

ルクスターナ注

適正使用指針

2023 年 7 月 11 日

Table of contents

Table of contents.....	2
1 基本情報	4
1.1 本品の名称及び一般名	4
1.2 効能, 効果又は性能	4
1.3 用法及び用量又は使用方法	4
2 本品の特徴と作用機序	5
3 臨床成績	6
3.1 試験デザイン	6
3.1.1 301 試験	6
3.1.2 A11301 試験	9
3.1.3 101 試験	10
3.1.4 102 試験	11
3.2 有効性	12
3.2.1 301 試験	12
3.2.2 A11301 試験 ; データカットオフ : 承認申請時の最新データカットオフ日	17
3.3 安全性	22
3.3.1 301 試験	22
3.3.2 A11301 試験 ; データカットオフ : 承認申請時の最新データカットオフ日	23
3.3.3 長期フォローアップ (承認申請時点の最新のデータカットオフ)	25
3.3.4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象	28
4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件	31
5 本品の投与が適切と考えられる患者	34
5.1 禁忌・禁止に該当する事項	34
5.2 効能, 効果又は性能に関連する使用上の注意並びに用法及び用量又は使用方法に関連した使用上の注意	35
5.3 安全性の観点から慎重な投与が必要な事項又は治療選択肢を考慮することが適切な事項	35
6 本品の投与に際して留意すべき事項	35
6.1 使用上の注意	35
6.2 カルタヘナ第一種使用規程について	36
6.3 インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて	38
6.3.1 実施時期, 対象者, 及び主な内容	38
6.3.2 実施時の留意点	38
7 経過観察に際して留意すべき事項	39

8	本品の主な副作用のマネジメント	40
9	参考文献	41
10	付録	42
10.1	301 試験の有効性に関する Figures.....	42

1 基本情報

1.1 本品の名称及び一般名

製品名

ルクスターナ注*

*以下、本品と記載する。

国際一般名称 (International Nonproprietary Name)

voretigene neparvovec

一般的名称

ボレチゲン ネパルボベク

1.2 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

<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。

1.3 用法及び用量又は使用方法

【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)

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。

2 本品の特徴と作用機序

本品は、正常 hRPE65 タンパク質を発現する遺伝子を導入する遺伝子治療を目的としたウイルスベクターである。本品では、正常な hRPE65 遺伝子を送達する運搬体として AAV2 が使用され

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26 nmの正二十面体ビリオン構造を示す1本鎖DNA (ssDNA) ウイルスで、病原性がなく、ウイルス増殖にはヘルパーウイルス依存性を示す。

本品は2つの成分、すなわち3874ヌクレオチド (nt) のssDNAゲノム及びそれを被覆するAAV2ウイルスカプシドで構成される。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タンパク質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。

本品を網膜下に投与することにより、RPE細胞に正常なhRPE65タンパク質をコードする相補的デオキシリボ核酸 (cDNA) が遺伝子導入され (遺伝子補充療法)、視覚サイクルが回復する。なお、導入された遺伝子は染色体には組み込まれず、細胞の核内にエピソームとして留まる。

3 臨床成績

臨床試験の結果は、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 (IRD) 患者を対象とした第III相試験である301試験及びA11301試験の有効性及び安全性結果を主に記載した。また、両アレル性RPE65遺伝子変異によるIRD患者を対象とした第I相試験である101試験及び102試験の安全性結果の概要を示した。

3.1 試験デザイン

3.1.1 301試験

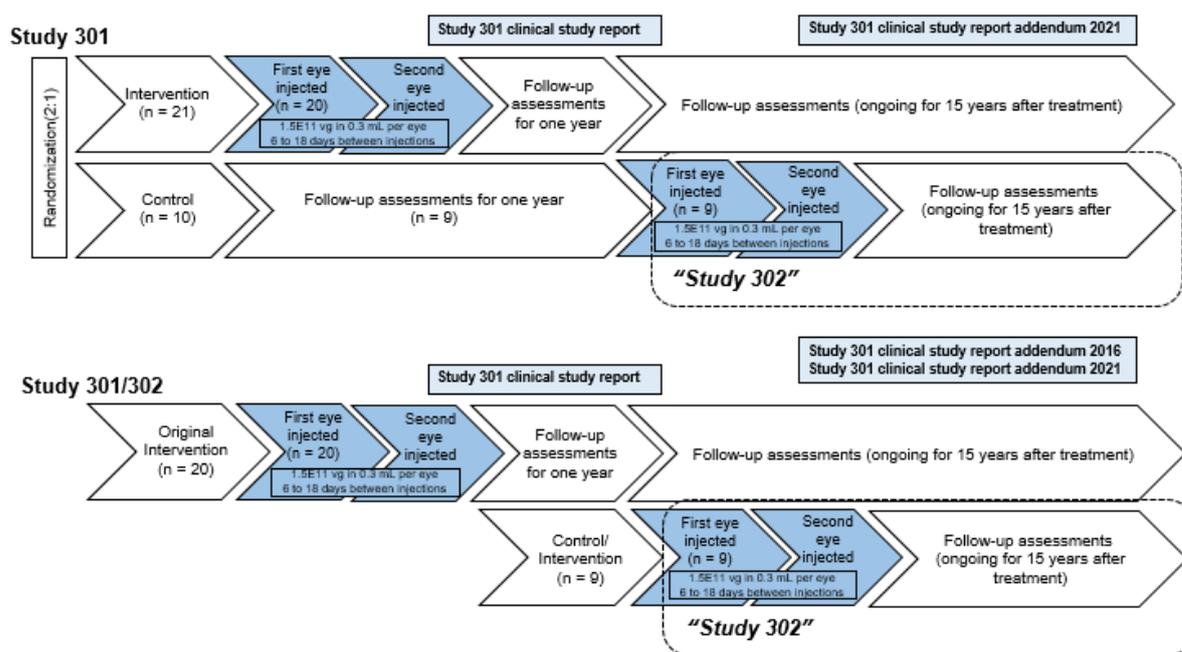
両アレル性RPE65遺伝子変異によるIRD患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価した、非遮蔽、ランダム化、無治療対照、第III相試験である。適格性が確認された被験者を介入群又は対照群に2:1の比でランダム化した。介入群に割り付けられた被験者には、本品 (1.5×10^{11} vg/300 µL) を両眼に逐次的に網膜下投与した (投与間隔: 6~18日)。対照群に割り付けられた被験者は、無治療で1年間観察した後、クロスオーバーし、本品 (1.5×10^{11} vg/300 µL) を両眼に逐次的に網膜下投与した (投与間隔: 6~18日)。

本品を網膜下投与された被験者は、同意取得後に長期フォローアップに移行し、投与後15年までフォローアップすることとした (Figure 3-1)。

本試験では、31名が介入群又は対照群に2:1の比でランダム化された (介入群21名、対照群10名)。全被験者 (N=31) の平均年齢 (SD) は15.1 (10.9) 歳、年齢の中央値 (範囲) は11 (4~44) 歳であった。介入群では早期に中止した1名を除く20名の両眼に本品が網膜下投与された。対照群では早期に試験を中止した1名を除く9名が対照/介入群*にクロスオーバーし、両眼に本品が網膜下投与された。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で、Original介入群*

の2眼目の網膜下投与から最長8年（Year 8B*）まで、対照/介入群の2眼目の網膜下投与から最長7年（Year 7B*）までのデータが得られた。

Figure 3-1 301 試験の治験デザインの概略



301 試験で対照群にランダム化された被験者がクロスオーバーした後、「対照/介入群」の被験者の試験期間を「302 試験」と呼称した。

本品網膜下投与後の有効性及び安全性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。

vg = vector genomes

*：本書では、visit 及び投与群の表記を以下で示した。

Visit の表記：

- B：2眼目の本品投与後の時点。たとえば、Year 1Bは、2眼目の本品網膜下投与から1年後を意味する。
- C：対照群のベースラインを起点とした時点。たとえば、Year 1Cは、ベースラインから1年後を意味する。

投与群の表記：

301 試験の Year 1B/C まで

- 介入群：301 試験で介入群にランダム化された被験者。
- 対照群：301 試験で対照群にランダム化された被験者。

301/302 試験

- Original 介入群：301 試験で介入群にランダム化された被験者を、301/302 試験では「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被験者がクロスオーバーした後は、「対照／介入群」と表記した。また、本書では、対照／介入群の試験期間を 302 試験と呼称した。

主な選択基準

- CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 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 *RPE65* 遺伝子変異によるレーベル先天黒内障 (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) に該当する患者
- 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：
 - 後極内の網膜厚が OCT で 100 μm 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 (Multi-luminance Mobility Test) を評価可能な患者 (評価可能の定義は以下のとおり)：
 - スクリーニング時に MLMT を実施し、400 Lux 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 1 Lux の MLMT に 1 度も Pass できなかった患者

主な有効性の評価項目

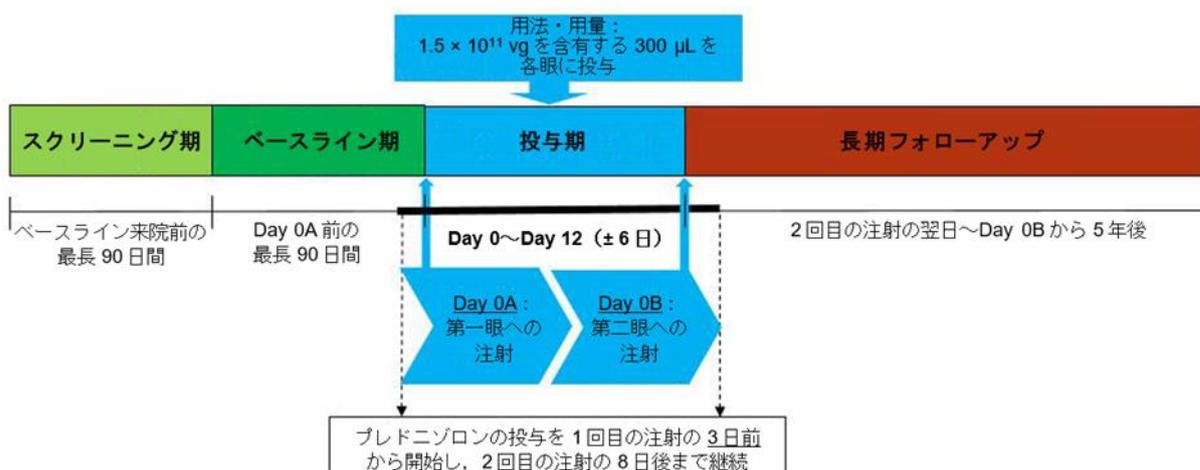
- 主要評価項目：Year 1B/C の両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量
- FST (Full-field stimulus test) (両眼平均，視標：白色光) のベースラインからの平均変化量
- 視力 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 (Off-chart 視力に対し，Holladay スケール，Lange スケールを用いて評価)
- 視野 (両眼平均) のベースラインからの平均変化量 (Goldmann 視野計で測定した動的視野，Humphrey 自動視野計で測定した静的視野)

3.1.2 A11301 試験

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者を対象に，本品の有効性及び安全性を評価した非遮蔽，単群，国内第 III 相試験である。適格性の確認された被験者に，本品 (1.5×10^{11} vg/300 μ L) を両眼に逐次的に網膜下投与した（投与間隔：6～18 日）。本試験の目標被験者数は，実施可能性を踏まえ少なくとも 1 名（最大 4 名）とし，試験期間は 5 年間とした（Figure 3-2）。

承認申請時の最新データカットオフ時点で，登録された 4 名全員の両眼に本品が網膜下投与された。4 名での平均年齢（SD）は 31.3（20.69）歳，年齢の中央値は 33.0 歳で，10 代が 2 名，40 代が 2 名であった。全被験者が 2 眼目の網膜下投与から 1 年後（Year 1B*）の評価を完了し，承認申請時の最新データカットオフ時点で，4 名全員が試験継続中であった。

Figure 3-2 A11301 試験の治験デザインの概略



*：本書では，visit の表記を以下で示した。

Visit の表記：

- A：1 眼目の本品投与後の時点
- B：2 眼目の本品投与後の時点。たとえば，Year 1B は，2 眼目の本品網膜下投与から 1 年後を意味する。

主な選択基準

- 両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD を有する日本人患者。*RPE65* 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。
- 4 歳以上の患者。

- 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。
- 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。
 - OCT で測定された後極部の網膜厚が 100 μm を超える
 - 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

主な有効性の評価項目

- 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
- 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：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：
 - 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被験者では，Off-chart 視力を測定した。）

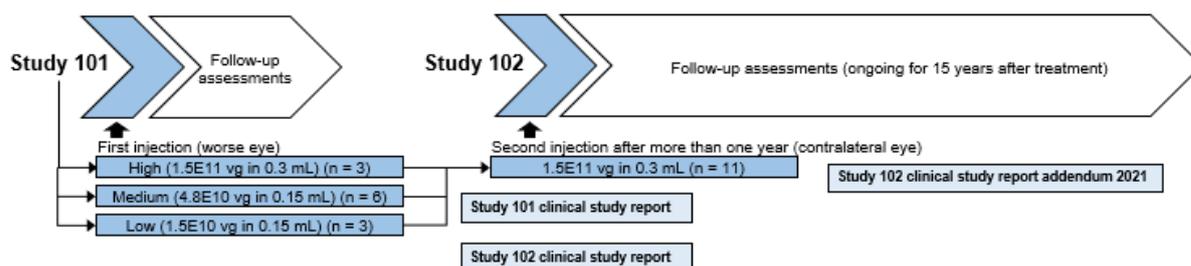
3.1.3 101 試験

両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に，本品の安全性及び忍容性を評価した，非遮蔽，用量コホート漸増，第 I 相試験である。

適格性が確認された被験者に，原則，視機能が悪い方の片眼に本品を網膜下投与した。3 用量（低用量コホート： 1.5×10^{10} vg/150 μL ，中用量コホート： 4.8×10^{10} vg/150 μL ，及び高用量コホート： 1.5×10^{11} vg/300 μL ）のコホートを設定し，低用量コホートから被験者を組み入れた（Figure 3-3）。

101 試験に登録された 12 名（低用量コホート 3 名，中用量コホート 6 名，高用量コホート 3 名）全員の被験眼に本品が網膜下投与された。全被験者（ $N = 12$ ）の平均年齢（SD）は 20.8（11.2）歳，年齢の中央値（範囲）は 19.5（8～44）歳であった。2014 年のデータカットオフ時点で 12 名中 11 名（91.7%）が試験を完了した。1 名（CH-13）は，102 試験への登録は不適格と判断され，101 試験から長期フォローアップに移行し，承認申請時点の最新の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。

Figure 3-3 101 試験，102 試験の治験デザインの概略



vg = vector genomes

主な選択基準

- 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 *RPE65* 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。

主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目の設定はない。

3.1.4 102 試験

101 試験を完了した両アレル性 *RPE65* 遺伝子変異による IRD 患者を対象に、本品の安全性及び忍容性を評価した、単施設、非遮蔽、第 I 相試験である。

適格性が確認された被験者に、101 試験で未投与の対側眼に本品（ 1.5×10^{11} vg/300 μ L）を網膜下投与した。102 試験に参加した被験者は、同意取得後に長期フォローアップに移行した（Figure 3-3）。

101 試験に登録された全 12 名のうち、すべての適格基準を満たした 11 名が 102 試験に登録された。全被験者（N=11）の平均年齢（SD）は 22.8（10.28）歳、年齢の中央値（範囲）は 23.0（11~46）歳であった。全被験者が 101 試験で未投与の対側眼に本品を網膜下投与された。Year 1 時点で 11 名全員が試験継続中であった。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で、102 試験に不適格と判断された 1 名を含む計 12 名が、長期フォローアップを継続中であった。

主な選択基準

- 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：
 - 後極部の網膜厚が 100 μm 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

主な有効性の評価項目

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目の設定はない。

3.2 有効性

3.2.1 301 試験

両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C (主要評価項目, 301 試験)**

Year 1B/C での両眼 MLMT スコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は、介入群 (n = 21) で 1.8 (1.1) , 対照群 (n = 10) 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、群間で有意な差が認められた (p = 0.001, permutation test)。介入群では、対照群と比較して MLMT スコアが平均で 1.6 改善し、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。

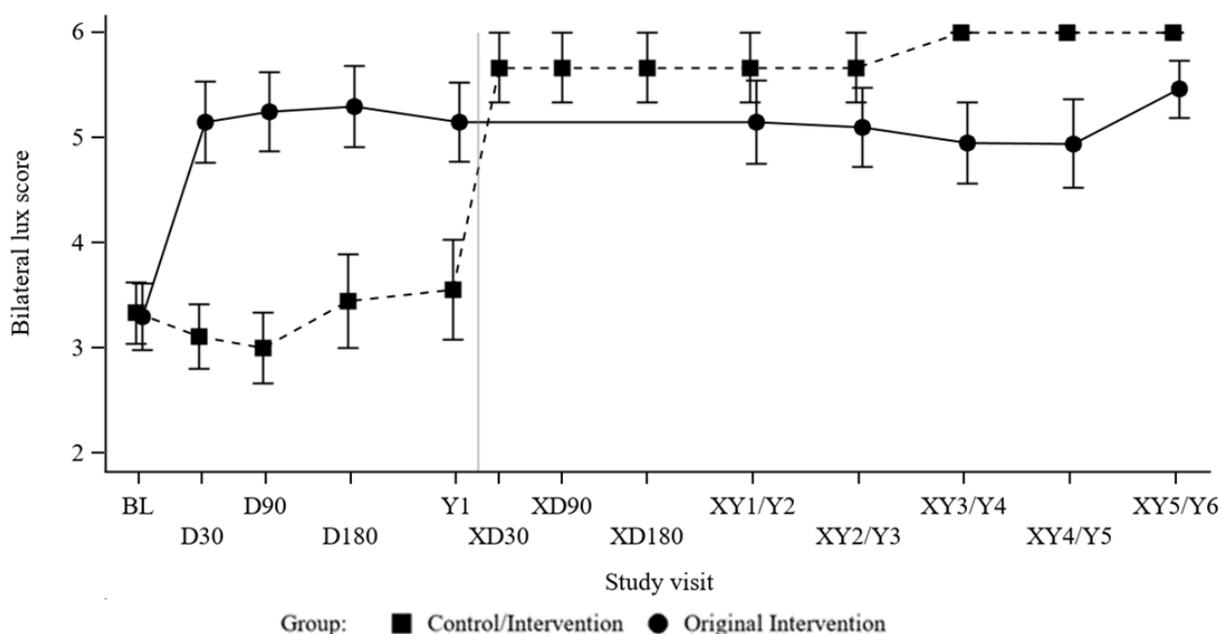
- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで (301/302 試験)**

Year 1B における両眼 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) であり、両群ともに投与前ベースラインと比較して平均で MLMT スコアが約 2 (照度レベルで 2 段階) 増加 (改善) した。照度レベルで 2 段階の改善は、日常生活において遭遇する広範囲の照度の中で、患者自身が独立して移動できるようになることを示す。たとえば、夜間の屋外の駅や照明が点灯したオフィスビルの階段といった明所視の照度レベル (50 Lux) から、夜間の屋外駐車場等といった薄明視の照度レベル (4 Lux) の環境下へ患者自身が独立して移動できるようになると考えられる。

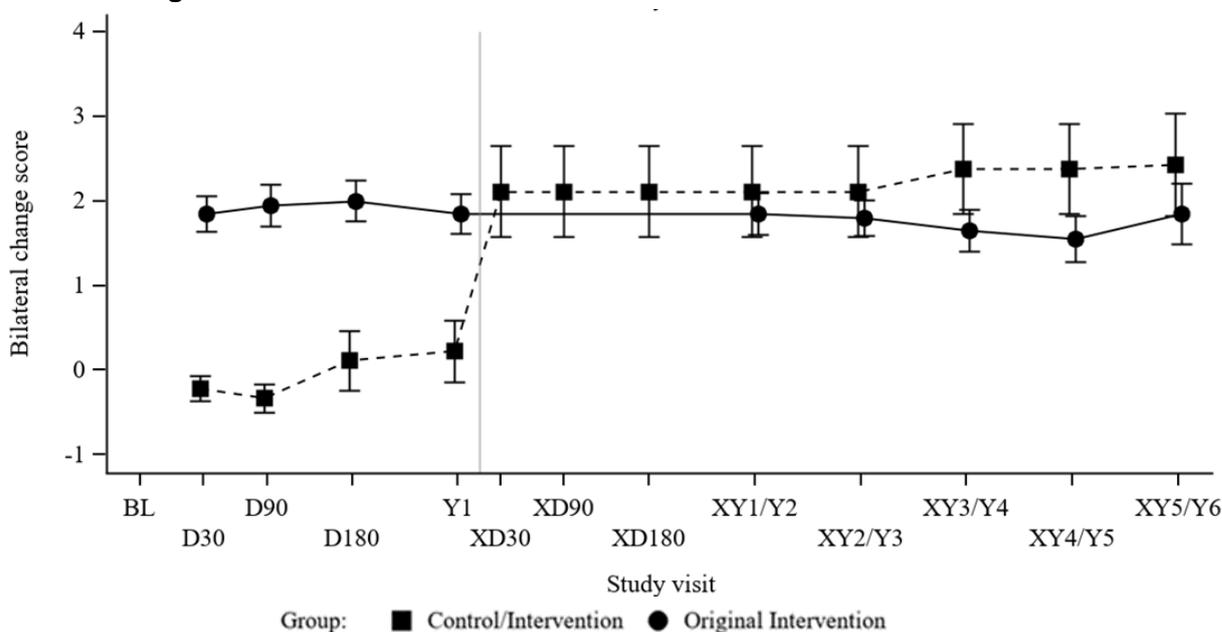
MLMT スコアは、Original 介入群と対照/介入群ともに本品網膜下投与後の Day 30B で改善し、承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で、Original 介入群は Year 6B まで、対照/介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた (Figure 3-4)。

Figure 3-4 両眼 MLMT スコアの推移 (301/302 試験, mITT)

MLMT Score



MLMT Change score from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.1.2.5

BL = baseline; D = Day; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean ± SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1. In the Control/Intervention group in Years XY3, XY4, and XY5, there was no variability (± SE) in the mean bilateral Lux score because all subjects with data had the same score (bilateral Lux score = 6) in those years.

■ : 対照／介入群, ● : Original 介入群

FST（両眼平均，白色光）のベースラインからの平均変化量

● Year 1B/C（副次評価項目，301 試験）

Year 1B/C での FST（白色光）のベースラインからの平均変化量（SE）は，介入群（ $n = 19$ ）で $-2.08 (0.29) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ，対照群（ $n = 9$ ）で $0.04 (0.44) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ であった。平均変化量の群間差（介入群 - 対照群）は $-2.11 (95\% \text{CI} : -3.19, -1.04) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ であり，群間で有意な差が認められた（ $p < 0.001$, repeated measures model）。

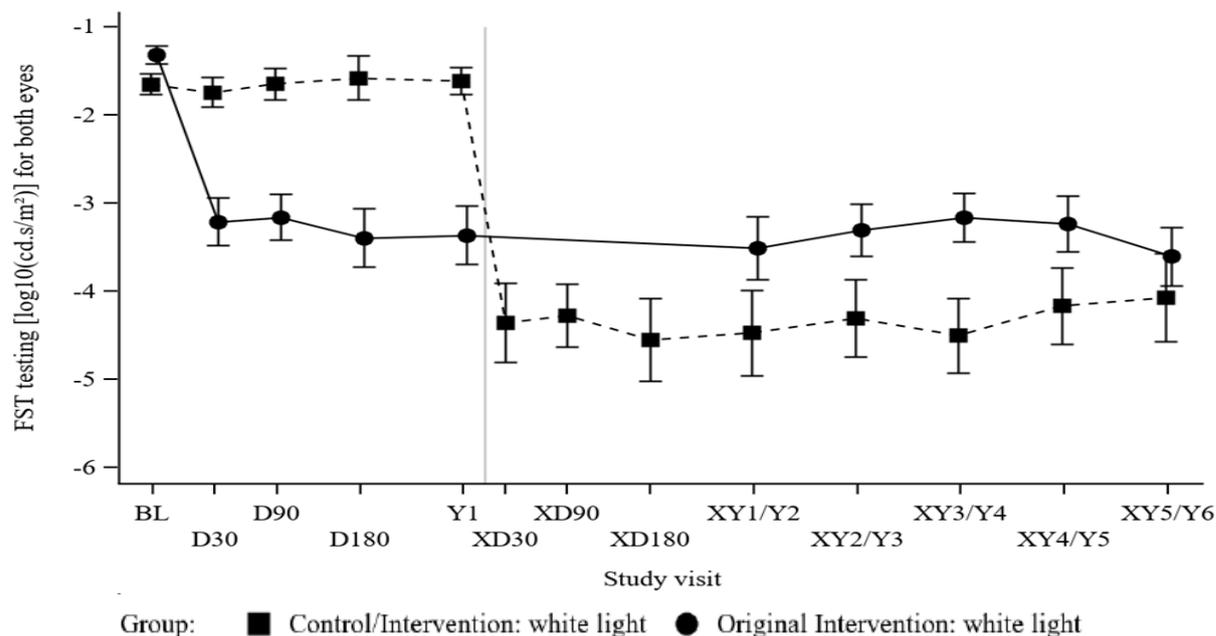
● 投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）

Year 1B での FST（両眼平均）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 $-2.10 (1.58) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ，対照／介入群（ $n = 9$ ）で $-2.86 (1.49) \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ であった。両群とも本品網膜下投与後の FST の変化は $2 \log_{10}$ 超であり，網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。また，複数回測定した際の変動の範囲内とされる $0.3 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ （Klein and Birch 2009, Bittner et al. 2014），及び臨床的に意味のある閾値 [$1 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$]（Russell et al. 2017）を大きく上回った。

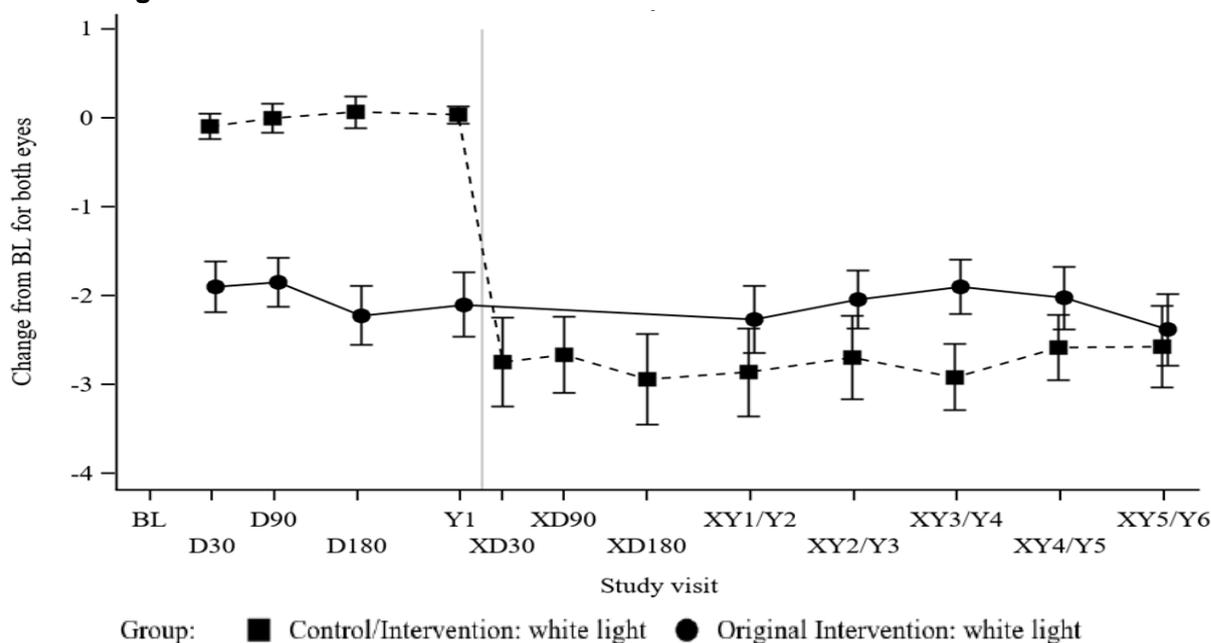
FST の投与前ベースラインからの平均変化量の推移は，両群ともに投与前ベースラインから Day 30B で大きく減少（改善）し，承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で，Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた（Figure 3-5）。

Figure 3-5 FST (両眼平均) の推移 (301/302 試験, mITT, 白色光)

FST [$\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$]



FST change from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.2.2.1

BL = baseline; cd.s/m^2 = candela second per meter squared; D = day; FST = Full-field light sensitivity threshold; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean \pm SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.

■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

視力（両眼平均）のベースラインからの平均変化量

- **Year 1B/C（副次評価項目，301 試験）**

Year 1B/C の視力（Holladay スケール）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 -0.16 （95%CI： $-0.41, 0.08$ ）logMAR であり，群間で有意差はみられなかった（ $p = 0.17$, repeated measures model）。しかしながら，介入群では対照群に比べ視力チャートで 8 文字に相当する改善の差がみられた。

Lange スケールで評価した場合の Year 1B/C の視力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 -0.16 （ $-0.31, -0.01$ ）logMAR であった（nominal $p = 0.035$, repeated measures model）。

- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

視力（Holladay スケール）の投与前ベースラインからの平均変化量（SD）の推移は，Original 介入群では，本品網膜下投与後の Day 30B から改善がみられ，概ね Year 6B まで持続した。なお，Year 4B 及び Year 5B では一過性の悪化がみられた。これは，有害事象（網膜剥離及び黄斑線維症）により視力が悪化した 2 名（IA-52, CH-25）の結果が影響したものと考えられた。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が，投与前ベースラインと比べ Year 5B まで緩徐に改善（減少）した（Figure 10-1）。

Lange スケールで評価した結果は，Holladay スケールで評価した結果と比べ，全体的に同様の傾向を示した。群別には，Original 介入群での Year 4B（Y4）以降の視力の変動は Holladay スケールで評価した結果より小さかった（Figure 10-2）。

Goldmann 視野計で測定した動的視野（両眼平均）

- **Year 1B/C（その他の評価項目，301 試験）**

Year 1B/C での III4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量（SD）の群間差（介入群－対照群）は 378.7（95%CI： $145.5, 612.0$ ）であった（nominal $p = 0.006$, Wilcoxon rank-sum test）。

- **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで（301/302 試験）**

III4e を視標とした 24 経線の合計度数は，Original 介入群及び対照／介入群のいずれも投与前ベースラインから Day 30B に大きく増加（改善）し，その後，Original 介入群は Year 6B まで，対照／介入群は Year 5B まで概ね効果の持続が認められた。本品の網膜下投与により網膜の光感受性領域の増加が示された（Figure 10-3）。

Humphrey 自動視野計で測定した静的視野（両眼平均）

- **Year 1B/C（その他の評価項目，301 試験）**

Year 1B/C での中心窩感度のベースラインからの平均変化量（SD）の群間差（介入群－対照群）は 0.04（95%CI： $-7.1, 7.2$ ）dB であった（nominal $p = 0.18$, Wilcoxon rank-sum test）。

Year 1B/C での黄斑閾値のベースラインからの平均変化量 (SD) の群間差 (介入群 - 対照群) は 7.9 (95%CI : 3.5, 12.2) dB であった (nominal $p < 0.001$, Wilcoxon rank-sum test)。

• **投与前ベースラインから承認申請時点の最新のデータカットオフまで (301/302 試験)**

中心窩感度は、本品が投与された全被験者で Year 1B まで緩徐に改善 (増加) し、その後 Original 介入群は Year 6B まで、対照/介入群は Year 5B まで概ね維持されていた (Figure 10-4)。

黄斑閾値は、Original 介入群、対照/介入群のいずれも投与前ベースラインから Day 30B に大きく増加 (改善) し、承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で、Original 介入群は Year 6B まで、対照/介入群は Year 5B まで効果の持続が認められた (Figure 10-5)。

301/302 試験の Year 1B では、投与前ベースラインと比べ黄斑閾値の顕著な改善が認められたが、中心窩感度の改善は軽微であった。視力の結果と同様に、中心窩の感度は錐体細胞を介した機能であり、本品網膜下投与により中心窩感度が改善しない可能性が考えられた。また黄斑閾値の結果から、黄斑毒性又は黄斑機能障害は認められなかった。

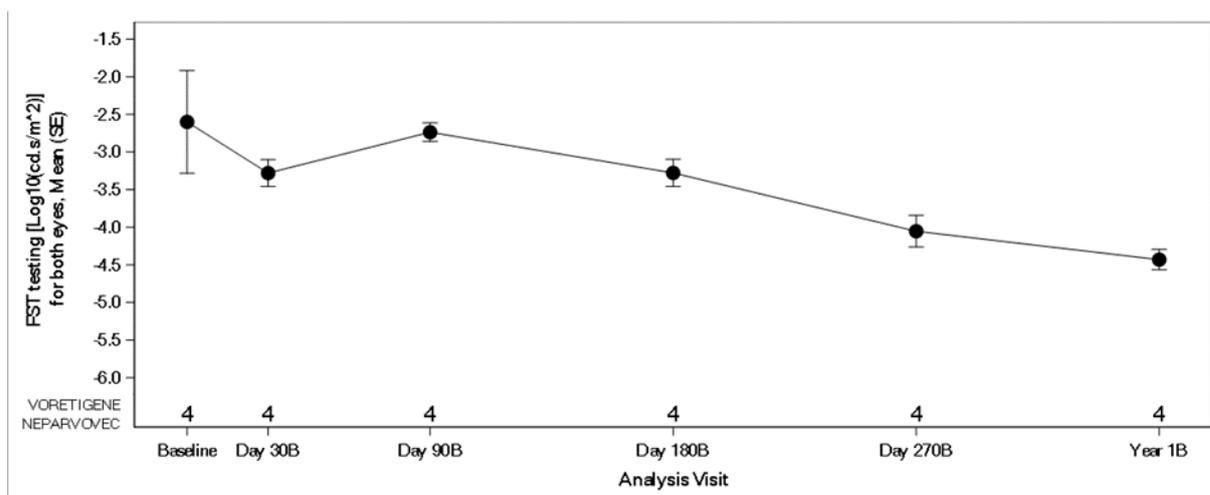
3.2.2 A11301 試験 ; データカットオフ : 承認申請時の最新データカットオフ日

FST (両眼平均, 白色光) のベースラインからの平均変化量

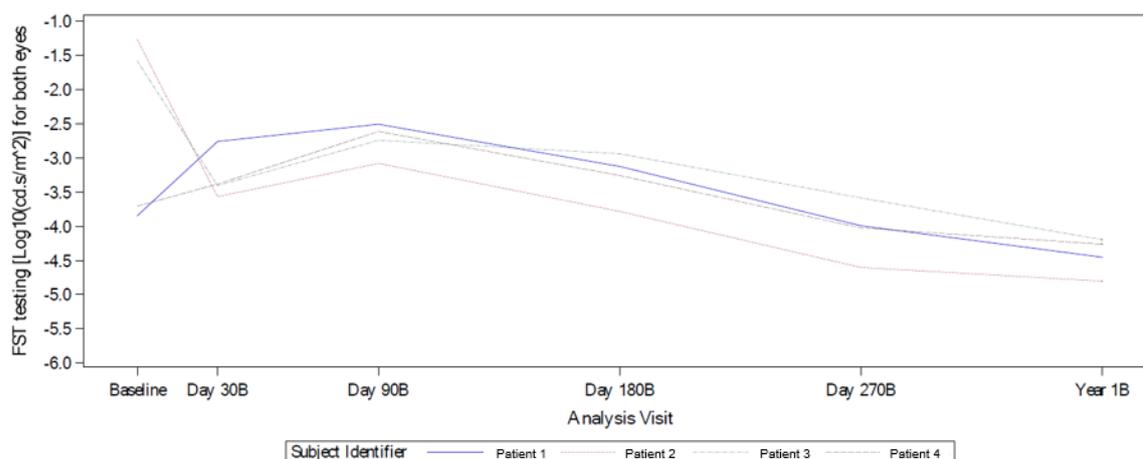
ベースラインの FST の平均値 (範囲) は -2.599 ($-3.85 \sim -1.26$) $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ であった。Year 1B での FST のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、 -1.831 ($-3.54 \sim -0.56$) $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ であり、ベースラインから減少 (改善) した (Figure 3-6)。

被験者別の推移は、4 名中 2 名は Day 30B から、残り 2 名は Day 270B から改善がみられ、その後 Year 1B まで維持された (Figure 3-7)。

Year 1B での FST のベースラインからの変化量は、いずれの被験者も複数回測定した際の変動の範囲内とされる $0.3 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ (Klein and Birch 2009, Bittner et al. 2014) を上回った。また 4 名中 2 名は臨床的に意味のある閾値である $1 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ (Russell et al. 2017) を上回った。当該 2 名での FST のベースラインからの変化量は $2 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ 以上であり、網膜全体の光感度の 100 倍以上の改善を示した。

Figure 3-6 各評価時点での FST（両眼平均）の推移（A11301 試験, FAS, 白色光）

Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-1.2

Figure 3-7 被験者ごとの FST（両眼平均）の推移（A11301 試験, FAS, 白色光）

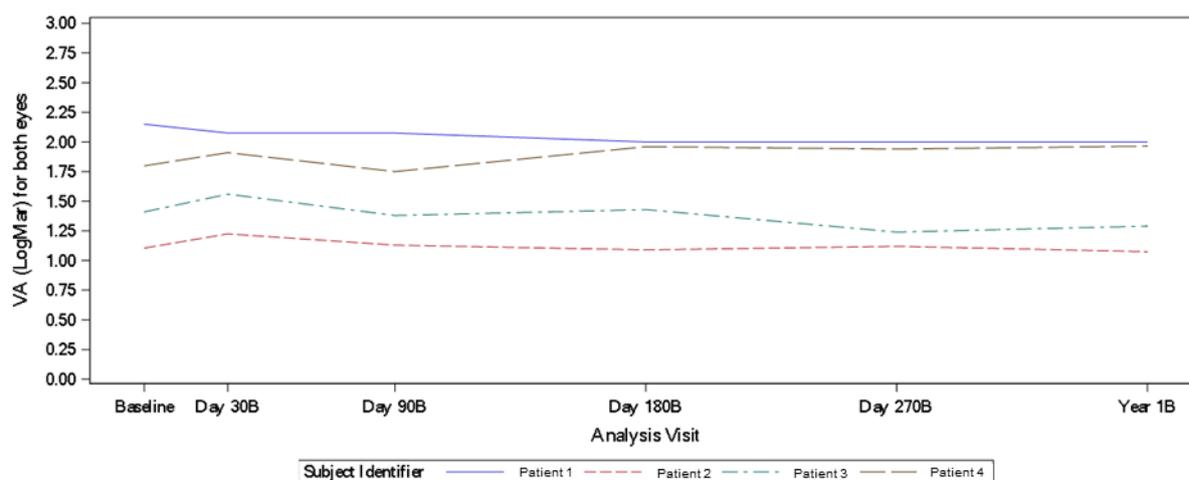
Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-1.1

視力

ベースラインの視力（両眼平均, Lange スケール）の平均値（範囲）は 1.616（1.11～2.15）logMAR であった。Year 1B での視力のベースラインからの平均変化量（範囲）は、-0.033（-0.15～0.17）logMAR であり、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

被験者ごとの Year 1B までのベースラインからの変化量は、いずれの被験者でも治験期間を通じて小さかった (Figure 3-8)。1名はベースラインで両眼ともに手動棄であったが、第1眼は Day 30B に、第2眼は Day 180B に指数弁に改善し、Year 1B まで維持された。

Figure 3-8 被験者ごとの視力 (両眼平均) の推移 (A11301 試験, FAS, Lange スケール)



Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-3.1

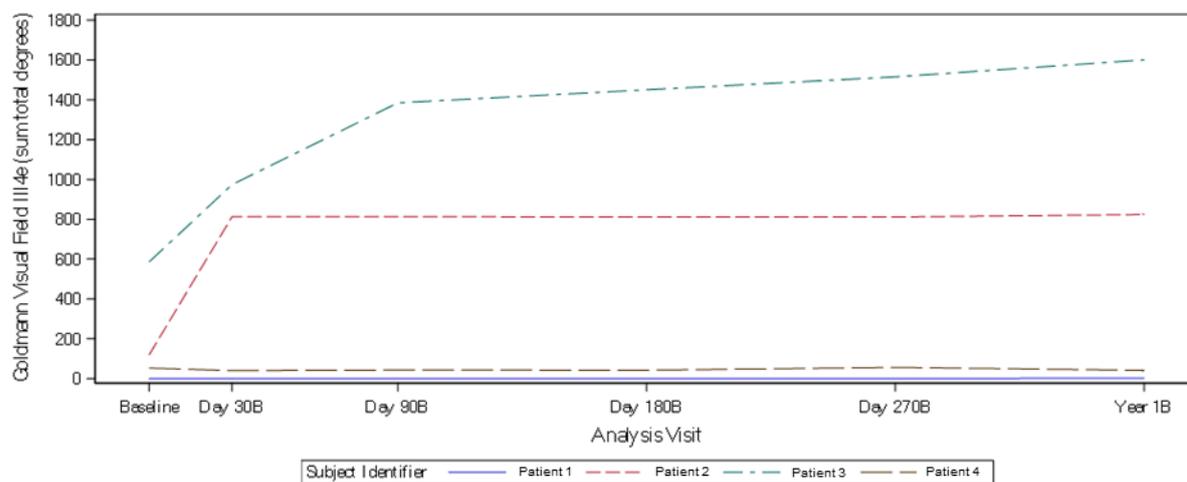
Post-surgical visit data (Day 1A, Day 3A, Day 1B, Day3B, and Day 14B) are not presented in this figure.

Goldmann 視野計で測定した動的視野 (両眼平均)

ベースラインの III4e を視標とした 24 経線の合計度数の平均値 (範囲) は、189.5 (0~586) であった。Year 1B での III4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、427.8 (-11~1014) であった。被験者別では、2 名はベースラインからの変化は認められなかったが、残り 2 名は Day 30B から改善が認められ、Year 1B まで維持された (Figure 3-9)。このうち 1 名は、Year 1B における実測値 (1600) が、視覚健常者の視野 [1200~1400 (III4e), Chung et al. 2019] と同等のレベルまで改善した。

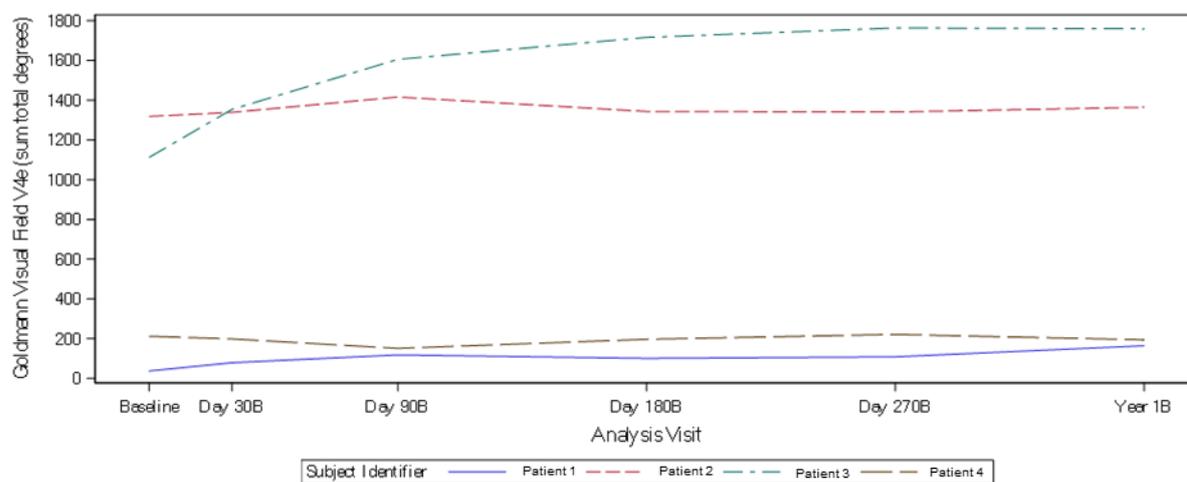
ベースラインの V4e を視標とした 24 経線の合計度数の平均値 (範囲) は 670.0 (38~1318) であった。Year 1B での V4e を視標とした 24 経線の合計度数のベースラインからの平均変化量 (範囲) は、200.5 (-18~647) であった。被験者別では、1 名はベースラインから Year 1B まで変化がみられなかったが、その他 3 名では増加 (改善) した (Figure 3-10)。このうち 2 名はベースラインの時点で 1318 及び 1112 であったが、本品の網膜下投与後にさらなる改善が認められ、Year 1B における実測値 (1364 及び 1759) が視覚健常者の視野 [1400~1800 (V4e), Chung et al. 2019] と同等のレベルまで改善した。残り 1 名では、ベースラインの時点で非常に狭い視野 (38) を示していたが、Year 1B (165) にかけて増加 (改善) した。

Figure 3-9 被験者ごとの Goldmann 視野計（視標：III4e）で測定した動的視野の推移（A11301 試験, FAS）



Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

Figure 3-10 被験者ごとの Goldmann 視野計（視標：V4e）で測定した動的視野の推移（A11301 試験, FAS）



Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

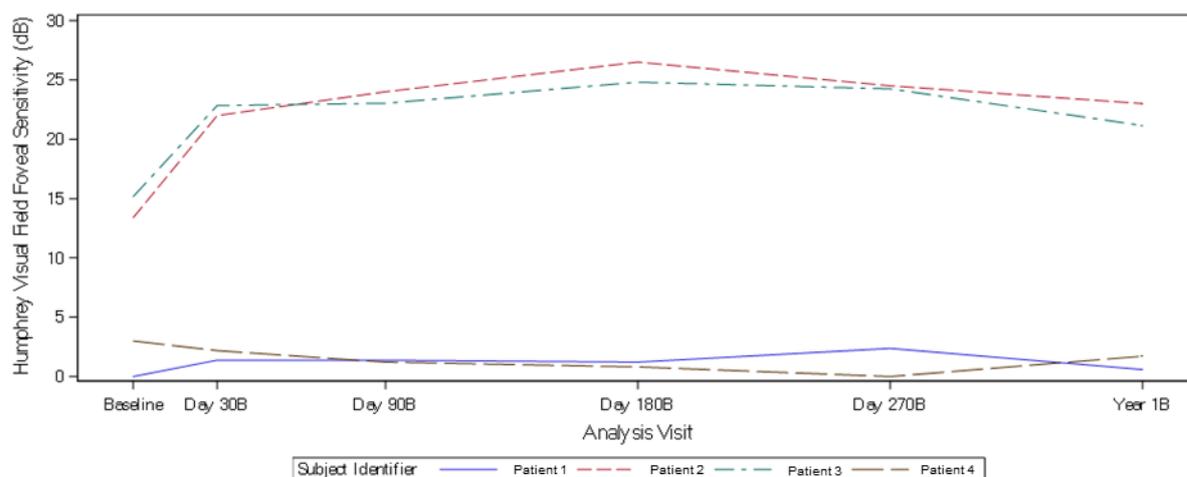
Humphrey 自動視野計で測定した静的視野（両眼平均）

ベースラインの中心窩感度の平均値（範囲）は 7.880（0.00 ~ 15.15） dB であった。Year 1B での中心窩感度のベースラインからの平均変化量（範囲）は、3.734（-1.29 ~ 9.63） dB であった。

被験者別では、2名はベースラインからほとんど変化はなかったが、残り2名は Day 30B から増加（改善）し、Year 1B まで維持された（Figure 3-11）。

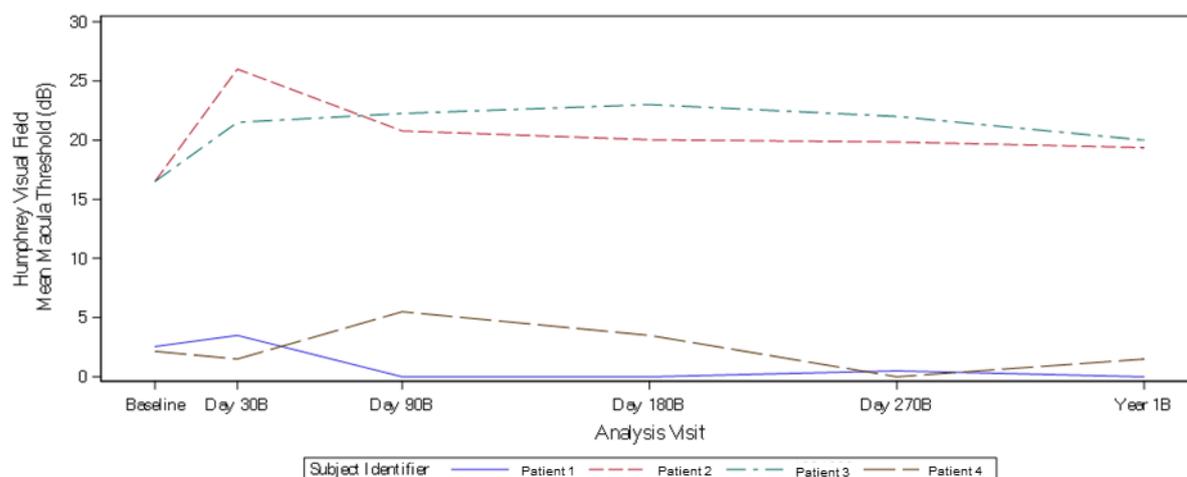
ベースラインの黄斑閾値の平均値（範囲）は 9.428（2.16～16.50）dB であった。Year 1B での黄斑閾値のベースラインからの平均変化量（範囲）は、0.790（-2.56～3.50）dB であった。いずれの被験者もベースラインから明らかな変化はみられなかった（Figure 3-12）。

Figure 3-11 被験者ごとの Humphrey 自動視野計で測定した中心窩感度の推移（A11301 試験, FAS）



Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

Figure 3-12 被験者ごとの Humphrey 自動視野計で測定した黄斑閾値の推移（A11301 試験, FAS）



Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Figure 14.2-2.1
Post-surgical visit data (Day 14B) is not presented in this figure.

3.3 安全性

第 III 相試験である 301/302 試験と A11301 試験では、Year 1B のカットオフ日までに発現した有害事象を要約した。また、長期安全性を評価するため、101/102 試験、及び 301/302 試験の、本品の初回投与から承認申請時点の最新のデータカットオフまでの累積安全性データを評価した。さらに、101/102 試験及び 301/302 試験は長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ）、A11301 試験は 1 年（承認申請時の最新データカットオフデータカットオフ）のデータを対象に、EU RMP Version 2.1 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象を評価した。

3.3.1 301 試験

安全性解析対象集団（SAF）29 名（Original 介入群：20 名，対照／介入群：9 名）において、初回投与以降 Year 1B までに、有害事象は全被験者に発現した。比較的良好にみられた PT 別有害事象は、頭痛（45%），白血球増加症（38%），悪心及び嘔吐（各 34%），及び発熱（31%）であった（Table 3-1）。

Table 3-1 PT 別の有害事象（全体で発現割合 10%以上）の発現被験者及び発現割合（301/302 試験，初回投与以降 Year 1B，SAF）

PT	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(100)	9	(100)	29	(100)
頭痛	7	(35)	6	(67)	13	(45)
白血球増加症	9	(45)	2	(22)	11	(38)
悪心	6	(30)	4	(44)	10	(34)
嘔吐	8	(40)	2	(22)	10	(34)
発熱	7	(35)	2	(22)	9	(31)
鼻咽頭炎	7	(35)	1	(11)	8	(28)
咳嗽	6	(30)	2	(22)	8	(28)
口腔咽頭痛	6	(30)	1	(11)	7	(24)
眼圧上昇	4	(20)	1	(11)	5	(17)
鼻閉	2	(10)	2	(22)	4	(14)
白内障	3	(15)	0		3	(10)
網膜沈着物	0		3	(33)	3	(10)
網膜裂孔	2	(10)	1	(11)	3	(10)
上腹部痛	2	(10)	1	(11)	3	(10)
血尿	3	(15)	0		3	(10)

Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR adam1-Table 14.3.1.2

初回投与以降 Year 1B までに、治験製品と関連ありと判断された有害事象として網膜沈着物（3名 3件）が報告された。これら 3件はいずれも軽度で一過性であり、処置を要することなく、後遺症なく消失した。また、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全体で 66%であった。比較的良好にみられた PT 別の事象は、眼圧上昇（14%）、白内障、悪心、及び網膜裂孔（各 10%）であった。

初回投与以降 Year 1B までに、重篤な有害事象は全体で 3名 4件（痙攣 1件、医薬品副作用 2件、網膜障害 1件）に報告された。

Year 1B/C までに介入群で報告された痙攣 1件、医薬品副作用 2件は、治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。痙攣は後遺症（慢性化／安定）を伴う消失、医薬品副作用はいずれも後遺症なく消失した。Year 1B/C 以降新たに報告された事象は、対照／介入群に報告された網膜障害（右眼、2眼目）であった。2眼目の投与から 27日後に中心窩機能の喪失（網膜障害）が報告され、投与手技との関連ありと判断された。網膜中心部が菲薄化し、臨床的に重要な視力低下が認められ、Year 1B までに消失しなかった。その後、当該有害事象は後遺症を伴う消失と判断された。

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

3.3.2 A11301 試験；データカットオフ：承認申請時の最新データカットオフ日

有害事象は全被験者（4名）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」（100%、4名）が最も多く、次いで「眼障害」及び「胃腸障害」（各 75%、3名）であった（Table 3-2）。

PT 別有害事象は白血球数増加（4名）が最も多く、次いで眼痛及び便秘（各 2名）であった。

治験製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%であり、PT 別の内訳は眼痛（50.0%）であった。また、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%であり、PT 別の内訳は白血球数増加（100%）及び便秘（50.0%）であった。

Table 3-2 SOC 別及び PT 別の有害事象の発現被験者数及び発現割合 (A11301 試験, Year 1B, SAF)

SOC	LTW888
PT	N = 4
	n (%)
合計	4 (100)
眼障害	3 (75.0)
眼痛	2 (50.0)
ドライアイ	1 (25.0)
胃腸障害	3 (75.0)
便秘	2 (50.0)
腹痛	1 (25.0)
嘔吐	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)
発熱	1 (25.0)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (25.0)
足関節部骨折	1 (25.0)
臨床検査	4 (100)
白血球数増加	4 (100)
眼圧上昇	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)
筋肉痛	1 (25.0)
生殖系および乳房障害	1 (25.0)
子宮付属器捻転 ^{a)}	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)
ざ瘡	1 (25.0)
皮膚乾燥	1 (25.0)

Source : 5.3.5.2-1-A11301 試験 CSR-Table 14.3.1-1.1

a) Year 1B のデータベースロック以降, 事象名が卵巣嚢胞捻転に変更された。

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

- A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.

- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.

- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.

なお, Year 1B のデータベースロック以降に, 子宮付属器捻転の事象名が卵巣嚢胞捻転に更新された。本書では, 更新後の事象名に基づき記載した。

重篤な有害事象として, 1 名に重篤な有害事象 (卵巣嚢胞捻転) が報告された。本事象は治験製品, 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。本事象は消失した。

なお, 中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

3.3.3 長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ）

3.3.3.1 101/102 試験

101/102 試験では、101 試験のデータを含む、本品の初回投与から承認申請時点の最新のデータカットオフまでの累積安全性データを評価した。

安全性解析対象集団（SAF）12 名において、初回投与以降承認申請時点の最新のデータカットオフまでに報告された、比較的良好にみられた PT 別有害事象（発現割合 30%以上）の発現被験者数及び発現割合を Table 3-3 に示す。最もよくみられた事象は、結膜充血、発熱、上咽頭炎、及び頭痛（各 66.7%）であり、次いで白血球増加症、腹部不快感、インフルエンザ、及び血尿（各 50.0%）であった。

治験製品と関連ありと判断された有害事象は報告されなかった。PT 別の投与手技と関連ありと判断された有害事象は、結膜充血（66.7%、8 名）が最も多く、次いで白内障（33.3%、4 名）、角膜縁凹窩（25.0%、3 名）であった。

重篤な有害事象は 5 名 6 件（眼圧上昇、下肢骨折、停留精巣、錯感覚、大腸腺腫、痔瘻）報告された。いずれの事象も治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。いずれの事象も処置なく消失した（Table 3-4）。

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

Table 3-3 PT 別の有害事象（発現割合 30%以上）の発現被験者数及び発現割合（101/102 試験，長期フォローアップ，SAF）

PT	LTW888
	N = 12 n (%)
合計	12 (100)
結膜充血	8 (66.7)
発熱	8 (66.7)
上咽頭炎	8 (66.7)
頭痛	8 (66.7)
白血球増加症	6 (50.0)
腹部不快感	6 (50.0)
インフルエンザ	6 (50.0)
血尿	6 (50.0)
白内障	5 (41.7)
挫傷	5 (41.7)
低血糖	5 (41.7)
咳嗽	5 (41.7)

	LTW888
	N = 12
PT	n (%)
悪心	4 (33.3)
耳感染	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	4 (33.3)
高血糖	4 (33.3)
蛋白尿	4 (33.3)
口腔咽頭痛	4 (33.3)

Source : 5.3.5.3-2-J-SCS Appendix 1-Table 1.2-1

- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

- 承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

Table 3-4 重篤な有害事象（101/102 試験，長期フォローアップ，SAF）

	LTW888
	N = 12
PT	n (%)
合計	5 (41.7)
停留精巣	1 (8.3)
痔瘻	1 (8.3)
下肢骨折	1 (8.3)
眼圧上昇	1 (8.3)
大腸腺腫	1 (8.3)
錯感覚	1 (8.3)

Source : 5.3.5.3-2-J-SCS Appendix 1-Table 1.2-3

- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

- 承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

3.3.3.2 301/302 試験

安全性解析対象集団（SAF）29名（Original 介入群：20名，対照／介入群：9名）において，初回投与以降承認申請時点の最新のデータカットオフまでに報告された，比較的よくみられた PT 別の有害事象（全体で発現割合 30%以上）は，頭痛（45%，13/29 名），白血球増加症（38%，11/29 名），悪心，嘔吐，及び発熱（各 34%，10/29 名）であった（Table 3-5）。

治験製品と関連ありと判断された有害事象は，網膜沈着物（10%，3/29 名，3 件）のみであった。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，全体で 66%（19/29 名）であった。比較的よくみられた PT 別の事象は，白内障（24%，7/29 名，12 件），眼圧上昇（14%，4/29 名，6 件），悪心（10%，3/29 名，4 件），及び網膜裂孔（10%，3/29 名，3 件）であった。

重篤な有害事象の発現割合は28%（8/29名）であった（Table 3-6）。PT別で全体の2名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名）であり、その他の事象は1名のみの報告であった。網膜小窩障害及び網膜剥離（各1名）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治験製品又は投与手技との関連なしと判断された。承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で急性骨髄性白血病は継続中であったが、その他の事象はいずれも消失した。

なお、中止に至った有害事象の報告及び死亡の報告はなかった。

Table 3-5 PT別の有害事象（全体で発現割合10%以上）の発現被験者数及び発現割合（301/302試験，長期フォローアップ，SAF）

PT	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(100)	9	(100)	29	(100)
頭痛	7	(35)	6	(67)	13	(45)
白血球増加症	9	(45)	2	(22)	11	(38)
悪心	6	(30)	4	(44)	10	(34)
嘔吐	8	(40)	2	(22)	10	(34)
発熱	8	(40)	2	(22)	10	(34)
白内障	6	(30)	2	(22)	8	(28)
上咽頭炎	7	(35)	1	(11)	8	(28)
咳嗽	6	(30)	2	(22)	8	(28)
口腔咽頭痛	6	(30)	1	(11)	7	(24)
眼圧上昇	4	(20)	1	(11)	5	(17)
鼻閉	2	(10)	2	(22)	4	(14)
網膜沈着物	0		3	(33)	3	(10)
網膜裂孔	2	(10)	1	(11)	3	(10)
下痢	3	(15)	0		3	(10)
血尿	3	(15)	0		3	(10)

Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Table 14.3.1.2.4

-承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

Table 3-6 重篤な有害事象（301/302試験，長期フォローアップ，SAF）

PT	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(30)	2	(22)	8	(28)
医薬品副作用	2	(10)	0		2	(7)
無胎芽妊娠 ^{a)}	1	(8)	0		1	(6)
異所性妊娠 ^{a)}	1	(8)	0		1	(6)

PT	Original Intervention N = 20		Control/ Intervention N = 9		Total N = 29	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
月経過多 ^{a)}	1	(8)	0		1	(6)
網膜剥離	1	(5)	0		1	(3)
網膜小窩障害	0		1	(11)	1	(3)
COVID-19 肺炎	1	(5)	0		1	(3)
肺炎	1	(5)	0		1	(3)
急性骨髄性白血病	0		1	(11)	1	(3)
痙攣発作	1	(5)	0		1	(3)
Self harm	1	(5)	0		1	(3)

Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Table 14.3.1.2.16

a) Denominator includes only subjects who are male/female.

b) Reported with preferred term of intentional self-injury and verbatim term of deliberate self-harm on the CIOMS form and throughout the CSR addendum.

承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

3.3.4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象

101/102 試験及び 301/302 試験は長期フォローアップ（承認申請時点の最新のデータカットオフ）、A11301 試験は1年（承認申請時の最新データカットオフ）のデータを対象に重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象を評価した（Table 3-7）。臨床開発プログラム全体で、合計45名（89眼）が本品の網膜下投与を受けた。

Table 3-7 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象の発現状況 [101/102 試験・301/302 試験（長期フォローアップ）、A11301 試験（Year 1）、SAF]

		101/102 N = 12	301/302 N = 29	A11301 N = 4	合計 N = 45
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重要な特定されたリスク	白内障	5 (41.7)	8 (27.6)	0	13 (28.9)
	眼圧上昇	3 (25.0)	5 (17.2)	1 (25.0)	9 (20.0)
	黄斑部疾患	3 (25.0)	4 (13.8)	0	7 (15.6)
	網膜裂孔	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
	投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症	1 (8.3)	3 (10.3)	0	4 (8.9)
	網膜剥離	0	2 (6.9)	0	2 (4.4)
重要な潜在的リスク	進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失	0	0	0	0
	腫瘍原性	4 (33.3)	3 (10.3)	0 ^{a)}	7 (15.6)
	宿主免疫応答	0	0	0	0
	第三者への伝播	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-2-J-SCS appendix 1-Table 2.1-1

- A subject with multiple occurrences is counted only once for the same risk.

	101/102	301/302	A11301	合計
	N = 12	N = 29	N = 4	N = 45
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

- Risk names are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within risk by descending frequency of AEs in total.

-承認申請時の最新データカットオフ日までの集計

- In 1 subject from A11301, a reported event of adnexal torsion (PT) was updated to ovarian cyst torsion (PT) after 1 year DBL.

a) データカットオフ以降、事象名 (PT) が子宮付属器捻転から卵巣嚢胞捻転に更新された。本事象は MedDRA の多軸性により腫瘍原性に関連する事象に該当すると考えられた。

白内障

臨床試験全体で、45 名中 13 名 (28.9%) に白内障が発現した。白内障を発現した 13 名中 2 名はベースライン時に白内障を合併していた。臨床試験全体で発現した白内障はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なしと判断され、11 名が投与手技と関連ありと判断された。白内障の発現時期は、多くが本品の網膜下投与後 1 年以降であった。13 名中 7 名は、承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で継続中であったが、その他の被験者は、後遺症なく消失又は回復中であった。

眼圧上昇

臨床試験全体で、45 名中 9 名 (20.0%) に眼圧上昇が発現した。1 名に発現した重篤な眼圧上昇を除き非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なしと判断され、重篤な眼圧上昇を含む 3 名は投与手技と関連なし、残り 6 名は投与手技と関連ありと判断された。眼圧上昇の発現時期は、多くが投与後 1 ヶ月以内であった。いずれの事象もほとんどが一過性で、無処置又は薬物療法等により消失した。

黄斑部疾患

黄斑部疾患には、黄斑円孔、眼の障害 (報告名 foveal dehiscence)、黄斑症 (報告名 macular pucker)、黄斑線維症、網膜小窩障害 (報告名 foveal thinning 及び loss of foveal function)、黄斑変性 (報告名 macular thinning) が含まれた。

臨床試験全体で、45 名中 7 名 (15.6%) に黄斑部疾患が発現した。黄斑部疾患は 1 名に発現した重篤な網膜小窩障害を除き非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なし、投与手技との関連ありと判断された。また重篤な網膜小窩障害は投与手技との関連ありと判断され、後遺症を伴う消失と判断された。黄斑部疾患の発現時期は、11 件中 7 件が投与後 1 ヶ月以内であった。また、11 件中 4 件 (黄斑線維症 2 件、黄斑円孔 1 件、黄斑症 1 件) は承認申請時点の最新のデータカットオフ時点で継続中であったが、その他 7 件は無処置又は薬物治療等により消失した。

網膜裂孔

臨床試験全体で、45名中4名（8.9%）に網膜裂孔が発現した。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品との関連なし、投与手技との関連ありと判断された。また、いずれもレーザー光凝固術等の処置により後遺症なく消失した。網膜裂孔の発現時期は、本品の網膜下投与後2週間以内の発現であった。

網膜剥離

臨床試験全体で、45名中2名（4.4%）に網膜剥離が発現した。重症度は軽度又は中等度であった。1名は重篤な有害事象として報告され、硝子体手術等の処置により後遺症を伴う消失と判断された。残り1名に発現した網膜剥離は、レーザー光凝固術等の処置により消失した。いずれも治験製品との関連なし、投与手技との関連ありと判断された。2名の網膜剥離の発現時期は、本品の網膜下投与から4～5年後であった。

網脈絡膜萎縮

本品を用いた治療後に注射部位の周囲に網脈絡膜萎縮がみられることがある。その原因についてはよくわかっていないが、本品の毒性または代謝的な後遺症の可能性が提起されている。海外の報告では71眼中20眼（28%）に網脈絡膜萎縮がみられている（Stingl et al. 2023）。術後1ヵ月のFSTの改善度は萎縮のない群より萎縮のある群で有意に高いことも報告されている。

投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

臨床試験全体で、45名中4名（8.9%）に眼の炎症〔眼の炎症（PT）3名、虹彩炎（PT）1名〕が発現した。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも治験製品と関連なしと判断された。また、1名を除く3名は投与手技との関連ありと判断された。4名の被験者のうち102試験の1名は、2眼目の網膜下投与から11日後に眼の炎症（報告名 intraocular inflammation endophthalmitis right eye）が発現した。クリニックを受診し、抗生物質及びステロイドデポのテノン嚢下注射による治療を受けた。硝子体液を培養した結果、*Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。本事象は処置により速やかに消失した。その他は、いずれも無処置又は処置により後遺症なく消失した。投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症に該当する事象の発現時期は、いずれも投与後2週間以内であった。

なお、102試験で *Staphylococcus epidermidis* 陽性の「眼の炎症」が発現したことを受け、治験実施計画書を改訂し、汚染の可能性を最小限に抑えるために本品の調製手順の変更、並びに硝子体切除及び治験製品調製の再トレーニングが実施された。その後に実施された301試験及び国内第III相試験（A11301試験）では、報告名又はPTに眼内炎（endophthalmitis）が含まれる事象の発現は認められていない。

腫瘍原性

本品では正常な *hRPE65* 遺伝子を送達する運搬体として AAV2 ベクターが使用されるため、挿入変異による腫瘍形成の可能性を考慮し、腫瘍原性を重要な潜在的リスクに設定した。臨床試験全体で、45 名中 7 名 (15.6%) に腫瘍原性に関連する事象が 9 件 (大腸腺腫, 血管腫, 良性髄膜腫, 口腔乳頭腫, 化膿性肉芽腫, 胃ポリープ, 口腔線維腫, 急性骨髄性白血病, 結膜嚢胞) 報告された。A11301 試験ではデータカットオフ時点では腫瘍原性に関連する事象の報告はなかったが, 子宮付属器捻転の事象名がデータカットオフ後に卵巣嚢胞捻転 (1 名) に更新され, 本事象は腫瘍原性に関連する事象に該当すると考えられた。これは, MedDRA の多軸性により, 卵巣嚢胞捻転が Primary SOC 「生殖系および乳房障害」のみならず, 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)」にも該当することによる。

血管腫, 良性髄膜腫及び急性骨髄性白血病は承認申請時点の最新の時点で継続中であったが, その他の事象は後遺症なく消失した。いずれの事象も治験製品との関連なしと判断された。また結膜嚢胞を除き, いずれも投与手技との関連なしと判断された。腫瘍原性に関連する事象の発現時期は, 血管腫及び良性髄膜腫は発現時期不明, 結膜嚢胞は投与後約 3 ヶ月, 口腔線維腫及び化膿性肉芽腫は投与後約 10 ヶ月であった。その他の事象は長期フォローアップ期間中の報告であり, 投与から約 3 年以降に散発的に報告された。

その他の重要な潜在的リスクである「進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失」, 「宿主免疫応答」, 及び「第三者への伝播」に該当する有害事象の発現はなかった。

4 本品を使用する上で必要な医療機関及び医師の要件

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, Table 4-1 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。

Table 4-1 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 <ul style="list-style-type: none"> ・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。

細則事項

上述した医療機関及び医師の要件に加えて以下の細則事項を定める。本遺伝子治療を扱う医療機関は、その運営体制を長年に渡り維持し、国内の眼科医と連携して治療候補患者の受け入れ・評価・治療実施の責務を継続して果たせることを求める。なお、網膜硝子体学会ルクスターナ注適正使用指針策定委員会が以下の役割を担うこととする。

1. 下記①、②の体制構築を評価基準として施設の認定および検証を行う
2. 適正使用のモニタリングと指針の要時改訂を行う

① 本品の保管、調製、運搬、投与、効果判定に関して医療機関に求める体制

1. 本品を -65°C 以下で確実に保管するための、 -80°C に温度設定可能な保管用冷凍庫（設定温度の振れ幅が $\pm 15^{\circ}\text{C}$ 以内の性能）を保有すること
2. 本品の調製時に必要な垂直層流型のクラス II バイオセーフティーキャビネットを保有すること
3. 本品の網膜下投与に必要な器材を保有すること
 - 生体適合性試験による適合性が確認されている以下の器材
 - 網膜下投与カニューレ（MedOne Surgical, Inc.製の PolyTip® Cannula 25g/38g [25g x 28mm cannula with 38g (0.12mm) x 5mm tip]：カタログ番号 3219)
 - エクステンションチューブ（Eagle Labs 社製の Ocular irrigation tube 15.2 cm (6"），内径 0.8 mm，外径 1.6 mm，オス/メス ルアーロックコネクタ：カタログ番号 169-30L-6，または MedOne Surgical, Inc. 製の High pressure extension tube 15.2 cm (6"），内径 1.4 mm，外径 2.29 mm，オス/メス ルアーロックコネクタ付き PVC チューブ：カタログ番号 3243)
 - 滅菌済み 1mL シリンジ（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製の BD ルアーロック 1mL ディスポーザブルシリンジ：カタログ番号 309628)
 - 標準的な硝子体手術に必要な器材
 - 本品の調製・運搬に必要な器材
4. 効果判定に有用な FST を保有すること（推奨）

② 本品を使用する医療機関に求められる製造販売後調査に関する体制

臨床試験における日本人患者に対する本品の投与経験は非常に限られている。そのため、規制当局より本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的に、本品の製造販売後には本品が投与された全症例を対象（全例調査）とした製造販売後調査（以下、本調査。国際共同観察調査の一部として参加。本調査の概要は下記表を参照）が課せられて

いる。本調査を滞りなく実施するため、本品を使用する医療機関は以下の実施体制を整えること。

- 本調査では使用実態下における診療情報を収集すること（非介入の調査）から、日本では GPSP 省令下で特定使用成績調査として実施する。本調査の実施計画及び実施手順を遵守できる実施体制を医療機関として整え、適切に実施すること。
 - 本調査では、調査参加のための同意取得が設定されている。担当医が、患者及び（又は）代諾者に対して、本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体制を医療機関として整え、適切に実施すること。
 - 臨床試験における本品の投与経験は非常に限られているため、本調査では、調査票で収集されたデータの品質確保のために、本調査の依頼者による SDV（原資料と調査票の整合）及びモニタリングが設定されている。依頼者が SDV（原資料と調査票の整合）及びモニタリングを実施する体制を医療機関として整え、協力すること。

製造販売後調査の概要

目的	使用実態下における本品の安全性等を検討すること
調査方式	全例調査方式 [国際共同観察調査（調査名：A12401 試験）の一部として日本から参加する。日本では GPSP 省令下で特定使用成績調査として実施する]
対象患者	両アレル性 RPE65 遺伝子変異による日本人 IRD 患者
観察期間	5 年間
予定症例数	15 例（ただし、15 例を達成した場合でも 2027 年 12 月までの登録期間中は登録を継続）
主な調査項目	<安全性の検討事項> 眼圧上昇，網膜裂孔，網膜剥離，黄斑部疾患，白内障，投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症，腫瘍原性，宿主免疫応答，第三者への伝播，進行性網脈絡膜萎縮による視力喪失，妊婦又は授乳婦への投与，3 歳未満の小児への投与，長期安全性

5 本品の投与が適切と考えられる患者

5.1 禁忌・禁止に該当する事項

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。]

5.2 効能，効果又は性能に関連する使用上の注意並びに用法及び用量又は使用方法に関連した使用上の注意

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. 眼底検査，OCT，眼底自発蛍光，視野検査などの適切な眼科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。
3. 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。

5.3 安全性の観点から慎重な投与が必要な事項又は治療選択肢を考慮することが適切な事項

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ため，下記に該当する場合は，慎重に本品投与の必要性を検討すること。

1. 白内障の患者

6 本品の投与に際して留意すべき事項

6.1 使用上の注意

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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

6.2 カルタヘナ第一種使用規程について

- (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）第 4 条第 5 項の規定に基づき、第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等を含む製品である（名称：AAV2-hRPE65v2、承認番号：22-36V-0013）。以下、承認を受けた第一種使用規程に従い、適切に使用・管理・廃棄すること。

原液の保管

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旨を表示し、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。

原液の希釈液の調製及び保管

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。
3. 希釈液は、容器に入れ、漏出しない状態で保管する。

運搬

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。

患者への投与

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。

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. 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、二重袋等に厳重に封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。

(2) 感染対策

本品はアデノ随伴ウイルス 2 型のカプシドを有する非増殖性遺伝子組み換えアデノ随伴ウイルス (AAV) を含む製品であり、遺伝子組換え生物等の環境への拡散を最小限に留めるため、製造販売業者が作成する本品の適正使用に関する資材「適正にお使い頂くために」に沿って対応すること。特に、患者の排泄物（涙液、鼻水等）等を直接取り扱う者に対して、適切な取扱いを指導することに留意すること。

6.3 インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングについて

本品の使用に際して、患者又は代諾者からインフォームドコンセントをとらなければならない。本品の対象者は幼児・小児も含むことから、患者本人の理解力に応じてインフォームドコンセントを取得することが望ましい。本人に代わって投与の実施を承諾することのできる立場にある者の代諾を得る必要がある場合は、当該患者の最善の利益を十分に考慮すべきである。また、必要に応じて投与前並びに投与後継続的に家族／代諾者や患者本人の理解に合わせて遺伝カウンセリングを実施する。患者及びその家族／代諾者は治療を受ける権利とともにそれを拒否する権利も有しており、いずれも尊重されなければならない。

なお、本治療に関する遺伝カウンセリングとは別に、遺伝学的検査の実施に際しては「遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン」を参考に適切な遺伝カウンセリングを行うこと（池田ら. 2022）。

6.3.1 実施時期、対象者、及び主な内容

インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリングは、Table 6-1 に従い実施する。

Table 6-1 実施時期、対象者、及び主な説明内容について

実施時期	対象者	主な内容
1 本品投与前（インフォームドコンセント及び遺伝カウンセリング）	患者、又は代諾者	治療説明並びに遺伝カウンセリングを実施し、インフォームドコンセントを取得する。その際、遺伝子治療の目的、方法、内容（メリット及びデメリット）、特に治療限界、実施にあたっての医療上の留意点、副作用、及び長期的フォローアップの必要性等に関して説明を行う。
2 本品投与直後（遺伝カウンセリング）	患者、又は代諾者	上記の理解を再度促す。特に、遺伝様式や今後の定期的なフォローアップの必要性について重点を置き説明する。
3 本品投与後	患者、又は代諾者	上記の理解を適時促す。患者が幼児・小児の場合、患者に合わせた言葉を用いて実施した治療に関する説明や引き続き必要となるフォローアップについての説明を行う。患者本人が状況を受け入れるためにも、できる限り早期から継続的に実施することが望ましい。必要に応じて、遺伝カウンセリング専門職（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）が公認心理士、臨床心理士等の児童心理の専門職と連携して患者本人の成長段階に応じて実施する。

6.3.2 実施時の留意点

- 遺伝カウンセリングの内容について、記載内容がプライバシー等を損なうおそれがある場合には、通常の診療録とは切り離して記載・保存する等、慎重な対応が求められる。
- 遺伝子治療における遺伝カウンセリングにおいても、遺伝カウンセリングは、情報提供だけでなく、患者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、IRDの診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）が協力し、チーム医療として実施することが望ましい。

- 遺伝子治療の効果、予後は多彩である。本品の使用にあたっては、これらに十分留意しなければならない。
- 説明は口頭に加えて、項目ごとに文書を用いて行い、遺漏なきように努める。
- 疾患や治療の説明は患者及び代諾者にとって理解しやすい言葉で説明されなければならない。
- 遺伝子治療後の長期フォローアップと適時のカウンセリングは不可欠であり、当該患者が幼児・小児の場合は本人の成長に合わせて経時的に続け、該当患者本人に治療や疾患の理解と受容を促す必要がある。また、必要に応じて、精神的、社会的支援を含めた、医療・福祉面での対応が図られるべきである。
- 遺伝子治療・カウンセリングで得られた個人情報や直接カウンセリングにあたった者により、守秘義務に従って管理され、それを本人とその代諾者以外に伝えてはならない。とりわけ、何らかの差別に利用されることのないように慎重、かつ特別な配慮が要求される。

7 経過観察に際して留意すべき事項

本品の投与施設数は限られることが想定され、患者の居住する地域が投与施設から遠方となる場合が想定される。そのような場合においても、本品投与患者においては、居住する地域での有害事象への対応、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）、製造販売後調査による長期観察などを考慮し、適切な経過観察を行うことが求められる。したがって、投与施設での継続的な経過観察が難しい場合、以下のすべてを満たす施設において、投与施設および近隣病院とも連携を取った上で居住地域における経過観察を行うことが望ましい。

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する医師が配置されていること。具体的には、Table 7-1 の(a)~(d)のすべてに該当する医師が担当診療科の主治医として1名配置されていること。

Table 7-1 投与施設以外で経過観察を担当する主治医に関する要件

(a)	日本眼科学会認定眼科専門医であること
(b)	IRD 患者を診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)	患者の診療において他施設と連携する場合、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
(d)	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する適切な説明及び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。

2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. FST 等を用いた適切な治療効果判定を実施できること。

8 本品の主な副作用のマネジメント

白内障

硝子体手術後には一過性に白内障が出現することがある。そのため治療後の白内障に対してはしばらく経過観察するが、不可逆的な白内障を生じて視力が低下したと判断された場合には、白内障手術を考慮する。

眼圧上昇

軽度の眼圧上昇であれば自然回復することが多い。重篤な眼圧上昇がみられた場合には、点眼薬、内服剤、あるいは点滴などで適切な降圧治療を行う。

黄斑部疾患

本品の投与後に黄斑円孔が発生し、しばらく経過観察しても自然閉鎖しない場合には硝子体手術を考慮する。また本品の投与後に手術操作や炎症などにより黄斑部に障害がみられた場合には必要に応じて消炎剤の投与などの処置を行う。

網膜裂孔

本品の投与後に網膜裂孔がみられた場合には、必要に応じてレーザー光凝固術等の処置を行う。

網膜剥離

本品投与後の網膜剥離に対しては、硝子体手術等により治療を行う。

投与手技に関連する眼内炎又は眼内感染症

本品投与後に細菌性眼内炎が疑われた場合には、眼内液を培養するとともに抗生物質による治療を行い、重篤な場合には硝子体手術を併用する。非感染性の眼内炎が疑われる場合には、消炎剤の点眼、ステロイドのテノン嚢下注射あるいは全身投与で治療を行う。

網脈絡膜萎縮

本品投与後に進行性の網脈絡膜萎縮がみられることがあるが、これに関しては注意深く経過観察を行う。網脈絡膜萎縮に対する有効な治療は報告されていない。

9 参考文献

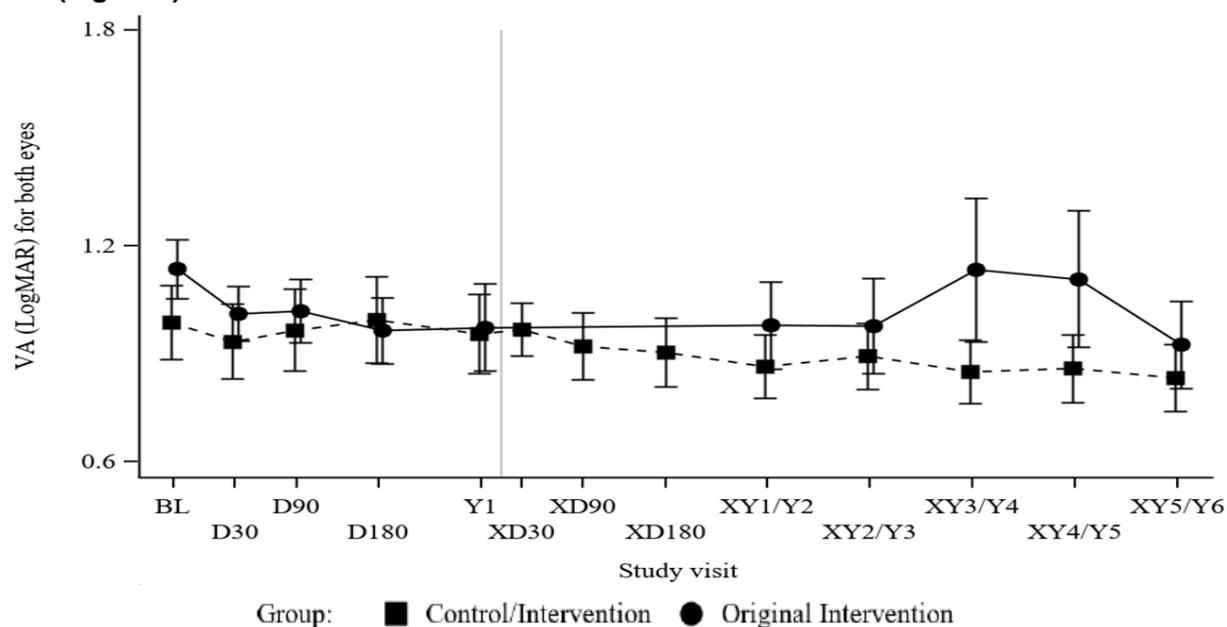
- Bittner AK, Gould JM, Rosenfarb A, et al. (2014) A pilot study of an acupuncture protocol to improve visual function in retinitis pigmentosa patients. *Clin Exp Optom*; 97(3):240-7.
- Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. (2019) The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol*; 199:58-70.
- Klein M and Birch DG (2009) Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST). *Doc Ophthalmol*; 119(3):217-24.
- Stingl K, Stingl K, Schwartz H, et al. (2023) Full-field scotopic threshold improvement after voretigene neparvovec-rzyl treatment correlates with chorioretinal atrophy. *Ophthalmology*. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.02.015.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. (2017) Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*; 390(10097):849-60.
- 池田康博, 堀田喜裕, 近藤寛之ら. (2022) 遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 (研究代表者:坂本泰二) 網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ. https://www.jrvs.jp/guideline/ird_rd_guideline.pdf

10 付録

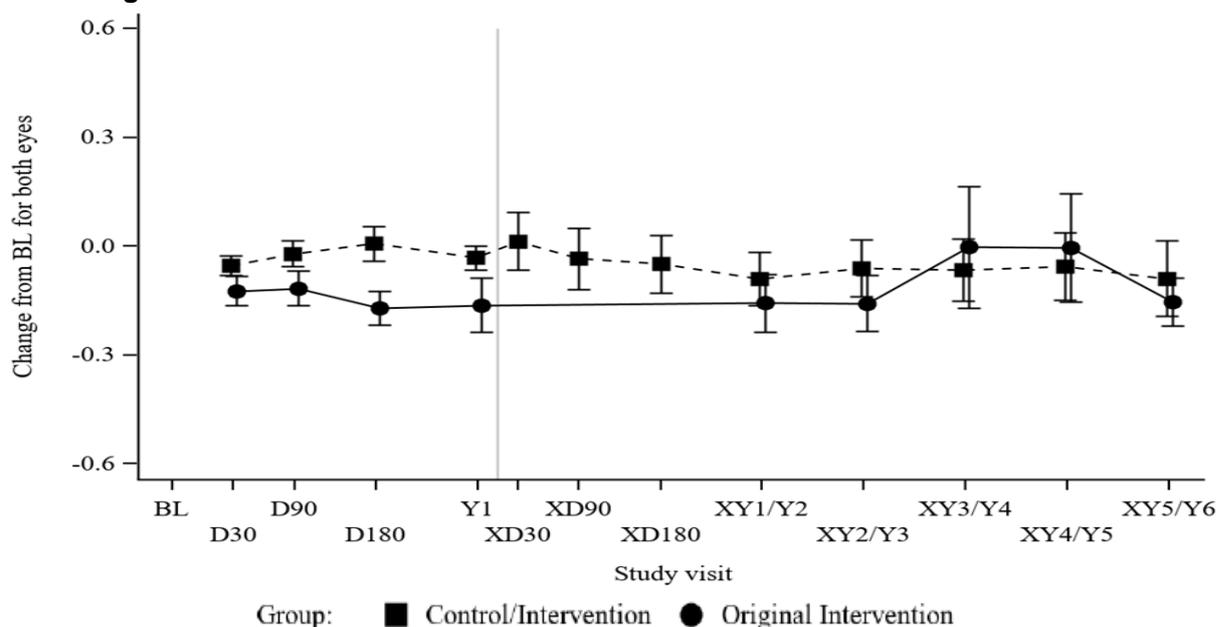
10.1 301 試験の有効性に関する Figures

Figure 10-1 視力（両眼平均）の推移（301/302 試験, mITT, Holladay スケール）

VA (logMAR)



VA change from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.3.2.1

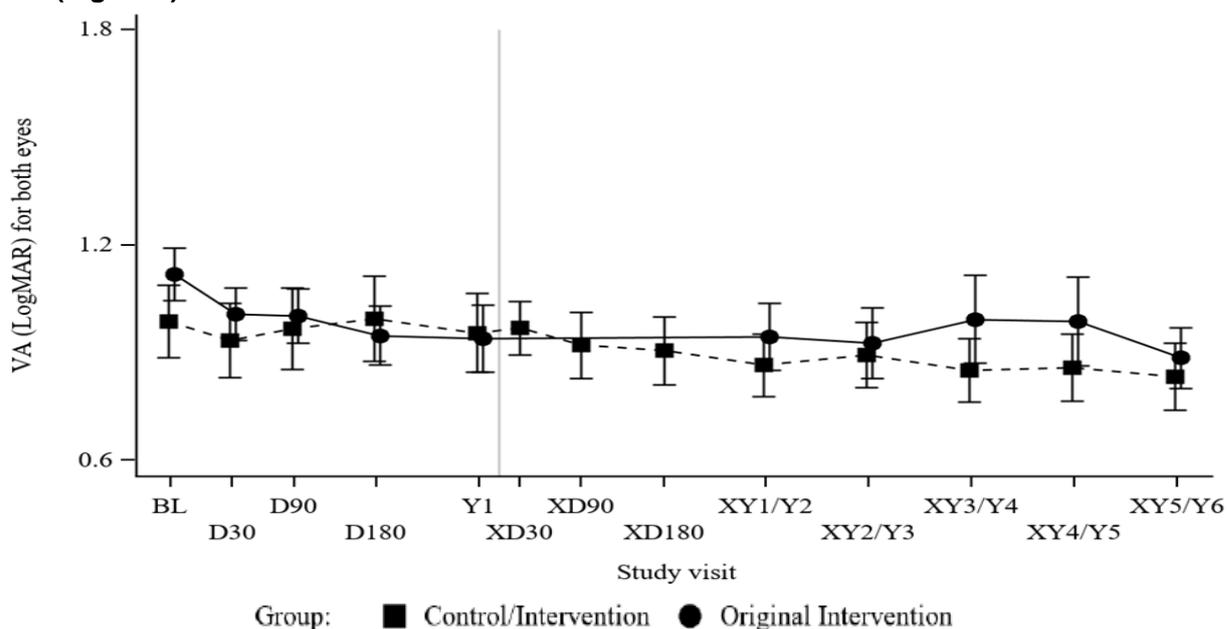
BL = baseline; D = day; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; VA = Visual acuity; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean \pm SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For subjects with off-chart VA results, the Holladay off-chart scale was used. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.

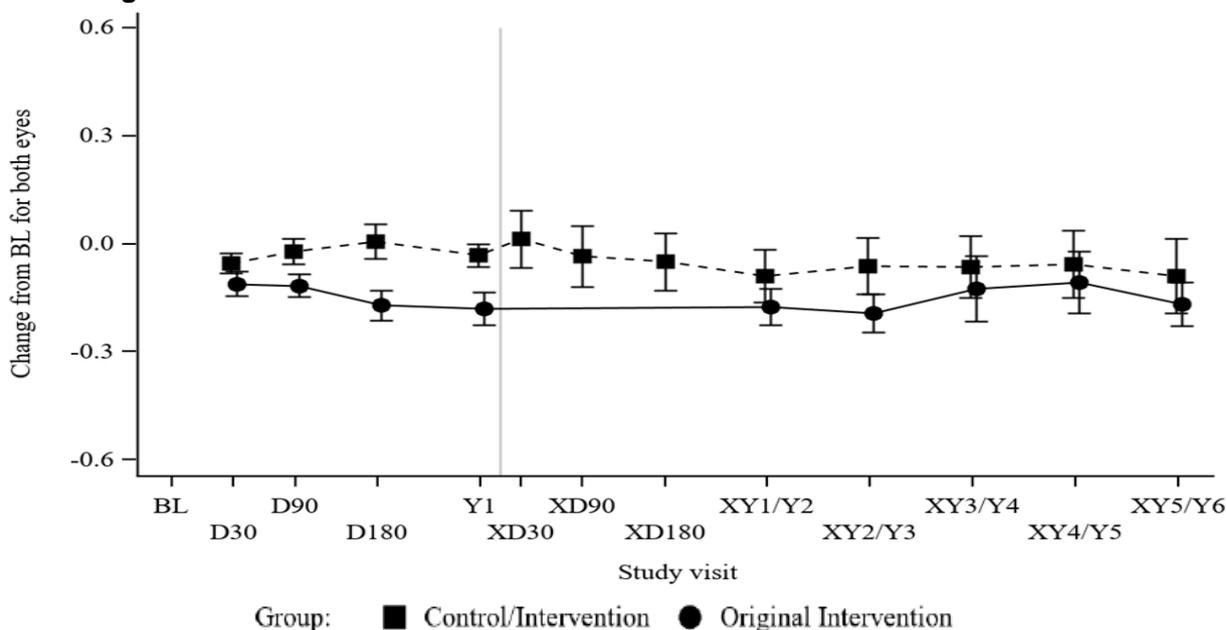
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

Figure 10-2 視力（両眼平均）の推移（301/302 試験, mITT, Lange スケール）

VA (logMAR)



VA change from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.3.2.7

BL = baseline; D = day; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; mITT = modified intent to treat;

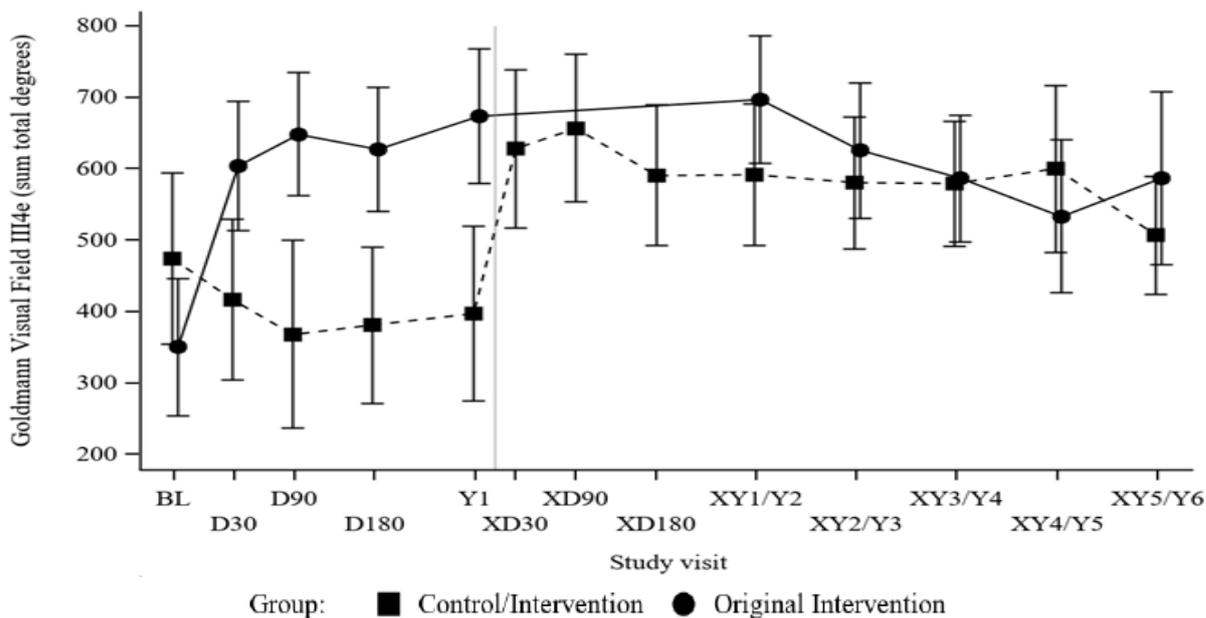
SE = standard error; VA = Visual acuity; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean \pm SE. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For subjects with off-chart VA results, the Lange off-chart scale was used. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.

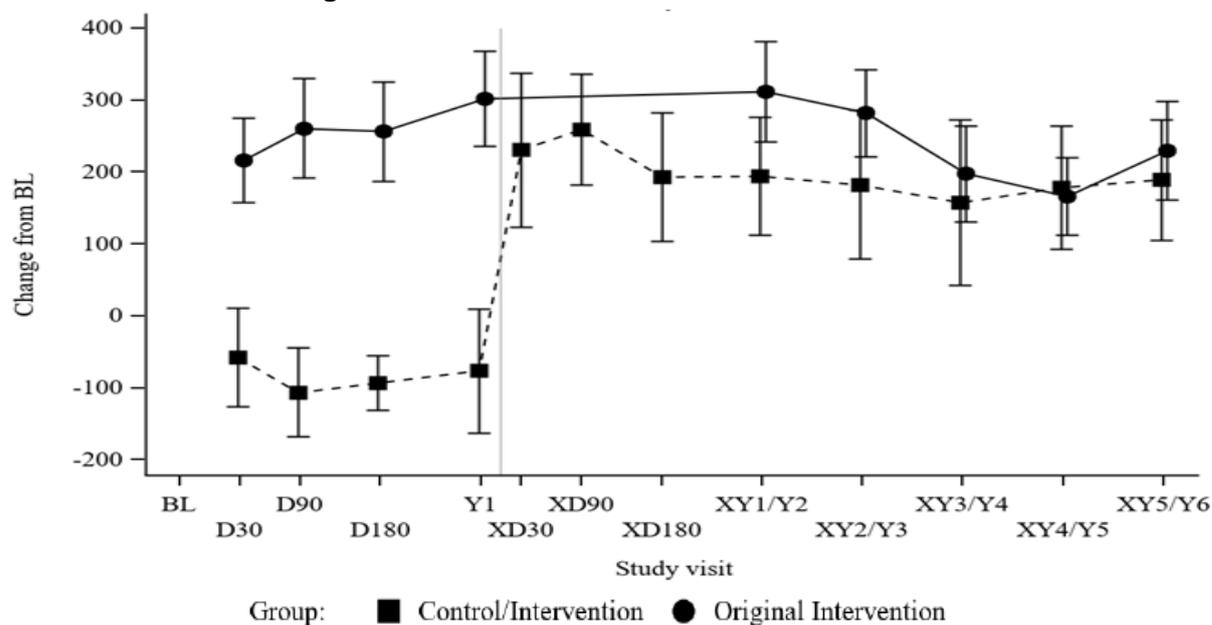
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

Figure 10-3 Goldmann 視野計 (視標 : III4e) で測定した動的視野の推移 (301/302 試験, mITT)

Goldmann VF III4e (Sum total degrees)



Goldmann VF III4e change from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.6.2.2

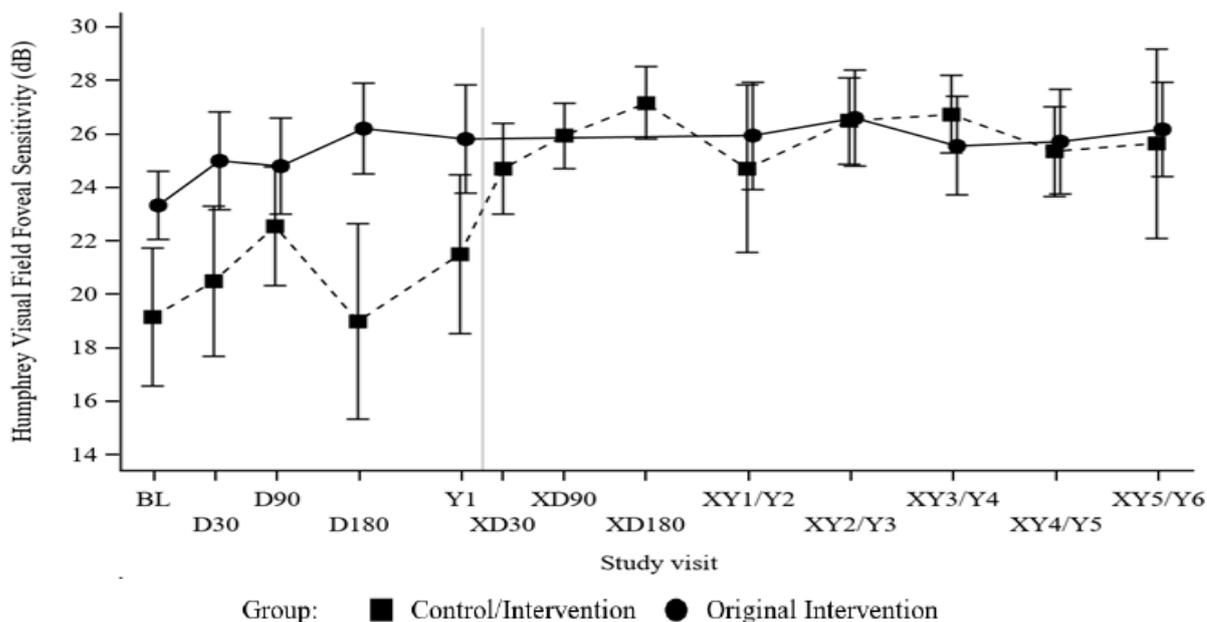
BL = baseline; D = day; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean \pm SE in sum total degrees. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.

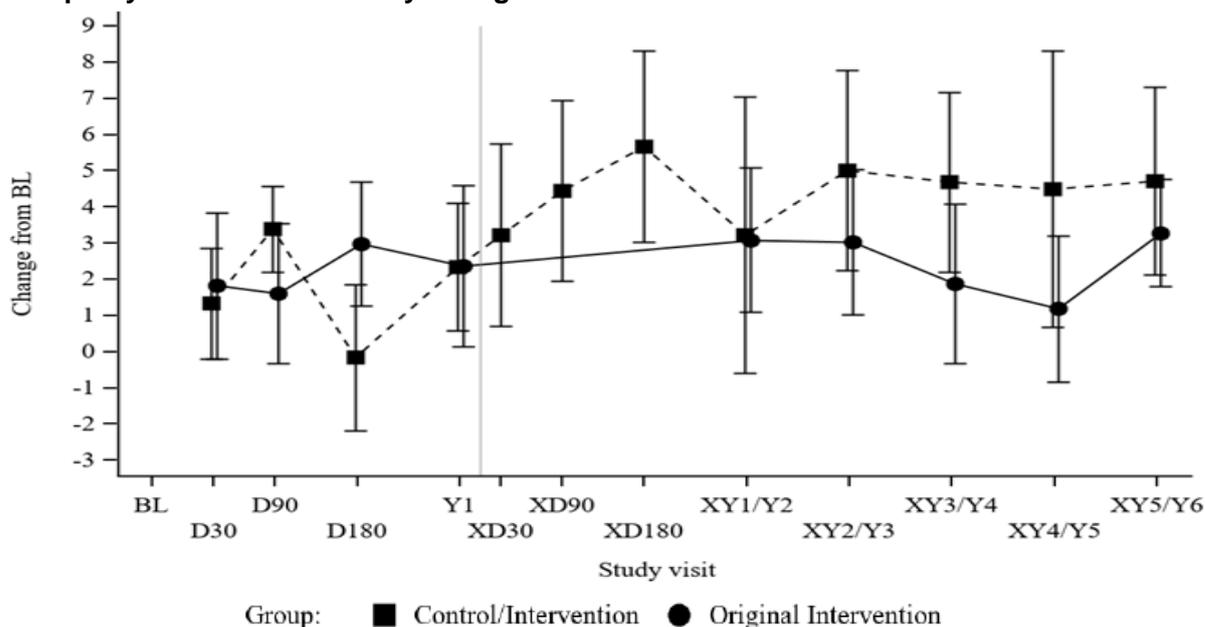
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

Figure 10-4 Humphrey 自動視野計で測定した中心窩感度の推移 (301/302 試験, mITT)

Humphrey VF foveal sensitivity (dB)



Humphrey VF foveal sensitivity change from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.6.2.3

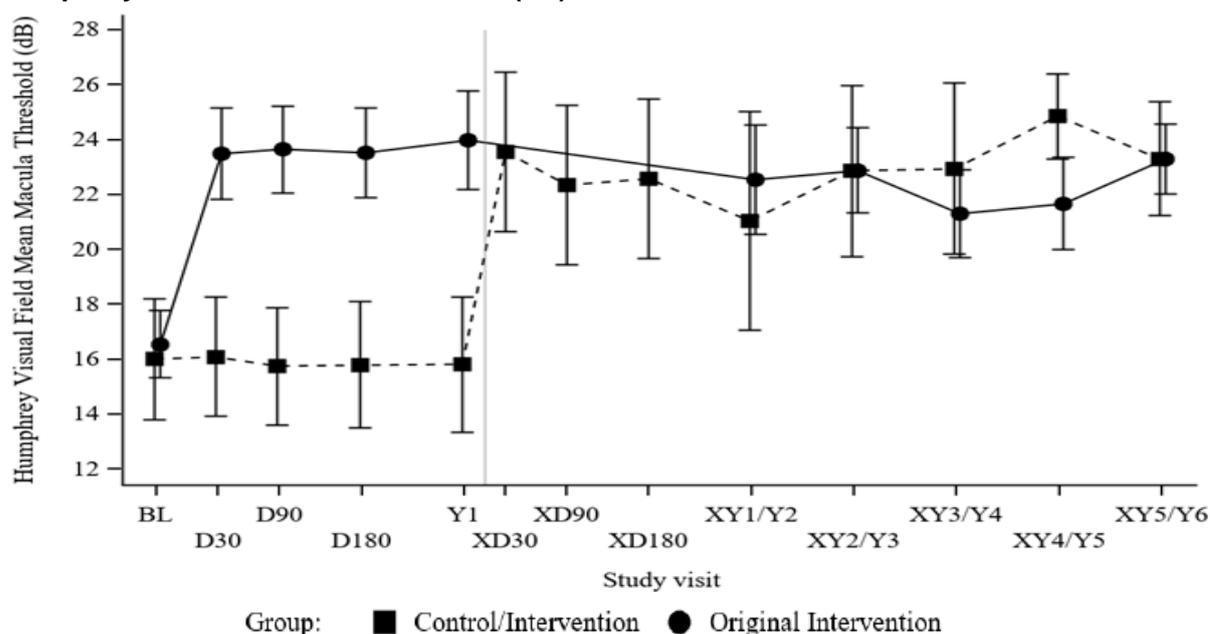
BL = baseline; D = day; dB = decibels; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean \pm SE in dB. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.

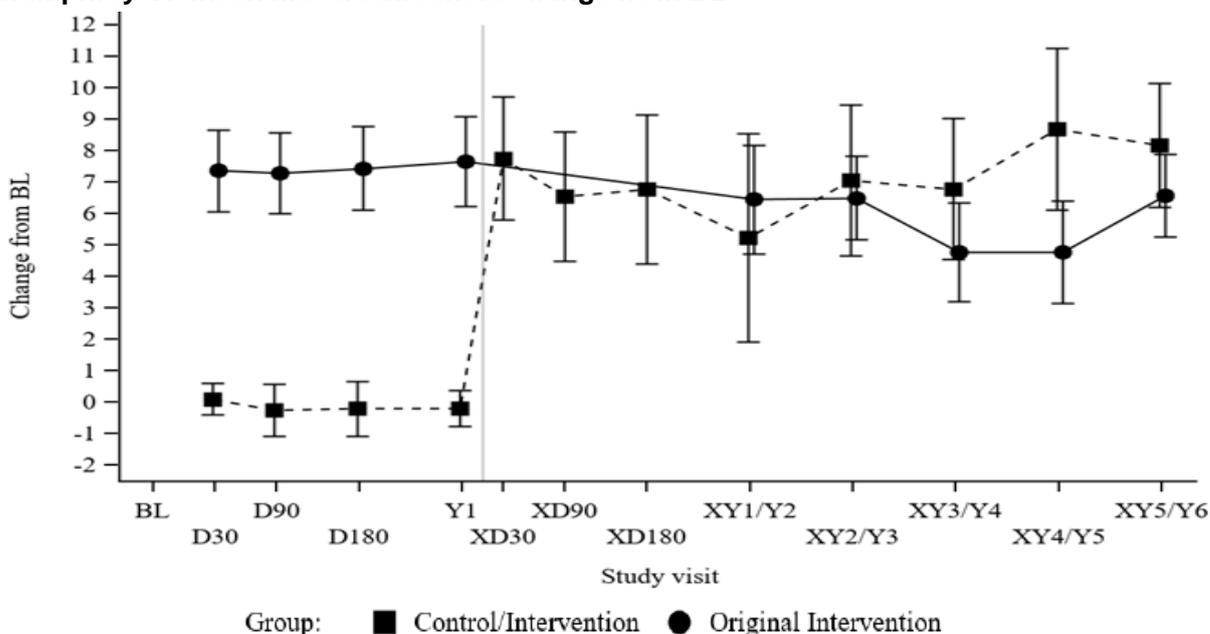
■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

Figure 10-5 Humphrey 自動視野計で測定した黄斑閾値の推移 (301/302 試験, mITT)

Humphrey VF mean macula threshold (dB)



Humphrey VF mean macula threshold change from BL



Source : 5.3.5.1-1-301 試験 CSR ad-Figure 14.2.6.2.4

BL = baseline; D = day; dB = decibels; mITT = modified intent to treat; SE = standard error; X = crossover; Y = year.

Note : Data presented as mean \pm SE in dB. Figure presents only timepoints where at least 80% of mITT subjects in either treatment group have observations. For Control/Intervention, the change is relative to injection baseline after Year 1.

■ : 対照/介入群, ● : Original 介入群

日本網膜硝子体学会 ルクスターナ注 適正使用指針策定委員会

池田 康博 (宮崎大学医学部感覚運動医学講座眼科学分野)
井上 真 (杏林大学医学部眼科学講座)
近藤 寛之 (産業医科大学医学部医学科眼科学)
近藤 峰生 (三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学)
辻川 明孝 (京都大学大学院医学研究科眼科学)
西口 康二 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻眼科学)
堀田 喜裕 (浜松医科大学医学部眼科学講座)

問合先 : 鹿児島大学医学部 眼科学教室内 日本網膜硝子体学会事務局
〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

利益相反 : 日本眼科学会が定める利益相反基準 : なし