 (9.2)	20 (8.7)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	6 (12.8)	9 (18.4)	3 (6.1)	6 (12.2)	18 (12.2)	9 (11.1)	12 (14.6)	15 (11.7)	21 (16.0)	30 (13.1)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	投与後 1 週	N	47	48	49	49	146	81	82	128	130	228
		下限未満	1 (2.1)	2 (4.2)	0	1 (2.0)	3 (2.1)	8 (9.9)	8 (9.8)	9 (7.0)	10 (7.7)	11 (4.8)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 2 週	N	47	48	49	49	146	81	81	128	129	227
		下限未満	2 (4.3)	4 (8.3)	4 (8.2)	2 (4.1)	10 (6.8)	11 (13.6)	6 (7.4)	13 (10.2)	10 (7.8)	16 (7.0)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 4 週	N	45	48	49	49	146	79	81	124	129	227
		下限未満	2 (4.4)	7 (14.6)	2 (4.1)	2 (4.1)	11 (7.5)	7 (8.9)	5 (6.2)	9 (7.3)	12 (9.3)	16 (7.0)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	1 (2.2)	3 (6.3)	1 (2.1)	4 (8.2)	8 (5.5)	6 (7.7)	8 (10.0)	7 (5.7)	11 (8.6)	16 (7.1)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	41	44	47	44	135	70	76	111	120	211
		下限未満	0	3 (6.8)	5 (10.6)	4 (9.1)	12 (8.9)	8 (11.4)	7 (9.2)	8 (7.2)	10 (8.3)	19 (9.0)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	10 (21.3)	22 (44.9)	13 (26.5)	15 (30.6)	50 (34.0)	26 (32.1)	28 (34.1)	36 (28.1)	50 (38.2)	78 (34.1)
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	2 (4.3)	0	0	0	0	1 (1.2)	4 (4.9)	3 (2.3)	4 (3.1)	4 (1.7)
		上限超	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.5)	4 (1.7)
	投与後 6 時間	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	6 (7.4)	2 (2.4)	6 (4.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	2 (4.3)	0	0	2 (4.1)	2 (1.4)	6 (7.4)	2 (2.4)	8 (6.3)	2 (1.5)	4 (1.7)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	47	48	49	49	146	81	82	128	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.8)
	投与後 2 週	N	47	48	49	49	146	81	81	128	129	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 4 週	N	45	48	49	49	146	79	81	124	129	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	2 (4.2)	2 (4.1)	1 (2.0)	5 (3.4)	0	0	0	2 (1.6)	5 (2.2)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	1 (2.2)	0	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.3)	0	2 (1.6)	0	2 (0.9)
	投与後 13 週	N	41	44	47	44	135	70	76	111	120	211
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.9)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	2 (4.3)	0	0	3 (6.1)	3 (2.0)	11 (13.6)	5 (6.1)	13 (10.2)	5 (3.8)	8 (3.5)
		上限超	1 (2.1)	2 (4.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	5 (3.4)	3 (3.7)	2 (2.4)	4 (3.1)	4 (3.1)	7 (3.1)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a)]		1.25 U		1.25 U	合計 [a)]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 時間	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	47	48	49	49	146	81	82	128	130	228
		下限未満	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 2 週	N	47	48	49	49	146	81	81	128	129	227
		下限未満	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 4 週	N	45	48	49	49	146	79	81	124	129	227
		下限未満	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	2 (4.1)	2 (1.4)	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	41	44	47	44	135	70	76	111	120	211
		下限未満	1 (2.4)	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.8)	1 (0.8)	2 (0.9)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	いずれかの時点 [c)]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	2 (4.3)	0	0	5 (10.2)	5 (3.4)	4 (4.9)	3 (3.7)	6 (4.7)	3 (2.3)	8 (3.5)
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 [a]		1.25 U		1.25 U	合計 [a]
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
脈拍数 (/分)	ベースライン	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 時間	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	退院時 [b]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	4 (2.7)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	6 (2.6)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 1 週	N	47	48	49	49	146	81	82	128	130	228
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 2 週	N	47	48	49	49	146	81	81	128	129	227
		下限未満	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 4 週	N	45	48	49	49	146	79	81	124	129	227
		下限未満	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	78	80	123	128	225
		下限未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上限超	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	41	44	47	44	135	70	76	111	120	211
		下限未満	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	2 (1.5)	0	1 (1.3)	0	2 (1.7)	3 (1.4)
		上限超	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)
	いずれかの時点 [c]	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		下限未満	0	2 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.1)	6 (4.1)	3 (3.7)	4 (4.9)	3 (2.3)	6 (4.6)	10 (4.4)
		上限超	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.4)

統合解析報告書 表 2_5.3.1-1 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

b）第 II/III 相試験：投与後 2 日、第 III 相試験：投与後 1 日

c）ベースラインは含まない

2.7.4.7.8 抗体検査

表 2.7.4.7.8-1. 抗コンドリアーゼ抗体が上昇した症例の頻度

			第 II/III 相試験（6603/1021）					第 III 相試験（6603/1031）		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				プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群	
				1.25 U	2.5 U	5 U	合計 a)		1.25 U		1.25 U	合計 a)
			(N=47)	(N=49)	(N=49)	(N=49)	(N=147)	(N=81)	(N=82)	(N=128)	(N=131)	(N=229)
IgE 抗体価	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		抗体価上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		抗体価上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 13 週	N	42	45	47	44	136	70	76	112	121	212
		抗体価上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与後 26 週	N	-	-	-	-	-	63	68	63	68	68
		抗体価上昇	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	投与後 52 週	N	-	-	-	-	-	57	62	57	62	62
		抗体価上昇	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	いずれかの時点	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		抗体価上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IgG 抗体価	投与後 1 週	N	46	48	49	49	146	81	82	127	130	228
		抗体価上昇	1 (2.2)	0	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (2.1)	0	0	1 (0.8)	0	3 (1.3)
	投与後 6 週	N	45	48	48	49	145	79	80	124	128	225
		抗体価上昇	0	2 (4.2)	3 (6.3)	7 (14.3)	12 (8.3)	0	1 (1.3)	0	3 (2.3)	13 (5.8)
	投与後 13 週	N	42	45	47	44	136	70	76	112	121	212
		抗体価上昇	0	1 (2.2)	6 (12.8)	12 (27.3)	19 (14.0)	0	1 (1.3)	0	2 (1.7)	20 (9.4)
	投与後 26 週	N	-	-	-	-	-	63	68	63	68	68
		抗体価上昇	-	-	-	-	-	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
	投与後 52 週	N	-	-	-	-	-	57	62	57	62	62
		抗体価上昇	-	-	-	-	-	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0
	いずれかの時点	N	47	49	49	49	147	81	82	128	131	229
		抗体価上昇	1 (2.1)	2 (4.1)	6 (12.2)	13 (26.5)	21 (14.3)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (2.3)	3 (2.3)	22 (9.6)

統合解析報告書 表 2_5.2.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.4.7.9　椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

表 2.7.4.7.9-1. 年齢別の椎間板高の変化率：プラセボ対照試験

時点	椎間板高の変化率	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 a)		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
投与後 6 週	N	36	67	21	16	84	29	40	143	43
	平均±標準偏差	-2.9 ± 4.1	-4.4 ± 5.1	-2.3 ± 3.6	-13.3 ± 8.7	-13.5 ± 8.9	-9.8 ± 9.2	-17.0 ± 8.9	-13.9 ± 8.9	-10.7 ± 9.1
	中央値	-2.9	-3.6	0.0	-14.5	-14.0	-10.0	-19.2	-13.8	-13.0
	最小値～最大値	(-18.8, 3.6)	(-20.0, 0.0)	(-11.8, 0.0)	(-25.0, 0.0)	(-36.8, 12.5)	(-27.8, 2.5)	(-35.7, 2.5)	(-37.5, 12.5)	(-27.8, 3.2)
	30%以上	0	0	0	0	2 (2.4)	0	3 (7.5)	7 (4.9)	0
投与後 13 週	N	32	60	20	14	79	27	36	134	41
	平均±標準偏差	-4.1 ± 5.6	-5.8 ± 5.6	-3.3 ± 5.0	-15.8 ± 10.7	-15.5 ± 9.0	-11.8 ± 9.9	-20.3 ± 8.9	-16.1 ± 9.1	-13.0 ± 8.8
	中央値	-3.4	-4.5	0.0	-14.5	-16.7	-10.0	-23.0	-16.7	-13.6
	最小値～最大値	(-25.0, 4.0)	(-20.0, 0.0)	(-17.6, 0.0)	(-34.8, 0.0)	(-37.0, 4.0)	(-32.0, 0.0)	(-34.8, 0.0)	(-37.5, 4.0)	(-32.0, 0.0)
	30%以上	0	0	0	1 (7.1)	6 (7.6)	1 (3.7)	4 (11.1)	13 (9.7)	1 (2.4)
投与後 26 週	N	27	55	19	9	75	26	28	124	40
	平均±標準偏差	-4.7 ± 5.5	-7.2 ± 6.4	-4.6 ± 5.2	-13.1 ± 8.1	-17.3 ± 9.4	-13.0 ± 9.6	-20.2 ± 8.8	-17.3 ± 9.4	-14.0 ± 9.0
	中央値	-3.7	-6.3	-3.8	-12.0	-17.2	-9.5	-23.8	-17.2	-12.4
	最小値～最大値	(-25.0, 0.0)	(-22.7, 0.0)	(-17.6, 0.0)	(-25.0, -2.8)	(-40.7, 0.0)	(-32.0, 0.0)	(-35.7, -2.8)	(-40.7, 0.0)	(-32.0, 0.0)
	30%以上	0	0	0	0	9 (12.0)	1 (3.8)	3 (10.7)	15 (12.1)	1 (2.5)
投与後 39 週	N	24	52	19	8	69	24	26	116	37
	平均±標準偏差	-5.4 ± 6.0	-8.2 ± 7.2	-5.3 ± 4.4	-15.7 ± 8.1	-17.0 ± 8.8	-12.1 ± 9.6	-20.5 ± 8.5	-17.6 ± 9.1	-13.9 ± 9.2
	中央値	-3.8	-7.4	-5.9	-15.1	-16.7	-9.5	-21.7	-16.7	-13.6
	最小値～最大値	(-25.0, 3.1)	(-27.3, 0.0)	(-14.8, 0.0)	(-28.6, -3.7)	(-38.5, 0.0)	(-32.0, 0.0)	(-32.0, -3.7)	(-40.0, 0.0)	(-32.0, 0.0)
	30%以上	0	0	0	0	5 (7.2)	1 (4.2)	2 (7.7)	12 (10.3)	1 (2.7)
投与後 52 週	N	22	49	18	8	69	24	26	114	37
	平均±標準偏差	-6.7 ± 5.8	-9.7 ± 8.1	-5.6 ± 3.8	-17.6 ± 9.6	-17.7 ± 9.6	-13.9 ± 9.8	-20.6 ± 9.0	-17.7 ± 10.1	-15.4 ± 9.4
	中央値	-4.9	-8.8	-6.4	-17.1	-17.2	-11.4	-22.3	-16.7	-16.7
	最小値～最大値	(-25.0, 0.0)	(-29.4, 0.0)	(-11.5, 0.0)	(-35.7, -3.7)	(-43.8, 0.0)	(-32.0, 0.0)	(-35.7, -3.7)	(-53.3, 0.0)	(-32.0, 0.0)
	30%以上	0	0	0	1 (12.5)	8 (11.6)	1 (4.2)	6 (23.1)	16 (14.0)	2 (5.4)
いずれかの時点	N	37	68	22	17	85	29	41	145	43
	30%以上	0	0	0	3 (17.6)	10 (11.8)	1 (3.4)	13 (31.7)	22 (15.2)	2 (4.7)

統合解析報告書 表 2_5.3.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.9-2. 年齢別の椎体の後方開大角度：プラセボ対照試験

時点	椎体の後方開大角度	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 [a)]		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
ベースライン	N	37	69	22	17	85	29	41	145	43
	平均±標準偏差	3.916 ± 5.687	5.004 ± 5.379	7.514 ± 6.347	5.518 ± 4.241	3.551 ± 5.775	4.703 ± 4.881	3.773 ± 5.283	3.101 ± 5.753	5.068 ± 4.636
	中央値	4.160	5.160	7.690	6.960	3.390	5.210	5.610	3.110	5.210
	最小値～最大値	(-7.04, 14.53)	(-6.59, 15.62)	(-1.10, 21.46)	(-3.28, 11.46)	(-9.55, 15.83)	(-4.16, 14.17)	(-8.10, 11.46)	(-12.68, 15.83)	(-4.16, 14.17)
	5°以上	2 (5.4)	4 (5.8)	0	0	8 (9.4)	0	4 (9.8)	13 (9.0)	0
投与後 6 週	N	36	67	21	16	84	29	40	143	43
	平均±標準偏差	3.672 ± 5.778	5.654 ± 5.376	5.748 ± 6.217	5.220 ± 4.558	2.686 ± 4.786	4.774 ± 4.331	2.274 ± 5.096	2.268 ± 4.825	4.823 ± 4.038
	中央値	4.045	6.720	3.690	5.950	2.805	4.240	2.280	2.670	4.240
	最小値～最大値	(-8.34, 15.89)	(-6.44, 16.77)	(-4.42, 16.09)	(-3.66, 11.06)	(-10.31, 14.08)	(-3.08, 13.07)	(-8.60, 11.06)	(-10.31, 15.27)	(-3.08, 13.07)
	5°以上	2 (5.6)	2 (3.0)	0	0	6 (7.1)	0	3 (7.5)	12 (8.4)	0
投与後 13 週	N	32	60	20	14	79	27	36	134	41
	平均±標準偏差	2.582 ± 5.388	5.587 ± 5.339	7.263 ± 6.492	2.292 ± 4.545	3.235 ± 4.593	4.199 ± 4.260	0.875 ± 5.225	2.507 ± 4.917	4.313 ± 3.823
	中央値	1.545	5.650	6.225	2.795	3.890	3.670	1.855	2.770	4.570
	最小値～最大値	(-7.59, 13.96)	(-5.33, 16.85)	(-1.81, 19.74)	(-4.55, 10.80)	(-10.26, 11.48)	(-3.76, 13.08)	(-9.47, 12.42)	(-10.26, 14.98)	(-3.76, 13.08)
	5°以上	1 (3.1)	1 (1.7)	0	0	3 (3.8)	0	3 (8.3)	10 (7.5)	0
投与後 26 週	N	27	55	19	9	75	26	28	124	40
	平均±標準偏差	2.871 ± 6.213	5.400 ± 4.932	6.968 ± 5.986	3.606 ± 4.806	2.910 ± 5.417	5.460 ± 4.476	1.972 ± 5.350	2.495 ± 5.283	5.241 ± 4.401
	中央値	3.140	6.220	6.780	3.150	4.190	5.490	2.970	3.300	5.240
	最小値～最大値	(-8.14, 14.47)	(-4.73, 12.49)	(-0.87, 19.14)	(-6.04, 9.10)	(-9.22, 14.79)	(-1.76, 15.21)	(-8.10, 15.04)	(-9.73, 14.85)	(-2.58, 15.21)
	5°以上	4 (14.8)	0	0	1 (11.1)	4 (5.3)	0	4 (14.3)	9 (7.3)	0
投与後 39 週	N	24	52	19	8	69	24	26	116	37
	平均±標準偏差	4.396 ± 6.691	5.855 ± 5.020	7.069 ± 6.020	4.325 ± 5.833	2.936 ± 5.309	5.433 ± 4.566	2.078 ± 5.978	2.432 ± 5.355	5.118 ± 4.249
	中央値	4.590	6.420	5.370	5.750	3.110	5.040	3.415	2.355	4.620
	最小値～最大値	(-6.16, 16.54)	(-4.63, 15.29)	(-3.11, 17.06)	(-8.72, 10.89)	(-9.89, 12.52)	(-3.98, 13.64)	(-8.72, 13.09)	(-13.29, 16.88)	(-3.98, 13.64)
	5°以上	2 (8.3)	0	0	1 (12.5)	5 (7.2)	0	5 (19.2)	9 (7.8)	0
投与後 52 週	N	22	49	18	8	69	24	26	114	37
	平均±標準偏差	3.879 ± 6.985	5.155 ± 4.912	6.846 ± 7.098	2.705 ± 5.124	3.464 ± 5.792	5.229 ± 4.371	1.538 ± 5.297	3.075 ± 5.252	4.931 ± 4.105
	中央値	4.410	5.080	7.445	2.100	3.850	4.460	1.875	3.360	4.540
	最小値～最大値	(-7.86, 15.10)	(-8.01, 14.98)	(-3.93, 17.56)	(-6.34, 9.80)	(-10.16, 15.27)	(-5.20, 13.50)	(-6.96, 14.49)	(-10.16, 15.27)	(-5.20, 13.50)
	5°以上	4 (18.2)	2 (4.1)	0	1 (12.5)	5 (7.2)	1 (4.2)	4 (15.4)	7 (6.1)	1 (2.7)

時点	椎体の後方開大角度	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 [a)]		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの時点 [b)]	N	37	68	22	17	85	29	41	145	43
	5°以上	6 (16.2)	3 (4.4)	0	1 (5.9)	9 (10.6)	1 (3.4)	7 (17.1)	19 (13.1)	1 (2.3)

統合解析報告書 表 2_5.3.3-1 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

表 2.7.4.7.9-3. 年齢別の椎体のすべり：プラセボ対照試験

時点	椎体のすべり	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 [a)]		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
ベースライン	N	37	69	22	17	85	29	41	145	43
	平均±標準偏差	0.804 ± 0.684	0.684 ± 0.621	0.485 ± 0.490	0.827 ± 0.649	0.854 ± 0.569	1.072 ± 0.763	0.867 ± 0.680	0.931 ± 0.698	0.988 ± 0.696
	中央値	0.620	0.460	0.280	0.650	0.790	0.870	0.730	0.730	0.870
	最小値～最大値	(0.03, 2.92)	(0.00, 2.65)	(0.03, 1.64)	(0.00, 2.88)	(0.06, 2.81)	(0.07, 2.67)	(0.00, 2.88)	(0.04, 4.01)	(0.07, 2.67)
	3 mm 以上	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
投与後 6 週	N	36	67	21	16	84	29	40	143	43
	平均±標準偏差	0.796 ± 0.689	0.710 ± 0.588	0.871 ± 0.650	0.668 ± 0.509	0.711 ± 0.648	0.823 ± 0.515	0.757 ± 0.620	0.766 ± 0.710	0.801 ± 0.598
	中央値	0.575	0.570	0.690	0.615	0.450	0.820	0.595	0.490	0.710
	最小値～最大値	(0.01, 3.03)	(0.00, 2.53)	(0.14, 2.36)	(0.02, 1.69)	(0.00, 2.71)	(0.00, 1.98)	(0.02, 2.67)	(0.00, 3.79)	(0.00, 2.35)
	3 mm 以上	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
投与後 13 週	N	32	60	20	14	78	27	36	133	41
	平均±標準偏差	0.803 ± 0.753	0.791 ± 0.690	0.754 ± 0.676	0.435 ± 0.312	0.628 ± 0.539	0.818 ± 0.681	0.646 ± 0.678	0.721 ± 0.635	0.821 ± 0.657
	中央値	0.520	0.570	0.640	0.450	0.450	0.540	0.450	0.510	0.650
	最小値～最大値	(0.04, 3.01)	(0.00, 3.78)	(0.04, 3.06)	(0.04, 1.12)	(0.02, 2.28)	(0.02, 2.92)	(0.01, 3.01)	(0.02, 2.91)	(0.02, 2.92)
	3 mm 以上	1 (3.1)	1 (1.7)	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.8)	0	0
投与後 26 週	N	27	55	19	9	75	26	28	124	40
	平均±標準偏差	0.982 ± 1.007	0.729 ± 0.641	0.689 ± 0.687	0.500 ± 0.248	0.695 ± 0.541	0.870 ± 0.745	0.678 ± 0.595	0.696 ± 0.515	0.763 ± 0.685
	中央値	0.570	0.580	0.500	0.530	0.590	0.765	0.540	0.610	0.585
	最小値～最大値	(0.03, 3.94)	(0.06, 2.88)	(0.03, 2.74)	(0.11, 0.98)	(0.03, 2.35)	(0.04, 3.54)	(0.01, 2.32)	(0.03, 2.35)	(0.02, 3.54)
	3 mm 以上	2 (7.4)	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.5)
投与後 39 週	N	24	52	19	8	69	24	26	116	37
	平均±標準偏差	1.110 ± 0.954	0.771 ± 0.666	0.773 ± 0.754	0.533 ± 0.183	0.664 ± 0.652	0.975 ± 0.751	0.719 ± 0.599	0.727 ± 0.754	0.875 ± 0.705
	中央値	0.950	0.580	0.580	0.585	0.540	0.705	0.600	0.540	0.670
	最小値～最大値	(0.04, 3.00)	(0.08, 2.83)	(0.04, 2.81)	(0.25, 0.76)	(0.01, 4.16)	(0.09, 2.79)	(0.03, 2.35)	(0.01, 4.16)	(0.01, 2.79)
	3 mm 以上	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.7)	0
投与後 52 週	N	22	49	18	8	69	24	26	114	37
	平均±標準偏差	1.085 ± 0.945	0.584 ± 0.505	0.681 ± 0.671	0.621 ± 0.435	0.687 ± 0.592	0.905 ± 0.715	0.678 ± 0.535	0.706 ± 0.633	0.898 ± 0.696
	中央値	0.735	0.460	0.450	0.580	0.510	0.680	0.560	0.515	0.780
	最小値～最大値	(0.08, 2.98)	(0.00, 2.51)	(0.00, 1.95)	(0.10, 1.32)	(0.02, 2.39)	(0.07, 2.89)	(0.03, 2.31)	(0.02, 2.83)	(0.06, 2.89)
	3 mm 以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0

時点	椎体のすべり	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 a)		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
いずれかの時点 b)	N	37	68	22	17	85	29	41	145	43
	3 mm 以上	3 (8.1)	1 (1.5)	1 (4.5)	0	1 (1.2)	1 (3.4)	1 (2.4)	3 (2.1)	1 (2.3)

統合解析報告書 表 2_5.3.4-1 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

表 2.7.4.7.9-4. 年齢別の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

時点	軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 [a)]		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
ベースライン	N	37	69	22	17	85	29	41	145	43
	Type 0	36 (97.3)	49 (71.0)	13 (59.1)	17 (100.0)	54 (63.5)	22 (75.9)	40 (97.6)	104 (71.7)	29 (67.4)
	Type 1	1 (2.7)	10 (14.5)	1 (4.5)	0	21 (24.7)	6 (20.7)	1 (2.4)	29 (20.0)	12 (27.9)
	Type 2	1 (2.7)	15 (21.7)	8 (36.4)	0	16 (18.8)	2 (6.9)	0	18 (12.4)	3 (7.0)
	Type 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与後 6 週	N	36	67	21	16	84	29	40	143	43
	Type 0	35 (97.2)	45 (67.2)	14 (66.7)	15 (93.8)	41 (48.8)	20 (69.0)	34 (85.0)	73 (51.0)	26 (60.5)
	Type 1	1 (2.8)	12 (17.9)	1 (4.8)	1 (6.3)	38 (45.2)	8 (27.6)	6 (15.0)	63 (44.1)	15 (34.9)
	Type 2	1 (2.8)	15 (22.4)	6 (28.6)	0	15 (17.9)	2 (6.9)	0	17 (11.9)	3 (7.0)
	Type 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変化あり	0	2 (3.0)	0	1 (6.3)	17 (20.2)	2 (6.9)	5 (12.5)	34 (23.8)	3 (7.0)
投与後 13 週	N	32	60	20	14	79	27	36	134	41
	Type 0	32 (100.0)	39 (65.0)	13 (65.0)	12 (85.7)	38 (48.1)	18 (66.7)	28 (77.8)	66 (49.3)	23 (56.1)
	Type 1	0	13 (21.7)	1 (5.0)	2 (14.3)	36 (45.6)	8 (29.6)	8 (22.2)	61 (45.5)	16 (39.0)
	Type 2	0	14 (23.3)	6 (30.0)	0	14 (17.7)	2 (7.4)	0	16 (11.9)	3 (7.3)
	Type 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変化あり	0	4 (6.7)	0	2 (14.3)	17 (21.5)	2 (7.4)	7 (19.4)	35 (26.1)	4 (9.8)
投与後 26 週	N	27	55	19	9	75	26	28	124	40
	Type 0	26 (96.3)	33 (60.0)	11 (57.9)	9 (100.0)	28 (37.3)	14 (53.8)	23 (82.1)	50 (40.3)	19 (47.5)
	Type 1	1 (3.7)	17 (30.9)	2 (10.5)	0	41 (54.7)	12 (46.2)	5 (17.9)	66 (53.2)	20 (50.0)
	Type 2	0	13 (23.6)	6 (31.6)	0	13 (17.3)	1 (3.8)	0	15 (12.1)	2 (5.0)
	Type 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変化あり	1 (3.7)	8 (14.5)	1 (5.3)	0	22 (29.3)	6 (23.1)	4 (14.3)	40 (32.3)	8 (20.0)
投与後 39 週	N	24	52	19	8	69	24	26	116	37
	Type 0	23 (95.8)	30 (57.7)	10 (52.6)	8 (100.0)	27 (39.1)	12 (50.0)	21 (80.8)	46 (39.7)	17 (45.9)
	Type 1	1 (4.2)	17 (32.7)	4 (21.1)	0	38 (55.1)	12 (50.0)	5 (19.2)	64 (55.2)	19 (51.4)
	Type 2	0	13 (25.0)	6 (31.6)	0	11 (15.9)	1 (4.2)	0	13 (11.2)	2 (5.4)
	Type 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変化あり	1 (4.2)	8 (15.4)	3 (15.8)	0	20 (29.0)	6 (25.0)	4 (15.4)	40 (34.5)	8 (21.6)

時点	軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 [a)]		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
投与後 52 週	N	22	49	18	8	69	24	26	114	37
	Type 0	21 (95.5)	27 (55.1)	9 (50.0)	8 (100.0)	26 (37.7)	11 (45.8)	20 (76.9)	44 (38.6)	17 (45.9)
	Type 1	1 (4.5)	19 (38.8)	4 (22.2)	0	37 (53.6)	13 (54.2)	6 (23.1)	62 (54.4)	19 (51.4)
	Type 2	0	12 (24.5)	6 (33.3)	0	12 (17.4)	1 (4.2)	0	14 (12.3)	2 (5.4)
	Type 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変化あり	1 (4.5)	10 (20.4)	4 (22.2)	0	21 (30.4)	7 (29.2)	5 (19.2)	40 (35.1)	8 (21.6)
いずれかの時点 [b)]	N	37	68	22	17	85	29	41	145	43
	変化あり	1 (2.7)	11 (16.2)	4 (18.2)	2 (11.8)	27 (31.8)	8 (27.6)	8 (19.5)	50 (34.5)	10 (23.3)

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

表 2.7.4.7.9-5. 年齢別の椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）：プラセボ対照試験

時点	椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 [a)]		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
ベースライン	N	37	69	22	17	85	29	41	145	43
	Grade 0	1 (2.7)	0	0	1 (5.9)	0	0	2 (4.9)	2 (1.4)	0
	Grade I	5 (13.5)	3 (4.3)	0	4 (23.5)	3 (3.5)	0	9 (22.0)	9 (6.2)	0
	Grade II	29 (78.4)	40 (58.0)	8 (36.4)	11 (64.7)	59 (69.4)	15 (51.7)	26 (63.4)	98 (67.6)	25 (58.1)
	Grade III	2 (5.4)	26 (37.7)	14 (63.6)	1 (5.9)	23 (27.1)	14 (48.3)	4 (9.8)	36 (24.8)	18 (41.9)
投与後 6 週	N	36	67	21	16	84	29	40	143	43
	Grade 0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade I	4 (11.1)	2 (3.0)	0	1 (6.3)	0	0	2 (5.0)	0	0
	Grade II	29 (80.6)	39 (58.2)	7 (33.3)	7 (43.8)	21 (25.0)	7 (24.1)	17 (42.5)	55 (38.5)	14 (32.6)
	Grade III	2 (5.6)	26 (38.8)	14 (66.7)	8 (50.0)	63 (75.0)	22 (75.9)	21 (52.5)	88 (61.5)	29 (67.4)
	上昇あり	0	1 (1.5)	0	10 (62.5)	41 (48.8)	8 (27.6)	24 (60.0)	60 (42.0)	11 (25.6)
投与後 13 週	N	32	60	20	14	79	27	36	134	41
	Grade 0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade I	3 (9.4)	1 (1.7)	0	1 (7.1)	0	0	2 (5.6)	0	0
	Grade II	27 (84.4)	34 (56.7)	7 (35.0)	2 (14.3)	17 (21.5)	7 (25.9)	11 (30.6)	47 (35.1)	11 (26.8)
	Grade III	1 (3.1)	25 (41.7)	13 (65.0)	11 (78.6)	62 (78.5)	20 (74.1)	23 (63.9)	87 (64.9)	30 (73.2)
	上昇あり	0	1 (1.7)	0	10 (71.4)	40 (50.6)	6 (22.2)	23 (63.9)	57 (42.5)	12 (29.3)
投与後 26 週	N	27	55	19	9	75	26	28	124	40
	Grade 0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade I	1 (3.7)	1 (1.8)	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	0	0
	Grade II	23 (85.2)	29 (52.7)	7 (36.8)	1 (11.1)	14 (18.7)	6 (23.1)	9 (32.1)	41 (33.1)	10 (25.0)
	Grade III	2 (7.4)	25 (45.5)	12 (63.2)	7 (77.8)	61 (81.3)	20 (76.9)	18 (64.3)	83 (66.9)	30 (75.0)
	上昇あり	2 (7.4)	2 (3.6)	0	6 (66.7)	39 (52.0)	7 (26.9)	17 (60.7)	54 (43.5)	13 (32.5)
投与後 39 週	N	24	52	19	8	69	24	26	116	37
	Grade 0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade I	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade II	20 (83.3)	25 (48.1)	7 (36.8)	1 (12.5)	14 (20.3)	4 (16.7)	8 (30.8)	39 (33.6)	8 (21.6)
	Grade III	2 (8.3)	27 (51.9)	12 (63.2)	7 (87.5)	55 (79.7)	20 (83.3)	18 (69.2)	77 (66.4)	29 (78.4)
	上昇あり	2 (8.3)	4 (7.7)	0	6 (75.0)	34 (49.3)	8 (33.3)	16 (61.5)	49 (42.2)	13 (35.1)

時点	椎間板の変性による輝度変化（Pfirrmann の分類）	プラセボ群			コンドリアーゼ群					
					1.25 U			合計 a)		
		20～29 歳 (N=37)	30～49 歳 (N=69)	50 歳以上 (N=22)	20～29 歳 (N=17)	30～49 歳 (N=85)	50 歳以上 (N=29)	20～29 歳 (N=41)	30～49 歳 (N=145)	50 歳以上 (N=43)
投与後 52 週	N	22	49	18	8	69	24	26	114	37
	Grade 0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade I	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade II	18 (81.8)	25 (51.0)	6 (33.3)	1 (12.5)	14 (20.3)	4 (16.7)	8 (30.8)	39 (34.2)	8 (21.6)
	Grade III	2 (9.1)	24 (49.0)	12 (66.7)	7 (87.5)	55 (79.7)	20 (83.3)	18 (69.2)	75 (65.8)	29 (78.4)
	上昇あり	2 (9.1)	4 (8.2)	0	6 (75.0)	34 (49.3)	8 (33.3)	16 (61.5)	49 (43.0)	13 (35.1)
いずれかの時点 b)	N	37	68	22	17	85	29	41	145	43
	上昇あり	2 (5.4)	4 (5.9)	0	13 (76.5)	45 (52.9)	10 (34.5)	27 (65.9)	67 (46.2)	16 (37.2)

統合解析報告書 表 2_5.3.6-1 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

2.7.4.7.10　椎間板及び椎間板周辺組織の安定性と下肢痛・腰痛

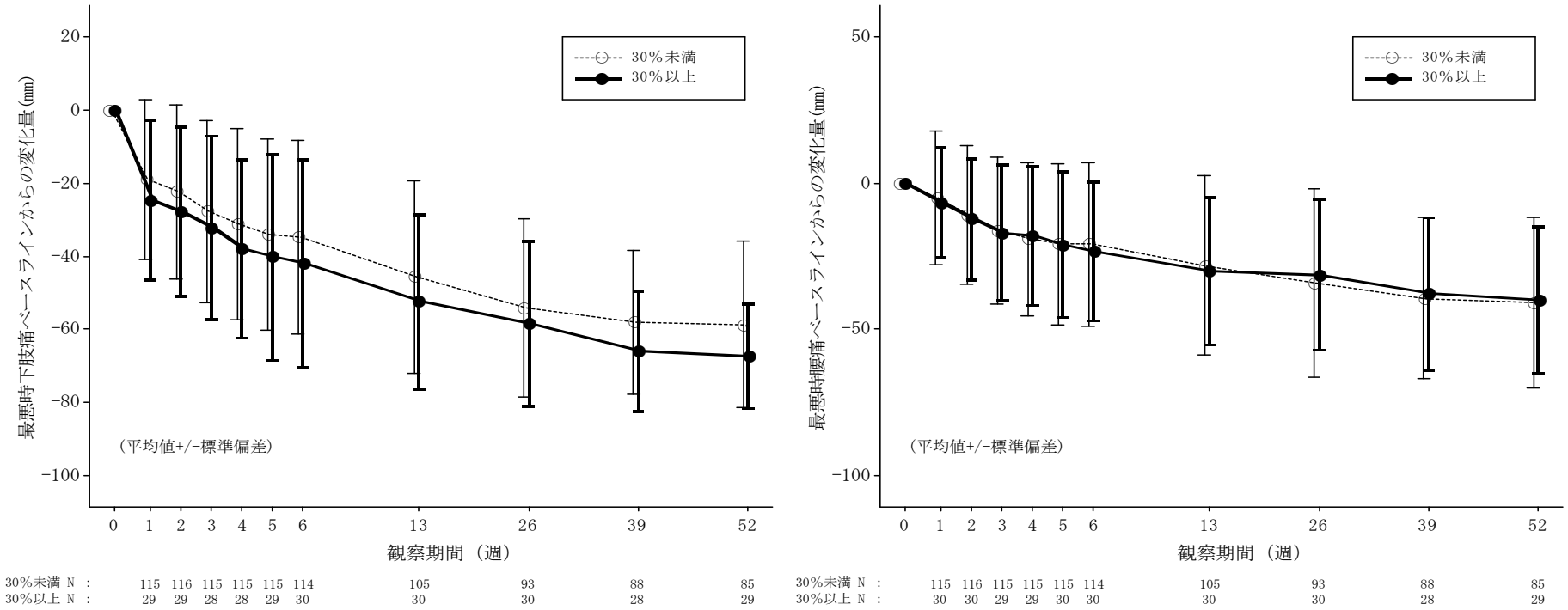


図 2.7.4.7.10-1. コンドリアーゼ群における椎間板高 30%以上低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

第 II/III 相試験治験総括報告書　図 14.3.4-21、図 14.3.4-23 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

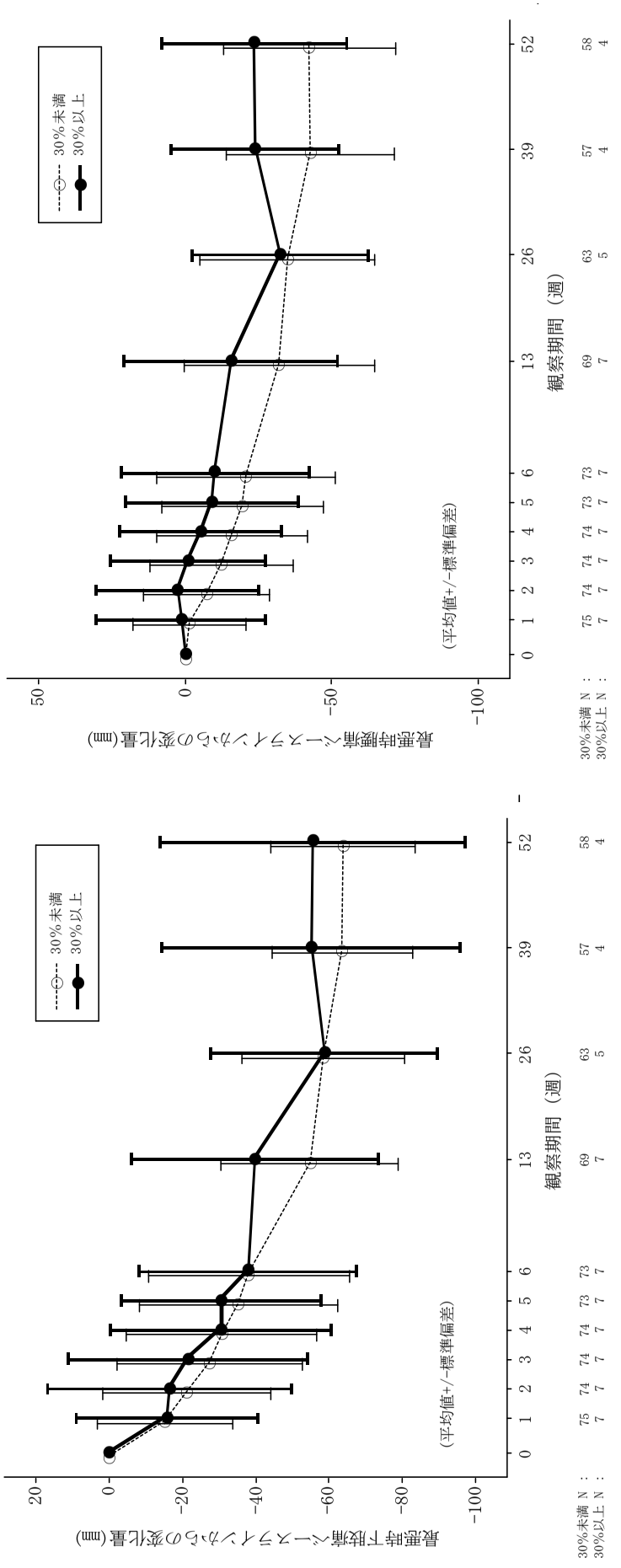


図 2.7.4.7.10-2. コンドリアーゼ群における椎間板高 30%以上低下の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

第 III 相試験治験総括報告書 図 14.3.8-1、図 14.3.8-2 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.7.10-1. 椎間板高 30%以上低下の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	椎間板高低下	下肢痛の有害事象		p 値 [a)]	腰痛の有害事象		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	30%未満 30%以上	32 (68.1) -	15 (31.9) -	p=-	27 (57.4) -	20 (42.6) -	p=-
	1.25 U 群	30%未満 30%以上	33 (78.6) 6 (85.7)	9 (21.4) 1 (14.3)	p=1.0000	27 (64.3) 4 (57.1)	15 (35.7) 3 (42.9)	p=0.6974
	2.5 U 群	30%未満 30%以上	34 (85.0) 9 (100.0)	6 (15.0) 0 (0.0)	p=0.5765	28 (70.0) 8 (88.9)	12 (30.0) 1 (11.1)	p=0.4119
	5 U 群	30%未満 30%以上	29 (82.9) 10 (71.4)	6 (17.1) 4 (28.6)	p=0.4415	28 (80.0) 7 (50.0)	7 (20.0) 7 (50.0)	p=0.0765
	コンドリアーゼ群 [b)]	30%未満 30%以上	96 (82.1) 25 (83.3)	21 (17.9) 5 (16.7)	p=1.0000	83 (70.9) 19 (63.3)	34 (29.1) 11 (36.7)	p=0.5059
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	30%未満 30%以上	52 (64.2) -	29 (35.8) -	p=-	54 (66.7) -	27 (33.3) -	p=-
	1.25 U 群	30%未満 30%以上	55 (73.3) 6 (85.7)	20 (26.7) 1 (14.3)	p=0.6714	49 (65.3) 3 (42.9)	26 (34.7) 4 (57.1)	p=0.2529
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	30%未満 30%以上	84 (65.6) -	44 (34.4) -	p=-	81 (63.3) -	47 (36.7) -	p=-
	1.25 U 群	30%未満 30%以上	88 (75.2) 12 (85.7)	29 (24.8) 2 (14.3)	p=0.5174	76 (65.0) 7 (50.0)	41 (35.0) 7 (50.0)	p=0.3790
	コンドリアーゼ群 [b)]	30%未満 30%以上	151 (78.6) 31 (83.8)	41 (21.4) 6 (16.2)	p=0.6568	132 (68.8) 22 (59.5)	60 (31.3) 15 (40.5)	p=0.3386

統合解析報告書 表 2_5.3.2-2 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.10-2. 椎間板高 30%以上低下の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	椎間板高低下	下肢痛の副作用		p 値 [a)]	腰痛の副作用		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	30%未満	45 (95.7)	2 (4.3)	p=-	45 (95.7)	2 (4.3)	p=-
		30%以上	-	-		-	-	
	1.25 U 群	30%未満	41 (97.6)	1 (2.4)	p=0.2679	32 (76.2)	10 (23.8)	p=0.3629
		30%以上	6 (85.7)	1 (14.3)		4 (57.1)	3 (42.9)	
	2.5 U 群	30%未満	37 (92.5)	3 (7.5)	p=1.0000	33 (82.5)	7 (17.5)	p=1.0000
		30%以上	9 (100.0)	0 (0.0)		8 (88.9)	1 (11.1)	
	5 U 群	30%未満	33 (94.3)	2 (5.7)	p=0.5675	29 (82.9)	6 (17.1)	p=0.4415
		30%以上	12 (85.7)	2 (14.3)		10 (71.4)	4 (28.6)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	30%未満	111 (94.9)	6 (5.1)	p=0.3891	94 (80.3)	23 (19.7)	p=0.4531
		30%以上	27 (90.0)	3 (10.0)		22 (73.3)	8 (26.7)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	30%未満	79 (97.5)	2 (2.5)	p=-	77 (95.1)	4 (4.9)	p=-
		30%以上	-	-		-	-	
	1.25 U 群	30%未満	73 (97.3)	2 (2.7)	p=1.0000	57 (76.0)	18 (24.0)	p=1.0000
		30%以上	7 (100.0)	0 (0.0)		5 (71.4)	2 (28.6)	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	30%未満	124 (96.9)	4 (3.1)	p=-	122 (95.3)	6 (4.7)	p=-
		30%以上	-	-		-	-	
	1.25 U 群	30%未満	114 (97.4)	3 (2.6)	p=0.3672	89 (76.1)	28 (23.9)	p=0.3409
		30%以上	13 (92.9)	1 (7.1)		9 (64.3)	5 (35.7)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	30%未満	184 (95.8)	8 (4.2)	p=0.3914	151 (78.6)	41 (21.4)	p=0.5173
		30%以上	34 (91.9)	3 (8.1)		27 (73.0)	10 (27.0)	

統合解析報告書 表 2_5.3.2-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

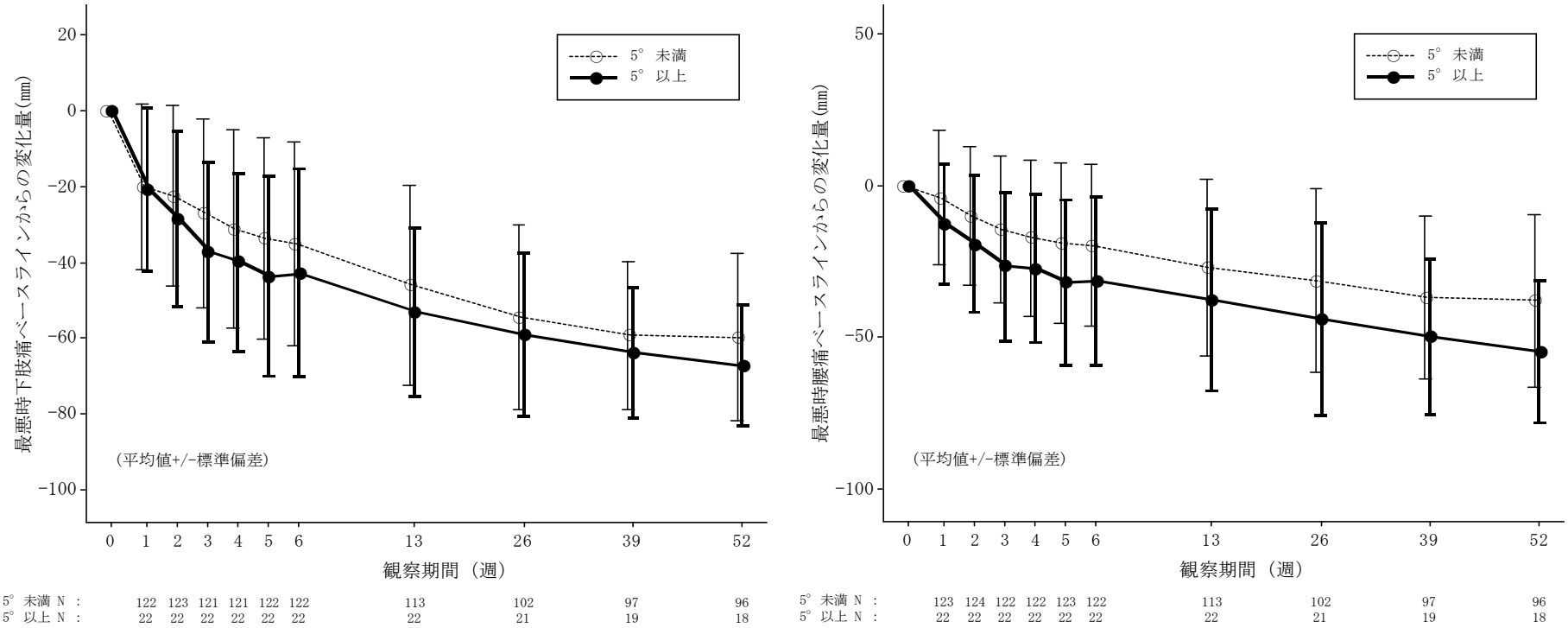


図 2.7.4.7.10-3. コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5°以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

第 II/III 相試験治験総括報告書　図 14.3.4-16、図 14.3.4-18 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

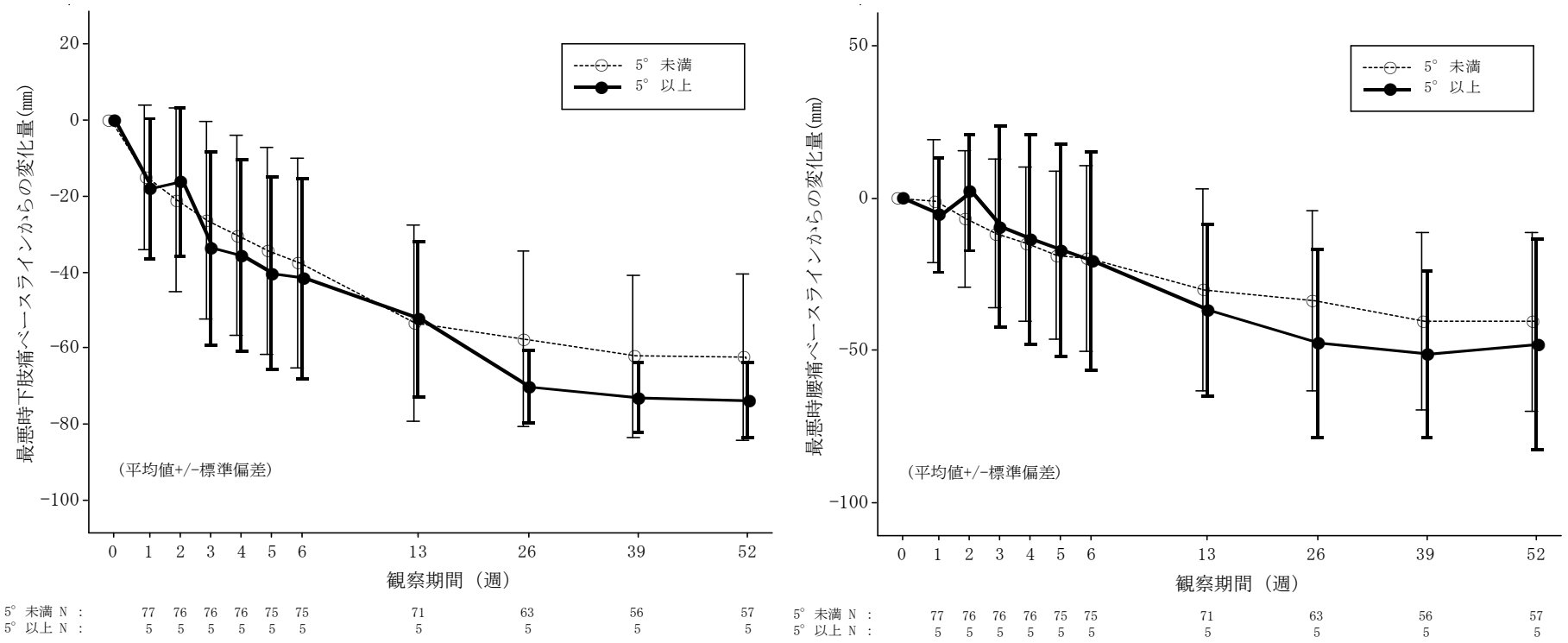


図 2.7.4.7.10-4. コンドリアーゼ群における椎体の後方開大角度 5°以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

第 III 相試験治験総括報告書 図 14.3.8-3、図 14.3.8-4 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.7.10-3. 椎体の後方開大角度 5°以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	椎体の 後方開大角度	下肢痛の有害事象		p 値 [a)]	腰痛の有害事象		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	5°未満 5°以上	31 (73.8) 1 (20.0)	11 (26.2) 4 (80.0)	p=0.0304	25 (59.5) 2 (40.0)	17 (40.5) 3 (60.0)	p=0.6377
	1.25 U 群	5°未満 5°以上	34 (79.1) 5 (83.3)	9 (20.9) 1 (16.7)	p=1.0000	27 (62.8) 4 (66.7)	16 (37.2) 2 (33.3)	p=1.0000
	2.5 U 群	5°未満 5°以上	39 (86.7) 4 (100.0)	6 (13.3) 0 (0.0)	p=1.0000	32 (71.1) 4 (100.0)	13 (28.9) 0 (0.0)	p=0.5619
	5 U 群	5°未満 5°以上	30 (81.1) 9 (75.0)	7 (18.9) 3 (25.0)	p=0.6899	23 (62.2) 12 (100.0)	14 (37.8) 0 (0.0)	p=0.0109
	コンドリアーゼ群 [b)]	5°未満 5°以上	103 (82.4) 18 (81.8)	22 (17.6) 4 (18.2)	p=1.0000	82 (65.6) 20 (90.9)	43 (34.4) 2 (9.1)	p=0.0221
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	5°未満 5°以上	52 (67.5) 0 (0.0)	25 (32.5) 4 (100.0)	p=0.0143	52 (67.5) 2 (50.0)	25 (32.5) 2 (50.0)	p=0.5975
	1.25 U 群	5°未満 5°以上	57 (74.0) 4 (80.0)	20 (26.0) 1 (20.0)	p=1.0000	49 (63.6) 3 (60.0)	28 (36.4) 2 (40.0)	p=1.0000
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	5°未満 5°以上	83 (69.7) 1 (11.1)	36 (30.3) 8 (88.9)	p=0.0008	77 (64.7) 4 (44.4)	42 (35.3) 5 (55.6)	p=0.2870
	1.25 U 群	5°未満 5°以上	91 (75.8) 9 (81.8)	29 (24.2) 2 (18.2)	p=1.0000	76 (63.3) 7 (63.6)	44 (36.7) 4 (36.4)	p=1.0000
	コンドリアーゼ群 [b)]	5°未満 5°以上	160 (79.2) 22 (81.5)	42 (20.8) 5 (18.5)	p=1.0000	131 (64.9) 23 (85.2)	71 (35.1) 4 (14.8)	p=0.0476

統合解析報告書 表 2_5.3.3-2 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.10-4. 椎体の後方開大角度 5°以上の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	椎体の 後方開大角度	下肢痛の副作用		p 値 [a)]	腰痛の副作用		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	5°未満 5°以上	41 (97.6) 4 (80.0)	1 (2.4) 1 (20.0)	p=0.2035	40 (95.2) 5 (100.0)	2 (4.8) 0 (0.0)	p=1.0000
	1.25 U 群	5°未満 5°以上	42 (97.7) 5 (83.3)	1 (2.3) 1 (16.7)	p=0.2321	31 (72.1) 5 (83.3)	12 (27.9) 1 (16.7)	p=1.0000
	2.5 U 群	5°未満 5°以上	42 (93.3) 4 (100.0)	3 (6.7) 0 (0.0)	p=1.0000	37 (82.2) 4 (100.0)	8 (17.8) 0 (0.0)	p=1.0000
	5 U 群	5°未満 5°以上	33 (89.2) 12 (100.0)	4 (10.8) 0 (0.0)	p=0.5599	27 (73.0) 12 (100.0)	10 (27.0) 0 (0.0)	p=0.0926
	コンドリアーゼ群 [b)]	5°未満 5°以上	117 (93.6) 21 (95.5)	8 (6.4) 1 (4.5)	p=1.0000	95 (76.0) 21 (95.5)	30 (24.0) 1 (4.5)	p=0.0461
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	5°未満 5°以上	76 (98.7) 3 (75.0)	1 (1.3) 1 (25.0)	p=0.0969	74 (96.1) 3 (75.0)	3 (3.9) 1 (25.0)	p=0.1866
	1.25 U 群	5°未満 5°以上	75 (97.4) 5 (100.0)	2 (2.6) 0 (0.0)	p=1.0000	59 (76.6) 3 (60.0)	18 (23.4) 2 (40.0)	p=0.5911
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	5°未満 5°以上	117 (98.3) 7 (77.8)	2 (1.7) 2 (22.2)	p=0.0246	114 (95.8) 8 (88.9)	5 (4.2) 1 (11.1)	p=0.3602
	1.25 U 群	5°未満 5°以上	117 (97.5) 10 (90.9)	3 (2.5) 1 (9.1)	p=0.2989	90 (75.0) 8 (72.7)	30 (25.0) 3 (27.3)	p=1.0000
	コンドリアーゼ群 [b)]	5°未満 5°以上	192 (95.0) 26 (96.3)	10 (5.0) 1 (3.7)	p=1.0000	154 (76.2) 24 (88.9)	48 (23.8) 3 (11.1)	p=0.2160

統合解析報告書 表 2_5.3.3-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

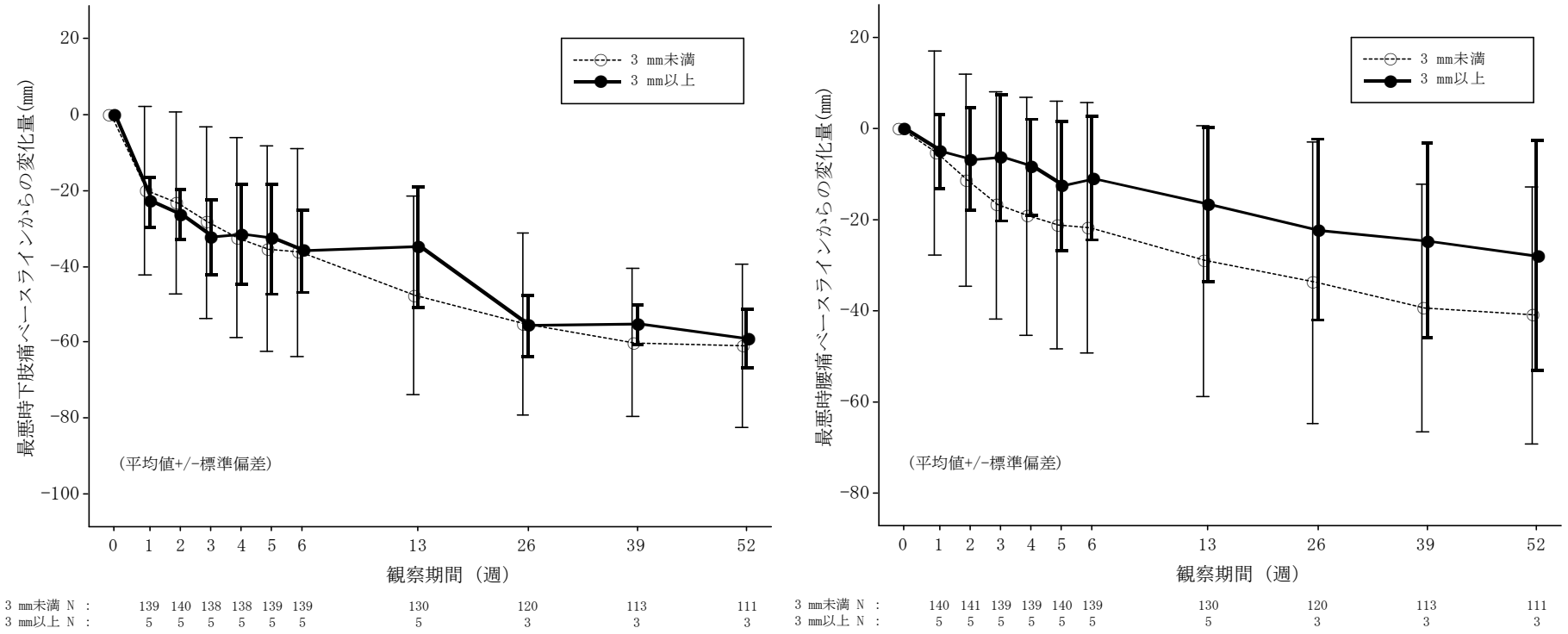


図 2.7.4.7.10-5. コンドリアーゼ群における椎体のすべり 3 mm 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

第 II/III 相試験治験総括報告書　図 14.3.4-11、図 14.3.4-13 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

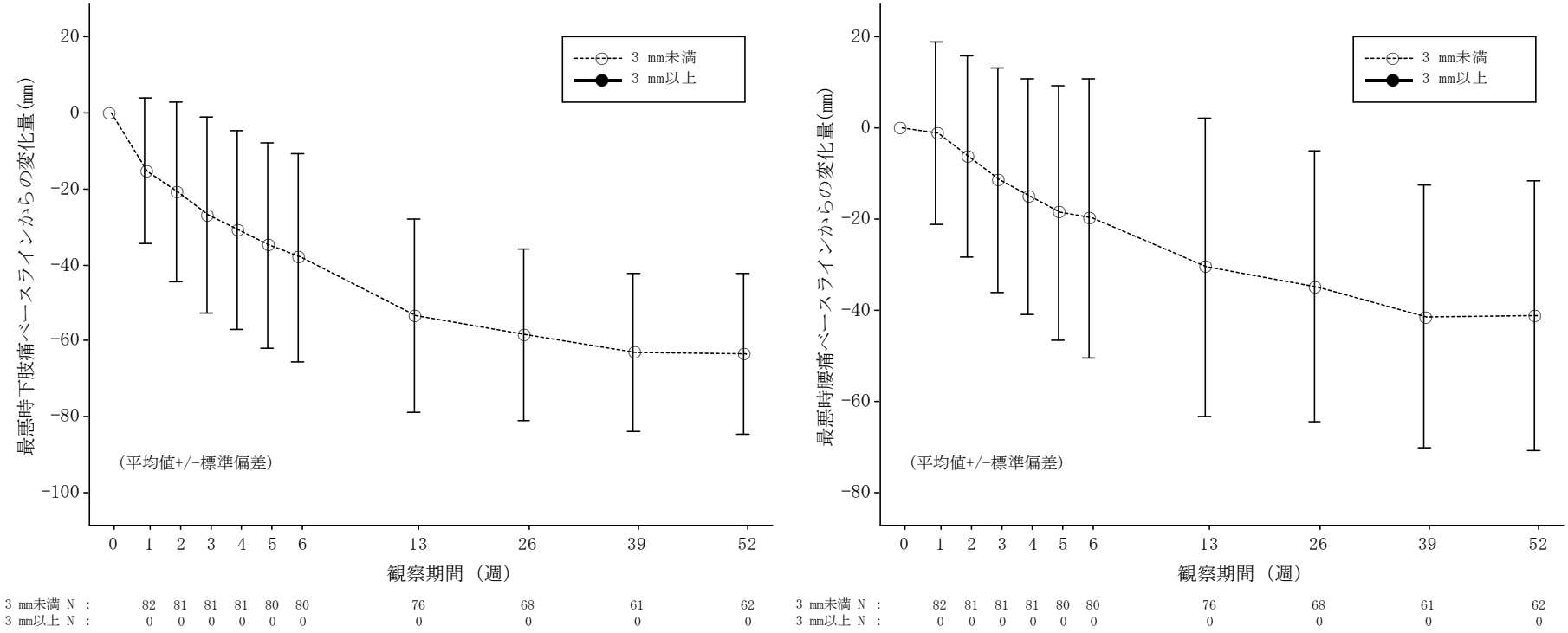


図 2.7.4.7.10-6. コンドリアーゼ群における椎体のすべり 3 mm 以上の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

第 III 相試験治験総括報告書 図 14.3.8-5、図 14.3.8-6 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.7.10-5. 椎体のすべり 3 mm 以上の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	椎体のすべり	下肢痛の有害事象		p 値 [a)]	腰痛の有害事象		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	3mm 未満	29 (65.9)	15 (34.1)	p=0.5412	25 (56.8)	19 (43.2)	p=1.0000
		3mm 以上	3 (100.0)	0 (0.0)		2 (66.7)	1 (33.3)	
	1.25 U 群	3mm 未満	37 (78.7)	10 (21.3)	p=1.0000	29 (61.7)	18 (38.3)	p=0.5255
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	2.5 U 群	3mm 未満	42 (87.5)	6 (12.5)	p=1.0000	35 (72.9)	13 (27.1)	p=1.0000
		3mm 以上	1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)	
	5 U 群	3mm 未満	37 (78.7)	10 (21.3)	p=1.0000	33 (70.2)	14 (29.8)	p=1.0000
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	3mm 未満	116 (81.7)	26 (18.3)	p=0.5864	97 (68.3)	45 (31.7)	p=0.3236
		3mm 以上	5 (100.0)	0 (0.0)		5 (100.0)	0 (0.0)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	3mm 未満	52 (65.8)	27 (34.2)	p=0.1253	53 (67.1)	26 (32.9)	p=1.0000
		3mm 以上	0 (0.0)	2 (100.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	
	1.25 U 群	3mm 未満	61 (74.4)	21 (25.6)	p=-	52 (63.4)	30 (36.6)	p=-
		3mm 以上	-	-		-	-	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	3mm 未満	81 (65.9)	42 (34.1)	p=1.0000	78 (63.4)	45 (36.6)	p=1.0000
		3mm 以上	3 (60.0)	2 (40.0)		3 (60.0)	2 (40.0)	
	1.25 U 群	3mm 未満	98 (76.0)	31 (24.0)	p=1.0000	81 (62.8)	48 (37.2)	p=0.5321
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	3mm 未満	177 (79.0)	47 (21.0)	p=0.5861	149 (66.5)	75 (33.5)	p=0.1753
		3mm 以上	5 (100.0)	0 (0.0)		5 (100.0)	0 (0.0)	

統合解析報告書 表 2_5.3.4-2 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.10-6. 椎体のすべり 3 mm 以上の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	椎体のすべり	下肢痛の副作用		p 値 [a)]	腰痛の副作用		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	3mm 未満	42 (95.5)	2 (4.5)	p=1.0000	42 (95.5)	2 (4.5)	p=1.0000
		3mm 以上	3 (100.0)	0 (0.0)		3 (100.0)	0 (0.0)	
	1.25 U 群	3mm 未満	45 (95.7)	2 (4.3)	p=1.0000	34 (72.3)	13 (27.7)	p=1.0000
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	2.5 U 群	3mm 未満	45 (93.8)	3 (6.3)	p=1.0000	40 (83.3)	8 (16.7)	p=1.0000
		3mm 以上	1 (100.0)	0 (0.0)		1 (100.0)	0 (0.0)	
	5 U 群	3mm 未満	43 (91.5)	4 (8.5)	p=1.0000	37 (78.7)	10 (21.3)	p=1.0000
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	3mm 未満	133 (93.7)	9 (6.3)	p=1.0000	111 (78.2)	31 (21.8)	p=0.5843
		3mm 以上	5 (100.0)	0 (0.0)		5 (100.0)	0 (0.0)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	3mm 未満	77 (97.5)	2 (2.5)	p=1.0000	76 (96.2)	3 (3.8)	p=0.0969
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	
	1.25 U 群	3mm 未満	80 (97.6)	2 (2.4)	p=-	62 (75.6)	20 (24.4)	p=-
		3mm 以上	-	-		-	-	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	3mm 未満	119 (96.7)	4 (3.3)	p=1.0000	118 (95.9)	5 (4.1)	p=0.2165
		3mm 以上	5 (100.0)	0 (0.0)		4 (80.0)	1 (20.0)	
	1.25 U 群	3mm 未満	125 (96.9)	4 (3.1)	p=1.0000	96 (74.4)	33 (25.6)	p=1.0000
		3mm 以上	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	3mm 未満	213 (95.1)	11 (4.9)	p=1.0000	173 (77.2)	51 (22.8)	p=0.5894
		3mm 以上	5 (100.0)	0 (0.0)		5 (100.0)	0 (0.0)	

統合解析報告書 表 2_5.3.4-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

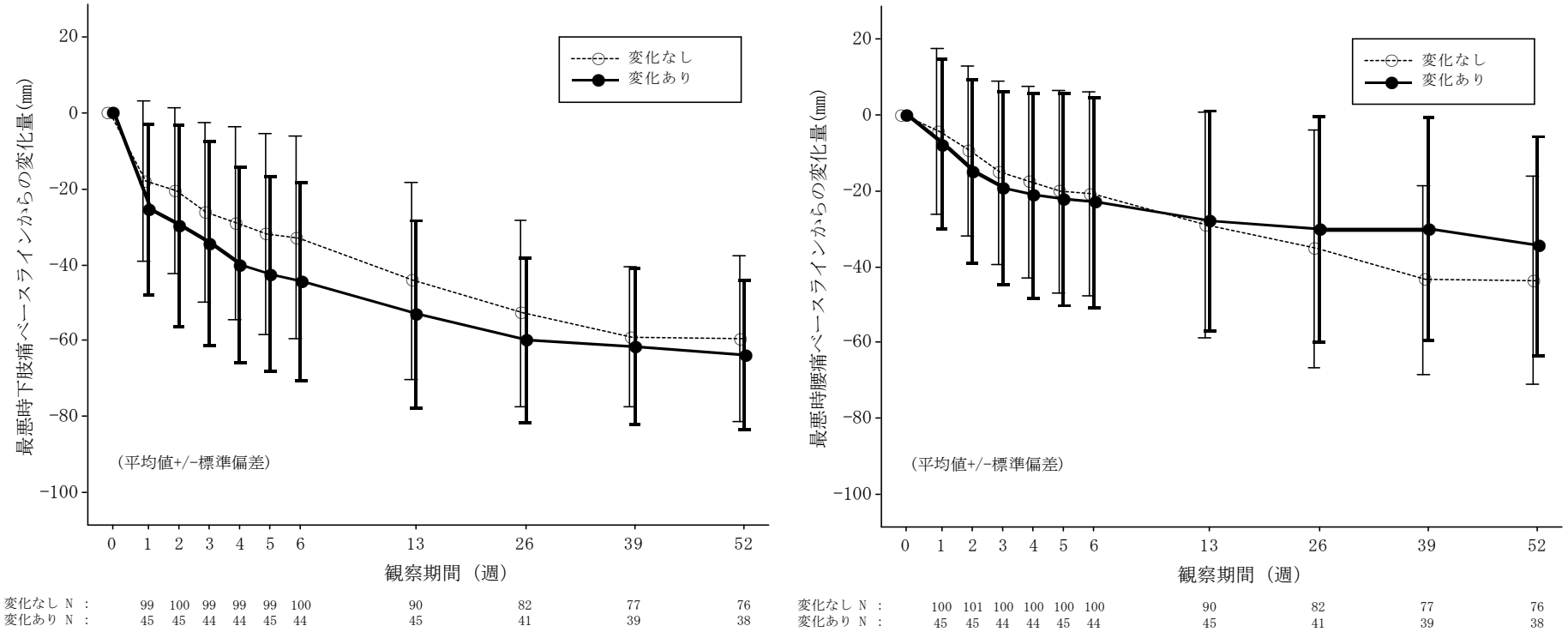


図 2.7.4.7.10-7. コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

第 II/III 相試験治験総括報告書　図 14.3.4-6、図 14.3.4-8 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

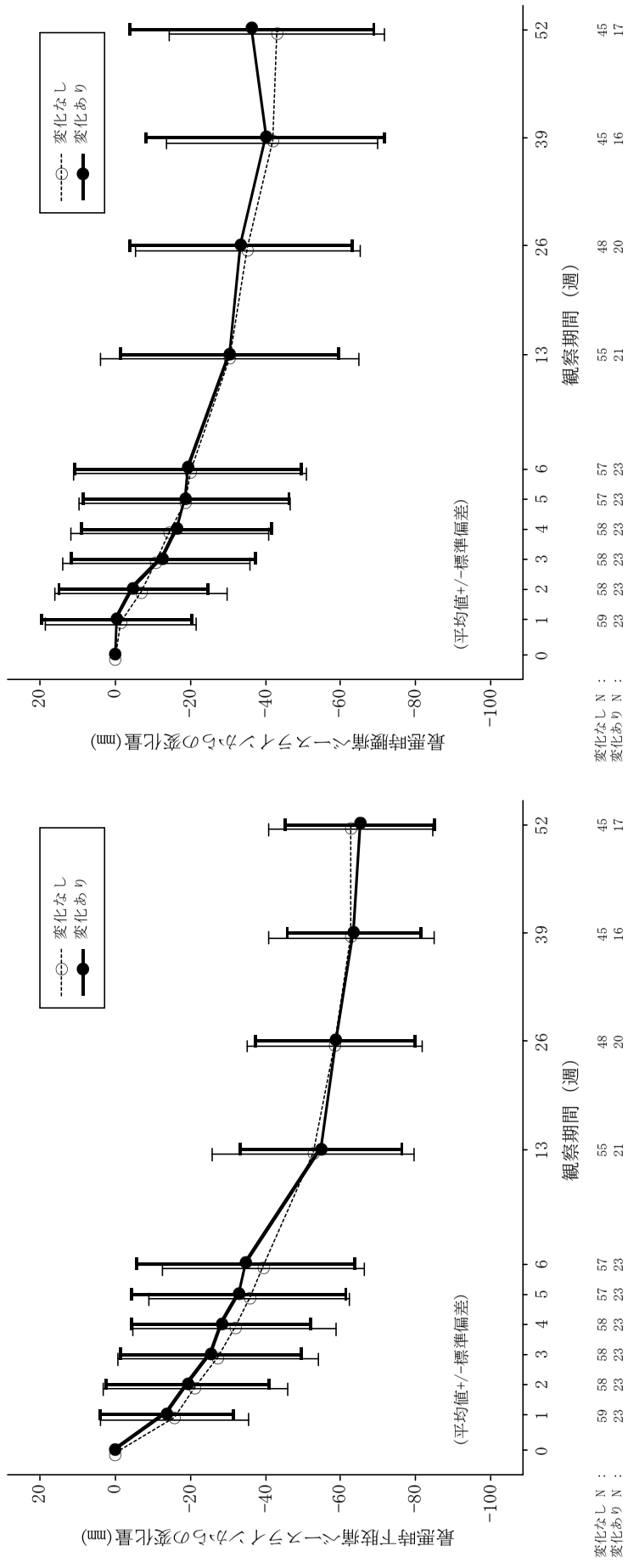


図 2.7.4.7.10-8. コンドリアーゼ群における軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

第 III 相試験治験総括報告書 図 14.3.8-7、図 14.3.8-8 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.7.10-7. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	Modic の分類	下肢痛の有害事象		p 値 [a)]	腰痛の有害事象		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	変化なし	31 (68.9)	14 (31.1)	p=0.5412	26 (57.8)	19 (42.2)	p=1.0000
		変化あり	1 (50.0)	1 (50.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	
	1.25 U 群	変化なし	26 (74.3)	9 (25.7)	p=0.2438	20 (57.1)	15 (42.9)	p=0.2024
		変化あり	13 (92.9)	1 (7.1)		11 (78.6)	3 (21.4)	
	2.5 U 群	変化なし	28 (87.5)	4 (12.5)	p=1.0000	23 (71.9)	9 (28.1)	p=1.0000
		変化あり	15 (88.2)	2 (11.8)		13 (76.5)	4 (23.5)	
	5 U 群	変化なし	28 (80.0)	7 (20.0)	p=1.0000	25 (71.4)	10 (28.6)	p=1.0000
		変化あり	11 (78.6)	3 (21.4)		10 (71.4)	4 (28.6)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	変化なし	82 (80.4)	20 (19.6)	p=0.4829	68 (66.7)	34 (33.3)	p=0.3344
		変化あり	39 (86.7)	6 (13.3)		34 (75.6)	11 (24.4)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	変化なし	43 (64.2)	24 (35.8)	p=1.0000	44 (65.7)	23 (34.3)	p=0.7645
		変化あり	9 (64.3)	5 (35.7)		10 (71.4)	4 (28.6)	
	1.25 U 群	変化なし	43 (72.9)	16 (27.1)	p=0.7803	36 (61.0)	23 (39.0)	p=0.6113
		変化あり	18 (78.3)	5 (21.7)		16 (69.6)	7 (30.4)	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	変化なし	74 (66.1)	38 (33.9)	p=0.7839	70 (62.5)	42 (37.5)	p=0.7839
		変化あり	10 (62.5)	6 (37.5)		11 (68.8)	5 (31.3)	
	1.25 U 群	変化なし	69 (73.4)	25 (26.6)	p=0.2577	56 (59.6)	38 (40.4)	p=0.1652
		変化あり	31 (83.8)	6 (16.2)		27 (73.0)	10 (27.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	変化なし	125 (77.6)	36 (22.4)	p=0.3710	104 (64.6)	57 (35.4)	p=0.2189
		変化あり	57 (83.8)	11 (16.2)		50 (73.5)	18 (26.5)	

統合解析報告書 表 2_5.3.5-2 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.10-8. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	Modic の分類	下肢痛の副作用		p 値 [a)]	腰痛の副作用		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	変化なし	43 (95.6)	2 (4.4)	p=1.0000	43 (95.6)	2 (4.4)	p=1.0000
		変化あり	2 (100.0)	0 (0.0)		2 (100.0)	0 (0.0)	
	1.25 U 群	変化なし	33 (94.3)	2 (5.7)	p=1.0000	24 (68.6)	11 (31.4)	p=0.2969
		変化あり	14 (100.0)	0 (0.0)		12 (85.7)	2 (14.3)	
	2.5 U 群	変化なし	29 (90.6)	3 (9.4)	p=0.5423	27 (84.4)	5 (15.6)	p=1.0000
		変化あり	17 (100.0)	0 (0.0)		14 (82.4)	3 (17.6)	
	5 U 群	変化なし	31 (88.6)	4 (11.4)	p=0.3120	28 (80.0)	7 (20.0)	p=1.0000
		変化あり	14 (100.0)	0 (0.0)		11 (78.6)	3 (21.4)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	変化なし	93 (91.2)	9 (8.8)	p=0.0573	79 (77.5)	23 (22.5)	p=0.6616
		変化あり	45 (100.0)	0 (0.0)		37 (82.2)	8 (17.8)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	変化なし	66 (98.5)	1 (1.5)	p=0.3176	63 (94.0)	4 (6.0)	p=1.0000
		変化あり	13 (92.9)	1 (7.1)		14 (100.0)	0 (0.0)	
	1.25 U 群	変化なし	57 (96.6)	2 (3.4)	p=1.0000	43 (72.9)	16 (27.1)	p=0.4078
		変化あり	23 (100.0)	0 (0.0)		19 (82.6)	4 (17.4)	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	変化なし	109 (97.3)	3 (2.7)	p=0.4178	106 (94.6)	6 (5.4)	p=1.0000
		変化あり	15 (93.8)	1 (6.3)		16 (100.0)	0 (0.0)	
	1.25 U 群	変化なし	90 (95.7)	4 (4.3)	p=0.5767	67 (71.3)	27 (28.7)	p=0.1810
		変化あり	37 (100.0)	0 (0.0)		31 (83.8)	6 (16.2)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	変化なし	150 (93.2)	11 (6.8)	p=0.0365	122 (75.8)	39 (24.2)	p=0.3021
		変化あり	68 (100.0)	0 (0.0)		56 (82.4)	12 (17.6)	

統合解析報告書 表 2_5.3.5-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

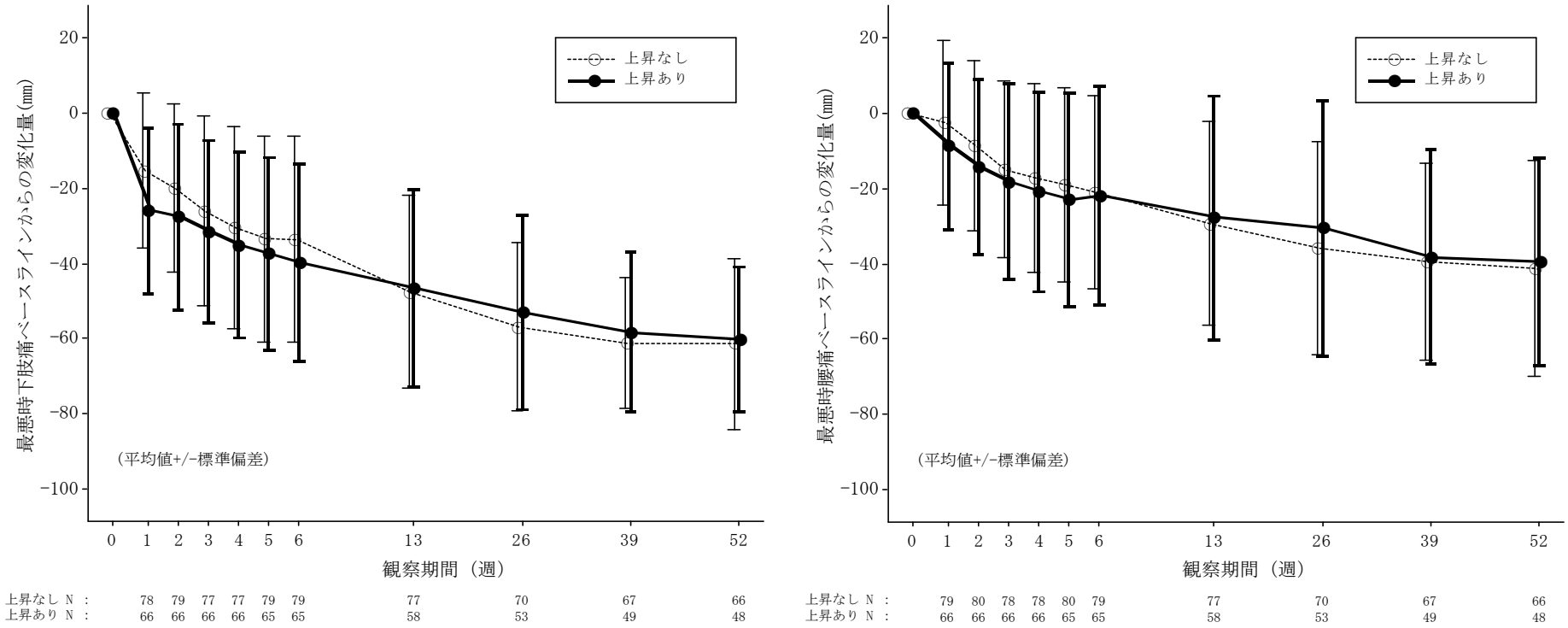


図 2.7.4.7.10-9. コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 II/III 相試験

第 II/III 相試験治験総括報告書　図 14.3.4-2、図 14.3.4-4 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

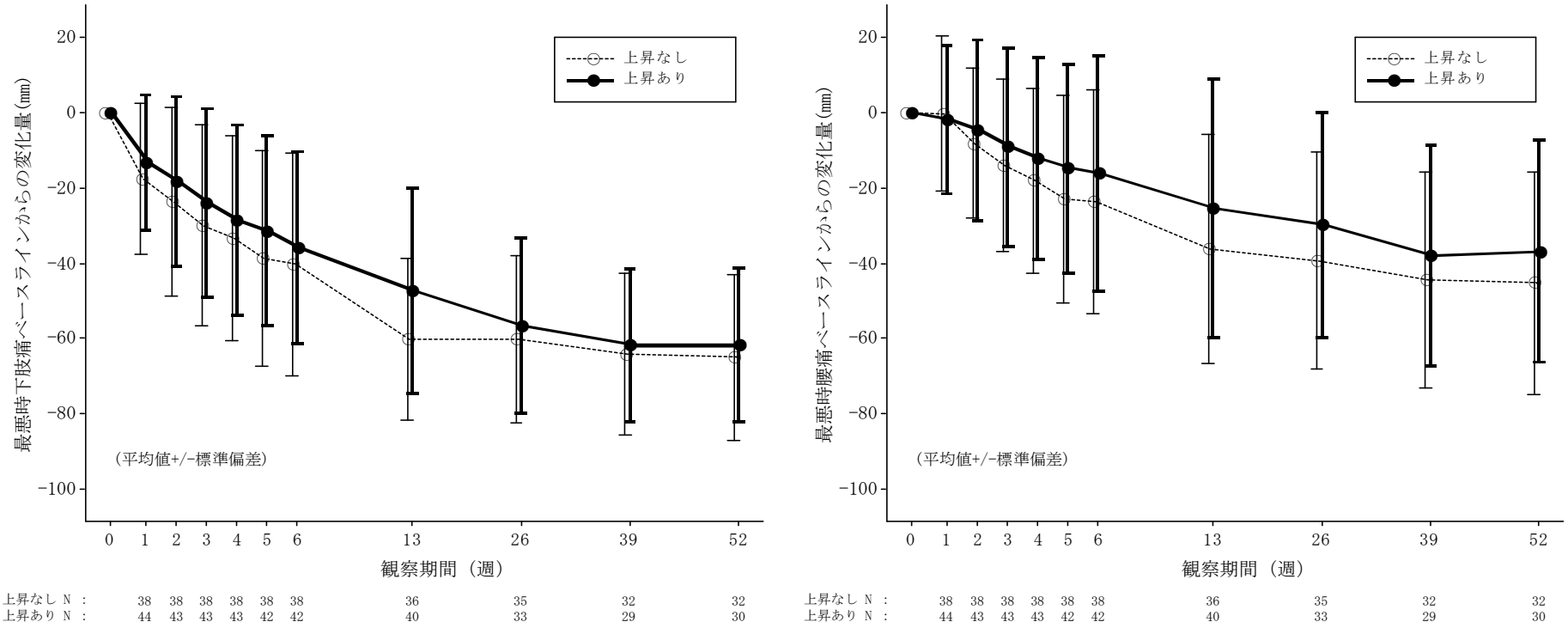


図 2.7.4.7.10-10. コンドリアーゼ群における椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無による最悪時下肢痛及び最悪時腰痛の変化量の推移：第 III 相試験

第 III 相試験治験総括報告書 図 14.3.8-9、図 14.3.8-10 より改変

左：最悪時下肢痛　右：最悪時腰痛

表 2.7.4.7.10-9. 椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の有害事象の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	Pfirrmann の分類	下肢痛の有害事象		p 値 [a)]	腰痛の有害事象		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	上昇なし	29 (67.4)	14 (32.6)	p=1.0000	25 (58.1)	18 (41.9)	p=1.0000
		上昇あり	3 (75.0)	1 (25.0)		2 (50.0)	2 (50.0)	
	1.25 U 群	上昇なし	18 (72.0)	7 (28.0)	p=0.2890	15 (60.0)	10 (40.0)	p=0.7688
		上昇あり	21 (87.5)	3 (12.5)		16 (66.7)	8 (33.3)	
	2.5 U 群	上昇なし	27 (84.4)	5 (15.6)	p=0.6503	24 (75.0)	8 (25.0)	p=0.7458
		上昇あり	16 (94.1)	1 (5.9)		12 (70.6)	5 (29.4)	
	5 U 群	上昇なし	18 (75.0)	6 (25.0)	p=0.4962	17 (70.8)	7 (29.2)	p=1.0000
		上昇あり	21 (84.0)	4 (16.0)		18 (72.0)	7 (28.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	上昇なし	63 (77.8)	18 (22.2)	p=0.1312	56 (69.1)	25 (30.9)	p=1.0000
		上昇あり	58 (87.9)	8 (12.1)		46 (69.7)	20 (30.3)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	上昇なし	51 (64.6)	28 (35.4)	p=1.0000	54 (68.4)	25 (31.6)	p=0.1083
		上昇あり	1 (50.0)	1 (50.0)		0 (0.0)	2 (100.0)	
	1.25 U 群	上昇なし	30 (78.9)	8 (21.1)	p=0.4518	25 (65.8)	13 (34.2)	p=0.8186
		上昇あり	31 (70.5)	13 (29.5)		27 (61.4)	17 (38.6)	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	上昇なし	80 (65.6)	42 (34.4)	p=1.0000	79 (64.8)	43 (35.2)	p=0.1913
		上昇あり	4 (66.7)	2 (33.3)		2 (33.3)	4 (66.7)	
	1.25 U 群	上昇なし	48 (76.2)	15 (23.8)	p=1.0000	40 (63.5)	23 (36.5)	p=1.0000
		上昇あり	52 (76.5)	16 (23.5)		43 (63.2)	25 (36.8)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	上昇なし	93 (78.2)	26 (21.8)	p=0.6270	81 (68.1)	38 (31.9)	p=0.8880
		上昇あり	89 (80.9)	21 (19.1)		73 (66.4)	37 (33.6)	

統合解析報告書 表 2_5.3.6-2 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.4.7.10-10. 椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇の有無と下肢痛及び腰痛の副作用の発現頻度

試験名 （治験実施計画書番号）	投与群	Pfirrmann の分類	下肢痛の副作用		p 値 [a)]	腰痛の副作用		p 値 [a)]
			なし	あり		なし	あり	
第 II/III 相試験 （6603/1021）	プラセボ群	上昇なし	41 (95.3)	2 (4.7)	p=1.0000	41 (95.3)	2 (4.7)	p=1.0000
		上昇あり	4 (100.0)	0 (0.0)		4 (100.0)	0 (0.0)	
	1.25 U 群	上昇なし	23 (92.0)	2 (8.0)	p=0.4898	17 (68.0)	8 (32.0)	p=0.5202
		上昇あり	24 (100.0)	0 (0.0)		19 (79.2)	5 (20.8)	
	2.5 U 群	上昇なし	30 (93.8)	2 (6.3)	p=1.0000	29 (90.6)	3 (9.4)	p=0.1064
		上昇あり	16 (94.1)	1 (5.9)		12 (70.6)	5 (29.4)	
	5 U 群	上昇なし	21 (87.5)	3 (12.5)	p=0.3487	19 (79.2)	5 (20.8)	p=1.0000
		上昇あり	24 (96.0)	1 (4.0)		20 (80.0)	5 (20.0)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	上昇なし	74 (91.4)	7 (8.6)	p=0.1870	65 (80.2)	16 (19.8)	p=0.6885
		上昇あり	64 (97.0)	2 (3.0)		51 (77.3)	15 (22.7)	
第 III 相試験 （6603/1031）	プラセボ群	上昇なし	77 (97.5)	2 (2.5)	p=1.0000	76 (96.2)	3 (3.8)	p=0.0969
		上昇あり	2 (100.0)	0 (0.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	
	1.25 U 群	上昇なし	37 (97.4)	1 (2.6)	p=1.0000	29 (76.3)	9 (23.7)	p=1.0000
		上昇あり	43 (97.7)	1 (2.3)		33 (75.0)	11 (25.0)	
プラセボ対照試験 統合 （6603/1021、6603/1031）	プラセボ群	上昇なし	118 (96.7)	4 (3.3)	p=1.0000	117 (95.9)	5 (4.1)	p=0.2547
		上昇あり	6 (100.0)	0 (0.0)		5 (83.3)	1 (16.7)	
	1.25 U 群	上昇なし	60 (95.2)	3 (4.8)	p=0.3508	46 (73.0)	17 (27.0)	p=0.6906
		上昇あり	67 (98.5)	1 (1.5)		52 (76.5)	16 (23.5)	
	コンドリアーゼ群 [b)]	上昇なし	111 (93.3)	8 (6.7)	p=0.2192	94 (79.0)	25 (21.0)	p=0.6378
		上昇あり	107 (97.3)	3 (2.7)		84 (76.4)	26 (23.6)	

統合解析報告書 表 2_5.3.6-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

参考文献

（1） 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.

（2） 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.

（3） Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988;166:193-199.

（4） Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. Radiology. 1988;168:177-186.

（5） Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. Spine. 2001;26:1873-1878.

（6） Pfirrmann CW, Metzdorf A, Elfering A, Hodler J, Boos N. Effect of aging and degeneration on disc volume and shape: a quantitative study in asymptomatic volunteers. J Orthop Res. 2006;24:1086-1094.

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

2.7.5 参考文献

生化学工業株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 参考文献

参考文献：2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

なし

参考文献：2.7.2 臨床薬理の概要

（1） Muraca U, Vinci R, Ferlazzo AM, Muraca G, Calatroni A. Factors affecting glycosaminoglycan concentration in normal human plasma. Ital J Biochem. 1992;41:159-169.

（2） Staprans I, Felts JM. Isolation and characterization of glycosaminoglycans in human plasma. J Clin Invest. 1985;76:1984-1991.

（3） Huang Y, Toyoda H, Toida T, Imanari T. Determination of chondroitin sulphates in human whole blood, plasma and blood cells by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr. 1995;9:102-105.

（4） Block JA, Schnitzer TJ, Andersson GBJ, Lenz ME, Jeffery R, McNeill TW, et al. The effect of chemonucleolysis on serum keratan sulfate levels in humans. Arthritis Rheum. 1989;32:100-104.

（5） Sweet MBE, Jakim I, Coelho A, Becker PJ, Thonar EJMA. Serum keratan sulfate levels in marathon runners. Int J Sports Med. 1992;13:348-350.

（6） Kuiper JI, Verbeek JHAM, Frings-Dresen MHW, Kuiper S. Assessment of short-term physical loading of the back: is serum keratan sulfate an appropriate biomaker? J Orthop Sports Phys Ther. 2001;31:472-480.

参考文献：2.7.3 臨床的有効性の概要

（1） 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.

（2） 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.

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

（4） Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine 2000; 25:2940-2952.

（5） 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]

（6） Revel M, Payan C, Vallee C, Laredo JD, Lassale B, Roux C, et al. Automated percutaneous lumbar discectomy versus chemonucleolysis in the treatment of sciatica. A randomized multicenter trial. Spine. 1993;18:1-7.

（7） Millisdotter M, Strömqvist B, Jönsson B. Proximal neuromuscular impairment in lumbar disc herniation: a prospective controlled study. Spine. 2003;28:1281-1289.

参考文献：2.7.4 臨床的安全性の概要

（1） 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.

（2） 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.

（3） Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988;166:193-199.

（4） Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. Radiology. 1988;168:177-186.

（5） Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. Spine. 2001;26:1873-1878.

（6） Pfirrmann CW, Metzdorf A, Elfering A, Hodler J, Boos N. Effect of aging and degeneration on disc volume and shape: a quantitative study in asymptomatic volunteers. J Orthop Res. 2006;24:1086-1094.

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

ヘルニコア®椎間板注用 1.25 単位

コンドリアーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

生化学工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....10
2.7.6.1 第 I/II 相試験（SKK6603J01）....11
2.7.6.1.1 試験方法の概略....11
2.7.6.1.2 症例の内訳....16
2.7.6.1.3 人口統計学及び疾患関連の特性....17
2.7.6.1.4 治験薬の曝露....19
2.7.6.1.5 有効性の結果（FAS）....19
2.7.6.1.6 薬物動態・薬力学の結果....21
2.7.6.1.7 安全性の結果....22
2.7.6.1.7.1 有害事象....22
2.7.6.1.7.2 臨床検査値の評価....27
2.7.6.1.7.3 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目....27
2.7.6.1.8 結論....29
2.7.6.2 第 II/III 相試験（6603/1021）....30
2.7.6.2.1 試験方法の概略....30
2.7.6.2.2 症例の内訳....37
2.7.6.2.3 人口統計学及び疾患関連の特性....38
2.7.6.2.4 治験薬の曝露....40
2.7.6.2.5 有効性の結果....40
2.7.6.2.5.1 主要評価項目....40
2.7.6.2.5.2 副次評価項目....41
2.7.6.2.5.3 部分集団の検討....46
2.7.6.2.6 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係....47
2.7.6.2.6.1 薬物動態....47
2.7.6.2.6.2 血清中ケラタン硫酸濃度推移及び用量比例性....47
2.7.6.2.7 安全性の結果....48
2.7.6.2.7.1 有害事象....48
2.7.6.2.7.2 臨床検査値の評価....61
2.7.6.2.7.3 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目....61
2.7.6.2.8 結論....71
2.7.6.3 第 III 相試験（6603/1031）....72
2.7.6.3.1 試験方法の概略....72
2.7.6.3.2 症例の内訳....79
2.7.6.3.3 人口統計学及び疾患関連の特性....80
2.7.6.3.4 治験薬の曝露....81
2.7.6.3.5 有効性の結果....81
2.7.6.3.5.1 主要評価項目....81

2.7.6.3.5.2 副次評価項目（投与後 13 週まで）.....82
2.7.6.3.5.3 副次評価項目（投与後 13 週以降）.....86
2.7.6.3.5.4 部分集団の検討.....89
2.7.6.3.6 安全性の結果.....90
2.7.6.3.6.1 有害事象.....90
2.7.6.3.6.2 臨床検査値の評価.....106
2.7.6.3.6.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....106
2.7.6.3.7 結論.....116
2.7.6.4 米国第 II 相試験（6603/1121）（参考資料）.....117
2.7.6.4.1 試験方法の概略.....117
2.7.6.4.2 症例の内訳.....123
2.7.6.4.3 人口統計学及び疾患関連の特性.....123
2.7.6.4.4 治験薬の曝露.....124
2.7.6.4.5 有効性の結果.....124
2.7.6.4.6 薬物動態・薬力学の結果.....126
2.7.6.4.7 安全性の結果.....127
2.7.6.4.7.1 有害事象.....127
2.7.6.4.7.2 臨床検査値の評価.....129
2.7.6.4.7.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....129
2.7.6.4.8 結論.....131
2.7.6.5 欧州第 I/II 相試験（SKK0197）（参考資料）.....132
2.7.6.5.1 試験方法の概略.....132
2.7.6.5.2 症例の内訳.....136
2.7.6.5.3 人口統計学及び疾患関連の特性.....136
2.7.6.5.4 治験薬の曝露.....136
2.7.6.5.5 有効性及び安全性の結果.....136
2.7.6.5.6 結論.....136
2.7.6.6 プリックテスト試験（SKK6603J02）（参考資料）.....137
2.7.6.6.1 試験方法の概略.....137
2.7.6.6.2 症例の内訳.....140
2.7.6.6.3 人口統計学の特性.....140
2.7.6.6.4 治験薬の曝露.....140
2.7.6.6.5 安全性の結果.....140
2.7.6.6.5.1 有害事象.....140
2.7.6.6.5.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....141
2.7.6.6.6 結論.....143
2.7.6.7 第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）終了後の長期予後調査（6603/10R2）（参考資料）.....144
2.7.6.7.1 試験方法の概略.....144

2.7.6.7.2 被験者の内訳 147
2.7.6.7.3 人口統計学及び疾患関連の特性 148
2.7.6.7.4 治験薬の曝露 150
2.7.6.7.5 評価結果 150
2.7.6.7.5.1 聞き取り調査 150
2.7.6.7.5.2 来院調査 153
2.7.6.7.5.3 腰椎疾患による臨床症状及び機能障害 156
2.7.6.7.5.4 安全性の結果 158
2.7.6.7.6 結論 158

表

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表 10
表 2.7.6.1.2-1. 症例の内訳 17
表 2.7.6.1.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：SAFETY 18
表 2.7.6.1.3-2. 基準値の特性：SAFETY 19
表 2.7.6.1.5-1. 投与後 12 週における有効性の評価 21
表 2.7.6.1.6-1. コンドロイチン硫酸濃度及びケラタン硫酸濃度の AUC 22
表 2.7.6.1.7.1-1. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 23
表 2.7.6.1.7.1-2. 重篤な有害事象一覧 24
表 2.7.6.1.7.1-3. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 25
表 2.7.6.1.7.3-1. MRI 検査（椎体信号、椎間板信号） 28
表 2.7.6.1.7.3-2. X 線検査（腰椎の異常可動性、全脊柱の弯曲異常） 28
表 2.7.6.2.2-1. 症例の内訳 38
表 2.7.6.2.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：FAS 39
表 2.7.6.2.3-2. 基準値の特性：FAS 40
表 2.7.6.2.5.1-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛：主要評価項目 41
表 2.7.6.2.5.2-1. 投与後 52 週における最悪時下肢痛 42
表 2.7.6.2.5.2-2. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率 43
表 2.7.6.2.5.2-3. 投与後 13 週における最悪時腰痛 43
表 2.7.6.2.5.2-4. 投与後 13 週における ODI 及び SF-36 44
表 2.7.6.2.5.2-5. 投与後 13 週における神経学的検査 45
表 2.7.6.2.5.2-6. 投与後 13 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積、椎間板高及びヘルニアの形態変化 46
表 2.7.6.2.5.3-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛（部分集団の検討） 47
表 2.7.6.2.6.2-1. 血清中ケラタン硫酸濃度（変化量）の C_{max} 及び AUC_{last} 48
表 2.7.6.2.7.1-1. 有害事象及び副作用の発現率の用量反応性 49
表 2.7.6.2.7.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 50
表 2.7.6.2.7.1-3. 重篤な有害事象一覧 54

表 2.7.6.2.7.1-4. 重要な有害事象の分類 55
表 2.7.6.2.7.1-5. 重要な有害事象及び副作用の発現頻度 56
表 2.7.6.2.7.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 57
表 2.7.6.2.7.1-7. プリックテスト実施から治験薬投与までに発現した重篤な有害事象個別症例の詳細 61
表 2.7.6.2.7.3-1. 抗コンドリアーゼ抗体価が上昇した症例の頻度 62
表 2.7.6.2.7.3-2. 椎間板高の低下の時点別発現頻度 64
表 2.7.6.2.7.3-3. 椎間板高の低下と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 64
表 2.7.6.2.7.3-4. 椎体の後方開大の時点別発現頻度 65
表 2.7.6.2.7.3-5. 椎体の後方開大と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 66
表 2.7.6.2.7.3-6. 椎体のすべりの時点別発現頻度 67
表 2.7.6.2.7.3-7. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の経時的推移 68
表 2.7.6.2.7.3-8. 軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの時点別発現頻度 68
表 2.7.6.2.7.3-9. 軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 69
表 2.7.6.2.7.3-10. 椎間板の変性による輝度の変化の経時的推移 70
表 2.7.6.2.7.3-11. 椎間板の変性による輝度の変化の上昇ありの時点別発現頻度 70
表 2.7.6.2.7.3-12. 椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 71
表 2.7.6.3.2-1. 症例の内訳 79
表 2.7.6.3.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：FAS 80
表 2.7.6.3.3-2. 基準値の特性：FAS 81
表 2.7.6.3.5.1-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛：主要評価項目 82
表 2.7.6.3.5.2-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率（50%以上改善） 83
表 2.7.6.3.5.2-2. 投与後 13 週における最悪時腰痛 84
表 2.7.6.3.5.2-3. 投与後 13 週における ODI 及び SF-36 84
表 2.7.6.3.5.2-4. 投与後 13 週における神経学的検査 85
表 2.7.6.3.5.2-5. 投与後 13 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高 85
表 2.7.6.3.5.3-1. 投与後 52 週における最悪時下肢痛 86
表 2.7.6.3.5.3-2. 投与後 52 週における最悪時下肢痛の奏効率（50%以上改善） 87
表 2.7.6.3.5.3-3. 投与後 52 週におけるその他の評価項目 88
表 2.7.6.3.5.3-4. 腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合 89
表 2.7.6.3.5.4-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛（部分集団の検討） 89
表 2.7.6.3.6.1-1. 有害事象及び副作用の発現率の比較 90
表 2.7.6.3.6.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 91
表 2.7.6.3.6.1-3. 重篤な有害事象一覧 94
表 2.7.6.3.6.1-4. 重要な有害事象の分類 95
表 2.7.6.3.6.1-5. 重要な有害事象及び副作用の発現頻度 96
表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 97
表 2.7.6.3.6.3-1. 抗コンドリアーゼ抗体価が上昇した症例の頻度 107
表 2.7.6.3.6.3-2. 椎間板高の低下の時点別発現頻度 109

表 2.7.6.3.6.3-3. 椎間板高の低下と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 109
表 2.7.6.3.6.3-4. 椎体の後方開大の時点別発現頻度 110
表 2.7.6.3.6.3-5. 椎体の後方開大と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 111
表 2.7.6.3.6.3-6. 椎体のすべりの時点別発現頻度 112
表 2.7.6.3.6.3-7. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の時点別頻度 [a)] 113
表 2.7.6.3.6.3-8. 軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの時点別発現頻度 114
表 2.7.6.3.6.3-9. 軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 114
表 2.7.6.3.6.3-10. 椎間板の変性による輝度の変化の経時的推移 115
表 2.7.6.3.6.3-11. 椎間板の変性による輝度の変化の上昇ありの時点別発現頻度 115
表 2.7.6.3.6.3-12. 椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度 116
表 2.7.6.3.6.3-13. 腰椎手術を行った症例の割合 116
表 2.7.6.4.2-1. 症例の内訳 123
表 2.7.6.4.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：SAFETY 124
表 2.7.6.4.5-1. 投与後 13 週及び 52 週における有効性の評価 126
表 2.7.6.4.6-1. 血清中ケラタン硫酸濃度（変化量）C_{max} 及び AUC_{last} 127
表 2.7.6.4.7.1-1. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 128
表 2.7.6.4.7.3-1. 画像検査（椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり） 130
表 2.7.6.4.7.3-2. 画像検査（軟骨終板と隣接する椎体の変化、椎間板の変性による輝度の変化） 131
表 2.7.6.6.3-1. 人口統計学的特性 140
表 2.7.6.6.5.1-1. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 141
表 2.7.6.6.5.2-1. 皮膚刺激性調査（プリックテスト実施後 15 分） 142
表 2.7.6.6.5.2-2. 皮膚刺激性調査（プリックテスト実施後 24 時間） 142
表 2.7.6.7.2-1. 被験者の内訳（2 試験合計） 148
表 2.7.6.7.3-1. 被験者背景（治験参加）（2 試験合計） 149
表 2.7.6.7.3-2. 被験者背景（聞き取り調査、来院調査）（2 試験合計） 150
表 2.7.6.7.5.1-1. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無（2 試験合計） 151
表 2.7.6.7.5.2-1. 腰椎不安定性の有無（2 試験合計） 154
表 2.7.6.7.5.2-2. 腰椎不安定性に関する画像評価（X 線検査）（2 試験合計） 155
表 2.7.6.7.5.2-3. 腰椎不安定性に関する画像評価（MRI 検査）（2 試験合計） 156
表 2.7.6.7.5.3-1. 臨床症状の有無及び ODI（2 試験合計） 157
表 2.7.6.7.5.3-2. 臨床症状と画像評価との関連（2 試験合計） 157
表 2.7.6.7.5.3-3. 機能障害と画像評価との関連（2 試験合計） 158

図

図 2.7.6.2.5.2-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移 42
図 2.7.6.2.7.3-1. 椎間板高の変化率の経時的推移 63
図 2.7.6.2.7.3-2. 椎体の後方開大角度の経時的推移 65

図 2.7.6.2.7.3-3. 椎体のすべりの経時的推移.....67
図 2.7.6.3.5.2-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移（投与後 13 週まで）.....83
図 2.7.6.3.5.3-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移（投与後 52 週）.....87
図 2.7.6.3.6.3-1. 椎間板高の変化率の経時的推移.....108
図 2.7.6.3.6.3-2. 椎体の後方開大角度の経時的推移.....110
図 2.7.6.3.6.3-3. 椎体のすべりの経時的推移.....112
図 2.7.6.7.5.1-1. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの期間（2 試験合計）.....152
図 2.7.6.7.5.1-2. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの期間(2 試験同一の基準に基づく治験データ）（2 試験合計）.....153

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）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma（serum）concentration-time curve	血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	ボディマス指数
DLST	Drug-induced lymphocyte stimulation test	リンパ球幼若化試験
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
LOCF	Last observation carried forward	—
MCS	Mental component summary	精神的健康度
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
PD	Pharmacodynamics population	薬力学に関する解析対象集団
PK	Pharmacokinetics population	薬物動態に関する解析対象集団
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred terms	基本語
SAFETY	Safety population	安全性に関する解析対象集団
SLR	Straight leg raising	下肢伸展挙上
SOC	System organ class	器官別大分類
U	Unit	単位
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール

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
JOA スコア	日本整形外科学会腰痛治療成績判定基準
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

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表

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	登録例数	試験の進捗状況/試験報告書を添付した場所
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	18 例	完了 5.3.3.2-1
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	195 例	完了 5.3.5.1-1
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]	166 例	完了 5.3.5.1-2
米国 第 II 相試験（6603/1121）	米国 13 施設 2008 年 9 月 ～2012 年 7 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、1.25、2.0 U/mL	52 週	18 例	完了 5.3.5.4-1 参考資料
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	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	完了 5.3.5.4-3 参考資料
長期予後調査 [c]（6603/10R2）	日本 44 施設 [redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	安全性	プラセボ対照 長期安全性	腰椎椎間板ヘルニア患者	—	17.8～80.7 箇月	231 例	完了 5.3.5.4-5 参考資料

a）未実施
b）13 週で開鍵
c）第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）終了後の長期予後調査を臨床研究として実施

2.7.6.1　第 I/II 相試験（SKK6603J01）

2.7.6.1.1　試験方法の概略

〔5.3.3.2-1 参照〕

治験の標題： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対する SI-6603 の臨床第 I/II 相試験
治験責任医師名： [redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日から）
治験実施施設： [redacted]
公表文献：無
治験期間：3 年 4 箇月 （最初の症例が登録された日）[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最終症例の最終観察終了日）[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ：第 I/II 相試験
目的： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対する本剤の椎間板内単回投与による安全性と忍容性の確認を目的とし、0.5 U 群より投与し、順次 2.5 U 群、10 U 群及び 40 U 群（各投与群 6 例）へ移行し検討する。また、本剤の有効性、有効性評価に最適な評価項目を探索的に検討することを副次目的とする。更に、コンドリアーゼ、コンドロイチン硫酸及びケラタン硫酸の椎間板から血中への移行を経時的に検討する。
治験デザイン：非対照、非盲検、用量漸増法
治験方法： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し、本剤 0.5 U/mL、2.5 U/mL 又は 10 U/mL を 1.0 mL 椎間板内に単回投与した。投与後 7 日までは入院期間とし、その後、投与後 12 週まで外来で経過観察を行った。投与後 12 週までの観察結果及び有害事象などの安全性情報をもとに、本剤の安全性と忍容性、有効性並びに薬物動態学／薬力学を検討した。 また、本治験では治験評価委員会を設置し、有害事象などについての検討、画像情報に関する評価の妥当性の検討、次投与群への移行の妥当性の検討を行った。
目標被験者数：24 例（各投与群 6 例）
選択基準： 以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。 1. 本人より文書による同意取得が可能な患者 2. 年齢が 20 歳以上、50 歳以下の患者 3. 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、本剤投与前少なくとも 3 週間以上の適切な保存療法においても改善の見られない患者 4. 核磁気共鳴画像（MRI）で L4/L5 又は L5/S1 のどちらか一方に腰椎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患者

5. 下肢伸展挙上（SLR）テスト陽性（70°以下）の患者

除外基準：

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の対象から除外した。

1. 治験薬に特有の安全性に対する配慮
   a. コンドリアーゼに対する免疫グロブリン E（抗 IgE）又は免疫グロブリン G_4（抗 IgG_4）を有する患者（血清中の抗コンドリアーゼ IgE が [redacted]IU/mL を超える患者又は抗コンドリアーゼ IgG_4 が [redacted]μg/mL を超える患者）
   b. 本剤のプリックテストで 15 分後又は 24 時間後のいずれかの判定で陽性の患者[a]
   c. 重篤な感染症の既往のある患者
2. その他の被験者の安全性に関わる一般的配慮
   a. 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者
   b. 治験実施計画書で併用可能な薬剤（アセトアミノフェン、キシロカイン、硫酸アトロピン、塩酸ヒドロキシジン、エピネフリン、セフジニル及びトロキシピド）に対して過敏症の既往のある患者
   c. 重篤あるいは急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）を有する患者
   d. 妊婦又は治験期間中に妊娠を希望する婦人及び授乳婦
   e. β 遮断薬を使用しているか併用の必要のある患者
   f. 鬱血性心不全、冠状動脈障害又は呼吸障害を有する患者
   g. その他、治験責任医師が本治験を安全に実施するのに不適と判断した患者
3. 被験薬の安全性及び有効性評価に影響する事項
   a. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認される患者
   b. MRI で脱出遊離ヘルニアが確認される患者（Black line の残っていないもの。すなわち、transligamentous extrusion（経後縦靭帯脱出型）及び sequestration（遊離脱出型）の腰椎椎間板ヘルニアを有する患者）
   c. MRI で対象椎間板に隣接する椎間板に異常の見られる患者
   d. 4 週間以内に硬膜外ステロイド投与を受けた患者
   e. 脊椎手術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術などを受けたことのある患者
   f. 胸部レントゲン検査及び心電図検査で臨床的に意義のある異常の見られる患者
   g. 本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する患者
      · 変形性脊椎症、脊椎すべり症、脊柱管狭窄症、脊髄腫瘍、骨粗鬆症、強直性脊椎炎、椎間板炎などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患
      · 慢性肝炎、慢性腎炎、慢性関節リウマチ、糖尿病、喘息、コントロールできない高血圧などの慢性疾患
      · 心筋梗塞の既往、脳血管障害、肺梗塞などの重篤な疾患
   h. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）又は梅毒に感染している患者

[a] 0.5 U群の安全性評価に基づき、2.5 U群より除外基準に追加

i. 著明な精神障害、薬物依存症、アルコール依存症を有する患者
j. すべての経過観察の通院が不可能と思われる患者
k. 労働者災害補償保険法又は自動車損害賠償保障法などに基づく補償を受けている患者
l. 本治験開始前 6 箇月以内に他の治験に参加した患者、又は本治験期間中に他の治験に参加する可能性のある患者

治験薬、用量及び投与方法：

投与群	治験薬	用量	ロット番号（製造番号）
0.5 U 群	コンドリアーゼ 5 U 注	コンドリアーゼ 0.5 U/mL	9808803
2.5 U 群	コンドリアーゼ 5 U 注	コンドリアーゼ 2.5 U/mL	DC1K04
10 U 群	コンドリアーゼ 10 U 注	コンドリアーゼ 10 U/mL	DC1L06、DC1L07
40 U 群	コンドリアーゼ 40 U 注	コンドリアーゼ 40 U/mL	—
プリックテスト用	コンドリアーゼ 40 U 注	コンドリアーゼ 40 U/mL	DC1K05、DC1L08

コンドリアーゼ溶解液をコンドリアーゼ 5 U 注又は 10 U 注バイアルに加え、注意深く溶解し、コンドリアーゼ 0.5 U/mL、2.5 U/mL 又は 10 U/mL を調製した。調製された治験薬 1.0 mL を椎間板内に単回投与した。

【用量の設定根拠】

スウェーデンで実施された本剤の欧州第 I/II 相試験（SKK0197）で安全性及び忍容性に問題が認められなかった 0.5 U/disc（0.5 U 群）を開始用量に設定した。カニクイザルを用いた本剤の椎間板内投与による軟骨終板に対する無毒性量は、10 U/disc 以上（椎間板髄核の体積比から外挿したヒト相当用量として 620 U/disc 以上）であり、0.5 U/disc は安全性に十分配慮された開始用量と考えた。更に、ヒヒを用いた椎間板狭小化作用の試験の結果、本剤のヒトでの効果発現用量は 4～16 U/disc 以上と推定されたことから、0.5 U/disc（0.5 U 群）に 2.5 U/disc（2.5 U 群）、10 U/disc（10 U 群）及び 40 U/disc（40 U 群）の 3 群を加えた、計 4 群を設定した。

また、ヒト椎間板に投与可能な液量は、1～2 mL と推定されており、すべての被験者に投与可能な液量として 1.0 mL を投与することとした。

併用薬：

スクリーニング開始時から最終観察日まで、アセトアミノフェン以外の鎮痛剤、筋弛緩剤、β 遮断薬の併用は禁止した。

必要に応じ鎮痛剤としてアセトアミノフェン 200 mg、1 日 7 錠までを併用可能とした。ただし、各観察日の疼痛評価前 4 時間は使用を控えるよう指示を行った。

併用療法：

軟性コルセット以外の下肢痛及び腰痛の治療を目的とした併用療法（牽引療法、ブロック療法、温熱療法、装具療法、鍼灸療法、整体など）や手術療法（椎間板摘出術、経皮的髄核摘出術、化学的髄核溶解術など）は禁止した。スクリーニング開始時に軟性コルセットを使用していた被験者に限り、ベースラインから最終観察日まで、軟性コルセットの併用は可とした。

評価項目、治験スケジュール：

1. 有効性評価項目
   - 被験者疼痛評価（下肢痛）
     Visual Analog Scale（VAS）：今日の最悪時下肢痛、今日の平均的下肢痛
     カテゴリカルスケール：今日の平均的下肢痛、最近 1 週間の平均的下肢痛
   - 被験者疼痛評価（腰痛）
     VAS：今日の最悪時腰痛、今日の平均的腰痛
     カテゴリカルスケール：今日の平均的腰痛、最近 1 週間の平均的腰痛
   - 被験者全般評価
   - 鎮痛剤使用量
   - 神経学的検査
     SLR テスト、アキレス腱反射、徒手筋力テスト、知覚検査、改善度
   - JOA スコア
   - MRI 検査
     椎間板及びヘルニアの体積
   - X 線検査
     椎間板高
2. 薬物動態学／薬力学評価項目
   - 血漿中コンドリアーゼ濃度
   - 血漿中コンドロイチン硫酸濃度
   - 血清中ケラタン硫酸濃度
3. 安全性評価項目
   - 有害事象
     臨床検査、理学的検査、MRI 検査、X 線検査、一般症状観察で判明したものを含む
   - 臨床検査
     血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査
   - 理学的検査
     体温、血圧、脈拍数
   - 抗体検査
     血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG_4
   - MRI 検査
     椎体信号、椎間板信号
   - X 線検査
     腰椎の異常可動性、全脊柱の弯曲異常

4. 治験スケジュール

スクリーニング：投与前 2 週以内、観察期間：投与後 12 週まで

調査項目	-2 週以内	投与日（0 日）		1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日
	スクリーニング	ベースライン	投与後	入院期間						
説明文書による同意取得	◎									
被験者特性	◎									
心電図検査	◎									
プリックテスト a)	◎									
治験薬投与		▲								
被験者疼痛評価		◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
被験者全般評価		◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
鎮痛剤使用量調査		◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
神経学的検査	◎b)	◎	◎c)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
JOA スコア		◎								◎
画像検査（MRI、X 線）	◎									◎
血漿中コンドリアーゼ濃度		◎	◎d)	◎f)	◎g)					◎
血漿中コンドロイチン硫酸濃度		◎	◎d)	◎f)	◎g)					◎
血清中ケラタン硫酸濃度		◎	◎d)	◎f)	◎g)					◎
有害事象			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
臨床検査	◎	◎	◎e)			◎				◎
理学的検査	◎	◎	◎c)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
抗体検査	◎									◎
一般症状観察	◎	◎	◎c)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
併用薬／併用療法調査	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

調査項目	2 週	4 週	6 週	12 週	中止時
	観察期間				
被験者疼痛評価	◎	◎	◎	◎	○
被験者全般評価	◎	◎	◎	◎	○
鎮痛剤使用量調査	◎	◎	◎	◎	○
神経学的検査	◎	◎	◎	◎	○
JOA スコア	◎	◎	◎	◎	○
画像検査（MRI、X 線）			◎	◎	○
血漿中コンドリアーゼ濃度	◎	◎	◎	◎	○
血漿中コンドロイチン硫酸濃度	◎	◎	◎	◎	○
血清中ケラタン硫酸濃度	◎	◎	◎	◎	○
有害事象	◎	◎	◎	◎	○
臨床検査	◎	◎	◎	◎	○
理学的検査	◎	◎	◎	◎	○
抗体検査	◎	◎	◎	◎	○
一般症状観察	◎	◎	◎	◎	○
併用薬／併用療法調査	◎	◎	◎	◎	○

▲：治験薬投与　◎：必須調査項目　○：可能な限り実施する調査項目
a）2.5 U 群より実施　b）SLR テストのみ　c）投与後 1、2、6 時間
d）投与後 2、6 時間　e）投与後 6 時間　f）投与後 24 時間　g）投与後 48 時間

解析対象集団：

1. 最大の解析対象集団（FAS）

不適格例、脱落例を問わず、本治験の参加に同意し、被験者の採択にて採用された被験者のうち、本剤を投与されたすべての患者の集団

2.　治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） FAS のうち以下に該当する不適格例を除いたすべての被験者の集団 ・　選択基準に合致しない ・　安全性及び有効性評価に対する配慮として設定した除外基準に該当する ・　その他、症例検討会において不適格例と判断された被験者 3.　安全性に関する解析対象集団（SAFETY） 本剤を投与された被験者のうち、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
統計手法： 1.　有効性評価の解析 各有効性評価項目について、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。 2.　薬物動態／薬力学の解析 血漿中コンドリアーゼ、血漿中コンドロイチン硫酸、血清中ケラタン硫酸の濃度について、投与群別に投与前値からの変動を検討した。また、血中濃度－時間曲線下面積に対して Jonckheere-Terpstra 検定を行い、用量反応関係を検討した。 3.　安全性評価の解析 有害事象の発現率を投与群別に算出した。有害事象名は MedDRA/J Ver.6.1 をもとに読み替えた。理学的検査、臨床検査、抗体検査、MRI 検査、X 線検査について、投与前値からの変動を検討した。

2.7.6.1.2　症例の内訳

本試験に登録された症例の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に示した。

本試験では、0.5 U 群 6 例、2.5 U 群 6 例、10 U 群 6 例の計 18 例が登録された。10 U 群では脊椎 X 線異常が 6 例中 2 例に認められ、忍容性に問題があると考えられたことから、40 U 群への移行は行わなかった。登録された 18 例全例に本剤が投与され、17 例が試験を完了した。治験を中止した症例は 0.5 U 群の 1 例で、併用禁止療法を実施した時点で治験の継続が不適切であると判断されたため、中止例とした。

安全性評価は、本剤が投与された 18 例全例を解析対象とした。有効性は、追加情報に基づく再同意の手順が不適切であった 6 例（0.5 U 群）を除いた 12 例を FAS として評価した。0.5 U 群の有効性評価は、FAS から除外された 6 例について、参考結果として追加解析を実施した。薬物動態学／薬力学評価は、本剤が投与された 18 例全例を解析対象とした。

有効性評価に関するデータの取扱いにおいて、併用可能薬（アセトアミノフェン）を規定外使用した時点以降のデータ及び併用禁止薬使用・併用禁止療法を実施した時点以降のデータは有効性の解析から除外した。また、規定の観察日に実施できなかったデータも有効性の解析から除外した。

表 2.7.6.1.2-1. 症例の内訳

	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	全体 (N=18)
治験薬が投与されなかった症例	0	0	0	0
治験薬投与例	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
中止例	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
理由： 中止基準抵触	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
完了例	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	17 (94.4)
最大の解析対象集団（FAS）	0	6 (100)	6 (100)	12 (66.7)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	0	0	0	0
安全性に関する解析対象集団（SAFETY）	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
薬物動態／薬力学に関する解析対象集団	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)

治験総括報告書 図 10.1-1、図 11.1-1 より引用
例数（%）

2.7.6.1.3 人口統計学及び疾患関連の特性

本剤を投与された 18 例の人口統計学的及び疾患関連の特性を表 2.7.6.1.3-1 に、基準値の特性を表 2.7.6.1.3-2 に示した。

性別は男性 72.2%、女性 27.8%、平均年齢は 30.8 歳、ヘルニア高位は L4/L5 50.0%、L5/S1 50.0%であった。

表 2.7.6.1.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：SAFETY

		0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	全体 (N=18)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	35.2 ± 9.87	26.5 ± 6.60	30.8 ± 6.49	30.8 ± 8.19
	中央値	32.5	24.0	31.5	32.0
	最小値～最大値	21～48	20～37	22～41	20～48
	20 歳～29 歳	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	7 (38.9)
	30 歳～39 歳	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (44.4)
	40 歳～50 歳	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (16.7)
性別	男性	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (72.2)
	女性	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (27.8)
人種	黄色	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
身長（cm）	平均値±標準偏差	167.0 ± 7.8	170.8 ± 6.9	168.2 ± 5.2	168.7 ± 6.5
	中央値	168.0	168.0	169.0	168.5
	最小値～最大値	153～174	165～180	160～175	153～180
体重（kg）	平均値±標準偏差	61.35 ± 14.49	67.63 ± 10.43	64.17 ± 9.05	64.38 ± 11.17
	中央値	60.15	65.00	65.75	65.15
	最小値～最大値	42.0～81.8	55.4～81.9	47.0～72.0	42.0～81.9
ヘルニア高位	L4/L5	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	9 (50)
	L5/S1	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	9 (50)
	L5/L6	0	0	0	0
職業	重労働	1 (16.7)	6 (100)	3 (50.0)	10 (55.6)
	軽労働	5 (83.3)	0	3 (50.0)	8 (44.4)
喫煙	あり	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (33.3)
	なし	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	12 (66.7)
下肢痛持続期間（週）	平均値±標準偏差	32.3 ± 24.2	36.5 ± 31.0	40.0 ± 36.5	36.3 ± 29.3
	中央値	24.5	28.5	26.5	25.5
	最小値～最大値	9～79	16～98	10～104	9～104
	6 週～12 週未満	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
	12 週～24 週未満	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (33.3)
	24 週～48 週未満	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (33.3)
	48 週以上	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)
合併症の有無	あり	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (33.3)
	なし	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	12 (66.7)
既往歴の有無	あり	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	12 (66.7)
	なし	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (33.3)
腰痛の有無	あり	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
	なし	0	0	0	0

治験総括報告書 表 11.2-2 より引用
例数（%）

表 2.7.6.1.3-2. 基準値の特性：SAFETY

		0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)
被験者疼痛評価（下肢痛）				
今日の最悪時下肢痛（mm）[a)]	平均値±標準偏差	39.3 ± 19.1	56.7 ± 31.6	44.5 ± 21.5
今日の平均的下肢痛（mm）[a)]	平均値±標準偏差	29.5 ± 20.1	39.2 ± 24.8	37.0 ± 21.0
今日の平均的下肢痛 [b)]	中等度以上	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)
最近一週間の平均的下肢痛 [b)]	中等度以上	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
被験者疼痛評価（腰痛）				
今日の最悪時腰痛（mm）[a)]	平均値±標準偏差	42.7 ± 19.2	34.2 ± 26.5	62.5 ± 19.9
今日の平均的腰痛（mm）[a)]	平均値±標準偏差	29.2 ± 20.6	24.7 ± 20.4	46.0 ± 16.5
今日の平均的腰痛 [b)]	中等度以上	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)
最近一週間の平均的腰痛 [b)]	中等度以上	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)
鎮痛剤使用量				
アセトアミノフェン使用量（錠/日）	平均値±標準偏差	1.5 ± 1.1	2.4 ± 2.1	3.2 ± 1.7
神経学的検査				
SLR テスト（°）	平均値±標準偏差	25.8 ± 6.6	46.7 ± 23.4	36.7 ± 25.0
JOA スコア				
合計点数	平均値±標準偏差	15.2 ± 4.3	15.8 ± 3.8	15.8 ± 3.1
MRI 検査				
椎間板の体積（cm^3）	平均値±標準偏差	20.504 ± 3.037	20.280 ± 4.220	22.005 ± 2.707
ヘルニアの体積（cm^3）	平均値±標準偏差	2.842 ± 1.169	2.135 ±0. 963	2.443 ±0. 685
X 線検査				
椎間板高：前部	平均値±標準偏差	0.43 ± 0.07	0.45 ± 0.10	0.39 ± 0.12
椎間板高：後部	平均値±標準偏差	0.24 ± 0.06	0.23 ± 0.04	0.24 ± 0.09

治験総括報告書 表 11.2-2、表 11.4.1.1.1-1～表 11.4.1.1.7-1、表 11.4.8.2-1～表 11.4.8.2-18 より引用
例数（%）
a）VAS による評価
b）カテゴリカルスケールによる評価（なし、軽度、中等度、高度）

2.7.6.1.4　治験薬の曝露

18 例全例（0.5 U 群 6 例、2.5 U 群 6 例、10 U 群 6 例）に本剤 1.0 mL が椎間板内へ単回投与された。

2.7.6.1.5　有効性の結果（FAS）

投与後 12 週における有効性の評価を表 2.7.6.1.5-1 に示した。

被験者疼痛評価は、下肢痛及び腰痛について、それぞれ VAS を 2 項目、カテゴリカルスケールを 2 項目評価した。カテゴリカルスケールは、「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の 4 段階で評価した。投与後 12 週における評価は、下肢痛及び腰痛のすべての項目において投与前より改善した。

被験者全般評価は、被験者が下肢痛及び腰痛が日常生活に及ぼす影響を「影響なし」、「少し影響あるが、支障はない」、「少し影響があり、支障を来す」、「非常に影響がある」の 4 段階で評価した。また、投与前と比較し被験者全般評価が 1 段階以上改善した症例を改善例とした。投与後 12 週における改善例は、2.5 U 群では 4 例すべて、10 U 群では 3 例中 1 例であった。

鎮痛剤使用量は、アセトアミノフェンの 1 日あたりの平均使用量で評価した。投与後 12 週におけるアセトアミノフェンの 1 日あたりの平均使用量は、2.5 U 群では投与前に比べ減少し、10 U 群では投与前と同程度であった。

神経学的検査に関して、投与後 12 週における SLR テストの下肢伸展挙上角度の平均値は、2.5 U 群及び 10 U 群共に増加した。また、改善度は、SLR テスト、アキレス腱反射、徒手筋力テスト及び知覚検査の結果がすべて正常に改善した場合を改善例として評価した。投与後 12 週における改善例は、2.5 U 群では 4 例すべて、10 U 群では 3 例中 2 例であった。

JOA スコアの合計点数は、2.5 U 群では投与前の 15.8 点から投与後 12 週で 27.5 点に、10 U 群では 15.8 点から 24.7 点に増加し、改善を示した。

MRI 検査に関して、投与後 12 週における椎間板及びヘルニアの体積の変化率に大きな変化は認められなかった。

X 線検査に関して、投与後 12 週における椎間板高の変化率は、2.5 U 群では前部、後部共に 10%未満であり、10 U 群では前部、後部共に 40%以上であった。

FAS から除外された 0.5 U 群の有効性評価について、追加解析を実施した結果、下肢痛の低下及び SLR テストにおける下肢伸展挙上角度の増加が認められたが、2.5 U 群と比べてその有効性は低かった。

表 2.7.6.1.5-1. 投与後 12 週における有効性の評価

		0.5 U 群 [a)] (N=3)[b)]	2.5 U 群 (N=4)[b)]	10 U 群 (N=3)[b)]
被験者疼痛評価（下肢痛）				
今日の最悪時下肢痛（mm）[c)]	変化量	-12.0 ± 13.1	-61.5 ± 28.3	-5.0 ± 59.0
今日の平均的下肢痛（mm）[c)]	変化量	-9.3 ± 28.0	-40.8 ± 21.1	-4.7 ± 50.7
今日の平均的下肢痛 [d)]	中等度以上	0	0	0
最近一週間の平均的下肢痛 [d)]	中等度以上	0	0	1 (33.3)
被験者疼痛評価（腰痛）				
今日の最悪時腰痛（mm）[c)]	変化量	-14.7 ± 6.8	-15.8 ± 51.3	-32.0 ± 14.0
今日の平均的腰痛（mm）[c)]	変化量	1.0 ± 40.8	-18.3 ± 29.0	-28.0 ± 16.5
今日の平均的腰痛 [d)]	中等度以上	0	0	0
最近一週間の平均的腰痛 [d)]	中等度以上	0	1 (25.0)	2 (66.7)
被験者全般評価				
全般評価	改善率	2 (66.7)	4 (100)	1 (33.3)
鎮痛剤使用量				
アセトアミノフェン使用量（錠/日）	実測値	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.6	3.0 ± 2.8
神経学的検査				
SLR テスト（°）	実測値	56.7 ± 25.2	90.0 ± 0.0	90.0 ± 0.0
改善度	改善率	1 (33.3)	4 (100)	2 (66.7)
JOA スコア				
合計点数	実測値	23.0 ± 4.4	27.5 ± 1.7	24.7 ± 3.1
MRI 検査 [e)]				
椎間板の体積（%）	変化率	-4.1 ± 2.8	-1.0 ± 2.8	1.5 ± 1.5
ヘルニアの体積（%）	変化率	-6.0 ± 4.4	-0.8 ± 3.3	-0.5 ± 4.9
X 線検査				
椎間板高：前部（%）	変化率	-0.48 ± 6.45	-1.25 ± 14.19	-43.89 ± 5.36
椎間板高：後部（%）	変化率	-6.84 ± 6.51	-7.14 ± 18.13	-46.90 ± 19.09

治験総括報告書 表 11.4.1.1.1-1～表 11.4.1.1.8-2、表 11.4.1.1.9-2、表 11.4.8.2-1～表 11.4.8.2-23 より引用
平均値 ± 標準偏差、例数（%）
a）追加解析による結果
b）併用可能薬の規定外使用、併用禁止薬の使用、併用禁止療法の実施時点以降のデータは有効性の解析から除外
c）VAS による評価
d）カテゴリカルスケールによる評価（なし、軽度、中等度、高度）
e）0.5 U 群の 1 例は投与前のデータがないため解析から除外

2.7.6.1.6　薬物動態・薬力学の結果

血漿中コンドリアーゼ濃度、血漿中コンドロイチン硫酸濃度及び血清中ケラタン硫酸濃度を測定した。血漿中コンドロイチン硫酸濃度及び血清中ケラタン硫酸濃度の投与後 12 週までの Area under the plasma（serum）concentration-time curve（AUC）を表 2.7.6.1.6-1 に示した〔2.7.2.2.1 参照〕。

血漿中コンドリアーゼ濃度は、各投与群のすべての観察時点において定量下限（[redacted]μU/mL）未満であった。

血漿中コンドロイチン硫酸濃度は、すべての投与群で経時的な変化は認められなかった。また、投与後 12 週までの AUC は、0.5 U 群で 37201（μg･hr/mL）、2.5 U 群で 35233（μg･hr/mL）、10 U 群で 31040（μg･hr/mL）であった。

血清中ケラタン硫酸濃度は、投与後 24 時間にすべての投与群で有意に増加し、0.5 U 群では投与後 6 週、2.5 U 群及び 10 U 群では投与後 12 週までに投与前値と同程度の濃度に低下した。投与後 12

週までの AUC は、0.5 U 群で 383.2（μg･hr/mL）、2.5 U 群で 678.0（μg･hr/mL）、10 U 群で 613.8（μg･hr/mL）であり、有意な用量反応関係が認められた（p = 0.0231）。

表 2.7.6.1.6-1. コンドロイチン硫酸濃度及びケラタン硫酸濃度の AUC

		N	AUC(μg･hr/mL)	p 値 [a)]
コンドロイチン硫酸	0.5 U 群	6	37201 ± 5279	p=0.0282
	2.5 U 群	6	35233 ± 4319	
	10 U 群	6	31040 ± 5798	
ケラタン硫酸	0.5 U 群	6	383.2 ± 78.5	p=0.0231
	2.5 U 群	6	678.0 ± 514.2	
	10 U 群	6	613.8 ± 322.2	

治験総括報告書 表 11.4.4-2 より引用
平均値 ± 標準偏差
a）Jonckheere-Terpstra 検定（有意水準：片側 0.025）

2.7.6.1.7　安全性の結果

2.7.6.1.7.1　有害事象

（1）　有害事象の分析

本試験で認められたすべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1.7.1-1 に示した。

有害事象は、18 例全例に認められた。発現頻度の高い有害事象は、背部痛と穿刺部位反応であった。背部痛は、全体で 12 例、0.5 U 群で 3 例、2.5 U 群で 4 例、10 U 群で 5 例に認められた。穿刺部位反応は、全体で 10 例、0.5 U 群で 2 例、2.5 U 群で 4 例、10 U 群で 4 例に認められた。重度の有害事象は認められず、中等度の有害事象が 3 例に認められた。その内訳は、発疹・そう痒症・水疱性皮膚炎・皮膚熱感（0.5 U 群）、背部痛（0.5 U 群）及び血中トリグリセリド増加（10 U 群）が各 1 例であった。その他はすべて軽度であった。発現時期は投与後 7 日以内が多く、転帰は不変と判定された脊椎 X 線異常の 1 例を除き、すべて投与後 12 週までに消失又は軽快した。

副作用は、18 例中 13 例に認められ、0.5 U 群で 3 例、2.5 U 群で 4 例、10 U 群で 6 例全例であった。発現頻度の高い副作用は背部痛で、全体で 11 例に認められ、0.5 U 群で 2 例、2.5 U 群で 4 例、10 U 群で 5 例であった。その他、発疹が 2 例（0.5 U 群と 2.5 U 群で各 1 例）、C－反応性蛋白増加、水疱性皮膚炎、そう痒症及び皮膚熱感が 1 例（0.5 U 群）、好酸球数増加が 1 例（2.5 U 群）、脊椎 X 線異常が 2 例（10 U 群）、核磁気共鳴画像異常が 1 例（10 U 群）に認められた。重症度別では、中等度の副作用が 0.5 U 群の 1 例に認められ（発疹、水疱性皮膚炎、そう痒症及び皮膚熱感の併発）、その他はすべて軽度であった。発現時期は投与後 7 日以内が多く、転帰は不変と判定された脊椎 X 線異常の 1 例を除き、すべて投与後 12 週までに消失した。

表 2.7.6.1.7.1-1. すべての有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.6.1	有害事象				副作用			
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	全体 (N=18)	0.5 U 群 (N=6)	2.5 U 群 (N=6)	10 U 群 (N=6)	全体 (N=18)
いずれかの事象	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	13 (72.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (27.8)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0
不眠症	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0
神経系障害	3 (50.0)	3 (50.0)	0	6 (33.3)	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0
感覚減退	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
感覚障害	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)	0	0	0	0
下痢	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)
そう痒症	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
水疱性皮膚炎	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
皮膚熱感	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	12 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)
背部痛	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	12 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)
全身障害および投与局所様態	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	12 (66.7)	0	0	0	0
穿刺部位反応	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	10 (55.6)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)	0	0	0	0
投与部位疼痛	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0
臨床検査	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (27.8)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
血中トリグリセリド増加	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (22.2)	0	0	0	0
脊椎Ｘ線異常	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)	0	0	0	0
白血球数増加	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)	0	0	0	0
核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
好酸球数増加	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0

治験総括報告書 表 12.2.1-1、表 12.2.1-2、表 12.2.3-4 より引用
例数（%）

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1.7.1-2 に、個別症例の詳細を表 2.7.6.1.7.1-3 に示した。

重篤な有害事象は、2 例認められ、いずれも 0.5 U 群で、治療のため入院期間の延長が必要であったことから重篤と判断された。1 例は中等度の背部痛で、投与後 7 日にくしゃみを契機に発現し、

特に処置なく投与後 9 日に消失した。本剤との因果関係は否定された。もう 1 例は中等度のそう痒症、発疹、皮膚熱感（投与後 1 日）及び水疱性皮膚炎（投与後 3 日）を発現した症例で、薬剤処置により投与後 19 日までにすべての症状が消失した。本事象については、専門医より臨床経過から判断して併用薬（セフゾン）による抗原抗体反応が強く疑われるとのコメントを得たが、積極的に本剤の因果関係を否定できる所見が認められていないことから、本剤との因果関係は「関連の可能性あり」と判断された。

表 2.7.6.1.7.1-2. 重篤な有害事象一覧

被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	0.5 U 群	3[redacted]	男性	背部痛	中等度	7 日	3 日	消失	関連なし
[redacted]	0.5 U 群	4[redacted]	男性	発疹	中等度	1 日	14 日	消失	関連の可能性あり
				皮膚熱感	中等度	1 日	12 日	消失	関連の可能性あり
				そう痒症	中等度	1 日	19 日	消失	関連の可能性あり
				水疱性皮膚炎	中等度	3 日	6 日	消失	関連の可能性あり

治験総括報告書 表 14.3.2-1 より引用
MedDRA/J Ver.6.1

(3)　重要な有害事象

有害事象による治験中止例はなかった。

本試験においては背部痛、発疹、脊椎X線異常及び核磁気共鳴画像異常を重要な有害事象とした。背部痛の副作用は、0.5 U 群に 2 例、2.5 U 群に 4 例、10 U 群に 5 例認められ、すべて軽度であった。そのうち 10 例は投与後 4 日以内に発現し、10 U 群の 1 例は投与後 28 日に発現した。9 例は発現後 14 日以内に、2 例は発現後 41 日目及び 56 日目に、無処置で消失した。発疹の副作用は、重篤な有害事象とされた 0.5 U 群の 1 例のほか、2.5 U 群の 1 例に認められ、軽度であった。本事象は、投与後 1 日に発現し、薬剤処置により発現後 41 日目に消失した。脊椎 X 線異常の副作用は 10 U 群に 2 例認められ、いずれも軽度であった。1 例は、投与後 46 日に発現し、発現後 38 日目に無処置で消失した。他の 1 例は、投与後 7 日に発現し、処置なく発現後 77 日目も不変であった。核磁気共鳴画像異常の副作用は 10 U 群に 1 例認められ、軽度であった。本事象は、投与後 42 日に発現し、発現後 42 日目に無処置で消失した。

（4） 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の個別症例の詳細を表 2.7.6.1.7.1-3 に示した。

表 2.7.6.1.7.1-3. 重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	背部痛				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	7 日	3 日	回復	関連なし
[redacted] 男・3[redacted] 歳 日本人 0.5 U 群	既往歴／合併症	なし				
	併用薬 a)	カロナール、セフゾン、アプレース				
	処置／経過	0 日	本剤投与。			
		7 日	予定していた退院の直前にくしゃみをした際、腰痛出現。入院を延長し、安静をはかった。			
		8 日	腰痛軽快。			
		9 日	症状消失し、退院。			
	治験担当医師の見解	この腰痛は投与後 7 日に発症しており、くしゃみと同時に起こった。2 日後には腰痛が消失した事実より、本剤とは関連なしと判断した。				
	治験依頼者の見解	担当医師のコメントのとおり、今回の有害事象は、原因がくしゃみをしたためとはっきりしており、特に治療を要せず翌日には軽快していることから、本剤との因果関係は「なし」と判断した。				

MedDRA/J Ver.6.1

a）有害事象発現前

表 2.7.6.1.7.1-3. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

<table>
<tr><td rowspan="3">被験者番号
被験者背景
投与群</td><td>有害事象名（PT）</td><td colspan="5">そう痒症、発疹、皮膚熱感、水疱性皮膚炎</td></tr>
<tr><td rowspan="2">有害事象の詳細</td><td>重症度</td><td>発現時期</td><td>持続期間</td><td>転帰</td><td>治験薬との因果関係</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>1 日</td><td>19 日</td><td>回復</td><td>関連の可能性あり</td></tr>
<tr><td rowspan="28">[redacted]
男・4[redacted]歳
日本人
0.5 U 群</td><td>既往歴／合併症</td><td colspan="5">既往歴：睾丸捻転　合併症：高脂血症、高尿酸血症</td></tr>
<tr><td>併用薬 a)</td><td colspan="5">カロナール、セフゾン、アプレース、ユリノーム、リピトール、デパス</td></tr>
<tr><td rowspan="16">処置／経過</td><td>0 日</td><td colspan="4">13:51　本剤投与。夕方よりセフゾン、アプレースを投与。</td></tr>
<tr><td>1 日</td><td colspan="4">夕方より全身に発疹・そう痒感出現。</td></tr>
<tr><td>2 日</td><td colspan="4">両上下肢、腹部、背部、臀部から大腿にかけて膨隆疹・熱感及びそう痒感あり。左前腕、左臀部に水疱形成あり。
セフゾン、アプレースを中止し、ポララミン内服、レスタミン軟膏塗布にて観察。</td></tr>
<tr><td>4 日</td><td colspan="4">両手掌にも発疹発現。リンパ球幼若化試験（DLST）を実施（本剤及びセフゾン）。</td></tr>
<tr><td>6 日</td><td colspan="4">左上腕の水疱軽減が見られるも、全体的にあまり変化が見られず、皮膚科を受診。リンデロン、セルテクト、ネリゾナ軟膏処方。臀部の水疱がつぶれたため、ネリゾナ軟膏にて処置。この後、臀部の状態は快方に向かう。</td></tr>
<tr><td>8 日</td><td colspan="4">水泡消失。皮膚症状は軽快。</td></tr>
<tr><td>12 日</td><td colspan="4">皮膚熱感消失。</td></tr>
<tr><td>13 日</td><td colspan="4">投与後 4 日に実施した DLST の結果、いずれも陰性。
本剤：SI=105%　セフゾン：SI=95%　（陽性：SI＞180%）</td></tr>
<tr><td>14 日</td><td colspan="4">発疹消失。そう痒感改善し、退院。</td></tr>
<tr><td>19 日</td><td colspan="4">そう痒感消失。パッチテスト及びスクラッチテストを皮膚科にて実施（本剤及び全併用薬）。</td></tr>
<tr><td>22 日</td><td colspan="4">パッチテスト及びスクラッチテストは、本剤を含む全併用薬で陰性。</td></tr>
<tr><td>26 日</td><td colspan="4">皮膚科受診。皮膚症状は改善。</td></tr>
<tr><td>28 日</td><td colspan="4">抗体検査実施（結果：陰性）。</td></tr>
<tr><td>33 日</td><td colspan="4">皮膚科にて皮内テストを実施（本剤及びセフゾン）。
15 分後　本剤、セフゾン：共に陰性
24 時間後　本剤：擬陽性、セフゾン：陰性</td></tr>
<tr><td>42 日</td><td colspan="4">皮膚科にて、皮内テスト結果（24 時間後）本剤「陽性」と再判定。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td colspan="5">皮内テストの結果のみでは、本剤と「関連あり」とは判定できず、セフゾンの可能性も残っていると考えられることから、「関連ないともいえない」と判定した。</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td colspan="5">本有害事象の経過並びに種々の検査結果をもとに、専門医（[redacted]）から以下のコメントを得た。
・　本剤及びセフゾンのパッチテスト及びスクラッチテストでは即時型の反応が観察できない。
・　無血管組織である椎間板髄核に投与された本剤が直ちに免疫系に触れるとは考えづらい。
・　臨床経過から考えて、セフゾンの抗原抗体反応が強く疑われる。
以上のことから、本剤と本有害事象の因果関係は不明である。しかしながら、種々の検査では本剤による皮内テストの結果のみが「陽性」で、ほかに積極的に本剤との因果関係を否定できる結果はないことから、因果関係を否定できない有害事象とした。</td></tr>
</table>

MedDRA/J Ver.6.1

a）有害事象発現前

2.7.6.1.7.2　臨床検査値の評価

副作用と判断された臨床検査値の異常変動は、C－反応性蛋白増加及び好酸球数増加で、いずれも軽度であった。

2.7.6.1.7.3　バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　理学的検査（体温、血圧、脈拍数）

いずれも生理学的変動の範囲内であり、臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

（2）　抗体検査

投与後に血清中抗コンドリアーゼ IgE が陽性（> [redacted] IU/mL）となる症例は、0.5 U 群では認められず、2.5 U 群で 4 例、10 U 群で 4 例認められた。なお、カットオフ値の国際基準（0.35 IU/mL）を超える血清中抗コンドリアーゼ IgE の上昇は認められなかった。投与後に血清中抗コンドリアーゼ IgG_4（> [redacted] μg/mL）が陽性となる症例はすべての投与群で認められなかった。

（3）　MRI 検査

MRI 検査の結果を表 2.7.6.1.7.3-1 に示した。

椎間板の上下椎体の信号が変化（T1 強調像で減少、T2 強調像で増加）した症例は、投与後 6 週で 10 U 群に 1 例認められたが、投与後 12 週では認められなかった。

また、椎間板の信号が変化（減少）した症例は、投与後 7 日で 2.5 U 群に 1 例、10 U 群に 1 例、投与後 6 週で 0.5 U 群に 2 例、2.5 U 群に 1 例、10 U 群に 3 例、投与後 12 週で 0.5 U 群に 2 例、2.5 U 群に 1 例、10 U 群に 2 例認められた。

臨床的に重要な異常は認められなかった。

表 2.7.6.1.7.3-1. MRI 検査（椎体信号、椎間板信号）

			投与後 7 日			投与後 6 週			投与後 12 週		
			N	増加	減少	N	増加	減少	N	増加	減少
椎体信号の変化	上椎体 T1 強調像	0.5 U 群	6	0	0	5	0	0	5	0	0
		2.5 U 群	6	0	0	6	0	0	6	0	0
		10 U 群	6	0	0	6	0	1 (16.7)	6	0	0
	上椎体 T2 強調像	0.5 U 群	6	0	0	5	0	0	5	0	0
		2.5 U 群	6	0	0	6	0	0	6	0	0
		10 U 群	6	0	0	6	1 (16.7)	0	6	0	0
	下椎体 T1 強調像	0.5 U 群	6	0	0	5	0	0	5	0	0
		2.5 U 群	6	0	0	6	0	0	6	0	0
		10 U 群	6	0	0	6	0	1 (16.7)	6	0	0
	下椎体 T2 強調像	0.5 U 群	6	0	0	5	0	0	5	0	0
		2.5 U 群	6	0	0	6	0	0	6	0	0
		10 U 群	6	0	0	6	1 (16.7)	0	6	0	0
椎間板信号の変化		0.5 U 群	6	0	0	5	0	2 (40.0)	5	0	2 (40.0)
		2.5 U 群	6	0	1 (16.7)	6	0	1 (16.7)	6	0	1 (16.7)
		10 U 群	6	0	1 (16.7)	6	0	3 (50.0)	6	0	2 (33.3)

治験総括報告書 表 12.5.2.1-1 より引用
例数（%）

（4） X 線検査

X 線検査の結果を表 2.7.6.1.7.3-2 に示した。

腰椎の異常可動性は、前屈位及び後屈位の腰椎機能撮影を用いて評価した。腰椎の異常可動性「あり」と判断された症例は、投与後 7 日で 10 U 群に 1 例、投与後 6 週で 10 U 群に 2 例、投与後 12 週で 10 U 群に 1 例認められた。これらは、前屈位の画像にて椎間の後方開大が認められた症例であり、脊椎 X 線異常の有害事象と判断された。

全脊椎の弯曲は、正側 2 方向の全脊柱撮像を用いて評価した。すべての投与群で、全脊柱の弯曲異常「あり」と判断された症例は認められなかった。

0.5 U 群及び 2.5 U 群では、臨床的に重要な異常は認められなかった。

表 2.7.6.1.7.3-2. X 線検査（腰椎の異常可動性、全脊柱の弯曲異常）

		投与前		投与後 7 日		投与後 6 週		投与後 12 週	
		N	あり	N	あり	N	あり	N	あり
腰椎の異常可動性	0.5 U 群	6	0	6	0	5	0	5	0
	2.5 U 群	6	0	6	0	6	0	6	0
	10 U 群	6	0	6	1 (16.7)	6	2 (33.3)	6	1 (16.7)
全脊柱の弯曲	0.5 U 群	6	0	—		—		5	0
	2.5 U 群	6	0	—		—		6	0
	10 U 群	6	0	—		—		6	0

治験総括報告書 表 12.5.2.1-2 より引用
例数（%）、—：該当せず

2.7.6.1.8 結論

腰椎椎間板ヘルニア患者に対する本剤の椎間板内単回投与において、0.5 U 及び 2.5 U は忍容性に問題がないと考えられた。10 U 群では椎間板高（前部・後部）の明らかな減少が認められたこと、6 例中 2 例に脊椎 X 線異常（椎間の後方開大）の副作用が認められたことから、忍容性に問題があると考えられた。

2.5 U 群及び 10 U 群で下肢痛の低下などが認められたことより、本剤の腰椎椎間板ヘルニアに対する有効性が示唆された。

本剤の有効性評価項目としては、下肢痛評価、被験者全般評価、SLR テスト及び JOA スコアが適切であることが示唆された。特に、下肢痛は、腰椎椎間板ヘルニアの主訴であることから、その評価は必須かつ重要と考えられた。腰痛も腰椎椎間板ヘルニアの主要症状の一つであるが、本剤投与症例の半数以上に背部痛や穿刺部位反応が有害事象として認められており、これらは腰痛評価に影響しうる。そのため、本剤の有効性評価においては、下肢痛評価が最も適切な評価項目と考えられた。

本剤投与後、血漿中にコンドリアーゼは検出されなかった。血清中ケラタン硫酸は、投与後 12 週までの AUC に有意な用量反応関係が認められた。コンドリアーゼの髄核融解作用により髄核組織中のケラタン硫酸が遊離し、血中へ移行した結果と考えられた。

2.7.6.2　第 II/III 相試験（6603/1021）

2.7.6.2.1　試験方法の概略

〔5.3.5.1-1 参照〕

治験の標題： SI-6603 の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検法による推奨用量設定試験（第 II/III 相試験）
治験責任医師名： [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ほか、計 43 名
治験実施施設： [redacted] [redacted] ほか、計 38 施設
公表文献：無
治験期間：2 年 6 箇月 （最初の症例が登録された日）2008 年 2 月 26 日 （最終症例の最終観察終了日）2010 年 8 月 5 日
開発のフェーズ：第 II/III 相試験
目的： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し本剤 1.25 U、2.5 U、5 U 又はプラセボを椎間板髄核内に単回投与し、投与後 13 週における実薬群のプラセボ群に対する優越性を検証する。椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については、投与後 13 週以降も 52 週まで継続して調査し、本剤の推奨用量を決定する。
治験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、群間比較
治験方法： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し、本剤 1.25 U、2.5 U、5 U 又はプラセボを椎間板内に単回投与した。投与後 2 日までは入院期間とし、その後は外来で経過観察を行った。 投与後 13 週における実薬群のプラセボ群に対する優越性を評価した。椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については、投与後 13 週以降も 52 週まで継続して調査した。
目標被験者数：184 例（各投与群 46 例） 【被験者数設定の根拠】 第 I/II 相試験（SKK6603J01）において、2.5 U 群の投与後 12 週で最悪時下肢痛が 45.7 mm 低下した。一方、Revel らは、術後 3 箇月で坐骨神経痛が 34.6 mm 低下したことを報告している。また、Millisdotter らは、術後 4 箇月で下肢痛が 46 mm 低下したことを報告している。そこで、本剤投与後に低下する下肢痛を手術と同程度の 40 mm と想定し、その 1/2 を超える 21 mm を臨床的に意味のあるプラセボ群との差と設定した。 第 I/II 相試験（SKK6603J01）でベースラインの最悪時下肢痛が 50 mm 以上であった 8 例について、投与後 12 週の下肢痛のベースラインからの変化量の標準偏差は 25 mm であった。一方、Millisdotter らは、下肢痛の標準偏差が術前は 26 mm、術後 4 箇月は 20 mm であったことを報告している。そこで、本剤投与後 13 週の標準偏差を 25 mm と想定した。 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ついて、少なくとも 2.5 U 群ではプラ

セボ群との差が 21 mm 以上、標準偏差が 25 mm であると考え、プラセボ群との差が 21 mm 以上である投与群を全体の有意水準 5%、検出力 90%で見出すために、プラセボ群と各投与群との比較を Dunnett 型の多重比較で検定するのに必要な症例数は各投与群 39 例、合計 156 例となり、約 15%の脱落例を考慮し、目標症例数を 184 例とした。

選択基準：

以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。

1. MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、障害されている神経根の位置と臨床症状が一致した、膨隆型又は後縦靭帯下脱出型（後縦靭帯を穿破していない）の腰椎椎間板ヘルニア患者
   L6 が認められる場合は、L5 神経根又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する患者
2. SLR テストが陽性（70° 以下）の患者
3. 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する患者
4. スクリーニング開始時において 6 週間以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）など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）の併用においても改善が見られない患者
5. 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 日間で就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）について、その 3 点以上が下記の 1）と 2）を満たし、更に 3）と 4）を満たしている患者
   1）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い
   2）原疾患の治療を目的とした NSAIDs などの併用薬の用法・用量の変更がない
   3）1）と 2）を満たす VAS の平均値が 50 mm 以上である
   4）1）と 2）を満たす VAS の変動幅（最大値と最小値の差）が 25 mm 以内である
6. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 70 歳以下の患者で、性別は問わない
7. 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者

除外基準：

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の対象から除外した。

1. 本剤に対するプリックテストで陽性と判定された患者
2. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者
3. MRI で後縦靭帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型の患者
4. 過去に本剤の投与を受けたことのある患者
5. アセトアミノフェンに対しアレルギー既往のある患者
6. 妊娠中、授乳中又は妊娠検査によって妊娠している可能性のある患者
7. スクリーニング開始前 3 週間以内に神経ブロック療法（局所麻酔剤、ステロイド剤、オピオイド鎮痛剤）を受けた患者
8. 腰椎手術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術などを受けたことのある患者
9. 本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する患者
   ・　屈曲位における X 線画像において対象とする椎体間の角度が 5° 以上の患者

- 重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）
- 変形性脊椎症、脊椎すべり症（3 mm 以上の椎体のすべりを認める患者）、脊柱管狭窄症、脊髄腫瘍、強直性脊椎炎、椎間板炎などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患
- 骨粗鬆症、関節リウマチ
- 悪性腫瘍（スクリーニング前の 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合を除く）
- 脳血管障害、肺梗塞、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞及び心不全などの重篤な疾患
- 咳の反復や発作性の呼吸困難の既往が認められる喘息などの呼吸器疾患
- 薬物依存症、アルコール依存症

10. 出血傾向を有する患者
    活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）：測定機関の基準値上限を超えた場合、血小板：測定機関の基準値下限未満
11. 肝腎機能について、以下の基準を示す患者
    アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上、総ビリルビン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上、血清クレアチニン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上、HCV 抗体及び HBV 抗体：陽性
12. ボディマス指数（BMI）が 35.0 以上の患者
13. 労働者災害補償保険法又は自動車損害保障法などに基づく補償を受けている患者
14. スクリーニング開始前 6 箇月以内に他の治験に参加した患者
15. その他、治験責任医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者

治験薬、用量及び投与方法：

投与群	治験薬	用量	ロット番号	製造番号
1.25 U 群	コンドリアーゼ注用 5 U	コンドリアーゼ 1.25 U/mL	DC1R04C	6103AD01
2.5 U 群	コンドリアーゼ注用 10 U	コンドリアーゼ 2.5 U/mL	DC1R02A	6103AD01
5 U 群	コンドリアーゼ注用 20 U	コンドリアーゼ 5 U/mL	DC1R01A	6103AD01
プラセボ群	コンドリアーゼ注用 0 U	コンドリアーゼ 0 U/mL	DC0Q01B	6103AD01
プリックテスト	コンドリアーゼ注用 5 U	コンドリアーゼ 5 U/mL	DC1R04B	6103AH01
			DC1R04F	63-JPN-1B
			DC1R04G	63-JPN-2

コンドリアーゼ溶解液 4.0 mL を SI-6603 注用（5 U、10 U、20 U 又はプラセボ）バイアルに加え、注意深く溶解し、コンドリアーゼ 1.25 U/mL、2.5 U/mL、5 U/mL 又はプラセボを調製した。調製された治験薬 1.0 mL を椎間板髄核内に単回投与した。

【用量の設定根拠】

第 I/II 相試験（SKK6603J01）において、脊椎の安定性の観点から 10 U 以上の用量は忍容性に問題があると判断された。有効性については、2.5 U 投与及び 10 U 投与で下肢痛改善（VAS の低下）例が認められ、投与後 1 日に既に VAS 低下が見られた症例も両投与群で認められた。

以上の結果より、推奨用量は 10 U 未満と考えられ、第 I/II 相試験（SKK6603J01）で有効性が示唆された 2.5 U を中心に 3 用量（1.25 U、2.5 U、5 U）を設定した。
また、腰椎椎間板ヘルニアは、無処置でも改善傾向を示すことがあることが知られており、本剤投与による改善と自然治癒を区別することは難しい。本剤の有効性をより適切に評価するため、プラセボ群を設定した。

併用薬：
原疾患又は合併症治療のためにスクリーニング開始前より使用していた鎮痛薬は併用可能としたが、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、用法・用量の変更は行わないこととした。ただし、症状の改善による減量又は終了は可とし、その後の増量や再開は行わないこととした。
本治験では、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、下記の薬剤の新たな使用は禁止した。
· 鎮痛薬
· 副腎皮質ステロイド薬（外用薬、点眼薬、吸入薬を除く）
· 筋弛緩薬
· 疼痛緩和を目的とした抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬、NMDA 受容体拮抗薬、漢方製剤などやむを得ず新たな鎮痛薬を使用する必要が生じた場合は、アセトアミノフェンのみ使用可とした。ただし、ベースライン、投与後 3 週、4 週、5 週、6 週及び 13 週の疼痛評価期間（各 7 日間）においては、少なくとも 3 日間は疼痛評価前 24 時間以内の服用（新たな使用）は禁止した。
有害事象若しくは合併症の治療を目的とした解熱・鎮痛・消炎薬（解熱・鎮痛・消炎作用を有する成分を含有した薬剤も含む）などの使用は、患者の利益性のために頓用は可としたが、ベースライン及び投与後 13 週の疼痛評価期間（各 7 日間）の使用は禁止した。投与後 3 週、4 週、5 週及び 6 週の疼痛評価期間（各 7 日間）においては、少なくとも 3 日間[a]）は疼痛評価前 24 時間以内の使用は禁止した。また、治験薬の有効性及び安全性評価に影響を与える可能性があるため連用や持続性製剤の使用は禁止した。

併用療法：
腰椎椎間板ヘルニア治療のためスクリーニング開始前より行われていた療法は併用可能としたが、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、実施頻度及びその方法は変更しないこととした。ただし、症状の改善により回数を少なくすることや終了することは可とし、その後の回数増加や再開は行わないこととした。
本治験では、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、神経ブロック療法及び腰痛／下肢痛の治療を目的とした手術療法を禁止した。また、腰痛／下肢痛の治療を目的とした併用療法（牽引療法、温熱療法、装具療法、鍼灸療法、整体など）の新たな実施を禁止した。治験期間中に新たに神経ブロック療法又は手術療法が必要となった被験者は治験を中止することとした。

[a] この3日間はアセトアミノフェンの新たな使用も禁止

評価項目、評価スケジュール：

1. 主要評価項目

投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）[a]のベースライン時の値からの変化量

2. 副次評価項目

- 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）[b]
- 過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）[b]
- Oswestry Disability Index（ODI）
- SF-36
- 神経学的検査

  SLR テスト、知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱
- 椎間板及びヘルニアの体積
- 椎間板高
- ヘルニアの形態変化

3. 薬物動態学／薬力学評価項目

- 血漿中コンドリアーゼ濃度
- 血清中ケラタン硫酸濃度

4. 安全性評価項目

- 有害事象

  調査期間は投与後から投与後 13 週の観察終了日まで。ただし、下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については投与後 52 週の観察終了日まで調査する。
- 臨床検査

  血液学的検査、生化学的検査
- 抗体検査

  血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG
- バイタルサイン
- 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性

  椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化、椎間板の変性

[a] ベースライン及び投与後13週は連続する7日間の測定値の平均値

[b] ベースライン、投与後1週、2週、3週、4週、5週、6週及び13週は連続する7日間の測定値の平均値

5. 治験スケジュール

スクリーニング：投与前 2 週以内、観察期間：投与後 52 週まで

調査項目	-2 週以内	0 日		1 日	2 日	1 週	2 週	4 週	6 週	12 週	13 週	d) 中止時
	外来	入院				外来						
	スクリーニング	症例 c) 登録	投与前	投与後	観察期間							
許容範囲（日）					0	0	±1	±3	±6	±6	±3	-3～+6	14
説明文書による同意取得	◎												
被験者特性	◎												
肝炎ウイルス検査・妊娠検査・APTT	◎												
プリックテスト		◎											
治験薬の投与			▲										
被験者疼痛評価（VAS）の説明	◎										◎		
被験者による疼痛評価（VAS） a)	◎				◎							◎	◎
Oswestry Disability Index			◎				◎	◎	◎	◎		◎	◎
SF-36			◎					◎		◎		◎	◎
神経学的検査	◎				◎	◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
画像検査（X 線・MRI）	◎									◎		◎	◎
血漿中コンドリアーゼ濃度			◎	●		◎	◎			◎		◎	◎
血清中ケラタン硫酸濃度			◎	●	◎	◎	◎	◎		◎		◎	◎
有害事象				◎									◎
臨床検査	◎					◎	◎			◎		◎	◎
抗体検査			◎				◎			◎		◎	◎
バイタルサイン			◎	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
併用薬／併用療法 b)	◎												◎

調査項目	26 週	39 週	52 週	中止時 g)
	外来			
	観察期間			
許容範囲（日）	±14	±14	±14	14
被験者による疼痛評価（VAS）	◎	◎	◎	◎
神経学的検査	◎	◎	◎	
画像検査（X 線・MRI）	◎	◎	◎	
有害事象 e)	◎			
併用薬 f)／併用療法	◎			

▲：治験薬投与　　◎：必須調査項目　　●：必須調査項目（投与後 6 時間 ± 1 時間）

a) 治験実施計画書　別紙 5「SI-6603 痛み評価シート」を用いて被験者が評価した下肢痛・腰痛の VAS を評価する。
スクリーニング期間（ベースライン）は、登録日の前日までの連続する 7 日間の VAS を評価する。
投与後 1 日～6 週は、投与後 1～42 日（42 日間）の VAS を評価する。
投与後 13 週は、投与後 13 週の観察日の前日までの連続する 7 日間の VAS を評価する。

b) アセトアミノフェンについては使用量と服薬日・服薬時刻を調査する。

c) 症例登録日は、治験薬投与の前日又は当日とする。

d) 投与後 13 週以前に中止する場合は、投与後 13 週時点の調査・観察・検査項目を可能な限り実施する。

e) 下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する事象を調査する

f) 解熱・鎮痛・消炎薬（解熱・鎮痛・消炎作用を有する成分を含有した薬剤も含む）及び疼痛緩和を目的とした薬剤のみを調査する。

g) 投与後 13 週以降に中止する場合は最終観察日（投与後 52 週）の調査・観察・検査項目の検査を可能な限り実施する。

解析対象集団：

1. FAS

いずれかの群に無作為割付され、ヘルニア病変部位に治験薬を投与され、投与後の評価を 1 回以上行った被験者。ただし、下記の逸脱は FAS から除く。

- GCP の重大な逸脱（同意取得に関する逸脱など）
- 対象疾患を有しない被験者

2. PPS

FAS のうち、治験実施計画書の重大な逸脱がない被験者。なお、下記の被験者は治験実施計画書の重大な逸脱として PPS から除く。

- 選択基準違反の被験者
- 除外基準違反の被験者
- 中止基準違反の被験者
- 治験薬が正しく投与されなかった被験者
- 投与後 13 週の採用された VAS が 7 時点のうち 2 時点以下であった被験者
- 治験実施計画書で規定した投与後 13 週の許容範囲内に来院しなかった被験者

3. SAFETY

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。

4. 薬物動態に関する解析対象集団（PK）

実薬群に無作為割付され、治験薬を投与された被験者のうち、血漿中コンドリアーゼ濃度を 1 時点以上測定した被験者。

5. 薬力学に関する解析対象集団（PD）

いずれかの群に無作為割付され、治験薬を投与された被験者のうち、血清中ケラタン硫酸濃度を 1 時点以上測定した被験者。

統計手法：

1. 有効性評価の解析

FAS を主たる解析対象集団とした。

- 主要評価項目の解析

  投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）の変化量に関して、ベースライン値及び有意水準 5%で有意であった喫煙歴を共変量として共分散分析を行い、多重性の調整として Dunnett 型の多重比較を行った。なお、欠測値は last observation carried forward（LOCF）により補完した。

- 副次評価項目の解析

  投与後 13 週における各評価項目に対してプラセボ群との比較を行った。計量値の評価項目に対しては、ベースライン値及び有意水準 5%で有意であった因子を共変量として共分散分析を行い、多重性の調整として Dunnett 型の多重比較を行った。計数値の評価項目に対しては、Steel 型の多重比較を行った。

  過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）に関して、各時点における主要評価項目と同様の解析、ベースラインから 20 mm 以上、30 mm 以上、40 mm 以上低下した症例を奏功例とした奏効率の算出を実施した。

- サブグループ解析

  投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）の変化量に関して、サブグループ解析を実施した。

2.　安全性に関する解析
投与後 13 週までのすべての有害事象及び投与後 52 週までの下肢痛、腰痛、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象について、発現率を算出した。また、Cochran-Armitage 検定を行い、用量反応関係を検討した。有害事象名は MedDRA/J Ver.13.1 をもとに読み替えた。臨床検査、抗体検査、バイタルサインについて、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。椎間板及び椎間板周辺組織の安定性について、画像変化の有無の頻度を算出し、画像変化の有無と下肢痛及び腰痛との関係を検討した。

3.　薬物動態／薬力学に関する解析
血漿中コンドリアーゼ、血清中ケラタン硫酸の濃度について、投与群別に投与前値からの変動を検討した。また、薬物動態パラメータを算出し、C_{max} 及び AUC_{last} に対してパワーモデル解析及び分散分析を行い、用量反応関係を検討した。

2.7.6.2.2　症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

本治験では 195 例が登録され、無作為に 4 群に割り付けられた（プラセボ群 47 例、1.25 U 群 49 例、2.5 U 群 50 例、5 U 群 49 例）。このうち、2.5 U 群の 1 例を除く 194 例に治験薬が投与され、投与後 13 週完了例は 176 例、投与後 52 週完了例は 147 例であった。治験を中止した症例は、投与後 13 週未満及び投与後 13 週以降のいずれもプラセボ群で最も多く、中止理由は「同意撤回」が最も多かった。

SAFETY は、194 例（プラセボ群 47 例、1.25 U 群 49 例、2.5 U 群 49 例、5 U 群 49 例）であった。SAFETY から除外された 1 例は、治験薬投与時の穿刺による有害事象（MedDRA/J 基本語（PT）：失神寸前の状態、医師記載用語：迷走神経反射（疼痛に伴う））が発現したため、治験薬を投与せずに治験を中止した（表 2.7.6.2.7.1-7）。また、FAS は、193 例（プラセボ群 47 例、1.25 U 群 48 例、2.5 U 群 49 例、5 U 群 49 例）であった。治験薬の未投与例 1 例及びヘルニア病変部位に治験薬が投与されなかった 1 例が FAS から除外された。

表 2.7.6.2.2-1. 症例の内訳

	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=50)	5 U 群 (N=49)	全体 (N=195)
治験薬が投与されなかった症例	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.5)
治験薬投与例	47 (100)	49 (100)	49 (98.0)	49 (100)	194 (99.5)
中止例（投与後 13 週以内）	6 (12.8)	5 (10.2)	2 (4.0)	5 (10.2)	18 (9.2)
理由： 有害事象	0	0	0	0	0
同意撤回	3 (6.4)	3 (6.1)	2 (4.0)	2 (4.1)	10 (5.1)
原疾患の悪化	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.5)
来院せず	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.5)
その他	2 (4.3)	1 (2.0)	0	2 (4.1)	5 (2.6)
投与後 13 週完了例	41 (87.2)	44 (89.8)	47 (94.0)	44 (89.8)	176 (90.3)
中止例（投与後 13 週以降）	9 (19.1)	5 (10.2)	8 (16.0)	7 (14.3)	29 (14.9)
理由： 有害事象	0	0	0	0	0
同意撤回	4 (8.5)	5 (10.2)	6 (12.0)	6 (12.2)	21 (10.8)
原疾患の悪化	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.5)
来院せず	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.5)
その他	3 (6.4)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	6 (3.1)
投与後 52 週完了例	32 (68.1)	39 (79.6)	39 (78.0)	37 (75.5)	147 (75.4)
最大の解析対象集団（FAS）	47 (100)	48 (98.0)	49 (98.0)	49 (100)	193 (99.0)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	41 (87.2)	44 (89.8)	46 (92.0)	42 (85.7)	173 (88.7)
安全性に関する解析対象集団（SAFETY）	47 (100)	49 (100)	49 (98.0)	49 (100)	194 (99.5)
薬物動態に関する解析対象集団（PK）	0	49 (100)	49 (98.0)	49 (100)	147 (75.4)
薬力学に関する解析対象集団（PD）	47 (100)	49 (100)	49 (98.0)	49 (100)	194 (99.5)

治験総括報告書 図 10.1-1、表 11.1-1 より引用
例数（%）

2.7.6.2.3　人口統計学及び疾患関連の特性

FAS の 193 例の人口統計学及び疾患関連の特性を表 2.7.6.2.3-1 に、基準値の特性を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

年齢の平均は 37.6 歳、男女の割合は男性 69.9%、女性 30.1%、BMI の平均は 23.60 kg/m^2、喫煙歴の「喫煙せず」は 43.5%、職業の「重労働」は 62.2%であった。また、ヘルニア高位は L4/L5 が 53.4%、L5/S1 が 44.0%、L5/L6 が 2.6%、下肢痛持続期間の平均は 277.0 日、腰痛は「あり」が 85.0%であった。

基準値の特性に関しては、ベースラインの過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）（以下、最悪時下肢痛）及び過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）（以下、最悪時腰痛）が 2.5 U 群で低く、プラセボ群で高かった。

表 2.7.6.2.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：FAS

		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)
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
	中央値	33.0	40.0	36.0	33.0	36.0
	最小値～最大値	20～59	27～66	20～68	20～66	20～68
	20 歳～29 歳	16 (34.0)	3 (6.3)	11 (22.4)	13 (26.5)	43 (22.3)
	30 歳～49 歳	25 (53.2)	32 (66.7)	31 (63.3)	29 (59.2)	117 (60.6)
	50 歳以上	6 (12.8)	13 (27.1)	7 (14.3)	7 (14.3)	33 (17.1)
性別	男性	31 (66.0)	37 (77.1)	33 (67.3)	34 (69.4)	135 (69.9)
	女性	16 (34.0)	11 (22.9)	16 (32.7)	15 (30.6)	58 (30.1)
人種	アジア人	47 (100)	48 (100)	49 (100)	49 (100)	193 (100)
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
	中央値	23.80	22.76	22.56	22.99	23.07
	最小値～最大値	18.4～31.2	17.6～34.5	16.9～32.4	15.2～32.2	15.2～34.5
	18.5 未満	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (6.1)	3 (6.1)	9 (4.7)
	18.5～25.0 未満	28 (59.6)	30 (62.5)	33 (67.3)	31 (63.3)	122 (63.2)
	25.0 以上	17 (36.2)	17 (35.4)	13 (26.5)	15 (30.6)	62 (32.1)
ヘルニア高位	L4/L5	27 (57.4)	26 (54.2)	23 (46.9)	27 (55.1)	103 (53.4)
	L5/S1	19 (40.4)	22 (45.8)	24 (49.0)	20 (40.8)	85 (44.0)
	L5/L6	1 (2.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	5 (2.6)
職業	重労働	25 (53.2)	26 (54.2)	32 (65.3)	37 (75.5)	120 (62.2)
	軽労働	22 (46.8)	22 (45.8)	17 (34.7)	12 (24.5)	73 (37.8)
喫煙歴	喫煙せず	27 (57.4)	15 (31.3)	19 (38.8)	23 (46.9)	84 (43.5)
	過去に喫煙していた	3 (6.4)	12 (25.0)	4 (8.2)	7 (14.3)	26 (13.5)
	現在喫煙している	17 (36.2)	21 (43.8)	26 (53.1)	19 (38.8)	83 (43.0)
下肢痛持続期間（日）	平均値±標準偏差	301.3 ± 551.7	214.9 ± 223.8	253.1 ± 298.9	338.6 ± 1080.4	277.0 ± 633.7
	中央値	144.0	141.0	147.0	109.0	138.0
	最小値～最大値	43～3654	49～1218	43～1535	43～7470	43～7470
	90 日未満	14 (29.8)	14 (29.2)	14 (28.6)	17 (34.7)	59 (30.6)
	90 日～365 日未満	25 (53.2)	25 (52.1)	24 (49.0)	27 (55.1)	101 (52.3)
	365 日以上	8 (17.0)	9 (18.8)	11 (22.4)	5 (10.2)	33 (17.1)
合併症の有無	あり	28 (59.6)	28 (58.3)	27 (55.1)	31 (63.3)	114 (59.1)
	なし	19 (40.4)	20 (41.7)	22 (44.9)	18 (36.7)	79 (40.9)
既往歴の有無	あり	9 (19.1)	13 (27.1)	9 (18.4)	13 (26.5)	44 (22.8)
	なし	38 (80.9)	35 (72.9)	40 (81.6)	36 (73.5)	149 (77.2)
腰痛の有無	あり	42 (89.4)	41 (85.4)	39 (79.6)	42 (85.7)	164 (85.0)
	なし	5 (10.6)	7 (14.6)	10 (20.4)	7 (14.3)	29 (15.0)

治験総括報告書 表 11.2-1 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.3-2. 基準値の特性：FAS

		プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=48)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)
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
最悪時腰痛（mm）	平均値±標準偏差	60.7 ± 26.7	53.1 ± 27.5	44.9 ± 27.8	58.4 ± 23.1
ODI	平均値±標準偏差	39.0 ± 14.3	41.5 ± 15.5	36.4 ± 13.0	40.4 ± 16.7
	0～20 以下	4 (8.5)	3 (6.3)	4 (8.2)	3 (6.1)
	20 超～40 以下	21 (44.7)	21 (43.8)	30 (61.2)	28 (57.1)
	40 超～100	22 (46.8)	24 (50.0)	15 (30.6)	18 (36.7)
SF-36 身体的健康度（PCS）	平均値±標準偏差	24.5 ± 12.3	18.3 ± 16.5	22.1 ± 14.1	21.2 ± 16.9
SF-36 精神的健康度（MCS）	平均値±標準偏差	44.8 ± 9.8	47.1 ± 8.7	47.8 ± 8.5	48.6 ± 8.3
神経学的検査	SLR テスト陽性	47 (100)	48 (100)	49 (100)	49 (100)
	知覚鈍麻あり	28 (59.6)	30 (62.5)	27 (55.1)	31 (63.3)
	筋力低下あり	12 (25.5)	12 (25.0)	12 (24.5)	13 (26.5)
	深部腱反射減弱あり	7 (14.9)	12 (25.0)	9 (18.4)	16 (32.7)
ヘルニアの体積（mm^3）	平均値±標準偏差	1392.4 ± 514.2	1477.6 ± 520.3	1216.8 ± 420.5	1441.8 ± 521.5
椎間板の体積（mm^3）	平均値±標準偏差	13298.8 ± 3699.6	14638.9 ± 3733.6	12867.2 ± 4033.0	14523.6 ± 4021.7
椎間板高	平均値±標準偏差	0.259 ± 0.042	0.259 ± 0.061	0.262 ± 0.050	0.260 ± 0.056

治験総括報告書 表 11.2-1、表 14.2.2.4.1-1、表 14.2.2.4.2-1、表 14.2.2.5-1、表 14.2.2.7.1-1、表 14.2.2.7.2-1、表 14.2.2.8-1 より引用
例数（%）

2.7.6.2.4　治験薬の曝露

FAS の 193 例（プラセボ群 47 例、1.25 U 群 48 例、2.5 U 群 49 例、5 U 群 49 例）に治験薬 1.0 mL が椎間板内へ単回投与された。FAS から除外された 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投与された被験者で、治験担当医師が誤投与に気付いた時点で投与は中止されたが、0.5 mL（0.625 U）が投与された。

2.7.6.2.5　有効性の結果

2.7.6.2.5.1　主要評価項目

投与後 13 週における最悪時下肢痛を表 2.7.6.2.5.1-1 に示した。

最悪時下肢痛の投与後 13 週におけるベースラインからの変化量の調整済平均値は、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、プラセボ群と比較して 1.25 U 群及び 5 U 群で有意な改善が認められた（1.25 U 群 $p = 0.0261$、5 U 群 $p = 0.0132$）。

表 2.7.6.2.5.1-1. 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 e)	[95%信頼区間] e)	p 値
プラセボ群	47	73.2 ± 12.0	41.9 ± 30.9	-31.7 ± 4.3			
1.25 U 群	48	70.7 ± 14.4	23.3 ± 26.6	-46.7 ± 3.9	-14.9	[-28.4, -1.4]	p=0.0261
2.5 U 群	49	67.4 ± 12.3	26.8 ± 29.5	-41.1 ± 4.2	-9.3	[-22.7, 4.0]	p=0.2337
5 U 群	49	70.5 ± 12.4	23.4 ± 27.0	-47.6 ± 4.0	-15.9	[-29.0, -2.7]	p=0.0132

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）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）
c）平均値 ± 標準偏差（mm）
d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）
e）mm

2.7.6.2.5.2　副次評価項目

（1） 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）

最悪時下肢痛の変化量の経時的推移を図 2.7.6.2.5.2-1 に、投与後 52 週における最悪時下肢痛を表 2.7.6.2.5.2-1 に、最悪時下肢痛の奏効率を表 2.7.6.2.5.2-2 に示した。

最悪時下肢痛の経時的推移に関して、投与後 1 週から最悪時下肢痛の低下が認められ、投与後 52 週まで持続した。ベースラインからの変化量は、すべての観察時点においてプラセボ群と比較して実薬群で大きく、1.25 U 群と 5 U 群では投与後 1 週より、2.5 U 群では投与後 39 週より、プラセボ群との間に有意差が認められた〔2.7.3.3.2.1（3）、2.7.3.5.1 参照〕。投与後 52 週のベースラインからの変化量は、プラセボ群−46.1 mm、1.25 U 群−60.7 mm、2.5 U 群−59.3 mm、5 U 群−62.6 mm であった（1.25 U 群 p = 0.0146、2.5 U 群 p = 0.0342、5 U 群 p = 0.0051）。

最悪時下肢痛の奏効率は、すべての観察時点においてプラセボ群と比較して実薬群で高かった。最悪時下肢痛がベースラインより 20 mm 以上低下した症例の割合は、投与後 13 週ではプラセボ群 61.0%、1.25 U 群 86.4%、2.5 U 群 78.7%、5 U 群 84.1%であり、投与後 52 週ではプラセボ群 75.0%、1.25 U 群 94.9%、2.5 U 群 94.7%、5 U 群 97.3%であった。

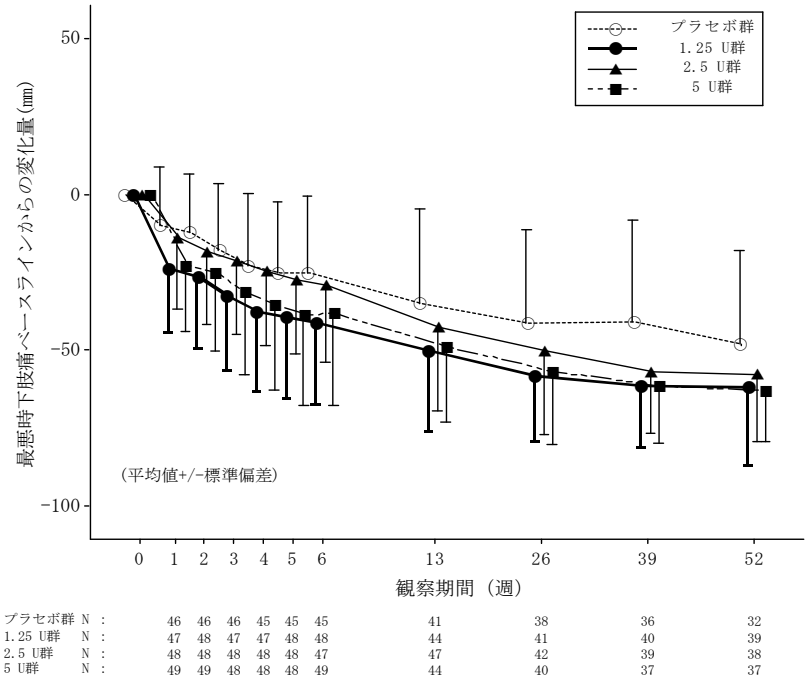


図 2.7.6.2.5.2-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移

治験総括報告書 表 14.2.2.1-1 より作図

表 2.7.6.2.5.2-1. 投与後 52 週における最悪時下肢痛

	ベースライン		投与後 52 週			プラセボ群との比較 [a]		
	N	実測値 [b]	N	実測値 [b]	変化量 [c]	差 [d]	[95%信頼区間] [d]	p 値
プラセボ群	32	72.5 ± 10.9	32	24.7 ± 30.9	-46.1 ± 4.0			
1.25 U 群	39	70.9 ± 14.7	39	8.9 ± 20.1	-60.7 ± 3.5	-14.6	[-26.9, -2.4]	p=0.0146
2.5 U 群	38	67.0 ± 11.7	38	9.3 ± 18.1	-59.3 ± 3.7	-13.2	[-25.6, -0.8]	p=0.0342
5 U 群	37	70.0 ± 12.0	37	7.1 ± 15.2	-62.6 ± 3.6	-16.5	[-28.8, -4.2]	p=0.0051

治験総括報告書 表 14.2.2.1-10 より引用

a）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）

b）平均値 ± 標準偏差（mm）

c）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）

d）mm

表 2.7.6.2.5.2-2. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率

		投与後 13 週			投与後 52 週		
		N	奏効例数	奏効率	N	奏効例数	奏効率
20 mm 以上低下	プラセボ群	41	25	61.0%	32	24	75.0%
	1.25 U 群	44	38	86.4%	39	37	94.9%
	2.5 U 群	47	37	78.7%	38	36	94.7%
	5 U 群	44	37	84.1%	37	36	97.3%
30 mm 以上低下	プラセボ群	41	23	56.1%	32	23	71.9%
	1.25 U 群	44	35	79.5%	39	37	94.9%
	2.5 U 群	47	35	74.5%	38	36	94.7%
	5 U 群	44	35	79.5%	37	36	97.3%
40 mm 以上低下	プラセボ群	41	21	51.2%	32	23	71.9%
	1.25 U 群	44	32	72.7%	39	35	89.7%
	2.5 U 群	47	28	59.6%	38	33	86.8%
	5 U 群	44	30	68.2%	37	35	94.6%

治験総括報告書 表 14.2.2.1-11 より引用

（2） 過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）

投与後 13 週における最悪時腰痛を表 2.7.6.2.5.2-3 に示した。

最悪時腰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実薬群で大きかった。最悪時腰痛の変化量は、プラセボ群－21.1 mm、1.25 U 群－31.4 mm、2.5 U 群－25.8 mm、5 U 群－30.6 mm であった。

表 2.7.6.2.5.2-3. 投与後 13 週における最悪時腰痛

	N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]		
		実測値 [b)]	実測値 [b)]	変化量 [c,d)]	プラセボ群との比較 [d)]
プラセボ群	47	60.7 ± 26.7	35.7 ± 29.2	-21.1 ± 3.6	
1.25 U 群	48	53.1 ± 27.5	22.3 ± 26.0	-31.4 ± 3.5	p=0.1063
2.5 U 群	49	44.9 ± 27.8	24.6 ± 24.5	-25.8 ± 3.5	p=0.6815
5 U 群	49	58.4 ± 23.1	25.4 ± 26.7	-30.6 ± 3.5	p=0.1484

治験総括報告書 表 11.4.1.2.2-1 より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）平均値 ± 標準偏差（mm）
c）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）
d）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）

（3） ODI 及び SF-36

投与後 13 週における ODI 及び SF-36 を表 2.7.6.2.5.2-4 に示した。

投与後 13 週における ODI、SF-36 の身体的健康度（PCS）は各投与群いずれもベースラインからの改善が認められた。ODI の投与後 13 週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群－16.2、1.25 U 群－20.6、2.5 U 群－19.8、5 U 群－22.0 であり、プラセボ群と比較して実薬群で大きかった。また、PCS の投与後 13 週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 14.0、1.25 U 群 20.8、2.5 U 群 18.2、5 U 群 19.1 であり、プラセボ群と比較して実薬群で大きかった。

投与後 13 週における SF-36 の精神的健康度（MCS）のベースラインからの変化量は、プラセボ群 3.0、1.25 U 群 2.2、2.5 U 群 5.1、5 U 群 4.2 であった。

表 2.7.6.2.5.2-4. 投与後 13 週における ODI 及び SF-36

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a]		
			実測値 [b]	実測値 [b]	変化量 [c]	プラセボ群との比較 [d]
ODI	プラセボ群	47	39.0 ± 14.3	24.1 ± 16.2	-16.2 ± 2.1	
	1.25 U 群	48	41.5 ± 15.5	18.3 ± 14.0	-20.6 ± 2.2	p=0.3104
	2.5 U 群	49	36.4 ± 13.0	19.4 ± 14.3	-19.8 ± 2.1	p=0.4567
	5 U 群	49	40.4 ± 16.7	18.2 ± 13.0	-22.0 ± 2.1	p=0.1131
SF-36 身体的健康度（PCS）	プラセボ群	47	24.5 ± 12.3	36.1 ± 15.9	14.0 ± 2.0	
	1.25 U 群	48	18.3 ± 16.5	41.6 ± 14.6	20.8 ± 2.0	p=0.0509
	2.5 U 群	49	22.1 ± 14.1	39.8 ± 12.3	18.2 ± 2.0	p=0.3111
	5 U 群	49	21.2 ± 16.9	40.6 ± 14.1	19.1 ± 2.0	p=0.1693
SF-36 精神的健康度（MCS）	プラセボ群	47	44.8 ± 9.8	48.9 ± 8.9	3.0 ± 1.1	
	1.25 U 群	48	47.1 ± 8.7	49.3 ± 7.7	2.2 ± 1.0	p=0.9281
	2.5 U 群	49	47.8 ± 8.5	52.6 ± 8.3	5.1 ± 1.0	p=0.3199
	5 U 群	49	48.6 ± 8.3	52.0 ± 8.7	4.2 ± 1.0	p=0.7438

治験総括報告書 表 11.4.1.2.3-1、表 11.4.1.2.4.1-1、表 11.4.1.2.4.2-1 より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）平均値 ± 標準偏差
c）調整済平均値 ± 標準誤差
d）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）
PCS、MCS：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）

（4） 神経学的検査

投与後 13 週における神経学的検査を表 2.7.6.2.5.2-5 に示した。

SLR テストが「陰性」の症例の割合は、ベースラインではすべての群で 0%であったのに対し、投与後 13 週の割合はプラセボ群 53.2%、1.25 U 群 83.3%、2.5 U 群 63.3%、5 U 群 79.6%であり、プラセボ群と比較して 1.25 U 群及び 5 U 群で有意な改善が認められた。

知覚鈍麻、筋力低下及び深部腱反射減弱に関しては、投与後 13 週の「なし」の症例の割合はプラセボ群、各実薬群共にベースラインと比較して増加した。

表 2.7.6.2.5.2-5. 投与後 13 週における神経学的検査

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]	
			陰性／なし	陰性／なし	プラセボ群との比較 [b)]
SLR テスト	プラセボ群	47	0	25 (53.2)	
	1.25 U 群	48	0	40 (83.3)	p=0.0048
	2.5 U 群	49	0	31 (63.3)	p=0.6253
	5 U 群	49	0	39 (79.6)	p=0.0175
知覚鈍麻	プラセボ群	47	19 (40.4)	32 (68.1)	
	1.25 U 群	48	18 (37.5)	40 (83.3)	p=0.2020
	2.5 U 群	49	22 (44.9)	37 (75.5)	p=0.7573
	5 U 群	49	18 (36.7)	38 (77.6)	p=0.5955
筋力低下	プラセボ群	47	35 (74.5)	41 (87.2)	
	1.25 U 群	48	36 (75.0)	46 (95.8)	p=0.3039
	2.5 U 群	49	37 (75.5)	48 (98.0)	p=0.1119
	5 U 群	49	36 (73.5)	47 (95.9)	p=0.2886
深部腱反射減弱	プラセボ群	47	40 (85.1)	44 (93.6)	
	1.25 U 群	48	36 (75.0)	43 (89.6)	p=0.8209
	2.5 U 群	49	40 (81.6)	44 (89.8)	p=0.8388
	5 U 群	49	33 (67.3)	38 (77.6)	p=0.0690

治験総括報告書 表 11.4.1.2.5-1 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）Steel 型の多重比較

（5） ヘルニアの体積、椎間板の体積、椎間板高及びヘルニア形態変化

投与後 13 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積、椎間板高及びヘルニアの形態変化を表 2.7.6.2.5.2-6 に示した。

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は、プラセボ群と比較して実薬群で大きかった。投与後 13 週におけるベースラインからの変化率は、プラセボ群－12.3%、1.25 U 群－17.7%、2.5 U 群－16.9%、5 U 群－17.3%であった。投与後 13 週における椎間板の体積及び椎間板高のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してすべての実薬群で有意差が認められた。投与後 13 週におけるベースラインからの変化率は、椎間板の体積ではプラセボ群－3.4%、1.25 U 群－13.7%、2.5 U 群－14.0%、5 U 群－15.8%、椎間板高ではプラセボ群－4.8%、1.25 U 群－14.7%、2.5 U 群－17.3%、5 U 群－18.9%であった。投与後 13 週におけるベースラインからのヘルニアの形態変化では、プラセボ群と比較してすべての実薬群で有意なヘルニアの縮小が認められた。

ベースラインからの変化率の経時的推移において、各実薬群のヘルニアの体積は投与後 6 週から 52 週まで経時的に減少した。椎間板の体積及び椎間板高では、各実薬群で投与後 6 週までに 11～17%の減少が認められ、その後は投与後 52 週までプラセボ群同様に大きな減少なく推移した〔2.7.3.5.2 参照〕。

表 2.7.6.2.5.2-6. 投与後 13 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積、椎間板高及びヘルニアの形態変化

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a]			
			実測値 [b]	実測値 [b]		変化率 [b]	変化量 [c,d]	プラセボ群との比較 [d]
ヘルニアの体積（mm^3）	プラセボ群	46	1400.1 ± 517.1	1230.5 ± 511.7		-12.3 ± 13.0	-166.8 ± 30.9	
	1.25 U 群	48	1477.6 ± 520.3	1212.8 ± 499.4		-17.7 ± 15.9	-248.8 ± 30.4	p=0.1477
	2.5 U 群	49	1216.8 ± 420.5	1006.8 ± 370.4		-16.9 ± 16.5	-238.3 ± 30.4	p=0.2379
	5 U 群	49	1441.8 ± 521.5	1188.5 ± 457.7		-17.3 ± 12.6	-243.4 ± 30.0	p=0.1852
椎間板の体積（mm^3）	プラセボ群	46	13221.7 ± 3702.1	12751.0 ± 3536.0		-3.4 ± 5.1	-536.2 ± 143.1	
	1.25 U 群	48	14638.9 ± 3733.6	12691.3 ± 3673.2		-13.7 ± 7.1	-1857.4 ± 140.5	p<0.0001
	2.5 U 群	49	12867.2 ± 4033.0	11096.6 ± 3607.3		-14.0 ± 6.8	-1875.0 ± 139.4	p<0.0001
	5 U 群	49	14523.6 ± 4021.7	12207.9 ± 3521.2		-15.8 ± 7.4	-2238.1 ± 138.9	p<0.0001
椎間板高	プラセボ群	46	0.258 ± 0.043	0.246 ± 0.045		-4.8 ± 5.9	-0.012 ± 0.003	
	1.25 U 群	48	0.259 ± 0.061	0.220 ± 0.057		-14.7 ± 10.0	-0.039 ± 0.003	p<0.0001
	2.5 U 群	49	0.262 ± 0.050	0.217 ± 0.047		-17.3 ± 8.1	-0.045 ± 0.003	p<0.0001
	5 U 群	49	0.260 ± 0.056	0.211 ± 0.053		-18.9 ± 9.5	-0.049 ± 0.003	p<0.0001
				不変	<33%	33～66%	>66%	プラセボ群との比較 [e]
ヘルニアの形態変化 [f]	プラセボ群	46	—	33 (71.7)	7 (15.2)	3 (6.5)	3 (6.5)	
	1.25 U 群	48	—	18 (37.5)	17 (35.4)	7 (14.6)	6 (12.5)	p=0.0056
	2.5 U 群	49	—	19 (38.8)	11 (22.4)	10 (20.4)	9 (18.4)	p=0.0027
	5 U 群	49	—	21 (42.9)	18 (36.7)	7 (14.3)	3 (6.1)	p=0.0327

治験総括報告書 表 11.4.1.2.6-1、表 11.4.1.2.7.1-1、表 11.4.1.2.7.2-1、表 11.4.1.2.8-1、表 14.5.2.7.1-2、表 14.5.2.7.2-2、表 14.5.2.8-2 より引用

—：該当せず

a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

b）平均値 ± 標準偏差

c）調整済平均値 ± 標準誤差

d）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）
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）

e）Steel 型の多重比較により調整

f）例数（%）

2.7.6.2.5.3　　部分集団の検討

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対する年齢、性別、BMI、職業、ヘルニア高位及び喫煙歴の影響を探索的に解析し、表 2.7.6.2.5.3-1 に示した。

実薬群のすべての部分集団において、その変化量は－34.3～－63.3 mm であり、最悪時下肢痛の改善が認められた。

表 2.7.6.2.5.3-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛（部分集団の検討）

		プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
		N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量
年齢	20～29 歳	12	-25.3 ± 36.1	2	-34.3 ± 39.4	11	-46.8 ± 18.8	11	-42.4 ± 25.9
	30～49 歳	23	-39.5 ± 27.2	31	-50.0 ± 27.5	29	-38.9 ± 29.7	26	-52.6 ± 22.4
	50 歳以上	6	-36.8 ± 29.7	11	-54.6 ± 19.6	7	-50.7 ± 25.8	7	-45.4 ± 28.7
性別	男性	27	-33.8 ± 30.6	33	-50.3 ± 25.6	32	-38.5 ± 28.7	30	-47.0 ± 24.5
	女性	14	-37.3 ± 30.7	11	-50.8 ± 27.9	15	-51.0 ± 21.0	14	-53.0 ± 23.8
BMI	18.5 未満	2	8.4 ± 17.4	0		3	-52.4 ± 28.4	3	-42.0 ± 4.8
	18.5～25.0 未満	25	-32.4 ± 29.3	29	-54.3 ± 25.4	31	-39.0 ± 29.0	27	-46.9 ± 24.6
	25.0 以上	14	-45.7 ± 28.1	15	-42.9 ± 26.1	13	-48.7 ± 21.2	14	-54.3 ± 25.8
ヘルニア高位	L4/L5	25	-36.4 ± 32.1	23	-47.0 ± 28.8	21	-44.7 ± 28.6	23	-42.1 ± 25.7
	L5/S1	15	-34.7 ± 27.9	21	-54.2 ± 22.5	24	-39.4 ± 25.9	19	-56.0 ± 21.6
	L5/L6	1	-2.1	0		2	-56.2 ± 28.8	2	-60.1 ± 2.2
職業	重労働	20	-40.4 ± 25.8	23	-57.2 ± 20.0	30	-40.8 ± 28.0	32	-48.4 ± 23.8
	軽労働	21	-29.8 ± 33.9	21	-43.0 ± 29.8	17	-45.5 ± 25.5	12	-50.2 ± 26.1
喫煙歴 a)	喫煙せず	21	-31.5 ± 29.4	14	-44.9 ± 31.5	18	-38.7 ± 29.7	19	-41.7 ± 31.0
	過去に喫煙していた	3	-31.1 ± 28.8	10	-41.8 ± 25.9	4	-63.3 ± 18.9	7	-51.7 ± 17.2
	現在喫煙している	17	-39.9 ± 32.7	20	-58.6 ± 19.7	25	-41.9 ± 25.2	18	-55.5 ± 15.8

治験総括報告書 表 14.2.6.1-1、表 14.5.3.1-1 より引用
平均値 ± 標準偏差
a）追加解析による結果

2.7.6.2.6　薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

2.7.6.2.6.1　薬物動態

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。

2.7.6.2.6.2　血清中ケラタン硫酸濃度推移及び用量比例性

血清中ケラタン硫酸濃度（変化量）の C_{max} 及び AUC_{last} を表 2.7.6.2.6.2-1 に示した。

血清中ケラタン硫酸濃度は、本剤（1.25 U、2.5 U、5 U）投与後 1～2 日で C_{max} に到達し、投与後 13 週には投与前値に戻った。用量比例性を検討した結果、血清中ケラタン硫酸の変化量の 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及び血清中ケラタン硫酸の変化量の 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〕。

表 2.7.6.2.6.2-1. 血清中ケラタン硫酸濃度（変化量）の C_{max} 及び AUC_{last}

		N	幾何平均値	パワーモデル [a)]		分散分析	
				β の推定値	[95%信頼区間]	F 値	p 値
C_{max} (ng/mL)	プラセボ群	45	42.483	0.279	[0.080, 0.478]	45.139	p<0.001
	1.25 U 群	48	148.311				
	2.5 U 群	48	181.554				
	5 U 群	48	218.285				
AUC_{last} (ng･day/mL)	プラセボ群	20	1727.644	0.422	[0.101, 0.743]	5.735	p=0.001
	1.25 U 群	36	3163.450				
	2.5 U 群	38	3486.067				
	5 U 群	38	5656.195				

治験総括報告書 表 11.4.4.3-1 より引用
β：パワーモデルによる回帰分析の傾き
a）プラセボ群は解析から除外

2.7.6.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.7.1　有害事象

（1）　有害事象の分析

本試験で認められた有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.2.7.1-1 に、すべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.2.7.1-2 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 74.5%（35/47 例）、実薬群 82.3%（121/147 例）であった。投与量別では、1.25 U 群 77.6%（38/49 例）、2.5 U 群 83.7%（41/49 例）、5 U 群 85.7%（42/49 例）であった。

実薬群において発現率が 4%以上であった有害事象（発現率：プラセボ群、実薬群）は、背部痛（38.3%、30.6%）、核磁気共鳴画像異常（4.3%、25.9%）、脊椎 X 線異常（6.4%、19.7%）、四肢痛（25.5%、15.6%）、鼻咽頭炎（8.5%、10.9%）、注射部位疼痛（0%、6.1%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（0%、4.8%）及び好中球数減少（4.3%、4.8%）であった。

重度の有害事象発現率は、プラセボ群 0%（0/47 例）、実薬群 6.8%（10/147 例）であった。投与量別では、1.25 U 群 6.1%（3/49 例）、2.5 U 群 10.2%（5/49 例）、5 U 群 4.1%（2/49 例）であった。内訳は、1.25 U 群で肝機能異常、椎間板突出及び好中球数減少が各 1 例、2.5 U 群でリンパ節炎、気胸、痔核、好中球数減少及び血中トリグリセリド増加が各 1 例、5 U 群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び体重増加が各 1 例であった。

副作用発現率は、プラセボ群 14.9%（7/47 例）、実薬群 51.0%（75/147 例）であった。投与量別では、1.25 U 群 46.9%（23/49 例）、2.5 U 群 44.9%（22/49 例）、5 U 群 61.2%（30/49 例）であった。副作用発現率に有意な用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。

実薬群において発現率が 2%以上であった副作用（発現率：プラセボ群、実薬群）は、核磁気共鳴画像異常（0%、23.8%）、背部痛（4.3%、21.1%）、脊椎 X 線異常（0%、10.9%）、四肢痛（4.3%、6.1%）、好中球数減少（2.1%、2.7%）、発熱（2.1%、2.0%）であった。

重度の副作用発現率は、プラセボ群 0%（0/47 例）、実薬群 1.4%（2/147 例）であった。内訳は、2.5 U 群でリンパ節炎及び好中球数減少が各 1 例であった。

表 2.7.6.2.7.1-1. 有害事象及び副作用の発現率の用量反応性

		N	発現例数	発現率	[95%信頼区間]	p 値 [a)]
有害事象	プラセボ群	47	35	74.5	[59.7,86.1]	p=0.1244
	1.25 U 群	49	38	77.6	[63.4,88.2]	
	2.5 U 群	49	41	83.7	[70.3,92.7]	
	5 U 群	49	42	85.7	[72.8,94.1]	
副作用	プラセボ群	47	7	14.9	[6.2,28.3]	p<0.0001
	1.25 U 群	49	23	46.9	[32.5,61.7]	
	2.5 U 群	49	22	44.9	[30.7,59.8]	
	5 U 群	49	30	61.2	[46.2,74.8]	

治験総括報告書 表 12.2.3-1、表 12.2.3-2 より引用

a）Cochran-Armitage 検定

表 2.7.6.2.7.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.13.1	有害事象					副作用				
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)
いずれかの事象	35 (74.5)	38 (77.6)	41 (83.7)	42 (85.7)	121 (82.3)	7 (14.9)	23 (46.9)	22 (44.9)	30 (61.2)	75 (51.0)
感染症および寄生虫症	6 (12.8)	9 (18.4)	6 (12.2)	6 (12.2)	21 (14.3)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	4 (8.5)	8 (16.3)	4 (8.2)	4 (8.2)	16 (10.9)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (2.0)	0	2 (4.1)	3 (2.0)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (2.1)	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
リンパ節炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
精神障害	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	8 (17.0)	2 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.1)	6 (4.1)	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
頭痛	4 (8.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)
頚腕症候群	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
感覚障害	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
痙攣	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
不整脈	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

治験総括報告書 表 12.2.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

表 2.7.6.2.7.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 （続き）

MedDRA/J Ver.13.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象					副作用				
	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)
血管障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高血圧	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
気胸	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (8.5)	4 (8.2)	2 (4.1)	1 (2.0)	7 (4.8)	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	2 (4.1)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (2.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
齲歯	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
下痢	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0
アルコール性肝疾患	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	3 (6.1)	10 (6.8)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
接触性皮膚炎	0	1 (2.0)	2 (4.1)	2 (4.1)	5 (3.4)	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
湿疹	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
発疹	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
蕁麻疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
中毒性皮疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

治験総括報告書 表 12.2.2-1 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

表 2.7.6.2.7.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 （続き）

MedDRA/J Ver.13.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象					副作用				
	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)
筋骨格系および結合組織障害	25 (53.2)	19 (38.8)	17 (34.7)	20 (40.8)	56 (38.1)	3 (6.4)	14 (28.6)	9 (18.4)	11 (22.4)	34 (23.1)
背部痛	18 (38.3)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	45 (30.6)	2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	31 (21.1)
四肢痛	12 (25.5)	8 (16.3)	6 (12.2)	9 (18.4)	23 (15.6)	2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)
筋骨格痛	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
変形性関節症	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頚部痛	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
椎間板突出	2 (4.3)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
筋緊張	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
子宮頚管ポリープ	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4)	6 (12.2)	6 (12.2)	1 (2.0)	13 (8.8)	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)
注射部位疼痛	0	4 (8.2)	4 (8.2)	1 (2.0)	9 (6.1)	0	0	0	0	0
発熱	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.1)	0	4 (2.7)	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	3 (2.0)
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治験総括報告書 表 12.2.2-1 より引用

例数（%）

a）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

表 2.7.6.2.7.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 （続き）

MedDRA/J Ver.13.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象					副作用				
	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)	プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)
臨床検査	10 (21.3)	22 (44.9)	23 (46.9)	30 (61.2)	75 (51.0)	2 (4.3)	13 (26.5)	15 (30.6)	22 (44.9)	50 (34.0)
核磁気共鳴画像異常	2 (4.3)	14 (28.6)	11 (22.4)	13 (26.5)	38 (25.9)	0	12 (24.5)	10 (20.4)	13 (26.5)	35 (23.8)
脊椎X線異常	3 (6.4)	6 (12.2)	8 (16.3)	15 (30.6)	29 (19.7)	0	4 (8.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	16 (10.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (8.2)	7 (4.8)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
好中球数減少	2 (4.3)	2 (4.1)	2 (4.1)	3 (6.1)	7 (4.8)	1 (2.1)	0	1 (2.0)	3 (6.1)	4 (2.7)
血中トリグリセリド増加	3 (6.4)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	5 (3.4)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (6.1)	2 (4.1)	5 (3.4)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.0)	3 (6.1)	4 (2.7)	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	4 (2.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
白血球数減少	1 (2.1)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)
総蛋白増加	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
ラセーグテスト陽性	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
体温上昇	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
体重増加	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
杆状核好中球数増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
白血球数増加	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (8.5)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
挫傷	1 (2.1)	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
動物咬傷	2 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治験総括報告書 表 12.2.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

（2） 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2.7.1-3 に、個別症例の詳細を表 2.7.6.2.7.1-6 に示した。

本試験で認められた死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群では 47 例中 2 例（4.3%）に、実薬群では 147 例中 3 例（2.0%）に認められた。内訳は、痙攣及び十二指腸潰瘍がプラセボ群にそれぞれ 1 例、椎間板突出が 1.25 U 群に 1 例、気胸及び痔核が 2.5 U 群にそれぞれ 1 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.7.1-3. 重篤な有害事象一覧

被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-06	プラセボ群	4[redacted]	男性	痙攣	中等度	0 日	1 日	回復	関連なし
[redacted]-11	プラセボ群	3[redacted]	男性	十二指腸潰瘍	中等度	0 日	45 日	回復	関連なし
[redacted]-04	1.25 U 群	3[redacted]	男性	椎間板突出	重度	358 日	15 日	回復	関連なし
[redacted]-03	2.5 U 群	3[redacted]	男性	気胸	重度	18 日	13 日	回復	関連なし
[redacted]-13	2.5 U 群	4[redacted]	女性	痔核	重度	42 日	21 日	回復	関連なし

治験総括報告書 表 14.3.2-2 より引用
MedDRA/J Ver.13.1

（3） 重要な有害事象

有害事象による治験中止例はなかった。

下肢痛、腰痛、椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化を重要な有害事象とした。更に、第 I/II 相試験（SKK6603J01）において重篤な有害事象としてそう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱性皮膚炎の発現が認められたこと及び本剤は *Proteus vulgaris* 由来の異種タンパク製剤であり、アレルギー反応が発現する可能性が否定できないことから、アレルギー様症状（蕁麻疹、発疹、中毒疹、薬疹）についても重要な有害事象とした。

重要な有害事象の分類を表 2.7.6.2.7.1-4 に示した。

椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化については、下記に該当した場合に有害事象として取り扱った。

- 椎間板高低下：投与前値と比較して椎間板高が 30%以上低下
- 椎体の後方開大：後方開大角度が 5° 以上
- 椎体のすべり ：すべりが 3 mm 以上
- 軟骨終板と隣接する椎体の変化：Modic の分類が Type 1～3 に変化

表 2.7.6.2.7.1-4. 重要な有害事象の分類

重要な有害事象の分類	MedDRA/J PT
下肢痛	四肢痛、椎間板突出、腰髄神経根障害
腰痛	背部痛、椎間板突出、腰髄神経根障害
椎間板高低下	脊椎 X 線異常
椎体の後方開大	脊椎 X 線異常
椎体のすべり	脊椎 X 線異常
軟骨終板と隣接する椎体の変化	核磁気共鳴画像異常
アレルギー様症状	蕁麻疹、発疹、中毒疹、薬疹

重要な有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.2.7.1-5 に示した。

下肢痛の有害事象は、プラセボ群の 47 例中 15 例（31.9%）、実薬群の 147 例中 24 例（16.3%）に認められた。このうち、副作用とされたのはプラセボ群の 2 例（4.3%）、1.25 U 群の 2 例（4.1%）、2.5 U 群の 3 例（6.1%）及び 5 U 群の 4 例（8.2%）であり、1.25 U 群の発現率はプラセボ群と同等であった。

腰痛の有害事象は、プラセボ群の 47 例中 20 例（42.6%）、実薬群の 147 例中 45 例（30.6%）に認められた。このうち、副作用とされたのはプラセボ群の 2 例（4.3%）、1.25 U 群の 13 例（26.5%）、2.5 U 群の 8 例（16.3%）及び 5 U 群の 10 例（20.4%）であり、実薬群の発現率はプラセボ群と比較して高かった。実薬群の間では、発現率は同程度であった。

椎間板高低下の有害事象は、プラセボ群には認められなかった。実薬群では、147 例中 17 例（11.6%）に認められた。実薬群では 5 U 群で発現率が最も多かった。副作用発現率は、1.25 U 群 4 例（8.2%）、2.5 U 群 4 例（8.2%）、5 U 群 7 例（14.3%）で、5 U 群の発現率が最も高かった。また、実薬群における年齢別の椎間板高低下の副作用発現率は、20～29 歳 18.5%、30～49 歳 9.7%、50 歳以上 3.7%で、20～29 歳の発現率が高かった〔表 2.7.4.7.4-2 参照〕。

椎体の後方開大の有害事象は、プラセボ群の 47 例中 3 例（6.4%）、実薬群の 147 例中 15 例（10.2%）に認められた。発現率は 5 U 群で多かった。副作用は 5 U 群の 1 例（2.0%）に認められた。

椎体のすべりの有害事象は、プラセボ群の 1 例（2.1%）及び 5 U 群の 1 例（2.0%）に認められた。重症度はいずれも軽度であり、また治験薬との因果関係は否定された。

軟骨終板と隣接する椎体の変化の有害事象は、プラセボ群の 47 例中 2 例（4.3%）、実薬群の 147 例中 37 例（25.2%）に認められた。実薬群で発現率は同程度であった。副作用は実薬群のみに認められ、5 U 群の発現率が最も高かった。

アレルギー様症状の有害事象は、プラセボ群の 47 例中 1 例（2.1%）、実薬群の 147 例中 4 例（2.7%）に認められた。その内訳は、蕁麻疹及び中毒性皮疹が 1.25 U 群に各 1 例（2.0%）、薬疹が 2.5 U 群の 1 例（2.0%）に認められ、発疹がプラセボ群の 1 例（2.1%）及び 5 U 群の 1 例（2.0%）であった。このうち、副作用は、1.25 U 群の蕁麻疹、2.5 U 群の薬疹及び 5 U 群の発疹のそれぞれ 1 例（2.0%）であった。

表 2.7.6.2.7.1-5. 重要な有害事象及び副作用の発現頻度

		プラセボ群 (N=47)	1.25 U 群 (N=49)	2.5 U 群 (N=49)	5 U 群 (N=49)	実薬群 a) (N=147)
下肢痛	有害事象	15 (31.9)	9 (18.4)	6 (12.2)	9 (18.4)	24 (16.3)
	副作用	2 (4.3)	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (8.2)	9 (6.1)
腰痛	有害事象	20 (42.6)	18 (36.7)	13 (26.5)	14 (28.6)	45 (30.6)
	副作用	2 (4.3)	13 (26.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	31 (21.1)
椎間板高低下	有害事象	0	5 (10.2)	4 (8.2)	8 (16.3)	17 (11.6)
	副作用	0	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	15 (10.2)
椎体の後方開大	有害事象	3 (6.4)	2 (4.1)	4 (8.2)	9 (18.4)	15 (10.2)
	副作用	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
椎体のすべり	有害事象	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
	副作用	0	0	0	0	0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	有害事象	2 (4.3)	13 (26.5)	11 (22.4)	13 (26.5)	37 (25.2)
	副作用	0	11 (22.4)	10 (20.4)	13 (26.5)	34 (23.1)
アレルギー様症状	有害事象	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
	副作用	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)

治験総括報告書 表 12.3.1.3-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

（4） 個別有害事象の文章による説明

死亡以外の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.2.7.1-6 に、プリックテスト実施から治験薬投与までに発現した重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.2.7.1-7 に示した。

表 2.7.6.2.7.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	痙攣				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	0 日	1 日	回復	なし
[redacted]-06 男・4[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：脳貧血　合併症：なし				
	併用薬 a)	ロキソニン、セルベックス、プルゼニド、イソジン、メチコバール、アクメイン、フロモックス				
	処置／経過	-1 日	プリックテスト実施。結果は陰性で治験に登録となる。治験薬投与のため本日より入院。			
		0 日	10:20　治験薬投与前の体温 36.8℃、血圧 104/66 mmHg、脈拍 70 bpm。 14:10　治験薬投与。投与は問題なく終了。 14:25　車椅子にて病棟へ搬送される途中、首が後方に垂れ、直後に下肢の伸展と両上肢に痙攣発作が出現。症状は 30 秒ほどで治まり、落ち着いたため病室へ帰室。 痙攣直後の血圧 143/72 mmHg、脈拍 68 bpm。 心電図、脳 CT 検査実施。異常所見なし。 16:00　血圧 112/74 mmHg、脈拍 66 bpm。			
		1 日	本院神経内科で脳 MRI 検査実施。痙攣の原因を示唆する所見なし。			
		2 日	入院中に経過観察するもその後問題となる徴候認めず、予定どおり退院。			
		7 日	投与後 1 週の観察のため本院整形外科来院。異常なし。			
		14 日	投与後 2 週の観察のため本院整形外科来院。異常なし。			
		30 日	本院神経内科で脳波検査実施。明らかな発作波はないが、過呼吸終了後に徐波を認めた。診断は境界。			
		31 日	投与後 4 週の観察のため本院整形外科来院。異常なし。			
		44 日	神経内科受診。起立性調節障害の既往を確認。			
		45 日	投与後 6 週の観察のため本院整形外科来院。異常なし。			
		86 日	本院神経内科で 2 回目の脳波検査実施。Base は 11 Hz の α 波。明らかな発作はないが、過呼吸後の slow が目立つ。診断は初回と同様境界。			
		91 日	投与後 13 週来院。異常なし。			
		104 日	本院神経内科受診。異常なく受診終了。			
	治験担当医師の見解	本事象は症状が単発なうえ、きわめて短期間で回復し、その後の原因検査や経過観察でも問題なかったことから、手技や治験薬による神経障害はないと考えられる。 椎間板内投与時のレントゲンから治験薬が脊髄腔内投与を疑う所見もなく、本事象と治験薬との因果関係はないと判断される。 また、投与後 30 日に実施した脳波検査の結果から、器質的要因が疑われたため投与後 86 日に再検査を実施したが、再検査の結果も同様であったため、神経内科医の判断も併せて、過呼吸発作様のストレスが加わり、素因として器質的な要因が発症した可能性が原因と考えられる。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：未知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.3.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.13.1

a）有害事象発現前

表 2.7.6.2.7.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	十二指腸潰瘍				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	0 日	45 日	回復	なし
[redacted]-11 男・3[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：アレルギー性鼻炎、高血圧症				
	併用薬 a)	ボルタレン、ボルタレンサポ、ロキソニン、キシロカイン、ソロン、デカドロン、モーラステープ：L、ボルタレン：ローション、メチコバール、フロモックス				
	処置／経過	0 日	09:50　治験薬投与。 投与直後及び投与後 6 時間のバイタルは安定。 18 時頃（投与後約 8 時間）めまい出現。 21 時頃　血圧 115/85 mmHg、脈拍 110 bpm。立つとふらふらする、頻脈の訴えあり。 23 時頃　めまい消失。			
		1 日	めまい再度出現したが、夜には消失。前日に比べると症状は軽度。			
		2 日	臨床検査値の異常（尿素窒素の増加、総蛋白・コレステロール・ヘモグロビン・ヘマトクリット値・赤血球数の減少）が見られた。			
		3 日	めまい出現。			
		4 日	一時帰宅（外泊：1 日 11 時～3 日 10 時まで）。			
		6 日	めまい継続。本院内科受診。			
		7 日	めまい継続。院内採血の結果、HGB（9.5）の更なる低下が見られた。便潜血、心電図検査実施するも異常所見なし。腹痛、嘔吐の訴えはないが、入院直後（-7 日）に黒色便が 3 日間あったとの患者訴えがあり、貧血の急激な進行から消化管出血が疑われた。ソリターＴ３号処置後、本院処方薬はすべて中止し、近医消化器科へ転院。 紹介先の病院で、上部内視鏡検査を実施。十二指腸潰瘍（NSAIDs 潰瘍 s/o）と診断された。潰瘍からの出血はないが A2 stage であり、貧血・タール便の原因と考えられ、高度貧血による全身状態不良のため入院加療となった。			
		8 日	HP 抗体陰性のため、パリエット、ムコスタ、フェロミアの内服を開始。			
		13 日	紹介先の病院で再度、上部内視鏡検査を実施。 ヘモグロビン（10.7）、潰瘍は軽快傾向（A2～H1 stage）となり、出血は見られないため退院。			
		16 日	投与後 2 週の観察のため本院整形外科来院。腰椎椎間板ヘルニアの症状は良好のため、本院処方の内服薬はすべて中止のままにした。ただし、モーラステープ：Ｌのみ処方を再開。			
		27 日	投与後 4 週の観察のため本院整形外科来院。 ヘモグロビン、ヘマトクリット値は正常値に復しており、めまい及び腹部症状なし。			
		44 日	紹介先の病院で再度、上部内視鏡検査を実施。潰瘍は瘢痕化していた（S1 stage）。今後年 1 回の上部内視鏡検査を予定。 投与後 6 週の観察のため本院整形外科来院。臨床検査値、血圧及び脈拍は回復が認められ、潰瘍は瘢痕しているため転帰と判断した。			
	治験担当医師の見解	過去に十二指腸潰瘍を疑う訴えはなかったが、治験薬投与後から症状発現までに潰瘍が発現したとは考えにくい。また、治験薬投与の前月よりロキソニン、ボルタレンの連用していることを考慮すると NSAIDs によるものと考えられる。近医消化器内科にて入院加療が必要となったため、有害事象を重篤と判断した。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤　（2）因果関係：なし （3）予測性：未知　（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.3.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.13.1

a）有害事象発現前

表 2.7.6.2.7.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	椎間板突出				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		重度	358 日	15 日	回復	なし
[redacted]-04 男・3[redacted] 歳 日本人 1.25 U 群	既往歴／合併症	なし				
	併用薬 a)	ボルタレンサポ、ロルカム、キシロカイン、リンラキサー、ソロン、セルベックス、ヴィーン F、フロモックス、セファメジン α、インフルエンザ HA ワクチン				
	処置／経過	-1 日	治験薬投与のため本日より入院。			
		0 日	治験薬投与。			
		2 日	特に問題なく退院。			
		294 日	投与後 39 週の観察のため本院整形外科来院。問題となる症状なし。			
		358 日	職場でクレーンからずり落ち、右下肢痛出現。歩行困難となる。			
		364 日	投与後 52 週の観察のため本院整形外科来院。MRI の結果、投与部位の 1 つ下位の椎間板に巨大なヘルニアの腫瘤を認め、手術目的で緊急入院となる。16:54　ヘルニア摘出術施行。同日より、疼痛自制内。			
		365 日	疼痛消失。			
		372 日	順調に回復し、本日退院。			
	治験担当医師の見解	クレーンからずり落ちたことによる外的負荷により、投与部位とは別の部位にヘルニア腫瘤を認めたものであり、因果関係はなしと考える。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤　（2）因果関係：なし （3）予測性：未知　（4）当局報告：不要				
被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	気胸				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		重度	18 日	13 日	回復	なし
[redacted]-03 男・[redacted] 歳 日本人 2.5 U 群	既往歴／合併症	既往歴：自然気胸　合併症：なし				
	併用薬 a)	ロキソニン、ミオナール、ムコスタ、フロモックス				
	処置／経過	0 日	入院し、治験薬投与。			
		2 日	治験薬投与後、有害事象なく退院。			
		8 日	投与後 1 週の観察のため本院整形外科来院。有害事象なし。			
		13 日	投与後 2 週の観察のため本院整形外科来院。有害事象なし。			
		18 日	朝から右上背部痛、呼吸困難出現。本院救急外来受診後、右気胸と診断され入院。右肺腔内ドレーン挿入。			
		20 日	右気胸に対し、手術施行。			
		21 日	胸部レントゲン問題なくドレーン除去。			
		22 日	臨床症状に問題はないため退院。			
		30 日	胸部レントゲン問題なし。抜糸。			
	治験担当医師の見解	本被験者は 27 歳（[redacted] 年頃）に他院で自然気胸の治療歴があり、治験開始時に既往歴として確認していた。また、治験薬投与から本事象発現まで 2 週間以上経過していることからも、再発の可能性が高いと考え、治験薬との因果関係はなしと判断する。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤　（2）因果関係：なし （3）予測性：未知　（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.3.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.13.1

a）有害事象発現前

表 2.7.6.2.7.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	痔核				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		重度	42 日	21 日	回復	なし
[redacted]-13 女・4[redacted] 歳 日本人 2.5 U 群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：便秘				
	併用薬 a)	ボルタレンサポ、ロキソニン、キシロカインポリアンプ、マグラックス、イソジン、ハイポエタノール、生食、ヴィーン F、セフゾン、オムニパーク 240				
	処置／経過	0 日	治験薬投与。			
		30 日	便秘の合併症があったが、数日前より排便時痛あり。同日よりマグラックスを頓用。			
		42 日	排便時痛が持続するため、肛門科を受診。裂肛、内痔核と診断され投与後 45 日に入院し痔核切除術予定となる。			
		45 日	肛門科において痔核切除術施行。マックアミン、ラノビ、セフメタゾン静脈内注射を施行（～49 日）。ボルタレンサポ肛門挿入（～57 日）。ヘモナーゼ、グリマック内服（～ 61 日）。			
		50 日	フィジオ 140、ラノビ静脈内注射を施行（～ 51 日）。			
		57 日	疼痛軽快し、肛門科を退院。 自宅にてポステリザン〔強力〕を注入（～61 日）。			
		62 日	回復確認。			
	治験担当医師の見解	治験薬投与後に排泄時の疼痛を訴え専門科にて検査を施行したところ、手術を必要とする内痔核が認められた。これは、合併症である長年の便秘が要因となって痔核が形成されたと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤　（2）因果関係：なし （3）予測性：未知　（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.3.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.13.1

a）有害事象発現前

表 2.7.6.2.7.1-7. プリックテスト実施から治験薬投与までに発現した重篤な有害事象個別症例の詳細

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	失神寸前の状態				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	0 日	2 日	回復	なし
[redacted]-04 女・3[redacted] 歳 日本人 2.5 U 群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：花粉症				
	併用薬 a)	キシロカイン、モーラス				
	処置／経過	0 日	09:37　SI-6603 プリックテスト実施。 09:52　プリックテスト結果は陰性で SI-6603 治験に登録となる。 14:00　治験薬投与のため穿刺。穿刺による疼痛のため迷走神経反射が起き気分不快・血圧低下が生じた。（収縮期血圧 100 mmHg 程度）ショックに対して下肢挙上を実施。投与中止とした。 14:20　血圧 110/74 mmHg、SPO2 98%、顔色不良、蒼白（+）、嘔気（+） 14:30　点滴静脈注射ルートキープのためラクテック開始。 14:37　血圧 108/74 mmHg、嘔気やや軽減する。腰部違和感あり。 15:15　帰室時、嘔気軽減する。 18:15　被験者より「もう大丈夫」とのコメントあり。			
		1 日	07:00　嘔気（-）、刺入痛（-） 14:00　退院			
	治験担当医師の見解	本事象は穿刺時の強い疼痛により発生したものであり薬剤そのものとの因果関係はないと考える。症状はそれほど重いものではなく、入院は安全を期し念のため行ったものではあるが、本事象の処置のため入院を要したことから重篤な有害事象として報告した。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤　（2）因果関係：なし （3）予測性：未知　（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.3.2-4 より引用
MedDRA/J Ver.13.1
a）有害事象発現前

2.7.6.2.7.2　臨床検査値の評価

実薬群で副作用と判断された臨床検査値の異常変動は、好中球数減少、白血球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、C－反応性蛋白増加、血小板数減少及びラセーグテスト陽性であった。このうち、2.5 U 群の 1 例に発現した好中球数減少及び白血球数減少について、それぞれ重度及び中等度と判断された。いずれの事象も投与後 2 日で発現したが、特に処置をすることなく発現後それぞれ 167 日及び 139 日で回復した。

2.7.6.2.7.3　バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　体温、血圧、脈拍数

体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数のいずれも臨床的に問題と考えられる変化を示した検査項目は認められなかった。

また、重篤な有害事象に該当する体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常は、認められなかった。副作用に該当すると判断された発熱がプラセボ群 1 例（2.1%）、1.25 U 群 2 例（4.1%）、2.5 U

群 1 例（2.0%）に認められた。このうち、1.25 U 群の 1 例は中等度と判断されたが、適切な薬剤処置により発現後 7 日で回復が確認された。その他については、いずれも軽度であり、プラセボ群の 1 例にクーリングが実施されたほかは特に処置することなく発現後 2 日若しくは 3 日で回復が確認された。

（2） 抗体検査

抗コンドリアーゼ抗体価上昇ありの時点別発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-1 に示した。

血清中抗コンドリアーゼ抗体価は、投与後の抗体価が投与前の抗体価より明確に上昇（[redacted]段階以上上昇）した場合、吸収試験にて抗体の特異性を確認することとした〔2.7.1.1.4.2、2.7.1.1.5.2 参照〕。

抗コンドリアーゼ IgE 抗体価がベースライン値と比較して上昇した症例は、認められなかった。

抗コンドリアーゼ IgG 抗体価が一度でも[redacted]段階以上上昇した症例は、プラセボ群 1 例（2.1%）、1.25 U 群 2 例（4.1%）、2.5 U 群 6 例（12.2%）、5 U 群 13 例（26.5%）に認められた。そのうち 2.5 U 群の 1 例（2.1%）及び 5 U 群の 1 例（2.3%）の投与後 13 週において、[redacted]段階以上の抗コンドリアーゼ IgG 抗体価上昇が認められた。吸収試験の結果、いずれもコンドリアーゼ特異的な抗体価上昇であることが確認された。なお、この 2 例において、抗体価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〔表 2.7.4.4.2-3 参照〕。

表 2.7.6.2.7.3-1. 抗コンドリアーゼ抗体価が上昇した症例の頻度

		N	IgE 抗体価上昇	IgG 抗体価上昇	
				[redacted]段階以上上昇	[redacted]段階上昇
投与後 1 週	プラセボ群	46	0	1 (2.2)	0
	1.25 U 群	48	0	0	0
	2.5 U 群	49	0	1 (2.0)	0
	5 U 群	49	0	2 (4.1)	0
投与後 6 週	プラセボ群	45	0	0	0
	1.25 U 群	48	0	2 (4.2)	0
	2.5 U 群	48	0	3 (6.3)	0
	5 U 群	49	0	7 (14.3)	0
投与後 13 週	プラセボ群	42	0	0	0
	1.25 U 群	45	0	1 (2.2)	0
	2.5 U 群	47	0	6 (12.8)	1 (2.1)
	5 U 群	44	0	12 (27.3)	1 (2.3)
いずれかの時点	プラセボ群	47	0	1 (2.1)	0
	1.25 U 群	49	0	2 (4.1)	0
	2.5 U 群	49	0	6 (12.2)	1 (2.0)
	5 U 群	49	0	13 (26.5)	1 (2.0)

治験総括報告書 表 14.3.3-6、表 12.4.2.1-1、表 14.5.4-1 より引用
例数（%）

（3） 椎間板高低下

椎間板高の変化率の経時的推移を図 2.7.6.2.7.3-1 に、椎間板高の低下の時点別発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-2 に、椎間板高の低下と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-3 に示した。

椎間板高は、プラセボ群及び各実薬群共に、ベースラインと比較して投与後 6 週から投与後 52 週までのすべての時点で有意に低下し、実薬群の変化率は投与後 6 週に大きく低下した。最も椎間板高の変化率が大きかった 5 U 群では、投与後 6 週が－16.8%、13 週が－19.2%、52 週が－20.4%であった。

椎間板高が 30%以上低下した症例は、プラセボ群ではすべての時点で認められなかった。一方、実薬群では各時点で認められ、投与後 52 週では 1.25 U 群が 6 例（15.4%）、2.5 U 群が 5 例（12.8%）、5 U 群が 9 例（24.3%）であった。なお下肢痛及び腰痛の有害事象発現率を、椎間板高の減少が 30%未満・以上別に比較すると、各実薬群の下肢痛の有害事象発現率は、30%未満では 1.25 U 群 21.4%、2.5 U 群 15.0%、5 U 群 17.1%、30%以上では 1.25 U 群 14.3%、2.5 U 群 0%、5 U 群 28.6%であった。各実薬群の腰痛の有害事象発現率は、30%未満では 1.25 U 群 35.7%、2.5 U 群 30.0%、5 U 群 20.0%、30%以上では 1.25 U 群 42.9%、2.5 U 群 11.1%、5 U 群 50.0%であった。

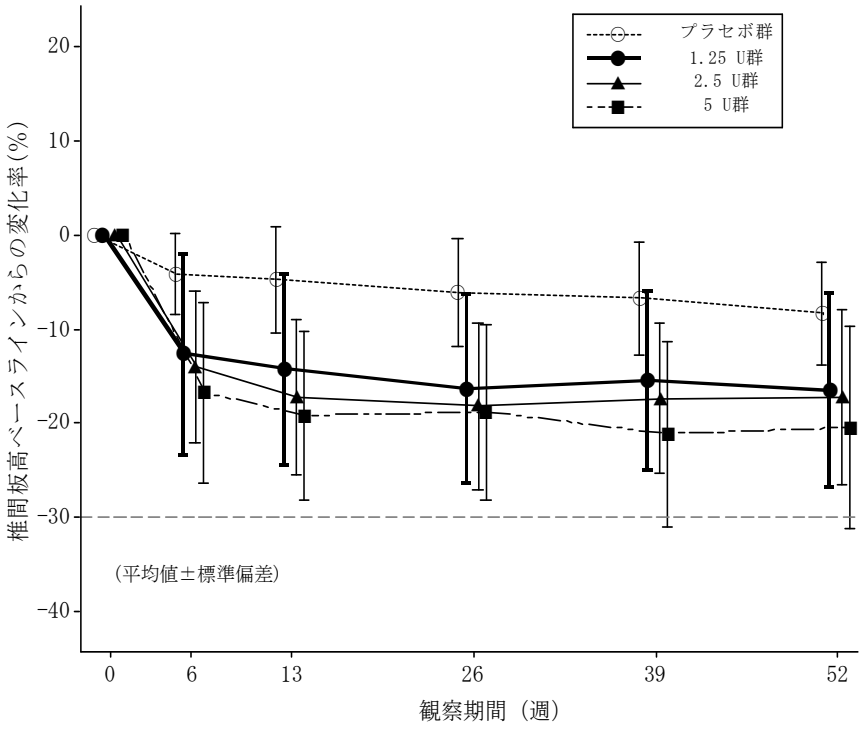


図 2.7.6.2.7.3-1. 椎間板高の変化率の経時的推移

治験総括報告書 表 12.5.5-1 より作図

表 2.7.6.2.7.3-2. 椎間板高の低下の時点別発現頻度

	プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
	N	30%以上	N	30%以上	N	30%以上	N	30%以上
投与後 6 週	45	0	48	2 (4.2)	48	2 (4.2)	49	6 (12.2)
投与後 13 週	42	0	44	4 (9.1)	47	4 (8.5)	44	6 (13.6)
投与後 26 週	38	0	42	7 (16.7)	42	5 (11.9)	40	4 (10.0)
投与後 39 週	36	0	40	4 (10.0)	40	2 (5.0)	38	7 (18.4)
投与後 52 週	32	0	39	6 (15.4)	39	5 (12.8)	37	9 (24.3)

治験総括報告書 表 12.5.5-2 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.7.3-3. 椎間板高の低下と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	椎間板高低下	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	30%未満	32 (68.1)	15 (31.9)		27 (57.4)	20 (42.6)	
	30%以上	0	0		0	0	
1.25 U 群	30%未満	33 (78.6)	9 (21.4)	p=1.0000	27 (64.3)	15 (35.7)	p=0.6974
	30%以上	6 (85.7)	1 (14.3)		4 (57.1)	3 (42.9)	
2.5 U 群	30%未満	34 (85.0)	6 (15.0)	p=0.5765	28 (70.0)	12 (30.0)	p=0.4119
	30%以上	9 (100.0)	0		8 (88.9)	1 (11.1)	
5 U 群	30%未満	29 (82.9)	6 (17.1)	p=0.4415	28 (80.0)	7 (20.0)	p=0.0765
	30%以上	10 (71.4)	4 (28.6)		7 (50.0)	7 (50.0)	
実薬群 [b)]	30%未満	96 (82.1)	21 (17.9)	p=1.0000	83 (70.9)	34 (29.1)	p=0.5059
	30%以上	25 (83.3)	5 (16.7)		19 (63.3)	11 (36.7)	

治験総括報告書 表 12.5.5-3 より引用
例数（%）
a) Fisher's Exact 検定
b) 1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

（4） 椎体の後方開大

椎体の後方開大角度の経時的推移を図 2.7.6.2.7.3-2 に、椎体の後方開大の時点別発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-4 に、椎体の後方開大と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-5 に示した。

椎体の後方開大角度は、実薬群ではいずれも治験薬投与後に小さくなった。投与後 26 週以降はいずれの投与群も同程度で推移していた。

椎体の後方開大角度が 5° 以上の症例は、ベースラインではプラセボ群に 5 例（10.6%）、1.25 U 群に 5 例（10.2%）、2.5 U 群に 3 例（6.1%）、5 U 群に 6 例（12.2%）認められ、投与後 52 週ではプラセボ群に 3 例（9.4%）、1.25 U 群に 3 例（7.7%）、2.5 U 群に 1 例（2.6%）、5 U 群に 4 例（10.8%）認められた。なお、椎体の後方開大角度が 5° 未満・以上別の下肢痛の有害事象発現率は、プラセボ群で有意差が認められ、5° 以上の症例で有意に高かった。腰痛の有害事象発現率は実薬群で有意差が認められ、5° 以上の症例で有意に低かった。

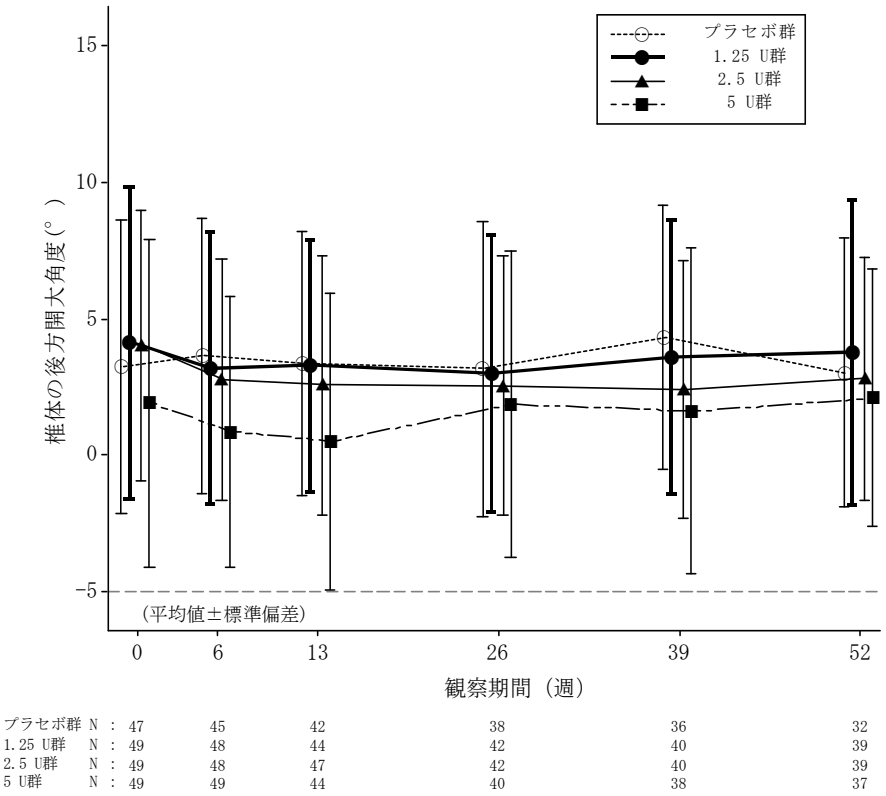


図 2.7.6.2.7.3-2. 椎体の後方開大角度の経時的推移

治験総括報告書 表 12.5.4.2-1 より作図

−5° 以下を後方開大とする

表 2.7.6.2.7.3-4. 椎体の後方開大の時点別発現頻度

	プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
	N	5°以上	N	5°以上	N	5°以上	N	5°以上
ベースライン	47	5 (10.6)	49	5 (10.2%)	49	3 (6.1)	49	6 (12.2)
投与後 6 週	45	3 (6.7)	48	4 (8.3)	48	2 (4.2)	49	7 (14.3)
投与後 13 週	42	0	44	3 (6.8)	47	3 (6.4)	44	7 (15.9)
投与後 26 週	38	4 (10.5)	42	2 (4.8)	42	2 (4.8)	40	6 (15.0)
投与後 39 週	36	1 (2.8)	40	3 (7.5)	40	3 (7.5)	38	5 (13.2)
投与後 52 週	32	3 (9.4)	39	3 (7.7)	39	1 (2.6)	37	4 (10.8)

治験総括報告書 表 12.5.4.2-2 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.7.3-5. 椎体の後方開大と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	椎体の後方開大角度	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	5°未満	31 (73.8)	11 (26.2)	p=0.0304	25 (59.5)	17 (40.5)	p=0.6377
	5°以上	1 (20.0)	4 (80.0)		2 (40.0)	3 (60.0)	
1.25 U 群	5°未満	34 (79.1)	9 (20.9)	p=1.0000	27 (62.8)	16 (37.2)	p=1.0000
	5°以上	5 (83.3)	1 (16.7)		4 (66.7)	2 (33.3)	
2.5 U 群	5°未満	39 (86.7)	6 (13.3)	p=1.0000	32 (71.1)	13 (28.9)	p=0.5619
	5°以上	4 (100.0)	0		4 (100.0)	0	
5 U 群	5°未満	30 (81.1)	7 (18.9)	p=0.6899	23 (62.2)	14 (37.8)	p=0.0109
	5°以上	9 (75.0)	3 (25.0)		12 (100.0)	0	
実薬群 [b)]	5°未満	103 (82.4)	22 (17.6)	p=1.0000	82 (65.6)	43 (34.4)	p=0.0221
	5°以上	18 (81.8)	4 (18.2)		20 (90.9)	2 (9.1)	

治験総括報告書 表 12.5.4.2-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

（5） 椎体のすべり

椎体のすべりの経時的推移を図 2.7.6.2.7.3-3 に、椎体のすべりの時点別発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-6 に示した。

椎体のすべりは、プラセボ群、各実薬群共に投与後 52 週まで大きな変化は認められなかった。

治験薬投与後に椎体のすべりが 3 mm 以上となった症例は、投与後 6 週の 5 U 群に 1 例（2.0%）、投与後 13 週のプラセボ群に 2 例（4.8%）、5 U 群に 1 例（2.3%）、投与後 26 週のプラセボ群に 1 例（2.6%）、1.25 U 群に 1 例（2.4%）及び投与後 39 週の 1.25 U 群に 1 例（2.5%）、2.5 U 群に 1 例（2.5%）認められた。なお、実薬群で椎体のすべりが 3 mm 以上となった症例に下肢痛、腰痛の有害事象は認められなかった。

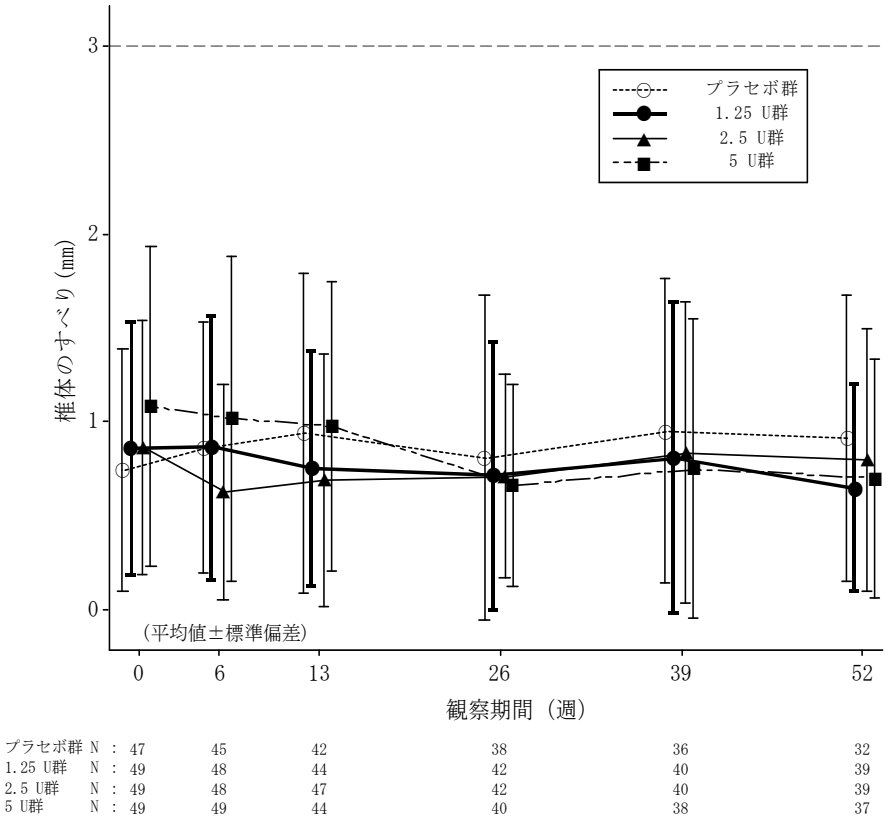


図 2.7.6.2.7.3-3. 椎体のすべりの経時的推移

治験総括報告書 表 12.5.4.1-1 より作図

表 2.7.6.2.7.3-6. 椎体のすべりの時点別発現頻度

	プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
	N	3 mm 以上	N	3 mm 以上	N	3 mm 以上	N	3 mm 以上
ベースライン	47	0	49	0	49	0	49	1 (2.0)
投与後 6 週	45	0	48	0	48	0	49	1 (2.0)
投与後 13 週	42	2 (4.8)	44	0	47	0	44	1 (2.3)
投与後 26 週	38	1 (2.6)	42	1 (2.4)	42	0	40	0
投与後 39 週	36	0	40	1 (2.5)	40	1 (2.5)	38	0
投与後 52 週	32	0	39	0	39	0	37	0

治験総括報告書 表 12.5.4.1-2 より引用
例数（%）

（6） 軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）

軟骨終板と隣接する椎体の変化の経時的推移を表 2.7.6.2.7.3-7 に、軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの時点別発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-8 に、軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-9 に示した。

軟骨終板と隣接する椎体の変化は、各実薬群ではベースラインと比較して投与後 6 週以降に Type 0 の症例が減少し、Type 1 の症例が増加した。Type 2 の症例数は、各投与群で大きな変化はなく、Type 3 の症例は認められなかった。

軟骨終板と隣接する椎体の変化が Type 1～3 に変化した症例は、各実薬群で多く、投与後 52 週ではプラセボ群が 2 例（6.3%）、1.25 U 群が 12 例（30.8%）、2.5 U 群が 14 例（35.9%）、5 U 群が 11 例（29.7%）であった。なお、軟骨終板と隣接する椎体の変化が認められた症例において、下肢痛及び腰痛の有害事象発現率が高まる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2.7.3-7. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の経時的推移

		N	Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
プラセボ群	ベースライン	47	39 (83.0)	5 (10.6)	3 (6.4)	0
	投与後 6 週	45	37 (82.2)	5 (11.1)	3 (6.7)	0
	投与後 13 週	42	35 (83.3)	4 (9.5)	3 (7.1)	0
	投与後 26 週	38	30 (78.9)	5 (13.2)	3 (7.9)	0
	投与後 39 週	36	28 (77.8)	5 (13.9)	3 (8.3)	0
	投与後 52 週	32	23 (71.9)	5 (15.6)	3 (9.4)	0
1.25 U 群	ベースライン	49	38 (77.6)	9 (18.4)	2 (4.1)	0
	投与後 6 週	48	30 (62.5)	16 (33.3)	2 (4.2)	0
	投与後 13 週	44	24 (54.5)	18 (40.9)	2 (4.5)	0
	投与後 26 週	42	19 (45.2)	22 (52.4)	1 (2.4)	0
	投与後 39 週	40	18 (45.0)	21 (52.5)	1 (2.5)	0
	投与後 52 週	39	18 (46.2)	20 (51.3)	1 (2.6)	0
2.5 U 群	ベースライン	49	41 (83.7)	7 (14.3)	1 (2.0)	0
	投与後 6 週	48	28 (58.3)	19 (39.6)	1 (2.1)	0
	投与後 13 週	47	26 (55.3)	20 (42.6)	1 (2.1)	0
	投与後 26 週	42	23 (54.8)	18 (42.9)	1 (2.4)	0
	投与後 39 週	40	20 (50.0)	19 (47.5)	1 (2.5)	0
	投与後 52 週	39	18 (46.2)	20 (51.3)	1 (2.6)	0
5 U 群	ベースライン	49	39 (79.6)	8 (16.3)	2 (4.1)	0
	投与後 6 週	49	29 (59.2)	18 (36.7)	2 (4.1)	0
	投与後 13 週	44	23 (52.3)	19 (43.2)	2 (4.5)	0
	投与後 26 週	40	18 (45.0)	20 (50.0)	2 (5.0)	0
	投与後 39 週	38	17 (44.7)	19 (50.0)	2 (5.3)	0
	投与後 52 週	37	18 (48.6)	17 (45.9)	2 (5.4)	0

治験総括報告書 表 12.5.3-1 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.7.3-8. 軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの時点別発現頻度

	プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
	N	変化あり	N	変化あり	N	変化あり	N	変化あり
投与後 6 週	45	0	48	7 (14.6)	48	12 (25.0)	49	10 (20.4)
投与後 13 週	42	0	44	9 (20.5)	47	13 (27.7)	44	12 (27.3)
投与後 26 週	38	1 (2.6)	42	13 (31.0)	42	11 (26.2)	40	13 (32.5)
投与後 39 週	36	1 (2.8)	40	12 (30.0)	40	13 (32.5)	38	13 (34.2)
投与後 52 週	32	2 (6.3)	39	12 (30.8)	39	14 (35.9)	37	11 (29.7)

治験総括報告書 表 12.5.3-2 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.7.3-9. 軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	Modic の分類	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	変化なし	31 (68.9)	14 (31.1)	p=0.5412	26 (57.8)	19 (42.2)	p=1.0000
	変化あり	1 (50.0)	1 (50.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	
1.25 U 群	変化なし	26 (74.3)	9 (25.7)	p=0.2438	20 (57.1)	15 (42.9)	p=0.2024
	変化あり	13 (92.9)	1 (7.1)		11 (78.6)	3 (21.4)	
2.5 U 群	変化なし	28 (87.5)	4 (12.5)	p=1.0000	23 (71.9)	9 (28.1)	p=1.0000
	変化あり	15 (88.2)	2 (11.8)		13 (76.5)	4 (23.5)	
5 U 群	変化なし	28 (80.0)	7 (20.0)	p=1.0000	25 (71.4)	10 (28.6)	p=1.0000
	変化あり	11 (78.6)	3 (21.4)		10 (71.4)	4 (28.6)	
実薬群 [b)]	変化なし	82 (80.4)	20 (19.6)	p=0.4829	68 (66.7)	34 (33.3)	p=0.3344
	変化あり	39 (86.7)	6 (13.3)		34 (75.6)	11 (24.4)	

治験総括報告書 表 12.5.3-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

（7） 椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann の分類）

椎間板の変性による輝度の変化の経時的推移を表 2.7.6.2.7.3-10 に、椎間板の変性による輝度の変化の上昇ありの時点別発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-11 に、椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.2.7.3-12 に示した。

椎間板の変性による輝度の変化は、各実薬群ではベースラインと比較して投与後 6 週以降に軽度の症例の割合が減少し、重度の症例の割合が増加した。プラセボ群では投与後 6 週から徐々に軽度の症例が減少し、重度の症例の割合が増加した。

椎間板の変性による輝度の変化のグレードが上昇した症例は、プラセボ群と比較して実薬群で高く、投与後 52 週での割合はプラセボ群が 4 例（12.5%）、1.25 U 群が 18 例（46.2%）、2.5 U 群が 13 例（33.3%）、5 U 群が 17 例（45.9%）であった。なお、椎間板の変性による輝度の変化が認められた症例において、下肢痛及び腰痛の有害事象発現率が高まる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2.7.3-10. 椎間板の変性による輝度の変化の経時的推移

		N	Grade 0 正常	Grade I 軽度	Grade II 中等度	Grade III 重度
プラセボ群	ベースライン	47	0 (0.0)	4 (8.5)	34 (72.3)	9 (19.1)
	投与後 6 週	45	0 (0.0)	2 (4.4)	34 (75.6)	9 (20.0)
	投与後 13 週	42	0 (0.0)	1 (2.4)	33 (78.6)	8 (19.0)
	投与後 26 週	38	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (73.7)	10 (26.3)
	投与後 39 週	36	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (66.7)	12 (33.3)
	投与後 52 週	32	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (65.6)	11 (34.4)
1.25 U 群	ベースライン	49	0 (0.0)	3 (6.1)	38 (77.6)	8 (16.3)
	投与後 6 週	48	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (43.8)	27 (56.3)
	投与後 13 週	44	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (38.6)	27 (61.4)
	投与後 26 週	42	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (33.3)	28 (66.7)
	投与後 39 週	40	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (32.5)	27 (67.5)
	投与後 52 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (33.3)	26 (66.7)
2.5 U 群	ベースライン	49	0 (0.0)	4 (8.2)	34 (69.4)	11 (22.4)
	投与後 6 週	48	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (52.1)	23 (47.9)
	投与後 13 週	47	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (46.8)	25 (53.2)
	投与後 26 週	42	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (47.6)	22 (52.4)
	投与後 39 週	40	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (47.5)	21 (52.5)
	投与後 52 週	39	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (48.7)	20 (51.3)
5 U 群	ベースライン	49	3 (6.1)	7 (14.3)	30 (61.2)	9 (18.4)
	投与後 6 週	49	0 (0.0)	1 (2.0)	26 (53.1)	22 (44.9)
	投与後 13 週	44	0 (0.0)	1 (2.3)	21 (47.7)	22 (50.0)
	投与後 26 週	40	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (47.5)	21 (52.5)
	投与後 39 週	38	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (44.7)	21 (55.3)
	投与後 52 週	37	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (45.9)	20 (54.1)

治験総括報告書 表 12.5.2-1 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.7.3-11. 椎間板の変性による輝度の変化の上昇ありの時点別発現頻度

	プラセボ群		1.25 U 群		2.5 U 群		5 U 群	
	N	上昇あり	N	上昇あり	N	上昇あり	N	上昇あり
投与後 6 週	45	0	48	20 (41.7)	48	14 (29.2)	49	22 (44.9)
投与後 13 週	42	0	44	19 (43.2)	47	15 (31.9)	44	21 (47.7)
投与後 26 週	38	2 (5.3)	42	20 (47.6)	42	14 (33.3)	40	18 (45.0)
投与後 39 週	36	4 (11.1)	40	19 (47.5)	40	13 (32.5)	38	17 (44.7)
投与後 52 週	32	4 (12.5)	39	18 (46.2)	39	13 (33.3)	37	17 (45.9)

治験総括報告書 表 12.5.2-2 より引用
例数（%）

表 2.7.6.2.7.3-12. 椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	Pfirrmann の分類	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	上昇なし	29 (67.4)	14 (32.6)	p=1.0000	25 (58.1)	18 (41.9)	p=1.0000
	上昇あり	3 (75.0)	1 (25.0)		2 (50.0)	2 (50.0)	
1.25 U 群	上昇なし	18 (72.0)	7 (28.0)	p=0.2890	15 (60.0)	10 (40.0)	p=0.7688
	上昇あり	21 (87.5)	3 (12.5)		16 (66.7)	8 (33.3)	
2.5 U 群	上昇なし	27 (84.4)	5 (15.6)	p=0.6503	24 (75.0)	8 (25.0)	p=0.7458
	上昇あり	16 (94.1)	1 (5.9)		12 (70.6)	5 (29.4)	
5 U 群	上昇なし	18 (75.0)	6 (25.0)	p=0.4962	17 (70.8)	7 (29.2)	p=1.0000
	上昇あり	21 (84.0)	4 (16.0)		18 (72.0)	7 (28.0)	
実薬群 [b)]	上昇なし	63 (77.8)	18 (22.2)	p=0.1312	56 (69.1)	25 (30.9)	p=1.0000
	上昇あり	58 (87.9)	8 (12.1)		46 (69.7)	20 (30.3)	

治験総括報告書 表 12.5.2-3 より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定
b）1.25 U、2.5 U、5 U の 3 群の合計

2.7.6.2.8 結論

本剤 1.25 U 及び 5 U のプラセボに対する優越性が認められ、有意な下肢痛改善効果が示された。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象などの臨床上問題となる有害事象は認められず、安全性に問題はないと考えられた。ただし、副作用の発現率に用量反応性が認められたため、推奨用量は 1.25 U と考えられた。

2.7.6.3　第 III 相試験（6603/1031）

2.7.6.3.1　試験方法の概略

〔5.3.5.1-2 参照〕

治験の標題： 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした SI-6603 のプラセボに対する優越性検証試験（第 III 相試験）
治験責任医師名： [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ほか、計 39 名
治験実施施設： [redacted] [redacted] ほか、計 35 施設
公表文献：無
治験期間：1 年 11 箇月 （最初の症例が登録された日）2012 年 3 月 5 日 （最終症例の投与後 13 週観察終了日）2013 年 5 月 30 日 （最終症例の最終観察終了日）2014 年 2 月 19 日
開発のフェーズ：第 III 相試験
目的： 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に、本剤 1.25 U の有効性について、投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）を主要評価として、プラセボに対する優越性を検証する。また、投与後 52 週まで、原疾患関連疼痛、機能障害、健康関連 QOL 及び画像変化を評価する。本剤の安全性については、投与後 13 週まで有害事象を評価する。なお、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については、投与後 13 週以降も 52 週まで継続して評価する。
治験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検[a]、群間比較
治験方法： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し、本剤 1.25 U 又はプラセボを椎間板内に単回投与した。投与後 1 日までは入院期間とし、その後は外来で経過観察を行った。 投与後 13 週における 1.25 U のプラセボに対する優越性を検証した。椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については、投与後 13 週以降も 52 週まで継続して調査した。
目標被験者数：160 例（各投与群 80 例） 【被験者数設定の根拠】 第 II/III 相試験（6603/1021）において、プラセボ群及びコンドリアーゼ群の投与後 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（平均 ± 標準偏差）は、それぞれ −35.0 ± 30.3 mm 及び −50.4 ± 25.9 mm であった。この結果に基づき、検出力を 90%、有意水準を両側 5%としたうえで、t 検定に基づく被験者数設計を行ったところ、必要被験者数が 1 群 72 例、

[a] 開鍵は全被験者の投与後13週までのデータベースの固定後に行った。また、治験依頼者は、開鍵結果を全被験者の投与後52週までのデータベース固定まで被験者及び治験責任医師／治験分担医師に伝えなかった。

合計 144 例となった。10%の脱落例を考慮し、目標被験者数を 1 群 80 例、合計 160 例とした。

選択基準：

以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。

1. MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、障害されている神経根の位置と臨床症状が一致した、後縦靭帯を穿破していない腰椎椎間板ヘルニア患者
   L6 が認められる場合は、L5 神経根又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する患者
2. 同意取得時において一側下肢に 6 週間以上の継続する坐骨神経痛を有する患者
3. 主訴がある側の下肢の SLR テストが陽性（70° 以下）の患者
4. 同意取得時において 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患者
5. 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 日間で就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）について、その 3 点以上が以下の a 及び b を満たしている患者
   a. 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
   b. a を満たす VAS の平均値が 50 mm 以上かつ VAS の変動幅（最大値と最小値の差）が 25 mm 以内である
6. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 70 歳以下の患者（性別は問わない）
7. 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者

除外基準：

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の対象から除外した。

1. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者
2. MRI で後縦靭帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型の患者
3. 過去に本剤の治験に参加したことのある患者
4. 妊娠中、授乳中又は妊娠検査によって妊娠している可能性のある患者
5. 同意取得前 3 週間以内に原疾患に対する神経ブロック療法（局所麻酔剤、ステロイド剤、オピオイド鎮痛剤）を受けた患者
6. 腰椎手術（ヘルニア摘出術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術など）を受けたことのある患者
7. 本治験の結果に影響を与えうる以下の症状又は疾患を有する患者
   - 屈曲位における X 線画像において対象とする椎体の後方開大角度が 5° 以上
   - 重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）
   - 変形性脊椎症、脊椎すべり症（3 mm 以上の椎体のすべりが認められる患者）、脊柱管狭窄症、骨棘（Nathan 分類における Grade III・IV に該当する骨棘が認められる患者）、脊髄腫瘍、強直性脊椎炎及び椎間板炎などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患
   - 骨粗鬆症、関節リウマチ
   - 悪性腫瘍（同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、外科的処置又は局所治療によって治癒と判断された場合を除く）

・ 脳血管障害、肺梗塞、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞及び心不全などの重篤な疾患
・ 咳の反復や発作性の呼吸困難により、睡眠や日常生活が妨げられることがある喘息などの呼吸器疾患
・ 薬物依存症、アルコール依存症

8. 以下のいずれかに該当する患者
・ 血小板数：測定機関の基準値下限未満
・ AST、ALT：測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上
・ 総ビリルビン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上
・ 血清クレアチニン：測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上
・ HCV 抗体、HBV 抗原：陽性
9. BMI が 35.0 以上の患者
10. 労働者災害補償保険法又は自動車損害賠償保障法などに基づく補償を受けている患者
11. 同意取得前 4 箇月以内に他の治験に参加した患者
12. その他、治験責任医師／治験分担医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者

治験薬、用量及び投与方法：

投与群	治験薬	用量	ロット番号	製造番号
コンドリアーゼ群	コンドリアーゼ注用 1.25 U	コンドリアーゼ 1.25 U/mL	DC1110202A	6603JP-P3-01
プラセボ群	コンドリアーゼ注用 0 U	コンドリアーゼ 0 U/mL	DC0110302A	6603JP-P3-01

コンドリアーゼ注用バイアル又はプラセボバイアルに生理食塩液 1.2 mL を加えて注意深く溶解し、コンドリアーゼ 1.25 U/mL 又はプラセボを調製した。調製された治験薬 1.0 mL を椎間板内に単回投与した。

【用量の設定根拠】

第 II/III 相試験（6603/1021）において、本剤（1.25 U、2.5 U、5 U）のプラセボに対する下肢痛改善効果が示された。安全性においては、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象の発現は認められず、忍容性が高いことが確認された。3 用量の有効性に差はなく、副作用の発現率は用量反応性が認められたことから、用量を 1.25 U と設定した。また、腰椎椎間板ヘルニアは、無処置でも改善傾向を示すことがあることが知られており、本剤投与による改善と自然治癒を区別することは難しい。本剤の有効性をより適切に評価するため、プラセボ群を設定した。

併用薬：

原疾患又は合併症治療のために同意取得前より使用している薬剤は併用可能としたが、同意取得時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、用法・用量の変更は行わないこととした。ただし、症状の改善による減量又は終了は可とし、その後の増量や再開は行わないこととした。なお、後発医薬品などへの変更は可とするが、用法・用量の変更は行わない。

本治験では、同意取得時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、下記の薬剤の新たな使用は禁止した。

· 鎮痛薬
· 副腎皮質ステロイド薬（外用薬、点眼薬、吸入薬を除く）
· 筋弛緩薬
· 疼痛緩和を目的とした抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬、NMDA 受容体拮抗薬、漢方製剤など有害事象若しくは合併症治療を目的とした解熱・鎮痛・消炎薬（解熱・鎮痛・消炎作用を有する成分を含有した薬剤も含む）などの使用は、被験者の利益性のために可としたが、ベースライン及び投与後 13 週の疼痛評価期間（各 7 日間）の使用は禁止した。投与後 3 週、4 週、5 週及び 6 週の疼痛評価期間（各 7 日間）においては、少なくとも 3 日間は疼痛評価前 24 時間以内の使用を禁止した。また、治験薬の有効性及び安全性評価に影響を与える可能性があるため、持続性製剤の使用は禁止した。

併用療法：

原疾患治療のため同意取得前より行われている療法は併用可能としたが、同意取得時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、実施頻度及びその方法は変更しないこととした。ただし、症状の改善による回数減少や終了は可とし、その後の回数増加や再開は行わないこととした。有害事象若しくは合併症治療のための回数減少や一時中断は可とした。原疾患以外の治療を目的とした療法については特に制限しなかった。

同意取得時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、腰痛／下肢痛の治療を目的とした神経ブロック療法及び手術療法を禁止した。また、腰痛／下肢痛の治療を目的とした併用療法（トリガーポイントブロック、牽引療法、温熱療法、装具療法、鍼灸療法、整体など）の新たな実施を禁止した。この間、新たに上記の神経ブロック療法又は手術療法が必要となった被験者は治験を中止することとした。

評価項目、評価スケジュール：

1. 主要評価項目

投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS 値）[a]のベースライン時の値からの変化量

2. 副次評価項目

· 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）[b]
· 過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）[b]
· ODI
· SF-36
· 神経学的検査
  SLR テスト、知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱
· ヘルニアの体積
· 椎間板の体積
· 椎間板高

[a] ベースライン及び投与後13週は連続する7日間の測定値の平均値

[b] ベースライン、投与後1週、2週、3週、4週、5週、6週及び13週は連続する7日間の測定値の平均値

3. 安全性評価項目
   - 有害事象
     調査期間は投与後から投与後 13 週の観察終了日まで
   - 臨床検査
     血液学的検査、生化学的検査
   - 抗体検査
     血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG
   - バイタルサイン
   - 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性
     椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板・隣接する椎体の変化、椎間板の変性
4. 追跡調査項目
   a. 有効性調査項目
   - 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）
   - 過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）
   - ODI
   - SF-36
   - 神経学的検査
     SLR テスト、知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱
   - ヘルニアの体積
   - 椎間板の体積
   - 椎間板高
   - 治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無

   b. 安全性評価項目
   - 有害事象
     下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象のみ調査する
   - 抗体検査
     血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG
   - 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性
     椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板・隣接する椎体の変化、椎間板の変性
   - 腰椎手術実施の有無

5. 治験スケジュール

スクリーニング：投与前 2 週以内、観察期間：投与後 13 週まで、追跡期間：投与後 13～52 週

調査項目	-2 週以内		0 日		1 日	1 週	2 週	4 週	6 週	12 週	13[e] 週	[f] 中止時
	外来		入院			外来						
	スクリーニング		投与前	投与後	観察期間							
許容範囲（日）						±1	±3	±6	±6	±3	-3～+6	0
説明文書による同意取得	◎											
被験者特性	◎											
肝炎ウイルス検査、妊娠検査	◎											
治験薬の投与			▲									
被験者疼痛評価（VAS）の説明	◎									◎[d]		
被験者による疼痛評価（VAS）[a]	◎	[c] 登録			◎							◎
Oswestry Disability Index			◎			◎	◎	◎	◎		◎	◎
SF-36			◎				◎	◎	◎		◎	◎
神経学的検査	◎				◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
画像検査（X 線・MRI）[b]	◎								◎		◎	◎
有害事象					◎							◎
臨床検査	◎				◎	◎			◎		◎	◎
抗体検査			◎			◎			◎		◎	◎
バイタルサイン			◎	●	◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
併用薬／併用療法	◎		◎									◎

調査項目	26 週	39 週	52 週	中止時 [k]
	外来			
	追跡期間 [i]			
許容範囲（日）	±14	±14	±14	0
被験者による疼痛評価（VAS）[a]	◎	◎	◎	◎
Oswestry Disability Index	◎	◎	◎	◎
SF-36	◎	◎	◎	◎
神経学的検査	◎	◎	◎	◎
画像検査（X 線・MRI）[b]	◎	◎	◎	◎
抗体検査	◎		◎	◎
有害事象 [g]	◎			◎
併用薬 [h]／併用療法	◎			◎
腰椎手術実施の有無			◎[j]	

▲：治験薬投与　　◎：必須調査項目　　●：必須調査項目（投与後 6 時間 ± 1 時間）

a）別紙 5「SI-6603 痛み評価シート」を用いて被験者が評価した下肢痛、腰痛の VAS。
スクリーニング期間（ベースライン）は、登録日の前日までの連続する 7 日間の VAS を評価する。
投与後 0 日は、投与後から就寝前までの VAS を評価する。
投与後 1 週～6 週は、投与後 0 日～41 日（42 日間）の VAS を評価する。
投与後 13 週は、投与後 13 週の観察日の前日までの連続する 7 日間の VAS を評価する。
中止時は、中止日の前日までの VAS を評価する。

b）中央画像評価機関から画像の再撮像指示があった場合に限り、許容範囲上限に 14 日追加する。
（スクリーニング期間は 4 週間となる。）

c）症例登録日は治験薬投与の前日又は当日とする。

d）被験者の来院時に説明する。

e）投与後 13 週の観察日は投与後 12 週の観察日+7 日以上とする。

f）投与後 13 週以前に中止する場合は、投与後 13 週時点の観察項目を可能な限り実施する。
画像検査のみ、中止日+14 日を許容範囲とする。

g）下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象を調査する。

h）解熱、鎮痛、消炎薬（解熱、鎮痛、消炎作用を有する成分を含有した薬剤も含む）及び疼痛緩和を目的とした薬剤のみを調査する。

i）投与後 13 週の観察日以降を追跡期間とする。

j）中止した症例についても、投与後 52 週時点で調査する。

k）投与後 13 週以降に中止する場合は、投与後 52 週時点の観察項目を可能な限り実施する。
画像検査のみ、中止日+14 日を許容範囲とする。

解析対象集団：

1. FAS

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。ただし、以下の被験者はFAS から除く。

- GCP の重大な逸脱をした被験者（同意取得に関する逸脱など）
- 対象疾患を有しない被験者
- 投与後の評価を一度も行っていない被験者

2. PPS

FAS のうち、治験実施計画書の重大な逸脱がない被験者。なお、以下の被験者は治験実施計画書の重大な逸脱として PPS から除く。

- 選択基準違反の被験者
- 有効性評価に関する除外基準違反の被験者
- 治験薬が正しく投与されなかった被験者
- 投与後 13 週の採用された VAS が 7 日間のうち 2 日以下であった被験者
- 治験実施計画書で規定した投与後 13 週の許容範囲内に来院しなかった被験者

3. SAFETY

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。

統計手法：

1. 有効性評価の解析

FAS を主たる解析対象集団とした。

- 主要評価項目の解析

  投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）の変化量に関して、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を行った。なお、欠測値は LOCF により補完した。

- 副次評価項目の解析

  投与後 13 週及び 52 週における各評価項目に対してプラセボ群との比較を行った。計量値の評価項目に対しては共分散分析、計数値の評価項目に対してはロジスティック回帰分析を行った。共変量はベースライン値及び下肢痛持続期間とした。また、投与群別に各時点のデータを要約し、推移を検討した。治験薬投与高位に対する腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無について、頻度を算出した。

2. 安全性に関する解析

投与後 13 週までのすべての有害事象及び投与後 52 週までの下肢痛、腰痛、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象について、発現率を算出した。また、Fisher’s Exact 検定を行い、プラセボ群での発現率と比較した。有害事象名は MedDRA/J Ver.16.0 をもとに読み替えた。臨床検査、抗体検査、バイタルサインについて、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。椎間板及び椎間板周辺組織の安定性について、画像変化の有無の頻度を算出し、画像変化の有無と下肢痛及び腰痛との関係を検討した。

2.7.6.3.2　症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.3.2-1 に示した。

本治験では 166 例が登録され、無作為に 2 群に割り付けられた（プラセボ群 82 例、コンドリアーゼ群 84 例）。このうち、プラセボ群の 1 例、コンドリアーゼ群の 2 例を除く 163 例（プラセボ群 81 例、コンドリアーゼ群 82 例）に治験薬が投与され、投与後 13 週完了例は 146 例（プラセボ群 70 例、コンドリアーゼ群 76 例）、投与後 52 週完了例は 119 例（プラセボ群 57 例、コンドリアーゼ群 62 例）であった。治験を中止した症例は投与後 13 週未満ではプラセボ群で多く、投与後 13 週以降では両群で同程度であった。中止理由は投与後 13 週未満及び投与後 13 週以降のいずれも「効果不十分」が最も多かった。

SAFETY は 163 例（プラセボ群 81 例、コンドリアーゼ群 82 例）であった。SAFETY から除外された 3 例のうち、プラセボ群の 1 例は、治験薬投与前の検査にて発熱、白血球数上昇、CRP 上昇により細菌感染が疑われたため、治験薬を投与せずに治験を中止した。また、コンドリアーゼ群の 2 例は、いずれも解剖学的理由で椎間板穿刺ができなかったため、治験薬を投与せずに治験を中止した。

FAS は 163 例（プラセボ群 81 例、コンドリアーゼ群 82 例）であった。治験薬の未投与例 3 例が FAS から除外された。

表 2.7.6.3.2-1. 症例の内訳

	プラセボ群 (N=82)	コンドリアーゼ群 (N=84)	全体 (N=166)
治験薬が投与されなかった症例	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)
治験薬投与例	81 (98.8)	82 (97.6)	163 (98.2)
中止例（投与後 13 週以内）	11 (13.4)	6 (7.1)	17 (10.2)
理由：　同意撤回	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (2.4)
有害事象	4 (4.9)	0	4 (2.4)
効果不十分	3 (3.7)	4 (4.8)	7 (4.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
妊娠	0	0	0
その他	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
投与後 13 週完了例	70 (85.4)	76 (90.5)	146 (88.0)
中止例（投与後 13 週以降）	13 (15.9)	14 (16.7)	27 (16.3)
理由：　同意撤回	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)
有害事象	1 (1.2)	0	1 (0.6)
効果不十分	8 (9.8)	7 (8.3)	15 (9.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
妊娠	0	1 (1.2)	1 (0.6)
その他	2 (2.4)	5 (6.0)	7 (4.2)
投与後 52 週完了例	57 (69.5)	62 (73.8)	119 (71.7)
最大の解析対象集団（FAS）	81 (98.8)	82 (97.6)	163 (98.2)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	65 (79.3)	73 (86.9)	138 (83.1)
安全性に関する解析対象集団（SAFETY）	81 (98.8)	82 (97.6)	163 (98.2)

治験総括報告書 図 10.1.2-1.、表 14.1.1-3.より引用
例数（%）

2.7.6.3.3　人口統計学及び疾患関連の特性

FAS の 163 例の人口統計学及び疾患関連の特性を表 2.7.6.3.3-1 に、基準値の特性を表 2.7.6.3.3-2 に示した。

年齢の平均は 39.3 歳、男女の割合は男性 60.7%、女性 39.3%、BMI の平均は 23.74 kg/m^2、喫煙歴の「喫煙せず」は 45.4%、職業の「重労働」は 63.2%であった。また、ヘルニア高位は L4/L5 が 50.3%、L5/S1 が 46.6%、L5/L6 が 3.1%、下肢痛持続期間の平均は 259.9 日、腰痛は「あり」が 87.1%であった。

基準値の特性に関しては、両群間で各項目に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.3.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：FAS

		プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 (N=82)	全体 (N=163)
年齢 （歳）	平均値±標準偏差 中央値 最小値～最大値	39.2 ± 12.4 38.0 20～69	39.5 ± 11.1 37.5 20～64	39.3 ± 11.8 38.0 20～69
	20 歳～29 歳 30 歳～49 歳 50 歳以上	21 (25.9) 44 (54.3) 16 (19.8)	14 (17.1) 52 (63.4) 16 (19.5)	35 (21.5) 96 (58.9) 32 (19.6)
性別	男性 女性	48 (59.3) 33 (40.7)	51 (62.2) 31 (37.8)	99 (60.7) 64 (39.3)
人種	アジア人	81 (100)	82 (100)	163 (100)
BMI （kg/m^2）	平均値±標準偏差 中央値 最小値～最大値	23.70 ± 4.05 22.90 15.9～34.4	23.78 ± 3.75 23.08 16.9～33.8	23.74 ± 3.89 22.93 15.9～34.4
	18.5 未満 18.5～25.0 未満 25.0 以上	6 (7.4) 49 (60.5) 26 (32.1)	5 (6.1) 49 (59.8) 28 (34.1)	11 (6.7) 98 (60.1) 54 (33.1)
ヘルニア高位	L4/L5 L5/S1 L5/L6	37 (45.7) 40 (49.4) 4 (4.9)	45 (54.9) 36 (43.9) 1 (1.2)	82 (50.3) 76 (46.6) 5 (3.1)
職業	重労働 軽労働	53 (65.4) 28 (34.6)	50 (61.0) 32 (39.0)	103 (63.2) 60 (36.8)
喫煙歴	喫煙せず 過去に喫煙していた 現在喫煙している	35 (43.2) 16 (19.8) 30 (37.0)	39 (47.6) 26 (31.7) 17 (20.7)	74 (45.4) 42 (25.8) 47 (28.8)
下肢痛持続期間 （日）	平均値±標準偏差 中央値 最小値～最大値	259.2 ± 479.0 127.0 45～3387	260.5 ± 472.1 142.0 43～3754	259.9 ± 474.1 136.0 43～3754
	180 日未満 180 日以上	51 (63.0) 30 (37.0)	50 (61.0) 32 (39.0)	101 (62.0) 62 (38.0)
合併症の有無	あり なし	51 (63.0) 30 (37.0)	56 (68.3) 26 (31.7)	107 (65.6) 56 (34.4)
既往歴の有無	あり なし	21 (25.9) 60 (74.1)	12 (14.6) 70 (85.4)	33 (20.2) 130 (79.8)
腰痛の有無	あり なし	68 (84.0) 13 (16.0)	74 (90.2) 8 (9.8)	142 (87.1) 21 (12.9)

治験総括報告書 表 11.2-1.より引用
例数（%）

表 2.7.6.3.3-2. 基準値の特性：FAS

		プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 (N=82)
最悪時下肢痛（mm）	平均値±標準偏差	74.6 ± 12.5	72.4 ± 12.3
	50～70 mm 以下 70 mm 超～100 mm	28 (34.6) 53 (65.4)	32 (39.0) 50 (61.0)
最悪時腰痛（mm）	平均値±標準偏差	52.4 ± 30.6	50.2 ± 27.1
ODI	平均値±標準偏差	40.5 ± 13.6	38.0 ± 12.9
	0～20 以下 20 超～40 以下 40 超～100	4 (4.9) 41 (50.6) 36 (44.4)	5 (6.1) 49 (59.8) 28 (34.1)
SF-36 身体的健康度（PCS） SF-36 精神的健康度（MCS）	平均値±標準偏差 平均値±標準偏差	22.7 ± 14.1 46.9 ± 8.6	25.3 ± 15.7 46.5 ± 8.2
神経学的検査	SLR テスト陽性 知覚鈍麻あり 筋力低下あり 深部腱反射減弱あり	81 (100) 51 (63.0) 25 (30.9) 18 (22.2)	82 (100) 47 (57.3) 20 (24.4) 22 (26.8)
ヘルニアの体積（mm^3）	平均値±標準偏差	1300.7 ± 559.9	1243.5 ± 552.5
椎間板の体積（mm^3）	平均値±標準偏差	12279.2 ± 3955.6	11976.1 ± 4171.9
椎間板高	平均値±標準偏差	0.271 ± 0.058	0.257 ± 0.053

治験総括報告書 表 11.2-1.、表 14.2.2.4.1-1.、表 14.2.2.4.2-1.、表 14.2.2.5-1.、表 14.2.2.6-1.、表 14.2.2.7-1.、表 14.2.2.8-1.より引用
例数（%）

2.7.6.3.4　治験薬の曝露

FAS の全例（プラセボ群 81 例、コンドリアーゼ群 82 例）に治験薬 1.0 mL が椎間板内へ単回投与された。なお、プラセボ群の 1 例は、治験薬 1.0 mL が投与されたが、治験薬投与前に椎間板穿刺の確認のため生理食塩液を微量投与していたため、逸脱とされた。

2.7.6.3.5　有効性の結果

2.7.6.3.5.1　主要評価項目

投与後 13 週における最悪時下肢痛を表 2.7.6.3.5.1-1 に示した。

最悪時下肢痛の投与後 13 週におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群−34.3 mm、コンドリアーゼ群−49.5 mm であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（p = 0.0011）。

表 2.7.6.3.5.1-1. 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 [e)]	[95%信頼区間] [e)]	p 値
プラセボ群	81	74.6 ± 12.5	39.2 ± 31.0	-34.3 ± 3.3			
コンドリアーゼ群	82	72.4 ± 12.3	22.9 ± 28.0	-49.5 ± 3.3	-15.2	[-24.2, -6.2]	p=0.0011

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）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 ± 標準偏差（mm）
d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）
e）mm

2.7.6.3.5.2　副次評価項目（投与後 13 週まで）

（1） 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）

最悪時下肢痛の変化量の経時的推移を図 2.7.6.3.5.2-1 に、最悪時下肢痛の奏効率を表 2.7.6.3.5.2-1 に示した。

最悪時下肢痛の経時的推移に関して、投与後 1 週から 13 週まで最悪時下肢痛の低下が認められた。ベースラインからの変化量は、すべての観察時点においてプラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で大きく、投与後 2 週よりプラセボ群との間に有意差が認められた〔2.7.3.3.2.1（3）参照〕。

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、すべての観察時点においてプラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で高かった。投与後 13 週における奏効率は、プラセボ群 50.6%、コンドリアーゼ群 72.0%であり、有意差が認められた（p = 0.0077）。

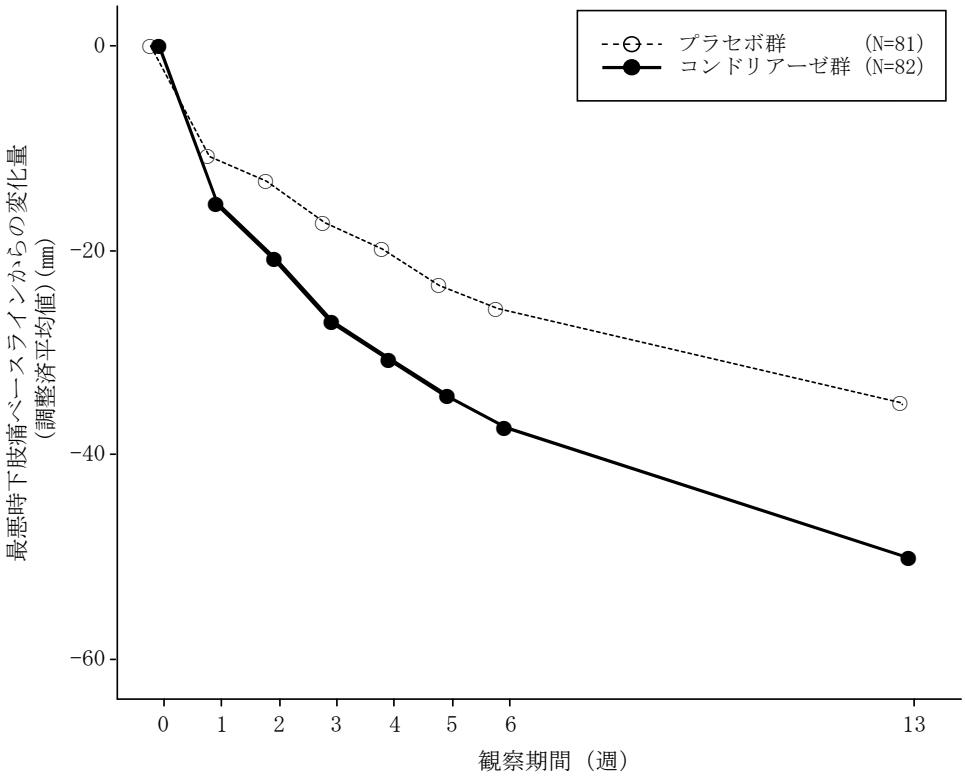


図 2.7.6.3.5.2-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移（投与後 13 週まで）

治験総括報告書 表 14.2.2.1-2 より作図

表 2.7.6.3.5.2-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛の奏効率（50%以上改善）

	投与後 13 週 [a]			
	N	奏効例数 [b]	奏効率	p 値 [c]
プラセボ群	81	41	50.6%	p=0.0077
コンドリアーゼ群	82	59	72.0%	

治験総括報告書 表 11.4.1.2.1-1.より引用

a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）

b）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

（2） 過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）

投与後 13 週における最悪時腰痛を表 2.7.6.3.5.2-2 に示した。

最悪時腰痛のベースラインからの変化量は、プラセボ群−21.4 mm、コンドリアーゼ群−28.5 mm であった。

表 2.7.6.3.5.2-2. 投与後 13 週における最悪時腰痛

	N	ベースライン	投与後 13 週 a)		
		実測値 b)	実測値 b)	変化量 c,d)	プラセボ群との比較 d)
プラセボ群	81	52.4 ± 30.6	30.2 ± 29.1	-21.4 ± 2.9	
コンドリアーゼ群	82	50.2 ± 27.1	22.2 ± 26.3	-28.5 ± 2.9	p=0.0765

治験総括報告書 表 11.4.1.2.2-1.より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）平均値 ± 標準偏差（mm）
c）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）
d）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

（3） ODI 及び SF-36

投与後 13 週における ODI 及び SF-36 を表 2.7.6.3.5.2-3 に示した。

投与後 13 週における ODI のベースラインからの変化量は、プラセボ群－13.4、コンドリアーゼ群－18.9 であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（p = 0.0355）。また、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量は、プラセボ群 13.3、コンドリアーゼ群 18.8 であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（p = 0.0139）。

投与後 13 週における SF-36 の MCS のベースラインからの変化量は、プラセボ群 2.8、コンドリアーゼ群 3.6 であった。

表 2.7.6.3.5.2-3. 投与後 13 週における ODI 及び SF-36

		N	ベースライン	投与後 13 週 a)		
			実測値 b)	実測値 b)	変化量 c,d)	プラセボ群との比較 d)
ODI	プラセボ群	81	40.5 ± 13.6	26.0 ± 18.3	-13.4 ± 1.9	
	コンドリアーゼ群	82	38.0 ± 12.9	19.7 ± 15.7	-18.9 ± 1.9	p=0.0355
SF-36 身体的健康度（PCS）	プラセボ群	81	22.7 ± 14.1	36.7 ± 15.2	13.3 ± 1.6	
	コンドリアーゼ群	82	25.3 ± 15.7	43.1 ± 14.7	18.8 ± 1.6	p=0.0139
SF-36 精神的健康度（MCS）	プラセボ群	81	46.9 ± 8.6	49.6 ± 8.7	2.8 ± 0.9	
	コンドリアーゼ群	82	46.5 ± 8.2	50.2 ± 9.4	3.6 ± 0.9	p=0.5301

治験総括報告書 表 11.4.1.2.3-1.、表 11.4.1.2.4.1-1.、表 11.4.1.2.4.2-1.より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）平均値 ± 標準偏差
c）調整済平均値 ± 標準誤差
d）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

（4） 神経学的検査

投与後 13 週における神経学的検査を表 2.7.6.3.5.2-4 に示した。

SLR テストが「陰性」の症例の割合は、ベースラインでは両群 0%であったのに対し、投与後 13 週の割合は、プラセボ群 56.8%、コンドリアーゼ群 79.3%であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（p = 0.0024）。また、知覚鈍麻が「なし」の症例の割合は、ベースラインでプラセボ群 37.0%、コンドリアーゼ群 42.7%、投与後 13 週でプラセボ群 63.0%、コンドリアーゼ群 78.0%であった。

筋力低下及び深部腱反射減弱に関しては、投与後 13 週の「なし」の症例の割合は両群共にベースラインと比較して増加した。

表 2.7.6.3.5.2-4. 投与後 13 週における神経学的検査

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]	
			陰性／なし	陰性／なし	プラセボ群との比較 [b)]
SLR テスト	プラセボ群	81	0	46 (56.8)	
	コンドリアーゼ群	82	0	65 (79.3)	p=0.0024
知覚鈍麻	プラセボ群	81	30 (37.0)	51 (63.0)	
	コンドリアーゼ群	82	35 (42.7)	64 (78.0)	p=0.0522
筋力低下	プラセボ群	81	56 (69.1)	72 (88.9)	
	コンドリアーゼ群	82	62 (75.6)	79 (96.3)	p=0.1065
深部腱反射減弱	プラセボ群	81	63 (77.8)	69 (85.2)	
	コンドリアーゼ群	82	60 (73.2)	71 (86.6)	p=0.5165

治験総括報告書 表 11.4.1.2.5-1.、表 14.2.2.5-1、表 14.2.2.5-3.～表 14.2.2.5-5.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）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

（5） ヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高

投与後 13 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高を表 2.7.6.3.5.2-5 に示した。

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は、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で大きく、ヘルニアの体積の有意な減少が認められた（p＝0.0028）。投与後 13 週におけるベースラインからの変化率は、プラセボ群－14.7%、コンドリアーゼ群－21.0%であった。投与後 13 週における椎間板の体積及び椎間板高のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意差が認められた（椎間板の体積 p＜0.0001、椎間板高 p＜0.0001）。投与後 13 週におけるベースラインからの変化率は、椎間板の体積ではプラセボ群－4.4%、コンドリアーゼ群－13.8%、椎間板高ではプラセボ群－4.7%、コンドリアーゼ群－14.9%であった。

表 2.7.6.3.5.2-5. 投与後 13 週におけるヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高

		N	ベースライン	投与後 13 週 [a)]			
			実測値 [b)]	実測値 [b)]	変化率 [b)]	変化量 [c,d)]	プラセボ群との比較 [d)]
ヘルニアの体積	プラセボ群	81	1300.7 ± 559.9	1098.6 ± 453.8	-14.7 ± 13.0	-190.7 ± 23.4	
(mm^3)	コンドリアーゼ群	82	1243.5 ± 552.5	961.2 ± 416.4	-21.0 ± 15.3	-289.1 ± 23.1	p=0.0028
椎間板の体積	プラセボ群	81	12279.2 ± 3955.6	11778.4 ± 3970.6	-4.4 ± 5.2	-515.3 ± 94.3	
(mm^3)	コンドリアーゼ群	82	11976.1 ± 4171.9	10317.8 ± 3709.6	-13.8 ± 6.7	-1692.0 ± 93.2	p<0.0001
椎間板高	プラセボ群	81	0.271 ± 0.058	0.259 ± 0.060	-4.7 ± 5.4	-0.011 ± 0.002	
	コンドリアーゼ群	82	0.257 ± 0.053	0.219 ± 0.048	-14.9 ± 9.0	-0.040 ± 0.002	p<0.0001

治験総括報告書 表 11.4.1.2.6-1.、表 11.4.1.2.7-1.、表 11.4.1.2.8-1.、表 14.2.2.6-4.、表 14.2.2.7-4.、表 14.2.2.8-4.より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）平均値 ± 標準偏差
c）調整済平均値 ± 標準誤差
d）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

2.7.6.3.5.3　副次評価項目（投与後 13 週以降）

（1）　過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）

投与後 52 週における最悪時下肢痛を表 2.7.6.3.5.3-1 に、投与後 52 週までの最悪時下肢痛の変化量の経時的推移を図 2.7.6.3.5.3-1 に、投与後 52 週時点の最悪時下肢痛の奏効率を表 2.7.6.3.5.3-2 に示した。

投与後 52 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－42.3 mm、コンドリアーゼ群－54.2 mm であり、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（p = 0.0138）。

最悪時下肢痛の経時的推移に関して、最悪時下肢痛の低下は投与後 13 週以降も 52 週まで持続した。ベースラインからの変化量は、投与後 13 週以降のすべての観察時点においてプラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で大きく、プラセボ群との間に有意差が認められた〔2.7.3.5.1 参照〕。

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、投与後 13 週以降のすべての観察時点においてプラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で高かった。投与後 52 週における奏効率は、プラセボ群 63.0%、コンドリアーゼ群 79.3%であり、有意差が認められた（p = 0.0244）。

表 2.7.6.3.5.3-1. 投与後 52 週における最悪時下肢痛

	N	ベースライン	投与後 52 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 [e)]	[95%信頼区間] [e)]	p 値
プラセボ群	81	74.6 ± 12.5	30.9 ± 32.9	-42.3 ± 3.4			
コンドリアーゼ群	82	72.4 ± 12.3	18.5 ± 27.8	-54.2 ± 3.4	-11.9	[-21.3, -2.5]	p=0.0138

治験総括報告書 表 11.5.1.1-1.より引用
a）欠測の場合は最終観察時点の値で補完（LOCF）
b）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 ± 標準偏差（mm）
d）調整済平均値 ± 標準誤差（mm）
e）mm

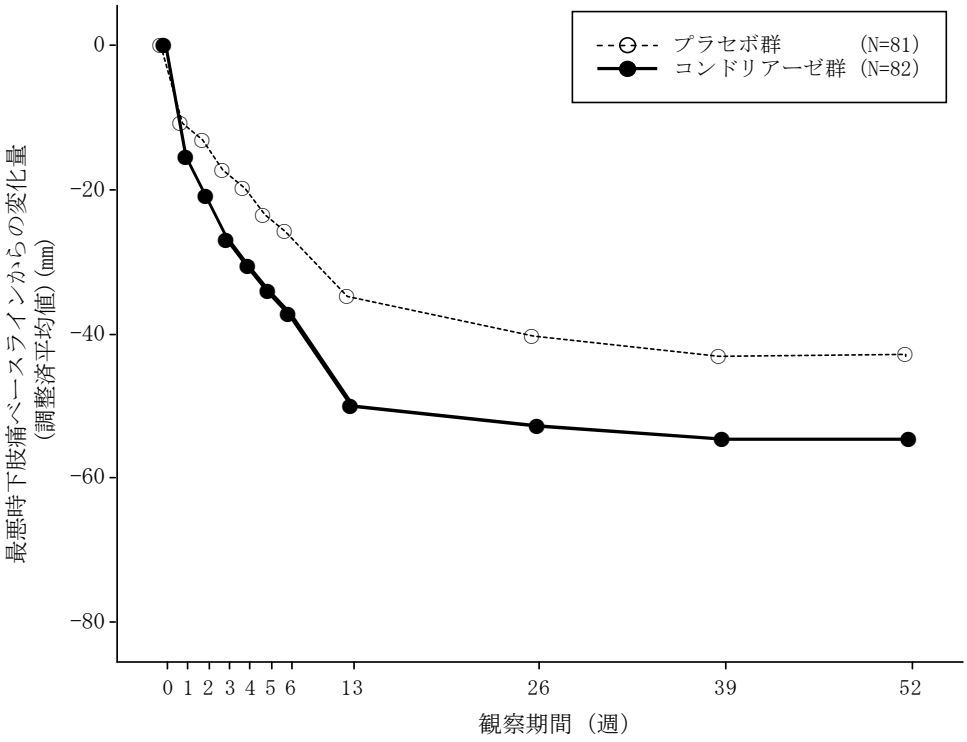


図 2.7.6.3.5.3-1. 最悪時下肢痛の変化量の経時的推移（投与後 52 週）

治験総括報告書 表 14.2.3.1-2 より作図

表 2.7.6.3.5.3-2. 投与後 52 週における最悪時下肢痛の奏効率（50%以上改善）

	投与後 52 週 [a]			
	N	奏効例数 [b]	奏効率	p 値 [c]
プラセボ群	81	51	63.0%	p=0.0244
コンドリアーゼ群	82	65	79.3%	

治験総括報告書 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

（2） その他の評価項目

投与後 52 週における最悪時腰痛、ODI、SF-36、神経学的検査、ヘルニアの体積、椎間板の体積及び椎間板高を表 2.7.6.3.5.3-3 に示した。

投与後 52 週における最悪時腰痛、ODI 及び SF-36 の PCS のベースラインからの変化量は、いずれもコンドリアーゼ群で大きく、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（最悪時腰痛 $p = 0.0227$、ODI $p = 0.0250$、SF-36 の PCS $p = 0.0186$）。また、SLR テストが「陰性」の症例の割合及び知覚鈍麻が「なし」の症例の割合は、いずれもコンドリアーゼ群で高く、プ

ラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意な改善が認められた（SLR テスト p＝0.0320、知覚鈍麻 p＝0.0347）。

投与後 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のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で大きく、いずれもプラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で有意差が認められた（ヘルニアの体積 p＝0.0076、椎間板の体積 p＜0.0001、椎間板高 p＜0.0001）。ベースラインからの変化率の経時的推移において、コンドリアーゼ群のヘルニアの体積は投与後 6 週から 52 週まで経時的に減少した。椎間板の体積及び椎間板高では、コンドリアーゼ群で投与後 6 週までに 10%程度の減少が認められ、その後は投与後 52 週までプラセボ群同様に大きな減少なく推移した〔2.7.3.5.2 参照〕。

表 2.7.6.3.5.3-3. 投与後 52 週におけるその他の評価項目

			N	ベースライン	投与後 52 週 [a]		
				実測値 [b]	実測値 [b]	変化量 [c]	プラセボ群との比較 [d]
疼痛評価	最悪時腰痛	プラセボ群	81	52.4 ± 30.6	26.9 ± 29.5	-24.5 ± 3.0	
		コンドリアーゼ群	82	50.2 ± 27.1	16.8 ± 25.6	-34.0 ± 2.9	p=0.0227
機能評価	ODI	プラセボ群	81	40.5 ± 13.6	22.8 ± 21.4	-16.4 ± 2.1	
		コンドリアーゼ群	82	38.0 ± 12.9	15.4 ± 16.6	-23.2 ± 2.1	p=0.0250
SF-36	SF-36 身体的健康度(PCS)	プラセボ群	81	22.7 ± 14.1	39.9 ± 18.3	16.1 ± 1.8	
		コンドリアーゼ群	82	25.3 ± 15.7	46.7 ± 15.1	22.2 ± 1.8	p=0.0186
	SF-36 精神的健康度(MCS)	プラセボ群	81	46.9 ± 8.6	50.2 ± 8.9	3.2 ± 0.9	
		コンドリアーゼ群	82	46.5 ± 8.2	51.3 ± 8.8	4.5 ± 0.9	p=0.2861
			N	陰性又はなし	陰性又はなし		プラセボ群との比較 [e]
神経学的検査	SLR テスト [f]	プラセボ群	81	0 (0.0%)	53 (65.4%)		
		コンドリアーゼ群	82	0 (0.0%)	66 (80.5%)		p=0.0320
	知覚鈍麻 [f]	プラセボ群	81	30 (37.0%)	56 (69.1%)		
		コンドリアーゼ群	82	35 (42.7%)	69 (84.1%)		p=0.0347
	筋力低下 [f]	プラセボ群	81	56 (69.1%)	75 (92.6%)		
		コンドリアーゼ群	82	62 (75.6%)	81 (98.8%)		p=0.0949
	深部腱反射減弱 [f]	プラセボ群	81	63 (77.8%)	68 (84.0%)		
		コンドリアーゼ群	82	60 (73.2%)	74 (90.2%)		p=0.1117
			N	実測値 [b]	実測値 [b]	変化量 [c]	プラセボ群との比較 [d]
画像検査	ヘルニアの体積 (mm^3)	プラセボ群	81	1300.7 ± 559.9	949.1 ± 478.7	-339.1 ± 31.2	
		コンドリアーゼ群	82	1243.5 ± 552.5	797.5 ± 386.2	-456.2 ± 30.9	p=0.0076
	椎間板の体積 (mm^3)	プラセボ群	81	12279.2 ± 3955.6	11419.1 ± 3943.8	-881.8 ± 106.8	
		コンドリアーゼ群	82	11976.1 ± 4171.9	9980.7 ± 3630.8	-2040.7 ± 105.7	p<0.0001
	椎間板高	プラセボ群	81	0.271 ± 0.058	0.253 ± 0.062	-0.017 ± 0.003	
		コンドリアーゼ群	82	0.257 ± 0.053	0.212 ± 0.048	-0.046 ± 0.003	p<0.0001

治験総括報告書 表 14.2.3.2-5､表 14.2.3.3-3､表 14.2.3.4.1-3､表 14.2.3.4.2-3､表 14.2.3.5-2～6､表 14.2.3.6-2､表 14.2.3.6-5､表 14.2.3.7-2､表 14.2.3.7-5、表 14.2.3.8-2、表 14.2.3.8-5 より引用

a) LOCF により補完

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 調整済平均値 ± 標準誤差（共変量：ベースライン値、下肢痛持続期間）

d) 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

e) ロジスティック回帰分析（共変量：ベースライン値、下肢痛持続期間）

f) 例数（%）

（3） 治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無

治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合を表 2.7.6.3.5.3-4 に示した。

治験薬投与高位における腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合は、プラセボ群 9.9%、コンドリアーゼ群 9.8%であった。いずれの症例も手術の理由は「治験薬の効果不十分」であった。

表 2.7.6.3.5.3-4. 腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合

	N	治験薬投与高位に対する腰椎椎間板ヘルニア手術実施			手術の理由	
		なし	あり	不明 a)	治験薬の効果不十分	ヘルニアの再発
プラセボ群	81	68 (84.0)	8 (9.9)	5 (6.2)	8 (9.9)	0
コンドリアーゼ群	82	72 (87.8)	8 (9.8)	2 (2.4)	8 (9.8)	0

治験総括報告書 表 11.5.1.9-1.より引用
例数（%）
a) 同意撤回のため

2.7.6.3.5.4 部分集団の検討

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対する年齢、性別、BMI、職業、ヘルニア高位、下肢痛持続期間及び喫煙歴の影響を探索的に解析し、表 2.7.6.3.5.4-1 に示した。

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は、すべてのサブグループにおいてプラセボ群に比べてコンドリアーゼ群で大きく、その変化量は−43.3〜−72.0 mm であり、最悪時下肢痛の改善が認められた。

表 2.7.6.3.5.4-1. 投与後 13 週における最悪時下肢痛（部分集団の検討）

		プラセボ群		コンドリアーゼ群	
		N	変化量	N	変化量
年齢	20〜29 歳	21	-28.4 ± 26.1	14	-43.3 ± 26.3
	30〜49 歳	44	-37.1 ± 33.9	52	-49.9 ± 28.5
	50 歳以上	16	-40.2 ± 28.6	16	-53.6 ± 28.9
性別	男性	48	-28.0 ± 28.8	51	-44.3 ± 30.6
	女性	33	-46.2 ± 31.4	31	-58.1 ± 21.1
BMI	18.5 未満	6	-41.2 ± 36.4	5	-49.2 ± 23.1
	18.5〜25.0 未満	49	-31.5 ± 29.7	49	-48.3 ± 28.7
	25.0 以上	26	-41.6 ± 32.3	28	-51.6 ± 28.6
ヘルニア高位	L4/L5	37	-35.2 ± 34.3	45	-51.6 ± 27.3
	L5/S1	40	-32.7 ± 27.7	36	-46.2 ± 29.2
	L5/L6	4	-65.1 ± 15.0	1	-72.0
職業	重労働	53	-37.8 ± 32.0	50	-47.6 ± 30.4
	軽労働	28	-31.0 ± 29.2	32	-52.5 ± 24.1
下肢痛持続期間	180 日以内	51	-36.8 ± 31.5	50	-52.9 ± 25.8
	180 日以降	30	-33.3 ± 30.5	32	-44.1 ± 30.9
喫煙歴	喫煙せず	35	-29.3 ± 27.9	39	-45.2 ± 27.0
	過去に喫煙していた	16	-38.1 ± 32.2	26	-48.9 ± 29.7
	現在喫煙している	30	-41.3 ± 33.4	17	-60.2 ± 26.7

治験総括報告書 表 14.2.6.1-2.より引用
平均値 ± 標準偏差

2.7.6.3.6　安全性の結果

2.7.6.3.6.1　有害事象

（1）　有害事象の分析

本試験で認められた有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.3.6.1-1 に、すべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3.6.1-2 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 79.0%（64/81 例）、コンドリアーゼ群 90.2%（74/82 例）であった。

コンドリアーゼ群において発現率が 3%以上であった有害事象（発現率：プラセボ群、コンドリアーゼ群）は、背部痛（29.6%、36.6%）、核磁気共鳴画像異常（17.3%、29.3%）、脊椎 X 線異常（8.6%、24.4%）、鼻咽頭炎（12.3%、22.0%）、四肢痛（28.4%、22.0%）、注射部位疼痛（12.3%、13.4%）、感覚鈍麻（6.2%、6.1%）、血中尿酸増加（1.2%、4.9%）、関節痛（0%、3.7%）、血中ビリルビン増加（1.2%、3.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.2%、3.7%）及び好中球数減少（7.4%、3.7%）であった。

重度の有害事象発現率は、プラセボ群 8.6%（7/81 例）、コンドリアーゼ群 7.3%（6/82 例）であった。内訳は、プラセボ群では椎間板突出が 3 例、失神寸前の状態（医師記載名：血管迷走神経性反応）、背部痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中トリグリセリド増加が各 1 例、コンドリアーゼ群ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 例、子宮平滑筋腫、脂質異常症、中毒性皮疹及び血中トリグリセリド増加が各 1 例であった。

副作用の発現率は、プラセボ群 33.3%（27/81 例）、コンドリアーゼ群 57.3%（47/82 例）であり、有意差が認められた（p = 0.0028）。

コンドリアーゼ群において発現率が 3%以上であった副作用（発現率：プラセボ群、コンドリアーゼ群）は、背部痛（4.9%、24.4%）、核磁気共鳴画像異常（12.3%、24.4%）及び脊椎 X 線異常（3.7%、23.2%）であった。

重度の副作用発現率は、プラセボ群 0%（0/81 例）、コンドリアーゼ群 1.2%（1/82 例）であった。内訳は、コンドリアーゼ群で中毒性皮疹が 1 例であった。

表 2.7.6.3.6.1-1. 有害事象及び副作用の発現率の比較

		N	発現例数	発現率	[95%信頼区間]	p 値 [a)]
有害事象	プラセボ群	81	64	79.0	[68.5,87.3]	p=0.0528
	コンドリアーゼ群	82	74	90.2	[81.7,95.7]	
副作用	プラセボ群	81	27	33.3	[23.2,44.7]	p=0.0028
	コンドリアーゼ群	82	47	57.3	[45.9,68.2]	

治験総括報告書 表 12.7.3-1.、表 12.7.3-4.より引用
a) Fisher's Exact 検定

表 2.7.6.3.6.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA/J Ver.16.0	有害事象		副作用	
器官別大分類（SOC）	プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群
基本語（PT）	(N=81)	(N=82)	(N=81)	(N=82)
いずれかの事象	64 (79.0)	74 (90.2)	27 (33.3)	47 (57.3)
感染症および寄生虫症	16 (19.8)	25 (30.5)	0	0
鼻咽頭炎	10 (12.3)	18 (22.0)	0	0
扁桃炎	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
歯肉炎	0	1 (1.2)	0	0
乳腺炎	0	1 (1.2)	0	0
中耳炎	0	1 (1.2)	0	0
歯周炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
咽頭炎	0	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	2 (2.5)	0	0	0
鼻炎	1 (1.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1.2)	0	0	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	1 (1.2)	0	0
子宮平滑筋腫	0	1 (1.2)	0	0
免疫系障害	1 (1.2)	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (1.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	0
脂質異常症	0	1 (1.2)	0	0
高脂血症	0	1 (1.2)	0	0
高カリウム血症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
精神障害	0	2 (2.4)	0	0
パニック障害	0	1 (1.2)	0	0
不安障害	0	1 (1.2)	0	0
神経系障害	12 (14.8)	6 (7.3)	1 (1.2)	1 (1.2)
感覚鈍麻	5 (6.2)	5 (6.1)	0	0
頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)
腰髄神経根障害	0	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	1 (1.2)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.2)	0	0	0
橈骨神経麻痺	1 (1.2)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (1.2)	0	0	0
傾眠	1 (1.2)	0	0	0
振戦	1 (1.2)	0	0	0
梨状筋症候群	1 (1.2)	0	0	0
迷走神経障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
眼障害	0	1 (1.2)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.2)	0	0
眼乾燥	0	1 (1.2)	0	0
血管障害	0	2 (2.4)	0	0
潮紅	0	1 (1.2)	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.7)	3 (3.7)	0	0
喘息	0	2 (2.4)	0	0
上気道の炎症	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
過換気	1 (1.2)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.2)	0	0	0

治験総括報告書 表 12.7.2-1.より引用
例数（%）

表 2.7.6.3.6.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0	有害事象		副作用	
器官別大分類（SOC）	プラセボ群	コンドリアーゼ群	プラセボ群	コンドリアーゼ群
基本語（PT）	(N=81)	(N=82)	(N=81)	(N=82)
胃腸障害	9 (11.1)	4 (4.9)	1 (1.2)	0
萎縮性胃炎	0	1 (1.2)	0	0
びらん性胃炎	0	1 (1.2)	0	0
痔核	0	1 (1.2)	0	0
悪心	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
食道静脈瘤	0	1 (1.2)	0	0
腹部不快感	1 (1.2)	0	0	0
便秘	1 (1.2)	0	0	0
齲歯	1 (1.2)	0	0	0
下痢	1 (1.2)	0	0	0
胃ポリープ	1 (1.2)	0	0	0
胃潰瘍	1 (1.2)	0	0	0
胃炎	2 (2.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	0	0
嘔吐	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
下部消化管出血	1 (1.2)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.2)	0	0
肝機能異常	0	1 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.7)	6 (7.3)	0	3 (3.7)
接触性皮膚炎	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
発疹	0	2 (2.4)	0	1 (1.2)
紅斑	0	1 (1.2)	0	0
そう痒症	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
中毒性皮疹	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
湿疹	2 (2.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	38 (46.9)	43 (52.4)	7 (8.6)	20 (24.4)
背部痛	24 (29.6)	30 (36.6)	4 (4.9)	20 (24.4)
四肢痛	23 (28.4)	18 (22.0)	1 (1.2)	2 (2.4)
関節痛	0	3 (3.7)	0	0
筋肉痛	0	2 (2.4)	0	0
変形性関節症	0	1 (1.2)	0	0
関節周囲炎	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
腱炎	0	1 (1.2)	0	0
筋膜疼痛症候群	0	1 (1.2)	0	0
筋痙縮	1 (1.2)	0	0	0
筋力低下	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
筋骨格痛	2 (2.5)	0	1 (1.2)	0
椎間板突出	6 (7.4)	1 (1.2)	0	0
四肢不快感	1 (1.2)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0	0
血尿	1 (1.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (16.0)	13 (15.9)	3 (3.7)	1 (1.2)
注射部位疼痛	10 (12.3)	11 (13.4)	0	0
熱感	0	1 (1.2)	0	0
発熱	5 (6.2)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.2)

治験総括報告書 表 12.7.2-1.より引用
例数（%）

表 2.7.6.3.6.1-2. すべての有害事象及び副作用の発現頻度 （続き）

MedDRA/J Ver.16.0 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象		副作用	
	プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 (N=82)	プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 (N=82)
臨床検査	28 (34.6)	45 (54.9)	20 (24.7)	36 (43.9)
核磁気共鳴画像異常	14 (17.3)	24 (29.3)	10 (12.3)	20 (24.4)
脊椎X線異常	7 (8.6)	20 (24.4)	3 (3.7)	19 (23.2)
血中尿酸増加	1 (1.2)	4 (4.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	3 (3.7)	0	0
好中球数減少	6 (7.4)	3 (3.7)	6 (7.4)	2 (2.4)
血中トリグリセリド増加	2 (2.5)	2 (2.4)	0	1 (1.2)
白血球数減少	2 (2.5)	2 (2.4)	2 (2.5)	0
血圧上昇	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
収縮期血圧上昇	0	1 (1.2)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
肝機能検査異常	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (1.2)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0
拡張期血圧上昇	1 (1.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.5)	2 (2.4)	0	0
靱帯捻挫	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
骨挫傷	0	1 (1.2)	0	0
創傷	1 (1.2)	0	0	0

治験総括報告書 表 12.7.2-1.より引用
例数（%）

（2） 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3.6.1-3 に、個別症例の詳細を表 2.7.6.3.6.1-6 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群では 81 例中 6 例（7.4%）に、コンドリアーゼ群では 82 例中 4 例（4.9%）に認められた。内訳は、プラセボ群で椎間板突出が 3 例、下部消化管出血が 1 例、背部痛が 1 例、四肢痛が 1 例、コンドリアーゼ群で子宮平滑筋腫が 1 例、腰髄神経根障害が 1 例、背部痛が 1 例、肝機能検査異常が 1 例であった。

重篤な副作用は、コンドリアーゼ群の 82 例中 1 例（1.2%）に認められた背部痛であった。背部痛は投与後 2 日に発現し、特に処置は行われず、投与後 26 週まで症状は継続した。その後、本症例は治験薬の効果不十分のため治験を中止し、中止 3 箇月後に実施した手術により背部痛は回復した（回復までの期間 455 日）。

表 2.7.6.3.6.1-3. 重篤な有害事象一覧

被験者番号	投与群	年齢（歳）	性別	有害事象（PT）	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-05	プラセボ群	3[redacted]	男性	背部痛	中等度	195 日	11 日	回復	なし
[redacted]-08	プラセボ群	4[redacted]	男性	下部消化管出血	中等度	24 日	11 日	回復	なし
[redacted]-13	コンドリアーゼ群	2[redacted]	女性	肝機能検査異常	中等度	89 日	114 日	回復	なし
[redacted]-02	プラセボ群	3[redacted]	女性	椎間板突出	重度	0 日	91 日	回復	なし
[redacted]-15	プラセボ群	3[redacted]	男性	椎間板突出	重度	73 日	10 日	未回復	なし
[redacted]-01	コンドリアーゼ群	5[redacted]	女性	腰髄神経根障害	中等度	0 日	85 日	回復	なし
[redacted]-04	コンドリアーゼ群	5[redacted]	男性	背部痛	中等度	2 日	181 日	未回復	あり
[redacted]-10	コンドリアーゼ群	4[redacted]	女性	子宮平滑筋腫	重度	86 日	70 日	回復	なし
[redacted]-13	プラセボ群	4[redacted]	女性	四肢痛	中等度	0 日	20 日	軽快	なし
[redacted]-05	プラセボ群	5[redacted]	男性	椎間板突出	重度	33 日	2 日	未回復	なし

治験総括報告書 表 16.2.7-16.より引用
MedDRA/J Ver.16.0

（3） 重要な有害事象

中止に至った有害事象は、プラセボ群では 81 例中 5 例（6.2%）に認められ、コンドリアーゼ群では認められなかった。内訳は、椎間板突出が 2 例、背部痛が 1 例、四肢痛が 1 例、背部痛及び四肢痛が 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

第 I/II 相試験（SKK6603J01）及び第 II/III 相試験（6603/1021）において発現率の高かった下肢痛及び腰痛を、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性を評価するために椎間板高低下、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重要な有害事象とした。更に、第 I/II 相試験（SKK6603J01）において重篤な有害事象としてそう痒症、発疹、皮膚熱感及び水疱性皮膚炎の発現が認められたこと及び本剤は *Proteus vulgaris* 由来の異種タンパク製剤であり、アレルギー反応が発現する可能性が否定できないことから、アレルギー様症状（皮膚及び皮下組織障害のうち、接触性皮膚炎のように他の明らかな要因が確認されている事象を除く）についても重要な有害事象とした。

重要な有害事象の分類を表 2.7.6.3.6.1-4 に示した。

椎間板高低下、椎体の後方開大、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化については、下記に該当した場合に有害事象として取り扱った。

- 椎間板高低下：投与前値と比較して椎間板高が 30%以上低下
- 椎体の後方開大：後方開大角度が 5° 以上
- 椎体のすべり ：すべりが 3 mm 以上
- 軟骨終板と隣接する椎体の変化：Modic の分類が Type 1～3 に変化

表 2.7.6.3.6.1-4. 重要な有害事象の分類

重要な有害事象の分類	MedDRA/J PT
下肢痛	四肢痛、椎間板突出、関節痛、腰髄神経根障害、坐骨神経痛、筋骨格痛、梨状筋症候群
腰痛	背部痛、椎間板突出
椎間板高低下	脊椎 X 線異常
椎体の後方開大	脊椎 X 線異常
椎体のすべり	脊椎 X 線異常
軟骨終板と隣接する椎体の変化	核磁気共鳴画像異常
アレルギー様症状	蕁麻疹、発疹、そう痒症、中毒性皮疹

重要な有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3.6.1-5 に示した。

下肢痛の有害事象は、プラセボ群の 81 例中 29 例（35.8%）、コンドリアーゼ群の 82 例中 21 例（25.6%）に認められた。このうち、副作用とされたのはプラセボ群の 2 例（2.5%）、コンドリアーゼ群の 2 例（2.4%）であり、発現率は両群で同程度であった。

腰痛の有害事象は、プラセボ群の 81 例中 27 例（33.3%）、コンドリアーゼ群の 82 例中 30 例（36.6%）に認められた。このうち、副作用とされたのはプラセボ群の 4 例（4.9%）、コンドリアーゼ群の 20 例（24.4%）であり、コンドリアーゼ群の発現率はプラセボ群と比較して高かった。コンドリアーゼ群における腰痛の副作用について、発現時期別では、1 日以内が 17 例（20.7%）、2～7 日が 2 例（2.4%）、8 日以降が 1 例（1.2%）と 1 日以内の発現率が高く、年齢別では、20～29 歳 50.0%（14 例中 7 例）、30～49 歳 17.3%（52 例中 9 例）、50 歳以上 25.0%（16 例中 4 例）と 20～29 歳の発現率が高かった〔表 2.7.4.7.4-2 参照〕。

椎間板高低下の有害事象は、プラセボ群の 81 例中 1 例（1.2%）、コンドリアーゼ群の 82 例中 19 例（23.2%）に認められた。このうち、副作用とされたのはいずれもコンドリアーゼ群であり、18 例（22.0%）であった。コンドリアーゼ群における椎間板高低下の副作用について、年齢別では、20～29 歳 42.9%（14 例中 6 例）、30～49 歳 17.3%（52 例中 9 例）、50 歳以上 18.8%（16 例中 3 例）と 20～29 歳の発現率が高く、ヘルニア高位別では、該当する症例が 1 例であった L5/L6 を除き、L4/L5 で 31.1%（45 例中 14 例）、L5/S1 で 11.1%（36 例中 4 例）と L4/L5 で発現率が高かった。〔表 2.7.4.7.4-2 参照〕。

椎体の後方開大の有害事象は、プラセボ群の 81 例中 4 例（4.9%）、コンドリアーゼ群の 82 例中 5 例（6.1%）に認められた。このうち、副作用とされたのは、プラセボ群の 2 例（2.5%）、コンドリアーゼ群の 4 例（4.9%）であった。

椎体のすべりの有害事象は、プラセボ群の 81 例中 2 例（2.5%）、コンドリアーゼ群の 82 例中 1 例（1.2%）に認められた。このうち、副作用とされたのは、プラセボ群の 1 例（1.2%）であった。

軟骨終板と隣接する椎体の変化の有害事象は、プラセボ群の 81 例中 14 例（17.3%）、コンドリアーゼ群の 82 例中 24 例（29.3%）に認められた。このうち、副作用とされたのは、プラセボ群の 10 例（12.3%）、コンドリアーゼ群の 20 例（24.4%）であり、コンドリアーゼ群の発現率はプラセボ群と比較して高かった。

アレルギー様症状の有害事象は、プラセボ群には認められず、コンドリアーゼ群の 82 例中 4 例（4.9%）に認められた。内訳は、発疹が 2 例、中毒性皮疹が 1 例、蕁麻疹及びそう痒症が 1 例であった。発疹の 1 例を除く 3 例（3.7%）が副作用とされた。アレルギー様症状の副作用のうち、中毒性皮疹は広範囲に紅斑が生じたため重度と判断された。中毒性皮疹は投与後 1 日に発現し、通常の皮膚科的処置により発現後 82 日で回復した。

表 2.7.6.3.6.1-5. 重要な有害事象及び副作用の発現頻度

		プラセボ群 (N=81)	コンドリアーゼ群 (N=82)
下肢痛	有害事象 副作用	29 (35.8) 2 (2.5)	21 (25.6) 2 (2.4)
腰痛	有害事象 副作用	27 (33.3) 4 (4.9)	30 (36.6) 20 (24.4)
椎間板高低下	有害事象 副作用	1 (1.2) 0	19 (23.2) 18 (22.0)
椎体の後方開大	有害事象 副作用	4 (4.9) 2 (2.5)	5 (6.1) 4 (4.9)
椎体のすべり	有害事象 副作用	2 (2.5) 1 (1.2)	1 (1.2) 0
軟骨終板と隣接する椎体の変化	有害事象 副作用	14 (17.3) 10 (12.3)	24 (29.3) 20 (24.4)
アレルギー様症状	有害事象 副作用	0 0	4 (4.9) 3 (3.7)

治験総括報告書 表 14.3.6-5.より引用
例数（%）

（4） 個別有害事象の文章による説明

死亡以外の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.3.6.1-6 に示した。

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	背部痛				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	195 日	11 日	回復	なし
[redacted]-05 男・3[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：尿管結石　合併症：片頭痛				
	併用薬 a)	ロキソニン、キシロカインポリアンプ、サンバゾン、イミグラン、ムコスタ、イソジン、ハイポアルコール、レチコラン、生理食塩液、ポタコールR				
	処置／経過	0 日	治験薬投与。			
		195 日	屈んだ際に両鼠径部痛、腰痛、右母趾の痺れが発生。本人から当院に受診要否の問い合わせあるも、仕事中のため様子をみたいとの本人希望により、悪化するようであれば近医を受診するよう勧められる。			
		196 日	疼痛継続し、受診希望。翌日の整形外科診療予約となる。			
		197 日	腰痛悪化し、体動困難のため救急搬送。 MRI 検査、X 線検査、臨床検査を施行。MRI 検査実施時、腰痛により移乗できず、ソセゴン 15mg(1ml)を投与。 MRI 検査、X 線検査にて、ヘルニアの再発がないことを確認。 診察時、L4/L5 レベルの背筋に圧痛が認められ、急性腰痛症と診断。 なお、問診により右母趾の痺れが確認されたが、腰痛と比較すると訴えは弱く、また、両鼠径部痛の訴えはなし。 安静目的にて緊急入院。			
		205 日	腰痛軽減し、体動が可能となったため回復と判断され退院。			
	治験担当医師の見解	本事象は急性の腰痛症状であり、L4/L5 レベルの背筋に圧痛を認めること、治験薬投与から時間が経過していることから、偶発的な筋性の急性腰痛症と判断できる。したがって、治験薬との関連はないと考える。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：未知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用
MedDRA/J Ver.16.0
a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	下部消化管出血				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	24 日	11 日	回復	なし
[redacted]-08 男・4[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：高尿酸血症、肝機能障害、歯周炎				
	併用薬 a)	ロルカム、キシロカインポリアンプ、セルベックス、ムコスタ、イソジン、ハイポアルコール、生理食塩液、ポタコールR				
	処置／経過	24 日	下血出現するが、被験者は仕事中であったため様子を見ていた。			
		25 日	下血継続したため、当院内科受診。 院内臨床検査にて貧血指摘され上部消化管内視鏡検査を施行するが、出血病変認められず。 消化管出血による精査・加療目的にて緊急入院。 入院後、絶食指示となり点滴開始。 消化管障害が疑われたため、非ステロイド性消炎鎮痛薬であるロルカムを使用中止し、ピリナジンの使用開始。			
		26 日	下血及び腹部症状なし。			
		27 日	治験薬投与後 28 日に下部消化管内視鏡検査予定となる。			
		28 日	下部消化管内視鏡検査にて「回腸末端にポリープ（Is）5 mm 大あり」、バウヒン弁付近の憩室に出血痕を認めた」、「直腸 S 状部に不整粘膜が認められた」との所見。 直腸 S 状部の不整粘膜に対して病理組織検査実施。 回腸末端のポリープ及びバウヒン弁付近の憩室の出血痕に対する処置なし。 検査後、食事開始。			
		29 日	入院にて経過観察中。			
		34 日	治験薬投与後 26 日以降出血なく、回復と判断され退院。			
	治験担当医師の見解	回腸憩室からの偶発的な出血であり、治験薬との関連はないと考える。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：未知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	肝機能検査異常				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	89 日	114 日	回復	なし
[redacted]-13 女・2[redacted]歳 日本人 1.25 U 群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：右母指腱鞘炎、脂肪肝				
	併用薬 a)	ロキソニン、リングリーズ、キシロカインポリアンプ、レバミピド、ムコスタ、イソジン、ハイポアルコール、生理食塩液、ポタコールR、オパルモン、リマルモン、アンプラーグ				
	処置／経過	-8 日	スクリーニングの臨床検査において、ALT、γ-GTP、トリグリセリドが基準値を超えたが、治験への参加に問題はないと判断。被験者に飲酒習慣はないことを確認。 （AST：33 U/L、ALT：67 U/L、γ-GTP：46 U/L）			
		0 日	治験薬投与。			
		53 日	投与後 1 日、1 週、6 週の臨床検査において、ALT、γ-GTP、トリグリセリドが基準値を超えた（投与後 1 日のみ AST も超えた）。スクリーニング時の検査結果から大きな変化はなく、治験の継続に問題はないと判断。 （投与後 1 日：AST：41 U/L、ALT：77 U/L、γ-GTP：66 U/L） （投与後 1 週：AST：37 U/L、ALT：76 U/L、γ-GTP：57 U/L） （投与後 6 週：AST：33 U/L、ALT：67 U/L、γ-GTP：56 U/L）			
		91 日	投与後 13 週の臨床検査（治験薬投与後 89 日に実施）において、AST、ALT、γ-GTP、CRP が基準値を超えた。スクリーニング時からの検査結果の推移と比較して上昇が認められたため、有害事象と判断。 治験薬投与後 89 日より上腹部違和感があるとの訴え。 ロキソニン錠、ムコスタ錠を休薬。 （AST：55 U/L、ALT：124 U/L、γ-GTP：81 U/L）			
		105 日	電話にて胃部不快感増強、消化不良の訴え。			
		109 日	規定外来院し、臨床検査を実施。投与後 13 週の検査結果からの回復は認められず、また、消化器症状の確認のため、消化器内科受診。 （AST：55 U/L、ALT：106 U/L、γ-GTP：71 U/L）			
		120 日	消化器内科を受診し、臨床検査を実施。投与後 13 週の検査結果からの回復認められず。 （AST：42 U/L、ALT：90 U/L、γ-GTP：60 U/L）			
		126 日	腹部エコー検査を実施し、脂肪肝を確認。精査のため、病理検査（肝生検）実施を予定。			
		144 日	治験薬投与後 147 日に肝生検実施予定のため、リマルモン錠、アンプラーグ錠を休薬。			
		146 日	朝 1 回嘔吐あり。病理検査（肝生検）目的のため入院。			
		147 日	病理検査（肝生検）実施。穿刺後、出血確認のため、腹部レントゲン検査実施。 検査直後より胃部不快感あり、その後軽減。 夕食後から、リマルモン錠、アンプラーグ錠服用再開。			
		148 日	臨床検査、腹部レントゲン検査、創傷処置実施。 （AST：37 U/L、ALT：79 U/L、γ-GTP：42 U/L） 体動時右腹部痛（穿刺部位痛）あるも問題ないと判断し退院。			
		152 日	病理検査（肝生検）結果より、非アルコール性脂肪性肝炎を確認。			
		160 日	非アルコール性脂肪性肝炎治療のため、メチコバール錠処方。 栄養指導及び食事療法を開始（1 日摂取カロリー：1600 kcal）。			
		169 日	投与後 26 週来院の診察時に胃部不快感の訴えがあり、ネキシウムカプセルを処方。アンプラーグ錠服用中止。			
		202 日	消化器内科において臨床検査実施し、肝機能検査値の回復を確認。 （AST：21 U/L、ALT：37 U/L、γ-GTP：32 U/L）			

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

<table>
<tr><td></td><td>治験担当医師の見解</td><td colspan="5">投与後 13 週（治験薬投与後 89 日）で認められた有害事象「肝機能検査値上昇」について、病理検査（肝生検）目的にて入院となったことから、重篤と判断した。
病理検査（肝生検）より、非アルコール性脂肪性肝炎が確認されたが、治験薬との関連が示唆される異常所見はみられず、治験薬及び使用薬剤との因果関係はないと考える。
投与後 13 週の肝機能検査値上昇は、非アルコール性脂肪性肝炎による変動と考えられるが、変動を引き起こした因子については不明である。
治験薬投与後 89 日より訴えのある消化器症状と本事象に関連はないと消化器内科医は判断している。
治験薬投与後 202 日実施の臨床検査にて、肝機能検査値が本事象発現前の値以下になったことを確認し、回復と判断した。</td></tr>
<tr><td></td><td>治験依頼者の見解</td><td colspan="5">（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし
（3）予測性：未知（4）当局報告：不要</td></tr>
<tr><td>被験者番号
被験者背景
投与群</td><td>有害事象名（PT）</td><td colspan="5">椎間板突出</td></tr>
<tr><td></td><td>有害事象の詳細</td><td>重症度</td><td>発現時期</td><td>持続期間</td><td>転帰</td><td colspan="2">治験薬との因果関係</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>重度</td><td>0 日</td><td>91 日</td><td>回復</td><td colspan="2">なし</td></tr>
<tr><td rowspan="12">[redacted]-02
女・3[redacted] 歳
日本人
プラセボ群</td><td>既往歴／合併症</td><td colspan="5">既往歴：なし　合併症：脂質異常症</td></tr>
<tr><td>併用薬 a)</td><td colspan="5">カロナール、ロキソプロフェン、ノイロトロピン、トラムセット、リリカ、キシロカインポリアンプ、レバミピド、ランソプラゾール OD、サイトテック、プリンペラン、ヘキザックアルコール、ラクテック G</td></tr>
<tr><td rowspan="8">処置／経過</td><td>-7 日</td><td colspan="4">本治験の同意取得し、スクリーニング検査実施。</td></tr>
<tr><td>0 日</td><td colspan="4">治験薬投与。投与後から腰痛増強。</td></tr>
<tr><td>1 日</td><td colspan="4">右下肢疼痛増強、筋力低下を認める。経過観察とし退院。</td></tr>
<tr><td>7 日</td><td colspan="4">投与後 1 週の診察にて、退院後、疼痛が持続し自宅での活動が制限されていたことを聴取。鎮痛薬の投与量を追加・増量する。
同日夜間、更に疼痛悪化し、全く動けない時間が 5 時間ほど続く。</td></tr>
<tr><td>8 日</td><td colspan="4">当院受診し、入院となる。
入院後に実施した腰椎 MRI にてヘルニアが後縦靭帯を穿破していることを確認。
MRI 撮影前にソセゴン注射液 30 ㎎、アタラックス P 注射液 25 ㎎を投与。その後、疼痛緩和。</td></tr>
<tr><td>14 日</td><td colspan="4">疼痛増強認めず、経過良好にて退院。</td></tr>
<tr><td>105 日</td><td colspan="4">投与後 13 週の診察で知覚鈍麻及び深部腱反射減弱の回復を確認。経過から総合的に、転帰回復と判断。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td colspan="5">本事象により入院が必要となったため、重篤な有害事象として報告する。また、日常生活がほとんど送れていないときがあったため、重症度は重度と判断する。
事象発現後の MRI で該当部位の椎間板の高さや髄核の輝度などに変化は認められず、薬効から考えても治験薬との因果関係は否定できると判断する。治験薬を注入したことで内圧が上昇し、後縦靭帯を穿破した可能性は否定できない。</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td colspan="5">（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし
（3）予測性：未知（4）当局報告：不要</td></tr>
</table>

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	椎間板突出				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		重度	73 日	10 日	未回復	なし
[redacted]-15 男・3[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：なし				
	併用薬 a)	インテバン、ロキソニン、PL、キシロカインポリアンプ、ムコスタ、イソジン、ハイポエタノール、ヘパリン Na ロック＊大塚工場、チョコラ BB プラス				
	処置／経過	0 日	治験薬投与。			
		73 日	疼痛が徐々に増強し、座薬が効きづらくなっていることを被験者が自覚。安静にて様子を見ていた。			
		82 日	被験者より、左足の疼痛悪化及び痺れのため動けなくなったと電話にて連絡を受け、当院来院を指示。 担当医が入院加療、画像検査及びブロック療法が必要と判断し、治験を中止。 本事象治療のためにトラムセット配合錠の追加処方に加え、外来にて硬膜外ブロックを実施。 入院にて経過観察。			
		83 日	MRI 検査を実施。			
		84 日	神経根ブロック療法を実施し、症状軽減。入院にて経過観察。			
		101 日	治験薬投与後 89 日、93 日、99 日に神経根ブロック療法を実施し、疼痛軽減。疼痛は依然継続するも日常生活に問題はないものと判断し、本日退院。			
		104 日	被験者より、左足の疼痛がやや悪化していることを電話にて聴取。			
		106 日	外来受診し、担当医は疼痛の再燃が認められるとして手術が必要と判断。			
		112 日	内視鏡下ヘルニア摘出術にて大きなヘルニア塊を摘出。 手術中の所見からヘルニア腫瘤の一部が sequestration 型であったことを確認。 手術施行後疼痛軽減。入院にて経過観察。			
		115 日	経過良好にて退院。本日を以って、本事象を回復と判断。			
	治験担当医師の見解	本事象により入院が必要となったため、重篤な有害事象として報告する。本事象の重症度について、日常生活が著しく制限された期間が認められたことから、重度と判断する。 治験薬投与後 83 日とスクリーニング時の MRI を比較確認したところ、原疾患のヘルニア腫瘤は変化なく、その他椎間板及び椎体に明らかな変化は認められず、他高位にも問題と考えられる所見は認められない。一方、S1 神経根へのブロック療法にて改善傾向を認めたことから、本事象が原疾患による S1 神経根の症状であると判断する。 治験薬投与から事象発現まで約 3 箇月経過しており、これら画像及び臨床所見から治験薬の薬効により本事象が発現したとは考えにくい。したがって、自然経過による原疾患の悪化であり、治験薬との関連性はないと判断する。 治験薬投与後 112 日にヘルニア摘出後、疼痛の軽減が認められていることから、本事象が原疾患に起因するものであると判断し、これまでの見解同様治験薬との関連性はないものと判断する。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：未知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	腰髄神経根障害				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	0 日	85 日	回復	なし
[redacted]-01 女・5[redacted] 歳 日本人 コンドリアーゼ群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：蕁麻疹				
	併用薬 a)	ロキソニン、ムコスタ、ポピヨドン、アドフィード、メチコバール、アクメイン、アレグラ				
	処置／経過	-14 日	約 2 年前から下肢の痛みを自覚。温存療法行っていたが効果なく、治験参加となる。			
		0 日	治験薬投与。 右側からの穿刺時に右下肢放散痛が出たため、刺入部位を訂正し適切な位置へ再刺入。レントゲンで確認後、15 時 40 分に治験薬投与完了。投与後、右下肢痛と股関節痛が出現。18 時頃より増強。夜間は痛みと右下肢の痺れにより歩行できず。			
		1 日	痛みは自制内だが歩行しにくいため、治験薬投与後 3 日まで入院期間延長となる。午後に痛みは落ち着き、歩行可能となる。			
		3 日	右股関節の痛みは軽減し、歩行を問題なく行えたため、本日退院。			
		7 日	投与後 1 週の診察を実施。右股関節の痛みが軽度あるも自制内。			
		84 日	投与後 12 週の診察にて、右股関節の痛みや違和感の消失を確認し、回復と判断。			
	治験担当医師の見解	右下肢痛及び股関節痛は、治験薬投与の際、穿刺した針が神経根を刺激したものと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：未知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	背部痛				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	2 日	181 日	未回復	あり
[redacted]-04 男・5[redacted]歳 日本人 1.25 U 群	既往歴／合併症	既往歴：胃アニサキス症　合併症：高脂血症				
	併用薬 a)	ボルタレンＳＲ、キシロカインポリアンプ、リピトール、ガスロンＮ・ＯＤ、ポピラール、モーラステープ、ヘパフラッシュ				
	処置／経過	0 日	治験薬投与。			
		2 日	腰痛増強。その後投与後 13 週まで腰痛が悪化。処置なく経過観察。			
		182 日	投与後 26 週来院するが、腰痛の悪化は継続、更に下肢しびれ感の悪化も発現。両事象を有害事象と判断。両有害事象と治験薬との関連は「なし」と判断。効果不十分のため本日治験中止。			
		194 日	原疾患に対するステロイド注入療法実施するも症状の改善は見られず。			
		223 日	[redacted]の AE レポートにより、投与後 26 週時点で 30%以上の椎間板高の低下を認める。治験薬と関連ありの有害事象「椎間板高の低下」と判断。			
		259 日	本人希望もあり手術が決定。			
		277 日	当院に入院。同日、髄核摘出術実施。			
		286 日	下肢しびれはほぼ消失、腰痛は完全に消失していないものの経過良好にて退院。			
		294 日	治験薬との関連性を再考し、腰痛の悪化と治験薬との関連は「あり」と判断。治験実施計画書に従い、副作用と判断した腰痛の悪化を「重篤」と判断。			
		365 日	腰痛は改善傾向。X 線及び MRI 検査実施。脊柱管は開大したものの、若干の神経根の圧迫あり。術後半年程度は治験として追跡調査が必要と判断。			
		392 日	腰痛不変。原疾患に対するステロイド注入療法実施。			
		456 日	X 線検査実施。治験薬投与後 259 日撮像の画像と比較して大きな変化は見られず。腰痛は完全に消失していないものの、治験開始前と同程度まで改善。			
	治験担当医師の見解	中止時（治験薬投与後 182 日）の診断では、治験薬投与後に椎間板高の低下は認められたものの、椎間板や腰椎に顕著な異常所見は認められず、ヘルニア塊も投与前から変化は認められなかった。また、症状の程度も軽度であった。したがって、原疾患によるものとして、治験薬との関連性は「なし」と判断した。 その後、中止時に撮像した画像で 30%以上の椎間板高の低下を認めたため有害事象「椎間板高の低下」と判断。治験薬との関連性はありと判断した。そのため腰痛の悪化と治験薬との関連性について、手術結果も踏まえて再考することとした。 再考の結果、腰痛の悪化は、程度や術後の状態を踏まえ、当初の判断の通りヘルニアによる可能性が高いと考える。しかし、治験薬投与による椎間板高の低下に伴って、本事象が継続していたことから、治験薬投与による事象発現の可能性を完全に否定することはできないと考え、治験薬との関連は「あり」と判断した。 手術はヘルニアによる「下肢しびれ感の悪化」及び「腰痛の悪化」に対して実施したものであるが、治験実施計画書の規定に従い、副作用と判断した「腰痛の悪化」を「重篤」とした。 治験薬投与後 365 日に実施した術後追加検査の結果、若干の神経根圧迫が認められている。腰痛の原因はこの残存する神経根圧迫による可能性も考えられるが、治験薬投与による事象発現の可能性を完全に否定することはできないため、治験薬との因果関係は「あり」とする。術後半年間、追跡調査を継続し、治験薬投与後 456 日に X 線検査を実施。所見は半年前と比べ大きな変化はなく、顕著な異常所見は認められない。また、腰痛は完全に消失はしていないものの、治験開始前と同程度まで改善したため、「回復」と判断し、治験としての経過観察を終了する。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：あり （3）予測性：既知（4）当局報告：定期報告				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	子宮平滑筋腫				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		重度	86 日	70 日	回復	なし
[redacted]-10 女・4[redacted] 歳 日本人 1.25 U 群	既往歴／合併症	既往歴：なし　合併症：子宮腺筋症、高血圧症、子宮筋腫				
	併用薬 a)	ボルタレン、ロキソニン、ＰＬ、リリカ、キシロカインポリアンプ、キシロカインシリンジ、セルベックス、リンデロン、ポピヨドン、ラクテック				
	処置／経過	-14 日	同意取得。スクリーニング検査実施。 血色素量：9.3 g/dL			
		0 日	治験薬投与。			
		1 日	退院			
		86 日	月経の出血量過多との訴えあるも、被験者は合併症のためと自己判断していた。			
		93 日	月経の出血はまだ止まらないとの訴え。			
		100 日	投与後 13 週の臨床検査にて、血色素量の低下が認められたため被験者へ連絡。 血色素量：8.1 g/dL 不正出血は治験薬投与後 95 日に治まったが倦怠感あり、婦人科受診を勧める。			
		106 日	当院婦人科受診し、子宮筋腫による貧血の可能性指摘。			
		113 日	MRI 施行し、子宮筋腫と診断。			
		119 日	家族と相談し、治験薬投与後 145 日に手術となる。 血色素量：8.3 g/dL			
		142 日	手術のため入院。 血色素量：12.1 g/dL			
		145 日	子宮全摘術施行。			
		146 日	血色素量：12.2 g/dL			
		152 日	血色素量：13.7 g/dL			
		155 日	退院 手術成功し、血色素量回復。転帰回復と判断。			
		183 日	経過良好にて、産婦人科受診終了。			
	治験担当医師の見解	20 歳で子宮腺筋症、39 歳で子宮筋腫と診断されており、月経時の貧血はよく起こる事象であったが、投与後 13 週の臨床検査にて血色素量の著しい低下を認めたため、婦人科に紹介。治験薬投与後 145 日に子宮全摘術施行し、治験薬投与後 155 日に退院となった。 治験薬の投与は 1 回のみであり、事象の発現までに治験薬投与から 12 週間以上経過している。また、以前より貧血症状を繰り返しており、治験薬との因果関係はないと判断した。 本事象は入院を要したことから重篤な有害事象であり、治療のため子宮摘出術が予定されており重症度は重度と考える。 手術も成功し血色素量も回復、退院となったため、治験薬投与後 155 日にて転帰確認とした。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：未知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用
MedDRA/J Ver.16.0
a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	四肢痛				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		中等度	0 日	20 日	軽快	なし
[redacted]-13 女・4[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：急性腸炎　合併症：アレルギー性結膜炎、過敏性腸症候群、顎関節炎、頸椎椎間板ヘルニア、月経困難症、口唇ヘルペス				
	併用薬 a)	ロキソニン、キシロカインポリアンプ、クモロール、ロペミン、ポピヨドン、スミル、ヤクバン、ラクテック、ツムラ当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス顆粒（医療用）、ツムラ人参湯エキス顆粒（医療用）、アラセナーA				
	処置／経過	-14 日	同意取得し、スクリーニング検査実施。（主訴：右下肢痛）			
		0 日	治験薬投与のため入院。 治験薬投与。 治験薬投与直後、過換気症候群発症。安静にて回復。 この頃より主訴と逆側の左下肢痛の訴え。			
		1 日	左下肢痛のため歩けないとの訴え。 投与後 1 日の診察のため、車椅子にて外来診察室入室。 SLR テスト 右：70°、左：60° 疼痛は一時的なものと判断し退院。 同日夕方、左下肢痛増強と被験者から治験コーディネーターへ連絡あり。 当院受診を勧めるも、我慢できなくなったら受診するとのことであり、結果受診せず。			
		2 日	治験コーディネーターより担当医へ前日夕方の連絡について報告。 担当医より被験者へ入院加療を勧める連絡し、入院。 MRI 施行。前回（治験薬投与前 14 日）と著変なし。 ロピオン静注投与し、安静にて経過観察。			
		3 日	両下肢痛とも治まらず、カピステン筋注を疼痛時投与。			
		6 日	痛みのため不眠あり、ユーロジン錠、デパス錠使用。 左下肢痛は軽減傾向。			
		11 日	左下肢痛の軽快を認め、退院。			
		19 日	本事象に対する治療が必要と判断し、治験中止。 左下肢痛、転帰軽快で変わらず。追跡調査は治験薬との関連がないことから不要と判断。			
	治験担当医師の見解	治験薬投与部位のヘルニアは右側からやや正中寄りであり、治験薬投与による椎間板内圧上昇に伴う一時的な逆下肢の症状と判断し、予定どおり投与翌日退院とした。しかし、帰宅後痛みが強くなり眠れない状態であったこと、内服及び座薬の鎮痛剤による胃腸障害があること、更に連休（治験薬投与後 3～5 日）に入ることもあり、安全を期して入院加療が必要と判断した。 本事象は入院を要したことから重篤な有害事象であり、また疼痛緩和のために新たな治療を要したことから重症度は中等度である。 治験薬との因果関係は以下の理由により、なしと判断する。 ・ 治験薬投与は椎間板の左側から行っており、投与による椎間板内圧の上昇の影響を受け、一時的に左下肢痛が発現した可能性が最も考えられる。 ・ MRI より、被験者は正中寄りの右側ヘルニアであり、線維輪左側の破綻は考えられず薬液が線維輪から洩れて直接神経に影響を与えた可能性は考え難い。 ・ 症状は軽減傾向であったにもかかわらず事象の発現が継続していた理由としては、被験者の痛みの閾値が低いため、継続して痛みを感じていたと考えられる。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：既知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用

MedDRA/J Ver.16.0

a）有害事象発現前

表 2.7.6.3.6.1-6. 重篤な有害事象の個別症例の詳細 （続き）

被験者番号 被験者背景 投与群	有害事象名（PT）	椎間板突出				
	有害事象の詳細	重症度	発現時期	持続期間	転帰	治験薬との因果関係
		重度	33 日	2 日	未回復	なし
[redacted]-05 男・5[redacted] 歳 日本人 プラセボ群	既往歴／合併症	既往歴：B型肝炎　合併症：なし				
	併用薬 a)	ボルタレンサポ、セレコックス、リリカ、ロカイン、レバミピド、リンデロン懸濁、プレドニゾロン、ポリヨードン、生理食塩液、ヘパフラッシュ				
	処置／経過	-141～-111 日	同意取得約 4 箇月前より下肢痛発現。			
		-7 日	治験参加同意され、観察期開始。			
		0 日	治験薬投与。			
		14 日	投与後 2 週来院　下肢痛腰痛変化なし。経過観察。			
		22 日	投与後 4 週来院　下肢痛腰痛変化なし。経過観察。			
		33 日	自宅の階段を上る際、腰部から右臀部に強い痛みを感じ、動けなくなり、他院へ緊急搬送。 仙骨硬膜外ブロックを行い痛みが軽減したので帰宅。帰宅後増強。			
		34 日	当院を受診。起立歩行困難の為治験中止し、精査・加療目的で入院。			
		36 日	MRI 実施。ヘルニアの増大を確認。			
		38 日	内視鏡下ヘルニア摘出術施行。			
		45 日	手術後経過良好にて退院。			
		58 日	退院後診察にて腰部から右臀部の強い痛みが回復した事を確認。			
	治験担当医師の見解	治験薬投与から事象発現までに 4 週間以上経過しているため、治験薬による事象とは考えにくい。また、治験薬投与後から原疾患症状は変化が見られないことから、効果不十分による原疾患症状の悪化と考え、治験薬との因果関係なしと判断した。				
	治験依頼者の見解	（1）重篤性：重篤（2）因果関係：なし （3）予測性：既知（4）当局報告：不要				

治験総括報告書 表 12.8.2-1 より引用
MedDRA/J Ver.16.0
a）有害事象発現前

2.7.6.3.6.2　臨床検査値の評価

コンドリアーゼ群で副作用と判断された臨床検査値の異常変動は、好中球数減少、血中ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加、C－反応性蛋白増加であった。このうち、重度と判断された異常はなく、中等度と判断された異常は、好中球数減少、血中ビリルビン増加であった。好中球数減少は 2 例に認められ、いずれも投与後 7 日で発現し、特に処置することなく発現後それぞれ 36 日、85 日で回復した。血中ビリルビン増加は 1 例に投与後 1 日で発現し、特に処置することなく発現後 42 日で回復した。

2.7.6.3.6.3　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　体温、血圧、脈拍数

体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数のいずれも臨床的に問題と考えられる変化を示した検査項目は認められなかった。

また、重篤な有害事象に該当する体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常は、認められなかった。副作用と判断された発熱がプラセボ群 3 例（3.7%）、コンドリアーゼ群 1 例（1.2%）に認められた。重症度はいずれも軽度であり、特に処置することなく発現後 2 日若しくは 6 日で回復が確認された。

（2） 抗体検査

抗コンドリアーゼ抗体価が上昇した症例の頻度を表 2.7.6.3.6.3-1 に示した。

血清中抗コンドリアーゼ抗体価は、ベースラインと比較し投与後の抗体価が [redacted] 段階以上上昇した場合、抗体価上昇とした。また、抗体価が上昇した場合、吸収試験（抗原であるコンドリアーゼを血清試料に添加し測定）を実施し、抗体価の特異性を確認した〔2.7.1.1.4.2、2.7.1.1.5.2 参照〕。

抗コンドリアーゼ IgE 抗体価がベースラインと比較して上昇した症例は認められなかった。

抗コンドリアーゼ IgG 抗体価がベースラインと比較して上昇した症例は、プラセボ群の 2 例及びコンドリアーゼ群の 1 例に認められた。プラセボ群の 2 例はそれぞれ中止時（投与後 19 日）または投与後 52 週に抗体価の [redacted] 段階の上昇が認められた。コンドリアーゼ群の 1 例は投与後 6 週、13 週及び 26 週に抗体価の [redacted] 段階の上昇が認められたが、投与後 52 週にベースラインまで低下した。

吸収試験の結果、プラセボ群の 1 例における中止時及びコンドリアーゼ群の 1 例における投与後 6 週の抗体価上昇は、コンドリアーゼ非特異的であることが確認された。プラセボ群の 1 例における投与後 52 週、また、コンドリアーゼ群の 1 例における投与後 13 週及び 26 週の抗体価上昇は、コンドリアーゼ特異的であることが確認された。コンドリアーゼ特異的な抗体価上昇が認められたプラセボ群の 1 例及びコンドリアーゼ群の 1 例において、抗体価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〔表 2.7.4.4.2-3 参照〕。

表 2.7.6.3.6.3-1. 抗コンドリアーゼ抗体価が上昇した症例の頻度

		N	IgE 抗体価上昇	IgG 抗体価上昇	
				上昇あり	特異抗体あり
投与後 1 週	プラセボ群	81	0	0	0
	コンドリアーゼ群	82	0	0	0
投与後 6 週	プラセボ群	79	0	0	0
	コンドリアーゼ群	80	0	1 (1.3)	0
投与後 13 週	プラセボ群	70	0	0	0
	コンドリアーゼ群	76	0	1 (1.3)	1 (1.3)
投与後 26 週	プラセボ群	63	0	0	0
	コンドリアーゼ群	68	0	1 (1.5)	1 (1.5)
投与後 52 週	プラセボ群	57	0	1 (1.8)	1 (1.8)
	コンドリアーゼ群	62	0	0	0
いずれかの時点	プラセボ群	81	0	2 (2.5)[a)]	1 (1.2)
	コンドリアーゼ群	82	0	1 (1.2)	1 (1.2)

治験総括報告書 表 14.3.8-3.～表 14.3.8-6.より引用
例数（%）
a) 中止時の検査にて上昇が確認された症例を 1 例含む

（3） 椎間板高低下

椎間板高の変化率の経時的推移を図 2.7.6.3.6.3-1 に、椎間板高の低下の時点別発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-2 に、椎間板高の低下と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-3 に示した。

椎間板高は、プラセボ群及びコンドリアーゼ群共に、ベースラインと比較して投与後 6 週から有意に低下した。椎間板高の変化率は、プラセボ群では、投与後 6 週が－3.3%、13 週が－4.9%、52 週が－8.0%、コンドリアーゼ群では、投与後 6 週が－12.7%、13 週が－15.0%、52 週が－17.0%であった。

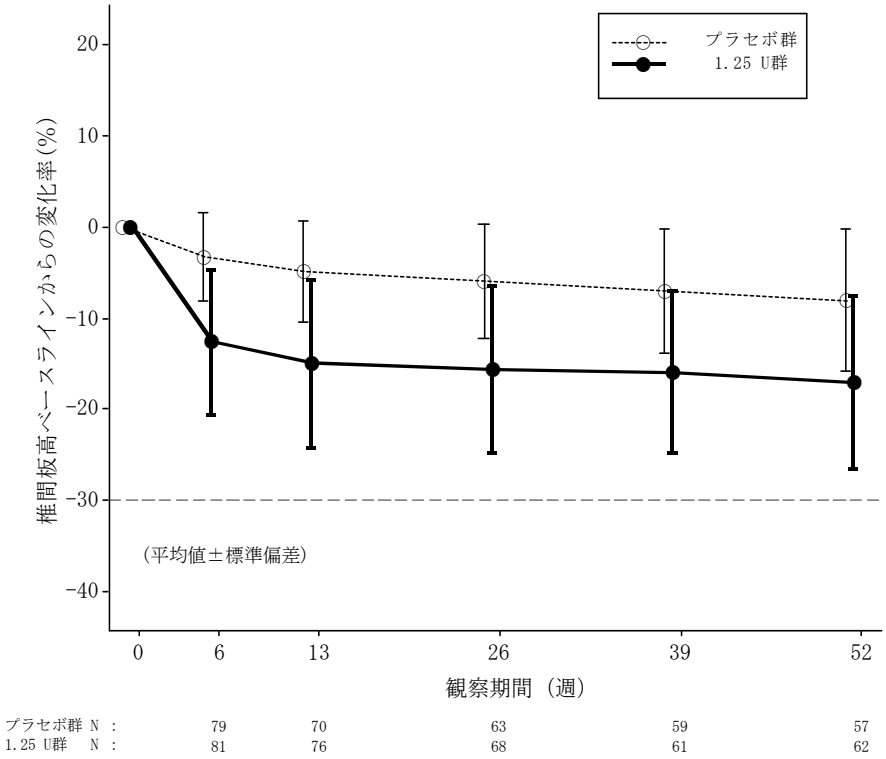


図 2.7.6.3.6.3-1. 椎間板高の変化率の経時的推移

治験総括報告書 表 14.3.8-9 より作図

椎間板高が 30%以上低下した症例は、プラセボ群では認められなかった。コンドリアーゼ群では投与後 13 週に 76 例中 4 例（5.3%）、投与後 26 週に 68 例中 3 例（4.4%）、投与後 39 週に 61 例中 2 例（3.3%）、投与後 52 週に 62 例中 4 例（6.5%）認められた。

表 2.7.6.3.6.3-2. 椎間板高の低下の時点別発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ群	
	N	30%以上	N	30%以上
投与後 6 週	79	0	81	0
投与後 13 週	70	0	76	4 (5.3)
投与後 26 週	63	0	68	3 (4.4)
投与後 39 週	59	0	61	2 (3.3)
投与後 52 週	57	0	62	4 (6.5)
いずれかの時点	81	0	82	7 (8.5)

治験総括報告書 表 12.10.3-1.より引用
例数（%）

下肢痛及び腰痛の有害事象発現率を、椎間板高の低下がいずれの時点でも 30%未満であった症例といずれかの時点において 30%以上となった症例別に比較した結果、コンドリアーゼ群の下肢痛の有害事象発現率は、椎間板高の低下が 30%未満では 26.3%、30%以上では 16.7%であった。コンドリアーゼ群の腰痛の有害事象発現率は、椎間板高の低下が 30%未満では 35.5%、30%以上では 50.0%であった。

表 2.7.6.3.6.3-3. 椎間板高の低下と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	椎間板高低下	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 a)	なし	あり	p 値 a)
プラセボ群	30%未満	52 (64.2)	29 (35.8)	p=-	54 (66.7)	27 (33.3)	p=-
	30%以上	0	0		0	0	
コンドリアーゼ群	30%未満	56 (73.7)	20 (26.3)	p=1.0000	49 (64.5)	27 (35.5)	p=0.6637
	30%以上	5 (83.3)	1 (16.7)		3 (50.0)	3 (50.0)	

治験総括報告書 表 14.3.8-10.より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定

（4） 椎体の後方開大

椎体の後方開大角度の経時的推移を図 2.7.6.3.6.3-2 に、椎体の後方開大の時点別発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-4 に、椎体の後方開大と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-5 に示した。

椎体の後方開大角度の平均値は、プラセボ群でベースラインが 6.206°、投与後 6 週が 5.919°、13 週が 6.023°、52 週が 6.397°、コンドリアーゼ群でベースラインが 4.025°、投与後 6 週が 3.626°、13 週が 3.370°、52 週が 3.862°であった。

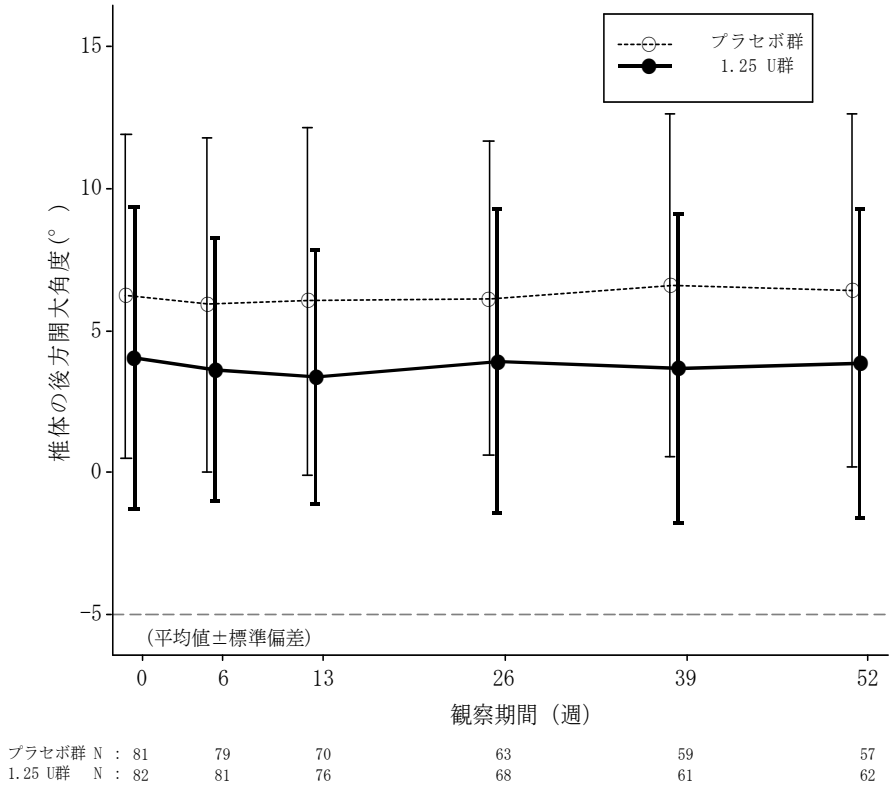


図 2.7.6.3.6.3-2. 椎体の後方開大角度の経時的推移

治験総括報告書 表 14.3.8-14 より作図

図では−5°以下を後方開大とする

椎体の後方開大角度が 5°以上の症例は、プラセボ群ではベースラインに 81 例中 1 例（1.2%）、投与後 6 週に 79 例中 1 例（1.3%）、13 週に 70 例中 2 例（2.9%）、52 週に 57 例中 3 例（5.3%）、コンドリアーゼ群でベースラインに 82 例中 3 例（3.7%）、投与後 6 週に 81 例中 2 例（2.5%）、13 週に 76 例中 0 例（0%）、52 週に 62 例中 4 例（6.5%）認められた。

表 2.7.6.3.6.3-4. 椎体の後方開大の時点別発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ群	
	N	5°以上	N	5°以上
ベースライン	81	1 (1.2)	82	3 (3.7)
投与後 6 週	79	1 (1.3)	81	2 (2.5)
投与後 13 週	70	2 (2.9)	76	0
投与後 26 週	63	0	68	3 (4.4)
投与後 39 週	59	1 (1.7)	61	3 (4.9)
投与後 52 週	57	3 (5.3)	62	4 (6.5)
いずれかの時点	81	4 (4.9)	82	5 (6.1)

治験総括報告書 表 12.10.4-1.より引用
例数（%）

下肢痛及び腰痛の有害事象及び副作用発現率を、椎体の後方開大角度がいずれの時点でも 5°未満であった症例といずれかの時点において 5°以上となった症例別に比較した結果、コンドリアーゼ群の下肢痛の有害事象発現率は、椎体の後方開大角度が 5°未満では 26.0%、5°以上では 20.0%であった。コンドリアーゼ群の腰痛の有害事象発現率は、椎体の後方開大角度が 5°未満では 36.4%、5°以上では 40.0%であった。

表 2.7.6.3.6.3-5. 椎体の後方開大と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	椎体の後方開大角度	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 a)	なし	あり	p 値 a)
プラセボ群	5°未満	52 (66.7)	26 (33.3)	p=0.0428	52 (66.7)	26 (33.3)	p=1.0000
	5°以上	0	3 (100.0)		2 (66.7)	1 (33.3)	
コンドリアーゼ群	5°未満	57 (74.0)	20 (26.0)	p=1.0000	49 (63.6)	28 (36.4)	p=1.0000
	5°以上	4 (80.0)	1 (20.0)		3 (60.0)	2 (40.0)	

治験総括報告書 表 14.3.8-15.より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定

（5） 椎体のすべり

椎体のすべりの経時的推移を図 2.7.6.3.6.3-3 に、椎体のすべりの時点別発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-6 に示した。

椎体のすべりは、コンドリアーゼ群の投与後 6 週から投与後 39 週でベースラインと比較して有意差が認められた。椎体のすべりの平均値は、プラセボ群でベースラインが 0.650 mm、投与後 6 週が 0.705 mm、13 週が 0.696 mm、52 週が 0.623 mm、コンドリアーゼ群でベースラインが 0.923 mm、投与後 6 週が 0.649 mm、13 週が 0.585 mm、52 週が 0.788 mm であった。

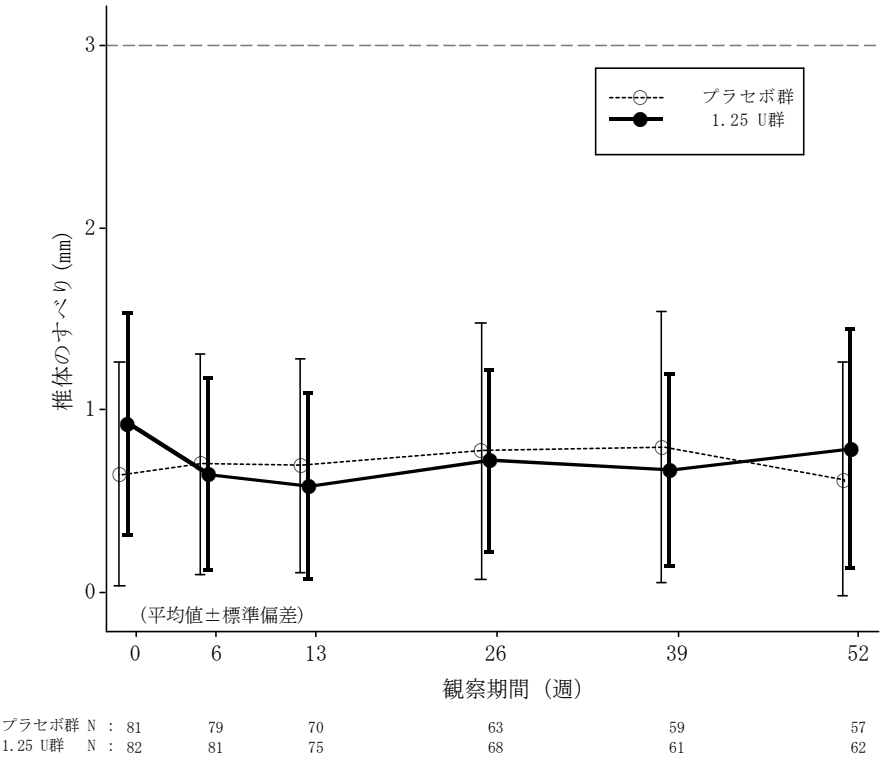


図 2.7.6.3.6.3-3. 椎体のすべりの経時的推移

治験総括報告書 表 14.3.8-19 より作図

治験薬投与後に椎体のすべりが 3 mm 以上となった症例は、投与後 6 週でプラセボ群に 79 例中 1 例（1.3%）、投与後 13 週で 70 例中 1 例（1.4%）、投与後 26 週で 63 例中 1 例（1.6%）、投与後 39 週で 59 例中 1 例（1.7%）認められ、コンドリアーゼ群には認められなかった。

表 2.7.6.3.6.3-6. 椎体のすべりの時点別発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ群	
	N	3 mm 以上	N	3 mm 以上
ベースライン	81	0	82	0
投与後 6 週	79	1 (1.3)	81	0
投与後 13 週	70	1 (1.4)	75	0
投与後 26 週	63	1 (1.6)	68	0
投与後 39 週	59	1 (1.7)	61	0
投与後 52 週	57	0	62	0
いずれかの時点	81	2 (2.5)	82	0

治験総括報告書 表 12.10.5-1.より引用
例数（%）

（6） 軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）

軟骨終板と隣接する椎体の変化の時点別頻度を表 2.7.6.3.6.3-7 に、軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの時点別発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-8 に、軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-9 に示した。

軟骨終板と隣接する椎体の変化において、ベースラインで Type 0、Type 1、Type 2 及び Type 3 の症例は、プラセボ群で 81 例中 59 例（72.8%）、7 例（8.6%）、21 例（25.9%）、0 例（0%）、コンドリアーゼ群で 82 例中 55 例（67.1%）、18 例（22.0%）、16 例（19.5%）、0 例（0%）であった。投与後 13 週での症例は、プラセボ群で 70 例中 49 例（70.0%）、10 例（14.3%）、17 例（24.3%）、0 例（0%）、コンドリアーゼ群で 76 例中 44 例（57.9%）、28 例（36.8%）、14 例（18.4%）、0 例（0%）であった。投与後 52 週での症例は、プラセボ群で 57 例中 34 例（59.6%）、19 例（33.3%）、15 例（26.3%）、0 例（0%）、コンドリアーゼ群で 62 例中 27 例（43.5%）、30 例（48.4%）、12 例（19.4%）、0 例（0%）であった。

表 2.7.6.3.6.3-7. 軟骨終板と隣接する椎体の変化の時点別頻度 [a)]

		N	Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
プラセボ群	ベースライン	81	59 (72.8)	7 (8.6)	21 (25.9)	0
	投与後 6 週	79	57 (72.2)	9 (11.4)	19 (24.1)	0
	投与後 13 週	70	49 (70.0)	10 (14.3)	17 (24.3)	0
	投与後 26 週	63	40 (63.5)	15 (23.8)	16 (25.4)	0
	投与後 39 週	59	35 (59.3)	17 (28.8)	16 (27.1)	0
	投与後 52 週	57	34 (59.6)	19 (33.3)	15 (26.3)	0
コンドリアーゼ群	ベースライン	82	55 (67.1)	18 (22.0)	16 (19.5)	0
	投与後 6 週	81	46 (56.8)	31 (38.3)	15 (18.5)	0
	投与後 13 週	76	44 (57.9)	28 (36.8)	14 (18.4)	0
	投与後 26 週	68	32 (47.1)	31 (45.6)	13 (19.1)	0
	投与後 39 週	61	29 (47.5)	29 (47.5)	11 (18.0)	0
	投与後 52 週	62	27 (43.5)	30 (48.4)	12 (19.4)	0

治験総括報告書 表 12.10.6-1.より引用
例数（%）
a）重複あり

軟骨終板と隣接する椎体の変化が Type 1～3 に変化した症例は、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で多く、投与後 6 週ではプラセボ群 79 例中 2 例（2.5%）、コンドリアーゼ群 81 例中 13 例（16.0%）、投与後 13 週ではプラセボ群 70 例中 4 例（5.7%）、コンドリアーゼ群 76 例中 12 例（15.8%）、投与後 52 週ではプラセボ群 57 例中 13 例（22.8%）、コンドリアーゼ群 62 例中 16 例（25.8%）であった。

表 2.7.6.3.6.3-8. 軟骨終板と隣接する椎体の変化ありの時点別発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ群	
	N	変化あり	N	変化あり
投与後 6 週	79	2 (2.5)	81	13 (16.0)
投与後 13 週	70	4 (5.7)	76	12 (15.8)
投与後 26 週	63	9 (14.3)	68	15 (22.1)
投与後 39 週	59	11 (18.6)	61	14 (23.0)
投与後 52 週	57	13 (22.8)	62	16 (25.8)
いずれかの時点	81	14 (17.3)	82	23 (28.0)

治験総括報告書 表 12.10.6-2.より引用
例数（%）

下肢痛及び腰痛の有害事象発現率を、軟骨終板と隣接する椎体の変化がいずれの時点においても認められなかった症例といずれかの時点で認められた症例別に比較した結果、コンドリアーゼ群の下肢痛の有害事象発現率は、軟骨終板と隣接する椎体の変化なしでは 27.1%、変化ありでは 21.7%であった。コンドリアーゼ群の腰痛の有害事象発現率は、変化なしでは 39.0%、変化ありでは 30.4%であった。

表 2.7.6.3.6.3-9. 軟骨終板と隣接する椎体の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	Modic の分類	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 [a)]	なし	あり	p 値 [a)]
プラセボ群	変化なし	43 (64.2)	24 (35.8)	p=1.0000	44 (65.7)	23 (34.3)	p=0.7645
	変化あり	9 (64.3)	5 (35.7)		10 (71.4)	4 (28.6)	
コンドリアーゼ群	変化なし	43 (72.9)	16 (27.1)	p=0.7803	36 (61.0)	23 (39.0)	p=0.6113
	変化あり	18 (78.3)	5 (21.7)		16 (69.6)	7 (30.4)	

治験総括報告書 表 14.3.8-26.より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定

（7） 椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann の分類）

椎間板の変性による輝度の変化の経時的推移を表 2.7.6.3.6.3-10 に、椎間板の変性による輝度の変化の上昇ありの時点別発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-11 に、椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度を表 2.7.6.3.6.3-12 に示した。

椎間板の変性による輝度の変化は、コンドリアーゼ群ではベースラインと比較して投与後 6 週以降に Grade 0、Grade I 及び Grade II の症例の割合が減少し、Grade III の症例の割合が増加した。プラセボ群では各グレードの症例の割合に大きな変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.6.3-10. 椎間板の変性による輝度の変化の経時的推移

		N	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
プラセボ群	ベースライン	81	1 (1.2)	4 (4.9)	43 (53.1)	33 (40.7)
	投与後 6 週	79	1 (1.3)	4 (5.1)	41 (51.9)	33 (41.8)
	投与後 13 週	70	1 (1.4)	3 (4.3)	35 (50.0)	31 (44.3)
	投与後 26 週	63	1 (1.6)	2 (3.2)	31 (49.2)	29 (46.0)
	投与後 39 週	59	1 (1.7)	1 (1.7)	28 (47.5)	29 (49.2)
	投与後 52 週	57	1 (1.8)	1 (1.8)	28 (49.1)	27 (47.4)
コンドリアーゼ群	ベースライン	82	1 (1.2)	4 (4.9)	47 (57.3)	30 (36.6)
	投与後 6 週	81	0	1 (1.2)	14 (17.3)	66 (81.5)
	投与後 13 週	76	0	1 (1.3)	9 (11.8)	66 (86.8)
	投与後 26 週	68	0	1 (1.5)	7 (10.3)	60 (88.2)
	投与後 39 週	61	0	0	6 (9.8)	55 (90.2)
	投与後 52 週	62	0	0	6 (9.7)	56 (90.3)

治験総括報告書 表 12.10.7-1. より引用
例数（%）

椎間板の変性による輝度の変化のグレードが上昇した症例は、プラセボ群と比較してコンドリアーゼ群で高く、投与後 6 週ではプラセボ群 79 例中 1 例（1.3%）、コンドリアーゼ群 81 例中 39 例（48.1%）、投与後 13 週ではプラセボ群 70 例中 1 例（1.4%）、コンドリアーゼ群 76 例中 37 例（48.7%）、投与後 52 週ではプラセボ群 57 例中 2 例（3.5%）、コンドリアーゼ群 62 例中 30 例（48.4%）であった。

表 2.7.6.3.6.3-11. 椎間板の変性による輝度の変化の上昇ありの時点別発現頻度

	プラセボ群		コンドリアーゼ群	
	N	上昇あり	N	上昇あり
投与後 6 週	79	1 (1.3)	81	39 (48.1)
投与後 13 週	70	1 (1.4)	76	37 (48.7)
投与後 26 週	63	2 (3.2)	68	32 (47.1)
投与後 39 週	59	2 (3.4)	61	29 (47.5)
投与後 52 週	57	2 (3.5)	62	30 (48.4)
いずれかの時点	81	2 (2.5)	82	44 (53.7)

治験総括報告書 表 12.10.7-2.より引用
例数（%）

下肢痛及び腰痛の有害事象発現率を、椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇がいずれの時点においても認められなかった症例といずれかの時点で認められた症例別に比較した結果、コンドリアーゼ群の下肢痛の有害事象発現率は、椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇なしでは 21.1%、上昇ありでは 29.5%であった。コンドリアーゼ群の腰痛の有害事象発現率は、椎間板の変性による輝度の変化のグレード上昇なしでは 34.2%、上昇ありでは 38.6%であった。

表 2.7.6.3.6.3-12. 椎間板の変性による輝度の変化と下肢痛・腰痛の有害事象発現頻度

	Pfirrmann の分類	下肢痛の有害事象			腰痛の有害事象		
		なし	あり	p 値 a)	なし	あり	p 値 a)
プラセボ群	上昇なし	51 (64.6)	28 (35.4)	p=1.0000	54 (68.4)	25 (31.6)	p=0.1083
	上昇あり	1 (50.0)	1 (50.0)		0	2 (100.0)	
コンドリアーゼ群	上昇なし	30 (78.9)	8 (21.1)	p=0.4518	25 (65.8)	13 (34.2)	p=0.8186
	上昇あり	31 (70.5)	13 (29.5)		27 (61.4)	17 (38.6)	

治験総括報告書 表 14.3.8-31.より引用
例数（%）
a）Fisher's Exact 検定

（8） 治験薬投与後の腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無

治験薬投与後に腰椎手術を行った症例の割合を表 2.7.6.3.6.3-13 に示した。

治験薬投与後に腰椎椎間板ヘルニア手術を行った症例の割合は、プラセボ群 81 例中 8 例（9.9%）、コンドリアーゼ群 82 例中 8 例（9.8%）であった。いずれの症例も治験薬投与高位に対するヘルニア摘出術であり、その他の高位に対するヘルニア摘出術や腰椎の不安定性などのその他の腰椎手術の実施は認められなかった。

表 2.7.6.3.6.3-13. 腰椎手術を行った症例の割合

	N	腰椎手術実施			腰椎手術の内訳		
		なし	あり	不明 a)	腰椎椎間板ヘルニア手術（治験薬投与高位）b)	腰椎椎間板ヘルニア手術（その他の高位）	不安定性などのその他の腰椎手術
プラセボ群	81	68 (84.0)	8 (9.9)	5 (6.2)	8 (9.9)	0	0
コンドリアーゼ群	82	72 (87.8)	8 (9.8)	2 (2.4)	8 (9.8)	0	0

治験総括報告書 表 12.10.8-1.より引用
例数（%）
a) 同意撤回のため
b) いずれの症例も効果不十分により手術を実施

2.7.6.3.7 結論

投与後 13 週における過去 24 時間の最悪時下肢痛のベースラインからの変化量について、コンドリアーゼのプラセボに対する優越性が検証され、投与後 13 週で認められた原疾患関連疼痛、機能障害、健康関連 QOL、神経症状及び画像変化に関する有効性は、投与後 52 週まで持続することが確認された。また、コンドリアーゼの良好な忍容性が確認された。

2.7.6.4　米国第 II 相試験（6603/1121）（参考資料）

2.7.6.4.1　試験方法の概略

〔5.3.5.4-1（参考資料）参照〕

治験の標題： SI-6603 の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした多施設共同、非盲検法による用量漸増試験（第 II 相試験）
治験責任医師名： [redacted]　[redacted]　ほか、計 12 名
治験実施施設： [redacted]　ほか、計 12 施設
公表文献：無
治験期間：3 年 10 箇月 （最初の症例が登録された日）2008 年 9 月 9 日 （最終症例の最終観察終了日）2012 年 7 月 10 日
開発のフェーズ：第 II 相試験
目的： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し本剤を椎間板内に単回投与し、投与後 52 週までの本剤の安全性を確認する。0.5 U 群より投与し、順次 1.25 U 群及び 2.0 U 群へ移行し検討する。投与後 13 週までの観察結果及び有害事象などの安全性情報をもとに、本剤の安全性と忍容性並びに次用量群への移行の妥当性を検討する。また、有効性の確認を副次目的とする。
治験デザイン：多施設共同、非盲検、用量漸増法
治験方法： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し、本剤 0.5 U、1.25 U 又は 2.0 U を椎間板内に 1.0 mL 単回投与した。投与後 2 日までは入院期間とし、その後、投与後 13 週までの観察結果及び有害事象などの安全性情報をもとに、効果安全性評価委員会において本剤の安全性と忍容性並びに次用量群への移行の妥当性を検討した。経過観察は 52 週まで行った。また、有効性の確認を副次評価として投与後 52 週まで確認した。
目標被験者数：18 例（各投与群 6 例）
選択基準： 以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。 1. MRI で L4/L5 又は L5/S1 のいずれかに腰椎椎間板ヘルニアが確認され、障害されている神経根の位置と臨床症状が一致した、膨隆型又は後縦靱帯下脱出型の腰椎椎間板ヘルニア患者 L6 が認められる場合は、L5 神経根又は S1 神経根が障害され、臨床症状が一致する患者 2. 主訴がある側の下肢の SLR テストが陽性（70° 以下）の患者 3. 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する患者 4. スクリーニング開始時において 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（スクリーニング開始前 3 週間を除く）の併用においても改善が見られない患者

5. 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 日間で就寝前に測定した過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）について、その 3 点以上が下記の 1）と 2）を満たし、更に 3）と 4）を満たしている患者
   1）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い
   2）原疾患の治療を目的とした NSAIDs などの併用薬の用法・用量の変更がない
   3）1）と 2）を満たす VAS の平均値が 50 mm 以上である
   4）1）と 2）を満たす VAS の変動幅（最大値と最小値の差）が 25 mm 以内である
6. ODI が 30%以上の患者
7. 年齢（同意取得時）が 30 歳以上 70 歳以下の患者で、性別は問わない
8. 説明文書を用いて十分な説明を受け、その内容を理解したうえで自由意思に基づき治験への参加について文書による同意が得られた患者

除外基準：

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の対象から除外した。

1. 本剤に対するプリックテストで陽性と判定された患者
2. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認された患者
3. MRI で後縦靱帯の穿破が確認された脱出型又は遊離型の患者
4. 過去に本剤の投与を受けたことのある患者
5. アセトアミノフェンに対しアレルギー既往のある患者
6. 妊娠中、授乳中又は妊娠検査によって妊娠している可能性のある患者
7. 適切な避妊の実施に同意しない患者
8. スクリーニング開始前 3 週間以内に神経ブロック療法（局所麻酔剤、ステロイド剤、オピオイド鎮痛剤）を受けた患者
9. 腰椎手術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術などを受けたことのある患者
10. 本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する患者
    - 屈曲位における X 線画像において対象とする椎体間の角度が 5° 以上の患者
    - 重症又は急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）
    - 変形性脊椎症、脊椎すべり症（3 mm 以上の椎体のすべりを認める患者）、脊柱管狭窄症、脊髄腫瘍、強直性脊椎炎、椎間板炎などの腰椎椎間板ヘルニア以外の腰椎疾患
    - 脳血管障害、肺梗塞、虚血性心疾患、不整脈、心筋梗塞及び心不全などの重篤な疾患
    - 悪性腫瘍（スクリーニング前の 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、治癒した皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、限局性婦人科癌を除く。）
11. 下記の症状又は疾患を有し、治験責任医師／治験分担医師が本治験の結果に影響を与えうると判断した患者
    - HIV 感染又は重篤な感染症
    - 骨粗鬆症、関節リウマチ
    - 管理不良の糖尿病、喘息、高血圧
    - 精神疾患、薬物依存症、アルコール依存症
    - 出血傾向を有する患者

12. BMI が 35.0 以上の患者
13. 労働者災害補償保険法又は自動車損害保障法などに基づく補償を受けている患者
14. スクリーニング開始前 6 箇月以内に他の治験に参加した患者又は治験期間中に他の治験への参加を希望する患者
15. その他、治験責任医師が本治験を実施するのに不適と判断した患者

治験薬、用量及び投与方法：

投与群	バイアル	治験薬	用量	ロット番号
0.5 U 群	A	コンドリアーゼ注用 10 U	コンドリアーゼ 0.5 U/mL	DC1R05A
	B	コンドリアーゼ注用 0 U		
1.25 U 群	A	コンドリアーゼ注用 5 U	コンドリアーゼ 1.25 U/mL	DC1R04D、DC1R04L
	B	コンドリアーゼ注用 5 U		
2.0 U 群	A	コンドリアーゼ注用 0 U	コンドリアーゼ 2.0 U/mL	DC11001A
	B	コンドリアーゼ注用 10 U		
プリックテスト	-	コンドリアーゼ注用 5 U	コンドリアーゼ 5 U/mL	DC1R04A、DC1R04E DC1R04H

コンドリアーゼ溶解液 4.0 mL をバイアル A 及びバイアル B にそれぞれ加え、溶解した。注射筒を用いてバイアル A から 1.0 mL を吸引し、バイアル B に加えてゆっくり混合した。バイアル B で調製した治験薬 1.0 mL を椎間板内に単回投与した。

【用量の設定根拠】

非臨床試験の結果、椎間板高に影響はないと想定された 1.0 U 以下の用量で試験を開始することが適切と考えた。そのため、本治験では、椎間板髄核周辺の組織に影響を及ぼさないと想定される用量である 0.5 U（0.5 U 群）を開始用量とし、1.25 U（1.25 U 群）、2.0 U（2.0 U 群）を加えた、計 3 群を設定した。

併用薬：

原疾患又は合併症治療のためにスクリーニング開始前より使用している鎮痛薬は併用可能としたが、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、用法・用量の変更は行わないこととした。ただし、症状の改善による減量又は終了は可とし、その後の増量や再開は行わないこととした。

本治験では、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、下記の薬剤の新たな使用は禁止した。

- 鎮痛薬
- 副腎皮質ステロイド薬（外用薬、点眼薬、吸入薬を除く）
- 筋弛緩薬
- 疼痛緩和を目的とした抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬、NMDA 受容体拮抗薬、漢方製剤などやむを得ず新たな鎮痛薬を使用する必要が生じた場合は、アセトアミノフェンのみ使用可とした。ただし、疼痛評価前 24 時間以内の服用（新たな使用）は禁止した。

有害事象若しくは合併症の治療を目的とした解熱・鎮痛・消炎薬（解熱・鎮痛・消炎作用を有する成分を含有した薬剤も含む）などの使用は、患者の利益性のために頓用は可とした。

併用療法：
原疾患治療のためスクリーニング開始前より行われていた療法は併用可能としたが、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、実施頻度及びその方法は変更しないこととした。ただし、症状の改善により回数を少なくすることや終了することは可とし、その後の回数増加や再開は行わないこととした。
本治験では、スクリーニング開始時から投与後 52 週の観察終了日までの期間、神経ブロック療法及び腰痛／下肢痛の治療を目的とした手術療法を禁止した。また、腰痛／下肢痛の治療を目的とした併用療法（牽引療法、温熱療法、装具療法、鍼灸療法、整体など）の新たな実施を禁止した。治験期間中に新たに神経ブロック療法又は手術療法が必要となった被験者は治験を中止することとした。

評価項目、評価スケジュール：

1. 有効性評価項目
   - 過去 24 時間の最悪時下肢痛（VAS）[a]
   - 過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）[a]
   - ODI
   - SF-36
   - 神経学的検査
     SLR テスト、知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱
   - ヘルニアの体積
   - 椎間板の体積
   - 椎間板高
   - ヘルニアの形態変化
2. 薬物動態学／薬力学評価項目
   - 血漿中コンドリアーゼ濃度
   - 血清中ケラタン硫酸濃度
3. 安全性評価項目
   - 有害事象
     調査期間は投与後から投与後 13 週の観察終了日まで。ただし、下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性については投与後 52 週の観察終了日まで調査する。
   - 抗体検査
     血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG
   - 椎間板及び椎間板周辺組織の安定性
     椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり、軟骨終板と隣接する椎体の変化、椎間板の変性
   - 腰椎手術実施の有無

[a] ベースライン及び投与後13週は連続する7日間の測定値の平均値

4. 治験スケジュール

スクリーニング：投与前 2 週以内、観察期間：投与後 52 週まで

調査項目	-2 週以内	0 日		1 日	2 日	1 週	2 週	4 週	6 週	12 週	13 週	d) 中止時
	外来	入院				外来						
	スクリーニング	症例 c) 登録	投与前	投与後	観察期間							
許容範囲（日）					0	0	±1	±3	±3	±3	±3	±5	7
説明文書による同意取得	◎												
被験者特性	◎												
肝炎ウイルス検査・妊娠検査	◎												
プリックテスト		◎											
治験薬の投与			▲										
被験者疼痛評価（VAS）の説明	◎										◎		
被験者による疼痛評価（VAS）a)	◎				◎							◎	◎
Oswestry Disability Index			◎				◎	◎	◎	◎		◎	◎
SF-36								◎		◎		◎	◎
神経学的検査	◎				◎	◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
画像検査（X 線・MRI）	◎									◎		◎	◎
血漿中コンドリアーゼ濃度			◎	●		◎	◎			◎		◎	◎
血清中ケラタン硫酸濃度			◎	●	◎	◎	◎	◎		◎		◎	◎
有害事象					◎								◎
臨床検査	◎					◎	◎			◎		◎	◎
抗体検査			◎				◎			◎		◎	◎
バイタルサイン			◎	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎		◎	◎
併用薬／併用療法 b)	◎												
腰椎手術実施の有無	◎												◎

調査項目	26 週	39 週	52 週	中止時 g)
	外来			
	観察期間			
許容範囲（日）	±14	±14	±14	14
被験者による疼痛評価（VAS）	◎	◎	◎	◎
神経学的検査	◎	◎	◎	
画像検査（X 線・MRI）	◎	◎	◎	
有害事象 e)	◎			
併用薬 f)／併用療法	◎			
腰椎手術実施の有無	◎			

▲：治験薬投与　　◎：必須調査項目　　●：必須調査項目（投与後 6 時間 ± 1 時間）

a) 痛み評価シートを用いて被験者が評価した下肢痛・腰痛の VAS を評価する。
スクリーニング期間（ベースライン）は、登録日の前日までの連続する 7 日間の VAS を評価する。
投与後 13 週は、投与後 13 週の観察日の前日までの連続する 7 日間の VAS を評価する。
スクリーニング期間及び投与後 13 週以外は、観察日の前日の VAS を評価する。

b) アセトアミノフェンについては使用量と服薬日・服薬時刻を調査する。

c) 症例登録日は、治験薬投与の前日又は当日とする。

d) 投与後 13 週以前に中止する場合は、投与後 13 週時点の調査・観察・検査項目を可能な限り実施する。

e) 下肢痛、腰痛、神経学的検査、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する事象を調査する。

f) 解熱・鎮痛・消炎薬（解熱・鎮痛・消炎作用を有する成分を含有した薬剤も含む）及び疼痛緩和を目的とした薬剤のみを調査する。

g) 投与後 13 週以降に中止する場合は最終観察日（投与後 52 週）の調査・観察・検査項目の検査を可能な限り実施する。

解析対象集団：

1. FAS

治験薬を投与され、投与後の有効性評価を行ったすべての被験者。ただし、以下の被験者は FAS から除く。

- GCP の重大な逸脱をした被験者（同意取得に関する逸脱や科学的な不正行為など）
- 対象疾患を有しない被験者

2. PPS

FAS のうち、治験実施計画書の重大な逸脱がない被験者。なお、以下の被験者は治験実施計画書の重大な逸脱として PPS から除く。

- 選択基準違反の被験者
- 除外基準違反の被験者
- 中止基準違反の被験者
- 治験薬が正しく投与されなかった被験者
- 投与後 13 週の採用された VAS が 7 日間のうち 2 日以下であった被験者

3. SAFETY

治験薬を投与されたすべての被験者。

4. 薬物動態／薬力学に関する解析対象集団（PK／PD）

治験薬を投与された被験者のうち、血漿中コンドリアーゼ濃度、血清中ケラタン硫酸濃度を 1 時点以上測定した被験者。

統計手法：

1. 有効性評価の解析

各有効性評価項目について、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。

2. 薬物動態／薬力学の解析

血漿中コンドリアーゼ、血清中ケラタン硫酸の濃度について、投与群別に投与前値からの変動を検討した。また、薬物動態パラメータを算出し、C_{max} 及び AUC_{last} に対してパワーモデル解析及び Jonckheere-Terpstra 検定を行い、用量反応関係を検討した。

3. 安全性評価の解析

投与後 13 週までのすべての有害事象及び投与後 52 週までの下肢痛、腰痛、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性に関する有害事象について、発現率を算出した。有害事象名は MedDRA Ver.15.0 をもとに読み替えた。臨床検査、抗体検査、バイタルサイン、椎間板及び椎間板周辺組織の安定性について、投与群別にデータを要約し、投与前値からの変動を検討した。

2.7.6.4.2 症例の内訳

本試験に登録された症例の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に示した。

本試験では、0.5 U 群 6 例、1.25 U 群 6 例、2.0 U 群 6 例の計 18 例が登録された。登録された 18 例全例に本剤が投与され、15 例が試験を完了した。治験を中止した症例は、各投与群 1 例で、中止理由は 0.5 U 群及び 2.0 U 群の 2 例が「有害事象」、1.25 U 群の 1 例が「来院せず」であった。SAFETY、FAS 及び PK／PD は、登録された 18 例全例であった。

表 2.7.6.4.2-1. 症例の内訳

	0.5 U 群 (N=6)	1.25 U 群 (N=6)	2.0 U 群 (N=6)	全体 (N=18)
登録症例	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
治験薬が投与されなかった症例	0	0	0	0
治験薬投与例	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
中止例	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
理由： 有害事象	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
来院せず	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
完了例	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	15 (83.3)
最大の解析対象集団（FAS）	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	3 (50.0)	6 (100)	6 (100)	15 (100)
安全性に関する解析対象集団（SAFETY）	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
薬物動態／薬力学に関する解析対象集団	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)

治験総括報告書 Table 10-1 より引用
例数（%）

2.7.6.4.3 人口統計学及び疾患関連の特性

本剤を投与された 18 例の人口統計学的及び疾患関連の特性を表 2.7.6.4.3-1 に示した。

年齢の平均は 46.8 歳、男女の割合は男性 50.0%、女性 50.0%、人種はすべて白人、BMI の平均は 27.64 kg/m^2、喫煙歴の「喫煙せず」は 55.6%、職業の「重労働」は 38.9%であった。また、ヘルニア高位は L4/L5 が 27.8%、L5/S1 が 72.2%であった。下肢痛持続期間の平均は 1066 日、腰痛は「あり」が 88.9%であった。

表 2.7.6.4.3-1. 人口統計学及び疾患関連の特性：SAFETY

		0.5 U 群 (N=6)	1.25 U 群 (N=6)	2.0 U 群 (N=6)	全体 (N=18)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	47.2 ± 9.28	44.8 ± 8.38	48.5 ± 8.64	46.8 ± 8.39
	中央値	43.5	44.0	46.0	44.0
	最小値～最大値	38～62	35～59	41～63	35～63
	30 歳～49 歳	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (72.2)
	50 歳以上	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (27.8)
性別	男性	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (50.0)
	女性	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	9 (50.0)
人種	白人	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
BMI (kg/m^2)	平均値±標準偏差	27.83 ± 2.684	26.07 ± 2.556	29.02 ± 2.686	27.64 ± 2.778
	中央値	27.85	26.05	28.95	27.25
	最小値～最大値	24.4～31.6	22.7～30.4	25.1～33.0	22.7～33.0
	25 未満	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)
	25～30 未満	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	11 (61.1)
	30 以上	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (22.2)
ヘルニア高位	L4/L5	3 (50.0)	0	2 (33.3)	5 (27.8)
	L5/S1	3 (50.0)	6 (100)	4 (66.7)	13 (72.2)
職業	重労働	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (38.9)
	軽労働	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	11 (61.1)
喫煙歴	喫煙せず	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	10 (55.6)
	過去に喫煙していた	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (16.7)
	現在喫煙している	0	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (27.8)
下肢痛持続期間（日）	平均値±標準偏差	552.8 ± 938.8	647 ± 523.7	1998 ± 1478.5	1065.9 ± 1201.8
	中央値	137.0	630.0	2269.5	506.5
	最小値～最大値	42～2438	72～1401	155～4016	42～4016
	180 日未満	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (38.9)
	180 日～365 日未満	0	0	0	0
	365 日以上	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	11 (61.1)
合併症の有無	あり	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
	なし	0	0	0	0
既往歴の有無	あり	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
	なし	0	0	0	0
腰痛の有無	あり	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	16 (88.9)
	なし	2 (33.3)	0	0	2 (11.1)

治験総括報告書 Section 14, Table 2 より引用
例数（%）

2.7.6.4.4　治験薬の曝露

18 例全例（0.5 U 群 6 例、1.25 U 群 6 例、2.0 U 群 6 例）に本剤 1.0 mL が椎間板内へ単回投与された。

2.7.6.4.5　有効性の結果

有効性の評価を表 2.7.6.4.5-1 に示した。

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は、投与後 13 週では 0.5 U 群－54.4 mm、1.25 U 群－32.4 mm、2.0 U 群－74.8 mm、投与後 52 週では 0.5 U 群－42.0 mm、1.25 U 群－28.6 mm、2.0 U 群－66.7 mm であった。

過去 24 時間の最悪時腰痛（VAS）、ODI、SF-36 においても、すべての群で改善を認めた。また、神経学的検査の多くの項目では、正常所見を示す陰性又はなしの症例の割合が増加した。

ヘルニアの体積のベースラインからの変化率は、投与後 13 週では 0.5 U 群－25.2%、1.25 U 群－15.6%、2.0 U 群－24.9%、投与後 52 週では 0.5 U 群－43.6%、1.25 U 群－31.3%、2.0 U 群－50.5%であった。

表 2.7.6.4.5-1. 投与後 13 週及び 52 週における有効性の評価

			ベースライン		投与後 13 週		投与後 52 週	
			N	実測値	N	変化量	N	変化量
疼痛評価	最悪時下肢痛（mm）	0.5 U 群	5	65.9 ± 11.13	4	-54.4 ± 6.43	4	-42.0 ± 32.34
		1.25 U 群	6	70.8 ± 11.40	6	-32.4 ± 36.03	5	-28.6 ± -27.91
		2.0 U 群	6	81.7 ± 9.81	5	-74.8 ± 6.36	5	-66.7 ± 20.08
	最悪時腰痛（mm）	0.5 U 群	5	31.6 ± 28.98	4	-2.9 ± 36.25	4	-10.7 ± 22.48
		1.25 U 群	6	62.1 ± 27.84	6	-26.7 ± 41.24	5	-10.8 ± 23.11
		2.0 U 群	6	79.8 ± 11.49	5	-52.6 ± 15.22	5	-67.3 ± 19.80
機能評価	ODI	0.5 U 群	6	43.3 ± 9.18	5	-28.8 ± 17.41	5	-24.8 ± 10.64
		1.25 U 群	6	50.7 ± 8.91	6	-13.3 ± 22.79	5	-6.8 ± 5.76
		2.0 U 群	6	55.3 ± 14.46	6	-25.0 ± 12.88	5	-32.0 ± 23.83
SF-36	身体的健康度（PCS）	0.5 U 群	6	37.0 ± 3.44	4	14.9 ± 9.35	5	7.8 ± 9.55
		1.25 U 群	6	28.9 ± 4.73	6	9.2 ± 8.59	5	2.7 ± 5.16
		2.0 U 群	6	32.3 ± 2.82	6	7.3 ± 8.23	5	15.0 ± 5.45
	精神的健康度（MCS）	0.5 U 群	6	48.8 ± 11.57	4	6.4 ± 16.17	5	6.6 ± 7.22
		1.25 U 群	6	33.0 ± 10.64	6	5.0 ± 17.26	5	2.8 ± 8.85
		2.0 U 群	6	42.2 ± 7.83	6	4.4 ± 11.78	5	1.9 ± 18.17
			N	陰性／なし	N	陰性／なし	N	陰性／なし
神経学的検査	SLR テスト（右下肢）	0.5 U 群	6	3 (50.0)	5	5 (100)	5	5 (100)
		1.25 U 群	6	3 (50.0)	6	4 (66.7)	5	2 (40.0)
		2.0 U 群	6	3 (50.0)	6	6 (100)	5	5 (100)
	SLR テスト（左下肢）	0.5 U 群	6	3 (50.0)	5	5 (100)	5	4 (80.0)
		1.25 U 群	6	3 (50.0)	6	4 (66.7)	5	5 (100)
		2.0 U 群	6	2 (33.3)	6	5 (83.3)	5	5 (100)
	知覚鈍麻	0.5 U 群	6	2 (33.3)	5	3 (60.0)	5	3 (60.0)
		1.25 U 群	6	2 (33.3)	6	6 (100)	5	4 (80.0)
		2.0 U 群	6	2 (33.3)	6	5 (83.3)	5	4 (80.0)
	筋力低下	0.5 U 群	6	5 (83.3)	5	5 (100)	5	5 (100)
		1.25 U 群	6	4 (66.7)	6	6 (100)	5	5 (100)
		2.0 U 群	6	1 (16.7)	6	5 (83.3)	5	5 (100)
	深部腱反射減弱	0.5 U 群	6	1 (16.7)	5	3 (60.0)	5	4 (80.0)
		1.25 U 群	6	4 (66.7)	6	3 (50.0)	5	4 (80.0)
		2.0 U 群	6	3 (50.0)	6	6 (100)	5	5 (100)
			N	実測値	N	変化率	N	変化率
画像検査	椎間板の体積（mm^3）	0.5 U 群	6	16470.6 ± 2862.40	5	-6.7 ± 5.09	5	-12.3 ± 14.02
		1.25 U 群	6	12668.4 ± 3737.17	6	-21.2 ± 8.50	5	-32.3 ± 9.46
		2.0 U 群	6	9512.2 ± 2863.65	6	-20.3 ± 9.55	5	-28.0 ± 5.40
	ヘルニアの体積（mm^3）	0.5 U 群	6	648.8 ± 287.02	5	-25.2 ± 13.04	5	-43.6 ± 7.87
		1.25 U 群	6	387.7 ± 165.46	6	-15.6 ± 22.22	5	-31.3 ± 11.60
		2.0 U 群	6	652.7 ± 406.49	6	-24.9 ± 17.76	5	-50.5 ± 13.21
	椎間板高	0.5 U 群	6	0.287 ± 0.079	5	-11.987 ± 4.128	5	-15.893 ± 6.613
		1.25 U 群	6	0.315 ± 0.063	6	-14.542 ± 4.452	5	-18.931 ± 4.913
		2.0 U 群	6	0.252 ± 0.088	6	-21.294 ± 8.916	5	-27.582 ± 6.049

治験総括報告書 Table 11-3～Table 11-6、Section 14, Table 7.1, Table 15.1, Table 16, Table 18.1, Table 19.1 より引用
平均値 ± 標準偏差、例数（%）

2.7.6.4.6　　薬物動態・薬力学の結果

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。

血清中ケラタン硫酸濃度（変化量）の C_{max} 及び AUC_{last} を表 2.7.6.4.6-1 に示した。

血清中ケラタン硫酸濃度の平均値は、本剤投与後 48 時間で最も高く、投与後 13 週には投与前値と同程度に低下した。血清中ケラタン硫酸の変化量の AUC_{last} は、0.5 U 群で 4906.9 ng･day/mL、1.25 U 群で 4376.7 ng･day/mL、2.0 U 群で 3749.2 ng･day/mL であり、用量反応性は認められなかった。

表 2.7.6.4.6-1. 血清中ケラタン硫酸濃度（変化量）C_{max} 及び AUC_{last}

		N	幾何平均値	パワーモデル		Jonckheere-Terpstra 検定	
				β の推定値	95%信頼区間	平均値	p 値
C_{max} (ng/mL)	0.5 U 群	6	129.594	-0.155	[-0.684, 0.374]	144.815	P=0.724
	1.25 U 群	6	134.609			172.203	
	2.0 U 群	6	100.107			108.312	
AUC_{last} (ng･day/mL)	0.5 U 群	5	4514.359	-0.158	[-0.670, 0.354]	4906.896	P=0.651
	1.25 U 群	6	3446.168			4376.742	
	2.0 U 群	6	3707.094			3749.195	

治験総括報告書 Section 14.4, T11 より引用
β：パワーモデルによる回帰分析の傾き

2.7.6.4.7　安全性の結果

2.7.6.4.7.1　有害事象

（1）　有害事象の分析

本試験で認められたすべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.4.7.1-1 に示した。

有害事象は、18 例中 17 例に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、背部痛 6 例、核磁気共鳴画像異常 6 例、四肢痛 5 例、筋肉痛 4 例、鼻咽頭炎 3 例及び注射部位疼痛 3 例であった。ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、片頭痛 1 例、背部痛 1 例、筋肉痛 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。発現時期は、投与後 8 日以降が多く、投与後 1 日以内に発現した有害事象は注射部位疼痛の 3 例のみであった。

副作用は、18 例中 5 例に認められた。その内訳は、核磁気共鳴画像異常 4 例、異常感覚 1 例、背部痛 1 例及び脊椎 X 線異常 1 例であった。重症度は、背部痛が重度、異常感覚が中等度で、核磁気共鳴画像異常及び脊椎 X 線異常はすべて軽度であった。なお、重度の背部痛は、投与後 44 日に発現し、薬剤及び装具療法により、投与後 61 日に消失した。

表 2.7.6.4.7.1-1. すべての有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA Ver.15.0	有害事象				副作用			
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	0.5 U 群 (N=6)	1.25 U 群 (N=6)	2.0 U 群 (N=6)	全体 (N=18)	0.5 U 群 (N=6)	1.25 U 群 (N=6)	2.0 U 群 (N=6)	全体 (N=18)
いずれかの事象	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	17 (94.4)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (27.8)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	4 (66.7)	0	6 (33.3)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	3 (50.0)	0	3 (16.7)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	0	0	0	0
鼻炎	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
高脂血症	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
感覚鈍麻	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
異常感覚	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
片頭痛	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	0	0	0	0
発疹	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
脱毛症	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (83.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	11 (61.1)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
背部痛	3 (50.0)	0	3 (50.0)	6 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
四肢痛	3 (50.0)	2 (33.3)	0	5 (27.8)	0	0	0	0
筋肉痛	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (22.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)	0	0	0	0
臨床検査	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	7 (38.9)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (27.8)
核磁気共鳴画像異常	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)
脊椎X線異常	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)

治験総括報告書 Section 14, Table 5.1, Table 5.2 より引用
例数（%）

(2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、2 例に認められた。1 例は、0.5 U 群に発現した重度の筋肉痛で、投与後 2 日に発現し、投与後 44 日に神経ブロックによる治療を必要としたため中止となった。本剤との因果関係は否定された。もう 1 例は、2.0 U 群に発現した中等度の背部痛で、診断目的の内側枝ブロックを必要としたため中止となった。本事象は、投与後 33 日に発現し、未回復のまま投与後 81 日に中止した。本剤との因果関係は否定された。

中等度の発疹が 0.5 U 群の 1 例で投与後 6 日に発現したが、投与後 14 日に処置なく回復した。本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.4.7.2　臨床検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値のいずれも臨床的に問題と考えられる変化を示した検査項目は認められなかった。

1.25 U 群の 1 例に軽度の高脂血症の有害事象が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.4.7.3　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　体温、血圧、脈拍数

体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数のいずれも臨床的に問題と考えられる変化を示した検査項目は認められなかった。

また、有害事象に該当する体温、拡張期及び収縮期血圧、脈拍数の異常は認められなかった。

（2）　抗体検査

抗コンドリアーゼ IgE 抗体価がベースライン値と比較して上昇した症例は認められなかった。

抗コンドリアーゼ IgG 抗体価は、各投与群 1 例で投与後 13 週に上昇が認められたが、[redacted]段階の上昇であったため、この抗体価の上昇がコンドリアーゼ特異的な抗体によるものであるか確認は行わなかった。なお、この 3 例において、抗体価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。

（3）　画像検査

画像検査の結果を表 2.7.6.4.7.3-1 及び表 2.7.6.4.7.3-2 に示した。

椎間板高は、各投与群共に試験期間を通して経時的に減少し、すべての時点で 0.5 U 群の変化率が最も小さく、2.0 U 群が最も大きかった。投与後 13 週における変化率は、0.5 U 群－12.0%、1.25 U 群－14.5%、2.0 U 群－21.3%であり、投与後 52 週は、それぞれ－15.9%、－18.9%、－27.6%であった。椎間板高が 30%以上低下した症例は、2.0 U 群に 1 例認められ、投与後 52 週での変化率は－35.7%であった。

椎体の後方開大角度及び椎体のすべりは、各投与群共に投与後 52 週まで大きな変化は認められず、椎体の後方開大角度が 5° 以上及び椎体のすべりが 3 mm 以上となった症例は認められなかった。

軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類）は、ベースラインで Type 0 が 9 例、Type 1 が 7 例、Type 2 が 1 例であった。投与後 13 週では、Type 0 が 6 例、Type 1 が 10 例、Type 2 が 1 例であり、投与後 52 週では Type 0 が 4 例、Type 1 が 11 例であった。試験期間中に軟骨終板と隣接する椎体の変化が Type 1～3 に変化した症例は、0.5 U 群が 1 例、1.25 U 群が 3 例、2.0 U 群が 2 例であった。

椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann 分類）は、ベースラインで Grade I が 2 例、Grade II が 6 例、Grade III が 10 例であった。投与後 13 週及び投与後 52 週で Grade III が 14 例に増加した。

椎間板の変性による輝度の変化のグレードがベースラインから上昇した症例は、0.5 U 群で 3 例、2.0 U 群で 4 例であった。

表 2.7.6.4.7.3-1. 画像検査（椎間板高、椎体の後方開大角度、椎体のすべり）

		N	椎間板高		椎体の後方開大角度		椎体のすべり	
			変化率	30%以上低下	角度	5°以上	すべり	3 mm 以上
0.5 U 群	ベースライン	6			4.7 ± 3.8	0	1.0 ± 0.6	0
	投与後 6 週	5	-6.3 ± 4.1	0	2.5 ± 3.6	0	1.1 ± 0.9	0
	投与後 13 週	5	-12.0 ± 4.1	0	1.8 ± 3.4	0	0.5 ± 0.4	0
	投与後 26 週	5	-13.5 ± 4.6	0	0.1 ± 2.7	0	0.9 ± 0.4	0
	投与後 39 週	5	-14.0 ± 5.2	0	1.4 ± 2.9	0	1.1 ± 0.7	0
	投与後 52 週	5	-15.9 ± 6.6	0	3.6 ± 4.4	0	1.2 ± 0.8	0
1.25 U 群	ベースライン	6			7.0 ± 4.2	0	1.5 ± 0.9	0
	投与後 6 週	6	-9.5 ± 2.1	0	6.8 ± 2.9	0	1.3 ± 0.7	0
	投与後 13 週	6	-14.5 ± 4.5	0	5.4 ± 5.2	0	0.8 ± 0.6	0
	投与後 26 週	6	-16.7 ± 4.3	0	6.0 ± 6.1	0	1.0 ± 0.7	0
	投与後 39 週	5	-18.9 ± 4.9	0	4.9 ± 4.5	0	1.4 ± 0.7	0
	投与後 52 週	5	-18.9 ± 4.9	0	8.6 ± 1.8	0	1.1 ± 0.3	0
2.0 U 群	ベースライン	6			4.0 ± 5.4	0	1.6 ± 0.7	0
	投与後 6 週	6	-16.9 ± 9.1	0	3.3 ± 2.5	0	1.2 ± 0.4	0
	投与後 13 週	6	-21.3 ± 8.9	1 (16.7)	4.4 ± 2.5	0	1.3 ± 0.3	0
	投与後 26 週	5	-26.1 ± 6.2	1 (20.0)	4.2 ± 2.1	0	1.1 ± 0.6	0
	投与後 39 週	5	-27.6 ± 6.0	1 (20.0)	5.9 ± 1.9	0	1.3 ± 0.4	0
	投与後 52 週	5	-27.6 ± 6.0	1 (20.0)	4.1 ± 3.2	0	0.9 ± 0.2	0

治験総括報告書 Section 14, Table 6.1.1, Table 6.2.1, Table 7.1 より引用
平均値 ± 標準偏差、例数（%）

表 2.7.6.4.7.3-2. 画像検査（軟骨終板と隣接する椎体の変化、椎間板の変性による輝度の変化）

		N	軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic の分類）				椎間板の変性による輝度の変化（Pfirrmann の分類）			
			Type 0	Type 1	Type 2	Type 3	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
0.5 U 群	ベースライン	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
	投与後 6 週	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)
	投与後 13 週	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0	0	0	2 (40.0)	3 (60.0)
	投与後 26 週	5	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	4 (80.0)
	投与後 39 週	5	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	4 (80.0)
	投与後 52 週	5	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	4 (80.0)
	変化／上昇あり	5	1 (20.0)				3 (50.0)			
1.25 U 群	ベースライン	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	6 (100)
	投与後 6 週	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	0	6 (100)
	投与後 13 週	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	0	6 (100)
	投与後 26 週	6	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0	0	0	6 (100)
	投与後 39 週	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0	0	0	0	5 (100)
	投与後 52 週	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	0	0	0	5 (100)
	変化／上昇あり	6	3 (50.0)				0			
2.0 U 群	ベースライン	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
	投与後 6 週	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	5 (83.3)
	投与後 13 週	6	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	5 (83.3)
	投与後 26 週	5	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	4 (80.0)
	投与後 39 週	5	0	5 (100)	0	0	0	0	1 (20.0)	4 (80.0)
	投与後 52 週	5	0	5 (100)	0	0	0	0	0	5 (100)
	変化／上昇あり	6	2 (33.3)				4 (66.7)			

治験総括報告書 Section 14, Table 8.1, Table 8.2.2, Table 8.3.2 より引用
例数（%）

（4） 腰椎手術実施の有無

治験期間中に手術を実施した症例は認められなかった。

2.7.6.4.8 結論

腰椎椎間板ヘルニア患者に対する本剤 2.0 U までの椎間板内単回投与において、投与後 52 週までの安全性に大きな問題はなく、忍容性が確認された。また、有効性に関しては、いずれの用量でも下肢痛改善効果などの腰椎椎間板ヘルニア症状の改善が認められた。

2.7.6.5　欧州第 I/II 相試験（SKK0197）（参考資料）

2.7.6.5.1　試験方法の概略

〔5.3.5.4-2（参考資料）参照〕

治験の標題： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対する SI-6603 の臨床第 I/II 相試験（スウェーデン）
治験責任医師名：[redacted]
治験実施施設：[redacted]
公表文献：無
治験期間：7 箇月 （最初の症例の登録された日）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （最終症例の最終観察終了日）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I/II 相試験
目的： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対する本剤の椎間板内単回投与による安全性と忍容性の確認を目的とし、0.25 U/mL（0.5 U 群、4 例）より投与を開始し、順次 1.25 U/mL（2.5 U 群、6 例）、5 U/mL（10 U 群、6 例）及び 20 U/mL（40 U 群、6 例）へ移行し、検討する。 また、副次目的として本剤の有効性を探索的に評価する。
治験デザイン：非対照、非盲検、用量漸増法
治験方法： 腰椎椎間板ヘルニア患者に対し、本剤 0.25 U/mL、1.25 U/mL、5 U/mL 又は 20 U/mL を 2.0 mL を上限に椎間板内に単回投与することとした。投与後 4 日までは入院期間とし、その後、投与後 24 週までの観察結果及び有害事象などの安全性情報をもとに、本剤の安全性と忍容性、有効性並びに薬物動態／薬力学を検討した。各投与群の投与後 12 週の最終観察が終了した後、独立倫理委員会で次投与群への移行の妥当性を検討することとした。
目標被験者数：22 例（0.5 U 群：4 例、2.5 U 群、10 U 群、40 U 群：各 6 例）
選択基準： 以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。 1. 年齢が 18 歳以上、60 歳以下の患者 2. 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ている患者 3. MRI で L4/L5 又は L5/S1 のどちらか一方に腰椎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患者 4. 本人より文書による同意取得が可能な患者 5. 妊娠検査が陰性である患者
除外基準： 以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の対象から除外した。 1. MRI で 2 つ以上の腰椎椎間板ヘルニアが確認される患者 2. MRI で脱出遊離ヘルニアが確認される患者

3. 4 週間以内に硬膜外ステロイド投与を受けた患者
4. 脊椎手術、化学的髄核融解術、経皮的髄核摘出術などを受けたことのある患者
5. 重篤あるいは急激な進行を示す神経障害、馬尾症候群（神経性の膀胱直腸障害）を有する患者
6. 本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する患者
   - 脊髄腫瘍、脊柱管狭窄症、脊椎すべり症、喘息、心筋梗塞の既往、脳血管障害、肺塞栓
   - ヒト免疫不全ウイルス、慢性関節リウマチ、病的肥満などの慢性疾患
   - 著明な精神障害、薬物依存症、アルコール依存症を有する患者
7. すべての経過観察の通院が不可能と思われる患者
8. 非識字患者
9. 労働者災害補償保険法又は人身傷害請求などに基づく補償を受けている患者
10. 臨床的に著明な異常：全血算、赤血球沈降速度、空腹時血液生化学検査（Na、K、Cl、血清尿素、重炭酸塩、クレアチニン、グルコース、総蛋白、アルブミン、Ca、リン脂質、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ）、プロトロンビン時間、APTT、尿検査（pH、尿糖、尿蛋白、ケトン体、沈渣）、心電図
11. コンドリアーゼに対する IgE 又は IgG_4 を有する患者（血清中の抗コンドリアーゼ IgE が [redacted]IU/mL を超える患者又は抗コンドリアーゼ IgG_4 が [redacted]μg/mL を超える患者）
12. 治験実施計画書で併用可能な薬剤（パラセタモール、テムゲシック、キシロカイン、ミダゾラム、フェンタニル、エピネフリン）に対して過敏症の既往のある患者

治験薬、用量及び投与方法：

投与群	治験薬	用量	ロット番号（製造番号）
0.5 U 群	コンドリアーゼ 10 U 注	コンドリアーゼ 0.25 U/mL	9110603
2.5 U 群	コンドリアーゼ 10 U 注	コンドリアーゼ 1.25 U/mL	9110603
10 U 群	コンドリアーゼ 10 U 注	コンドリアーゼ 5 U/mL	—
40 U 群	コンドリアーゼ 40 U 注	コンドリアーゼ 20 U/mL	—

コンドリアーゼ溶解液をコンドリアーゼ 10 U 注又は 40 U 注バイアルに加え、注意深く溶解し、コンドリアーゼ 0.25 U/mL、1.25 U/mL、5 U/mL 又は 20 U/mL を調製することとした。調製された治験薬を 2.0 mL を上限に椎間板内に単回投与した。

【投与経路の設定根拠】

本剤の腰椎椎間板ヘルニアに対する効果は、椎間板髄核中にあるプロテオグリカンのグリコサミノグリカン鎖を分解し、プロテオグリカンの有する高い保水性を減弱させることにより椎間板内圧を低下させ、腰椎椎間板ヘルニアによる脊髄神経根圧迫を軽減することと考えられている。また、椎間板は血管のない組織であり、かつヘルニアのある椎間板のみに薬剤の効果を限局することが必要である。これらの点を考慮して、投与経路を椎間板内投与とした。

【用量の設定根拠】

カニクイザルを用いた本剤の椎間板内投与による軟骨終板に対する無毒性量は 10 U/disc 以上（椎間板髄核の体積比から外挿したヒト相当用量として 620 U/disc 以上）であった。更に、カニクイザルを用いた椎間板狭小化作用の試験の結果、効果発現用量は 0.25 U/disc 程度（椎間板髄核の体積比から外挿したヒト相当用量として 15.5 U/disc 程度）と推定された。これらの結果を踏まえ、

0.5 U/disc（0.5 U 群）を開始用量とし、これに 2.5 U/disc（2.5 U 群）、10 U/disc（10 U 群）及び 40 U/disc（40 U 群）の 3 群を加えた計 4 群を設定した。
また、ヒト椎間板に投与可能な液量は、1～2 mL と推定されており、2.0 mL を上限に投与することとした。

併用薬：
登録までの期間は薬剤の使用に制限は設けなかった。
投与後 3 日までの期間は、アセトアミノフェン 500 mg、1 日 6 錠までを併用可能とした。また、急性疼痛に対しては必要に応じてブプレノルフィン 0.3 mg 筋注、1 日 4 回までを併用可能とした。ただし、入院期間中は疼痛評価前 4 時間は使用を控えるよう指示を行った。

評価項目、評価スケジュール：

1. 有効性評価項目
   - 被験者疼痛評価（下肢痛）
     VAS：今日の最悪時下肢痛、今日の平均的下肢痛
     カテゴリカルスケール：今日の平均的下肢痛、最近 1 週間の平均的下肢痛
   - 被験者疼痛評価（腰痛）
     VAS：今日の最悪時腰痛、今日の平均的腰痛
     カテゴリカルスケール：今日の平均的腰痛、最近 1 週間の平均的腰痛
   - 被験者全般評価
   - 鎮痛剤使用量
   - 神経学的検査
     SLR テスト、アキレス腱反射、徒手筋力テスト、知覚検査
   - MRI 検査
     ヘルニアの体積、椎間板高、椎間板信号
2. 薬物動態学／薬力学評価項目
   - 血漿中コンドリアーゼ濃度
   - 血漿中コンドロイチン硫酸濃度
   - 血清中ケラタン硫酸濃度
   - 尿中ケラタン硫酸濃度
3. 安全性評価項目
   - 有害事象
     臨床検査、理学的検査、MRI 検査で判明したものを含む
   - 臨床検査
     血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査
   - 理学的検査
     体温、血圧、脈拍数、呼吸数、身長、体重、一般症状観察
   - 抗体検査
     血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG_4

4. 治験スケジュール

スクリーニング：投与前 14 日以内、観察期間：24 週間

調査項目	-14 日以内	-24 時間以内	1 日		2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日
			投与直前	投与後						
	スクリーニング	ベースライン	入院観察期間					観察期間		
説明文書による同意取得	◎									
被験者特性	◎									
心電図検査 a)	◎									
肝炎ウイルス検査・HIV 検査・赤血球沈降速度検査	◎									
妊娠検査	◎	◎								
治験薬投与			▲							
被験者疼痛評価		◎			◎	◎	◎	◎	◎	◎
被験者全般評価		◎					◎			
鎮痛剤使用量調査		◎		◎	◎	◎	◎			
神経学的検査		◎		◎d)	◎	◎	◎			
MRI 検査	◎									
血漿中コンドリアーゼ			◎c)	◎c)		◎				
血漿中コンドロイチン硫酸			◎c)	◎c)		◎				
血清中ケラタン硫酸			◎c)	◎c)		◎				
尿中ケラタン硫酸、クレアチニン		◎b)		◎		◎b)				
有害事象				◎	◎	◎	◎			
血液学的検査	◎	◎		◎		◎				
生化学的検査	◎	◎		◎		◎				
PKT、APTT	◎	◎		◎		◎				
尿検査	◎	◎		◎		◎				
理学的検査	◎	◎		◎e)	◎	◎	◎			
抗体検査	◎									
併用薬調査	◎	◎		◎	◎	◎	◎			

調査項目	8 日/1 週	2 週	6 週	12 週	24 週
	観察期間				
被験者疼痛評価	◎	◎	◎	◎	◎
被験者全般評価	◎	◎	◎	◎	◎
鎮痛剤使用量調査	◎	◎	◎	◎	◎
神経学的検査	◎	◎	◎	◎	◎
MRI 検査			◎	◎	◎
血漿中コンドリアーゼ	◎	◎		◎	
血漿中コンドロイチン硫酸	◎	◎		◎	
血清中ケラタン硫酸	◎	◎		◎	
尿中ケラタン硫酸	◎	◎		◎	
尿中クレアチニン	◎	◎		◎	
有害事象	◎	◎	◎	◎	◎
血液学的検査	◎	◎	◎	◎	◎
生化学的検査	◎	◎	◎	◎	◎
PKT、APTT	◎				
尿検査	◎	◎		◎	
理学的検査	◎	◎	◎	◎	◎
抗体検査		◎	◎	◎	
併用薬調査	◎	◎	◎	◎	◎

▲：治験薬投与　◎：必須調査項目　○：可能な限り実施する調査項目
a）50 歳以上　b）起床時　c）投与直後、投与後 2、6、24 時間
d）投与後 1、2、6 時間　e）体温、血圧、脈拍数、呼吸数のみ。投与後 1、2、6、12 時間

統計手法：

要約統計量及び頻度を算出した。

2.7.6.5.2 症例の内訳

本試験では 0.5 U 群 4 例が登録され、4 例全例に本剤が投与された。治験を中止した症例は 4 例中 1 例で、原疾患の下肢痛・腰痛のため手術に移行したことによる中止であった。

本試験は、2.5 U 群移行前に治験分担医師が異動したことから治験継続が困難となり、0.5 U 群のみで終了した。

2.7.6.5.3 人口統計学及び疾患関連の特性

本剤が投与された 4 例は、いずれもコーカシアンで、男性 3 例と女性 1 例、年齢は 36.2 ± 4.6 歳（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、身長は 177.5 ± 7.05 cm、体重は 78.0 ± 6.06 kg、ヘルニア高位はいずれも L5/S1 であった。

2.7.6.5.4 治験薬の曝露

0.5 U 群の 4 例に本剤 2.0 mL が椎間板内へ単回投与された。

2.7.6.5.5 有効性及び安全性の結果

投与後 24 週までの観察を終了した 3 例のうち 2 例は、MRI 上ヘルニアの消失が認められたが、臨床的に問題となるような椎間板高の低下は認められなかった。また、この 2 例は、投与後 12 週及び 24 週の被験者全般評価において、下肢痛や腰痛による日常生活への影響が消失した。

有害事象は、4 例中 3 例に認められ、その内訳は背部痛 2 例（重度 1 例、軽度 1 例）、嘔吐 1 例（軽度）、筋肉疲労 1 例（軽度）であった。重度の背部痛以外は、本剤との因果関係を否定できないと判断された。

重篤な有害事象は、重度の背部痛の 1 件で、投与後 5～6 週より下肢痛を伴う背部痛が悪化し、投与後 9 週に被験者の希望により腰椎椎間板ヘルニアの手術を施行した。本症例は本剤投与前から疼痛の強さの変動が大きかったこと、また、本剤投与前後で MRI 所見に大きな変化が見られなかったことから、本事象と本剤との因果関係は否定された。

重度の背部痛は、術後軽快し、それ以外の有害事象はいずれも観察終了時までに消失した。

血清中の抗コンドリアーゼ IgE・IgG_4 が陽性となった被験者は認められなかった。

2.7.6.5.6 結論

腰椎椎間板ヘルニア患者に対する本剤の椎間板内単回投与において、0.5 U/disc は忍容性に問題ないと考えられた。

2.7.6.6　プリックテスト試験（SKK6603J02）（参考資料）

2.7.6.6.1　試験方法の概略

〔5.3.5.4-3（参考資料）参照〕

治験の標題： 健康人に対する SI-6603-P のプリックテスト
治験責任医師名：[redacted]
治験実施施設：[redacted]
公表文献：無
治験期間：1 箇月 （最初の症例のスクリーニングを開始した日）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （最終症例の最終観察終了日）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：臨床第 I 相試験
目的： 健康人に対するコンドリアーゼ-P のプリックテストでの皮膚刺激性と安全性をもとに、本剤のプリックテスト実施の可否とその至適濃度を検討する。
治験デザイン：個体内比較法、非盲検
治験方法： スクリーニング検査で異常の見られない 20 歳から 50 歳の被験者に対してコンドリアーゼ-P のプリックテストを実施した。被験者の前腕屈側にそれぞれ 1 滴ずつ滴下したコンドリアーゼ-P（5 U/mL、10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL 及び 80 U/mL）及び生理食塩液（陰性対照）をプリックランセットで各 1 回穿刺し、15 分後及び 24 時間後の皮膚刺激性を調査した。プリックテスト後（穿刺後）24 時間は入院で被験者の安全性を観察し、プリックテスト後 7 日にはフォローアップ観察を行い、本剤の被験者に対する安全性を確認した。
目標被験者数：20 名（各 10 名）
選択基準： 以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。 1. 本人より文書による同意取得が可能な志願者 2. 年齢が 20 歳以上、50 歳以下の志願者 3. 両前腕屈側の皮膚が外観上正常な志願者
除外基準： 以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の対象から除外した。 1. 治験薬に特有の安全性に対する配慮 a. コンドリアーゼに対する IgE 又は IgG_4 を有する志願者（血清中の抗コンドリアーゼ IgE が [redacted] IU/mL を超える志願者又は抗コンドリアーゼ IgG_4 が [redacted] μg/mL を超える志願者） b. 重篤な感染症の既往のある志願者 2. 被験者の安全性に関わる一般的配慮 a. 本剤の成分に対し過敏症の既往のある志願者

b. 妊婦又は治験期間中に妊娠を希望する婦人及び授乳婦
c. スクリーニング検査項目（理学的検査、一般症状観察、臨床検査など）で異常の見られる志願者
d. β遮断薬を使用しているか併用の必要のある志願者
e. 鬱血性心不全、冠状動脈障害又は呼吸障害を有する志願者
f. 最近4週間以内に200 mL以上の採血（献血を含む）を行った志願者、又は400 mL以上の採血（献血を含む）を最近12週間以内に行った男子志願者及び8週間以内に行った女性志願者
g. 最近1年間に1200 mL以上の採血（献血を含む）を行った男性志願者又は800 mL以上の採血（献血を含む）を行った女性志願者
h. その他、治験責任医師が本治験を安全に実施するのに不適と判断した志願者

3. 本治験の結果に影響する事項
   a. 本治験の結果に影響を与えうる下記の症状又は疾患を有する志願者
      · 接触皮膚炎、光接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、全身性エリトマトーデスなどの前腕屈側に紅斑を生ずる可能性のある皮膚疾患を合併しているか、その既往歴のある志願者
      · アルコールに対して皮膚の過敏症を有する志願者
      · 糖尿病などの皮膚病変を起こす可能性のある疾患を合併している志願者
      · その他、本剤のプリックテストの評価に影響を与えうる症状又は疾患を有する志願者
   b. 治験開始前2週間以内に下記の薬剤を使用していた志願者
      抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、NSAIDs、β遮断薬、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド
4. HIV、HBV、HCV又は梅毒に感染している志願者
5. 著明な精神障害、薬物依存症、アルコール依存症を有する志願者
6. すべての経過観察の通院が不可能と思われる志願者
7. 本治験開始前4箇月以内に他の治験に参加した志願者、又は本治験期間中に他の治験に参加する可能性のある志願者

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬	用量	ロット番号（製造番号）
コンドリアーゼ 5 U 注	コンドリアーゼ 5 U/mL	DK1K01
コンドリアーゼ 10 U 注	コンドリアーゼ 10 U/mL	DK1K02
コンドリアーゼ 40 U 注	コンドリアーゼ 20 U/mL、40 U/mL、80 U/mL	DK1K03
USP 生理食塩液	コンドリアーゼ 0 U/mL（陰性対照）	DK1K04

各被験者の前腕屈側に、生理食塩液に溶解した本剤（コンドリアーゼとして5 U/mL、10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL、80 U/mL）及び生理食塩液（陰性対象）をそれぞれ別な位置に1滴ずつ滴下し、プリックランセットを用いて各1回穿刺した。

【用量の設定根拠】

プリックテストの陰性対象として、本剤の溶解液である生理食塩液を用いた。

本剤の腰椎椎間板ヘルニア患者を対象とした第 I/II 相試験（SKK6603J01）の最初の投与群（0.5 U 群）において、本剤投与翌日から紅斑の有害事象が 1 例に発現した。本被験者に対して本剤 1 U/mL の皮内テストを実施したところ、陽性反応が認められた。

通常、プリックテストで用いる用量は皮内テストの 10～100 倍が好ましいとされていることから、皮内テストで用いた用量（1 U/mL）を基準に用量を設定した。また、健康人に非特異的な皮膚反応を起こさない用量を検討するために、本治験では陰性対照を含めた 5 U、10 U、20 U、40 U 及び 80 U の 6 用量を設定した。

評価項目、評価スケジュール：

1. 安全性評価項目
   - 有害事象
     臨床検査、理学的検査、一般症状観察で判明したものを含む
   - 臨床検査
     血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査
   - 理学的検査
     体温、血圧、脈拍数
   - 抗体検査
     血清中抗コンドリアーゼ IgE、血清中抗コンドリアーゼ IgG_4
   - 皮膚刺激性調査
   - 薬物添加リンパ球刺激試験
2. 治験スケジュール

スクリーニング：投与前 2 週以内、プリックテスト実施後 7 日まで

調査項目	-2 週以内	プリックテスト実施日		1 日	7 日（フォローアップ）	中止時
	スクリーニング	実施前（ベースライン）	実施後			
	外来	入院			外来	
同意取得	◎					
被験者特性	◎	◎				
プリックテスト		▲				
有害事象			◎	◎	◎	○
臨床検査	◎	◎			◎	○
抗体検査	◎				◎	○
皮膚刺激性調査			◎[a)]	◎[c)]	◎	○
薬物添加リンパ球刺激試験	◎				◎	○
理学的検査	◎	◎	◎[b)]	◎[c)]	◎	○
一般症状観察	◎	◎	◎[b)]	◎[c)]	◎	○
併用薬／併用療法調査	◎	◎	◎	◎	◎	○

▲：プリックテスト実施　◎：必須調査項目　○：可能な限り実施する調査項目

a）プリックテスト実施後 15 分　b）プリックテスト実施後 3、6、9 時間　c）プリックテスト実施後 24 時間

統計手法：
要約統計量及び頻度を算出した。皮膚刺激性調査について、Friedman 検定を行い、濃度の一様性を検討した。理学的検査、臨床検査測定値について、投与前値からの変動を対応のある t 検定を行った。臨床検査における異常値の発現率について、McNemar 検定を行った。

2.7.6.6.2　症例の内訳

本試験では、20 名の健康人を対象にプリックテストが実施された。プリックテストを実施した 20 名はすべて規定の観察を完了した。安全性評価は、プリックテストが実施された 20 名すべてを解析対象とした。

2.7.6.6.3　人口統計学の特性

プリックテストを実施した 20 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.6.3-1 に示した。

男女各 10 名、平均年齢は 23.4 歳であった。

表 2.7.6.6.3-1. 人口統計学的特性

		N=20
性別	男性 女性	10 (50.0) 10 (50.0)
年齢（歳）	20 歳～29 歳 30 歳～39 歳 平均値±標準偏差	19 (95.0) 1 (5.0) 23.4 ± 3.49
身長（cm）	平均値±標準偏差	166.5 ± 8.76
体重（kg）	平均値±標準偏差	57.1 ± 6.85

治験総括報告書 表 11.1 より引用
例数（%）

2.7.6.6.4　治験薬の曝露

すべての被験者の前腕屈側に、生理食塩液に溶解した本剤（5 U/mL、10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL、80 U/mL）及び生理食塩液が 1 滴ずつ滴下され、プリックランセットを用いて各 1 回穿刺された。

2.7.6.6.5　安全性の結果

2.7.6.6.5.1　有害事象

すべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.6.5.1-1 に示した。

治験期間中、プリックテストを実施した 20 名中 3 名（15.0%）に有害事象が認められた。有害事象の内訳は、発熱が 2 名（10.0%）、悪寒が 1 名（5.0%）、C－反応性蛋白増加が 1 名（5.0%）で、

いずれも重症度は軽度であった。これらすべての有害事象は、特に治療することなく 1 週間以内に消失し、本剤との因果関係は否定された。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者も認められなかった。

表 2.7.6.6.5.1-1. すべての有害事象及び副作用の発現頻度

MedDRA Ver.5.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	N=20	
	有害事象	副作用
いずれかの事象	3 (15.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2 (10.0)	0
悪寒	1 (5.0)	0
臨床検査		
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (5.0)	0

治験総括報告書 表 12.1 より引用
例数（%）

2.7.6.6.5.2　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　皮膚刺激性調査

プリックテスト実施後 15 分及び 24 時間の皮膚刺激性調査結果を表 2.7.6.6.5.2-1 及び表 2.7.6.6.5.2-2 に示した。20 名中 1 名のみ、プリックテスト実施後 15 分に 10 U/mL、20 U/mL、40 U/mL 及び 80 U/mL の膨疹及び発赤の症状ありと判定され、プリックテスト陽性と判定された。プリックテスト実施後 15 分の膨疹及び発赤について、Friedman 検定を用いて濃度との一様性を検討した結果、統計的な有意差は認められず（いずれも $p = 0.4159$）、濃度による差は認められなかった。プリックテスト実施後 24 時間の判定ではすべての症例において皮膚刺激性は認められず、プリックテスト陰性と判定された。

プリックテスト実施後 15 分の判定でプリックテスト陽性と判断された 1 名は、プリックテスト前後で実施した血清中抗コンドリアーゼ抗体（IgE 及び IgG_4）検査及び薬物添加リンパ球刺激試験の結果はいずれも陰性であり、膨疹及び発赤の形状はプリックランセットの接皮膚部の形状と同様でプリックテスト実施後 3 時間後にはいずれの症状も消失していたことから、認められた膨疹及び発赤は本剤によるものではなく、プリックランセットで穿刺したことによる刺激であると考えられた。

表 2.7.6.6.5.2-1. 皮膚刺激性調査（プリックテスト実施後 15 分）

調査項目	判定	SI-6603-P 濃度（U/mL）						Friedman 検定
		0[a)]	5	10	20	40	80	
膨疹	なし	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	p=0.4159
	あり	0	0	1 (5.0)	1 （5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	
発赤	なし	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	p=0.4159
	あり	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	
硬結	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
二重発赤	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
水疱	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
壊死	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
出血	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
特記事項	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
判定	陰性	20 (100)	20 (100)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	p=0.4159
	陽性	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	

治験総括報告書 表 11.2 より引用
例数（%）
a）陰性対象

表 2.7.6.6.5.2-2. 皮膚刺激性調査（プリックテスト実施後 24 時間）

調査項目	判定	SI-6603-P 濃度（U/mL）						Friedman 検定
		0[a)]	5	10	20	40	80	
膨疹	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
発赤	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
硬結	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
二重発赤	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
水疱	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
壊死	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
出血	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
特記事項	なし	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	あり	0	0	0	0	0	0	
判定	陰性	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	-
	陽性	0	0	0	0	0	0	

治験総括報告書 表 11.3 より引用
例数（%）
a）陰性対象

（2） 薬物添加リンパ球刺激試験

スクリーニング並びにプリックテスト実施後 7 日に採取した血液を用いた薬物添加リンパ球刺激試験の結果は、すべての被験者でいずれの観察時点も陰性であった。

（3） 抗体検査

スクリーニング並びにプリックテスト実施後 7 日に採取した血清を用いた抗コンドリアーゼ IgE 及び抗コンドリアーゼ IgG_4 検査の結果は、すべての被験者でいずれの観察時点も陰性であった。

2.7.6.6.6 結論

健康人男女各 10 名、計 20 名を対象として、本剤のプリックテストによる皮膚刺激性と安全性を検討した。その結果、本剤（5～80 U/mL）は、プリックランセットによる穿刺において皮膚刺激性を有せず、安全にプリックテストを実施できることが確認された。

2.7.6.7　第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）終了後の長期予後調査（6603/10R2）（参考資料）

2.7.6.7.1　試験方法の概略

〔5.3.5.4-5（参考資料）参照〕

臨床研究の標題： 腰椎椎間板ヘルニア患者を対象としたコンドリアーゼ（SI-6603）の第 II/III 相試験（6603/1021）及び第 III 相試験（6603/1031）終了後の予後調査に関する臨床研究
研究責任医師名： [redacted]　[redacted]　[redacted]　[redacted]　ほか、計 44 名
研究実施施設： [redacted]　[redacted]　ほか、計 44 施設
公表文献：無
研究期間：5 箇月 （第 1 被験者の文書による同意日）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （最終被験者の最終観察終了日）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ： 臨床研究（製造販売承認申請中に申請者である生化学工業株式会社が自ら実施した臨床研究）
目的： 国内で実施されたコンドリアーゼ（SI-6603）の第 II/III 相試験及び第 III 相試験で治験薬（コンドリアーゼ又はプラセボ）を椎間板内投与された腰椎椎間板ヘルニア患者を対象に、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。
研究方法： 国内で実施されたコンドリアーゼの第 II/III 相試験及び第 III 相試験で治験薬が椎間板内投与された腰椎椎間板ヘルニア患者のうち同意が得られた被験者を対象に、予後調査アンケートを用いた聞き取り調査を実施し、診療録等の確認を行った。更に、来院可能な被験者に対して、来院調査を実施した。 なお、第 II/III 相試験及び第 III 相試験で得られた各被験者の治験データに本臨床研究で得られたデータを追加して、コンドリアーゼ投与の長期予後を評価した。
被験者数（計画時）：356 名 第 II/III 相試験の FAS：プラセボ群 47 名、コンドリアーゼ 1.25 U 群 48 名、2.5 U 群 49 名、5 U 群 49 名 第 III 相試験の FAS：プラセボ群 81 名、コンドリアーゼ 1.25 U 群 82 名
診断及び主要な組入れ基準： 第 II/III 相試験及び第 III 相試験の最大の解析対象集団（FAS）のうち、本臨床研究参加に関する説明文書の内容を理解し、そのうえで本臨床研究への参加について自由意思に基づき文書による同意が得られた者。

被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本臨床研究では新たに治験薬は投与しなかった。調査対象用量は、第 II/III 相試験の用量（コンドリアーゼ 1.25 U、2.5 U、5 U）及び第 III 相試験の用量（コンドリアーゼ 1.25 U）とし、比較対照は各臨床試験のプラセボとした。

治療期間：
本臨床研究は、コンドリアーゼ投与後の長期予後の評価を目的としているため、治療は行わなかった。

評価項目：
聞き取り調査
1. 腰椎手術実施の有無
    a. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無
    b. 腰椎椎間板ヘルニア手術以外の腰椎手術実施の有無

来院調査
1. 腰椎不安定性の有無
    a. 医師による評価
        · 画像上の腰椎不安定性の有無
        · 不安定性による臨床症状
    b. 画像評価機関による評価
        · 椎間板高低下
        · 椎体の後方開大
        · 椎体の可動域
        · 椎体のすべり
        · 軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類の変化）
2. 腰椎疾患による臨床症状及び機能障害
    a. 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）
    b. Oswestry Disability Index（ODI）
3. 画像検査を受けた被験者を対象とした画像撮像日における重篤な有害事象の発現状況

統計手法：

1. 腰椎手術実施に関するデータの取扱い

本臨床研究に同意が得られなかった被験者の腰椎手術実施の有無について、治験データを基に治験期間中は「なし」、その後は「不明」として取り扱った。また、第 III 相試験では治験薬投与 1 年後の腰椎手術実施の有無が評価されたため、それらのデータも含めて評価した。一方、第 II/III 相試験では、症例報告書にて手術実施の有無に関するデータを収集していなかったため、本解析でのデータに含めなかった。

しかし、上記取扱いの違いにより 2 試験間で腰椎椎間板ヘルニア手術実施の頻度に差が認められ、判断を誤らせる可能性が考えられた。そこで、いずれの試験も同様の基準で評価するため、第 II/III 相試験についても治験におけるモニタリング活動で入手した手術実施の有無に関する情報／データを、本臨床研究での評価に使用することとし、腰椎椎間板ヘルニア手術に関する評価を実施した。

2. 腰椎椎間板ヘルニア手術

腰椎椎間板ヘルニア手術に移行した被験者の割合を算出した。また、手術を実施した時期別及び投与高位との異同別に割合を算出した。更に、腰椎椎間板ヘルニア手術に移行した被験者のうち、再発した被験者の割合を算出した。なお、治験期間の同時期に以下をすべて満たした被験者が、腰椎椎間板ヘルニア手術に移行した場合を再発と定義した。

- 過去 24 時間の最悪時下肢痛がベースラインより 30%以上改善
- ODI がベースラインより 30%以上改善
- 神経学的検査（知覚鈍麻、筋力低下、深部腱反射減弱）がいずれも改善又は維持している

また、腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの時間を Kaplan-Meier 曲線を用いて群ごとに示し、log-rank 検定で比較した。なお、腰椎椎間板ヘルニア手術を複数回実施した被験者については、初回の腰椎椎間板ヘルニア手術を対象に集計した。

3. 腰椎椎間板ヘルニア手術以外の腰椎手術

腰椎椎間板ヘルニア手術以外の腰椎手術を実施した被験者の割合及び腰椎不安定性による手術の割合を算出した。

4. 腰椎不安定性の有無

来院調査に参加した被験者を対象に以下を実施した。

画像上で腰椎不安定性を有する患者の割合を算出した。また、腰椎不安定性に伴う臨床症状を有する患者の割合を算出した。椎間板高（Disc Index）の変化率、屈曲位の椎体の開大角度、椎体の可動域、椎体のすべりの要約統計量を算出し、Modic 分類の頻度を算出した。また、椎間板高低下（30%以上）、椎体の後方開大（5°以上）、椎体の可動域（15°以上）、椎体のすべり（3 mm 以上）、Modic 分類の変化の発現割合を算出した。更に、治験薬投与前からの変化を評価した。

5. 腰椎疾患による臨床症状及び機能障害

· 臨床症状の有無

臨床症状を有する被験者の割合を算出した。また、原因別の発現割合を集計した。

· ODI

ODIについて要約統計量を算出し、0～20%（minimal disability）、21～40%（moderate disability）、41～60%（severe disability）、61～80%（crippled）、81～100%の割合を算出した。ODI（0～20%、21～40%、41～60%、61～80%、81～100%）の被験者の頻度について、Wilcoxonの順位和検定により実薬群とプラセボ群との群間比較を行った。また、治験薬投与前からの変化量について、t検定により実薬群とプラセボ群との平均値を比較した。

· 腰椎疾患による臨床症状及び機能障害と画像評価との関連

臨床症状の有無及びODIと画像評価（椎間板高、椎体の後方開大、椎体の開大角度、椎体のすべり、Modic分類）との関連を検討した。

2.7.6.7.2 被験者の内訳

治験参加被験者、聞き取り調査及び来院調査に参加した被験者の内訳を表 2.7.6.7.2-1 に示した。

治験参加被験者（プラセボ群128名、実薬群228名）のうち、聞き取り調査に同意した被験者は、プラセボ群86名、実薬群146名であり、全群で232名であった。主な脱落理由は被験者に連絡がつかないことであった。中止被験者は1.25 U群で逸脱となった1名であった（同意したがその後連絡つかず聞き取り調査未実施）。聞き取り調査実施被験者の治験参加被験者に対する割合は、全群で64.9%（231/356名）であり、プラセボ群67.2%（86/128名）、実薬群63.6%（145/228名）で、いずれの群もほぼ同じであった。

来院調査について、治験参加被験者のうち、来院調査に同意した被験者は、プラセボ群70名、実薬群109名であり、全群で179名であった。主な脱落理由は連絡がつかない又は不同意であった。中止被験者はなく、来院調査実施被験者の治験参加被験者に対する割合は、全群で50.3%（179/356名）であり、プラセボ群54.7%（70/128名）、実薬群47.8%（109/228名）で、ほとんどの被験者が画像評価を実施した。

表 2.7.6.7.2-1. 被験者の内訳（2 試験合計）

		2 試験合計（6603/1021、6603/1031）			
		プラセボ群	実薬群 [a]	実薬群のうち 1.25 U 群	全群
治験参加被験者		128	228	130	356
聞き取り調査	脱落	42	82	40	124
	理由：　施設不参加 [b]	3	17	5	20
	連絡つかず	32	56	28	88
	不同意 [c]	7	9	7	16
	同意取得	86	146	90	232
	中止	0	1	1	1
	理由：　逸脱	0	1	1	1
	調査実施	86	145	89	231
来院調査	脱落被験者	58	119	61	177
	理由：　施設不参加 [b]	3	17	5	20
	連絡つかず	32	56	28	88
	不同意 [c]	23	46	28	69
	同意取得	70	109	69	179
	中止	0	0	0	0
	調査実施	70	109	69	179
	画像評価実施 [d]	68	108	68	176

総括報告書　表 10.1.1-1、表 10.1.2-1 より引用
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）該当施設：6 施設
c）同意説明について十分な理解が得られなかった治験参加者を含む
d）X 線又は MRI を撮像した被験者

2.7.6.7.3　人口統計学及び疾患関連の特性

治験参加被験者の被験者背景を表 2.7.6.7.3-1、聞き取り調査実施被験者及び来院調査実施被験者の被験者背景を表 2.7.6.7.3-2 に示した。

聞き取り調査実施被験者の背景は、治験参加被験者の背景と同様の傾向であったが、年齢に関しては 20 歳台（20～29 歳）の割合が 15.6%（36/231 名）であり、治験参加被験者を対象としたときの 21.9%（78/356 名）より低かった。来院調査実施被験者の背景も同様に、20 歳台の割合が 14.5%（26/179 名）であり、治験参加被験者を対象としたときより割合が低かった。

表 2.7.6.7.3-1. 被験者背景（治験参加）（2 試験合計）

		プラセボ群	実薬群 [a)]	実薬群のうち 1.25 U 群	全群
		N=128	N=228	N=130	N=356
年齢（歳）	平均±標準偏差	37.3±11.9	39.0±11.0	40.4±11.1	38.4±11.3
	中央値	35.0	37.0	39.0	36.0
	（最小値,最大値）	(20,69)	(20,68)	(20,66)	(20,69)
	20～29 歳	37(28.9)	41(18.0)	17(13.1)	78(21.9)
	30～49 歳	69(53.9)	144(63.2)	84(64.6)	213(59.8)
	50～70 歳	22(17.2)	43(18.9)	29(22.3)	65(18.3)
性別	男性	79(61.7)	155(68.0)	88(67.7)	234(65.7)
	女性	49(38.3)	73(32.0)	42(32.3)	122(34.3)
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	23.74±3.65	23.62±3.74	23.84±3.79	23.66±3.70
	中央値	23.04	22.96	22.97	23.01
	（最小値,最大値）	(15.9,34.4)	(15.2,34.5)	(16.9,34.5)	(15.2,34.5)
ヘルニア高位	L4/L5	64(50.0)	121(53.1)	71(54.6)	185(52.0)
	L5/S1	59(46.1)	102(44.7)	58(44.6)	161(45.2)
	L5/L6	5(3.9)	5(2.2)	1(0.8)	10(2.8)
下肢痛持続期間（日）	平均±標準偏差	274.7±505.2	266.1±597.8	243.7±398.3	269.2±565.5
	中央値	133.5	137.5	142.0	137.0
	（最小値,最大値）	(43,3654)	(43,7470)	(43,3754)	(43,7470)
腰痛の有無	あり	110(85.9)	196(86.0)	115(88.5)	306(86.0)
	なし	18(14.1)	32(14.0)	15(11.5)	50(14.0)
追跡期間（月）[b)]	平均±標準偏差	28.74±21.28	35.92±26.68	29.33±21.07	33.34±25.08
	中央値	23.45	25.75	24.75	24.85
	（最小値,最大値）	(0.5,77.5)	(1.4,80.7)	(1.4,80.4)	(0.5,80.7)
最悪時下肢痛（mm）	平均±標準偏差	74.1±12.3	70.6±12.8	71.8±13.1	71.8±12.7
	中央値	74.3	70.0	72.4	72.1
	（最小値,最大値）	(51,98)	(50,100)	(50,100)	(50,100)
最悪時腰痛（mm）	平均±標準偏差	55.5±29.4	51.5±26.8	51.3±27.2	52.9±27.7
	中央値	62.9	57.6	55.6	60.0
	（最小値,最大値）	(0,95)	(0,100)	(0,100)	(0,100)
ODI	平均±標準偏差	40.0±13.8	38.9±14.4	39.3±13.9	39.3±14.2
	中央値	40.0	36.0	38.0	38.0
	（最小値,最大値）	(10,76)	(6,82)	(6,82)	(6,82)

総括報告書　表 14.1-1 より引用

例数（%）

治験薬投与前の被験者背景を示す。

a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

b）（調査日－治験薬投与日）／30 日

表 2.7.6.7.3-2. 被験者背景（聞き取り調査、来院調査）（2 試験合計）

		聞き取り調査実施被験者				来院調査実施被験者			
		プラセボ群	実薬群 a)	実薬群のうち 1.25 U 群	全群	プラセボ群	実薬群 a)	実薬群のうち 1.25 U 群	全群
		N=86	N=145	N=89	N=231	N=70	N=109	N=69	N=179
年齢（歳）	平均±標準偏差	39.9±12.4	40.2±11.0	41.0±11.1	40.1±11.5	40.0±11.8	41.2±11.1	42.0±11.2	40.8±11.4
	中央値	38.5	38.0	39.0	38.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	（最小値,最大値）	(20,69)	(20,68)	(20,66)	(20,69)	(20,69)	(20,68)	(20,65)	(20,69)
	20～29 歳	18(20.9)	18(12.4)	10(11.2)	36(15.6)	14(20.0)	12(11.0)	7(10.1)	26(14.5)
	30～49 歳	48(55.8)	97(66.9)	59(66.3)	145(62.8)	41(58.6)	71(65.1)	44(63.8)	112(62.6)
	50～70 歳	20(23.3)	30(20.7)	20(22.5)	50(21.6)	15(21.4)	26(23.9)	18(26.1)	41(22.9)
性別	男性	46(53.5)	99(68.3)	60(67.4)	145(62.8)	37(52.9)	69(63.3)	42(60.9)	106(59.2)
	女性	40(46.5)	46(31.7)	29(32.6)	86(37.2)	33(47.1)	40(36.7)	27(39.1)	73(40.8)
BMI（kg/m^2）	平均±標準偏差	23.37±3.48	23.83±3.58	23.97±3.68	23.66±3.54	23.25±3.48	23.75±3.69	24.02±3.70	23.55±3.61
	中央値	22.63	23.17	23.00	22.99	22.56	23.07	23.22	22.93
	（最小値,最大値）	(17.1,32.9)	(16.9,33.8)	(17.6,33.8)	(16.9,33.8)	(17.1,32.9)	(16.9,33.1)	(17.6,33.1)	(16.9,33.1)
ヘルニア高位	L4/L5	41(47.7)	78(53.8)	51(57.3)	119(51.5)	31(44.3)	54(49.5)	37(53.6)	85(47.5)
	L5/S1	42(48.8)	65(44.8)	37(41.6)	107(46.3)	36(51.4)	53(48.6)	31(44.9)	89(49.7)
	L5/L6	3(3.5)	2(1.4)	1(1.1)	5(2.2)	3(4.3)	2(1.8)	1(1.4)	5(2.8)
下肢痛持続期間（日）	平均±標準偏差	275.3±542.5	286.6±672.5	227.7±285.8	282.4±626.1	297.5±593.0	248.2±321.4	254.1±318.2	267.5±446.8
	中央値	124.5	136.0	136.0	128.0	129.0	140.0	152.0	137.0
	（最小値,最大値）	(45,3654)	(43,7470)	(43,2072)	(43,7470)	(45,3654)	(43,2072)	(43,2072)	(43,3654)
腰痛の有無	あり	74(86.0)	128(88.3)	81(91.0)	202(87.4)	60(85.7)	96(88.1)	62(89.9)	156(87.2)
	なし	12(14.0)	17(11.7)	8(9.0)	29(12.6)	10(14.3)	13(11.9)	7(10.1)	23(12.8)
追跡期間（月）b)	平均±標準偏差	37.87±20.31	50.50±22.96	37.73±20.52	45.79±22.80	36.92±19.92	48.42±22.99	35.95±19.87	43.93±22.50
	中央値	28.30	63.30	27.90	30.80	28.30	62.30	27.40	30.10
	（最小値,最大値）	(19.1,77.5)	(17.8,80.7)	(17.8,80.4)	(17.8,80.7)	(19.1,77.5)	(17.8,80.7)	(17.8,80.4)	(17.8,80.7)

総括報告書　表 14.1-2、表 14.1-3 より引用
例数（%）
治験薬投与前の被験者背景を示す。
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）（調査日－治験薬投与日）／30 日

2.7.6.7.4　治験薬の曝露

本臨床研究は、コンドリアーゼ投与後の長期予後の評価を目的とし、治験薬は投与されなかった。

2.7.6.7.5　評価結果

2.7.6.7.5.1　聞き取り調査

（1）　腰椎椎間板ヘルニア手術

治験参加被験者を対象とした腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無を表 2.7.6.7.5.1-1、腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの期間を図 2.7.6.7.5.1-1、2 試験同一の基準に基づく治験データでの腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの期間（追加解析）を図 2.7.6.7.5.1-2 に示した。

腰椎椎間板ヘルニア手術を受けた被験者は、プラセボ群及び実薬群でそれぞれ 13.3%（17/128 名）及び 7.9%（18/228 名）であり、プラセボ群で手術実施の割合が高かった。腰椎椎間板ヘルニア手術の実施回数は、大部分の被験者が 1 回であり、実施回数が 2 回以上の被験者は、プラセボ群及び

実薬群で各 1 名であった。初回の手術実施時期は、プラセボ群及び実薬群共に大部分が治験薬投与から 6 箇月以内であり、13 箇月以降であったのは、プラセボ群及び実薬群でそれぞれ 3.4%（3/89 名）及び 2.0%（3/147 名）であった。なお、治験薬投与から 6 箇月以内に腰椎椎間板ヘルニア手術を受けた実薬群のうち 1 例は、治験薬投与高位以外の高位に手術が実施された。

上記のうち、再発により腰椎椎間板ヘルニア手術を受けた被験者は、プラセボ群及び実薬群でそれぞれ 3.9%（5/128 名）及び 2.6%（6/228 名）であった。手術実施時期は、プラセボ群では 5 名のうち 3 名が 6 箇月以内、2 名が 13～24 箇月であり、実薬群では 6 名のうち 2 名が 6 箇月以内、1 名が 7～12 箇月、3 名が 25 箇月以降であった。

表 2.7.6.7.5.1-1. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施の有無（2 試験合計）

		2 試験合計（6603/1021、6603/1031）		
		プラセボ群 N=128	実薬群 [a)] N=228	実薬群のうち 1.25 U 群 N=130
腰椎椎間板ヘルニア手術の実施	あり なし 不明 [b)]	17(13.3) 72(56.3) 39(30.5)	18(7.9) 129(56.6) 81(35.5)	11(8.5) 80(61.5) 39(30.0)
腰椎椎間板ヘルニア手術の実施回数 [c)]	1 回 2 回 3 回以上	16/89(18.0) 1/89(1.1) 0/89(0.0)	17/147(11.6) 1/147(0.7) 0/147(0.0)	11/91(12.1) 0/91(0.0) 0/91(0.0)
初回の手術実施時期 [c)]	6 箇月以内 7～12 箇月 13～24 箇月 25 箇月以降	12/89(13.5) 2/89(2.2) 3/89(3.4) 0/89(0.0)	12/147(8.2) 3/147(2.0) 0/147(0.0) 3/147(2.0)	8/91(8.8) 3/91(3.3) 0/91(0.0) 0/91(0.0)
再発による腰椎椎間板ヘルニア手術の実施	あり なし 不明 [b)]	5(3.9) 84(65.6) 39(30.5)	6(2.6) 141(61.8) 81(35.5)	2(1.5) 89(68.5) 39(30.0)
再発による腰椎椎間板ヘルニア手術の実施回数 [d)]	1 回 2 回 3 回以上	5/89(5.6) 0/89(0.0) 0/89(0.0)	5/147(3.4) 1/147(0.7) 0/147(0.0)	2/91(2.2) 0/91(0.0) 0/91(0.0)
再発による初回の手術実施時期 [d)]	6 箇月以内 7～12 箇月 13～24 箇月 25 箇月以降	3/89(3.4) 0/89(0.0) 2/89(2.2) 0/89(0.0)	2/147(1.4) 1/147(0.7) 0/147(0.0) 3/147(2.0)	1/91(1.1) 1/91(1.1) 0/91(0.0) 0/91(0.0)

総括報告書　表 11.4.1.1.1.1-1、表 11.4.1.1.1.1-3 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）本臨床研究に同意が得られなかった被験者を含む。
c）分母は「腰椎椎間板ヘルニア手術の実施」が不明の被験者を除き、あり又はなしの被験者とする。
d）分母は「再発による腰椎椎間板ヘルニア手術の実施」が不明の被験者を除き、あり又はなしの被験者とする。

手術を event とする time to event 解析の結果、手術実施時期はプラセボ群及び実薬群共に多くが治験薬投与から 6 箇月以内であり、最終時の手術実施率はプラセボ群 15.7%、実薬群 10.7%であった（log-rank 検定 p =0.0704）。

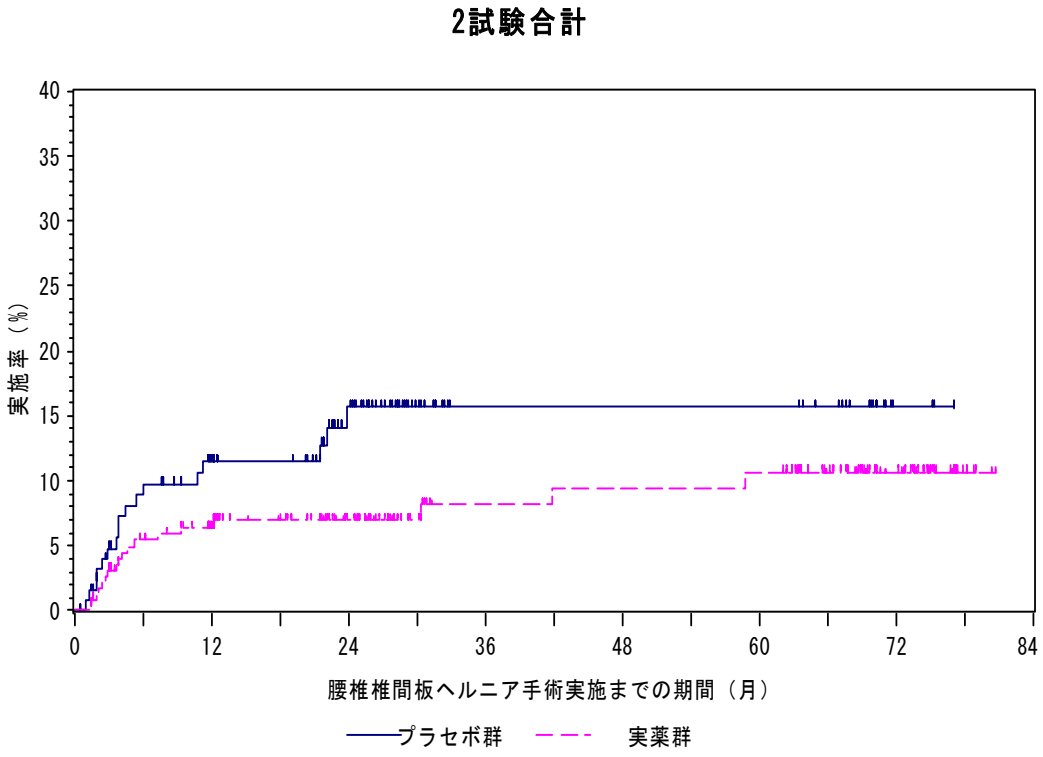


図 2.7.6.7.5.1-1. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの期間（2 試験合計）

なお、第 II/III 相試験におけるモニタリング活動で入手した手術実施の有無に関する情報／データを評価に使用した追加解析では、腰椎椎間板ヘルニア手術を受けた被験者の割合は、プラセボ群及び実薬群でそれぞれ 18.8%（24/128 名）及び 10.5%（24/228 名）であり、プラセボ群で手術実施数が多かった。手術を event とする Time to event 解析の結果、手術の実施時期は、プラセボ群及び実薬群共に多くが治験薬投与から 6 箇月以内であり、最終時の手術実施率はプラセボ群 20.7%、実薬群 13.4%であった（log-rank 検定 p=0.0206）。

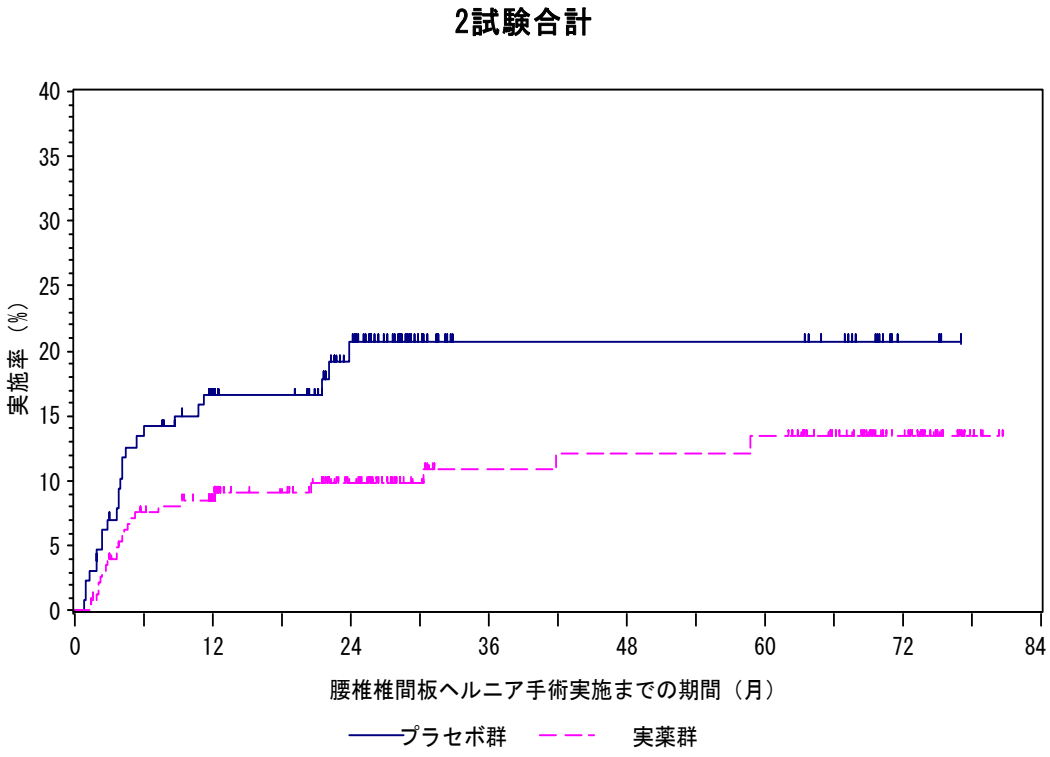


図 2.7.6.7.5.1-2. 腰椎椎間板ヘルニア手術実施までの期間（2 試験同一の基準に基づく治験データ）（2 試験合計）

（2） 腰椎椎間板ヘルニア手術以外の腰椎手術

不安定性に対する腰椎手術を含め、腰椎椎間板ヘルニア手術以外の手術を実施した被験者はいなかった。

2.7.6.7.5.2 来院調査

（1） 腰椎不安定性の有無（医師による評価）

画像評価実施被験者を対象とした腰椎不安定性の有無を表 2.7.6.7.5.2-1 に示した。

医師の評価による画像上の腰椎不安定性は、プラセボ群で 7.4%（5/68 名）、実薬群で 6.5%（7/108 名）に認められ、腰椎不安定性に伴う臨床症状はプラセボ群で 2.9%（2/68 名）、実薬群で 0.9%（1/108 名）に認められた。画像上の腰椎不安定性及びそれに伴う臨床症状が実薬群で多くなることはなかった。

表 2.7.6.7.5.2-1. 腰椎不安定性の有無（2 試験合計）

		2 試験合計（6603/1021、6603/1031）			
		プラセボ群 N=68	実薬群 a) N=108	実薬群のうち 1.25 U 群 N=68	Fisher's Exact 検定（プラセボ群 vs 実薬群）
画像上の腰椎不安定性	あり なし 不明	5(7.4) 63(92.6) 0 (0.0)	7(6.5) 101(93.5) 0 (0.0)	4(5.9) 64(94.1) 0 (0.0)	1.0000
腰椎不安定性に伴う臨床症状	あり なし 不明	2(2.9) 66(97.1) 0 (0.0)	1(0.9) 107(99.1) 0 (0.0)	0 (0.0) 68(100.0) 0 (0.0)	0.5601

総括報告書　表 11.4.1.2.1-1
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

（2） 腰椎不安定性の有無（画像評価機関による評価）

1） X 線検査

腰椎不安定性に関する画像評価（X 線検査）を表 2.7.6.7.5.2-2 に示した。

画像評価機関の評価による治験最終評価時及び来院調査時における椎間板高の変化率は、それぞれプラセボ群-7.82±7.37%及び-9.96±9.72%、実薬群-17.08±10.17%及び-17.14±13.00%、その変化量はプラセボ群-2.02±6.76%、実薬群-0.13±7.52%であり、実薬群で変化率が大きいものの治験最終評価時からの変化は認められなかった。また、治験最終評価時及び来院調査時に 30%以上の椎間板高低下が認められた被験者の割合は、プラセボ群 0%（0/68 名）及び 4.5%（3/67 名）、実薬群 8.3%（9/108 名）及び 13.3%（14/105 名）であり、治験最終評価時以降に実薬群で高くなることはなかった。

来院調査時における椎体の後方開大、可動域、すべりは、治験薬投与前及び治験最終評価時と比較して特徴的な変化は認められなかった。また、治験最終評価時及び来院調査時に 5° 以上の椎体の後方開大が認められた被験者の割合は、プラセボ群 5.9%（4/68 名）及び 3.1%（2/65 名）、実薬群 5.6%（6/108 名）及び 2.9%（3/105 名）であった。来院調査時に 15° 以上の椎体の可動域及び 3 mm 以上の椎体のすべりが認められた被験者の割合は、それぞれプラセボ群の 1.5%（1/65 名）のみであった。いずれの画像の所見も治験最終評価時以降に実薬群で高くなることはなかった。

表 2.7.6.7.5.2-2. 腰椎不安定性に関する画像評価（X 線検査）（2 試験合計）

		N	椎間板高		椎体の開大角度		椎体の可動域		椎体のすべり	
			変化率	30%以上低下	角度	5°以上	可動域	15°以上	すべり	3mm 以上
プラセボ群	治験薬投与前	68	-	-	6.12±5.66	2(2.9)	4.00±4.42	1(1.5)	0.62±0.58	0
	治験最終評価時	68	-7.82±7.37	0	5.38±6.24	4(5.9)	4.68±4.84	4(5.9)	0.75±0.71	0
	来院調査時	65[b)]	-9.96±9.72	3(4.5)	5.46±5.51	2(3.1)	4.21±4.13	1(1.5)	0.70±0.70	1(1.5)
実薬群[a)]	治験薬投与前	108	-	-	3.45±5.26	6(5.6)	4.49±4.12	2(1.9)	0.92±0.59	0
	治験最終評価時	108	-17.08±10.17	9(8.3)	3.33±5.02	6(5.6)	4.05±3.77	0	0.74±0.56	0
	来院調査時	105	-17.14±13.00	14(13.3)	3.87±4.49	3(2.9)	4.47±3.69	0	0.80±0.60	0
実薬群のうち 1.25 U 群	治験薬投与前	68	-	-	3.70±5.18	3(4.4)	4.43±4.03	1(1.5)	0.92±0.57	0
	治験最終評価時	68	-16.82±10.01	5(7.4)	3.84±5.10	3(4.4)	3.73±4.03	0	0.75±0.56	0
	来院調査時	68	-16.79±13.20	6(8.8)	4.27±4.48	1(1.5)	4.38±3.79	0	0.78±0.58	0

総括報告書　表 11.4.1.2.2.1-1、表 11.4.1.2.2.1-3、表 11.4.1.2.2.2-1、表 11.4.1.2.2.2-3、表 11.4.1.2.2.3-1、表 11.4.1.2.2.3-3、表 11.4.1.2.2.4-1、表 11.4.1.2.2.4-3 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）椎間板高の評価可能例数は 67 名

2）　MRI 検査

画像評価実施被験者を対象とした腰椎不安定性に関する画像評価（MRI 検査）を表 2.7.6.7.5.2-3 に示した。

治験薬投与前、治験最終評価時及び来院調査時における Modic 分類で、Type 1 が認められた被験者の割合はいずれも実薬群で高かった。プラセボ群では、来院調査時に増加が認められた。

治験薬投与前及び治験最終評価時における Type 2 が認められた被験者の割合は、いずれの群も同程度であったが、実薬群では、来院調査時に増加が認められた。

治験薬投与前及び治験最終評価時における Type 3 が認められた被験者の割合は、いずれの群も 0%であったが、来院調査時はプラセボ群 0%（0/62 名）に対して実薬群 2.0%（2/102 名）であった。

表 2.7.6.7.5.2-3. 腰椎不安定性に関する画像評価（MRI 検査）（2 試験合計）

		N	軟骨終板と隣接する椎体の変化（Modic 分類の変化）			
			Type 0	Type 1	Type 2	Type 3
プラセボ群	治験薬投与前	68	46(67.6)	9(13.2)	20(29.4)	0 (0.0)
	治験最終評価時	67	40(59.7)	21(31.3)	19(28.4)	0 (0.0)
	来院調査時	62	30(48.4)	26(41.9)	22(35.5)	0 (0.0)
実薬群 [a)]	治験薬投与前	108	69(63.9)	23(21.3)	24(22.2)	0 (0.0)
	治験最終評価時	108	47(43.5)	54(50.0)	26(24.1)	0 (0.0)
	来院調査時	102	38(37.3)	49(48.0)	36(35.3)	2(2.0)
実薬群のうち 1.25 U 群	治験薬投与前	68	45(66.2)	16(23.5)	13(19.1)	0 (0.0)
	治験最終評価時	68	31(45.6)	33(48.5)	14(20.6)	0 (0.0)
	来院調査時	66	26(39.4)	33(50.0)	19(28.8)	1(1.5)

総括報告書　表 11.4.1.2.2.5-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

2.7.6.7.5.3　腰椎疾患による臨床症状及び機能障害

臨床症状の有無及び ODI を表 2.7.6.7.5.3-1、腰椎疾患による臨床症状及び機能障害と画像評価との関連を表 2.7.6.7.5.3-2 及び表 2.7.6.7.5.3-3 に示した。

治療が必要又は現在治療中の腰椎疾患症状がある被験者は、プラセボ群 25.7%（18/70 名）、実薬群 19.3%（21/109 名）であった。症状の原因が腰椎椎間板ヘルニアである被験者は、プラセボ群 21.4%（15/70 名）、実薬群 8.3%（9/109 名）であった。また、症状の原因がその他である被験者は、プラセボ群 4.3%（3/70 名）、実薬群 11.0%（12/109 名）であった。

来院調査時の ODI が 61%以上の被験者はいずれの群にも認められず、20%以下の被験者の割合は実薬群で高かった（Wilcoxon の順位和検定 p =0.0141）。来院調査時における ODI の治験薬投与前からの変化量は、プラセボ群-24.7±15.0%、実薬群-32.7±18.6%であり、実薬群で大きかった（t 検定 p =0.0030）。

腰椎疾患による臨床症状と画像評価との関連について、いずれの画像評価項目においても、画像変化が「あり」の被験者で臨床症状が多く発現している傾向は認められず、プラセボ群に比べて実薬群で臨床症状の発現割合が高い傾向も認められなかった。また、ODI と画像評価についても、関連性は認められなかった。

表 2.7.6.7.5.3-1. 臨床症状の有無及び ODI（2 試験合計）

		2 試験合計（6603/1021、6603/1031）				
		プラセボ群 N=70	実薬群 a) N=109	実薬群のうち 1.25 U 群 N=69	p 値 （プラセボ群 vs 実薬群）	p 値 （プラセボ群 vs 1.25 U 群）
医師評価	治療が必要又は現在治療中の腰椎疾患症状あり	18(25.7)	21(19.3)	15(21.7)	0.3551 b)	0.6909 b)
	症状の原因_腰椎椎間板ヘルニア	15(21.4)	9(8.3)	5(7.2)	0.0141 b)	0.0278 b)
	症状の原因_その他	3(4.3)	12(11.0)	10(14.5)	0.1667 b)	0.0454 b)
ODI	平均±標準偏差	14.6±13.6	9.4±11.0	9.1±11.7	0.0053 c)	0.0116 c)
	0～20% 21～40% 41～60% 61%～	49(70.0) 17(24.3) 4(5.7) 0 (0.0)	93(85.3) 13(11.9) 3(2.8) 0 (0.0)	62(89.9) 4(5.8) 3(4.3) 0 (0.0)	0.0141 c)	0.0053 c)
	治験薬投与前からの変化量（平均±標準偏差）	-24.7±15.0	-32.7±18.6	-32.6±18.0	0.0030 c)	0.0057 c)

総括報告書　表 11.4.1.2.3.1-1、表 11.4.1.2.3.2-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
b）Fisher's Exact 検定にて p 値を算出
c）計数値は Wilcoxon の順位和検定にて、計量値は t 検定にて p 値を算出

表 2.7.6.7.5.3-2. 臨床症状と画像評価との関連（2 試験合計）

			2 試験合計（6603/1021、6603/1031）					
			プラセボ群		実薬群 a)		実薬群のうち 1.25 U 群	
			治療が必要又は現在治療中の腰椎疾患症状の有無		治療が必要又は現在治療中の腰椎疾患症状の有無		治療が必要又は現在治療中の腰椎疾患症状の有無	
			あり	なし	あり	なし	あり	なし
来院調査時における画像変化の有無	30%以上の椎間板高低下の有無	あり	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	14(100.0)	0(0.0)	6(100.0)
		なし	17(26.6)	47(73.4)	21(23.1)	70(76.9)	15(24.2)	47(75.8)
	5° 以上の椎体の後方開大の有無	あり	0(0.0)	2(100.0)	1(33.3)	2(66.7)	1(100.0)	0(0.0)
		なし	18(28.6)	45(71.4)	20(19.6)	82(80.4)	14(20.9)	53(79.1)
	15° 以上の椎体の可動域の有無	あり	0(0.0)	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	18(28.1)	46(71.9)	21(20.0)	84(80.0)	15(22.1)	53(77.9)
	3 mm 以上の椎体のすべりの有無	あり	0(0.0)	1(100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	18(28.1)	46(71.9)	21(20.0)	84(80.0)	15(22.1)	53(77.9)
	Modic 分類 Type 1 変化	あり	4(21.1)	15(78.9)	4(13.8)	25(86.2)	2(11.1)	16(88.9)
		なし	13(30.2)	30(69.8)	17(23.3)	56(76.7)	13(27.1)	35(72.9)
	Modic 分類 Type 2 変化	あり	1(33.3)	2(66.7)	4(25.0)	12(75.0)	3(37.5)	5(62.5)
		なし	16(27.1)	43(72.9)	17(19.8)	69(80.2)	12(20.7)	46(79.3)
	Modic 分類 Type 3 変化	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
		なし	17(27.4)	45(72.6)	21(21.0)	79(79.0)	15(23.1)	50(76.9)
	Modic 分類 いずれかの Type 変化	あり	5(23.8)	16(76.2)	7(17.5)	33(82.5)	4(17.4)	19(82.6)
		なし	12(29.3)	29(70.7)	14(22.6)	48(77.4)	11(25.6)	32(74.4)

総括報告書　表 11.4.1.2.3.3-1 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計

表 2.7.6.7.5.3-3. 機能障害と画像評価との関連（2 試験合計）

			2 試験合計（6603/1021、6603/1031）								
			プラセボ群			実薬群 a)			実薬群のうち 1.25 U 群		
			来院検査時における ODI（%）			来院検査時における ODI（%）			来院検査時における ODI（%）		
			0～20	21～40	41～60	0～20	21～40	41～60	0～20	21～40	41～60
来院調査時における画像変化の有無	30%以上の椎間板高低下の有無	あり	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	12(85.7)	2(14.3)	0(0.0)	6(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
		なし	46(71.9)	15(23.4)	3(4.7)	77(84.6)	11(12.1)	3(3.3)	55(88.7)	4(6.5)	3(4.8)
	5° 以上の椎体の後方開大の有無	あり	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
		なし	45(71.4)	15(23.8)	3(4.8)	88(86.3)	11(10.8)	3(2.9)	60(89.6)	4(6.0)	3(4.5)
	15° 以上の椎体の可動域の有無	あり	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	45(70.3)	16(25.0)	3(4.7)	89(84.8)	13(12.4)	3(2.9)	61(89.7)	4(5.9)	3(4.4)
	3 mm 以上の椎体のすべりの有無	あり	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		なし	45(70.3)	16(25.0)	3(4.7)	89(84.8)	13(12.4)	3(2.9)	61(89.7)	4(5.9)	3(4.4)
	Modic 分類 Type 1 変化	あり	14(73.7)	5(26.3)	0(0.0)	25(86.2)	3(10.3)	1(3.4)	17(94.4)	0(0.0)	1(5.6)
		なし	29(67.4)	11(25.6)	3(7.0)	62(84.9)	9(12.3)	2(2.7)	42(87.5)	4(8.3)	2(4.2)
	Modic 分類 Type 2 変化	あり	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(81.3)	1(6.3)	2(12.5)	6(75.0)	0(0.0)	2(25.0)
		なし	40(67.8)	16(27.1)	3(5.1)	74(86.0)	11(12.8)	1(1.2)	53(91.4)	4(6.9)	1(1.7)
	Modic 分類 Type 3 変化	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
		なし	43(69.4)	16(25.8)	3(4.8)	85(85.0)	12(12.0)	3(3.0)	58(89.2)	4(6.2)	3(4.6)
	Modic 分類いずれかの Type 変化	あり	16(76.2)	5(23.8)	0(0.0)	33(82.5)	4(10.0)	3(7.5)	20(87.0)	0(0.0)	3(13.0)
		なし	27(65.9)	11(26.8)	3(7.3)	54(87.1)	8(12.9)	0(0.0)	39(90.7)	4(9.3)	0(0.0)

総括報告書　表 11.4.1.2.3.3-2 より引用
例数（%）
a）1.25 U、2.5 U、5 U の合計
ODI（61～100%）:該当被験者なし

2.7.6.7.5.4　安全性の結果

画像検査を受けた被験者を対象とし、画像撮像日における重篤な有害事象を評価した。重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.6　結論

第 II/III 相試験及び第 III 相試験を対象に、コンドリアーゼ投与後の長期予後を評価した臨床研究を実施した。再発による腰椎椎間板ヘルニア手術実施率は、コンドリアーゼ群及びプラセボ群間で差は無かった。画像所見において、コンドリアーゼ群はプラセボ群と同じく治験終了後長期にわたり大きな変化は認められなかった。また、コンドリアーゼ群において臨床的に問題となるような臨床症状を生じた被験者は認められなかった。以上より、本臨床研究において、コンドリアーゼ投与後の長期予後に大きな問題はないことが確認された。