

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に、独自に作成

遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品

ウイルスベクター製品

ルクスターナ[®]注

再生医療等製品

剤	形	注射剤
規 制 区 分		再生医療等製品
規 格 ・ 含 量		1 バイアル（0.5mL）中にボレチゲン ネパールボベク 2.5×10 ¹² ベクターゲノムを含有
一 般 名		和名：ボレチゲン ネパールボベク 洋名：voretigene neparvovec (INN)
遺伝子組換え生物等の種類の名称		rep 及び cap 遺伝子を欠失し、ヒト RPE65 タンパク質発現カセットを搭載する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 2 型 (AAV2-hRPE65v2)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日：2023 年 6 月 26 日 薬価基準収載年月日：2023 年 8 月 30 日 販売開始年月日：2023 年 8 月 30 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製造販売（輸入）：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/

本 IF は 2023 年 6 月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ「再生医療等製品に関する情報」で確認してください。

専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443401140

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-10 容器・包装	8
I-1 開発の経緯	1	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
I-2 製品の治療学的特性	2	(2)包装	8
I-3 遺伝子治療用ベクター製品としての特性	2	(3)予備容量	8
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	3	(4)容器の材質	8
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	IV-11 別途提供される資材類	8
(1)承認条件	3	IV-12 その他	8
(2)流通・使用上の制限事項	3	V. 治療に関する項目	9
I-6 RMPの概要	4	V-1 効能、効果又は性能	9
II. 名称に関する項目	5	V-2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	9
II-1 販売名	5	V-3 用法及び用量又は使用方法	10
(1)和名	5	(1)用法及び用量又は使用方法の解説	10
(2)洋名	5	(2)用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠	10
(3)名称の由来	5	V-4 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	11
II-2 一般名	5	V-5 臨床成績	12
(1)和名(命名法)	5	(1)臨床データパッケージ	12
(2)洋名(命名法)	5	(2)臨床薬理試験	13
(3)ステム	5	(3)用量反応探索試験	13
II-3 構造式又は示性式	5	(4)検証的試験	22
II-4 分子式及び分子量	5	1)有効性検証試験	22
II-5 化学名(命名法)又は本質	5	2)安全性試験	38
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(5)患者・病態別試験	38
III. 主成分に関する項目	6	(6)治療的使用	39
III-1 物理化学的性質	6	1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	39
(1)外観・性状	6	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	39
(2)溶解性	6	(7)その他	39
(3)吸湿性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	44
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	6	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	44
(5)酸塩基解離定数	6	VI-2 薬理作用	44
(6)分配係数	6	(1)原理・メカニズム	44
(7)その他の主な示性値	6	(2)薬効を裏付ける試験成績	44
III-2 主成分の各種条件下における安定性	6	(3)作用発現時間・持続時間	46
III-3 主成分の確認試験法、定量法	6	VII. 体内動態に関する項目	47
IV. 製品に関する項目	7	VII-1 血中濃度の推移	47
IV-1 剤形	7	(1)治療上有効な血中濃度	47
(1)剤形の区別	7	(2)臨床試験で確認された血中濃度	47
(2)製品の処方及び性状	7	(3)中毒域	47
(3)識別コード	7	(4)食事・併用薬の影響	47
(4)製品の物性	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	47
(5)その他	7	(1)解析方法	47
IV-2 製品の組成	7	(2)吸収速度定数	47
(1)主成分(活性成分)の含量及び副成分	7	(3)消失速度定数	47
(2)電解質等の濃度	7	(4)クリアランス	47
(3)熱量	7	(5)分布容積	47
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	7	(6)その他	47
IV-4 力価	7	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	47
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	(1)解析方法	47
IV-6 製品の各種条件下における安定性	8	(2)パラメータ変動要因	47
IV-7 調製法及び解凍後の安定性	8		
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
IV-9 溶出性	8		

VII-4	吸収	47	IX.	非臨床試験に関する項目	60
VII-5	分布	47	IX-1	薬理試験	60
	(1)血液-脳関門通過性	47		(1)薬効薬理試験	60
	(2)血液-胎盤関門通過性	47		(2)安全性薬理試験	60
	(3)乳汁への移行性	47		(3)その他の薬理試験	60
	(4)髄液への移行性	47	IX-2	一般毒性試験	60
	(5)その他の組織への移行性	47		(1)単回投与毒性試験	60
	(6)血漿蛋白結合率	48		(2)反復投与毒性試験	61
VII-6	代謝	48		(3)遺伝毒性試験	62
	(1)代謝部位及び代謝経路	48		(4)がん原性試験	62
	(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	48		(5)生殖発生毒性試験	62
		48		(6)局所刺激性試験	63
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	48		(7)その他の特殊毒性	63
	(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	48	X.	管理的事項に関する項目	64
VII-7	排出	49	X-1	規制区分	64
VII-8	トランスポーターに関する情報	50	X-2	有効期間	64
VII-9	透析等による除去率	51	X-3	包装状態での貯法	64
VII-10	特定の背景を有する患者	51	X-4	取扱い上の注意	64
VII-11	その他	51	X-5	患者向け資材	64
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目	53	X-6	同一成分・同効薬	64
VIII-1	警告内容とその理由	53	X-7	国際誕生年月日	64
VIII-2	禁忌・禁止内容とその理由	53	X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	64
VIII-3	効能、効果又は性能に関連する注意とその理由	53	X-9	効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	64
VIII-4	用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	53	X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
VIII-5	使用注意内容とその理由	53	X-11	再審査期間	64
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	54	X-12	投薬期間制限に関する情報	64
VIII-7	相互作用(他の医薬品・医療機器との併用に関すること)	54	X-13	各種コード	64
	(1)併用禁忌とその理由	54	X-14	保険給付上の注意	64
	(2)併用注意とその理由	54	XI.	文献	66
VIII-8	不具合・副作用	55	XI-1	引用文献	66
	(1)副作用の概要	55	XI-2	その他の参考文献	66
	(2)重大な副作用と初期症状	55	XII.	参考資料	67
	(3)その他の副作用	55	XII-1	主な外国での発売状況	67
	(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	56	XII-2	海外における臨床支援情報	69
VIII-9	高齢者への適用	58	XIII.	備考	71
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	58	XIII-1	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	71
VIII-11	臨床検査結果に及ぼす影響	58		(1)粉碎	71
VIII-12	過量投与	58		(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	71
VIII-13	適用上の注意	58	XIII-2	その他の関連資料	71
VIII-14	その他の注意	58			
	(1)臨床使用に基づく情報	59			
	(2)非臨床試験に基づく情報	59			
VIII-15	その他	59			

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AAV2	adeno-associated viral type 2	アデノ随伴ウイルス 2 型
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
bGH	bovine growth hormone	ウシ成長ホルモン
BL	baseline	ベースライン
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CHM	choroideremia	—
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	—
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C β A	chicken β actin	ニワトリ β アクチン
dB	decibel	デシベル
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
ELISPOT	enzyme-linked immunosorbent spot	酵素結合免疫スポット
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	糖尿病網膜症早期治療試験
EU	European Union	欧州連合
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
FST	Full-field light sensitivity threshold	—
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN- γ	interferon-gamma	インターフェロン γ
IRD	inherited retinal dystrophy	遺伝性網膜ジストロフィー
ITR	inverted terminal repeat	末端逆位反復配列
ITT	intention to treat	—
JEGC	Japan Eye Genetics Consortium	—
LCA	Leber Congenital Amaurosis	レーベル先天黒内障
logMAR	logarithm of the minimum angle of resolution	最小視角の対数値
log ₁₀ (cd.s/m ²)	logarithm of candela second per meter squared	—
LTFU	long-term follow-up	—
MCH	ery. mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	ery. mean corpuscular HGB concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent to treat	—
MLMT	Multi-luminance Mobility Test	—
MTVS	Mobility Test Validation Study	MLMT のバリデーション試験
NA	not applicable	該当なし
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影法
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

PNQ	positive non-quantitative	非定量的
PP	per-protocol population	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RDW	red blood cell distribution width	赤血球体積分布幅
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP	retinitis pigmentosa	網膜色素変性症
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SECORD	Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy	—
SOC	system organ class	器官別大分類
ssDNA	single strand DNA	一本鎖 DNA
VA	visual acuity	視力
VF	visual field	視野
VFQ	visual functioning questionnaire	視覚機能アンケート
vg	vector genomes	ベクターゲノム
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

遺伝性網膜ジストロフィー (IRD) は、進行性の視覚障害を伴う遺伝性網膜疾患の総称であり、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者では、一般的に、レーベル (Leber) 先天黒内障 (LCA) 又は網膜色素変性症 (RP) の臨床診断名が使用される。

LCA は生後 2~3 ヶ月で症状が発現し、主な臨床症状は、進行性の著しい視力低下、求心性視野狭窄、夜盲、及び眼振である。LCA 患者は、日中の照明条件下でさえ、日常生活動作を行うことが非常に困難であり、多くは若年成人期までに失明に至る。また、RP の発症時期はさまざまであるが、一般的に 10 歳前後で発症する。主な臨床症状は、夜盲、視野障害、及び視力障害であり、LCA と比べ進行は比較的遅く視機能が維持される傾向にある。

国内外ともに両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD は希少疾患である。国内では、IRD 患者数について公表されたデータはない。RP は指定難病 (告示番号 90) に認定されており、特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は、2020 年度で 23979 人であった。Japan Eye Genetics Consortium (JEGC) の報告によると、IRD 患者 1302 例のうち、RP 又は LCA と診断された患者割合はそれぞれ 39% 又は 6% であった。直近の報告では、RP と診断された患者 386 例のうち、*RPE65* 遺伝子変異が同定された患者数は 2 例であった。また、国内の LCA 患者の数は IRD 患者の 6% で、そのうち *RPE65* 遺伝子変異が同定された患者数は 7% であった。

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD は進行性の疾患であり、著しい視力低下、求心性視野狭窄、夜盲、及び眼振等の症状により、日常生活動作が著しく低下する疾患であり、確立した治療法が無いために両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対するアンメットメディカルニーズは非常に高く、新たな治療法が望まれていた。

ルクスターナ®注 (以下、本品) は、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された視覚障害を有する成人及び小児患者に対する治療を目的に、米国 Spark Therapeutics 社が開発した遺伝子治療用ベクターである。

本品は、正常なヒト *RPE65* (h*RPE65*) を発現する遺伝子を送達する運搬体としてアデノ随伴ウイルス 2 型 (AAV2) を使用している。AAV2 は、パルボウイルス科に属し、エンベロープを持たない直径約 26nm の正二十面体ビリオン構造を示す一本鎖 DNA ウイルス (ssDNA) で、病原性がなくヘルパーウイルス依存性を示す。治療には、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (以下、vg) /0.3mL の本品を両眼に逐次的に網膜下投与する。本品は 2 つの成分、すなわち 3874 スクレオチドの ssDNA ゲノム及びそれを包む AAV2 ウイルスカプシドタンパク質で構成される。本品は網膜下への単回投与によって、異常な網膜色素上皮細胞へ遺伝子を導入し正常 h*RPE65* タンパク質を発現させ、視覚サイクルの機能を回復させる。

海外での両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD に対する本品の開発は 2007 年 9 月より開始し、海外第 I 相試験 (101 試験及び 102 試験) で安全性及び忍容性を評価し、海外第 III 相試験 (301 試験) で本品 (1.5×10^{11} vg/0.3mL) を両眼に逐次的に網膜下投与したときの有効性及び安全性を評価した。これらの試験結果から、本品の網膜下投与により機能的視力及び視機能の改善が確認されたことから、本品は両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対するウイルスベクター製品として米国及び EU で、それぞれ 2017 年 12 月及び 2018 年 11 月に承認された。

国内では 2020 年 3 月 19 日希少疾病用再生医療等製品に指定され、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD の日本人患者を対象に、本品の有効性及び安全性の評価を目的として、日本の医療環境下で少数例の患者での国内第 III 相試験である A11301 試験 (中間解析にて申請。現在、試験継続中。) を実施した。その結果、日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対する本品の有効性が確認された。また、本品の作用機序、有効性、投与手技を含む安全性に影響を及ぼすような民族的要因はないと考えられたことから、国内及び海外で実施した臨床試験データを基に承認申請を行い、2023 年 6 月 26 日に「両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー」に対して製造販売承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 本品は、本邦初の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーに使用される遺伝子治療用ベクター製品である。
(V-1. 効能、効果又は性能 の項参照)
2. 本品は網膜下へ単回投与することで、治療が完了する。
(VI-2. 薬理作用 (1) 原理・メカニズム の項参照)
3. 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (301 試験) において、介入群 21 例の両眼に本品を逐次単回網膜下投与したところ、本品投与 1 年後のベースラインからの両眼 MLMT*スコアの平均変化量は、1 年間無治療で経過観察した対照群に比べて有意に高く ($p=0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定統計量に基づく permutation test)、機能的視力の改善が示された。
(V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験 の項参照)
4. 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A11301 試験) において、日本人患者 4 例の両眼に本品を逐次単回網膜下投与したところ、本品投与 1 年後のベースラインからの FST [両眼平均、視標：白色光、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] **の平均変化量 (範囲) は -1.831 ($-3.54 \sim -0.56$) であり、ベースラインに比べ光感度の改善がみられた。
(V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験 の項参照)
5. 本品の臨床試験 (101 試験、102 試験、301 試験、及び A11301 試験) において本品が投与された 45 例 (日本人 4 例を含む) のうち、重大な副作用として眼内炎 (頻度不明)、眼の炎症 (6.7%)、網膜異常 (28.9%)、眼圧上昇 (13.3%)、白内障 (24.4%) が報告されている。
(VIII-8. 不具合・副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 の項参照)

*MLMT：機能的視力の評価項目であり、患者が異なる照度レベルの環境下で、決められたコースを正確かつ妥当な速度で移動できる能力を評価した。

スコア ($-1 \sim 6$) の増加は改善 (より低い照度レベルの環境下で移動が可能となったこと) を示す。

「Multi-luminance mobility test」

**FST：視機能の評価項目の一つであり、患者の異なる輝度レベル (光の輝き) に対する知覚を測定することで、網膜全体の光感度を評価した。視標は、白色光、青色光、赤色光 (青色光、赤色光は 301 試験のみ使用) を用い、表示値 [$\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] が小さい値であるほど閾値が低く、光感度の改善を示す (光受容体機能の改善)。

「Full-field light sensitivity threshold」

I-3. 遺伝子治療用ベクター製品としての特性

1. 本品は 3874 ヌクレオチドの一本鎖 DNA ゲノム及びそれを包む AAV2 ウイルスカプシドタンパク質で構成される。DNA ゲノム構造は、サイトメガロウイルス (CMV) エンハンサーをコードする真核細胞発現カセット、並びにニワトリ β アクチン (C β A) 遺伝子のプロモーター、第 1 エクソン及び一部の第 1 イントロンからなる C β A 遺伝子由来配列で構成される。このハイブリッド型調節エレメントの下流に hRPE65 をコードする配列及びウシ成長ホルモンポリアデニル化配列 (bGH polyA) を挿入し、全ゲノム配列の両端に AAV2 末端逆位反復配列 (ITR) が配置されている。
(VI-2. 薬理作用 (1) 原理・メカニズム の項参照)
2. 網膜下に投与された本品は、患者の網膜色素上皮細胞に感染し、ヒト RPE65 タンパク質を効率的に発現することで、*RPE65* 遺伝子変異を有する IRD に対する作用を示すと考えられている。
(VI-2. 薬理作用 (1) 原理・メカニズム の項参照)
3. 本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在することから、ヒト RPE65 タンパク質は長期間安定して発現する。
(VI-2. 薬理作用 (1) 原理・メカニズム の項参照)

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
適正使用推進のために作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：「適正にお使い頂くために」 ・患者向け資料：「ルクスターナ®注連絡カード」 ・患者向け資料：「ルクスターナ®注の治療を受けられる方と そのご家族へ」 (「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)
遺伝子組換え生物等の第一種使用規程	有	「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照
適正使用指針	有	ルクスターナ注 適正使用指針
保険適用上の留意事項通知	有	薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (令和5年8月29日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医 発 0829 第6号 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等につ いて) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2023年8月時点)

本品は2020年3月19日に希少疾病用再生医療等製品に指定された[指定番号：(R2再)第14号]。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
- 遺伝性網膜ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師並びに網膜下(黄斑下)手術に関する十分な知識、経験及び技術を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、遺伝性網膜ジストロフィーの治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。
- 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件（参照：ルクスターナ注
適正使用指針）

本品の投与にあたっては、有害事象への対応、十分な事前説明と同意（遺伝学的影響含む）、遺伝子組換え生物等の拡散防止（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に準拠）を考慮し、適切な対応を行うことが求められる。したがって、以下のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

1. IRD の診断、治療、及び不具合・有害事象発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する本品の適正使用に関する講習を修了した医師が複数名配置されていること。具体的には、下表の少なくとも (a)、(b)、(d)、(e)、(f)、及び(g)に該当する医師が担当診療科の責任医師として 1 名配置されているとともに、少なくとも (c)、(d)に該当する手術担当医が 2 名以上配置されていること。なお、責任医師が手術担当医を兼ねることは可能である。

表 治療の責任医師・手術担当医に関する要件

(a)	日本眼科学会認定眼科専門医として 5 年以上の臨床経験を有していること
(b)	IRD 患者を診療及び治療する上での十分な専門的知識と経験を習得していること
(c)	網膜下（黄斑下）手術の経験を有し、本品を投与する上での十分な知識、経験及び技術を習得していること
(d)	本品の適正使用に関し、製造販売業者が提供する講習を受け、以下のすべてを確実に実施できること ・患者又はその家族、介護者への本品を用いた治療の同意説明 ・適切な投与前準備と投与後のフォローアップ ・不具合・有害事象発現時の適切な対応 ・本品に係る遺伝子組換え生物等の拡散防止対応
(e)	本品を用いた治療に関与する医療従事者を適切に監督指導できること
(f)	患者の診療において他施設と連携する場合、本品投与後の適切なフォローアップを実施できる医師・医療機関を紹介し適切な連携がとれること
(g)	患者及び（又は）代諾者に対して、製造販売後調査への参加に関して適切に説明し、文書同意の取得に協力すること。及び製造販売後調査の調査票を作成すること。フォローアップ先の医師・医療機関が、製造販売後調査に協力するように連携がとれること。必要に応じて、フォローアップ先の医療機関から当該患者の情報を入手し製造販売後調査に継続して協力すること。

2. 本品の保管、調製、運搬、投与、廃棄に係る適切な設備を有し、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律に基づく第一種使用規程（AAV2-hRPE65v2、承認番号：22-36V-0013）に従った使用が可能であること。
3. 本品の調製が適切に行えるよう、設備、手順書が整備されているとともに、製造販売業者が実施する本品の調製に関する講習を修了した十分な無菌調製実績を有する薬剤師が 2 名以上配置されていること。
4. 本品の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、本品に課せられている製造販売後調査を遵守できる体制が整っており、かつ適切に実施することが可能であること。
5. 小児を含めた術前および術後の全身麻酔および全身管理の体制が整っていること。
6. IRD の診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が、不具合・有害事象のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族又は介護者へ十分に周知されていること。
7. 重篤な不具合・有害事象が発生した際に、24 時間診療体制の下、発現した有害事象に応じて入院管理及び必要な検査の結果が速やかに得られ、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
8. 再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・有害事象が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。
9. 日本人類遺伝学会及び日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定する認定遺伝カウンセラー資格保有者、又は臨床遺伝専門医によるカウンセリングの提供体制があること。
10. FST 等を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

I-6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ルクスターナ注
(2) 洋名	LUXTURNA
(3) 名称の由来	生来の光を感知する力を取り戻すという意味で、「LUX」=光、「TURNA」=生来の、という語を組み合わせ、LUXTURNA（ルクスターナ）とした
II-2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	ボレチゲン ネパルボベク
(2) 洋名（命名法）	voretigene neparvovec (INN)
(3) ステム	-gene substances for gene therapies -parvo- adeno-associated virus -vec vector component is a virus
II-3. 構造式又は示性式	該当しない
II-4. 分子式及び分子量	該当しない
II-5. 化学名（命名法）又は本質	該当しない
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	記号番号（開発コード）：LTW888

Ⅲ. 主成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色澄明の液
- (2) 溶解性 該当しない
- (3) 吸湿性 該当しない
- (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない
- (6) 分配係数 該当しない
- (7) その他の主な示性値 pH：7.1～7.5

Ⅲ-2. 主成分の各種 条件下における 安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存 試験	≤ -65°C	ポリプロピレン チューブ	18 ヶ月	18 ヶ月保存する とき、規格内で あった
光安定性 試験	-	-	≥ 120 万 lux hr、 ≥ 200W・h/m ²	力価が低下した

測定項目：性状、pH（長期保存試験のみ）、純度試験、含量、等

Ⅲ-3. 主成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：制限酵素切断パターン
定 量 法：定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）法

IV. 製品に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（網膜下投与）

(2) 製品の的外観及び性状

製 剤：無色澄明の液
専用希釈液：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

項目	製剤	専用希釈液
pH	7.1~7.5	7.1~7.5
浸透圧	340~380mOsm/kg	340~380mOsm/kg

(5) その他

該当しない

IV-2. 製品の組成

(1) 主成分（活性成分）の含量及び副成分

製剤（1 バイアル表示量 0.5mL）

	成分	含量
主成分	ボレチゲン ネバルボベク	2.5×10^{12} ベクターゲノム
副成分	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.16mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.69mg
	塩化ナトリウム	5.26mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	0.005mg

主成分の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来 293 細胞、ウシ胎児血清、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ乳由来カザミノ酸を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

専用希釈液（1 バイアル表示量 1.7mL）

	成分	含量
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.54mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.33mg
	塩化ナトリウム	17.88mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	0.02mg
	pH 調節剤	適量

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

宿主細胞由来不純物、プラスミド由来不純物等

IV-6. 製品の各種条件下における安定性

製剤

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	≤ -65°C	環状オレフィンポリマーバイアル	36 ヶ月	36 ヶ月保存するとき、規格内であった

測定項目：性状、pH、純度試験、含量等

専用希釈液

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	≤ -65°C	環状オレフィンポリマーバイアル	36 ヶ月	36 ヶ月保存するとき、規格内であった

測定項目：性状、pH 等

IV-7. 調製法及び解凍後の安定性

凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、調製し、解凍から 4 時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。（詳細は「適正にお使い頂くために」及び、「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（3）」の項参照）

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

製剤バイアル1本及び専用希釈液バイアル2本を紙箱に入れ、アルミニウムパウチに包装する。
キャップの色は、製剤バイアルが緑色、専用希釈液バイアルが白色である。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：環状オレフィンポリマー
栓：クロロブチルゴム
キャップ：アルミニウム

IV-11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV-12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能、効果又は性能

【効能、効果又は性能】

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

(解説)

本品の臨床試験は、臨床診断名にかかわらず、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された患者を対象に実施された。両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD と診断された視覚障害を有する成人及び小児患者での本品の有効性は、海外第 I 相試験 (101 試験及び 102 試験) で確認され、海外第 III 相試験である 301 試験で検証された。重要な臨床的特徴である夜盲を評価するため、主に薄暗い環境 (暗所視、薄明視) 下で有効性を評価した。

・ 301 試験及びそのフォローアップ試験である LTFU-01 試験
外国人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした 301 試験では、主要評価項目である本品の網膜下投与 1 年後の MLMT スコアのベースラインからの平均変化量の群間差 (介入群-対照群) は 1.6 であり、有意な差がみられた ($p=0.001$)。また、介入群では臨床的に意味のある改善と考えられる MLMT スコア 1 (照度レベルで 1 段階) を上回った。副次評価項目及び探索的な確認の結果からも、本品のベネフィットが示された。FST でベースラインと比べ $2\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ を超える改善、すなわち網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。視野及び視力でもベースラインからの改善が示唆された。LTFU-01 試験では、本品投与後最長 8 年のデータから、本品の投与により、長期にわたり機能的視力 (MLMT) 及び視機能 (FST・視力) の改善が維持されることが示された。
以上より、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対する本品の一貫したベネフィットが示された。

・ A11301 試験

日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした A11301 試験では、本品の網膜下投与 1 年後に、主要評価項目である FST が、ベースラインと比較して改善し、301 試験と同様に光感受性の改善がみられた。301 試験の結果から MLMT と FST 間で良好な相関関係が認められており、日本人患者においても、本品投与による機能的視力の改善が期待される。副次評価項目である視野及び視力の結果からも、日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対し、本品投与によるベネフィットが示された。

本品の臨床試験全体では、計 45 例 (89 眼) (日本人患者 4 例、8 眼を含む) に本品が網膜下投与され、本品を両眼に網膜下投与した後の忍容性は概して良好であった。いずれの臨床試験でも、死亡又は有害事象による中止は認められなかった。本品又は投与手技と関連ありと判断された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。また、ほとんどが処置又は無処置により消失した。

以上、臨床試験における有効性及び安全性の結果から両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者に対する本品の有用性が示されたことから、効能、効果又は性能を「両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー」と設定した。

V-2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

【効能、効果又は性能に関連する使用上の注意】

- (1) 遺伝学的検査により *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 適切な検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること。

(解説)

(1) 本品の臨床試験では、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーと診断された患者のうち、十分な生存網膜細胞が確認された患者を対象とした。本品の臨床試験に参加したすべての患者は、臨床診断名にかかわらず、検査機関 [101 試験、301 試験：CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 認定機関、A11301 試験：ノバルティス社が指定した検査機関] で遺伝子検査が実施された。臨床試験への組入れは、分子遺伝学的診

断の結果により判断した。

(2)本品の作用機序を考慮すると、より多くの生存網膜細胞を有する患者の方が、本品によるベネフィットを期待できると考えられた。十分な生存網膜細胞の有無は、網膜疾患に関する専門知識を有する眼科医が臨床判断に基づいて判定する。

V-3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

【用法及び用量又は使用方法】

通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

(解説)

本品の用法及び用量又は使用方法は、海外第 I 相試験 (101 試験及び 102 試験)、海外第 III 相試験 (301 試験) 及び国内第 III 相試験 (A11301 試験)、並びに非臨床試験の成績を基に設定した。

・海外第 I 相試験 (101 試験、102 試験)、海外第 III 相試験 (301 試験) における用量及び用量

102 試験及び 301 試験の用法及び用量は、101 試験及び非臨床試験の成績を基に決定した。101 試験では、両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異を有する IRD 患者を対象に、 1.5×10^{10} vg/0.15mL (低用量コホート、n=3)、 $4.8 \times$

10^{10} vg/0.15mL (中用量コホート、n=6)、 1.5×10^{11} vg/0.3mL (高用量コホート、n=3) の本品を片眼に単回網膜下投与した際の安全性と有効性を評価した。その結果、いずれの用量でも本品と関連ありと判断された有害事象はなく、安全性プロファイルは同様であった。副次的に評価した有効性の結果は、いずれの用量コホートでも視機能の改善がみられたが、用量コホート間で明確な用量反応性はみられなかった。これは、患者の年齢、疾患の原因遺伝子変異、他の遺伝性網膜関連遺伝子の変異、網膜変性の進行程度、既往歴、小児期の視機能の程度、本品の投与部位、及び投与量のばらつきが、反応の差に寄与しているためと考えられた。

101 試験の結果から、低用量コホートも安全性及び有効性の観点で妥当な用量であると考えられたが、3 つの用量のうち高用量コホートの薬液量が 0.3mL であり、低用量及び中用量コホートの 0.15mL と比べて、本品が網膜のより広範囲にいきわたり、患者に直接的なベネフィットをもたらす可能性が高いと考えられた。また、非臨床試験の結果から、高用量コホートの 1.5×10^{11} vg を超えて投与した場合、ベクター濃度が高まることにより用量制限毒性発現のリスクが増加する可能性が示された一方で、効果が高まるという明らかなエビデンスは確認されなかった。したがって、101 試験の継続試験である 102 試験及び 301 試験では、 1.5×10^{11} vg/0.3mL を用いることとした。用法については、101 試験、102 試験の安全性及び有効性成績、並びに非臨床試験の結果から、両眼への網膜下投与が適切であると支持された。

本品の片眼への網膜下投与後、対側眼への投与前に、網膜下投与後早期に発現する可能性のある手術合併症を特定できる期間、並びに投与間隔を広げた場合に起こり得る、ブースター効果に関連する有害な免疫応答リスクを最小限に抑えることのできる期間を考慮して、301 試験の 1 眼目から 2 眼目の投与間隔を 6~18 日に設定した。

・国内第 III 相試験 (A11301 試験) における用法及び用量

日本人の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とした A11301 試験で用いた用法及び用量は、301 試験で用いられた用法及び用量と同一である 1.5×10^{11} vg/0.3mL、1 眼目から 2 眼目の投与間隔を 6~18 日とした。眼球の大きさや後眼部の構造等は日本人と外国人において解剖生理学的な差異はないこと、本品が局所を対象とした遺伝子治療であり民族的影響は受けにくいことから、用法及び用量の設定根拠は日本人にも適用可能であり、301 試験と同一の用法及び用量を用いることは適切と考えた。

A11301 試験に組み入れられた日本人患者数は 4 例と少ないため、有効性及び

安全性の結果の解釈には限界があるものの、有効性の結果は 301 試験と概ね同様の結果であった。また、安全性の結果は本品でこれまでに認められている安全性プロファイルと同様であり、日本人に特有の安全性の懸念は認められなかった。

1 眼目から 2 眼目の投与間隔は、第Ⅲ相試験（301 及び A11301 試験）で設定された 6～18 日を参考に設定した。患者へのプレドニゾロンの投与期間を短くすること、さらに 1 眼目と 2 眼目で視機能が異なる期間を短くすることを目的に投与間隔を 6 日間以上と設定している。一方、1 眼目から 2 眼目の投与間隔の上限は、医療機関での手術室の利用状況、医療従事者及び患者の状況等の実臨床を考慮し、設定しないこととした。

V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

本品のカプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する免疫応答のリスク低減を目的とした本品投与前後のプレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与方法

- (1) プレドニゾロン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与開始前及び本品の投与前に、感染症の有無を確認し、感染症が認められた場合は投与を中止し、回復してからプレドニゾロン及び本品の投与を行うこと。
- (2) 本品を 1 眼目に投与する 3 日前から、下表を参考にプレドニゾロンの投与を行うこと。2 眼目のプレドニゾロンの投与開始は 1 眼目のプレドニゾロン投与と同じスケジュールに従い、1 眼目のプレドニゾロンの投与が終了していない場合は、2 眼目のプレドニゾロンの投与スケジュールを優先する。

表 プレドニゾロンの投与方法

本品投与前	投与 3 日前から 3 日間	プレドニゾロン 1mg/kg/日 (最大 40mg/日)
本品投与後	4 日間（本品投 与日を含む）	プレドニゾロン 1mg/kg/日 (最大 40mg/日)
	その後 5 日間	プレドニゾロン 0.5mg/kg/日 (最大 20mg/日)
	その後、1 日お きに 5 日間投与 (1、3、5 日目に 投与)	プレドニゾロン 0.5mg/kg/隔日 (最大 20mg/日)

（解説）

臨床試験では、ベクターカプシドタンパク質又は RPE65 タンパク質に対する免疫応答のリスクを低下させるため、本品の各眼への網膜下投与前後に経口副腎皮質ステロイドを投与したが、免疫原性又は眼内炎症等の安全性上の重大な懸念は認められなかった。そのため、臨床試験と同様に本品の各眼への網膜下投与前後に、経口副腎皮質ステロイドの投与を行うことを設定した。

本品の調製及び網膜下投与手順

(3) 本品は投与前に製剤を専用希釈液で 10 倍希釈すること。本品の調製、網膜下投与は無菌的に行うとともに、以下の点に注意すること。また、調製から投与までの一連の手順及び使用する器具の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）

- 1) 凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、調製し、解凍から 4 時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
- 2) 手術前に散瞳させてから、十分な麻酔を行い、結膜、角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与すること。
- 3) 投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質、濁り及び変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。
- 4) 硝子体を切除した後、本品を投与する。本品は上方血管アーケードに

- 沿ったエリアで、中心窩から 2mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。
- 5) 網膜下にブレブ (bleb) が観察されるまで本品をゆっくり少量ずつ投与し、その後続けて合計 0.3mL を同様に投与すること。
 - 6) 術後は直ちに仰臥位を取らせること。
 - 7) 可能な限り仰臥位で 24 時間安静にするよう患者に指導すること。
- (4) 使用後の本品の残液、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。

(解説)

本品の調製及び網膜下投与が適切に実施されるよう企業中核データシート (CCDS) を参考に注意喚起すべき事項を設定した。記載順序は、調製から投与までの一連の手順を考慮している。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	国内/海外	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	本品投与量/投与経路	患者数 (目標/登録)	対象	資料区分
有効性及び安全性試験								
比較対照試験	301	海外	有効性、安全性	第Ⅲ相 非遮蔽 ランダム化 無治療比較対照	1.5×10 ¹¹ vg/0.3mL 両眼逐次/網膜下投与	27 例/31 例	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者	評価
非対照試験	A11301	国内	有効性、安全性	第Ⅲ相 非遮蔽 単群非対照	1.5×10 ¹¹ vg/0.3mL 両眼逐次/網膜下投与	最低 1 例、最大 4 例/4 例	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者	評価
	101	海外	安全性及び忍容性、有効性	第Ⅰ相 非遮蔽 用量コホート 漸増 非対照 first-in-human	1.5×10 ¹⁰ vg/0.15mL 4.8×10 ¹⁰ vg/0.15mL 1.5×10 ¹¹ vg/0.3mL 片眼単回/ 網膜下投与	12 例/12 例	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者	評価
	102	海外	安全性及び忍容性、有効性	第Ⅰ相 非遮蔽 非対照	1.5×10 ¹¹ vg/0.3mL 片眼 (101 試験の対側眼) 単回/ 網膜下投与	12 例/11 例	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者、かつ 101 試験に参加した患者	評価
その他の試験	MTVS	海外	評価項目の妥当性	観察研究	非介入	60 例/60 例	視覚障害者 (両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者を含む)、及び視覚健常者	参考
	NHx	海外	自然歴	レトロスペクティブ研究	非介入	40 例以上/70 例	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者	参考

注) 本品の承認されている【効能、効果又は性能】【用法及び用量又は使用方法】は以下のとおりである。

【効能、効果又は性能】
 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

【用法及び用量又は使用方法】
 通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

(2) 臨床薬理試験

該当しない

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 I 相臨床試験 (101 試験、海外データ)¹⁾

目的:

主要目的

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に、本品を網膜下投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

有効性の臨床評価指標の妥当性を評価する。

試験デザイン	第 I 相、非遮蔽、用量コホート漸増、非対照、first-in-human
実施国	米国、イタリア
対象	成人又は小児 (8~44 歳) の CLIA 認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による LCA と診断された患者 12 例 (低用量コホート 3 例、中用量コホート 6 例、高用量コホート 3 例)。
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 本試験及び 102 試験の治験実施計画書を遵守する意思があり、文書により同意が得られた、又は、両親の許可及び本人の同意が得られた患者。 LCA と診断された成人又は小児。 CLIA 認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による LCA と診断された患者。 網膜下投与時の年齢が 8 歳以上の患者。 被験眼の視力が 20/160 以下又は視野が 20 度未満の患者。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 本試験の要件を満たすことができない又はその意思がない患者。 過去 6 ヶ月以内に何らかの被験薬を用いた臨床試験に参加したことがある患者。 計画された外科手術を妨げる、もしくは試験の評価に影響を及ぼすような眼の既往歴 (緑内障、角膜混濁又は水晶体混濁等) を有する患者。 光干渉層撮影法 (OCT) 又は眼底検査等の非侵襲的手段で判断される、十分な生存網膜細胞が不足している患者。具体的には、倒像眼底検査で完全な網膜変性 (地図状萎縮、網膜の光沢を伴う菲薄化、又は融合性網膜内色素移動を有する) が認められない網膜領域が 1 乳頭未満の患者、OCT で測定された網膜厚が 100µm 未満、又は神経網膜が欠損している網膜領域が確認された患者。 ベースライン時に全身性疾患を合併している患者又は臨床的に問題となる臨床検査値の異常が認められた患者。全身性疾患とは、疾患そのもの又は疾患に対する治療が眼の機能に影響を及ぼす可能性のある疾患を含む。たとえば、治療が中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍 (眼窩の放射線療法、中枢神経系又は視神経浸潤を伴う白血病等) が該当する。日和見感染 (CMV 性網膜炎等) に罹患しやすいため、免疫不全疾患を有する患者も除外する。糖尿病又は鎌状赤血球症を有する患者については、進行性網膜症の症状 (例: 黄斑浮腫又は増殖性変化) がみられる場合は除外した。また、創傷治癒不良による手術後の感染リスクが高いため若年性関節リウマチ患者も除外した。B 型肝炎、C 型肝炎及び HIV 陽性の患者も除外した。 6 ヶ月以内に眼科手術歴のある患者。 周術期に使用予定の薬剤に対して、過敏症の既往を有する患者。 妊娠している又は試験期間中有効な避妊法を使用する意思がない妊娠可能な女性。 試験期間中に追跡調査を完了することのできない症状を有し、治験担当医師により、本試験への登録が不適当と判断された患者。 免疫学的検査で AAV2 に対する中和抗体が 1 : 1000 を上回ることが示された患者。
試験方法	本品をコホート別に以下の用量を、視機能が悪い方の片眼に (その他の場合は被験眼をランダムに選択) 単回網膜下投与した。

		<ul style="list-style-type: none"> ・低用量コホート：1.5×10¹⁰vg/0.15mL ・中用量コホート：4.8×10¹⁰vg/0.15mL ・高用量コホート：1.5×10¹¹vg/0.3mL <p>本品の投与手技に伴う炎症を最小限に抑え、本品のカプシドタンパク質及びRPE65タンパク質に対する免疫反応の発現を低下させる目的で、本品の網膜下投与3日前（Day -3）から経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン^注）の投与を開始した。プレドニゾン初回投与の用法・用量は1mg/kg/日で10日間（用量は体重によらず40mg/日以下）とし、その後プレドニゾンを減量し0.5mg/kg/日でさらに7日間投与（用量は体重によらず20mg/日以下）し、本品の網膜下投与後Day 14に中止した。投与（観察）期間は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング来院 ・ベースライン期：最長4週間（-4 weeks～Day 0） ・投与期：1日間（Day 0：片眼に単回網膜下投与） ・観察期：1年間（Day 0～Year 1） ・長期フォローアップ期：最大4年間（Year 1～Year 5） <p>注）国内未発売</p>
主要評価項目		<p>安全性</p> <p>有害事象、併用薬、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン、眼科学的検査〔視力測定、細隙灯顕微鏡検査、圧平眼圧測定、隅角鏡検査（眼圧が上昇した場合に必要な応じて実施）〕、免疫原性（AAV2及びRPE65特異的中和抗体、抗原特異的反応）、血液及び涙液からのベクター排出（qPCR法）、直像及び倒像鏡検査</p>
その他の評価項目		<p>有効性</p> <p>視力、視野（Goldmann視野計を用いた動的視野検査、視標：V4e）、FST、瞳孔測定検査、MLMT、コントラスト感度</p>
解析方法		<p><解析対象集団></p> <p>有効性解析対象集団（efficacy population）及び安全性解析対象集団（SAF）は、本品が網膜下投与された全患者とした。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象の標準化に際しICH国際医薬用語集（MedDRA）version 14.0を使用した。また、有害事象の和訳には、標準化に使用したMedDRAの日本語版（MedDRA/Japanese edition、MedDRA/J）を用いた。有害事象は用量コホート別に発現患者数とその割合を、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別、重症度別（軽度、中等度、高度）、本品との関連別（Unlikely related、possibly related、probably related）、及び投与手技との関連別（Unlikely related、possibly related、probably related）に要約した。臨床検査及びバイタルサインは、評価時点及び患者ごとに要約するとともに、臨床検査は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、バイタルサインは各評価時点の実測値の記述統計量を算出した。</p> <p><有効性></p> <p>各パラメータの各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。</p>
結果	安全性	<p>主要評価項目</p> <p>12例の全患者に本品が網膜下投与された。</p> <p>低用量コホートの3例は治験実施計画書の規定通りに本品が投与された（1.5×10¹⁰vg/0.15mL）。中用量コホート（4.8×10¹⁰vg/0.15mL）の1例は、網膜下投与時に中心窩離開がみられ再投与したため、推定合計投与量は3.2×10¹⁰vg/0.1mLであった。高用量コホートの1例は規定どおり1.5×10¹¹vgであったが、0.35mL投与された。しかしながら本患者の推定投与量は0.3mLであり、高用量コホートの全患者が規定どおりに投与された。</p> <p>有害事象は全患者に発現した。全体で発現割合が最も高かったSOC別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」（11/12例、91.7%）、次いで「眼障害」（10/12例、83.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（8/12例、66.7%）であった。全体で発現割合が最も高かったPT別の有害事象は、結膜充血（8/12例、66.7%）であり、次いで発熱（7/12例、58.3%）、白血球増加症（6/12例、50.0%）、腹部不快感及び頭痛（5/12例、各41.7%）であった。</p> <p>本品との関連ありと判断された有害事象はなかった。</p> <p>投与手技との関連ありと判断された有害事象の発現割合は、全体で83.3%（10/12例）</p>

であった。PT 別で発現割合の高かった事象は結膜充血（8/12 例、66.7%）であり、その他の事象は 1 例のみの発現であった。結膜充血は、縫合反応、又は縫合刺激の所見が含まれ、一部の患者では切開部位の遅吸収性縫合糸の使用が原因であった。結膜充血に伴う異物感の症状は、網膜下手術の標準的な術後療法である局所ステロイドと抗生物質の点眼により管理可能であった。

有害事象の重症度はほとんどが軽度であった。低用量コホートの 1 例に中等度の足骨折が発現したが、本品又は投与手技との関連なしと判断され、後遺症もなく消失した。高度の有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、低用量コホートの 1 例に痔瘻が報告された。本品又は投与手技との関連なしと判断され、後遺症なく消失した。

死亡及び試験中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）及び臨床所見に関して、臨床的に重要な異常変動はいずれの評価時点でも認められなかった。41.7%（5/12 例）の患者に収縮期血圧の上昇又は下降、又は心拍数の上昇がみられたが、これらに関連する明らかな安全性シグナルは認められず、バイタルサインの変化に関連する有害事象も認められなかった。

有害事象の概要（101 試験、SAF）

	低用量 コホート (N=3)	中用量 コホート (N=6)	高用量 コホート (N=3)	合計 (N=12)
有害事象件数	42	80	35	157
1 件以上の有害事象	3 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	12 (100.0%)
本品と関連ありと判断された有害事象	0	0	0	0
投与手技と関連ありと判断された有害事象	3 (100.0%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	10 (83.3%)
重篤な有害事象	1 (33.3%)	0	0	1 (8.3%)
中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

例数 (%)

免疫原性

VII-11. その他 の項参照

ベクター排出

VII-7. 排出 の項参照

有効性

その他の評価項目

・ 視力

Year 1 に、臨床的に意味のある視力改善 [ベースラインから 0.3logMAR 以上の低下 (15 文字以上、すなわち 3 ライン以上の改善)] が認められた患者の割合は 58.3% (7/12 例) であった。これらの 7 例中 5 例では長期的に改善が維持されたが、残りの 2 例では、Year 1 以降にベースラインとの logMAR 値の差が 0.3 をわずかに下回った (低用量コホートの 1 例: Year 4 で 0.24logMAR の差、中用量コホートの 1 例: Year 2 で 0.25logMAR の差)。視力がベースラインから改善した患者の割合は、Year 1 で 75.0% (9/12 例)、Year 2 で 81.8% (9/11 例)、Year 3 で 77.8% (7/9 例) であった。

・ 視野

V4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの変化量は、対側眼に比べ被験眼で改善傾向を示した。しかしながら、検査の困難さ及び来院ごとの結果のばらつきを考慮すると、Goldmann 視野計を用いた動的視野検査は、感度が高く信頼性の高い評価項目ではないと考えられた。

・ FST

FST は試験開始後に測定可能となったため、低用量コホートの 3 例と、中用量コホートの 1 例のデータは収集できなかった。投与前後の評価可能なデータが得られた 8 例を対象に、FST を指標に光感受性を評価したところ、全患者で投与後に光感受性が増加し (より低い dB で反応)、かつ対側眼に比べ被験眼で光感受性が増加した。ベースライン時に臨床的に重要な視神経乳頭ドルーゼンが認められた 1 例を除き、被験眼の光感受性の改善は追跡期間中維持された。対側眼で光感受性が増加した患者はいな

	<p>かった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・瞳孔測定検査 本品の網膜下投与前後で評価可能なデータが得られた 10 例中 9 例で、投与後の瞳孔対光反射（瞳孔収縮）は対側眼に比べ被験眼で増加し、改善傾向がみられた。対側眼で瞳孔収縮が増加した患者はいなかった。 ・MLMT 試験開始後に MLMT の改良と標準化が行われたため、12 例中、初期に同一の医療機関で登録された 4 例は評価不能とした。評価可能な患者 8 例中 4 例（いずれも 11 歳以下の小児）では、被験眼で、20Lux 以下の薄暗い状況下で MLMT を Pass することができた。 ・コントラスト感度 12 例中 6 例ではベースライン以降のいずれかの評価時点でチャート上の文字を識別できず、コントラスト感度を測定できなかった。測定できた 6 例では、評価時点ごとに大きなばらつきがみられ、本品網膜下投与後のコントラスト感度の変化に一貫した傾向は認められなかった。
--	--

注) 本品の承認されている【用法及び用量又は使用方法】は以下のとおりである。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

2) 海外第 I 相臨床試験 (102 試験、海外データ) ²⁾

目的：主要解析 (Year 1)

主要目的

- ・両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に、101 試験で未投与の対側眼に本品を網膜下投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- ・101 試験で未投与の対側眼に本品を網膜下投与した際の有効性を、投与前後の検査値を用いて評価する。

長期フォローアップ (LTFU-01 試験)

主要目的

- ・本品を網膜下投与した患者における、遅発性の有害事象に関するデータを収集する。
- ・有害事象と遺伝子治療との関連性を判定し、本品の網膜下投与による長期的な影響を確認する。

副次目的

- ・本品の網膜下投与後の導入遺伝子 *RPE65* の発現期間を、網膜又は視機能検査により確認する。

試験デザイン	第 I 相、非遮蔽、非対照 [投与後 15 年まで長期フォローアップ (LTFU-01 試験) として継続中]
実施国	米国
対象	<p>主要解析 (Year 1)</p> <p>101 試験に登録された全 12 例のうち、全適格基準に合致した成人又は小児 (11~46 歳) の両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD の患者 11 例 (パート 1 : 3 例、パート 2 : 8 例)。</p> <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <p>102 試験に登録された全 11 例の患者が、長期フォローアップ (LTFU-01 試験) に移行した。承認申請時の最新データカットオフ時点で 11 例全員が長期フォローアップを継続中であり、全 11 例が Year 6 の来院を完了していた。フォローアップ期間の長い患者では、4 例が Year 10 の評価を完了した。</p> <p>101 試験には参加したが、除外基準に抵触し 102 試験には参加せず LTFU-01 試験に</p>

	<p>移行した 1 例は、承認申請時の最新データカットオフ時点で長期フォローアップを継続中であった。当該患者は、Year 5 まで来院した後 Year 6 から Year 12 まで電話によるフォローアップを完了した。</p>
<p>選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 101 試験で本品を片眼に網膜下投与された患者。 ・ 視力が光覚弁以上である。 ・ OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法により、101 試験で本品を未投与の対側眼に以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者： <ul style="list-style-type: none"> ・ 後極部の網膜厚が 100μm 超。 ・ 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する。 ・ 固視点の 50 度以内の視野が残存している。 ・ 本試験及び LTFU-01 試験の治験実施計画書を遵守する意思があり、文書により同意が得られた患者、又は、両親もしくは代諾者の同意と、該当する場合は患者本人から同意が得られた患者。
<p>除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験の要件を満たすことができない又はその意思がない患者。 ・ 6 ヶ月以内に、何らかの被験薬を用いた臨床試験に参加した患者。 ・ 18 ヶ月以内に、RPE65 酵素の生化学的活性と相互作用を示す可能性のあるレチノイド化合物又は前駆体を使用した患者。 ・ 6 ヶ月以内に内眼手術歴のある患者。 ・ 周術期に使用予定の薬剤に対して、過敏症の既往を有する患者。 ・ 計画された外科手術を妨げる、もしくは試験の評価に影響を及ぼすような眼の既往歴（緑内障等）又は全身性疾患の合併を有する患者。 <p>全身性疾患の合併症には、疾患そのもの又は疾患の治療が眼の機能に影響を及ぼす可能性のある疾患を含む。たとえば、治療が中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍（眼窩の放射線療法、中枢神経系又は視神経浸潤を伴う白血病等）が該当する。糖尿病又は鎌状赤血球症を有する患者は、進行性網膜症の症状（黄斑浮腫又は増殖性変化等）がみられる場合は除外した。日和見感染（CMV 性網膜炎等）に罹患しやすいため、先天性又は後天性免疫不全症の患者も除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中の患者、又は本品投与後 4 ヶ月間、有効な避妊法を使用する意思のない患者。 ・ 試験期間中に追跡調査を完了することのできない症状を有する、又は治験担当医師により、本試験への登録が不適当と判断された患者。
<p>試験方法</p>	<p>主要解析（Year 1）</p> <p>102 試験は 101 試験の継続試験であり、パート 1（1 年間）及びパート 2（1 年間）の 2 期で構成された。</p> <p>パート 1 では、ベースライン評価で適格性が確認された患者 3 例を組み入れ、それぞれ 8 週以上の間隔をあけて 101 試験で未投与の対側眼に 1.5×10^{11}vg/ 0.3mL の本品を網膜下投与した（投与日：Day 0）。</p> <p>本品の投与手技に伴う炎症を最小限に抑え、本品のカプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する免疫反応の発現を低下させる目的で、網膜下投与の 3 日前（Day -3）から経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン^注）を投与した。プレドニゾン初回投与の用法・用量は、1mg/kg/日で 10 日間（用量は体重によらず 40mg/日以下）とし、その後 0.5mg/kg/日で 7 日間投与（用量は体重によらず 20mg/日以下）した。プレドニゾンは本品の網膜下投与後 Day 14 に中止した。</p> <p>本品網膜下投与後の評価時点は Day 1、2、3、Week 1~8（1 週間ごと）、Day 90、180、Year 1 であった。いずれの患者も Week 8 の評価を完了するまでの間、週 1 回以上の安全性評価を行った。その結果、パート 1 での本品投与初期の安全性について問題ないと判断された場合に、パート 2 を実施する計画とした。安全性の評価には、WHO の toxicity scale に眼の有害事象に関する評価を追加した毒性基準を用いた。</p> <p>パート 2 では、101 試験を完了しパート 1 に組み入れられなかった患者（最大 9 例）を対象に実施した。パート 1 と同様に、ベースライン評価及び経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン^注）を投与した後、Day 0 に 101 試験で本品未投与の対側眼に本品 1.5×10^{11}vg/0.3mL を網膜下投与した。その後の評価時点は Day 1、2、3、Week 1（Day 3 に眼の炎症が認められた場合）、2、4、Day 90、180、Year 1 であった。</p> <p>注）国内未発売</p>

	<p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <p>102 試験に参加した患者は、同意取得後に長期フォローアップ (LTFU-01 試験) に移行した。長期フォローアップ期間は Year 1 後～Year 15 あり、Year 6 以降は電話によるフォローアップも可とした。なお、LTFU-01 試験への移行の同意取得は Year 1～Year 6 の間で実施することとし、患者によって移行時期は異なった。Year 6 から Year 15 まで、LTFU-01 試験の治験実施計画書に基づき、来院を要する検査の実施は任意であった。</p> <p>長期フォローアップの有効性及び安全性の結果は、承認申請時の最新データカットオフまでの有効性及び安全性のデータを示した。</p>
主要評価項目	<p>主要解析 (Year 1)</p> <p>安全性 [有害事象、バイタルサイン、臨床検査 (血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査)、眼科学的検査 (眼底検査、OCT)、免疫原性、ベクター排出]</p> <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <p>設定していない</p>
副次評価項目	<p>主要解析 (Year 1)</p> <p>設定していない</p> <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <p>設定していない</p>
その他の評価項目	<p>主要解析 (Year 1)</p> <p>102 試験の被験眼を対象に、以下の項目を評価した：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MLMT : MLMT スコアを評価した。 <p>MLMT は、102 試験開始後に実施手順の最適化及び標準化が実施された。よって、パート 1 に登録された 3 例は旧手順、パート 2 に登録された患者は新手順にて測定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FST : 白色光を視標として、dB (相対単位) で評価した。 ・ 視力 : ETDRS 視力チャート上の最大の文字を識別できない患者では「Off-chart」視力を測定し、Holladay スケール及び Lange スケールを用い、logMAR 値を割り当てて評価した。 ・ 視野 (Goldmann 視野計を用いた動的視野検査) : 視標には V4e を用い、患者が認識できた 24 本の経線の合計度数で評価した。 ・ コントラスト感度 ・ 瞳孔測定検査 <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験) では、以下のとおりの有効性と安全性を評価項目とした。</p> <p>有効性</p> <p>102 試験の被験眼を対象に、以下の項目を評価した：</p> <p>MLMT、FST、視力、視野 (Goldmann 視野計を用いた動的視野検査)、コントラスト感度、瞳孔測定検査</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、バイタルサイン、臨床検査 (血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査)、眼科学的検査 (眼底検査、OCT)、免疫原性、併用薬及び変異原性物質への曝露を含む合併症／臨床質問票* (*Year 6 以降 Year 15 まで、合併症／臨床質問票が実施されていない場合は欠測とみなした)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非重篤及び重篤な有害事象の考察：有害事象の記録は、本品の網膜下投与に関連する有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき遅発性の有害事象として 4 つの一般的な疾患カテゴリー (腫瘍学的事象、血液学的事象、神経学的事象、及び自己免疫事象) の新たに発現又は悪化した事象を記録した。 ・ 患者及び患者の女性パートナーの妊娠の有無及び転帰に関する考察

解析方法	<p><解析対象集団> 有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は、本品が網膜下投与された全患者とした。 ただし、長期フォローアップ (LTFU-01 試験) の MLMT の評価は、評価可能集団 (本品が網膜下投与され、ベースライン及び Year 1 で MLMT が評価可能であった患者) のみを対象とした。</p> <p><有効性> 有効性は各パラメータの各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。 なお、視力の評価は当初 Holladay スケールを用いた解析のみを予定していたが、安全性データモニタリング委員会及び欧州医薬品庁からの助言に基づき、追加解析として Lange スケールを用いた感度分析を実施した。</p> <p><安全性> 安全性は、有害事象の標準化に際し MedDRA version 14.0、version 23.0 をカットオフ時期の違いで使用した。また、有害事象の和訳には MedDRA/J を用いた。有害事象は特に記載のない限り、PT を記載した。有害事象は発現患者数とその割合を SOC 別、PT 別、重症度別 (軽度、中等度、高度)、本品との関連別 (Unlikely related、Possibly related、Probably related)、及び投与手技との関連別 (Unlikely related、Possibly related、Probably related) に要約した。関連性が Possibly related 又は Probably related の場合、関連ありと判断された事象と取り扱った。臨床検査及びバイタルサインは、評価時点及び患者ごとに要約するとともに、臨床検査は各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、バイタルサインは各評価時点の実測値の記述統計量を算出した。 主要解析では 102 試験における本品の投与 (Day 0) から Year 1 までの結果を集計した。 長期フォローアップでは、2016 年のデータカットオフまでは、有害事象の発現患者数及び発現割合を要約した。2016 年のデータカットオフ以降は、承認申請時の最新データカットオフ日までに新たに報告された有害事象を提示した。</p>
結果	<p>安全性</p> <p>主要解析 (Year 1) 主要評価項目：安全性 全患者が、治験実施計画書の規定どおり本品 1.5×10¹¹vg/0.3mL を網膜下投与された。主要評価項目：安全性 (有害事象、バイタルサイン、臨床検査 (血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査)、眼科学的検査 (眼底検査、OCT)、免疫原性、ベクター排出)</p> <p>・有害事象 有害事象は全患者に発現した。主な SOC 別有害事象は「胃腸障害」 (9/11 例、81.8%)、「眼障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「腎および尿路障害」 (各 7/11 例、63.6%) であった。よくみられた PT 別有害事象 (発現割合 20%以上) は、発熱、インフルエンザ、血中クレアチニン増加、頭痛、血尿、及び蛋白尿 (各 4/11 例、36.4%)、白内障、角膜縁凹窩、腹部不快感、悪心、嘔吐、及び口腔咽頭痛 (各 3/11 例、27.3%) であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 1 例に発現した頭痛であった。本事象と本品との関連は「Unlikely related」とされ、発現翌日に消失した。 本品と関連ありと判断された有害事象はなかった。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は 63.6% (7/11 例) であった。PT 別で 2 例以上に発現した事象は角膜縁凹窩 (3/11 例、27.3%)、白内障、及び眼圧上昇 (各 2/11 例、18.2%) であった。 重篤な有害事象として 1 例に中等度の眼圧上昇 (Grade 4) が報告された。当該患者は、レーザー虹彩切開術後のモニタリング及び眼圧降下薬の服薬遵守を確認するため入院を要し、重篤な有害事象と判断された。眼圧降下薬ではコントロール不良であり、最終的に緑内障濾過手術により眼圧は正常値に復した。本事象と本品又は投与手技との関連はないと判断された。 本試験において死亡及び試験中止に至った有害事象はなかった。</p>

有害事象の概要 (102 試験、SAF)

	合計 N=11 n (%)
有害事象	11 (100.0)
本品と関連ありと判断された有害事象	0
投与手技と関連ありと判断された有害事象	7 (63.6)
重篤な有害事象	1 (9.1)
中止に至った有害事象	0
死亡	0

- ・バイタルサイン
各評価時点でのバイタルサインに明らかな変化はなかった。
- ・血液学的検査
いずれの血液学的検査項目も、各評価時点でのベースラインからの明らかな変化は認められず、治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常もなかった。
- ・血液生化学的検査
いずれの血液生化学的検査項目も、各評価時点でのベースラインからの明らかな変化は認められず、治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常もなかった。
- ・尿検査
いずれの尿検査項目も、各評価時点でのベースラインからの明らかな変化は認められず、治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常もなかった。
- ・眼底検査
眼底写真の結果、網膜裂孔は全患者のいずれの評価時点でも認められなかった。1例で、Day 11 に眼の炎症が発現した。本事象は本品との関連はないと判断されたが、投与手技との関連は **Probably related** と判断された。
- ・OCT
OCT (Stratus 及び Heidelberg) の結果、中心窩網膜厚や黄斑の体積に明らかな変化はなく、網膜下液及び網膜内液は、全患者のいずれの評価時点でも認められなかった。102 試験では、1例に発現した眼の炎症を除き、網膜裂孔や炎症はみられなかった。また、101 試験の被験眼で、1例に黄斑円孔がみられ、102 試験の期間中も継続中であった。
- ・免疫原性
VII-11. その他 の項参照
- ・ベクター排出
VII-7. 排出 の項参照

長期フォローアップ (LTFU-01 試験) (承認申請時の最新データカットオフ時点)

2016 年のデータカットオフまでの有害事象の発現割合は 100%であった。最もよく見られた SOC 別の有害事象 (発現割合 50%以上) は胃腸障害 (9/11 例、81.8%) であり、次いで感染症および寄生虫症、眼障害、及び神経系障害 (各 8/11 例、72.7%)、一般・全身障害および投与部位の状態、及び腎および尿路障害 (各 6/11 例、54.5%) であった。よく見られた PT 別有害事象 (発現割合 30%以上) は、頭痛 (6/11 例、54.5%)、発熱 (5/11 例、45.5%)、インフルエンザ、血尿、蛋白尿、及び口腔咽頭痛 (各 4/11 例、36.4%) であった。

2016 年のデータカットオフ以降 2018 年のデータカットオフまでに、新たに 3 件 3 例の有害事象が報告された。このうち、下肢骨折及び大腸腺腫は重篤な有害事象として報告された。白内障は投与手技との関連は「Possibly related」と判断されたが、その他の事象は本品又は投与手技との関連なしと判断された。

2018 年のデータカットオフ以降、承認申請時の最新のデータカットオフまでに新たな有害事象の発現はなかった。

Year 1 以降、承認申請時の最新データカットオフまでに新たに報告された副作用は白内障 (1 件) のみであった。白内障は投与手技との関連ありと判断された。

	<p>有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は2例〔下肢骨折、頭痛（Year 1までに報告済み）各1件〕に発現した。いずれの事象も本品との関連は「Unlikely related」と判断され、処置はなく消失した。</p> <p>承認申請時の最新データカットオフまでに死亡、及び中止に至った有害事象の発現はなかった。</p> <p>重篤な有害事象は4例5件〔眼圧上昇（Year 1までに報告済み）、下肢骨折、停留精巣、錯感覚、大腸腺腫〕報告された。いずれの事象も本品との関連は「Unlikely related」、投与手技との関連は「Unlikely related」とされ、処置はなく消失した。</p> <p>合併症／臨床質問票により、注目すべき遅発性の有害事象に該当する神経学的事象が1例のYear 5に報告された。その他の患者で腫瘍学的事象、血液学的事象、神経学的事象、及び自己免疫事象の報告はなかった。</p> <p>承認申請時の最新データカットオフまでに報告されたすべての有害事象（101試験含む）のレビューの結果、合併症／臨床質問票で報告されなかった以下の注目すべき遅発性の有害事象が認められた：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 良性髄膜腫、第7脳神経麻痺（101試験）、口腔乳頭腫（101試験）、大腸腺腫（SAE）、血管腫、錯感覚、化膿性肉芽腫（101試験）、及び失神 <p>これらの事象のいずれも本品又は投与手技との関連はないと判断され、承認申請時の最新データカットオフ時点で継続中であった血管腫、良性髄膜腫、及び錯感覚（各1件）を除き、いずれも後遺症なく消失した。</p>
有効性	<p>主要解析（Year 1） その他の評価項目：有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MLMT 試験開始後に MLMT の検査手順が変更されたため、結果の解釈には注意を要する。ベースライン及びYear 1で MLMT が評価可能であった患者は、11例中8例であった。評価可能な8例には、MLMTを旧手順で評価したパート1の3例中2例と、新手順で評価したパート2の8例中6例が含まれた。 Year 1では、8例全員がベースラインと比べてより低い照度レベルで MLMT を Pass した。MLMT スコアのベースラインからの変化量が最も大きかった患者では照度レベルが6段階改善し、8例中5例は、最も低い照度レベル（Lux Level 1）で MLMT を Pass した。 ・ FST 視標に白色光を用いた際のYear 1のFSTは、ベースラインと比べて11例中8例で減少（光感度が改善）した。8例中7例は、臨床的に意味のある閾値とされる10dBを超えて減少した。最も大きく減少した患者では、45.6dBの減少がみられた。 ・ 視力 Off-chart 視力の測定結果を Holladay スケールで評価した際のYear 1の視力は、ベースラインと比べて11例中7例でわずかに減少（改善）した。最も視力が改善した患者では0.5logMAR減少し、臨床的に意味があるとされる0.3logMAR（ETDRSチャート換算で3行/15文字以上）を上回る改善が認められた。しかし、当該患者に Lange スケールを用いた際の感度分析の結果では臨床的に意味のある変化とみなされず、Year 1でも試験開始時と同様に法的失明の基準を満たす手動弁又は光覚弁の程度であると判断された。 残りの4例中3例ではlogMARスコアが増加（悪化）した。1例は0.05logMARのわずかな増加であったが、2例ではlogMARが0.3以上増加（悪化）し、臨床的に意味のある悪化が認められた。1例の視力悪化は白内障によるものと判断され（同時点の評価で、101試験の被験眼の視力は0.17logMAR改善していた）、他の1例の視力悪化は既往歴である高度の病的近視に伴う網膜色素上皮細胞の色素脱失によるものと考えられた。また、その他の1例ではベースラインとYear 1でlogMARが不変であり、視力に変化は認められなかった。 ・ 視野（Goldmann 視野検査） Year 1の視野は、ベースラインからの変化量が-711から1005の範囲であり、患者ごとにはばらつきがみられた。 ・ コントラスト感度 いずれの患者でもYear 1までの評価時点ごとにはばらつきがみられ、本品網膜下投与後

	<p>のコントラスト感度の変化に一貫した傾向は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・瞳孔測定検査 Year 1 の瞳孔対光反射（瞳孔収縮）は、評価可能なデータが得られた 11 例中 6 例で、ベースラインと比べてより弱い強度の光に対する反応が観察され、改善傾向がみられた。残る 5 例のうち、2 例では同じ強度の光に対する反応がみられ（不変）、3 例ではより強い強度の光が必要であった。 <p>長期フォローアップ（LTFU-01 試験）（承認申請時の最新データカットオフ） 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MLMT 承認申請時の最新データカットオフまでに、Year 1 の MLMT で評価可能であった 8 例全員が Year 7 の MLMT 評価を完了した。 2020 年のデータカットオフ時点では、Year 7 で評価可能であった 7 例中 4 例、Year 8 で評価可能であった 4 例中 1 例が、ベースラインより低い照度レベルで MLMT を Pass した。その後、COVID-19 パンデミックの発生に伴い、患者が治験実施施設に来院することができなかつたため、承認申請時の最新データカットオフ時点までの間に新たに得られた MLMT のデータはなかつた。なお、Year 6 から Year 15 まで、LTFU-01 試験の治験実施計画書に基づく MLMT の評価は任意であった。 ・ FST 承認申請時の最新データカットオフまでに、11 例全員が Year 6 の FST 評価を完了した。 承認申請時の最新データカットオフ時点では、Year 1 で被験眼の FST が減少した 8 例全員で引き続き FST の減少（光感度が改善）がみられた。そのうち、Year 1 で臨床的に意味のある FST の減少（10dB 超の減少）がみられた 7 例中 5 例では、引き続き臨床的に意味のある FST の減少が持続し、2 例では、Year 1 以降もベースラインと比較し FST の減少がみられた。また、Year 1 で FST が減少した 8 例中残りの 1 例では、Year 1 の FST はわずかに -10dB に満たない減少であったが、Year 1 以降もベースラインと比較し FST は減少した。11 例中 3 例の FST は、Year 1 以降、承認申請時の最新データカットオフまで安定した推移を示した。 ・ 視力 Year 1 の評価以降、ほとんどの患者で被験眼の視力の顕著な変化は認められなかつた。主要解析時点でみられた、既往歴である高度の病的近視に伴う網膜色素上皮細胞の色素脱失を原因とした 1 例の視力悪化は、継続して Year 10 まで観察された。 ・ 視野（Goldmann 視野検査） Year 1 の結果と同様、Year 1 以降も 102 試験の被験眼での視野は患者ごとにばらつきがみられ、一貫した傾向は認められなかつた。 ・ コントラスト感度 102 試験の被験眼では、いずれの患者でも Year 1 の結果と同様、試験期間を通じて評価時点ごとにばらつきがみられ、本品網膜下投与後のコントラスト感度の変化に一貫した傾向は認められなかつた。 ・ 瞳孔測定検査 瞳孔測定検査は、2015 年のデータカットオフまでの結果を収集した。ベースラインから Year 1 及び Year 2 までの変化には患者ごとにばらつきがみられ、本品網膜下投与後の変化に一貫した傾向は認められなかつた。
--	--

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相臨床試験（301 試験、海外データ）³⁻⁶⁾

目的：

主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]

主要目的

3 歳以上の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に、本品を両眼に逐次的に網膜下投与した際に、機能的視力 [標準化された MLMT による]

り測定] が改善するかを評価する。

副次目的

本品網膜下投与時の安全性及び忍容性を評価する。

長期フォローアップ (LTFU-01 試験)

主要目的

- ・本品を網膜下投与した患者における遅発性の有害事象に関するデータを収集する。
- ・有害事象と遺伝子治療との関連性を判定し、本品の網膜下投与による長期的な影響を確認する。

副次目的

- ・本品の網膜下投与後の導入遺伝子 *RPE65* の発現期間を、網膜又は視機能検査により確認する。

試験デザイン	主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)] 第Ⅲ相、非遮蔽、ランダム化、無治療比較対照試験 長期フォローアップ (LTFU-01 試験) 投与後 15 年まで長期フォローアップ (LTFU-01 試験) として継続中
実施国	米国
対象	主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)] 両アレレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD と診断され、視覚障害を有する成人及び 3 歳以上の小児患者のうち、十分な生存網膜細胞が確認された*患者 31 例 *以下の基準を設定した上で網膜の構造 (OCT 及び眼底所見) 及び網膜の機能 (視機能) を検査し、十分な生存網膜細胞の有無を評価していた。 以下のいずれかの条件を満たす。 1) OCT で測定された後極部の網膜厚が 100µm 超 2) 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存 3) III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した、固視点の 30 度以内の残存視野を有する 長期フォローアップ (LTFU-01 試験) 本品が投与された Original 介入群*20 例及び対照/介入群**9 例 * : Original 介入群 : 301 試験で介入群にランダム化された患者を、長期フォローアップでは「Original 介入群」と表記した。 ** : 対照/介入群 : 301 試験で対照群にランダム化された患者がクロスオーバーした後は、「対照/介入群」と表記した。
選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ CLIA 認定検査機関により分子遺伝学的診断が実施され、両アレレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による LCA と診断された患者。・ 3 歳以上の患者。・ 最高矯正視力が 20/60 未満 (両眼)、又は III4e イソプター (又は相当するもの) で測定した視野がいずれかの経線において 20 度未満 (両眼) に該当する。・ OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法により、以下のいずれかで定義される十分な生存網膜細胞が確認された患者 :<ul style="list-style-type: none">・ 後極内の網膜厚が OCT で 100µm 超・ 後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する・ III4e イソプター (又は相当するもの) による測定で、固視点の 30 度以内の視野が残存している。・ MLMT を評価可能な患者 (評価可能な定義は以下のとおり) :<ul style="list-style-type: none">・ スクリーニング時に MLMT を実施し、400Lux 以下の照度で、Accuracy score が 1 以下であった患者・ スクリーニング時の 1Lux の MLMT に 1 度も Pass できなかった患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 両眼の網膜下へのベクター投与を含め、本試験の要件を満たすことができない又はその意思がない患者。・ 過去に遺伝子治療ベクターを投与する試験に参加したことがある患者。・ 6 ヶ月以内に、何らかの被験薬を用いた臨床試験に参加した患者。

	<ul style="list-style-type: none"> ・18 ヶ月以内に、RPE65 酵素の生化学的活性と相互作用を示す可能性のあるレチノイド化合物又は前駆体を使用した患者。 ・6 ヶ月以内に内眼手術歴のある患者。 ・周術期に使用予定の薬剤に対して、過敏症の既往を有する患者。 ・計画された外科手術を妨げる、もしくは試験の評価に影響を及ぼすような眼の既往歴又は全身疾患の合併を有する患者。全身疾患の合併症には、疾患そのもの又は疾患の治療が眼の機能に影響を及ぼすものを含む。たとえば、治療が中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍（眼窩の放射線療法、中枢神経系／視神経障害を伴う白血病等）が該当する。糖尿病又は鎌状赤血球症を有する患者は、進行性網膜症の症状（黄斑浮腫又は増殖性変化等）がみられる場合は除外する。日和見感染症（CMV 性網膜炎等）に罹患しやすいため、先天性又は後天性免疫不全症の患者も除外した。 ・妊娠中の患者、又は本品投与後 4 ヶ月間、有効な避妊法を使用する意思のない患者。 ・身体的又は注意力の問題等、視覚障害以外の理由で MLMT（有効性の主要評価項目）を実施できない患者。 ・試験期間中に追跡調査を完了することのできない症状を有する、又は治験担当医師により、本試験への登録が不適当と判断された患者。
試験方法	<p>主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]</p> <p>スクリーニング検査で適格性が確認された患者を対象に、年齢（10 歳以上、10 歳未満）、スクリーニング時に MLMT を Pass した照度レベル（125Lux 以上、125Lux 未満）を層別因子として介入群（n=21）又は対照群（n=10）に 2 : 1 の比でランダム化した。</p> <p>介入群に割り付けられた患者に対し、$1.5 \times 10^{11} \text{vg}/0.3 \text{mL}$ の本品を両眼に逐次的に網膜下投与した（1 眼目投与日：Day 0A、2 眼目投与日：Day 0B）。1 眼目と 2 眼目の投与間隔は、6～18 日に設定した。対照群に割り付けられた患者には、本品を網膜下投与せず、ベースライン後 1 年間（Year 1C まで）有効性及び安全性評価を実施した。観察期間の終了後、対照群の患者は対照／介入群にクロスオーバーされ、適格性を再確認した後に、$1.5 \times 10^{11} \text{vg}/0.3 \text{mL}$ の本品を両眼に逐次的に網膜下投与した（1 眼目投与日：Day 0A、2 眼目投与日：Day 0B）。（V-5. (4)-2)安全性試験の項参照）。</p> <p>介入群（対照群のクロスオーバー後は「Original 介入群」と表示）、対照／介入群の患者ともに、Day 0B に 2 眼目の網膜下投与を完了した後、1 年間の観察期間中に規定の有効性及び安全性評価を実施した。</p> <p>主要解析には、介入群の Year 1B まで、及び対照群の Year 1C までの結果が含まれた。対照／介入群における Year 1B の結果は、長期フォローアップの結果の一部として示した。</p> <p>本品の投与手技に伴う炎症を最小限に抑え、本品のカプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する免疫反応の発現を低下させる目的で、1 眼目の網膜下投与 3 日前（Day -3A）から経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾン[®]）を投与した。プレドニゾン初回投与の用法及び用量は $1 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で 7 日間（最大 $40 \text{mg}/\text{日}$）とした。その後、2 眼目の網膜下投与が 1 眼目から 12 日以内に実施される場合には、プレドニゾンを減量し $0.5 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で最大 5 日間投与（最大 $20 \text{mg}/\text{日}$）した後に 1 眼目と同様のスケジュールでプレドニゾンを投与した。また、2 眼目の網膜下投与が 1 眼目から 12 日を超えて実施される場合には、プレドニゾンを減量し $0.5 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で 5 日間投与（最大 $20 \text{mg}/\text{日}$）した後に、2 眼目の網膜下投与の 3 日前（Day -3B）まで $0.5 \text{mg}/\text{kg}/\text{隔日}$ で投与（最大 $20 \text{mg}/\text{隔日}$）し、Day -3B から 1 眼目と同様のスケジュールでプレドニゾンを投与した。</p> <p>倫理的な観点から対照群で偽手術又は偽網膜下投与は実施しなかった。本試験は非遮蔽のため、主要評価項目である MLMT の判定は事前にトレーニングを受けた独立した担当者が実施した。MLMT の評価担当者は、患者情報、来院スケジュール、治療群、他の眼科又は視機能検査結果に関する情報は一切知らされず、コード化された MLMT の録画映像に基づき評価した。</p> <p>長期フォローアップ（LTFU-01 試験）</p> <p>長期フォローアップ期間は Year 1B 後～2 眼目の網膜下投与 15 年後（Year 15B）とし、2 眼目の網膜下投与 6 年後（Year 6B）以降は電話によるフォローアップも可とした。なお、LTFU-01 試験への移行の同意取得は Year 1B～Year 6B の間で実施することとし、患者によって移行時期は異なった。</p> <p>長期フォローアップ期間の有効性及び安全性の結果は、本品が投与された Original 介入群及び対照／介入群のすべての患者における Year 1B までの結果を 2016 年のデータカットオフに基づき示すとともに、承認申請時の最新データカットオフまでの有</p>

	<p>効性及び安全性の結果を示した。Year 6 から Year 15 まで、LTFU-01 試験の治験実施計画書に基づき、来院を要する検査の実施は任意であった。</p> <p>注) 国内未発売</p>
主要評価項目	<p>主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]</p> <ul style="list-style-type: none"> Year 1B/C の両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量
副次評価項目	<p>主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]</p> <ul style="list-style-type: none"> Year 1B/C の FST (両眼平均、視標：白色光) のベースラインからの平均変化量 Year 1B/C の単眼 MLMT スコア (第 1 眼) のベースラインからの平均変化量 Year 1B/C の視力 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量：Off-chart 視力に対し、Holladay スケールを用いて評価
その他の評価項目	<p>主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]</p> <ul style="list-style-type: none"> 単眼 MLMT スコア (第 2 眼) のベースラインからの平均変化量 FST のベースラインからの平均変化量 視力のベースラインからの平均変化量 視野 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 VFQ* のベースラインからの平均変化量 Year 1B/C のコントラスト感度 (字を読むことができない小児の患者では評価せず) Year 1B/C の瞳孔測定検査 <p>*VFQ は、視覚に依存する日常生活動作を評価する患者報告アウトカムであり、著しく視機能が悪い患者も評価できるように開発した。25 の質問で構成され、患者は直前の 1 ヶ月に感じたさまざまな日常生活動作の困難度を 0 (視覚障害が最も大きい) から 10 までのスコアで回答した。また、患者が 18 歳未満の場合には、親にも回答を依頼した。スコアの増加は、日常生活動作の困難度の低下及び機能的視力の改善を示す。</p> <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 両眼 MLMT スコア、FST (両眼平均、視標：白色光)、視力 (両眼平均)、視野 (両眼平均)、VFQ、コントラスト感度 <p>長期フォローアップでは、「投与前ベースライン (injection baseline)」を定義した。「投与前ベースライン」の値は、Original 介入群では 301 試験の介入群のベースラインと同一とし、対照/介入群では本品の投与前来院 (Day 0A) の値を用いた。対照/介入群で投与前来院 (Day 0A) の許容期間内に複数の検査値がある場合は、許容期間内の最後の検査値を投与前ベースラインとみなした。Day 0A に評価されない項目は、301 試験の Year 1C のデータを投与前ベースラインとした。</p>
安全性評価項目	<p>主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]</p> <p>有害事象、バイタルサインを含む身体所見、臨床検査 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、眼科学的検査 [眼底検査、OCT、細隙灯検査、生体顕微鏡検査、倒像眼底検査、眼圧検査]、免疫原性、バクター排出</p> <p>長期フォローアップ (LTFU-01 試験)</p> <p>Year 1B 後～Year 15B まで以下のデータを収集した。なお、長期フォローアップ (LTFU-01 試験) への移行時期は患者によって異なった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象、バイタルサインを含む身体所見、臨床検査 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、眼科学的検査 [眼底検査、OCT、及び投与手技に起因する後発事象 (白内障等) の評価を含む]、免疫原性、バクター排出、併用薬及び変異原性物質への曝露を含む、合併症/臨床質問票* (*Year 6 以降 Year 15 まで、合併症/臨床質問票が実施されていない場合は欠測とみなした) 非重篤及び重篤な有害事象の考察：有害事象の記録は、本品の網膜下投与に関連する有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき遅発性の有害事象として 4 つの一般的な疾患カテゴリー (腫瘍学的事象、血液学的事象、神経学的事象、及び自己免疫事象) の新たな発現又は悪化した事象を記録した。 患者及び患者の女性パートナーの妊娠の有無及び転帰に関する考察。

解析方法	<p>主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]</p> <p>統計手法</p> <p><解析対象集団></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ITT : ランダム化されたすべての患者 ・ Modified ITT (mITT) : ランダム化された患者のうち、患者、両親、治験担当医師、モニターのいずれかが割付け群を知る前に脱落又は中止した患者を除く、すべての患者 ・ Per-Protocol population (PP) : mITT のうち、すべての適格基準を満たした患者。また介入群では両眼に網膜下投与をしなかった患者を除外した。 ・ Safety population (SAF) : 介入群は本品を 1 回以上網膜下投与されたすべての患者。対照群は、患者、両親、治験担当医師、モニターのいずれかが割付け群を知る前に脱落又は中止した患者を除くすべての患者 <p><有効性></p> <p>主要な有効性解析対象集団は ITT とした。</p> <p>主要評価項目</p> <p>介入群の Year 1B、対照群の Year1C における両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量について、ITT を対象に、Wilcoxon 順位和検定に基づくノンパラメトリック Permutation test により解析し、介入群と対照群を比較した。患者に対する治療の割付けをランダムに 1 万回反復し、観測値から算出した Wilcoxon 順位和検定の検定統計量に基づき、正確な p 値を算出した。p 値は、1 万回の並び替えで得られた値のうち観測値から得られた検定統計量よりも大きい値の割合である。第 1 種の過誤率は 0.05 (両側) とした。</p> <p>主要解析結果の頑健性を確認するため、mITT 及び PP を対象に感度分析を実施した。また、主要評価項目に対する補助的解析として、ITT を対象に、右眼、左眼、及び両眼の MLMT スコアを合計した MLMT 合計スコアのベースラインからの平均変化量を算出した。</p> <p>副次評価項目</p> <p>試験全体の第 1 種の過誤率を制御するため、主要評価項目に統計学的有意性が認められた場合にのみ、3 つの副次評価項目を階層的に検証した。副次評価項目の検証では、上位の評価項目に統計学的有意性が認められた場合に次の評価項目を検証することとし、第 1 種の過誤率は 0.05 (両側) とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Year1B/C の FST (両眼平均、視標 : 白色光) のベースラインからの平均変化量 2) Year1B/C の単眼 MLMT スコア (第 1 眼) のベースラインからの平均変化量 3) Year 1B/C の視力 (両眼平均、Holladay スケール) のベースラインからの平均変化量 <p>FST は、評価時点に測定した結果のうち、最も高い Reliability Score (範囲 : 1~4) を示した値を用いて両眼の平均値を算出し、解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FST 及び視力 (Off-chart 視力の測定結果を Holladay スケールで評価) のベースラインからの平均変化量 (両眼平均) : ITT を対象に、群、評価時点、及び群と評価時点の交互作用を固定効果とした repeated measures model を用いて解析し、各群のベースラインから Year 1B/C の平均変化量の推定値及び群間差の 95%信頼区間 (CI) を算出した。 ・ 単眼 MLMT スコア (第 1 眼) のベースラインからの平均変化量 : ITT を対象に、主要評価項目と同様の解析手法を用いた。 <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Year 1B/C の単眼 MLMT スコア (第 2 眼) のベースラインからの平均変化量 Year 1B/C では、主要評価項目と同じ手法で算出した。 ・ Year 1B/C の視野 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 Wilcoxon 順位和検定を用いて各群のベースラインから Year 1B/C の平均変化量を比較した。 ・ Year 1B/C の VFQ のベースラインからの平均変化量 Wilcoxon 順位和検定を用いて各群のベースラインから Year 1B/C の平均変化量を比較した。 ・ Year 1B/C のコントラスト感度のベースラインからの平均変化量 各群の実測値及びベースラインからの変化量の推移を箱ひげ図で示し、評価した。 ・ Year 1B/C の瞳孔測定曲線下面積のベースラインからの平均変化量 照度レベル (暗所視 : 0.04Lux、薄明視 : 0.4Lux、10Lux) ごとに、光刺激直前の
------	---

瞳孔径に対する光刺激直後の縮瞳の合計量を瞳孔測定曲線下面積とし、幾何平均値を算出した。なお、左右の眼の結果が得られている患者を対象に、左右の眼の結果の幾何平均値を両眼の結果として算出した。

長期フォローアップ (LTFU-01 試験)

長期フォローアップの主要な有効性解析対象集団は mITT とした。

- ・両眼 MLMT スコア、FST (両眼平均、視標：白色光)、視力 (両眼平均) : 評価時点ごとに平均値及び投与前ベースラインからの平均変化量を算出し、Original 介入群、対照/介入群、全体のそれぞれについて結果を提示した。
- ・視野 (両眼平均)、VFQ : 評価時点ごとに平均値及び投与前ベースラインからの平均変化量を算出した。
- ・コントラスト感度 : 各群の実測値及び投与前ベースラインからの変化量の推移を箱ひげ図で示し、評価した。

<安全性>

主要解析及び長期フォローアップのいずれも、SAF を安全性の解析対象とした。

有害事象の標準化に際し MedDRA を使用し、主要解析及び 2016 年時のデータカットオフでは version 14.0、承認申請時の最新データカットオフでは version 23.0 を用いた。また、有害事象の和訳には MedDRA/J を用いた。有害事象は特に記載のない限り、PT を記載した。有害事象は発現患者数とその割合を群別、SOC 別、PT 別、及び重症度別 (軽度、中等度、高度、生命を脅かす、死亡に至る) に要約した。また介入群のみを対象に、及び本品との関連別 (Unlikely related、Possibly related、Probably related)、及び投与手技との関連別 (Unlikely related、Possibly related、Probably related) に要約した。副作用は、「Possibly related、Probably related」と判定された事象とした。臨床検査、バイタルサイン、眼科検査及び心電図は、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また、臨床的に重要な異常値の基準に該当した患者数とその割合を集計した。

主要解析では本品の初回投与 (Day 0A) から Year 1B まで、長期フォローアップでは、介入群及び対照/介入群ともに本品の初回投与から承認申請時の最新データカットオフまでに発現した有害事象を集計した。

結果

有効性

主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]

主要評価項目

ITT での Year 1B/C の両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は介入群で 1.8 (1.1)、対照群で 0.2 (1.0) であった。平均変化量の群間差 (介入群-対照群) は 1.6 (95%CI : 0.72, 2.41) であり、群間で有意な差がみられた (p=0.001、Wilcoxon 順位和検定統計量に基づく permutation test)。

ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後 (Year 1B/C) まで*1 の両眼 MLMT スコアの平均変化量

	介入群 (21例)	対照群 (10例)
ベースライン	3.1±1.7*2 (-1, 5) *3	2.9±1.6*2 (-1, 5) *3
投与1年後の変化量	1.8±1.1*2 (0, 4) *3	0.2±1.0*2 (-1, 2) *3
群間差 [95%CI] 両側p値*4	1.6 [0.72, 2.41] 0.001	-

欠測例については投与 1 年後のベースラインからの変化量として 0 が補完された。

*1 : 対照群はベースラインから 1 年後まで

*2 : 平均値±標準偏差

*3 : 範囲 (最小, 最大)

*4 : 有意水準両側 5%、Wilcoxon 順位和検定統計量に基づく Permutation test

感度分析の結果、mITT での Year 1B/C の両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は介入群で 1.9 (1.0)、対照群では 0.2 (1.1) であった。群間差 (介入群-対照群) は 1.6 (95%CI : 0.76, 2.50) であり、主要評価項目の主解析結果の頑健性が確認された。また、PP でも ITT 及び mITT と同様の結果が得られた [PP : 1.7 (95%CI : 0.79, 2.56)]。

ITTのうち、介入群の62% (13/21例)は、Year 1Bに最大の両眼MLMTスコアの改善 (1 LuxでMLMTをPass、MLMTスコア=6)を達成した。対照群では1LuxでMLMTをPassした症例はいなかった。本品の網膜下投与によって、より低い照度での機能的視力が改善したことが示された。

補助的解析である、ITTでのYear 1B/CのMLMT合計スコア (右眼+左眼+両眼)のベースラインからの平均変化量 (SD)は介入群で5.8 (3.0)、対照群では0.5 (2.0)であった。群間差 (介入群-対照群)は5.3 (95%CI : 3.11, 7.42)であり、主要評価項目の主解析結果の頑健性が確認された。

副次評価項目

- Year 1B/CのFST (両眼平均、視標：白色光)のベースラインからの平均変化量
ITTでのYear 1B/CのFST [両眼平均、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$]のベースラインからの平均変化量 (SE)は、介入群 (n=19)で-2.08 (0.29)、対照群 (n=9)で0.04 (0.44)であった。平均変化量の群間差 (介入群-対照群)は、-2.11 (95%CI : -3.19, -1.04)であり、群間で有意な差がみられた ($p < 0.001$, repeated measures model)。なお、介入群では1例でベースラインからDay 90BまでFSTデータが欠測していた。
- Year 1B/Cの単眼MLMTスコア (第1眼)のベースラインからの平均変化量
ITTでのYear 1B/Cの単眼MLMTスコア (第1眼)のベースラインからの平均変化量 (SD)は、介入群で1.9 (1.2)、対照群で0.2 (0.6)であった。平均変化量の群間差 (介入群-対照群)は1.7 (95%CI : 0.89, 2.52)であり、群間で有意な差がみられた ($p = 0.001$, Wilcoxon 順位和検定統計量に基づく permutation test)。
- Year 1B/Cの視力のベースラインからの平均変化量
Off-chart 視力の測定結果をHolladayスケールで評価した場合の、ITTでのYear 1B/Cの視力 (両眼平均、単位： $\log\text{MAR}$)のベースラインからの平均変化量 (SE)は、介入群で-0.16 (0.07)、対照群で0.01 (0.10)であった。対照群では視力検査表で平均0.5文字悪化したのに対し、介入群では平均8文字改善を示した。しかしながらYear 1B/Cの平均変化量の群間差は-0.16 (95%CI : -0.41, 0.08)であり、群間で有意な差はみられなかった ($p = 0.17$, repeated measures model)。
一方、Off-chart 視力の測定結果をLangeスケールで評価した場合の、ITTでのYear 1B/Cの視力 (両眼平均、単位： $\log\text{MAR}$)のベースラインからの平均変化量 (SE)は、介入群で-0.18 (0.04) (9文字の改善)、対照群で-0.02 (0.06) (1文字の改善)であった。平均変化量の群間差は-0.16 (95%CI : -0.31, -0.01) (8文字の改善)であった (nominal $p = 0.035$, repeated measures model)。

その他の評価項目

- 単眼MLMTスコア (第2眼)のベースラインからの平均変化量
Year 1B/Cでの単眼MLMTスコア (第2眼)のベースラインからの平均変化量 (SD)は、介入群で2.1 (1.2)、対照群で0.1 (0.7)であった。平均変化量の群間差 (介入群-対照群)は2.0 (95%CI : 1.14, 2.85)であり、対照群に比べて介入群で増加 (改善)が認められた (nominal $p < 0.001$, permutation test)
- 視野 (両眼平均)のベースラインからの平均変化量
- Goldmann 視野計で測定した動的視野
III4eを視標としたYear 1B/Cでの24経線の合計度数 (両眼平均)のベースラインからの平均変化量 (SD)は、介入群 (n=19)で302.1 (289.6)、対照群 (n=9)で-76.7 (258.7)、群間差 (介入群-対照群)は378.7 (95%CI : 145.5, 612.0)であった (nominal $p = 0.006$, Wilcoxon 順位和検定)。介入群では、ベースラインからの改善が認められた。
V4eを視標としたYear 1B/Cでの24経線の合計度数 (両眼平均)のベースラインからの平均変化量 (SD)は、介入群 (n=10)で78.8 (156.9)、対照群 (n=5)で-7.2 (341.4)、群間差 (介入群-対照群)は86.0 (95%CI : -186.1, 358.1)であった (nominal $p = 0.67$, Wilcoxon 順位和検定)。介入群では、ベースラインからの改善が認められた。
- Humphrey 自動視野計で測定した静的視野
Year 1B/Cでの中心窩感度 (両眼平均)のベースラインからの平均変化量 (SD)は、介入群 (n=19)で2.4 (9.7) dB、対照群 (n=9)で2.3 (5.3) dB、群間差 (介入群-対照群)は0.04 (-7.1, 7.2) dBであった (nominal $p = 0.18$, Wilcoxon 順位和検定)。両群ともにベースラインからの改善が認められた。

Year 1B/C での黄斑閾値（両眼平均）のベースラインからの平均変化量（SD）は、介入群（n=19）で 7.7（6.2）dB、対照群（n=9）で -0.2（1.7）dB、群間差（介入群-対照群）は 7.9（3.5、12.2）dB であった（nominal p<0.001、Wilcoxon 順位和検定）。介入群では、ベースラインからの改善が認められた。

・VFQ のベースラインからの平均変化量

・患者の結果

Year 1B/C の VFQ（平均スコア）のベースラインからの平均変化量（SD）、介入群（n=20）で 2.6（1.8）、対照群（n=9）で 0.1（1.4）であった。平均変化量の群間差（介入群-対照群）は 2.4（95%CI：1.0、3.8）であった（nominal p=0.001、Wilcoxon 順位和検定）。介入群では、ベースラインからの改善が認められた。

・親の結果：

Year 1B/C の VFQ（平均スコア）のベースラインからの平均変化量（SD）は、介入群（n=15）で 3.9（1.9）、対照群（n=5）で -0.2（1.3）であった。平均変化量の群間差（介入群-対照群）は 4.0（95%CI：2.1、6.0）であった nominal p=0.002、Wilcoxon 順位和検定）。

介入群では、ベースラインからの改善が認められた。

・Year 1B/C のコントラスト感度

Year 1B/C のコントラスト感度のベースラインからの平均変化量は、対照群と比べて介入群で高値（良好）であった。

・Year 1B/C の瞳孔測定検査

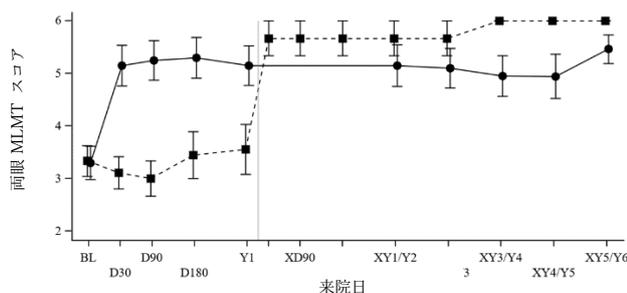
Year 1B/C の瞳孔測定曲線下面積（両眼平均）の幾何平均値（SE）のベースラインからの平均変化量は、薄明視（0.4Lux）の照度レベルでの光刺激では、介入群（n=18）で 7.43（2.30）、対照群（n=8）で -3.94（3.45）であった。平均変化量の群間差（介入群-対照群）は 11.37（95%CI：3.13、19.61）で、対照群と比べて介入群で高かった（nominal p=0.007、repeated measures model）。薄明視（10Lux）及び暗所視（0.04Lux）の照度レベルでの光刺激では、群間で大きな違いは認められなかった。薄明視（10Lux）の照度レベルでは、介入群（n=17）で 1.43（2.68）、対照群（n=8）で 0.22（3.90）、群間差（介入群-対照群）1.21（95%CI：-8.20、10.62）、（nominal p=0.80、repeated measures model）、暗所視（0.04Lux）の照度レベルでは、介入群（n=17）で 4.39（2.12）、対照群（n=6）で 2.58（3.57）、群間差（介入群-対照群）1.81（95%CI：-6.45、10.07）、（nominal p=0.66、repeated measures model）であった。

長期フォローアップ（LTFU-01 試験）（承認申請時の最新データカットオフ）

・両眼 MLMT スコア

mITT での Year 1B の両眼 MLMT スコアの投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は、Original 介入群（n=20）で 1.9（1.0）、対照/介入群（n=9）で 2.1（1.6）、全体集団（n=29）で 1.9（1.2）であった。Original 介入群及び対照/介入群のいずれも、本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B（Day 30/クロスオーバー後 Day 30）に両眼 MLMT スコアが増加（改善）し、これらの改善は Original 介入群では Year 6B（Year 6）まで、対照/介入群では Year 5B（クロスオーバー後 Year 5）まで持続した。

両眼 MLMT スコアの推移（平均値±標準誤差）



●介入群、■対照/介入群

BL = ベースライン、D = 日、X = クロスオーバー、Y = 年
いずれかの投与群で 80%以上の患者が評価された時点を示す。

・ FST (両眼平均、視標：白色光)

mITT での Year 1B の FST [両眼平均、単位： $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] の投与前ベースラインからの平均変化量 (SD) は、Original 介入群 (n=19) で-2.10 (1.58)、対照/介入群 (n=9) で-2.86 (1.49)、全体 (n=28) で-2.34 (1.57) であった。

Original 介入群及び対照/介入群のいずれも、本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B (Day 30/クロスオーバー後 Day 30) に FST の減少 (改善) が認められ、これらの改善は Original 介入群では Year 6B (Year 6)、対照/介入群では Year 5B (クロスオーバー後 Year 5) まで持続した。

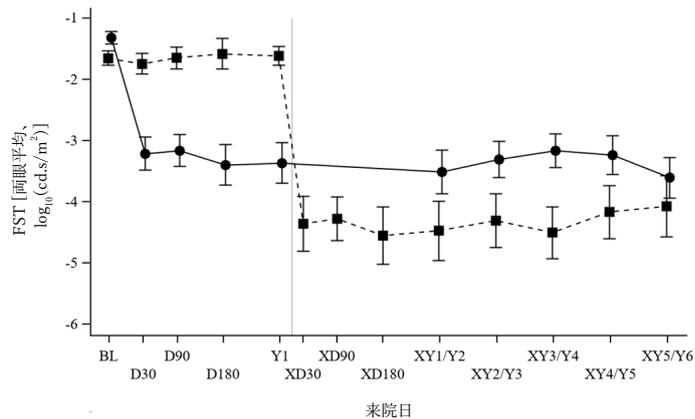
ベースラインから本品の 2 眼目投与 1 年後*1 (Year1B/C) までの FST の平均変化量

	介入群 (21 例)	対照群 (10 例)
ベースライン*2	-1.30±0.43 (20 例)	-1.65±0.35 (9 例)
投与 1 年後*2	-3.37±1.48 (20 例)	-1.61±0.45 (9 例)
変化量*2	-2.10±1.58 (19 例)	0.04±0.28 (9 例)
変化量の中央値 (範囲)	-1.71 (-5.61, 0.30)	-0.03 (-0.22, 0.69)

*1：対照群はベースラインから 1 年後まで

*2：平均値±標準偏差

両眼 MLMT スコアの推移 (平均値±標準誤差)



●介入群、■対照/介入群

BL=ベースライン、D=日、X=クロスオーバー、Y=年

いずれかの投与群で 80%以上の患者が評価された時点を示す。

・ 視力 (両眼平均)

Off-chart 視力の測定結果を Holladay スケールで評価した場合の、mITT での Year 1B の視力 (両眼平均、単位：logMAR) の投与前ベースラインから平均変化量 (SD) は、Original 介入群で-0.16 (0.34) (ETDRS チャートで 8 文字改善)、対照/介入群では-0.09 (0.22) (ETDRS チャートで 4.5 文字改善)、全体では、-0.14 (0.30) (ETDRS チャートで 7 文字改善) であった。Original 介入群では、本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B (Day 30) に logMAR が減少し、その減少は概ね Year 6B (Year 6) まで持続した。

対照/介入群では、Original 介入群と比べて本品網膜下投与後の logMAR の変化は小さかったものの、ベースラインと比べて、Year 5B (クロスオーバー後 Year 5) まで継続的に logMAR の減少が認められた。

Off-chart 視力の測定結果を Lange スケールで評価した場合の、mITT での Year 1B の視力 (両眼平均、単位：logMAR) の投与前ベースラインから平均変化量 (SD) は、Original 介入群で-0.18 (0.20) (ETDRS チャートで 9 文字改善)、対照/介入群では-0.09 (0.22) (ETDRS チャートで 4.5 文字改善)、全体で-0.15 (0.21) (ETDRS チャートで 7.5 文字改善) であった。

- ・視野（両眼平均）

Goldmann 視野計で測定した動的視野
 全体集団での、III4e を視標とした 24 経線の合計度数（両眼平均）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は、Year 1B（n=28）で 267.4（276.2）であった。承認申請時の最新データカットオフ時点では、Year 6B（n=13）で 229.5（227.1）であり、試験期間を通じて効果の持続が認められた。群別には、III4e を視標とした 24 経線の合計度数（両眼平均）は、両群ともに本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B（Day 30/クロスオーバー後 Day 30）に増加（改善）し、試験期間を通じて維持された。承認申請時の最新データカットオフ時点では、投与前ベースラインと比べて Original 介入群は Year 6B（Year 6）まで、対照/介入群は Year 5B（クロスオーバー後 Year 5）まで効果の持続が認められた。

Humphrey 自動視野計で測定した静的視野
 全体集団での、中心窩感度（両眼平均）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は、Year 1B（n=28）で 2.64（10.09）dB であった。承認申請時の最新データカットオフ時点では、Year 6B（n=13）で 3.61（5.05）dB であり、試験期間を通じて概ね効果が持続したが、投与前ベースラインと比べて顕著な変化は認められなかった。
 群別には、中心窩感度（両眼平均）は、両群ともに本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B（Day 30/クロスオーバー後 Day 30）に増加（改善）し、承認申請時の最新データカットオフ時点では、投与前ベースラインと比べて Original 介入群は Year 6B（Year 6）まで、対照/介入群は Year 5B（クロスオーバー後 Year 5）まで、試験期間を通じて概ね効果が持続したが、投与前ベースラインと比べて顕著な変化は認められなかった。
 全体集団での、黄斑閾値（両眼平均）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は、Year 1B（n=28）で 6.88（7.51）dB であった。承認申請時の最新データカットオフ時点では、Year 6B（n=13）で 7.54（5.60）dB であり、試験期間を通じて効果の持続が認められた。群別には、黄斑閾値（両眼平均）は、両群ともに本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B（Day 30/クロスオーバー後 Day 30）に大きく増加（改善）し、試験期間を通じて維持された。承認申請時の最新データカットオフ時点では、投与前ベースラインと比べて Original 介入群は Year 6B（Year 6）まで、対照/介入群は Year 5B（クロスオーバー後 Year 5）まで効果の持続が認められた。
- ・VFQ

全体集団での VFQ（平均スコア）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）は、Year 1B の患者（n=29）で 2.2（1.8）、親（n=20）で 3.6（1.8）であった。承認申請時の最新データカットオフ時点では、Year 7B の患者（n=25）で 1.6（2.0）、親（n=12）で 2.5（2.1）であり、試験期間を通じて概ね日常生活動作の困難感の低下及び機能的視力の改善が認められた。群別には、VFQ（平均スコア）は、患者及び親の結果ともに、両群で本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B（Day 30/クロスオーバー後 Day 30）で増加（改善）し、試験期間を通じて概ね維持された。承認申請時の最新データカットオフ時点では、患者及び親ともに、投与前ベースラインと比べて Original 介入群は Year 6B（Year 6）まで、対照/介入群は Year 5B（クロスオーバー後 Year 5）まで効果の持続が認められた。
- ・コントラスト感度

mITT での Year 1B のコントラスト感度は、対照/介入群と比べて Original 介入群でわずかに高値であった。両群ともに本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B（Day 30/クロスオーバー後 Day 30）に増加し、承認申請時の最新データカットオフ時点では、両群ともに投与前ベースラインと比べて Year 5B（クロスオーバー後 Year 5）まで効果の持続が認められた。

安全性

主要解析 [Year 1B (介入群) / C (対照群)]

・有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況 (301 試験、SAF)

	介入群 N=20 n/N (%)	対照群 N=9 n/N (%)	合計 N=29 n/N (%)
有害事象 ^{a)}	20/20 (100)	9/9 (100)	29 (100)
本品との関連ありと判断された有害事象 ^{b)}	0/20	N/A	0/20
投与手技との関連ありと判断された有害事象 ^{b)}	13/20 (65)	N/A	13/20 (65)
重篤な有害事象 ^{a)}	2/20 (10)	0/9	2/29 (7)
中止に至った有害事象 ^{a)}	0/20	0/9	0/29
死亡 ^{a)}	0/20	0/9	0/29

a)SAFを分母とした。

b)介入群の SAF を分母とした。

有害事象は全患者に発現した。いずれかの群で比較的良好にみられた SOC 別有害事象 (発現割合 50%以上) は「感染症および寄生虫症」 (介入群 11/20 例、55%。対照群 4/9 例、44%、以下同順)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (10/20 例、50%。5/9 例、56%)、「胃腸障害」 (12/20 例、60%。3/9 例、33%) 及び「神経系障害」 (10/20 例、50%。3/9 例、33%)、「眼障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」 (いずれも 10/20 例、50%。1/9 例、11%) であった。また、いずれかの群で比較的良好にみられた PT 別有害事象 (発現割合 30%以上) は、白血球増加症 (9/20 例、45%。0/9 例、0%)、口腔咽頭痛 (6/20 例、30%。4/9 例、44%)、嘔吐 (8/20 例、40%。2/9 例、22%)、発熱 (7/20 例、35%。1/9 例、11%)、鼻咽頭炎 (7/20 例、35%。2/9 例、22%)、頭痛 (7/20 例、35%。2/9 例、22%)、上気道感染 (2/20 例、10%。3/9 例、33%)、悪心 (6/20 例、30%。1/9 例、11%) 及び咳嗽 (6/20 例、30%。1/9 例、11%) であった。また、対照群に比べ介入群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、白血球増加症 (9/20 例、45%。0/9 例、0%)、発熱 (7/20 例、35%。1/9 例、11%)、眼圧上昇 (4/20 例、20%。0/9 例、0%)、悪心、咳嗽 (それぞれ 6/20 例、30%。1/9 例、11%)、嘔吐 (8/20 例、40%。2/9 例、22%)、白内障 (3/20 例、15%。0/9 例、0%)、鼻咽頭炎、頭痛 (それぞれ 7/20 例、35%。2/9 例、22%)、眼の炎症、網膜裂孔、上腹部痛、医薬品副作用、動物咬傷、鼻閉、鼻出血 (それぞれ 2/20 例、10%、0/9 例、0%) であった。本品との関連ありと判断された有害事象はなかった。介入群で投与手技との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 65% (13/20 例) であった。発現割合の高かった投与手技との関連ありと判断された PT 別の有害事象は、眼圧上昇及び白内障 (各 3/20 例、15%) が最も高く、次いで眼の炎症、及び網膜裂孔 (各 2/20 例、10%) であった。その他の事象は 1/20 例、5%での発現であった。重篤な有害事象は介入群の 2/20 例、3 件に報告された (痙攣 1 件、医薬品副作用 2 件)。対照群での報告はなかった。いずれの事象も本品又は投与手技との関連はないと判断され、痙攣は後遺症 (慢性化/安定) を伴う消失、医薬品副作用 (2 件) はいずれも後遺症の発現もなく消失した。死亡の報告はなかった。中止に至った有害事象の発現はなかった。

- ・ベクター排出
VII-7.排出 の項参照
- ・免疫原性
VII-11. その他 の項参照

長期フォローアップ (LTFU-01 試験) (承認申請時の最新データカットオフ)

有害事象

本品の初回投与から Year 1B、本品の初回投与から最新データカットオフ、並びに Year 1B から最新データカットオフまでに発現した有害事象、死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況（301 試験、SAF）

項目、n (%)	Original 介入群 (n=20)	対照/介入群 (n=9)	合計 (n=29)
有害事象			
初回投与から Year 1B	20 (100%)	9 (100%)	29 (100%)
Year 1B からデータカットオフ ^{a)}	10 (50%)	3 (33%)	13 (45%)
初回投与からデータカットオフ ^{a)}	20 (100%)	9 (100%)	29 (100%)
眼の有害事象			
初回投与から Year 1B	12 (60%)	7 (78%)	19 (66%)
Year 1B からデータカットオフ ^{a)}	6 (30%)	3 (33%)	9 (31%)
初回投与からデータカットオフ ^{a)}	12 (60%)	7 (78%)	19 (66%)
本品と関連ありと判断された有害事象^{b)}			
初回投与から Year 1B	0	3 (33%)	3 (33%)
Year 1B からデータカットオフ ^{a)}	0	0	0
初回投与からデータカットオフ ^{a)}	0	3 (33%)	3 (10%)
投与手技と関連ありと判断された有害事象^{b)}			
初回投与から Year 1B	13 (65%)	6 (67%)	19 (66%)
Year 1B からデータカットオフ ^{a)}	5 (25%)	2 (22%)	7 (24%)
初回投与からデータカットオフ ^{a)}	13 (65%)	6 (67%)	19 (66%)
重篤な有害事象			
初回投与から Year 1B	2 (10%)	1 (11%)	3 (10%)
Year 1B からデータカットオフ ^{a)}	5 (25%)	1 (11%)	6 (21%)
初回投与からデータカットオフ ^{a)}	6 (30%)	2 (22%)	8 (28%)
中止に至った有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0

a) 承認申請時の最新データカットオフ

b) 「関連がありうる」、「おそらく関連あり」、「明確に関連あり」と判断された有害事象を「関連ありと判断された有害事象」とした。

初回投与以降 Year 1B までに報告された、よくみられた SOC 別の有害事象（全体で発現割合 50%以上）は、「胃腸障害」（59%、17/29 例）、「眼障害」及び「神経系障害」（各 55%、16/29 例）であった。よくみられた PT 別の有害事象（全体で発現割合 30%以上）は頭痛（45%、13/29 例）、白血球増加症（38%、11/29 例）、悪心及び嘔吐（各 34%、10/29 例）、発熱（31%、9/29 例）であった。

初回投与以降、承認申請時の最新データカットオフまでに報告された、よくみられた SOC 別の有害事象（全体で発現割合 50%以上）は「胃腸障害」（66%、19/29 例）、「眼障害」（62%、18/29 例）、「神経系障害」（55%、16/29 例）であった。よくみられた PT 別の有害事象（全体で発現割合 30%以上）は、頭痛（45%、13/29 例）、白血球増加症（38%、11/29 例）、悪心、嘔吐及び発熱（各 34%、10/29 例）であった。

初回投与以降 Year 1B までに報告された、よくみられた PT 別の眼の有害事象（全体の発現件数の上位 3 事象）は、眼圧上昇（7 件、17%、5/29 例）、白内障（7 件、14%、4/29 例）、眼の炎症（6 件、7%、2/29 例）であった。

初回投与以降、承認申請時の最新データカットオフまでに報告された、よくみられた PT 別の眼の有害事象（全体の発現件数の上位 3 事象）は白内障（14 件、28%、8/29 例）、眼圧上昇（7 件、17%、5/29 例）、眼の炎症（6 件、7%、2/29 例）であった。

本品との関連がある有害事象、又は投与手技と関連がある有害事象（副作用）

初回投与以降 Year 1B までに報告された、本品との関連がある有害事象は、網膜沈着物（3 件、10%、3/29 例）のみであった。投与手技との関連がある有害事象の発現割合は、全体で 66%（19/29 例）であった。よくみられた PT 別の事象は、眼圧上昇（6 件、14%、4/29 例）、白内障（4 件、10%、3/29 例）、悪心（4 件、10%、3/29 例）、及び網膜裂孔（3 件、10%、3/29 例）であった。

初回投与以降、承認申請時の最新データカットオフまでに報告された、本品との関連がある有害事象は、網膜沈着物（3 件、10%、3/29 例）のみであった。Year 1B 以降新たな事象の発現はなかった。投与手技との関連がある有害事象の発現割合は、66%（19/29 例）であった。よくみられた PT 別の事象は、白内障（12 件、24%、

7/29例)、眼圧上昇(6件、14%、4/29例)、悪心(4件、10%、3/29例)、及び網膜裂孔(3件、10%、3/29例)であった。

重症度別の有害事象

初回投与以降 Year 1B までに報告された有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった(29例中軽度10例、中等度16例、高度3例)。高度の有害事象は Original 介入群の3例に報告された。高度の有害事象の PT 別の内訳は、悪心、嘔吐、医薬品副作用(各2件)、頻脈、胸痛、痙攣(各1件)であった。

初回投与以降、承認申請時の最新データカットオフまでに報告された有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった(全体で軽度10例、中等度13例、高度6例)。高度の有害事象は Original 介入群の5例17件に報告され、対照/介入群では1例1件に報告された。

高度の有害事象の PT 別の内訳は、Original 介入群で痙攣発作(3件、同一患者に発現)、悪心、嘔吐、医薬品副作用(各2件)、月経過多(2件、同一患者に発現)、頻脈、胸痛、肺炎、過敏性腸症候群、異所性妊娠、uncoded(医師報告例: Self harm)(各1件)、対照/介入群で急性骨髄性白血病(1件)であった。このうち、悪心及び嘔吐(各1件、同一患者に発現)は投与手技との関連ありと判断され、これらの事象は発現日当日中に消失した。その他の事象は本品及び投与手技との関連はないと判断された。承認申請時の最新データカットオフ時点で過敏性腸症候群及び急性骨髄性白血病は継続中であったが、痙攣発作(3件)は後遺症を伴う消失、その他の事象は後遺症なく消失した。

重篤な有害事象

承認申請時の最新データカットオフまでに報告された重篤な有害事象の発現割合は28%(8/29例)であった。PT 別で全体の2例以上に報告された重篤な有害事象は、医薬品副作用(7%、2/29例)であり、その他の事象は1例のみの報告であった。網膜小窩障害及び網膜剥離は投与手技との関連ありと判断されたが、その他の事象はいずれも本品及び投与手技との関連はないと判断された。

重要な有害事象

承認申請時の最新データカットオフまでに、死亡、及び中止に至った有害事象の発現はなかった。

合併症/臨床質問票で報告された注目すべき遅発性の有害事象(腫瘍学的事象、血液学的事象、神経学的事象、又は自己免疫事象の新たな発現又は悪化)は2例に認められた。その詳細を以下に示す。

- ・1例では、Year 7B に過敏性腸症候群(非重篤、高度)に関連する自己免疫事象、Year 8B に状態悪化(医師報告例: Exacerbation of pre-existing neurological disorder、非重篤、中等度)及び Self harm(医師報告例: Self harm、重篤、高度)に関連する神経学的事象を合併症/臨床質問票で報告した。これらの事象のいずれも本品及び投与手技との関連なしと判断された。
- ・他の1例では、Year 7B に失神(非重篤、軽度)に関連する神経学的事象を合併症/臨床質問票で報告した。失神は本品及び投与手技との関連なしと判断された。

承認申請時の最新データカットオフまでに報告されたすべての有害事象のレビューの結果、合併症/臨床質問票で報告されなかった注目すべき遅発性の有害事象は以下のとおりであった:

- ・急性骨髄性白血病(1件、重篤)
 - ・痙攣発作(3件、同一患者に発現、いずれも重篤)
 - ・錯感覚、口腔線維腫、失神寸前の状態、及び失神(各1件、いずれも非重篤)
- これらの事象のいずれも本品又は投与手技との関連はないと判断され、ほとんどの事象は回復した。

②国内第Ⅲ相試験（A11301 試験）（中間解析）⁷⁾

目的：

主要目的

4歳以上の両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者における本品の有効性を、FST を指標に評価する。

副次目的

- ・試験期間中の日本人患者における本品の有効性を、視野及び視力を指標に評価する。
- ・試験期間中の日本人患者における本品の長期有効性を評価する。
- ・試験期間中の日本人患者における本品の安全性を評価する。
- ・試験期間中の日本人患者における本品のベクター排出を評価する。
- ・試験期間中の日本人患者における本品の免疫原性を評価する。

試験デザイン	第Ⅲ相、非遮蔽、単群非対照試験
実施国	日本
対象	分子遺伝学的診断により両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD と診断された 4 歳以上（10~49 歳）の日本人患者 4 例。
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1.本試験に関わるすべての評価及び検査の開始前に、文書により同意が得られた患者（又は、両親もしくは代諾者の同意と、該当する場合には患者本人から同意が得られた患者）。 2.両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者。<i>RPE65</i> 遺伝子変異の分子学的診断は、国内の治験依頼者が指定した検査機関で確認しなければならない。 3.4歳以上の患者。 4.視力（両眼）が 20/60 未満、又は III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した視野（両眼）がいずれかの経線において 20 度未満の患者。 5.OCT 又は眼底検査等の非侵襲的方法によって、十分な生存網膜細胞が確認される患者。以下のいずれかの条件を満たさなければならない。 <ul style="list-style-type: none"> ・OCT で測定された後極部の網膜厚が 100µm を超える 又は ・後極部において萎縮又は色素変性のない網膜が 3 乳頭面積以上残存する 又は ・III4e イソプター又はこれに相当するもので測定した、固視点の 30 度以内の残存視野
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1.過去に遺伝子治療ベクターを投与する試験に参加したことがある患者。 2.スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に、何らかの被験薬を用いた臨床試験に参加した患者。 3.添加剤を含む本品又は周術期に使用予定の薬剤に対する過敏症の既往を有する患者。 4.FST 検査を確実に実施できない患者。 5.スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に、<i>RPE65</i> 酵素の生化学的活性と相互作用を示す可能性のあるレチノイド化合物又は前駆体 [高用量ビタミン A 剤（1 日あたり 7500 レチノール換算量又は 3300IU を超える）や isotretinoin ^{注)} 等] を使用した患者。 6.スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に、内眼手術歴のある患者。 7.治験責任医師又は治験分担医師が、網膜損傷を引き起こす可能性があると判断する薬剤（シルデナフィル又は類縁化合物、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、チオリダジン、その他網膜毒性を有する化合物）を使用したことがある患者。 8.スクリーニング来院前 1 ヶ月以内に、ヘレニエンを使用した患者。 9.計画された外科手術を妨げる、又は試験の評価に影響を及ぼすような眼の既往歴又は全身疾患の合併を有する患者。全身疾患の合併症には、疾患そのもの又は疾患の治療が眼の機能に影響を及ぼすものが含まれる。たとえば、治療が中枢神経系機能に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍（眼窩の放射線療法、中枢神経系／視神経障害を伴う白血病等）が該当する。糖尿病又は鎌状赤血球症を有する患者については、進行性網膜症の症状（黄斑浮腫又は増殖性変化等）がみられる場合は除外した。日和見感染症（CMV 性網膜炎等）に罹患しやすいため、先天性又は後天性免疫不全症（HIV 陽性患者を含む）の患者も除外した。

	<p>10.いずれかの眼に活動性感染症又は炎症が認められる、又は眼内炎症（ぶどう膜炎等）もしくは単純ヘルペス眼感染の既往歴を有する患者。</p> <p>11.妊娠可能な女性で、かつ本品投与後4ヵ月間、有効な避妊法を使用する意思のない患者。</p> <p>12.試験期間中に追跡調査を完了することのできない症状を有する、又は治験担当医師により、本試験への登録が不適当と判断された患者。</p> <p>注) 国内未発売</p>
試験方法	<p>本品 1.5×10^{11}vg/0.3mL を6～18日の間隔で、各眼に単回網膜下投与した。投与（観察）期間は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング期：ベースライン前の最長90日間 ・ベースライン期：Day 0A 前の最長90日間 ・投与期：6～18日間（Day 0A～Day 0B、12 ± 6 日間の間隔をあけて一眼ずつ単回網膜下投与） ・長期フォローアップ：Day 0B以降 Year 5Bまで <p>スクリーニング検査及びベースライン検査で適格性が確認された患者に 1.5×10^{11}vg/0.3mL の本品を両眼に逐次的に網膜下投与した（1眼目投与日：Day 0A、2眼目投与日：Day 0B）。1眼目と2眼目の投与間隔は6～18日とした。本品を2眼目に網膜下投与した後、5年間の長期フォローアップに有効性及び安全性の評価を実施した。中間解析は、患者の網膜下投与1年後（Year 1B）の安全性及び有効性を評価するためあらかじめ計画されており、最後の患者がYear 1Bの評価を完了した時点に実施した。</p> <p>本品の投与手技に伴う炎症を最小限に抑え、本品のカプシドタンパク質及びRPE65タンパク質に対する免疫反応の発現を低下させる目的で、患者は1眼目の網膜下投与3日前（Day -3A）から経口全身用副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン）を投与した。プレドニゾロン初回投与の用法・用量は1mg/kg/日で7日間（最大40mg/日）とした。その後、2眼目の網膜下投与が1眼目から12日以内に実施される場合には、プレドニゾロンを減量し0.5mg/kg/日で最大5日間投与（最大20mg/日）した後1眼目と同様のスケジュールでプレドニゾロンを投与した。また、2眼目の網膜下投与が1眼目から12日を超えて実施される場合には、プレドニゾロンを減量し0.5mg/kg/日で5日間投与（最大20mg/日）した後、2眼目の網膜下投与の3日前（Day -3B）まで0.5mg/kg/隔日で投与（最大20mg/隔日）し、Day -3Bから1眼目と同様のスケジュールでプレドニゾロンを投与した。</p> <p>プレドニゾロンの投与期間は、2眼目網膜下投与の時期（Day 0Bは、Day 0Aを基準として6～18日後に該当）に応じて、最短で18日間、最長で30日間とした。</p>
主要評価項目	FST（両眼平均、視標：白色光）のベースラインからの平均変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・視野（両眼平均）のベースラインからの平均変化量 <ul style="list-style-type: none"> ・Goldmann 視野計で測定した動的視野：24 経線の合計度数（視標：III4e、V4e） ・Humphrey 自動視野計で測定した静的視野：中心窩感度、黄斑閾値 ・視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量： <ul style="list-style-type: none"> Off-chart 視力の測定結果を Lange スケールで評価（視力チャート上の最大の文字を識別できない患者では、Off-chart 視力を測定した。）
安全性評価項目	有害事象、バイタルサインを含む身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、ウイルス学的検査、尿検査、妊娠検査）、眼科学的検査（細隙灯検査、生体顕微鏡検査、倒像眼底検査、眼圧検査、OCT、眼底検査）、免疫原性、ベクター排出、眼底自発蛍光撮影及び近赤外反射イメージング
解析方法	<p>解析対象集団</p> <p>最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）は、本品を1回以上網膜下投与されたすべての患者。</p> <p>有効性</p> <p>主要解析の有効性解析対象集団は FAS とした。</p> <p>主要評価項目</p>

	<p>各評価時点に測定した結果のうち、最も高い Reliability Score (範囲：1～4) を示した値を用いて FST の両眼平均値を算出した。FAS を対象に、FST (両眼平均) の各評価時点の平均値及びベースラインからの平均変化量を算出した。また、患者別の経時的な FST の推移を図に示した。</p> <p>また、補助的解析として、FAS を対象に FST (第 1 眼、第 2 眼) の各評価時点の平均値及びベースラインからの平均変化量を算出した。</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・視野： <p>FAS を対象に、動的視野、静的視野 (いずれも両眼平均) の各評価時点の平均値及びベースラインからの平均変化量を算出した (規定外来院での評価時点を含む)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Goldmann 視野計で測定した動的視野：24 経線の合計度数 (視標：III4e、V4e) ・ Humphrey 自動視野計で測定した静的視野：中心窩感度、黄斑閾値また、患者別の動的視野、静的視野の推移を図に示した。 ・ 視力 (Off-chart 視力の測定結果を Lange スケールで評価)： <p>FAS を対象に、視力 (両眼平均) の各評価時点の平均値及びベースラインからの平均変化量を算出した (規定外来院での評価時点を含む)。また、患者別の視力の推移を図に示した。</p> <p>安全性</p> <p>SAF を対象に実施した。有害事象の標準化に際し MedDRA version 25.0 を使用した。また、有害事象の和訳には MedDRA/J を用いた。有害事象は特に記載のない限り、PT を記載した。有害事象は発現患者数とその割合を投与群別、SOC 別、PT 別、重症度別、及び本品との関連別に要約した。臨床検査、及びバイタルサインは、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した患者数とその割合を集計した。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目 (中間解析、承認申請時の最新データカットオフまでの集計)</p> <p>FST (両眼平均、指標：白色光) のベースラインからの平均変化量</p> <p>FAS での、白色光を視標とした FST [両眼平均、単位：log₁₀(cd.s/m²)] のベースラインからの平均変化量 (範囲) は Year 1B で -1.831 (-3.54～-0.56) であり、ベースラインから減少 (改善) した。患者ごとの白色光を視標とした FST (両眼平均) のベースラインからの変化量は Year 1B で -3.54、-2.62、-0.61、-0.56 であり、Year 1B までにいずれの患者でも減少した。2 例では本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B から、残りの 2 例では Day 270B から FST が減少し、Year 1B まで維持された。</p> <p>副次評価項目 (中間解析、承認申請時の最新データカットオフまでの集計)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 視野 <ul style="list-style-type: none"> ・ Goldmann 視野計で測定した動的視野 <p>FAS での、III4e を視標とした 24 経線の合計度数 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、Year 1B で 427.8 (-11～1014) であった。</p> <p>患者ごとの III4e を視標とした 24 経線の合計度数 (両眼平均) のベースラインからの変化量は、Year 1B で 1014、705、3、-11 であった。</p> <p>2 例では本品を両眼に網膜下投与した後の Day 30B から増加 (改善) し、Year 1B まで維持された。残りの 2 例では、ベースラインからの変化は Year 1B までの期間を通じて小さかった。</p> <p>FAS での、V4e を視標とした 24 経線の合計度数 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、Year 1B で 200.5 (-18～647) であった。</p> <p>患者ごとの V4e を視標とした 24 経線の合計度数 (両眼平均) のベースラインからの変化量は、Year 1B で 647、127、46、-18 であった。</p> <p>ベースライン時点で既に広い視野を示した 2 例では、本品の網膜下投与後にさらなる増加 (改善) が認められ、Year 1B の合計度数は 1346 及び 1759 であった。1 例は、ベースラインで非常に狭い視野 (38) を示したが、Year 1B にかけて合計度数は増加 (改善) した。また、1 例では、ベースライン (213) からの変化は Year 1B までの期間を通じて小さかった。</p> ・ Humphrey 自動視野計で測定した静的視野 <p>FAS での、中心窩感度 (両眼平均、単位：dB) のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、Year 1B で 3.734 (-1.29～9.63) であった。</p>

		<p>患者ごとの中心窩感度（両眼平均）のベースラインからの変化量は、Year 1Bで9.63、6.00、0.59、-1.29であった。2例では本品を両眼に網膜下投与した後のDay 30Bから増加し、Year 1Bまで維持された。残りの2例では、ベースラインからYear 1Bまでの期間を通じてほとんど変化は認められなかった。</p> <p>FASでの、黄斑閾値（両眼平均、単位：dB）のベースラインからの平均変化量（範囲）は、Year 1Bで0.790（-2.56～3.50）であり、Year 1Bまでの期間を通じてほとんど変化は認められなかった。</p> <p>患者ごとの黄斑閾値（両眼平均）のベースラインからの変化量は、Year 1Bで3.50、2.87、-0.66、-2.56であり、いずれの患者でもベースラインからYear 1Bまでの期間を通じて明らかな変化は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・視力（Off-chart 視力の測定結果を Lange スケールで評価） FASでの、視力（両眼平均、単位：logMAR、Lange スケール）のベースラインからの平均変化量（範囲）は、Year 1Bまでの期間を通して大きな変化は認められず、Year 1Bで-0.033（-0.15～0.17）であった。 <p>患者ごとの視力（両眼平均）のベースラインからYear 1Bまでの変化量は、いずれの患者でも小さかった。ただし1例では、ベースラインの視力は両眼ともに手動弁（2.15logMAR）であったものの、第1眼はDay 30Bに、第2眼はDay 180Bに指数弁（2.00logMAR）に改善し、Year 1Bまで維持された。</p>
安全性		<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象（中間解析、承認申請時の最新データカットオフまでの集計） 有害事象は全患者（4/4例、100%）に発現した。初回投与以降Year 1Bまでに報告されたSOC別の有害事象は「臨床検査」（4/4例、100%）が最も多く、次いで「眼障害」及び「胃腸障害」（各3/4例、75%）であった。 PT別有害事象は白血球数増加（4/4例、100%）が最も多く、次いで眼痛及び便秘（各2/4例、50%）であった。その他の有害事象は4例中1例（25%）の発現であった。 本品と関連ありと判断された有害事象はなかった。投与手技と関連ありと判断された有害事象の発現割合は50.0%（2/4例）であり、PT別の内訳は眼痛（2/4例、50%）であった。周術期副腎皮質ステロイドと関連ありと判断された有害事象の発現割合は100.0%（4/4例）であり、PT別の内訳は白血球数増加（4/4例、100%）、及び便秘（2/4例、50%）であった。 有害事象の重症度の内訳は、軽度が4例中3例、中等度が4例中1例であり、高度の有害事象はなかった。中等度の有害事象は1例に2件（腹痛及び卵巣嚢胞捻転）報告され、このうち卵巣嚢胞捻転は重篤な有害事象として報告された。 本試験で死亡、及び試験の中止に至った有害事象はなかった。 重篤な有害事象は1例がDay 285に卵巣嚢胞捻転を発現した。 注目すべき有害事象が4例中2例に発現した。そのうちの1例は1眼目（左眼）の投与8日後（Day 9）に眼圧上昇を発現した。本事象は処置によりDay 16に消失した。本事象は本品、投与手技又は周術期副腎皮質ステロイドとの関連なしと判断された。 データベースロック以降に事象名が更新された卵巣嚢胞捻転（1/4例、25%）はPrimary SOC「生殖系および乳房障害」及びSecondary SOC「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）」に該当することから、腫瘍原性に関連する事象に該当すると考えられた。本事象は重篤な有害事象として報告された。 <ul style="list-style-type: none"> ・ベクター排出 VII-7. 排出 の項参照 ・免疫原性 VII-11. その他 の項参照

2) 安全性試験

「V-5 (3) 用量反応探索試験 2) 海外第I相臨床試験（102試験、海外データ）、及び(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験①海外第III相臨床試験（301試験、海外データ）の長期フォローアップ（LTFU-01試験）」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

国内の使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的とし、本品が投与された両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象とする全例調査方式の製造販売後調査（A12401 試験）を計画している。

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーを有する日本人患者を対象に voretigene neparvovec を網膜下投与した際の有効性及び安全性を確認する非遮蔽単群試験（A11301 試験）を製造販売後臨床試験として実施中である。

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査（A12401 試験）を実施予定である。

(7) その他

MTVS 試験（参考資料）^{8,9)}

目的：MLMT の特性を明らかにし、MLMT の評価指標としての構成概念妥当性（Costruct validity）、信頼性（Reliability）、内容妥当性（Content validity）、及び経時的変化を検出する能力（Ability to detect change）について評価する。

主要目的

ベースライン及びフォローアップ時に MLMT を実施し、MLMT が構成概念妥当性を有するかどうか、また、MLMT が視覚障害者及び視覚健常者の視機能を評価可能な信頼性の高い評価指標かどうかを評価する。

副次目的

視覚障害者及び視覚健常者における視力、視野、及び QOL との関連を比較することにより、MLMT の内容的妥当性及び経時的変化を検出する能力を評価する。

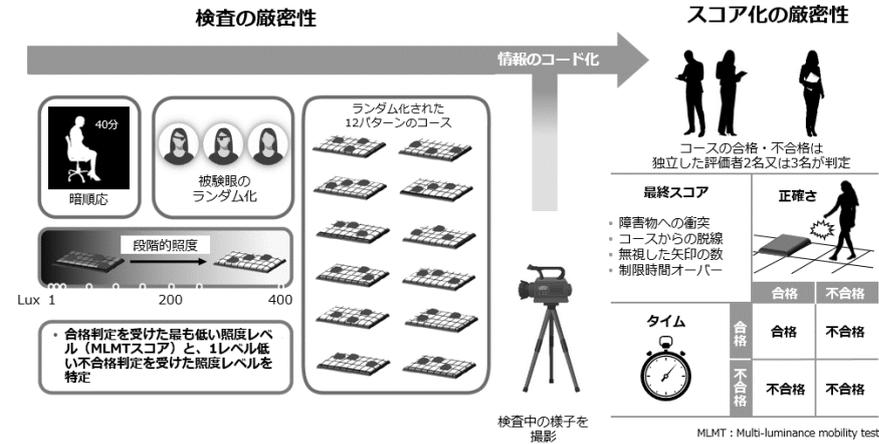
試験デザイン	非介入、観察研究
対象	3 歳以上の <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する IRD の被験者を含む視覚障害者又は視覚健常者（視覚健常者 29 例、視覚障害者 31 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検査の規定を遵守する能力があり、かつ障害物が設置されたコースを移動する集中力が持続し、補助的な視機能検査を完了できる被験者。 ・ 試験参加について、被験者又は介護者（被験者が視覚障害者であった場合）の文書による同意を必須とした。
主な除外基準	身体的障害により治験参加が困難な被験者は除外した。
試験方法	<p>本試験は、海外第 III 相臨床試験（301 試験）で Mobility Test (MT) を主要評価項目とするために、MLMT の評価項目としての妥当性を検証するためにデザインされた。スクリーニング及びベースライン時の初回検査（Visit 1 及び Visit 2）は同日に実施した。Visit 3 (Repeated baseline) は Visit 2 から約 1 ヶ月（±1 週間）後、Visit 4 は Visit 2 から約 1 年後（±2 ヶ月）に実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MLMT <p>MLMT は、さまざまな照度（1~400Lux）で、被験者がコース上の矢印に従って、障害物を避けて時間内にゴールまでたどり着けるかを評価した。コースは 12 種類で、検査ごとにコースを変更した。被験者は試験前に暗順応（40 分間）し、最も暗い照度から MLMT を開始し、段階的に明るい照度に移行した。Visit 2、3、4 の来院時に、各照度で 3 回（左眼、右眼、及び両眼）MLMT を実施した。</p>

MLMT スコアの変化に対する Score code

Lux	1	4	10	50	100&150	200&250	400	>400 ^{a)}
Score code	6	5	4	3	2	1	0	-1

a) : 400Lux を pass しなかった

MLMT の評価方法



評価項目

- 有効性
- MLMT の構成概念妥当性：MLMT が視覚健常者と視覚障害者を区別できるかどうかを検討した。
 - MLMT の信頼性：評価者間の一致性、検査・再検査の再現性、評価者内の再現性を調査した。独立した 2 名の評価者による評価者間の一致性を調べるため、Time score と Accuracy score の相関と全体の pass/fail の一致を比較した。検査-再検査、評価者個人の再現性を評価するために、各評価者について全体の pass/fail との一致率を評価した。
 - MLMT の内容妥当性：Time score、Accuracy score、MLMT スコアの変化量を用いて、視力 (VA)、視野 (VF)、VFQ を反映しているかを検証した。
 - MLMT の変化を検出する能力：視機能に変化があった被験者で経時的に MLMT スコアに変化が認められるかどうか、視機能に変化がない被験者は MLMT スコアの変化が認められないかを検証した。

安全性評価項目

本試験での安全性評価項目は有害事象のみとした。有害事象は、被験者の来院時に生じたあらゆる好ましくない事象と定義した。

解析方法

- 解析対象集団
試験に参加し、データが収集可能であったすべての被験者。
- 有効性
MLMT の結果と VA、VF、VFQ の結果を比較し、MLMT の構成概念妥当性、信頼性、内容妥当性、及び変化を検知する能力について分析した。
- MLMT の構成概念妥当性：視覚健常者と視覚障害者別に MLMT の構成要素である Time score 及び Accuracy score を pass/fail 別に示した。
 - MLMT の信頼性では、評価者間の一致性、検査-再検査の再現性、評価者内の再現性を調査した。独立した 2 名の評価者による評価者間の一致性を調べるため、Time score と Accuracy score の相関と pass/fail の一致を比較した。また、検査-再検査、評価者内の再現性を評価するために、各評価者について全体の pass/fail との一致率を評価した。各 Visit での異なる照度で実施した MLMT の録画が評価対象となった。すべ

	<p>ての動画に対し、2名の独立した評価者（必要に応じて3名）による評価者間の一致率を MLMT のコンポーネントはクラス内相関により評価し、コース完了、Accuracy score 及び Time score の pass/fail、並びに最終的な MLMT の pass/fail は、kappa 統計により評価した。また、評価者内変動を評価するため、3 ヶ月ごとに前四半期のビデオの 10% のサンプルをランダムに選択し、衝突又はペナルティが発生したビデオに対し 2 倍高い確率で、再評価した。これらのビデオは、採点者に提供された新しいビデオと混合し、再評価が行われていることや、どのビデオが新規であるか評価者には知らせなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> • MLMT の内容妥当性では、Time score、Accuracy score、MLMT スコアの変化量を用いて、VA、VF、VFQ を反映しているかを検証した。MLMT の Time score、Accuracy score を、対応する VA、VF、VFQ の結果に応じてそれぞれプロットし、MLMT の pass/fail と各評価変数との関連を探索した。 • MLMT の変化を検出する能力では、視機能に変化があった被験者では経時的に MLMT スコアに変化が認められるかどうか、視機能に変化がない被験者は MLMT スコアの変化が認められないかを検証した。安定した視力が維持されると予想される視覚健常者を対照群とし、視力障害者の結果と比較した。視覚障害者は 1 年間の追跡調査期間中に視機能が低下する可能性があるため、1 年目（Visit 4）の MLMT スコアをベースラインと比較した。 <p>安全性 安全性評価項目は有害事象のみであった。</p>
結果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 概略 試験に参加し、データが収集可能であった 60 例全員が解析対象集団となった。標準化された MLMT を用いて正確かつ妥当な速度で移動できる能力を測定した結果、高い再現性と信頼性、構成概念妥当性、及び内容妥当性が示された。視覚健常者と視覚障害者の結果は区別され、視覚健常者は照度レベルを問わず MLMT を Pass したのに対し、視覚障害者では被験者ごとに能力に差がみられ、1 年の間に悪化した被験者も含まれた。MLMT の結果は、視力と視野がある閾値以下になると著しく低下することが示された。また、視覚障害者では、MLMT と同様、VFQ の結果にもばらつきが認められた。 • MLMT の構成概念妥当性 視覚健常者はすべての照度で Time score、Accuracy score とともに pass の基準を満たした。一方、視覚障害者では Time score、Accuracy score とともに被験者によって差が認められ、pass した被験者 fail した被験者が混在した。 • MLMT の信頼性 MLMT の pass/fail 判定の評価者間及び評価者内の一致率の結果は、2015 年までに、標準化された MLMT を使用した計 3168 の録画が評価対象となった。最終的な MLMT の pass/fail の評価者内及び評価者間の kappa 係数はいずれも高く、評価者内（再現性）で 0.94、評価者間で 0.95 であった。また、約 1 ヶ月（±1 週間）間隔で実施された 2 回のベースライン検査の結果、視覚障害者で MLMT スコアの改善がみられた被験者は 30 例中 7 例（いずれも+1）と少なく、複数回 MLMT 検査を繰り返すことによる学習効果は少ないと考えた。 • MLMT の内容妥当性 (1) 視力と MLMT のコンポーネントの比較 視覚健常者での視力と Accuracy score を比較した場合、Accuracy score は一貫して低い数値であった。一方、視覚障害者では、logMAR が増加（視力が悪化）するとともに、Accuracy score の増加（悪化、カットオフ値：約 0.5logMAR）がみられた。Time score でも同様の傾向（悪化、カットオフ値：約 0.5logMAR）がみられた。 (2) 視野と MLMT コンポーネントの比較

		<p>V4eの結果から視野と Accuracy score に負の相関がみられた。III4eでは、Accuracy スコアが0に近づくカットオフが 500sum total degree と明確であった。Humphrey でも同様の結果がみられ、視覚障害者での Accuracy スコアが0に近づくカットオフは約 30dB と示唆された。</p> <p>(3) VFQ と MLMT のコンポーネントの比較 VFQの結果 [0 (最も困難) ~10] と Accuracy score を比較した場合、視覚健常者のスコアは1例 (Accuracy score 及び Time score ともに pass したが、VFQの結果が低かった) を除き、一貫して良好な結果を示した。一方、視覚障害者では、被験者間で Time score 及び Accuracy score に幅があり、VFQの結果も同様に幅がみられた。 視覚障害者の保護者の VFQ は多くが 1~5 の範囲であったが、被験者本人では多くが 4~9 の範囲であった。視覚障害者の保護者では、Accuracy score が低い又は高い場合、VFQ は一貫して低い又は高い傾向がみられたが、被験者本人では明確な傾向はみられなかった。</p> <p>・経時的変化を検出する能力 両眼での MLMT スコアのベースラインから変化量について、視覚健常者では、26例全員が1年後の MLMT の変化量が0 (変化なし) であった。視覚障害者での両眼での1年後の MLMT の変化量は、28例のうち20例 (71%) で0 (変化なし)、残り8例で-1~-2 (増悪) であった。これら8例 (29%) の被験者はすべて LCA 又は RP の診断を受けていた。</p>
	安全性	<p>安全性の結果 有害事象 本試験では有害事象は報告されなかった。</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 該当なし

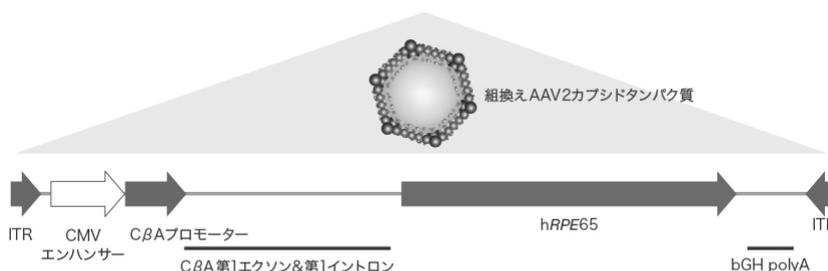
VI-2. 薬理作用

(1) 原理・メカニズム

本品は2つの成分、すなわち3874ヌクレオチドの一本鎖DNAゲノム及びそれを包むAAV2ウイルスカプシドタンパク質で構成される。DNAゲノム構造は、サイトメガロウイルス（CMV）エンハンサーをコードする真核細胞発現カセット、並びにニワトリβアクチン（CβA）遺伝子のプロモーター、第1エクソン及び一部の第1イントロンからなるCβA遺伝子由来配列で構成される。このハイブリッド型調節エレメントの下流にhRPE65をコードする配列及びウシ成長ホルモンポリアデニル化配列（bGH polyA）を挿入し、全ゲノム配列の両端にAAV2末端逆位反復配列（ITR）が配置されている。

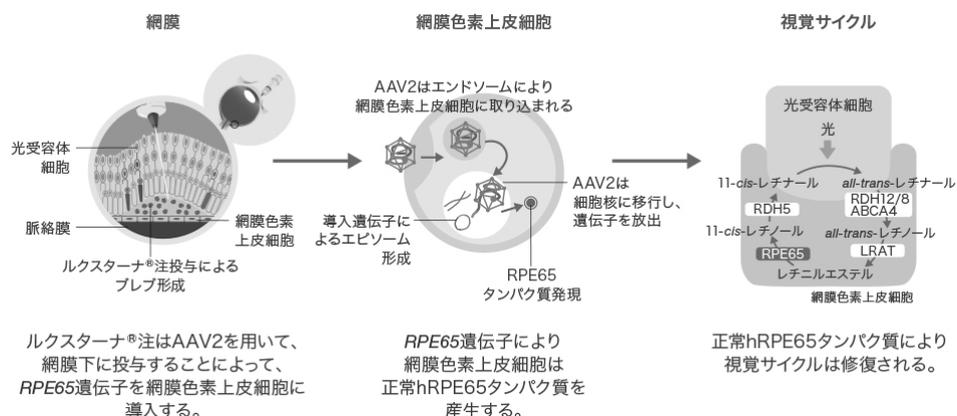
本品は網膜下への単回投与によって、異常な網膜色素上皮細胞へ遺伝子を導入し正常hRPE65タンパク質を発現させ、視覚サイクルの機能を回復させる。なお、本品に搭載された遺伝子発現構成体は、標的細胞の染色体に組み込まれることなくエピソームとして核内に存在し、ヒトRPE65タンパク質は長期間安定して発現する。本品によってRPE65遺伝子が導入される網膜色素上皮細胞の細胞分裂能は極めて低い¹⁰⁾ため、理論的には生涯にわたって正常hRPE65タンパク質を発現させる¹¹⁾ことにより、実臨床においても長期間の作用が期待される。

本品の構造概略図



CMV: サイトメガロウイルス、CβA: ニワトリβ-アクチン、AAV2: アデノ随伴ウイルス2型、bGH polyA: ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル、ITR: 末端逆位反復配列

本品による遺伝子補充療法のイメージ図¹²⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

In vitro 薬理試験

1) イヌ初代培養網膜色素上皮細胞における AAV2-hRPE65 の導入遺伝子発現 (*in vitro*)^{13, 14)}

正常及び RPE65 遺伝子変異を有するイヌの初代培養網膜色素上皮細胞を用いて、初期型ベクター (AAV2-hRPE65) における RPE65 タンパク質の発現を評価した。RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬は、イヌ RPE65 遺伝子

に自然発生性の変異 [4 塩基対 (bp) 欠失] を有しており、RPE65 タンパク質の発現が喪失していることから、正常遺伝子の付加及び細胞毒性を評価する有用なモデルである。RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬の初代培養網膜色素上皮細胞に AAV2-hRPE65 を導入すると、導入した RPE65 遺伝子が発現することが、免疫組織化学的検査及びウエスタンブロット解析により確認された。曝露されたいずれの細胞においても毒性は認められず、AAV2-hRPE65 導入後に異常な細胞分裂やアポトーシス細胞死の発現の増加は認められなかった。

2) イヌ初代培養網膜色素上皮細胞における AAV2-hRPE65v2 の導入遺伝子発現 (*in vitro*)¹⁴⁾

正常又は RPE65 遺伝子変異を有するイヌの初代培養網膜色素上皮細胞に、 $10^2 \sim 10^5$ vg/細胞のさまざまな感染多重度 (MOI) を用いて最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を遺伝子導入したとき、hRPE65 の mRNA (RT-PCR で検出) 及び RPE65 タンパク質 (免疫組織化学的検査で検出) の両方が用量依存的に発現した。対照ベクター AAV2-CMV-eGFP を導入した細胞では、RPE65 の mRNA 及び RPE65 タンパク質の発現は検出されなかった。さらに、正常又は RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬の網膜色素上皮細胞に、AAV2-hRPE65v2 又は AAV-CMV-eGFP を検討したいずれの MOI で導入したときも、アポトーシス発現率の増加は認められなかった。

3) HEK293 細胞における AAV2-hRPE65v1 及び AAV2-hRPE65v2 の導入遺伝子発現 (*in vitro*)¹⁴⁾

HEK293 細胞に一次改良型ベクター (AAV2-hRPE65v1) 又は最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を導入したときの RPE65 タンパク質の発現レベルを比較する *in vitro* 試験を実施した。HEK293 細胞に AAV2-hRPE65v1 又は AAV2-hRPE65v2 のいずれかをさまざまな MOI (1×10^4 、 5×10^4 、 1×10^5 vg/細胞) で導入した。AAV の導入及び RPE65 タンパク質の検出を促進させるため、2 時間後に野生型アデノウイルス (MOI=10) を添加した。3 日後に、細胞における RPE65 タンパク質の発現をウエスタンブロット及びフローサイトメトリーで解析した。HEK293 細胞に AAV2-hRPE65v1 を導入したとき、検出可能な hRPE65 タンパク質は認められなかった。一方、細胞に AAV2-hRPE65v2 を導入したときには、ウエスタンブロット及びフローサイトメトリー解析のいずれかで評価しても用量依存的な RPE65 タンパク質の発現が認められた。

In vivo 薬理試験

1) RPE65 タンパク質欠失マウスモデルに対する効果 (マウス)¹⁵⁾

RPE65 遺伝子変異を有する 2 種類のマウスモデル (Rpe65^{-/-}マウス 10 例及び rd12 マウス 4 例。いずれも 1~2 ヶ月齢) に対して、最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 1×10^9 vg/eye の用量で網膜下投与し、網膜疾患病態に対する評価を行った。

いずれのモデルにおいても、網膜電図検査で網膜機能の改善が認められた。rd12 マウスの投与眼では、視運動性反応を指標とした視力の有意な改善も認められた [$p \leq 0.005$ 、 $p \leq 0.02$ (検定法不明)]。網膜及び視覚機能の改善に一致して、投与眼の網膜色素上皮細胞に局限して RPE65 タンパク質が認められたが、その他の種類の網膜細胞では認められなかった。非投与眼及びシャム投与眼でも RPE65 タンパク質は認められなかった。

2) RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬を用いた AAV2-cRPE65 の網膜下投与による有効性 (イヌ)¹³⁾

RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬 3 例 (投与時に約 4 ヶ月齢) に、イヌ用ベクター (AAV2-cRPE65) を投与し、有効性を評価した。

これらのイヌの片眼に AAV2-cRPE65 を 3.7×10^{10} 又は 4.6×10^{10} vg の用量 (0.1~0.2mL の容量) で網膜下投与し、対側眼には投与を行わないか、又は AAV2-cRPE65 を硝子体内投与した。その結果、AAV2-cRPE65 を網膜下投与した眼のみで、視力の回復が認められた。投与 3 ヶ月後に網膜電図検査を実施したところ、3 例すべてで網膜機能の改善が認められた。この改善は RPE65 タンパク質の発現と関連していた (詳細なデータは確認不可)。本試験において、3 例中 1 例のブリアード犬の長期的な有効性を確認したところ、AAV2-cRPE65 の投与を 1 回行った後、投与前にみられなかった視覚行

動が 11 年間にわたって認められた（詳細なデータは確認不可）。

3) *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアード犬を用いた AAV2-cRPE65 及び AAV2-hRPE65 の網膜下投与による有効性（イヌ）¹⁶⁾

RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬 15 例にイヌ用ベクター（AAV2-cRPE65）又は初期型ベクター（AAV2-hRPE65）を $3.7 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{12}$ vg/eye の用量（0.1~0.25mL の容量）で網膜下（18 眼）又は硝子体内（9 眼）投与した。

14 ヶ月齢に達する前に AAV2-cRPE65 又は AAV2-hRPE65 を網膜下投与したすべてのイヌで、網膜機能及び視覚行動が改善し、試験期間 2 ヶ月~5.5 年を通して効果が認められた（詳細なデータは確認不可）。一方で、硝子体内投与を行ったイヌでは効果が認められなかった。また、AAV2-cRPE65 又は AAV2-hRPE65 を網膜下投与した群では、網膜色素上皮細胞上での RPE65 タンパク質の発現及び投与部位領域での 11-*cis*-レチナールの発現が認められた。

4) *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアード犬を用いた AAV2-hRPE65v2 の網膜下両眼同時投与による有効性（イヌ）¹⁵⁾

3.5 ヶ月齢の *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアード犬 3 例に最終製剤ベクター（AAV2-hRPE65v2）を 8.25×10^{10} vg の用量（0.15mL の容量）で、0.001% Pluronic F68（別名：ポロキサマー-188）の存在下又は非存在下において両眼網膜下投与し、有効性を評価した。

AAV2-hRPE65v2 を網膜下投与した群では、投与後 2 週間以内に瞳孔反応及び視覚行動の改善がみられた（詳細なデータは確認不可）。さらに、投与 1 ヶ月後には眼振の減少がみられ、投与 5 週間後及び 3 ヶ月後に実施した網膜電図検査で視覚欠損からの回復が認められた。AAV2-hRPE65v2 を網膜下投与した群では、網膜の一部の網膜色素上皮細胞で RPE65 タンパク質が検出された。

5) *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアード犬を用いた AAV2-hRPE65v2 の網膜下両眼逐次投与による有効性（イヌ）¹⁷⁾

約 1 歳の *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアード犬 6 例に最終製剤ベクター（AAV2-hRPE65v2）を 1.5×10^{11} vg の用量（0.15mL の容量）で両眼逐次網膜下投与（片眼 day 0、対側眼 day14~15）し、有効性を評価した。

AAV2-hRPE65v2 片眼投与から 2 週間以内に、視覚行動及び瞳孔反応の有意な改善が認められ、対側眼への投与後に視覚行動の更なる改善及び眼振の減少が認められた（詳細なデータは確認不可）。投与前と投与約 2 年後における障害物回避回数を比較した結果、障害物回避回数の有意な改善が認められた（ $P \leq 0.0001$ 、 χ^2 検定、詳細なデータは確認不可）。また、ベースライン時に 1 例の両眼で 3~5Hz の非常に高い振動数の眼振がみられたが、投与 3 週間後までには眼振の振動数が 1Hz に減少し、投与 2 年後には眼振が認められなかった（詳細なデータは確認不可）。両眼の網膜色素上皮細胞の AAV2-RPE65v2 投与部位領域で RPE65 タンパク質が検出された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

- | | |
|--------------------|---|
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 該当資料なし |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 該当資料なし
(参考情報)
臨床試験における投与後の血液、血清、及び涙液試料への排出についてはVII-7. 排出 の項参照 |
| (3) 中毒域 | 該当資料なし |
| (4) 食事・併用薬の影響 | 該当資料なし |

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (3) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (4) クリアランス | 該当資料なし |
| (5) 分布容積 | 該当資料なし |
| (6) その他 | 該当資料なし |

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- | | |
|---------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) パラメータ変動要因 | 該当資料なし |

VII-4. 吸収

該当資料なし

VII-5. 分布

- | | |
|-----------------|--------|
| (1) 血液－脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 該当資料なし |
| (3) 乳汁への移行性 | 該当資料なし |
| (4) 髄液への移行性 | 該当資料なし |
| (5) その他の組織への移行性 | 該当資料なし |

<参考>動物データ (イヌ、サル) 18)

1) AAV2/2. CBA. hRPE65v1 の単回投与毒性試験 (観察期間: 投与後 3 週間) (イヌ)

5~6 ヶ月齢のビーグル犬 6 例 (雄 2 例、雌 4 例) に一次改良型ベクター (AAV2-hRPE65v1) を 1.5×10^{12} vg/eye (0.15mL/eye) の用量で網膜下 (4 眼) 又は硝子体内 (1 眼) に単回投与した。投与後 3 週間の時点で、脾臓、骨髄、脾臓、腎臓、脳、骨格筋、及び耳介前リンパ節へのベクターの分布は認められず、性腺へのベクターの分布もみられなかった。肝臓及び肺は、PCR 阻害がみられたため測定結果は解釈できなかった。AAV2-hRPE65v1 を網膜下及び硝子体内投与したすべての眼の眼内液 (房水及び硝子体液) では、ベクターに対して陽性反応が認められた。投与眼の視神経 (及び視交叉) も数検体でベクターに対して陽性であった。

2) AAV2/2. CBA. hRPE65v1 の単回投与毒性試験 (観察期間: 投与後 3 ヶ月間) (イヌ)

6~7 ヶ月齢のビーグル犬 6 例 (雄 2 例、雌 4 例) に AAV2-hRPE65v1 を 1.5×10^{12} vg/eye (0.15mL/eye) の用量で網膜下 (4 眼) 又は硝子体内 (1 眼) に単回投与した。また、溶媒を網膜下 (2 眼) 又は硝子体内 (1 眼) に単回投与し、残りの 4 眼は無処置とした。投与後 3 ヶ月の時点で、脾臓、肝臓、肺、骨髄、脾臓、腎臓、脳、及び骨格筋へのベクターの分布は認められず、性腺へのベクターの分布もみられなかった。2 例のイヌの耳介前リンパ節では、投与後 3 ヶ月のみにおいてベクターに対して陽性反応が認められた。すべての投与眼の眼内液 (房水及び硝子体液) では、ベクターに対して陽性反応が認められた。投与眼の視神経 (及び視交叉) もベクターに対して陽性であった。

3) AAV2/2. CBA. hRPE65v2 の単回投与毒性試験 (観察期間: 投与後 3 ヶ月間) (カニクイザル)

各群 1 例のカニクイザル (5 群: 雄 1 例、雌 4 例) に AAV2-hRPE65v2 を 3.0×10^{11} vg/eye の低用量で 4 眼、 7.5×10^{11} vg/eye (0.15mL/eye) の高用量で 4 眼、残りの 2 眼に溶媒をそれぞれ網膜下に単回投与した。AAV2-hRPE65v2 を網膜下投与後、92 日目に剖検したサルから採取した 43 種類の組織について生体内分布を検討した。いずれの動物においても、皮膚、骨格筋、坐骨神経、骨髄、膀胱、脾臓、副腎、腎臓、胆嚢、横隔膜、骨、胸腺、心臓、肺、甲状腺、食道、大動脈、肋間筋、脊髄 (腰髄、胸髄、頸髄)、脳 (脳幹、小脳、大脳)、下垂体、及び唾液腺では、ベクターはみられず、性腺へのベクターの分布も認められなかった。投与した 5 例のサルのいずれにおいても、少量ながらもベクターが用量依存的に脾臓及び肝臓で認められた。その他、ごく少量のベクターが高用量群の一部で胃及びリンパ節にみられ、高用量群のサル 1 例で結腸、十二指腸、及び気管に認められた。ベクターを投与したすべての眼の眼内液 (房水及び硝子体液) はベクターに対する陽性反応を示した。また、視神経 (及び視交叉) でも、数例でベクターに対して陽性であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

VII-7. 排出

1) 301/302 試験 (外国人データ)³⁾

301 試験では、外国人両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者 29 例を対象に、Original 介入群に割付けられた患者には、それぞれの眼に本品 $1.5 \times 10^{11} \text{vg}$ (0.3mL)^{注)} を投与した。1 眼目と 2 眼目の投与間隔は 6~18 日とした (1 眼目投与日: Day 0A、2 眼目投与日: Day 0B)。対照群に割り付けられた患者には、ベースライン後 1 年間は本品を網膜下投与せず、無治療で観察した。観察期間の終了後、対照群の患者は対照/介入群にクロスオーバーされ、適格性を再確認した後に本品 $1.5 \times 10^{11} \text{vg}$ (0.3mL) を両眼に逐次的に網膜下投与した (1 眼目投与日: Day 0A、2 眼目投与日: Day 0B)。本品投与後 1 年まで血液、血清、及び涙液試料を採取しベクター排出を評価した。

301 試験で対照群にランダム化された患者がクロスオーバーした後を「対照/介入群」と表記し、対照/介入群の試験期間を「302 試験」と呼称した。本品の網膜下投与後の試験成績を両群併せて示す際には、試験名を「301/302 試験」と示した。また、301 試験で介入群にランダム化された患者を、301/302 試験では「Original 介入群」と表記した。

Original 介入群と対照/介入群の全データ 29 例のうち 13 例について、Day 1A 又は Day 1B 時点から投与眼の涙液試料が陽性となったが、うち 8 例は投与 3 日後までに定量下限値未満となり、残り 5 例のうち 3 例は投与 14 日後、2 例はそれぞれ投与 10 日後及び 30 日後の時点で定量下限値未満となった。その他の患者の涙液試料については、いずれの評価時点でも定量下限値未満であった。また、血清試料については、29 例のうち 3 例について、Day 1A~Day 3A 又は Day 1B~Day 3B のいずれかの時点で陽性となったものの、その後の Day 14B 時点では定量下限値未満であった。当該 3 例以外については、いずれの評価時点でも定量下限値未満であった。血液試料については、すべての患者について、いずれの評価時点でも定量下限値未満であった。

Original 介入群の 20 例中 11 例 (55%) はすべての評価時点のすべての試料が陰性であった。いずれかの試料で陽性を示したのは 9 例 (45%) で、そのうち 7 例 (35%) は涙液試料のみ陽性、1 例 (5%) は血清試料のみ陽性、1 例 (5%) は涙液及び血清試料ともに陽性であった。血液試料ではいずれもベクター DNA は検出されなかった。

対照/介入群の 9 例中 4 例 (44%) はすべての評価時点のすべての試料が陰性であった。いずれかの試料で陽性を示したのは 5 例 (56%) で、そのうち 4 例 (44%) は涙液試料のみ陽性、1 例 (11%) は涙液及び血清試料ともに陽性であった。血液試料ではいずれもベクター DNA は検出されなかった。なお、検出可能であった試料 (10 コピー以上) を陽性と定義した。

対照/介入群で陽性を示した 5 例では、涙液/血清試料で投与後 1 日から 14 日まで陽性が確認された。陽性試料が最も多かったのは投与後 1 日であった。1 例では未投与眼の涙液試料 (Day 1A) は陽性であったが、この結果は偽陽性である可能性も考えられた。1 例では投与後 3 日までの血清試料中にベクター DNA が検出された (21~24 コピー)。

301/302 試験で両眼に本品を網膜下投与された 29 例中 15 例 (52%) は涙液及び血清がともに陰性であり、14 例 (48%) は涙液、血清のいずれか又は両方が陽性であった。血清又は涙液試料の 2 点以上で陽性であった患者において、ベクター DNA が最も高かったのは投与後 1 日又は 3 日であった。陽性を示した患者において、投与後 1 日でのベクター DNA は涙液中が 13~994 コピー、血清中が 13~68 コピーであった。Original 介入群及び対照/介入群における涙液中の最大コピー数は、それぞれ 488 及び 994 であった。

注) 本品の承認された【用法及び用量又は使用方法】は「通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。」である。

ベクター排出データ (要約、301/302 試験)

ベクター排出	Original 介入群 (N=20)	対照/介入群 (N=9)	合計 (N=29)
いずれかの試料が陽性	9 (45%)	5 (56%)	14 (48%)
涙液試料のみ陽性	7 (35%)	4 (44%)	11 (38%)
末梢血試料のみ陽性	1 (5%)	0	1 (3%)
涙液及び末梢血試料ともに陽性	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)

検出可能であった試料（10 コピー以上）を陽性と定義した。
血液試料はすべて陰性
測定は Year 1B まで実施。Day 30B 以降はすべて陰性

2) A11301 試験⁷⁾

日本人両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に、スクリーニング検査及びベースライン検査で適格性が確認された患者（4 例）に本品 $1.5 \times 10^{11} \text{vg}$ ^{注)}（0.3mL）を両眼に逐次的に網膜下投与した。1 眼目と 2 眼目の投与間隔は 6～18 日とした。本品投与後 1 年まで、血液、血清、及び涙液試料を採取しベクター排出を評価した。

血液、血清、及び涙液中へのベクター排出は、すべての患者のいずれの評価時点でも定量下限値未満（陰性）であった。なお、検出可能であった試料（50 コピー以上）を陽性と定義した。

注) 本品の承認された【用法及び用量又は使用方法】は「通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。」である。

3) 101/102 試験（外国人データ）^{1,2)}

101 試験は、外国人両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者 12 例を対象に単眼に本品を単回網膜下投与した。用量は、低用量（ $1.5 \times 10^{10} \text{vg}/0.15\text{mL}$ 、3 例）、中用量（ $4.8 \times 10^{10} \text{vg}/0.15\text{mL}$ 、6 例）、及び高用量（ $1.5 \times 10^{11} \text{vg}/0.3\text{mL}$ 、3 例）を設定した。

低用量コホートのすべての患者に治験実施計画書に規定された用量（ $1.5 \times 10^{10} \text{vg}$ ）で本品を投与した。中用量コホートの 1 例は、網膜下投与時に中心窩離開がみられたため再投与し、推定網膜下総投与量は $3.2 \times 10^{10} \text{vg}/0.1\text{mL}$ であった。高用量コホートの 1 例は、規定用量を上回る 0.35mL が投与されたが、推定網膜下総投与量は $1.5 \times 10^{11} \text{vg}/0.3\text{mL}$ であった。

101 試験の継続試験である 102 試験では、適格性を満たした患者 11 例に本品 $1.5 \times 10^{11} \text{vg}/0.3\text{mL}$ を、101 試験で未投与の対側眼に網膜下投与した。

101/102 試験で得られたベクター排出データは下表のとおりであった。なお、検出可能であった試料（10 コピー以上、10 コピー未満でも数値が得られたもの）を陽性と定義した。また、定量できなかった陽性試料も陽性に含めた。

ベクター排出データ（要約、101/102 試験）

ベクター排出	101 試験 (N=12)	102 試験 (N=11)	合計 (N=12)
いずれかの試料が陽性	7 (58%)	8(73%)	10 (83%)
涙液試料のみ陽性	5 (42%)	3 (27%)	4 (33%)
末梢血試料 ^{注)} のみ陽性	1 (8%)	1 (9%)	1 (8%)
涙液及び末梢血試料ともに陽性	1 (8%)	4 (36%)	5 (42%)

注) 末梢血試料：血清及び末梢血単核細胞 (PBMC)

測定可能であった試料（10 コピー以上、10 コピー未満でも数値が得られたもの）を陽性と定義した。また、positive non-quantitative (PNQ) も陽性に含めた。

101 試験及び 102 試験ではそれぞれ測定は Day 3 及び Week 1 まで実施。それ以降、陽性である場合は最長 Week 8 まで測定を実施。

注) 本品の承認されている【効能、効果又は性能】【用法及び用量又は使用方法】は以下のとおりである。

【効能、効果又は性能】

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

【用法及び用量又は使用方法】

通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11. その他	<p>各臨床試験において免疫原性を評価した。</p> <p>(1) 301 試験³⁾ 安全性解析対象集団 (29 例) を対象として、本品投与後 1 年まで AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答並びに抗 AAV2 抗体の抗体価を評価した。</p> <p>AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答 8 例を除き、AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するインターフェロンγ (IFN-γ) 酵素結合免疫スポット (ELISPOT) アッセイ結果は、すべての評価時点で陰性であった。Original 介入群の 3 例で一過性の陽性反応が認められた。</p> <p>抗 AAV2 抗体 本試験に登録された患者のほとんどは、本品投与後の抗 AAV2 抗体価の変化が極めて小さい、又は変動は認められなかった。Original 介入群の 7 例では、いずれの評価時点でも陰性であった。他の 7 例では、投与後の抗 AAV2 抗体価はベースラインと比較して一過性の上昇が認められたが、抗 AAV2 抗体価の変化は限定的であった。本品投与後 1 年で、抗 AAV2 抗体価は 5 例を除くすべての患者でベースライン値以下であった。全体として、ベースライン時の抗 AAV2 抗体価には患者間でばらつきが認められたが、本品投与後の抗 AAV2 抗体価の変化はわずかであった。対照/介入群の 3 例では、いずれの評価時点でも陰性であった。他の 6 例では、本品投与後の抗 AAV2 抗体価はベースラインと比較して散発的に上昇が認められた。全体として、ベースライン時及び本品投与後の抗 AAV2 抗体価には患者間でばらつきが認められた。</p> <p>(2) A11301 試験⁷⁾ 安全性解析対象集団 (4 例) を対象として、本品投与後 1 年まで AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答並びに抗 AAV2 抗体の抗体価を評価した。</p> <p>AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答 AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する IFN-γ ELISPOT アッセイ結果は、一定数の PBMC 数が得られず、分析できなかった試料があったものの、すべての患者のいずれの評価時点でも陰性であった。</p> <p>抗 AAV2 抗体 電気化学発光免疫測定法を用いて血清試料中の抗 AAV2 抗体価を測定した。すべての患者で、ベースライン時での抗 AAV2 抗体価は陽性であったが、4 例中 3 例では本品投与後の抗 AAV2 抗体価の変動は認められなかった。1 例の抗 AAV2 抗体価はベースライン値と比較して Day 180B まで上昇が認められたが、Day 270B 及び Year 1B ではベースライン値付近まで回復した。</p> <p>V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験 の項参照</p> <p>(3) 101 試験¹⁾ 安全性解析対象集団 (12 例) を対象として、本品投与後の AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答 (投与後 90 日まで) 並びに抗 AAV2 抗体及び抗 RPE 抗体の抗体価 (投与後 1 年まで) を評価した。</p>

AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答
いずれの患者においても、評価したすべての時点で IFN- γ ELISPOT アッセイにより AAV2 カプシドタンパク質に対する T 細胞応答は検出されなかった。RPE65 タンパク質に対する IFN- γ ELISPOT アッセイの結果についても、2 例を除いて、すべての評価時点で陰性であった。

AAV2 中和抗体

本試験に登録された患者のほとんどは、本品投与後のいずれの評価時点でも AAV2 カプシドタンパク質に対する中和抗体 (NAb) の抗体価の変化が極めて小さい、又は変動は認められなかった。

一部の患者では、本品投与後の初回来院時に、AAV2 カプシドタンパク質に対する NAb の抗体価がベースラインと比較して、わずかではあるが一過性に上昇した。3 例を除いたすべての患者で、本品投与後 1 年での AAV2 カプシドタンパク質に対する NAb 抗体価はベースライン以下であった。

抗 RPE65 抗体

酵素結合免疫測定法 (ELISA) を用いた評価で、1 例の 1 評価時点 (Day 90) を除き、すべての患者のいずれの評価時点でも RPE65 タンパク質に対する抗体反応は認められなかった。

全体として、本品投与後に抗 RPE65 抗体価が持続的に上昇した患者は認められなかった。

(4) 102 試験²⁾

安全性解析対象集団 (11 例) を対象として、本品投与後の AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答 (投与後 90 日まで) 並びに抗 AAV2 抗体及び抗 RPE 抗体の抗体価 (投与後 3 年まで) を評価した。

AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対するヒト免疫応答
11 例中 6 例を除いて、AAV2 カプシドタンパク質及び RPE65 タンパク質に対する IFN- γ ELISPOT アッセイ結果は、すべての評価時点で陰性であった。

AAV2 中和抗体

本試験に登録された患者のほとんどは、本品投与後のいずれの評価時点でも AAV2 カプシドタンパク質に対する NAb の抗体価の変化は極めて小さい、又は変動は認められなかった。102 試験のベースラインを含めて、2 例で AAV2 カプシドタンパク質に対する NAb 抗体価は 1:1000 超であった。AAV2 カプシドタンパク質に対する抗体反応に一貫した傾向は認められなかった。一部の患者では、本品投与後の初回来院時に AAV2 カプシドタンパク質に対する NAb 抗体価はベースラインと比較して、わずかな一過性の上昇が認められたが、そのほとんどの患者では NAb 抗体価の変化は限定的であった。1 例を除くすべての患者で、本品投与後 1 年での NAb 抗体価はベースライン以下であった。

抗 RPE65 抗体

102 試験の数例の患者において、本品投与後の ELISA による評価で RPE65 タンパク質に対する抗体価上昇が認められたが、その他の患者では、本品投与後の抗 RPE65 抗体価は変動しない、又は低下した。第 2 眼に本品を投与した後に抗体価上昇が認められた患者は、3 例であった。他の 1 例でも、試験期間中に、本品投与後の抗 RPE65 抗体価に一貫した上昇が認められた。RPE65 タンパク質に対するすべての陽性反応は低レベルであること、また RPE65 タンパク質に対する抗体産生と相関する臨床所見はないと考えられたことから、第Ⅲ相試験では RPE65 タンパク質に対する抗体価は分析しなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、遺伝性網膜ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師並びに網膜下（黄斑下）手術に関する十分な知識、経験及び技術を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、遺伝性網膜ジストロフィーの治療に係る体制が整った医療機関において、本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

（解説）

本品は主成分であるヒト RPE65 タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスベクター2型を含むウイルスベクター製品であり、網膜下（黄斑下）手術に関する十分な知識及び経験のある眼科医のみが本品を投与する必要があることから設定した。

VIII-2. 禁忌・禁止内容とその理由

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
4. 活動性の眼内炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

（解説）

1. 本品は再凍結できず、調製は投与の4時間以内に行う必要があり、調製までの時間を遵守する必要があること、また、残液の再使用を禁止するために設定した。
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本品投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。
3. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者への本品の投与及び硝子体手術により、眼内炎等の重篤な副作用が発現し、永続的な視覚障害をもたらす可能性があるため設定した。
4. 活動性の眼内炎症のある患者への本品の投与及び硝子体手術により、炎症が悪化し、永続的な視覚障害をもたらす可能性があるため設定した。

VIII-3. 効能、効果又は性能に関連する注意とその理由

「V-2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意」を参照すること。

VIII-5. 使用注意内容とその理由

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) 白内障の患者〔悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）

（解説）

(1)IRD患者では、白内障の発現率が高く、硝子体手術を施行することで白内障を引き起こす可能性がある。また、両アレル性 RPE65 遺伝子変異によるIRDの小児及び成人患者を対象とした海外第I相試験（101/102試験）及び海外第III相試験（301試験）で白内障が報告されている。いずれも非重篤であったが、本品の投与、特に硝子体手術により白内障を発現又は悪化させるおそれがあるため設定した。なお、日本人患者を対象とした国内第III相試験（A11301試験）では発現はなかった。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品の投与にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又は代諾者に文書をもって説明し、同意を得てから本品を投与すること。
- (2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、本品の投与に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (3) 本品の投与に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- (4) 眼内炎、眼の炎症及び網膜異常（黄斑変性を含む黄斑疾患、網膜裂孔、網膜剥離、網脈絡膜萎縮等）が発現することがあるため、患者の状態を十分に観察し、これらの事象を示唆する症状が認められた場合は直ちに連絡するよう患者に指導すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) 眼圧が上昇することがあるため、眼圧を定期的に観察し適切に管理すること。（「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (6) 白内障があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。（「1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）」、「3. 不具合・副作用（1）重大な副作用」の項参照）

（解説）

- (1) 本品はウイルスベクター製品であり、本品の有効性及び安全性その他の適正な使用のために必要な事項について、本品を使用する患者又は代諾者に対して文書をもって説明し、同意を得た後に投与すべきであるため設定した。
- (2) 本品は製造工程でヒト及び動物由来の原材料を使用しており、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできず、本品投与前に臨床上の必要性を十分に検討する必要があるため設定した。
- (3) 過敏症の発現について、本品だけでなく、本品の網膜下投与に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）による過敏症の発現を避けるため設定した。
- (4) 101/102 試験及び 301 試験で、眼内炎を含む眼の炎症が報告されている。眼内炎は本品の投与及び硝子体手術により発現する副作用であることから、本品投与の際は無菌条件下で行い、投与後は眼の感染リスクを抑えるために医師による適切な観察及び指導が必要であることから設定した。101/102 試験及び 301 試験で、網膜異常（黄斑疾患、網膜裂孔及び網膜剥離、網脈絡膜萎縮等）が報告されている。本品の投与により、これらの事象が発現するおそれがあるため、本品の投与中は中心窩への投与を避け、本品の投与後、硝子体手術中及び術後は医師による適切な観察及び指導が必要であることから設定した。
- (5) 101/102 試験、301 試験及び A11301 試験全体で、眼圧上昇が報告されている。眼圧上昇は硝子体手術、周術期又は炎症治療のための副腎皮質ステロイドの使用と関連している可能性があるため、医師による定期的な観察と適切な管理が必要であることから設定した。
- (6) 「VIII-5. 使用注意内容とその理由」の項参照

VIII-7. 相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

Ⅷ-8. 不具合・副作用

(1) 副作用の概要

3. 不具合・副作用

両アレレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーの成人及び小児患者を対象とした臨床試験において、本品が投与された症例は 45 例（日本人 4 例を含む）であった。10%以上の頻度で認められた眼局所の副作用は、白内障 11 例（24.4%）、結膜充血 9 例（20.0%）及び眼圧上昇 6 例（13.3%）であった。（承認時までの集計）

（解説）

副作用の概要は、101/102 試験、301 試験及び A11301 試験における眼局所の主な副作用の発現状況を記載した。

副作用の発現頻度は、101/102 試験、301 試験及び A11301 試験で発現した眼局所の副作用集計結果に基づき算出した。なお、当該臨床試験では認められていない副作用は頻度不明として記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 眼内炎（頻度不明）、眼の炎症（6.7%）：眼内炎及び眼の炎症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、これらの徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 網膜異常（28.9%）：黄斑円孔、黄斑変性、網膜小窩障害、黄斑線維症、黄斑症、網膜裂孔、網膜剥離等があらわれることがある。また、網膜異常を発現した患者で永続的な視力低下が報告されている。患者の状態を十分に観察し、これらの徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
網脈絡膜萎縮（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切に管理すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) 眼圧上昇（13.3%）：眼圧が上昇することがあるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 白内障（24.4%）：白内障があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

- 1) 眼内炎、眼の炎症：眼内炎、眼の炎症は本品の投与及び硝子体手術により発現する可能性がある副作用であり、永続的な視覚障害をもたらすおそれがあることから設定した。
- 2) 網膜異常：網膜異常は本品の投与及び硝子体手術により発現する可能性がある副作用であり、永続的な視覚障害をもたらすおそれがあることから設定した。
- 3) 眼圧上昇：眼圧上昇は硝子体手術、周術期又は炎症治療のための副腎皮質ステロイドの使用と関連している可能性がある。また、眼圧上昇の持続により緑内障や永続的な視覚障害につながるおそれがあることから設定した。
- 4) 白内障：「Ⅷ-5. 使用注意内容とその理由」の項参照

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満
眼障害	結膜充血	網膜沈着物、角膜縁凹窩、眼刺激、眼痛、脈絡膜出血、結膜嚢胞、眼部腫脹、眼の異物感

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

副作用海外第Ⅰ相試験（101/102 試験、長期フォローアップ）

投与手技と関連ありと判断された PT 別の有害事象（副作用）^{注)} の発現例数及び発現割合（承認申請時点での最新データカットオフ時点、SAF）^{1,2)}

基本語	全症例 N=12	
	n	(%)
合計	11	(91.7)
結膜充血	8	(66.7)
白内障	4	(33.3)
角膜縁凹窩	3	(25.0)
眼圧上昇	2	(16.7)
眼の障害	1	(8.3)
眼の炎症	1	(8.3)
眼刺激	1	(8.3)
眼痛	1	(8.3)
黄斑円孔	1	(8.3)
黄斑症	1	(8.3)
網膜裂孔	1	(8.3)
気管内挿管合併症	1	(8.3)
頭痛	1	(8.3)

注) 本品と関係ありと判断された有害事象はなかった。

海外第Ⅲ相試験（301/302 試験、長期フォローアップ）

投与手技と関連ありと判断された（全体で 2 例以上に発現した）有害事象（副作用）^{注)} の発現例数及び発現割合（承認申請時点での最新データカットオフ時点、SAF）³⁾

基本語	Original 介入群 N=20		対照/介入群 N=9		合計 N=29	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
合計	13 (65)	41	6 (67)	26	19 (66)	67
白内障	6 (30)	10	1 (11)	2	7 (24)	12
眼圧上昇	3 (15)	4	1 (11)	2	4 (14)	6
網膜裂孔	2 (10)	2	1 (11)	1	3 (10)	3
悪心	1 (5)	1	2 (22)	3	3 (10)	4
眼の炎症	2 (10)	6	0	0	2 (7)	6
黄斑円孔	1 (5)	1	1 (11)	2	2 (7)	3
網膜剥離	1 (5)	1	1 (11)	1	2 (7)	2
嘔吐	1 (5)	1	1 (11)	1	2 (7)	2
頭痛	1 (5)	1	1 (11)	2	2 (7)	3

注) 本品と関係ありと判断された有害事象はなかった。

国内第Ⅲ相試験（A11301 試験）

投与手技、又は周術期副腎皮質ステロイドと関連ありと判断された PT 別の有害事象^{注)} の発現例数及び発現割合（承認申請時点での最新データカットオフ時点、SAF）⁷⁾

基本語	関連性	n
合計		4
	投与手技と関連あり	2
	周術期副腎皮質ステロイドと関連あり	4
白血球数増加		4
	投与手技と関連あり	0
	周術期副腎皮質ステロイドと関連あり	4
眼痛		2
	投与手技と関連あり	2
	周術期副腎皮質ステロイドと関連あり	0
便秘		2
	投与手技と関連あり	0
	周術期副腎皮質ステロイドと関連あり	2

同一患者に複数の関連性の可能性あり。

複数回の有害事象発生した患者は各基本語分類で 1 回のみカウントされる。

基本語は頻度順に記載した。

有害事象の報告には MedDRA version 25.0 を用いた。

注) 本品と関係ありと判断された有害事象はなかった。

臨床検査値異常^{1,2,3,7)}

海外第 I 相試験（101/102 試験）（承認申請時の最新データカットオフ時点）

血液学的検査では、101 試験及び 102 試験のいずれにおいても、各評価時点でベースラインから明らかな変動は認められず、治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常もなかった。有害事象として 101 試験では 6 例に軽度の白血球増加症、及び 1 例に軽度の貧血、102 試験では 1 例に軽度の白血球増加症が報告され、いずれも本品又は投与手技との関連なしと判断された。Year 6 から Year 15 まで、長期フォローアップ試験である LTFU-01 試験の治験実施計画書に基づく臨床検査の評価は任意であり、当該期間中にこれらの評価に関する新たな結果は得られていない。

血液生化学的検査では、101 試験及び 102 試験のいずれも、各評価時点でベースラインから明らかな変動は認められなかった。Year 5 までに臨床的に重要と判断されたのは 1 例において Year 2 及び Year 3 に報告されたカルシウム低値のみであった。Year 6 から Year 15 まで、LTFU-01 試験の治験実施計画書に基づく臨床検査の評価は任意であり、当該期間中にこれらの評価に関する新たな結果は得られていない。

尿検査項目のいずれの項目においても、各評価時点でベースラインからの明らかな変動は認められなかった。Year 5 までに臨床的に重要と判断されたのは 1 例の Year 1 で尿潜血、1 例の Year 2 でタンパク尿

(1+)、ウロビリノーゲン (2)、及び白血球エステラーゼ (SMALL) であった。Year 6 から Year 15 まで、LTFU-01 試験の治験実施計画書に基づく臨床検査の評価は任意であり、当該期間中にこれらの評価に関する新たな結果は得られていない。

海外第Ⅲ相試験（301/302 試験）（承認申請時の最新データカットオフ時点）

血液学的検査では、Year 1B/C までの介入群及び対照群、並びに初回投与以降 Year 1B までのすべての患者の各評価時点でベースラインから明らかな変動は認められなかった。介入群では 9 例の患者で軽度から中等度の白血球増加症が発現したが、初回投与の 3 日前から 2 眼目の網膜下投与 8 日後までの間に発現していることから周術期副腎皮質ステロイドの投与に関連したと考えられた。この他に、血液学的検査の臨床的に重要な異常が、介入群で 3 例（1 例に Day 1B、Day 3B、及び規定外来院での臨床的に重要な異常としてリンパ球低値、好中球分葉核球高値及び白血球数高値。1 例にベースラインでのリンパ球高値、MCH 低値、MCHC 低値、MCV 低値、血小板数高値、赤血球数高値、赤血球体積分布幅 (RDW) 高値及び Day 0B での白血球数高値。1 例に Day 1B での白血球数高値）、対照群で 1 例（Year 1C での、好中球分葉核球高値及び白血球数高値）、対照/介入群の 1 例（Year 2B での好塩基球高値及び白血球数増加）に報告された。いずれも一過性であり、正常値に回復した。

2017 年から 2021 年の報告期間中、新たに臨床的に重要な異常が認められた患者はいなかった。なお、2021 年の報告期間中、対照/介入群の患者 1 例に急性骨髄性白血病が報告された。本症例は、Day 1A から Day 14B までに白血球数及び好中球数の一過性の増加が認められたが、周術期副腎皮質ステロイドの投与が影響

した可能性が考えられた。Day 30B から Year 5B まで、白血球数及び好中球数の臨床的に重要な異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、Year 1B/C までの介入群及び対照群、並びに初回投与以降 Year 1B までのすべての患者で、血液生化学的検査の各パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量に明らかな変動はみられなかった。血液生化学的検査の臨床的に重要な異常として、介入群の 1 例に ALT 高値及び AST 高値、対照群の 1 例にグルコース高値が認められた。いずれも一過性であり、正常値に回復した。

2017 年から 2021 年の報告期間中、新たに臨床的に重要な異常が認められた患者はいなかった。

尿検査では、Year 1B/C までに臨床的に重要な異常は介入群の 3 例 [1 例に Year 1B での白血球エステラーゼ (Large) 及び Year 1B-R (再検査) に白血球エステラーゼ (Small) 。1 例に Day 3A での白血球エステラーゼ (Small) 。1 例に Day 1B での pH 高値 (8.0) 及び白血球エステラーゼ (Small)]、対照群の 1 例 [ベースラインでのケトン体 (TRACE、5) 及びタンパク質 (1+、30MG/DL)] に報告された。

また、2016 年の報告期間中、新たに対照/介入群の患者 1 例で Day 90B に臨床的に重要な異常として白血球エステラーゼ (Small) が報告されたが、再検査では陰性であった。報告された臨床的に重要な異常はいずれも一過性であり、正常値に回復した。2017 年から 2021 年の報告期間中、新たに臨床的に重要な異常が認められた患者はいなかった。

国内第Ⅲ相試験 (A11301 試験) (承認申請時の最新データカットオフ時点)

血液学的検査において、すべての患者に軽度の白血球数増加が報告され、周術期副腎皮質ステロイドとの関連ありと判断された。白血球数増加の発現時期は 3 例が Day 1、1 例が Day 8 であった。白血球数増加は本品網膜下投与の 3 日前から 30 日までに経口投与された周術期副腎皮質ステロイドによるものと考えられた。血液生化学的検査の各パラメータの平均値に臨床的に重要な変動は見られなかった。尿検査において臨床的に重要な変動が認められた患者はいなかった。

VIII-9. 高齢者への適用

設定されていない

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。少なくとも生後12カ月までは網膜組織が発達中であることが報告されており、本品は網膜細胞の増殖により希釈・消失する可能性がある。

(解説)

- (1)本品は網膜下投与であることから、生殖細胞系への伝播リスクは極めて低いものの、本品を用いた動物での生殖発生毒性試験は実施していないことから設定した。
- (2)授乳中の患者に対する使用経験がないことから設定した。
- (3)低出生体重児、新生児、乳児、及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。少なくとも生後12カ月までは網膜組織が発達中であることが報告されている¹⁹⁾。

VIII-11. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-12. 過量投与

設定されていない

VIII-13. 適用上の注意

設定されていない

「V-4. 用法及び用量又は使用方法に関連する適用上の注意」の項を参照すること。

VIII-14. その他の注意

5. その他の注意

- (1) 本品の主成分であるヒト RPE65 タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 2 型 (以下、本ウイルスベクター) については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程 (承認番号: 22-36V-0013) が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

(2) 本品の投与後に患者の涙液中に一時的に低濃度の本ウイルスベクターが含まれる可能性がある。本品投与 14 日後までは、患者又は介護者に、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物等を適切に処理するよう指導すること。

(解説)

- (1) 本品は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：22-36V-0013）が定められている。そのため、本品の使用にあたっては、承認された第一種使用規程を遵守する必要があることを注意喚起するために設定した。
- (2) 301 試験において、29 例中 13 例（45%）の涙液検体から本品のウイルスベクターが検出されている。このうち 4 例は本品投与日以降も投与眼の涙液検体が陽性であり、そのうちの 1 例は投与後 14 日目まで陽性であった。また、A11301 試験において、涙液中、血清中、及び血液中の本ウイルスベクター排出は、すべての患者のいずれの評価時点でも陰性であった。以上より、本品投与 14 日後までは、ドレッシング材、涙液及び鼻汁が付着した廃棄物を適切に取り扱うよう指導する必要があることから設定した。

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

VIII-15. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

重要な生理的機能（心血管系、呼吸系、中枢神経系）に及ぼす影響を検討するための標準的な安全性薬理試験は実施していない。いずれの非臨床試験においても、心血管系、呼吸系、腎臓系、及び中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 一般毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁸⁾

網膜下投与による単回投与毒性試験を4試験実施した。4試験のうち2試験は遺伝子変異のないビーグル犬、1試験はカンクイザル、1試験は *RPE65* 遺伝子変異を有するブリアード犬を用いて、それぞれ実施した。

ビーグル犬各6例を用いた2試験では、一次改良型ベクター（AAV2-hRPE65v1）を 1.5×10^{12} vg/eye で片眼に網膜下及び硝子体内投与し、毒性評価を行った。非投与眼及び溶媒投与眼を陰性対照とした。投与後3週間及び3ヵ月の時点で病理組織学的検査を実施した結果、投与後3週間に脳の変化が認められたことを除き、眼以外の組織には投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった。脳の変化として、AAV2-hRPE65v1 の網膜下投与を受けた4例中1例において脳幹及び中脳、並びに別の1例の脈絡叢において、軽微な血管周囲性のリンパ系細胞浸潤が認められた。また、硝子体内投与した1例で血管周囲性の混合細胞浸潤が認められた。

投与後3ヵ月における眼の病理組織学的検査では、主に網膜下投与部位に限局した炎症性病変がみられ、限局性の網膜変性が認められた。また、この炎症反応は網膜色素上皮（脈絡膜、タペタム、及び網膜下腔）で顕著であり、炎症部位の網膜色素上皮細胞層が完全に消失していた。

カンクイザル5例を用いた試験では、最終製剤ベクター（AAV2-hRPE65v2）を 3.0×10^{11} vg/eye 及び 7.5×10^{11} vg/eye で片眼又は両眼に網膜下投与し、毒性評価を行った。溶媒投与眼を陰性対照とした。投与後3ヵ月間の時点で病理組織学的検査を実施した結果、眼以外の病理組織学的検査ではベクターの投与に関連する変化はみられなかった。眼の病理組織学的検査では、軽度の限局性の炎症性変化のみ認められた。サルにおける無毒性量は 7.5×10^{11} vg/eye とみなされた。

自然発生性 *RPE65* 遺伝子変異イヌモデルであるブリアード犬3例を用いた試験では、0.001% Pluronic F68 添加又は非添加下で調製した最終製剤ベクター（AAV2-hRPE65v2）を 8.25×10^{10} vg/eye で両眼網膜下投与した。投与後5週間及び3ヵ月の時点で実施した眼の病理組織学的検査では、*RPE65* タンパク質の欠乏に伴う異常とともにほぼ正常な網膜の組織像が認められた。軽微な網膜変性及び眼内炎症がみられたが、Pluronic F68 添加の有無による差は認められなかった。投与後3ヵ月の時点で、網膜下投与に起因する病理組織学的変化として、剝離した網膜色素上皮細胞、投与部位近傍の癒痕化、水疱部位の小剝離、及び外節の変化が認められた。

動物種	投与経路	投与量 (vg/eye)	毒性所見、眼科学的検査あるいは試験結果
ビーグル犬	網膜下又は硝子体内、片眼	1.5×10 ¹² 一次改良型ベクター (AAV2-hRPE65v1)	死亡は認められなかった。投与後3週間の時点で、いずれの個体でも全身毒性を示唆する一般状態の変化はみられず、血液学的検査値、赤血球形態、血液生化学的検査値にベクターの投与に関連する変化は認められなかった。眼科学的検査では、網膜下及び硝子体内投与手技関連の変化として、投与後1週に一過性の眼圧低下及び網膜下投与に起因する眼底検査における網膜の変化が認められた。
ビーグル犬	網膜下又は硝子体内、片眼	1.5×10 ¹² 一次改良型ベクター (AAV2-hRPE65v1)	死亡は認められなかった。投与後3カ月の時点で、いずれの個体でも全身毒性はみられず、血液学的検査値、赤血球形態、及び血液生化学的検査値にベクターの投与に関連する変化は認められなかった。眼科学的検査では、3週間観察試験と同様に、網膜下及び硝子体内投与手技関連の変化として、投与後1週に一過性の眼圧低下及び網膜下投与に起因する眼底検査における網膜の変化が認められた。
カニクイザル	網膜下、片眼又は両眼	片眼：7.5×10 ¹¹ 両眼：3.0×10 ¹¹ 、 7.5×10 ¹¹ 最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)	死亡はみられず、いずれの個体でも一般状態、体重、及び摂餌量に変化は認められなかった。眼科学的検査では、急性の変化として結膜充血、硝子体の出血及びフィブリン、並びに網膜の剥離、出血、及び色素沈着が主に投与部位である網膜上外側の部分にみられた。これらの変化は、溶媒のみを投与した眼を含む10眼のすべてで認められたことから、投与手技に関連している可能性が考えられた。
ブリアード犬 ^a	網膜下又は硝子体内、両眼	8.25×10 ¹⁰ 最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)	死亡はみられず、いずれの個体でも一般状態、体重、及び摂餌量の変化は認められなかった。

a : RPE65 遺伝子変異を有する

(2) 反復投与毒性試験²⁰⁾

遺伝子変異のない正常なイヌ、RPE65 遺伝子変異を有するブリアード犬、及び AAV ベクターへの曝露歴のあるサルを用いて、反復投与毒性試験を実施した。

正常なイヌ 3 例を用いて、最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 1.5×10¹¹vg/eye の用量で 3 カ月の間隔において両眼逐次的に網膜下投与し、約 1 カ月後に 2 回目に投与した眼に同用量を再投与した。その結果、全身毒性は認められなかった。病理組織学的検査では、硝子体内、網膜下腔、及び視神経乳頭に炎症細胞が散見されたが、眼の病理組織学的所見は投与手技に関連する外傷に起因するものであった。

ブリアード犬 6 例を用いて、最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 1.5×10¹¹vg/eye の用量で 2 週間の間隔において両眼逐次的に網膜下投与した。その結果、眼毒性及び全身毒性は認められず、局所及び全身の忍容性は良好であった。眼の病理組織学的検査でみられた所見は、他の試験でみられた所見と同様で、投与部位近傍の癒痕、肥大、及びロゼット形成、並びに炎症性細胞であった。

ブリアード犬 5 例を用いて、網膜下で両眼同時投与後に片眼再投与、両眼逐次投与後に片眼再投与、又は両眼逐次的に投与したときの安全性を評価した。1 例は最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 1.5×10¹¹vg/eye の用量で約 2

週間の間隔において両眼逐次的に投与し、約 2.5 年後に 8.25×10^{10} vg/eye を片眼に再投与した。2 例は、 8.25×10^{10} vg/eye の用量で両眼に同時投与し、その約 1 ヶ月後に同量のベクターを片眼に再投与した。1 例は 1.1×10^{11} vg/eye の用量で両眼に同時投与し、その約 1 ヶ月後に同量のベクターを片眼に再投与した。1 例は、片眼のみに最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 1.1×10^{11} vg/eye の用量で投与し、その約 1 ヶ月後に最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 8.25×10^{10} vg/eye の用量で対側眼に投与した。その結果、両眼ともに忍容性は良好であった。眼の病理組織学的検査では、投与部位近傍の外傷以外に、網膜の形態に異常は認められなかった。

脈絡膜、硝子体内、及び網膜下腔に単核細胞浸潤が認められた。

AAV ベクターへの曝露により抗 AAV2 中和抗体を有するサル 4 例を用いて、最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2) を 1.5×10^{11} vg/eye の用量で約 2 ヶ月間の間隔において両眼逐次的に網膜下投与した。眼の病理組織学的検査では、他の網膜下投与による試験でみられた変化と同様に、硝子体内に赤血球及び炎症性細胞、網膜下腔に炎症性細胞、網膜及び視神経に孤発性の炎症巣、並びに網膜投与部位に限局性の癒痕が低頻度に認められた。炎症性変化と投与順 (すなわち右眼の後に左眼) あるいは投与前の抗 AAV2 中和抗体レベルとの関連はみられなかった。網膜の病理組織学的変化は、投与手技に関連する外傷に起因するものであった。

動物種	投与経路	投与量 (vg/eye)	毒性所見、眼科学的検査あるいは試験結果
イヌ (品種不明)	網膜下、両眼逐次 (約 3 ヶ月間隔)、片眼再投与 (両眼投与から約 1 ヶ月後)	1.5×10^{11} 最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)	死亡はみられず、いずれの個体でも全身毒性は認められなかった。
ブリアード犬 ^a	網膜下、両眼逐次 (2 週間隔)	1.5×10^{11} 最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)	死亡はみられず、いずれの個体でも眼毒性及び全身毒性は認められなかった。
ブリアード犬 ^a	網膜下、両眼同時、片眼再投与 (1 ヶ月後) ^b	8.25×10^{10} 、 1.1×10^{11} 、 1.5×10^{11} 最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)	死亡はみられず、いずれの個体でも一般状態、体重、及び摂餌量の変化は認められなかった。
サル (カニク及びアカゲ)	網膜下、両眼逐次 (51 日間隔)	1.5×10^{11} 最終製剤ベクター (AAV2-hRPE65v2)	死亡はみられず、いずれの個体でも一般状態、体重、及び摂餌量の変化は認められなかった。 眼科学的検査において、1 例の左眼で投与後早期に前房蓄膿がみられた。本個体では抗生物質を硝子体内投与し、炎症が消失した。その他の動物では、ベクターの投与に関連する変化は認められなかった。6~7 ヶ月の観察期間終了時の眼科学的検査では、すべての網膜は異常なく、透光体は透明であった。

a : RPE65 遺伝子変異を有する

b : 1 例は両眼逐次投与 (2 週間隔) し、約 2.5 年後に片眼再投与。別の 1 例は両眼逐次投与 (約 1 ヶ月間隔)。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし
(参考情報)

本品の小児への毒性学的な影響は「IX-2.一般毒性試験 (1) 単回投与毒性試

(6) 局所刺激性試験

験」のブリアード犬を用いた単回投与毒性試験により評価している。

「IX-2. 一般毒性試験 (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験」の項参照

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	再生医療等製品、 遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認取得製品 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照								
X-2. 有効期間	直接容器に記載された使用期限内に使用すること。								
X-3. 包装状態での貯法	-65℃以下 遮光のため、使用直前に開封すること。								
X-4. 取扱い上の注意	該当しない								
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：なし その他の患者向け資材： ・ルクスターナ®注連絡カード ・ルクスターナ®注の治療を受けられる方とそのご家族へ 「XⅢ-2. その他の関連資料」参照								
X-6. 同一成分・同効薬	特になし								
X-7. 国際誕生年月日	2017年12月19日（米国）								
X-8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年6月26日 承認番号：30500FZX00003000 薬価基準収載年月日：2023年8月30日 販売開始年月日：2023年8月30日								
X-9. 効能、効果又は性能 追加、用法及び用量 又は使用方法変更追 加等の年月日及びそ の内容	該当しない								
X-10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	該当しない								
X-11. 再審査期間	10年（2023年6月26日～2033年6月25日） （希少疾病用再生医療等製品）								
X-12. 投薬期間制限に関す る情報	該当しない								
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">販売名</td> <td>ルクスターナ®注</td> </tr> <tr> <td>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</td> <td>4900410X1025</td> </tr> <tr> <td>HOT（13桁）番号</td> <td>1970111010101</td> </tr> <tr> <td>レセプト電算処理システム用コード</td> <td>629701101</td> </tr> </table>	販売名	ルクスターナ®注	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4900410X1025	HOT（13桁）番号	1970111010101	レセプト電算処理システム用コード	629701101
販売名	ルクスターナ®注								
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4900410X1025								
HOT（13桁）番号	1970111010101								
レセプト電算処理システム用コード	629701101								
X-14. 保険給付上の注意	<p>薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 令和5年8月29日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0829第6号使 用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について、より抜粋</p> <p>① 本製品の警告において、「関連学会の定める適正使用指針を遵守し、遺伝 性網膜ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師並びに網</p>								

膜下（黄斑下）手術に関する十分な知識、経験及び技術を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、遺伝性網膜ジストロフィーの治療に係る体制が整った医療機関において、本品が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、日本網膜硝子体学会の「ルクスターナ注適正使用指針」を遵守すること。

- ② 本製品の効能、効果又は性能に関連する使用上の注意において、「遺伝学的検査により *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異が確認された患者に投与すること。」及び「適切な検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、以下を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
- *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異を確認した遺伝学的検査の実施年月日
 - 生存網膜細胞を確認した検査方法及び検査の実施年月日

XI. 文献

XI-1. 引用文献

	社内文献 No.
1) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（101 試験）（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6 - 4.2.2）	20230021
2) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（102 試験）（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6 - 4.2.3）	20230022
3) 社内資料：海外第 III 相試験（301 試験）（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6 - 4.1.1、CTD2.7.2-2.1.1）	20230020
4) Russell S. et al. : Lancet. 2017 ; 390 (10097): 849-60 (PMID : 28712537)	20230009
5) Maguire AM. et al. : Ophthalmology. 2019; 126 (9): 1273-85 (PMID : 31443789)	20230010
6) Maguire AM. et al. : Ophthalmology. 2021; 128 (10) : 1460-8 (PMID : 33798654)	20230011
7) 社内資料：国内第 III 相試験（A11301 試験）（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6 - 4.2.1）	20230019
8) 社内資料：MTVS 試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6 - 4.3.1）	20230023
9) Chung DC. et al. : Clin. Exp. Ophthalmol. 2018; 46(3): 247-59 (PMID : 28697537)	20230016
10) Fuhrmann S. et al. : Exp. Eye Res. 2014; 123: 141-50 (PMID : 24060344)	20230018
11) Penaud-Budloo M. et al. : J. Virol. 2008; 82(16) : 7875-85 (PMID : 18524821)	20230017
12) Li C, Samulski RJ. : Nat Rev Genet. 2020; 21(4) : 255-272 (PMID : 32042148)	20230075
13) Acland GM. et al. : Nat. Genet. 2001; 28 (1): 92-5 (PMID : 11326284)	20230013
14) 社内資料：in vitro 薬理試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.6.2-2.1）	20230034
15) Bennicelli J. et al. : Mol. Ther. 2008; 16 (3): 458-65 (PMID : 18209734)	20230012
16) Acland GM. et al. : Mol. Ther. 2005; 12 (6): 1072-82 (PMID : 16226919)	20230014
17) Amado D. et al : Sci. Transl. Med. 2010; 2 (21): 21 ra16 (PMID : 20374996)	20230015
18) 社内資料：単回投与毒性試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.6.6 - 2）	20230024
19) Hendrickson A. et al. : Exp. Eye Res. 2008; 87(5): 415-26 (PMID : 18778702)	20230029
20) 社内資料：反復投与毒性試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.6.6 - 3）	20230025

XI-2. その他の参考文献

「I - 1. 開発の経緯」に関する資料

網膜色素変性診療ガイドライン

参 1) 山本修一 他：日本眼科学会雑誌 2016; 120(12): 846-61 (PMID : 30079711)

「V-5. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ」における参考資料
NHx 試験

参 2) Chung, DC. et al. : Am. J. Ophthalmol. 2019; 199:58-70 (PMID: 30268864)

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2023年6月現在、ルクスターナ®注は米国、欧州など世界50以上の国又は地域で承認されている。

本邦における効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本品を使用すること。

【効能、効果又は性能】

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

- (1) 遺伝学的検査により *RPE65* 遺伝子の両アレル性の変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 適切な検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

本品のカプシドタンパク質及び *RPE65* タンパク質に対する免疫応答のリスク低減を目的とした本品投与前後のプレドニゾン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与方法

- (1) プレドニゾン（又は同等用量の副腎皮質ステロイド）の投与開始前及び本品の投与前に、感染症の有無を確認し、感染症が認められた場合は投与を中止し、回復してからプレドニゾン及び本品の投与を行うこと。
- (2) 本品を1眼目に投与する3日前から、下表を参考にプレドニゾンの投与を行うこと。2眼目のプレドニゾンの投与開始は1眼目のプレドニゾン投与と同じスケジュールに従い、1眼目のプレドニゾンの投与が終了していない場合は、2眼目のプレドニゾンの投与スケジュールを優先する。

表 プレドニゾンの投与方法

本品投与前	投与3日前から3日間	プレドニゾン 1mg/kg/日 (最大 40mg/日)
本品投与後	4日間 (本品投与日を含む)	プレドニゾン 1mg/kg/日 (最大 40mg/日)
	その後5日間	プレドニゾン 0.5mg/kg/日 (最大 20mg/日)
	その後、1日おきに5日間投与 (1、3、5日目に投与)	プレドニゾン 0.5mg/kg/隔日 (最大 20mg/日)

本品の調製及び網膜下投与手順

(3)本品は投与前に製剤を専用希釈液で10倍希釈すること。本品の調製、網膜下投与は無菌的に行うとともに、以下の点に注意すること。また、調製から投与までの一連の手順及び使用する器具の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。（【貯蔵方法及び有効期間等】の項参照）

- 1)凍結された製剤及び専用希釈液を室温にて解凍後、調製し、解凍から4時間以内に投与を完了すること。解凍した製剤及び専用希釈液は再凍結しないこと。
- 2)手術前に散瞳させてから、十分な麻酔を行い、結膜、角膜及び眼瞼に広域局所抗菌薬を投与すること。
- 3)投与前に本品の状態を確認し、粒子状物質、濁り及び変色が認められた場合には、本品を投与しないこと。

- 4)硝子体を切除した後、本品を投与する。本品は上方血管アーケードに沿ったエリアで、中心窩から 2mm 以上離れた位置に投与することが望ましい。
- 5)網膜下にブレブ (bleb) が観察されるまで本品をゆっくり少量ずつ投与し、その後続けて合計 0.3mL を同様に投与すること。
- 6)術後は直ちに仰臥位を取らせること。
- 7)可能な限り仰臥位で 24 時間安静にするよう患者に指導すること。
- (4)使用後の本品の残液、バイアル及び投与用注射筒等は、感染性廃棄物として、各医療機関の手順に従って密封等を行い、適切に廃棄すること。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

米国添付文書 (2022 年 5 月改訂版)

販売名	LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) intraocular suspension for subretinal injection
剤形・含量	LUXTURNAは網膜下注射用濃縮液で、採取可能分量0.5mLを単回投与用2mLバイアルで提供する。提供される濃度 (5×10^{12} vg/mL) を投与前に1:10に希釈する必要がある。希釈液は2mLバイアル2本で提供する。
販売企業名	Spark Therapeutics, Inc.
承認年月	2017年12月
効能・効果	LUXTURNA (voretigene neparvovec-rzyl) は、アデノ随伴性ウイルスベクターを用いた遺伝子治療であり、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による網膜ジストロフィーと診断された患者の治療を適応とする。治療担当医師により生存網膜細胞を有すると判断された患者でなければならない。
用法・用量	用法 網膜下注射のみ 用量 ・LUXTURNAの各眼に対する推奨用量は 1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mLとし、網膜下注射により投与する。 ・各眼への網膜下投与は別々の日に、短い投与間隔で実施する。ただし、6日以上の間隔をあけること。 ・プレドニゾン1mg/kg/日 (最大値40mg/日) と同等用量の経口副腎皮質ステロイドを1日1回、計7日間 (1眼目に本品を投与する3日前から開始) 全身投与した後、10日間かけて漸減すること。2眼目にLUXTURNAを投与する場合も、同一の副腎皮質ステロイドの用法・用量を適用する。予定された2眼目のLUXTURNA投与の3日前までに、1眼目のLUXTURNA投与後の副腎皮質ステロイド漸減が完了していない場合は、2眼目の副腎皮質ステロイドの用法・用量を1眼目の副腎皮質ステロイド漸減に適用する。

EU 共通の添付文書 (2023 年 7 月改訂版)

販売名	Luxturna 5 x 10 ¹² vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection
組成・成分	濃縮液1mLあたり 5×10^{12} ベクターゲノム (vg) が含まれる。Luxturnaの単回投与用2mLバイアルには、採取可能な濃縮液0.5mLが含まれており、投与前に1:10に希釈する必要がある。セクション6.6を参照のこと。 希釈後、1回のLuxturna投与量は 1.5×10^{11} vg/0.3mLとなる。添加物の一覧表は、セクション6.1を参照のこと。
性状	注射用濃縮製剤及び希釈液 凍結状態から解凍後、濃縮製剤及び希釈液はいずれも澄明で無色の液で、pHは7.3である。
承認年月	2018年11月
効能・効果	Luxturnaは、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーに起因する視力低下を有し、十分な生存網膜細胞を有する成人及び小児患者の治療を適応とする。

用法・用量	Voretigene neparovec 1.5×10^{11} vgを各眼に単回投与する。各眼への投与は0.3mLを網膜下投与する。各眼への投与は、短い投与間隔で別々に実施し、6日以上あけること。
-------	--

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する海外情報

本邦における本品の「4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や EU 共通の添付文書とは異なる。

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- (2) 授乳中の女性に投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

米国添付文書（2022年5月改訂版）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with LUXTURNA have not been conducted in pregnant women. Animal reproductive studies have not been conducted with LUXTURNA. In the U.S. general population, the estimated 9 background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of LUXTURNA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LUXTURNA and any potential adverse effects on the breastfed infant from LUXTURNA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

No nonclinical or clinical studies were performed to evaluate the effect of LUXTURNA on fertility.

EU 共通の添付文書（2023年7月改訂版）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Based on non-clinical studies and clinical data from trials of AAV2 vectors, and considering the subretinal route of administration of Luxturna, inadvertent germ-line transmission with AAV vectors is highly unlikely.

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of voretigene neparovec in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Luxturna during pregnancy.

Breast-feeding

Luxturna has not been studied in breast-feeding women. It is unknown whether voretigene neparovec is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from voretigene neparovec therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No clinical data on the effect of the medicinal product on fertility are avail-

able. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本品の「4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(3)低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。少なくとも生後12カ月までは網膜組織が発達中であることが報告されており、本品は網膜細胞の増殖により希釈・消失する可能性がある。

米国添付文書(2022年5月改訂版)

8.4 Pediatric Use

Treatment with LUXTURN A is not recommended for patients younger than 12 months of age, because the retinal cells are still undergoing cell proliferation, and LUXTURN A would potentially be diluted or lost during cell proliferation.

The safety and efficacy of LUXTURN A have been established in pediatric patients. Use of LUXTURN A is supported by Study 1 and Study 2 [*see Clinical Studies (14)*] that included 25 pediatric patients with biallelic *RPE65* mutation-associated retinal dystrophy in the following age groups: 21 children (age 4 years to less than 12 years) and 4 adolescents (age 12 years to less than 17 years). There were no significant differences in safety between the different age subgroups.

EU 共通の添付文書 (2023年7月改訂版)

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of voretigene neparvovec in children aged up to 4 years have not been established. Data are limited. No adjustment in dose is necessary for paediatric patients.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎 該当しない
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 該当しない

XIII-2. その他の関連資料

1) 適正使用推進のために作成されている資料

① 医療従事者向け資料

- ・「適正にお使い頂くために」

<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/luxturna/point/>

② 患者向け資料

- ・「ルクスターナ[®]注連絡カード」
- ・「ルクスターナ[®]注の治療を受けられる方とそのご家族へ」

<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/luxturna/material/>

本品は、カルタヘナ法^{注)}に基づき、下記の第一種使用規程の承認を受けた製品である。

注) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）（カルタヘナ法）」に基づき承認された第一種使用規程（承認番号：22-36V-0013）の承認内容

遺伝子組換え生物等の種類の名称	<i>rep</i> 及び <i>cap</i> 遺伝子を欠失し、ヒト RPE65 タンパク質発現カセットを搭載する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 2 型 (AAV2-hRPE65v2)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容	ヒトの遺伝子治療を目的とした投与、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	<p>本遺伝子組換え生物等の原液の保管</p> <p>(1) 本遺伝子組換え生物等の原液の保管は、容器に密封された状態で遺伝子組換え生物等であることを表示し、治療施設内の適切に管理された冷凍庫又は冷蔵庫において行う。</p> <p>本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製及び保管</p> <p>(2) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液の調製は、治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行い、作業室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。</p> <p>(3) 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。</p> <p>運搬</p> <p>(4) 本遺伝子組換え生物等の治療施設内での運搬は、漏出させない措置を執って行う。</p> <p>患者への投与</p> <p>(5) 本遺伝子組換え生物等の投与は、治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で、患者の網膜下に直接注入することにより行う。投与時は、治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める。</p>

投与後の患者からの排出等の管理

- (6) 投与後、投与部位から排出される本遺伝子組換え生物等の環境への拡散が最小限となるよう、必要とされる期間対策を講じる。
- (7) 患者の排出物等から第三者への本遺伝子組換え生物等の伝播を最小限とするために、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。
- (8) 投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設（以下「外部医療施設」という。）で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留めるために必要となる期間、外部医療施設に対し第一種使用等の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、本遺伝子組換え生物等の投与を受ける患者に適切な指導を行う。

患者検体の取扱い

- (9) 患者から採取した検体（以下「検体」という。）は、治療施設及び外部医療施設（以下「施設等」という。）の規定に従って取り扱う。
- (10) 本遺伝子組換え生物等の投与後、必要とされる期間に、検体の検査が外部の受託検査機関（以下「検査機関」という。）に委託される場合は、本遺伝子組換え生物等が漏出しない容器に入れ、施設等から検査機関へ運搬する。検体は検査機関の規定に従って取り扱う。
- (11) 検体の廃棄は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和 45 年法律第 137 号）に基づいて施設等又は検査機関で定められた医療廃棄物の管理に係る規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従って行う。

感染性廃棄物等の処理

- (12) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄は、治療施設内で不活化処理を行った上で、医療廃棄物管理規程に従って行う。
- (13) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材の廃棄は、医療廃棄物管理規程に従って行う。再利用する機器及び器材にあつては、不活化処理を行い、十分に洗浄する。
- (14) 患者が自宅で用いたドレッシング材等は、二重袋等に厳重に閉じ込めた状態で保管し、廃棄する。
- (15) 本遺伝子組換え生物等の原液の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液は、漏出しない容器に入れた上で他の医療廃棄物と区別して保管し、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、廃棄物の処理及び清掃に関する法律施行令（昭和 46 年政令第 300 号）の別表第 1 の 4 の項に定める感染性廃棄物（以下「感染性廃棄物」という。）として廃棄する。運搬は、第一種使用規程の承認を受けている遺伝子組換え生物等を含む廃棄物である旨を情報提供して行う。
- (16) 本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液、患者から採取した検体等の廃棄を感染性廃棄物処理業者に委託する場合には、本遺伝子組換え生物等の原液の希釈液及び検体は漏出しない容器に入れ、本遺伝子組換え生物等が付着した可能性のある機器及び器材は、二重袋等に厳重に封じ込めた状態で、感染性廃棄物処理業者へ運搬し、感染性廃棄物として廃棄する。
- (17) 治療施設外で保管された未開封の本遺伝子組換え生物等を廃棄する場合は、密封された状態で高圧蒸気滅菌等により不活化処理を行い、廃棄する。

承認日：令和 4 年 11 月 29 日（厚生労働省発薬生 1129 第 82 号環自野発 2211291 号）

本品では日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）を参考に、独自に IF を作成した。作成にあたっては、IF 記載要領 2018（2019 年更新版）から以下の項目変更を行った。

章	本 IF	IF 記載要領 2018（2019 年更新版）
I-3	遺伝子治療用ベクター製品としての特性	製品の製剤学的特性
III	主成分に関する項目	有効成分に関する項目
III-2	主成分の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
III-3	主成分の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
IV.	製品に関する項目	製剤に関する項目
IV-1	(2)製品の <u>外観及び性状</u> (4)製品の <u>物性</u>	(2)製剤の <u>外観及び性状</u> (4)製剤の <u>物性</u>
IV-2	製品の組成 (1)主成分（活性成分）の <u>含量及び副成分</u>	製剤の組成 (1)有効成分（活性成分）の <u>含量及び添加剤</u>
IV-6	製品の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
IV-7	調製法及び解凍後の安定性	調製法及び溶解後の安定性
V-1	効能、効果又は性能	効能又は効果
V-2	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	効能又は効果に関連する注意
V-3	用法及び用量又は使用方法 (1)用法及び用量又は使用方法の解説 (2)用法及び用量又は使用方法の <u>設定経緯・根拠</u>	用法及び用量 (1)用法及び用量の解説 (2)用法及び用量の <u>設定経緯・根拠</u>
V-4	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	用法及び用量に関連する注意
VI-2	(1)原理・メカニズム	(1)作用部位・作用機序
VII.	体内動態に関する項目	薬物動態に関する項目
VII-7	排出	排泄
VIII-2	禁忌・禁忌内容とその理由	禁忌内容とその理由
VIII-3	効能、効果又は性能に関連する注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VIII-4	用法及び用量又は使用方法に関連する注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VIII-5	使用注意内容とその理由	重要な基本的注意とその理由
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	特定の背景を有する患者に関する注意 (1)合併症・既往歴等のある患者 (2)腎機能障害患者 (3)肝機能障害患者 (4)生殖能を有する者 (5)妊婦 (6)授乳婦 (7)小児等 (8)高齢者
VIII-7	相互作用（他の医薬品・医療機器との併用に関すること）	相互作用
VIII-8	不具合・副作用 (1)副作用の概要 (2)重大な副作用と初期症状 (3)その他の副作用 (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	副作用 (1)重大な副作用と初期症状 (2)その他の副作用 項目設定なし 項目設定なし
VIII-9	高齢者への適用	臨床検査結果に及ぼす影響
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	過量投与
VIII-11	臨床検査結果に及ぼす影響	適用上の注意
VIII-12	過量投与	その他の注意 (1)臨床使用に基づく情報 (2)非臨床試験に基づく情報
VIII-13	適用上の注意	項目設定なし
VIII-14	その他の注意 (1)臨床使用に基づく情報 (2)非臨床試験に基づく情報	項目設定なし
VIII-15	その他	項目設定なし
IX-2	一般毒性試験	毒性試験
X-9	効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1